

TIP BİLİMLERİNDE FARKLI BAKIŞLAR



EDİTÖRLER:

Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK
Dr. Öğr. Üyesi Müslüm TOPTAN

YAZARLAR:

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU
Prof. Dr. Kemal Kaan TEKİNŞEN
Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR
Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK
Doç. Dr. Aliye ÖZENOĞLU
Doç. Dr. Fatma Füsün UYSAL
Doç. Dr. Mehmet TEKİN
Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR
Dr. Öğr. Üyesi A. Ezgi TELLİ
Dr. Öğr. Üyesi Ali Erdal GÜNEŞ
Dr. Öğr. Üyesi Adnan AYAN
Dr. Öğr. Üyesi Hidayet TUTUN

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Feda ARAL
Dr. Öğr. Üyesi İlnur AYTEKİN ÇELİK
Dr. Öğr. Üyesi Müslüm TOPTAN
Dr. Öğr. Üyesi Nermin DEMİRKOL
Dr. Öğr. Üyesi Nihat TELLİ
Dr. Öğr. Üyesi Suat ÇAKINA
Dr. Öğr. Üyesi Zehra BATU
Dr. Öğr. Gör. Şamil ÖZTÜRK
Öğ. Gör. İlhan ÖZDEMİR
Öğr. Gör. Ömer GÖÇ
Öğr. Gör. Yasin AKKEMİK
Uzm. Dr. Ayhan TABUR

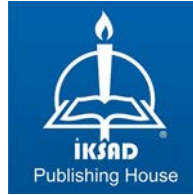
TIP BİLİMLERİNDE FARKLI BAKIŞLAR

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK
Dr. Öğr. Üyesi Müslüm TOPTAN

YAZARLAR

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU
Prof. Dr. Kemal Kaan TEKİNŞEN
Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR
Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK
Doç. Dr. Aliye ÖZENOĞLU
Doç. Dr. Fatma Füsün UYSAL
Doç. Dr. Mehmet TEKİN
Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR
Dr. Öğr. Üyesi A. Ezgi TELLİ
Dr. Öğr. Üyesi Ali Erdal GÜNEŞ
Dr. Öğr. Üyesi Adnan AYAN
Dr. Öğr. Üyesi Hidayet TUTUN
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Feda ARAL
Dr. Öğr. Üyesi İlknur AYTEKİN ÇELİK
Dr. Öğr. Üyesi Müslüm TOPTAN
Dr. Öğr. Üyesi Nermin DEMİRKOL
Dr. Öğr. Üyesi Nihat TELLİ
Dr. Öğr. Üyesi Suat ÇAKINA
Dr. Öğr. Üyesi Zehra BATU
Dr. Öğr. Gör. Şamil ÖZTÜRK
Öğ. Gör. İlhan ÖZDEMİR
Öğr. Gör. Ömer GÖÇ
Öğr. Gör. Yasin AKKEMİK
Uzm. Dr. Ayhan TABUR



Copyright © 2019 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
distributed, or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording, or other electronic or
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution Of Economic
Development And Social
Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TURKEY TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

kongreiksad@gmail.com

www.iksad.net

www.iksad.org.tr

www.iksadkongre.org

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2019©

ISBN: 978-605-7695-74-1

Cover Design: İbrahim Kaya

October / 2019

Ankara / Turkey

Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN

ÖNSÖZ

Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK
Dr. Öğr. Üyesi Müslüm TOPTAN

1 - 2

BÖLÜM 1

SAĞLIKTA VE HASTALIKTA NİTRİK OKSİT (NO)

Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR

3 - 20

BÖLÜM 2

KULLANILMIŞ İZOPROPİL ALKOL KAPLARINDA OLUŞAN İŞ KAZALARI VE ÖRNEK BİR VAKA

Doç. Dr. Fatma Füsun UYSAL
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Feda ARAL

21- 31

BÖLÜM 3

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN GÖZ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Doç. Dr. Mehmet TEKİN
Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK

33 - 45

BÖLÜM 4

HOMOSİSTEİN

Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR

47 - 62

BÖLÜM 5

PTERJİUM VE GÜNCEL TEDAVİSİ

Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK
Doç. Dr. Mehmet TEKİN
Dr. Öğr. Üyesi Müslüm TOPTAN

63 - 86

BÖLÜM 6

GLOKOM CERRAHİSİ VE YARA İYİLEŞMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Müslüm TOPTAN
Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK
Öğr. Gör. Ömer GÖÇ

87 - 110

BÖLÜM 7

GÖĞÜS DUVARI KONDROSARKOMLARI

Dr. Öğr. Üyesi İlknur AYTEKİN ÇELİK

111 - 118

BÖLÜM 8

KİST HİDATİK (Kistik Kinokozis)

Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR

119 - 136

BÖLÜM 9

İNME ve BESLENME

Dr. Öğr. Üyesi Zehra BATU

137 - 160

BÖLÜM 10

İNFERİLİTE HASTALARDA UYGULANAN KLASİK IVF VE ICSI YÖNTEMLERİNİN FERTİLİZASYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öğ. Gör. İlhan ÖZDEMİR
Dr. Öğ. Gör. Şamil ÖZTÜRK
Dr. Öğr. Üyesi Suat ÇAKINA

161 - 188

BÖLÜM 11

NÖROGELİŞİMSEL VE NÖROPSİKİYATRİK BOZUKLUKLARDA BAĞIRSAK MİKROBİOTASININ ROLÜ

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU

189 - 271

BÖLÜM 12

PERİNATAL ASFİKSİ DE AMPLİTÜD-ENTEGRE ELEKTROENSEFALOGRAFİ'NİN ÖNEMİ

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ

273 - 284

BÖLÜM 13

TÜRKİYE'DE ANTELMİNTİK ETKİLİ BİTKİLER

Dr. Öğr. Üyesi Hidayet TUTUN

Dr. Öğr. Üyesi Adnan AYAN

285 - 313

BÖLÜM 14

HAYVANSAL KAYNAKLI BESİNLERDE BİYOAKTİF BİLEŞENLER

Dr. Öğr. Üyesi A. Ezgi TELLİ

Dr. Öğr. Üyesi Nihat TELLİ

315 - 330

BÖLÜM 15

FERMENTE GIDALARDA TOKSİNLERİN GÖRÜLME SIKLIĞI VE ÖNLEME METODLARI

Öğr. Gör. Yasin AKKEMİK

Prof. Dr. Kemal Kaan TEKİNŞEN

331 - 354

BÖLÜM 16

ÇOCUK VE ERGENLERDE YEME BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU

355 - 431

BÖLÜM 17

DALIŞI ETKİLEYEN TEHLİKELİ DENİZ CANLILARI

Dr. Öğ. Üyesi Ali Erdal GÜNEŞ

433 - 451

BÖLÜM 18

DİŞ HEKİMLİĞİNDE GELENEKSEL TAM SERAMİK VE CAD/CAM SİSTEMLERİ

Dr. Öğr. Üyesi. Nermin DEMİRKOL

453 - 482

BÖLÜM 19

ACİL SAĞLIK HİZMETLERİNDE İNOVASYON

Uzm. Dr. Ayhan TABUR

483 - 502

ÖNSÖZ

Multidisipliner alanında yapılan çalışmalar 21. yüzyılda dünyada ve Türkiye’de önemi daha da artan ve desteklenen çalışmaların başında gelmektedir. Bu bağlamda dünyada birçok üniversitede multidisipliner programlar açılmış, toplantılar yapılmış, kitaplar yayınlanmaya başlanmıştır. Bunun doğal bir sonucu olarak dünyanın önde gelen ülkelerinde ve Türkiye’de farklı konular üzerinde çalışan bilim insanlarının bu konuları ortak bir alanda paylaştıkları her geçen gün artmaktadır. Özellikle sağlık alanındaki hızlı gelişmeler, değişimler düşünüldüğünde ilerleyen süreçte bu tarz farklı alanlardaki çalışmaların beraber yapılması daha önem kazanmaktadır. Ancak ülkemizde bu tür çalışmaların yeterli düzeyde olmadığı görülmektedir. Amacımız farklı alanlardaki konularla ortak bir çalışma yapıp ve insanlığa yeni ufuklar açabilme isteğimizdeki bir küçük adımdır. Bu bağlamda farklı alanda çalışan bilim adamlarının ortak bir kitap yayınlama çabası önem kazanmaktadır. Kitabımızda emeği geçen tüm bilim insanlarına teşekkür ediyor, her türlü desteği veren İKSAD yayınevine şükranlarımızı sunuyoruz.

Nitelikli çalışmaların konu edildiği, farklı alanlardaki çeşitliliği ile zenginleşen kitabımızın bilim dünyasına ilham kaynağı olmasını temenni etmekteyiz.

Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK
Dr. Öğr. Üyesi Müslüm TOPTAN

BÖLÜM 1:
SAĞLIKTA VE HASTALIKTA NİTRİK OKSİT (NO)

Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR¹

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Şanlıurfa, nihayetmehmet@yahoo.com

GİRİŞ

İlk olarak 1980 de Furchgott ve Zawadzki tarafından gösterilen, renksiz bir gazdır havadaki NO kısa sürede O₂ ile oksitlenerek NO₂ ye dönüşür ve dokular için oldukça zararlı bir bileşiktir NO[•] kolayca hücrelere geçer, aynı zamanda çiftlenmemiş elektron bir radikal molekül olur, düşük konsantrasyonda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol alır, düşük konsantrasyonda O₂'e nezararı Hb ne 3000 kat affiniteyle bağlanır ve NO₃ oksitlenerek etkisizleşir (1). Çok labil bir vazodilatör otakoiddir. Nitrik oksit (NO), yağda çözünen, hücre zarından kolaylıkla geçebilen, yarılanma ömrü bir kaç saniye olan, kimyasal etkinliği çok yüksek bir moleküldür (2). İlk kez damar endotel hücrelerinden salıverilerek vazodilatasyona neden olduğu ve çeşitli kimyasal ve fiziksel etkenler tarafından endotelden EDRF (Endotelial Driving Relasing Factor) salıverildiği bulunmuştur, kimyasal yapısının nitrik oksit olduğu gösterilmiştir (3). Bu yönde yapılan araştırmalarda NO'nun sinir sistemi, dolaşım sistemi, solunum sistemi, sindirim sistemi, kardiyovasküler sistem, genital sistem ve immun sistem gibi pek çok sistemde önemli fonksiyonlarının olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (3-5).

Nitrik Oksitin Kimyasal Özellikleri ve Metabolizması

Nitrik oksit, atmosferde yaygın bulunan azot (N) ve oksijen (O) gazlarının bileşimiyle oluşan azot monoksit yapısında bir gazdır. Molekül ağırlığının düşük ve yağda çözünürlüğünün iyi olması nedeniyle hücre zarından kolaylıkla geçebilmektedir. Paylaşılmamış elektronu ile oksijen, oksijen radikalleri; demir, bakır, kobalt ve manganez gibi metallerle hızlı reaksiyona girer (1-5).

Nitrik oksit birçok hücrede enzimatik olarak L-arjinin aminoasidinden sentezlenmektedir (6-9). L-arjininden NO sentezi iki basamakta olup birinci basamakta L-arjininin bir molekülü ara ürün olan NG-hidroksil-L-arjinin oluşturmak için oksitlendirilir. Bu reaksiyonun gerçekleşmesi için nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) ve oksijen gereklidir (10). İkinci basamakta NG-hidroksil-L-arjinin bir basamak daha oksitlenerek bir molekül L-sitrülin ve NO oluşturmaktadır (11).

Nitrik Oksit, serbest radikaller ve nörotoksisite

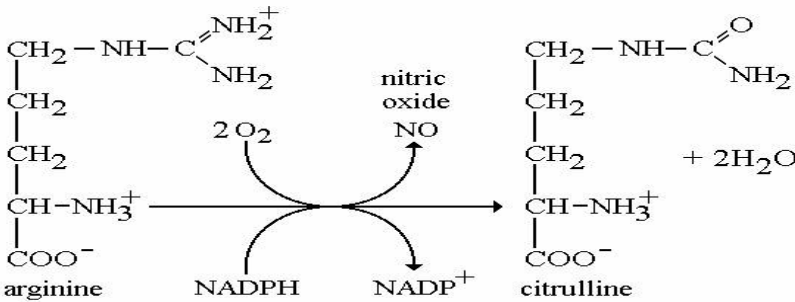
NO, bir serbest radikaldir. Bu nedenle birçok biyolojik sistemde, süperoksit gibi hücre içi içerikle reaktive olmasına bağlı olarak kısa yarılanma ömrüne sahiptir. NO ve süperoksit arasındaki reaksiyon, oldukça sitotoksik olan peroksinitrit anyon oluşumuna yol açar (12). Peroksinitrit anyon oluşumu MSS’de nörotoksisitenin patofizyolojisinde önemlidir. Kortikal hücre kültürlerinde glutamat reseptörlerinden öncelikli olarak N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin 5 dakika kadar kısa bir süre uyarılması, 24 saat sonra hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu gecikmiş nörotoksisite Ca^{++} ve NO ile ilişkilidir. Kortikal hücre kültürlerine NOS enzim inhibitörlerinin eklenmesi ya da bu kültürlerden L-arjinin’in çekilmesi yolu ile gecikmiş nörotoksisite engellenebilir (13-15).

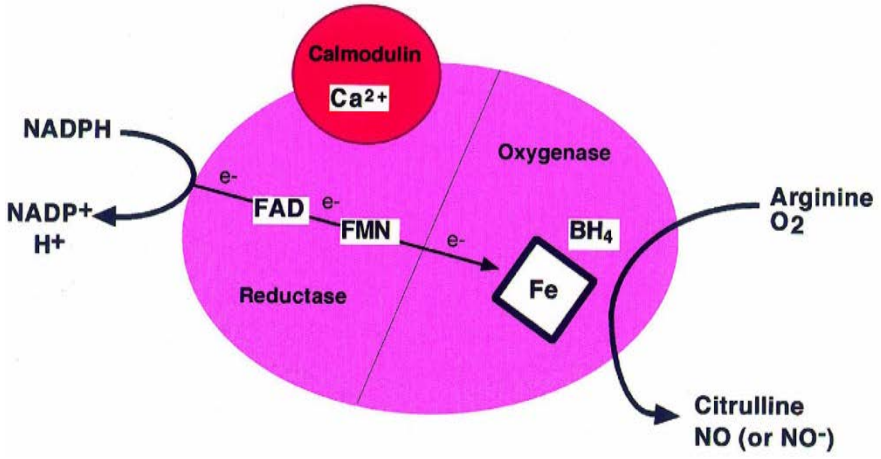
Nitrik Oksitin Bulunduğu Besinler

Nitrik oksit, en fazla balık ve diğer hayvansal ürünler başta olmak üzere; fasulye, soya gibi baklagiller; yulaf, buğday gibi tahıllar ile fındık, ceviz gibi sert kabuklu yemişlerde bulunmaktadır (16).

Nitrik Oksitin Sentezi

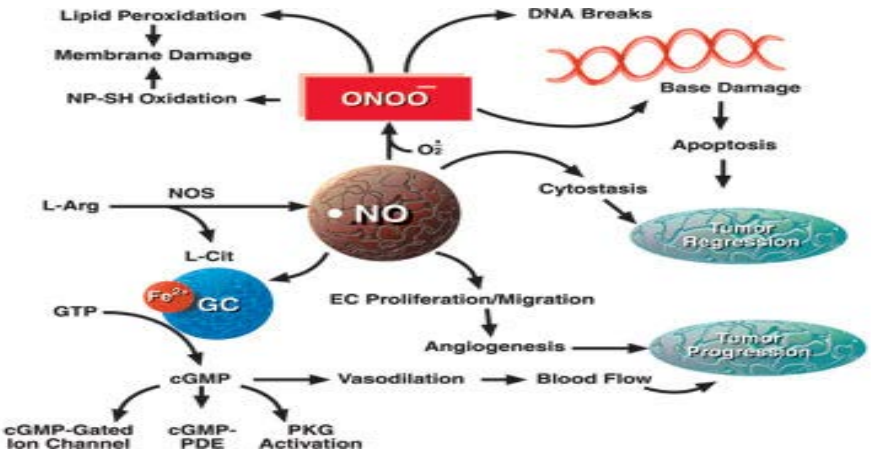
NO arginin ve oksijeni, sitrullin ve NO'e çeviren bir reaksiyonda nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından oluşturulur. Nitrik oksit (NO), nitrojen ve oksijenin her birinin bir atomundan oluşmuş bir moleküldür (6). NO oldukça reaktif, yanlanma ömrü 2-30 sn olan radikal bir molekül olup, sinyal iletdikten sonra spontan olarak nitrite dönüşür. NO sentezi FAD, FMN, NADPH, tetrahidrobiopterin ve hem çeşitli kofaktörler yardımıyla elektron transferini yapar (3,4). NO bazı etkilerini demir ihtiva eden enzimlere bağlanıp, enzimleri ya aktive ya da inhibe ederek gösterir, NO guanilat siklazın hem grubundaki demire bağlandığı zaman enzim aktive olur ve hücrede cGMP artışı ile hücresel olaylar aktive edilir (6,7). L-argininin endotel kökenli NO prekürsörü metillenmiş argininler olan L-mono metil arginin(L-NMMA) ile asimetrik dimetil arginin(ADMA) nitrik oksit sentazı inhibe etmektedirler.





Sentez için moleküler oksijen, NADPH, FAD, FMN, tetrahidrobiopterin, Ca^{+2} , hem kompleksi ve tiyol gibi çeşitli kofaktörlere ihtiyaç vardır (10-12).

Süperoksit-NO Reaksiyonu. NO'nun süperoksiti inaktive eden bir antioksidan olmasında, yanı sıra peroksinitrit gibi radikaller üretmesinden kaynaklanmaktadır (1-3).



Nitrik Oksit sentaz (NOS) üç izoformu vardır:

1. Endotelial NOS (eNOS) **Kalsiyum bağımlı:** Damar endotel hücrelerinde bulunur. eNOS, aktivitesi için kalsiyuma (Ca^{++}) ve hücre içerisinde kalsiyum bağlayıcı bir protein olan kalmoduline gereksinim duyar (1-5).
2. Nöronal NOS (nNOS) **Kalsiyum bağımlı:** Merkez ve periferik sinir sistemi hücrelerine özgüdür. eNOS gibi nNOS da etki gösterebilmesi için Ca^{++} /kalmodulin kompleksine gereksinim duyar. eNOS ve nNOS enzimlerine, cNOS (konstitütif NOS) enzimleri de denir (5).
3. İndüklenebilir NOS(iNOS) **Kalsiyumdan bağımsız;** makrofaj hücrelerinde bulunur. eNOS ve nNOS'tan farklı olarak iNOS aktivitesi için kalsiyuma gereksinim duymaz (1,3,17).
 Ca^{+2} bağımlı endotelial ve nöronal NOS etkisiyle, sürekli az miktarda NO sentezlenir:

1. Konstitütif NOS, (cNOS) Bu izoenzim özellikle damar endoteli, idrar yolu dokuları, periferik ve santral sinir sistemi gibi dokularda lokalize olmuştur, ancak aktif değildir. Hücre iç Ca^{++} arttığında kalmodulinle birleşerek NOS aktif olur ve NOS sentezi gerçekleşir. Enzim Ca^{+2} bağımlı olduğu için konstitütif NO olarak sınıflandırılır (1,3).
2. İndüklenebilir NOS ; iNOS: cNOS aksine hücre içinde bulunmaz özellikle makrofaj damar endotelinde sentezlenir. Spesifik sitokinlerle aktivasyonu, (bakteri, Parazit, tömür Hüc.) lipopolisakritle uyarılarak Sitotosik etki meydana gelir.

İndüksiyon sonrası NO sentezi günlerce devam eder ve hücre harabiyetine neden olur (6).

Fizyolojik NO ve Sağlıktaki Rolü

NO[·]'in yarı ömrü 3-5 saniye kadardır, hızla nitrit (NO₂) ve nitrata (NO₃) okside olduğundan, düşük konsantrasyonda, önemli fizyolojik işlevlerde rol almaktadır (6,18).

Ca²⁺bağımlı olmayan indüklenebilir NOS, makrofaj, miyosit, düz kas hücreleri ve hepatositlerde NO[·] üretimini katalizler (19).

Nitrik oksitin tüm vücutta çok farklı etkileri bulunmaktadır. Bu molekül, özellikle sistemik dolaşımında ve lokal olarak kalp, beyin, karaciğerde damar düz kaslarının gevşemesine yol açarak kan akışı ve basıncının ayarlanmasını sağlamaktadır (20). İmmunomodülatör, antimikrobiyel ve tümörisidal etkisi ile de immün sisteminin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (11,21).

İmmünohistokimyasal yapılan çalışmalarda beyin dışındaki nöronlarda nNOS varlığı belirlenirken, bunlardan NO sentezlendiği kanıtlanmıştır. Mide-bağırsak sisteminde ise NO'nun motor ve sekresyondada görevi bulunduğu, bağırsaklarda motilitenin düzenlenmesinde görev alırken, emilime de yardımcı olduğu bildirilmektedir (16) Nitrik oksit, mide-bağırsak sisteminde salgılama, gerilim ve motilite, kan akımı, elektrolit ve su emilimi, mukozal koruma ve yangı gibi olaylara etki etmektedir. Nitrik oksit midede kan akımını artırırken, vagal uyarı veya histaminle tetiklenen asit salgılanmasını azaltmaktadır. Ayrıca mide kaslarının gerginliğini ve kas hareketliliğini

baskılarken, duodonal mukus salgılanmasını arttırarak mide asidine karşı mukozal koruma sağlamaktadır (16,17).

Merkezi ve çevresel sinir sisteminde NO, bir nörotransmitter gibi rol oynayarak merkezi sinir sisteminde hafıza oluşumu, serebral kan akımının sinirsel kontrolü, nöroendokrin regülasyon, ağrının modülasyonu, sinirsel aktivitenin oto regülasyonu, dengenin sağlanması, uyarı geçişi, koku alma ve beslenme davranışı gibi birçok fonksiyon üzerinde etki göstermektedir (16). Çevresel sinir sisteminde ise nonadrenerjik ve nonkolinerjik sinirleri etkileyerek damar genişlemesi, solunum, ürogenital ve mide-barsak fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olmaktadır (8,19). NO merkezi sinir sisteminde beslenme davranışlarının düzenlenmesinde, çevresel sinir sisteminde ise mide-bağırsak fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkili olmaktadır. (16).

Leptin de NOS düzeyinin ayarlanmasında önemli bir rol oynayarak NO miktarını etkilemektedir. Nörotransmitter yakalayıcı NO'nun beyinde leptin etkilerine karıştığından yola çıkarak yapılan çalışmada leptin ve L-arjininin tüketimi ve canlı ağırlık artışı üzerine olan etkisi intrakranial enjeksiyon ile değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda, beyin L-arjinin/NO yolunun farelerde beslenme davranışı ve canlı ağırlık artışı üzerine leptinin sentral etkisinin olduğu saptanmıştır (10,20).

Birçok hormon ve ilaçlar hücre içi etkilerini hücre yüzeyinde spesifik reseptörlere bağlanarak ve hücre içi siklik AMP konsantrasyonu artırarak gösterirken, NO hücre membranını geçerek Fe ve/veya Sülfür içeren proteinlere bağlanarak etkisini gösterir (3,21).

NO özellikle nöronlarda ve damar düz kas hücre membranında bulunan guanilat siklazı aktive ederek cGMP yi oluşturur, buda hücre içi prosesleri regüle eder ve endotel düz kasların gevşemesine kan akışı ve basıncın ayarlamasını sağlamaktadır. Bu etki sistemik dolaşımda meydana gelir ve lokal olarak kalp, beyin karaciğer, gastrointestinal sistemde görülür (5,21).

NO merkezi sinir sisteminde hafıza oluşumu, denge, koku alma gibi fonksiyonları ve nörotransmitter olarak göstermektedir. Periferik sinir sisteminde nonadrenerjik ve kolinerjik sinirleri etkileyerek vazodilatasyon solunum, mide barsak fonksiyonlarını regüle edilmesinde katkıda bulunur (22)..

Yapılan deneysel çalışmalarda NO'nun besin alımıyla öğün sayısı ve süresi gibi beslenme davranışları üzerinde olumlu etkileri olduğu da gösterilmiştir.

Akciğer hastalarında inhalasyonla NO verilmesi pulmoner hipertansiyonu normale çevirebilmektedir, Akciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda 7 günlük NO tedavisi, sonlum fonksiyonlarını normalize etmektedir. Akciğer alveollerini genişlettiği ventilasyon/perfüzyon oranını düzelttiği tespit edilmiştir (6,22).

Nitrik oksidin intestinal mukozal kan akımının, mukozal devamlılığı ve mekanizmaları defans madde olduğu nitrik oksidin bakteriyel translokasyonun patofizyolojisinde rol olduğu yapılan çalışmalar vardır.

1. Endotelial kaynaklı NO vazodilatasyona neden olmaktadır. Arter endotel dokusu ven endotel dokusuna göre daha fazla NO sentez edebilmekte ve bu nedenle arterlerdeki gevşeme venlerdeki

gevşemeden daha fazla olmaktadır. Bu farklılık, özellikle arteriyel veya venöz koroner bypass graflarının ven graflarına göre daha sık açılmasının nedenini oluşturmaktadır.

2. Ateriosklerotik kalp arteri ile normal kalp arteri endotel kaynaklı gevşeme açısından karşılaştırılırsa arterio sklerotik damar hastalıklarında gevşemenin azlığı ve vazokonstriktör ajanlara karşı cevabın sıklıkla zayıfladığı tespit edilmektedir.
3. Kan basıncının artışı veya asetilkolin tarafından uyarılan vazodilatasyon; arteriosklerozlu hastalarda, sigara tiryakileinde ve ailesel yüksek kolesterolü çocuklarda bozulmaktadır. Bu hastalara L-arjinin verilmesi vasküler fonksiyon bozukluğunu düzeltilmektedir (1-6).

Hastalıkta Nitrik Oksit

Nitrik oksit ve Kardiyovasküler sistem

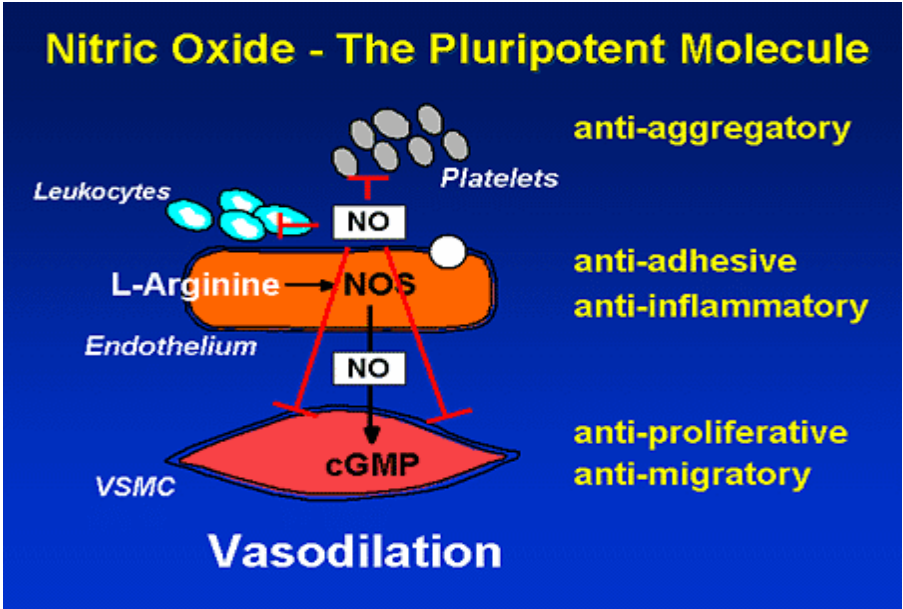
NO'in kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rolü bulunmaktadır. Damar düz kasında asetilkolin ile birlikte hareket eden NO, bu hücreler içerisinde döngüsel guanil mono fosfat (cGMP) seviyesini arttırmak yolu ile vazodilatasyona neden olur ve kan basıncını düşürür (8).

Endotelial Driving Relasing Faktör (EDRF) özellikle arjinin analogları ve diğer NOS inhibitörleri, enzimi değişik oranlarda inhibe etmektedir buda vazokonstriksiyon ve sonuçta hipertansiyon ortaya çıkmaktadır. Nonkolinerjik ve nonadrenerjik terminallerden salınan NO, vazodilatör etkiyle kan basıncın ve akışını düzenler (6,18). Bu

vazodilatör mekanizması, nitro gliserin ve Na-nitroprusid gibi nitro bileşiklerin uzun süre kliniklerde hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır.

Damar endotelinden salınan NO'nin etkisi damar düz kas hücrelerinde guanilat siklazın aktivasyonu ile başlar hücre içi cGMP konsantrasyonunu artışı ve düz kas gevşemesi ile sonlanır (4).

Trombositler NO sentez ederek trombosit aktivasyonun kontrolüne katkıda bulunur. Kliniklerde nitro gliserin ve Na-nitroprusid antitrombotik tedavi sağlayabilir. NO'nin çok önemli bir diğer etkisi de lökosit aktivasyonunu engelleyerek lökositlerin damar duvarıyla karşılıklı etkileşimi engellemesidir (21).



Nitrik oksit ve Ereksiyon, Lubrikasyondaki İşlevi

Her iki işlev de asetilkolin ve NO aracılığı ile gerçekleştirilir. Pelvik pleksus çok sayıda nNOS pozitif lifler içermektedir. nNOS aynı

zamanda derin kavernozaal arterlerin adventisyasında ve korpus kavernozaanın periferindeki sinüzoidlerde de çalışmalarla ortaya koyulmuştur. NO, penil ereksiyonda nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANC, nitreerjik) nörotransmitter olarak yardımcı olmuştur(15-18)..

Nitrik oksit ve Sinir Sistemindeki rolü

NO merkezi ve periferik sinir sisteminde bir nörotransmitter gibi rol oynayarak sinirlerden impuls geçişini etkilemektedir. nNOS, Santral ve periferik sinir sisteminde aktif, serebral iskemide artar. Nörotransmisyon ve hafıza oluşumunda görevli olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (15).

Eksite edici amino asit (aspartat,glutamat) aşırı salınımı konvülsiyon ve nörotoksisteye neden olmaktadır. Aşırı NO salınımı nöral defektler serebral iskemide ve epilepsi sebep olur. Beyinde monosit türü mikroglyal hücreler, indüklenebilen tip NOS sentez edebilmektedir. Bu hücreler AIDS'te hafıza kaybı,Parkinson, Alzhemir hastalığı, Multiple skleroz'un patogeneğinde rol oynamaktadır (20).

Sitotoksik ve Sitostatik ajan olarak Nitrik oksidin:

Bakteri lipopolisakkaritleri tarafından aktive edilen makrofajlar büyük miktarda NO sentez ederler. Aktivasyonun olmadığı durumlarda makrofajlarda NOS bulunmaz. İndüksiyondan sonra enzim sentezi ve dolayısıyla NO sentezi meydana gelir. L-ArjininNO yolunun indüklenmesi, saatlerce hatta günlerce devam eden NO sentezine neden olmaktadır. Ancak aşırı NO sentezi hücreler için oldukça zararlı etkiler

meydana gelir. Makrofaj kaynaklı NO bakteri parazit ve tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki yapmaktadır (10-13).

NO bakteri, parazit gibi patojenin ve tümör hücrelerinin ATP üreten oksidatif fosforilasyonun, glikolizin, TCA siklusunun ve Fe içeren bazı enzimleri inhibe etmekte ve sonuçta bakteri, parazit gibi patojenin ve tümör hücrelerini öldürmektedir. NO, hedef hücrede DNA sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan ribonokleotid redüktazı bloke eder ve hücre DNA' sının deaminasyonu ile bu hücrelerde stostaik etki meydana gelir. NO'in, bazı viruslarda viral replikasyonu inhibe ederek antiviral etki oluşturduğu bildirilmiştir (12).

Nitrik oksidin İmmünitedeki rolü

Nonspesifik immün reaksiyonlar; makrofaj aktivasyonu, NOS' iinduklenmesi, uzun süreli ve çok miktarda sentezinden ibarettir. Bu nonspesifik immünite sadece RES' le sınırlı olmayıp hepatositler ve akciğer hücrelerinde tespit edilmiştir(1-5).

Preeklampsi ve NO

NO seviyeleri normal gebelerde düşük .Preeklamptik gebelerde yüksek. NO, yüksek risk alt ndaki gebelerde erken tanı risk markerolabileceği çalışmalarla gösterilmiştir. eviyesi, endotel disfonksiyonu ile ilişkili oldukili olduğğundan, gebede komplikasyon undan, gelişeceğinin göstergesi olabilir (15).

Asimetrik dimetil arginin(ADMA) ile simetrik dimetil arginin(SDMA), iki farklı enzimle proteinlerdeki argininlerin

metillenmesi suretiyle oluşurlar. Günde 300 $\mu\text{molADMA}$ üretimi olmaktadır (12).

Nitrik oksit ve Diğer Sistemler

Endotel kaynaklı vazodilatör faktörün NO olduğu belirlendikten sonra, bu molekülün beyin ve daha birçok hücre ve organ sistemlerinde üretilerek fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda rolü olduğu hastalık ve sağlık konularında NO zararlı veya yararlı etkiler çalışmalarla gösterilmiştir (9-11).

Birçok gastrointestinal patolojide NO sentezinde değişiklikler olmaktadır. Bağırsaktaki nöromusküler bozuklukların patofizyolojisinde, nöronlarda sentezlenen NO miktarıyla ve düz kas hücrelerinin endojen NO hassasiyetlerinde rol oynamaktadır (17,18).

SONUÇ

Nitrik oksit fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda vazoregülasyon ve hücrel toksisiteyi gösteren bir biyoregülatör moleküldür. Normal fizyolojik koşullarda cNOS ile sentezlenen, hem gastrointestinal sistemde hem de diüiner sistemde önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Her türlü akut olayda (travma, stres, akut enflamasyon gibi) salılanan iNOS hem doku koruyucu hem de zarar verici bir etki gösterebilir. Organizmada pek çok sistemde önemli görevlere sahip olan NO merkezi sinir sisteminde beslenme davranışlarının düzenlenmesinde, çevresel sinir sisteminde ise mide-bağırsak fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkili olmaktadır.

KAYNAKÇA:

- 1-Dawson TM, Dawson VL. Nitric Oxide: Actions and Pathological Roles. *The Neuroscientist* 1995;1:7-18.
- 2-Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol* 2001;64:51-68.
- 3-Dawson TM, Brecht DS, Fotuhi M, Hwang PM, Snyder SH. Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:7797-7801.
- 4-Shah S, Nathan L, Singh R, Fu YS, Chaudhuri G. E2 and not P4 increases NO release from NANC nerves of the gastrointestinal tract: implications in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(5): 1546-54.
- 5-Lancaster JR. A tutorial on the diffusibility and reactivity of free nitric oxide. *Nitric Oxide* 1997;1:18-30.
- 6-Brecht DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 1990;347:768-770.
- 7-Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthase: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001; 357: 593-615.
- 8-Dawson TM, Gonzalez-Zulueta M, Kusel J, Dawson VL. Nitric Oxide: Diverse Actions in the Central and Peripheral Nervous Systems. *The Neuroscientist* 1998;4:96-112.
- 9-Campisi J, Leem TH, Fleshner M. Acute stress decreases inflammation at the site of infection: A role for nitric oxide. *Physiol Behav* 2002;77:291-299.
- 10-Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-2012.
- 11-Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggest role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988;336:385-388.
- 12-Dunn RW, Reed TAW, Copeland PD, Frye CA. The nitric oxide synthase inhibitor 7-nitroindazole displays enhanced anxiolytic efficacy without tolerance in rats following subchronic administration. *Neuropharmacology* 1998;37:899-904.

- 13-Wood PL, Emet MR, Rao TS ve ark. Nitric oxide mediates N-methyl-D-aspartate, quisqualate and kinate dependent increases in cerebellar cyclic GMP in vivo. *J Neurochem* 1990;55:346-348.
- 14-Kopf SR, Benton RS, Kalfin R, Giovannini MG, Pepeu G. NO synthesis inhibition decreases cortical ACh release and impairs retention of a conditioned response. *Brain Res*;2001;894:141-144.
- 15-Smolenski A, Burckhardt AM, Eigenthaler M ve ark. Functional analysis of cGMP-dependent protein kinases I and II as mediators of NO/cGMP effects. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1998;358:134-139.
- 16-Kroon PA, Williamson G Hydroxy cinnamates in plants and food, current and future perspectives, review. *J Sci Food Agric* 1999; 79: 355–361.
- 17-Morley JEE, Alshaher MM, Farr SA, Flood JF, Kumar VB. Leptin and neuropeptide Y (NPY) modulate nitric oxide synthase: further evidence for a role of nitric oxide in feeding. *Peptides* 1999; 20: 595–600.
- 18-Squadrito F, Calapai G, Altavilla D, Cucinotta D, Zingarelli B, Campo GM, Acroraci V, Sautebin L, Mazzaglia G, Caputi AP. Food deprivation increases brain nitric oxide synthase and depresses brain serotonin levels in rats. *Neuropharmacology* 1994; 33: 83-6.
- 19-Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: The free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992; 32: 297-311.
- 20-Türköz Y, Özerol E. Nitrik Oksit'in Etkileri ve Patolojik Rollerini. *Journal of Turgut Özal Medical Center* 1997; 4(4),24-8.
- 21-Shah S, Nathan L, Singh R, Fu YS, Chaudhuri G. E2 and not P4 increases NO release from NANC nerves of the gastrointestinal tract: implications in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(5): 1546-5.
- 22-El-Haj L, Bestle MH. Nitric oxide and sepsis. *Ugeskr Laeger*. 2017; 30;179(44).

BÖLÜM 2:
KULLANILMIŞ İZOPROPİL ALKOL KAPLARINDA
OLUŞAN İŞ KAZALARI VE ÖRNEK BİR VAKA

Doç. Dr. Fatma Füsun UYSAL¹
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Fedâ ARAL²

¹ Namık Kemal Üniversitesi Çorlu Mühendislik Fakültesi Çevre Mühendisliği Bölümü, Çorlu-Tekirdağ, Türkiye, fuysal@nku.edu.tr

² Namık Kemal Üniversitesi Çorlu Mühendislik Fakültesi İnşaat Mühendisliği Bölümü, Çorlu-Tekirdağ, Türkiye, iaral@nku.edu.tr

GİRİŞ

1-İzopropil Alkolün Tanıtımı

İzopropil alkol endüstride etanolden sonra en çok kullanılan alkol olarak bilinmektedir. İzopropil alkol çözücü olarak; zambak reçineleri, bitkisel ve hayvansal yağlar, zambak reçineleri vaksler, renk maddeleri, aromalar, alkoloidler, vitaminler ve aljinatlar gibi doğal ürünlerin ekstraksiyon ve saflaştırılmasında; gıda maddelerinin üretiminde taşıyıcı olarak; organik kimyasalların saflaştırılması, kristalizasyonu ve çöktürülmesinde; nitroselüloz laklar ve fenolik vernikler gibi sentetik polimerlerde kullanılmaktadır. Ayrıca yine çözücü olarak; kozmetik, parfümler, cilt losyonları, şampuan, saç tonikleri, saç boyama durulayıcıları, saç spreyleri, cilt temizleyiciler, oje, deodorant, oda spreylerinin formülasyonlarına katılmaktadır. Kaplama ve boya çözücüsü olarak; sıvı sabun ve deterjanda temizleme ve kurutma ajanı olarak; çimento, astar boya, boya ve mürekkep üretiminde de uygulama alanı bulmaktadır. İzopropil alkol (IPA); ayrıca aseton ve onun türevleri üretiminin ile izopropilamin, diizopropil eter, izopropil asetat, izopropil xanthate, yağ asidi esterleri, herbisidal esterler ve alüminyum izopropoksit gibi diğer kimyasalların üretilmesinde de kullanılan bir maddedir (*Britannica.com, www.askimya.com*). İzopropil alkol alev alabilen bir sıvıdır. İzopropil Alkol Malzeme Güvenlik Bilgi Formu'nda (Material Safety Data Sheet) belirtildiği şekilde ısıdan/alevden/kıvılcımdan/sıcak yüzeyden uzak tutulmalıdır. Etraftaki açık ateş kaynakları söndürülmelidir. Sigara içilmemelidir. Parlama ve kıvılcım yaratan kaynaklardan uzaklaştırılmadığı takdirde bu kaynaklar ile birlikte patlayıcıdır. Buharları havadan ağır olup buhar birikmesi

önlenmelidir. Havadan ağır olan alevlenir çözücü buharları uzaktaki tutuşturma kaynağına zeminden ilerleyebilir, parlayıcı yangın tehlikesine yol açabilir. Kaynakla ve alevle kesme esnasında tehlikeli bozunma ürünleri oluşmaktadır (www.petrokimya.com).

2-Kimyasal Maddelerle Çalışma

Kimyasal maddeler endüstride çok farklı sektörlerde ve çok farklı proseslerde kullanılmaktadır. Böylelikle binlerce kişi işyerlerinde kimyasal etkenlere maruz kalmaktadır. Bu etkenlere maruziyet önlenmediğinde veya uygun yöntemlerle denetim alınmadığında ciddi iş kazaları, sağlık sorunları, hatta kalıcı hasarlar ve ölümler meydana gelebilir. Çalışanlar kimyasalların sağlık için zararlı etkilerini, kimyasalların etiketlerinden, güvenlik bilgi formlarından, kimyasal tesis/teçhizat ve hammadde sağlayıcılarından edinilebilir, çalışılan endüstri kolunda uzman kişilerden vb. öğrenebilir. Malzeme Güvenlik Bilgi Formlarında maddenin kimyasal ve fiziksel özellikleri, kullanım sırasında alınması gerekli önlemler, yangın ve patlama sırasında yapılması gerekenler, sağlık için yarattığı tehlike verileri, kontrol önlemleri bulunmaktadır. Tehlikeler bilindiği takdirde sorunların çözümü daha kolaylaşacaktır. Yangın ve patlama riski olup olmadığına dikkat edilmelidir (www.casgem.gov.tr).

İş kazası, yabancı ve dıştan gelen bir etken yani, dış bir olay sonucu mağdurun vücut bütünlüğüne, organik yapısına zarar vermektedir. Dıştan gelen olay; iş yerinde patlama, bir maddenin çarpması, düşmesi, yüksekten düşme, zehirlenme, elektrik akımına kapılma, güneş çarpması gibi durumlar olabilir (www.kmo.org.tr).

3-Olay Vaka

Bir fabrikada daha önceden izopropil alkol içeren varilin boş olduğu düşünülerek elektrikli kesici disk ile kesme yapılmıştır. İçinin boş olduğu düşünülen varil içinde kalmış olan az miktardaki kapalı ortamdaki izopropil alkol ısı kaynağı (muhtemelen kesme sırasındaki kıvılcım) etkisiyle buharlaşmıştır. Malzemenin özellikleri arasında belirtildiği şekilde, patlamaya neden olduğu düşünülmektedir. Varil içerisinde çok az miktarda izopropil alkol kalsa bile bu patlayıcı etki yaratmıştır. Bu alkolle çalışırken bütün ısı kaynaklarından uzakta çalışılmalıdır. Varilde yaptığımız inceleme sonucu varilin patlama esnasında deforme olmuş ve eğilmiş olduğu görüldü. Kesilen kapağın fırladığı ve incelendiğinde eğilmiş ve bükülmüş olduğu belirlendi. Bu şekildeki bir deformasyon da şiddetli bir patlama sonucu olduğunu göstermektedir. Kapağın fırlaması sonucu ölen işçinin başındaki beynin görülebileceği kadar derin yarık da patlamanın şiddetinin çok fazla olduğunu göstermektedir (Şekil 1).



Şekil 1: Patlama sonrası varil kapağının durumu

İzopropil alkol statik boşalma durumunda da alev alabilir. Bunun için de gerekli önlemler alınmalıdır. Eğer izopropil alkol uzun süre varilde kaldıysa peroksitlerin oluşma riski vardır. Varil daha önce açılmış olduğundan içinde peroksitlerin oluşma durumu vardır. Kapak açıldığında içine giren hava peroksitlerin oluşumuna neden olur. Bu durumda hiçbir şekilde ısıtma yapılamamalıdır. Isıtma durumunda peroksitlerin kontrolsüz reaksiyonu patlamalara neden olur. Gazların parlayabilmesi için hava ile karakteristik bir karışım oranında bulunmaları gerekir. İzopropil alkolün buharı da gazdır. Patlama alt ve üst sınırı vardır. Alkol için LEL (en düşük patlama sınırı) ve UEL (en yüksek patlama sınırı) 2 ve 12'dir (*Uçan et al,2014*).

4-ABD OSHA, İsopropil Alkol Kazası Raporları-İş Güvenliği ve Sağlık İdaresi Raporları

ABD OSHA Raporlarında yer alan isopropil alkol kazaları aşağıda belirtilmektedir (www.osha.gov.tr).

İsopropil Alkol Kazaları

1-Kaza: 201311867, Rapor ID:0213400

2008'in 10 Temmuz'unda isopropil alkol tutuşması ile, bir çalışan göğsünden yaralar aldı ve bunun sonucunda öldü.

2-Kaza: 201390630, Rapor ID:05322652

Bir çalışan 55 galonluk çelik varilleri parçalarına ayırıyordu ve kesim yapıyordu. Bu varil daha önceden isopropil alkol içeriyordu. Varil patladı. Varilin alt kısmı koparak ayrıldı ve çalışana çarparak ölümüne neden oldu.

3-Kaza: 14320360

Tarih:26-01-1983 tarihinde asetilen kesimi yapan bir çalışan metal bir kabı küçük parçalara kesiyordu. Kap daha önceden muhtemelen

isopropil alkol bulundurmaktaydı. Alev alabilen buharlar patlayarak ölüme neden oldu.

4-Kaza: 201353950, ID No:0419700

2 Ocak, 2010'da, bir kaynakçı 55 galonluk metal varilleri tepesinden kesmek üzere oksijen-asetilen kesimi yapıyordu. Bu variller daha önceden isopropil alkol içermekteydi. Kaynakçı ilk varilin tepesini bir felaket olmaksızın kesti. Kaynakçı ikinci varilin tepesini kesmek üzereyken, çalışma arkadaşı tıpların hala yerinde olduğunu ve varilin havalandırılmadığının farkına vardı. Çalışma arkadaşı kaynakçının varili havalandırıp havalandırmadığından emin olup olmadığını sordu. Kaynakçı bu öneriyi hafife alarak "hiçbir problem yok, sadece burada bir delik açacağım" diye yanıtladı. Varil havalandırılmamıştı ve isopropil alkol yıkanarak uzaklaştırılmamıştı. Varil her iki ucundan koptu. Kaynakçının vücudunun %75-80'ninde 2. ve 3.derece yanıklar oluştu. Önce yerel bir hastaneye, daha sonra da özel bir yanık hastanesine alındı. Orda yanıklar nedeniyle oluşan komplikasyonlar sonucu öldü.

5-Kaza: 14241475, Rapor ID:1995

Çalışanlardan biri çalıştığı fabrikadan varil istedi ve üç adet 55 galonluk isopropil alkol içermiş variller verildi. Üye olduğu bir kulüpte varil yarışlarında kullanılmak üzere istemişti. Varilleri fabrika bakım atölyesinde topladı ve çalışma saatlerinden sonra kapakları kapatmak üzere çalıştı. Saatlerce fabrikada çalıştı. Son varilde, alkol buharları tutuştu. Varil patladı ve tepesi çalışanın başına çarptı. Aldığı darbe sonucu öldü

5-İşveren ve Çalışanların Yükümlülükleri

Çalışma ortamı; 4857 sayılı İş Kanunu, 5510 sayılı SGK kanunu ve 6331 sayılı İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Kanuna tabi bir iş yeri olması münasebetiyle, iş yerinde kanunlara uyulması gerekir.

5.1. Yasa ve Mevzuata Göre Durum (6331 Sayılı İSG Kanunu)

- (1)- **Çalışan:** Kendi özel kanunlarındaki statülerine bakılmaksızın kamu veya özel işyerlerinde istihdam edilen gerçek kişiyi, **İşveren:** Çalışan istihdam eden gerçek veya tüzel kişi yahut tüzel kişiliği olmayan kurum ve kuruluşları, **İş kazası:** İşyerinde veya işin yürütümü nedeniyle meydana gelen, ölüme sebebiyet veren veya vücut bütünlüğünü ruhen ya da bedenen engelli hâle getiren olay,
- 2)- 6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'nun 4.,5.,16. ve 19. Maddelerinde belirtilen İşveren ile Çalışanların Görev, Yetki ve Yükümlülükleri aynen;

İşverenin genel yükümlülüğü

Madde 4 – (1) İşveren, çalışanların işle ilgili sağlık ve güvenliğini sağlamakla yükümlü olup bu çerçevede;

a) Mesleki risklerin önlenmesi, eğitim ve bilgi verilmesi dâhil her türlü tedbirin alınması, organizasyonun yapılması, gerekli araç ve gereçlerin sağlanması, sağlık ve güvenlik tedbirlerinin değişen şartlara uygun hale getirilmesi ve mevcut durumun iyileştirilmesi için çalışmalar yapar.

b) İşyerinde alınan iş sağlığı ve güvenliği tedbirlerine uyulup uyulmadığını izler, denetler ve uygunsuzlukların giderilmesini sağlar.

c) Risk değerlendirmesi yapar veya yaptırır.

ç) Çalışana görev verirken, çalışanın sağlık ve güvenlik yönünden işe uygunluğunu göz önüne alır.

d) Yeterli bilgi ve talimat verilenler dışındaki çalışanların hayati ve özel tehlike bulunan yerlere girmemesi için gerekli tedbirleri alır.

(2) İşyeri dışındaki uzman kişi ve kuruluşlardan hizmet alınması, işverenin sorumluluklarını ortadan kaldırmaz.

(3) Çalışanların iş sağlığı ve güvenliği alanındaki yükümlülükleri, işverenin sorumluluklarını etkilemez.

(4) İşveren, iş sağlığı ve güvenliği tedbirlerinin maliyetini çalışanlara yansıtamaz.

İşveren, kimyasal maddeler ile çalışmalarda; işçilerin bu maddelere maruziyetini önlemek, bunun mümkün olmadığı hallerde en aza indirmek, tehlikelerden korumak için gerekli tüm önlemleri almakla yükümlüdür(www.temdanismanlik.com).

SONUÇ

Çalışanlara kimyasalların kullanılması konusunda eğitim verilmelidir. İş Sağlığı ve Güvenliği eğitimlerinde fabrikalarda kullanılan kimyasalların özellikleri (MSDS) ve riskleri konusunda da eğitim verilmelidir. İzopropil alkol bulunan varillerin içinde az da olsa alkol kalıp kalmadığı kontrol edilmelidir. Variller havalandırılmalı ve yıkanmalıdır. Boşaldıktan sonra oksijen/asetilen kaynağı veya diğer bir kaynak ile kesme işlemi içerisinde çözücünün kalmadığından emin olunduktan sonra yapılmalıdır. Riskli kimyasalların kullanımı alenen yapılmamalı, sorumluların nezaretinde olmalıdır. Sorumlular da kimyasalların özelliklerini çok iyi bilmelidir.

Fabrikada yapılan teftişlerde tespit edilen şu noksan tutanakta şöyle tespit edilmiştir; İşyerine özgü olarak hazırlanmış patlamadan korunma dökümanında bulunan risk değerlendirmesinde alınacak önlemler kısmında belirtilen hususlar tamamlanmamıştır. Bu bölümde İPA ve Asetik Asit kullanımı yapılan bölümlerde exproof donanım kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Ancak işyerinde belirtilen bu bölümlerdeki elektrikli donanımlar exproof özellikte değildir demektedir.

Kazalardan öğrenme son 20 yıldır güvenlik araştırmasının aktif bir alanını oluşturmaktadır. İstenmeyen çıktılardan alınan derslerin paylaşılması daha iyi bir sonuç verecektir (Hedlund et al, 2014).

KAYNAKÇA:

- 1-Britannica.com. (2008). Isopropyl alcohol/uses,structure and formula, Erişim Tarihi:22-12-2008.
- 2- Hedlund F H,Folmer N,Mikkolsen M H. (2014). Violent explosion after inadvertent mixing of nitric acid and isopropanol – Review 15 years later finds basic accident data corrupted, no evidence of broad learning,. Safety Science,70,255-261.
- 3- Uçan R, Bahçevan E, İnce A. (2014). Yangın ve Alex Patlamaları, Ülkemizde İş Sağlığı ve Güvenliği Alanında Yaşanan Sorunlar ve Çözüm Önerileri Sempozyumu.
- 4- www.askimya.com/ürünler, İzopropil alkol, Erişim Tarihi:22-12-2018.
- 5- www.casgem.gov.tr/dosyalar, Kimyasal Tehlikelerde Güvenlik Yönetimi, Erişim Tarihi:22-12-2018.
- 6- www.kariyer.net/ik-blog, İş Kazalarında İşverenlerin Yükümlülük-leri Nedir? Erişim Tarihi:22-12-2018.
- 7- www.kmo.org.tr/Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik, Erişim Tarihi:22-12-2018.
- 8- www.osha.gov.tr/ Isopropyl Alcohol-Accident Research Page, Erişim Tarihi:22
- 9- www.petrokimya.com/images/msds/IPA(Shell)-MSDS-2016.pdf.
- 10- www.temdanismanlik.com, Kimyasal Madde ile Çalışırken Alınacak Önlemler, Erişim Tarihi:22-12-2018.

BÖLÜM 3:
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN GÖZ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİ

Doç. Dr. Mehmet TEKİN¹

Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK²

¹ Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. ve Hast. AB Dalı,
drmehmetekin@hotmail.com

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AB Dalı,
alisimsek1980@gmail.com

GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi, tüm dünyada en yaygın görülen beslenme kaynaklı anemi türüdür. Dünyadaki sıklığının % 30 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Tüm diğer besin eksikliklerinde olduğu gibi en fazla gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Ülkemizdeki sıklığı yerleşim bölgelerine göre % 1,5 ile % 62,5 arasında değişmektedir. Yenidoğan bir bebeğin vücudunda 0,5 gr demir bulunurken erişkinlerde 5 gr bulunmaktadır, bu seviyeye ulaşmak için besinlerle her gün yaklaşık 1 mg demir alınması gerekmektedir. Sadece anne sütü ya da inek sütü alınan dönemlerde bu miktarlarda demir almak mümkün olmadığından süt çocukluğu döneminde demir eksikliği anemisi görülme riski yüksektir. Erişkinlerde ise günlük ihtiyaç 8 mg ve gebelerdeki ihtiyaç 27 mg civarındadır.

Demirin ana besin kaynağı hayvansal ürünlerdir. Kırmızı et, balık ve kümes hayvanlarının etindeki demirin biyoyararlanımı yüksektir. Kuru baklagiller, yumurta, sebze ve pekmezde de bulunmakla birlikte bu besinlerdeki demirin biyoyararlanımı düşüktür. Demir besinlerle vücuda ferrik formda (Fe^{+3}) alınmakta, mide asidi tarafından ferröz forma (Fe^{+2}) çevrilmektedir. Vücutta aktif olan form, ferröz formudur. Vücuttaki demirin % 75'i hemoglobin ve miyoglobinde hem proteinine bağlı olarak bulunur, % 20'si depo demir olarak ferritin ve hemosiderinde ve % 3'ü de kritik enzimlere (sitokromaz, katalaz ve peroksidaz) bağlı olarak bulunur. Vücudun ihtiyaç duyduğu demirin çoğu retiküloendotelial sistemin bir parçası olan makrofajlar tarafından yaşlanmış eritrositlerden sağlanır. Erişkinlerde günlük demir ihtiyacının % 5'i, çocuklarda ise % 30'u besin kaynakları ile dışarıdan

alınmalıdır. Meyvelerdeki C vitamini demirin emilimini arttırırken, çay ve lifli gıdalar emilimi azaltır.

Demirin kandaki taşıyıcısı transferrindir. Transferrin aracılığıyla ya kemik iliğine kırmızı kan hücrelerini yapmak üzere ya da karaciğere depolanmak üzere taşınır. Ferritin, demirin depo proteindir. Yaşlanmış kırmızı kan hücrelerindeki demir, makrofajlardaki ferritine bağlanarak geri dönüştürülür. Hepsidin ise demirin emilimi ya da depolarından salınmasında görevli bir proteindir.

Demir Eksikliği Nedenleri

Göbek kordonu 30 saniyeden önce klemplenen bebeklerde, sadece anne sütü ya da inek sütü ile beslenen çocuklarda, ergenlik gibi hızlı büyüme dönemlerinde, malnütrisyonu olan çocuklarda, yeterince et tüketmeyenlerde, gebelikte, menstrual kanamada, gastrointestinal sistem kanaması olanlarda (peptik ülser, inflamatuvar barsak hastalığı, polip, Meckel divertikülü, kanserler, inek sütü proteini alerjisi gibi), gastrointestinal enfeksiyonlarda (kancalı kurtlar, *Trichuris trichiura*, *Plasmodium* ve *Helicobacter pylori* gibi) ve malabsorbsiyon sendromlarında (çölyak hastalığı ve giardia gibi) demir eksikliği anemisi sık görülmektedir.

Tablo 1. Demir eksikliği nedenleri

Yetersiz depolar: Gebelik, prematürite, göbek kordonunun 30 sn den önce klempleneşmesi

Artan ihtiyaç: Süt çocukluğu, ergenlik

Yetersiz alım: Malnütrisyon, aşırı inek sütü tüketimi, obezite

Emilim bozuklukları: Çölyak hastalığı, giardiazis, inflamatuvar barsak hastalığı

Kayıp: Gastrointestinal kayıplar (peptik ülser, inflamatuvar barsak hastalığı, polip, Meckel divertikülü, GIS kanserleri, inek sütü proteini alerjisi), menstrual kanama, doğum yapma, parazit enfeksiyonları (kancalı kurtlar, *Trichuris trichiura*, *Plasmodium* ve *Helicobacter pylori*)

Klinik Bulgular

Demir eksikliği anemisi olan bireylerin çoğunluğu asemptomatiktir ve herhangi bir laboratuvar incelemesi sırasında tesadüfen saptanırlar. Solukluk en sık görülen anemi bulgusu olmasına rağmen hemoglobin 7-8 g/dL civarına düşmedikçe fark edilmeyebilir. Solukluk en iyi avuç içi, tırnak dipleri veya konjontivada gözlemlenebilir. Hemoglobin düzeyi 5 g/dL'nin altına düştüğünde iştahsızlık, huzursuzluk, uykuya eğilim, kalpte sistolik üfürüm, taşikardi ve kalp yetersizliği görülebilir.

Demir Eksikliği, Aneminin Çok Ötesidir

Son yıllarda sayıları sürekli artan çalışmalarda, anemi gelişmeden önce de demir eksikliğine bağlı birçok semptomun ortaya çıktığı gösterilmektedir. Demir, hemoglobin dışında birçok hücreşel enzim ve

proteinin, özellikle de sitokrom ve myoglobin yapısında yer aldığından anemi bulguları ortaya çıkmadan çok önce bu enzimlerin yürüttükleri işlevlerdeki bozulmalara bağlı klinik bulgular görülmektedir.

Demirin merkezi sinir sisteminin miyelinizasyonu, nörotransmitter sentezlemesi ve metabolik süreçlerinde de rolü vardır. Merkezi sinir sistemindeki çeşitli enzimlerin işlevindeki kritik rolü, psikomotor ve mental eksikliklerden sorumludur. Hem demir eksikliği hem de demir eksikliği anemisi bebeklik döneminde psikomotor ve mental fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır, bunların bir kısmı geri dönüşümlü iken bir kısmı kalıcı olabilmektedir. Ayrıca demir eksikliğinde görülen pika (toprak, kil yeme) nedeniyle bu çocuklar yüksek düzeyde kurşuna maruz kalmakta, bu da nörobilişsel fonksiyonlardaki bozulmaya ilave katkıda bulunmaktadır. Demir eksikliği, okul çocukluğu döneminde öğrenme güçlüğüne neden olmaktadır. Demir eksikliğinin erişkinlerde nöbet ve inmeden de sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Huzursuz bacak sendromu olan hastalarda demir eksikliği daha sık görülmekte ve demir takviyesi ile klinik bulgularda düzelme gözlenmektedir.

Demir eksikliğinde en sık görülen anemi dışı klinik bulgu yorgunluktur ve yapılan çalışmalarda demir takviyesi ile yorgunluk yakınmasının düzeldiği gösterilmiştir. Diğer bir semptom soğuğa karşı dayanıksızlıktır. Demir eksikliği anemisinde soğuğa dayanıksızlık görülmekle birlikte, anemisi olmayan demiri düşük hastalarda da bu yakınma görülmektedir. Bunun, tiroid hormonlarının etkinliğindeki düşmeye bağlı olduğu bildirilmiştir. Çünkü tiroid hormonunun hücre

içindeki aktivitesi demir deposuna bağlıdır, bu nedenle demir eksikliği tiroid hormon aktivitesinde düşmeye neden olmaktadır.

Demir eksikliği, lenfosit fonksiyonlarında bozulmaya, interlökin-2 ve interlökin-6 sentezinde azalmaya neden olmakta, bu da enfeksiyonlara eğilimde artışa neden olmaktadır.

Demir eksikliği olan bireylerde besleyici olmayan maddelerin zorunlu tüketimi olarak tanımlanan pika görülmektedir. Pika, buz yeme (pagofaji), nişasta tüketimi (amilofaji) veya çamur yeme (jeofaji) şeklinde görülebilir. Bu maddelerin tüketimi ile beraber yüksek düzeyde kurşun maruziyeti gelişmekte ve bu da başta sinir sistemi olmak üzere değişik sistemlerde olumsuz etkilere neden olabilmektedir.

Demir eksikliği, trombosit sayısında artış veya pıhtılaşma eğiliminde artışa neden olarak hem çocuklarda hem de erişkinlerde inmeye neden olabilmektedir. Trombosit artışı özellikle 6-7 g/dL altındaki ağır anemilerde görülebilmektedir.

Demir eksikliği, özellikle beş yaşından küçük çocuklarda anemi ile veya anemi olmaksızın siyanotik katılma nöbetlerine neden olmaktadır ve demir takviyesi ile bu nöbetler tamamen düzelebilmektedir.

Kalp yetersizliği bulunan hastalarda vücudun oksijen ihtiyacını karşılamak için kemik iliğinden daha fazla eritrosit üretilmekte, bu da kullanım fazlalığına bağlı olarak demir eksikliğine neden olmaktadır. Demir takviyesinin kalp yetmezliği bulunan hastalarda kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağladığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı gözlenmiştir. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda demir eksikliği

sık görülmektedir ve demir eksikliği olan bu tarz hastalarda daha fazla hipoksi görülmektedir.

Demir eksikliği uzun süre devam ettiğinde, dudak kenarı çatlakları, glossit, tırnak düzleşmesi ve kaşık tırnak gelişimine neden olmaktadır. Kadınlarda saç dökülmelerine neden olduğu ve ferritin düzeyi 100 ng/dL'nin altında olan kadınlarda dökülmelerin arttığı gösterilmiştir. Demir eksikliğine bağlı saç dökülmeleri yaygın alopesi şeklindedir.

Tablo 2. Demir eksikliğinin anemi dışı klinik bulguları

-
- Psikomotor veya mental gerilik
 - Enfeksiyonlara eğilim
 - Pika (toprak, buz v.s yeme)
 - Pıhtılaşmaya eğilim (inme, nöbet)
 - Epitelyal değişiklikler (saç dökülmesi, dudak kenarlarında çatlak, glossit)
 - Katılma nöbeti
 - Huzursuz bacak sendromu
-

Tanı

Demir eksikliği anemisinde serum demir düzeyi 60 mikrogram/dL'nin altına düşer, demir bağlama kapasitesi artar, transferrin saturasyonu düşer (demir/demir bağlama kapasitesi <15), hemoglobin yaşa göre normalin altına düşer (erişkinlerde <12 g/dL), ferritin düzeyi 20 mikrogram/L'nin altına düşer, ortalama eritrosit

hacmi (MCV) düşer (<70 fL) ve periferik yaymada hipokrom mikrositer eritrositler görülür.

Demir Eksikliği Anemisinin Göz Üzerindeki Etkileri

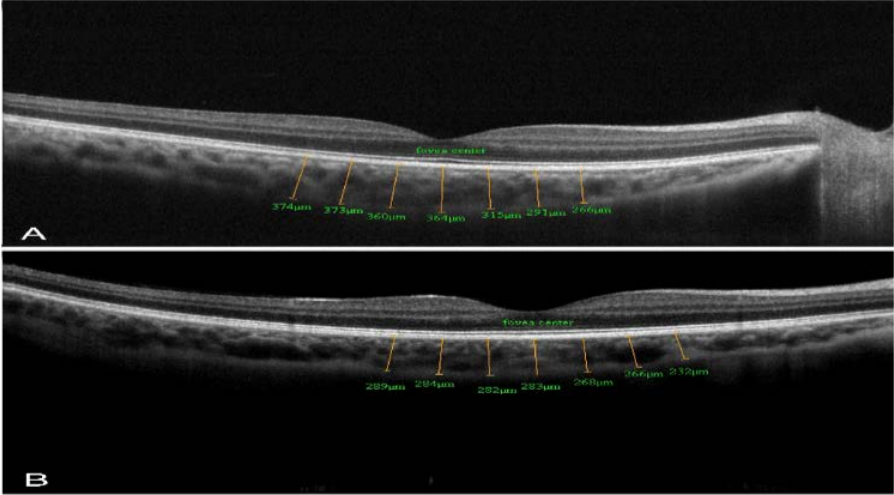
Demirin, merkezi sinir sisteminin bir parçası olan optik sinirin gelişim ve devamlılığının sağlanmasında önemli etkileri vardır. Demir eksikliğinin, merkezi sinir sisteminin bilişsel ve yönetici işlevleri üzerindeki etkilerini ölçmek amacıyla yapılan çalışmalarda görsel uyarılmış potansiyel dalgalarda (VEP) gecikme olduğu gözlenmiştir. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda optik nöropati ve retinal sinir lifi kalınlığında azalma da görülebilmektedir.

Retina, oksijen ihtiyacı yüksek olan bir dokudur ve demir, retina dokusunda görsel foto aktarım kaskatı için özellikle önemlidir. Fotoreseptör hücreler, yeni disk zarlarının üretiminde kullanılan lipitlerin sentezi için demir içeren enzimlere ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle demir eksikliği anemisi hastalarında muhtemelen hipoksiye bağlı olarak retinal hasar gelişebilmektedir.

Ağır demir eksikliği anemisi olan hastalarda trombositoz ve pıhtılaşma eğiliminde artış görülebilmektedir. Bu hastalarda, hipoksi veya pıhtılaşma eğilimindeki artışa bağlı olarak santral retinal ven tıkanıklığı, retinal kanama, maküler kanama, iskemik retinopati ve iskemik optik nöropati geliştiği bildirilmiştir.

Demir, kanda ve lens dokusunda oksidatif stresi azaltarak koruyucu etki göstermektedir. Demir eksikliği anemisi lens dejenerasyonu, katarakt ve göz kırpma sıklığında azalmaya da neden olabilmektedir. Koroid, retina ile sklera arasında bulunan ve retinal

dokulara besin ve oksijen sağlayan vasküler bir yapı olduğu için demir eksikliği anemisi hastalarında koroid dokuda incelme de saptanabilmektedir.



Şekil 1. A: Sağlıklı hastada koroid doku, B: Demir eksikliği anemisi olan çocukta koroid doku (Kendi arşivimizden)

Ayrıca demir eksikliği anemisinde palpebral konjonktivalarda solukluk ve sklerada mavi renk değişimi görülmektedir. Bu nedenle konjonktivalar, anemik hasta muayenesinde değerlendirilen noktalardan birisidir.

SONUÇ

Toplumda, tüm yaş gruplarında oldukça sık görülen demir eksikliği anemisi hastalarının veya anemisi olmayan demir eksikliği hastalarının muhtemel göz patolojileri açısından rutin göz muayenesinden geçirilmesinin faydalı olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKÇA:

1. Akdogan E, Turkyilmaz K, Ayaz T, Tufekci D. Peripapillary retinal nerve fibre layer thickness in women with iron deficiency anaemia. *J Int Med Res.* 2015;43(1):104-9.
2. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):319-332.
3. DeMaman AS, Melo P, Homem JM, Tavares MA, Lachat JJ. Effectiveness of iron repletion in the diet for the optic nerve development of anaemic rats. *Eye (Lond).* 2010;24:901–908.
4. He X, Hahn P, Iacovelli J, et al. Iron homeostasis and toxicity in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26:649–673.
5. Kacer B, Hattenbach LO, Hörle S, et al. Central retinal vein occlusion and nonarteritic ischemic optic neuropathy in 2 patients with mild iron deficiency anemia. *Ophthalmologica* 2001;215:128-31.
6. Koç A, Kösecik M, Vural H, et al. The frequency and etiology of anemia among children 6-16 years of age in the southeast region of Turkey. *Turk J Pediatr* 2000;42:91-5.
7. Lozoff B, Armony-Sivan R, Kaciroti N, et al. Eye-blinking rates are slower in infants with iron-deficiency anemia than in nonanemic iron-deficient or iron-sufficient infants. *J Nutr.* 2010;140(5):1057-61.
8. McDonagh MS, Blazina I, Dana T, Cantor A, Bougatsos C. Screening and routine supplementation for iron deficiency anemia: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135:723–733.
9. Qian C, Wei B, Ding J, et al. The efficacy and safety of iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016;32(2):151–9.
10. Sharma R, Stanek JR, Koch TL, et al. Intravenous iron therapy in non-anemic irondeficient menstruating adolescent females with fatigue. *Am J Hematol* 2016;91(10):973–7.

11. Simsek A, Tekin M, Bilen A, et al. Evaluation of Choroidal Thickness in Children With Iron Deficiency Anemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(14):5940-5944.
12. Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children. *Indian J Pediatr.* 2015;82(6):558-64.

BÖLÜM 4:

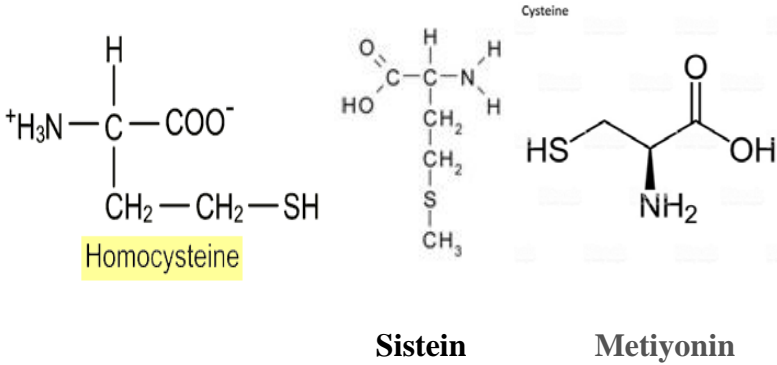
HOMOSİSTEİN

Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR¹

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya ABD, nihayetmehmet@yahoo.com

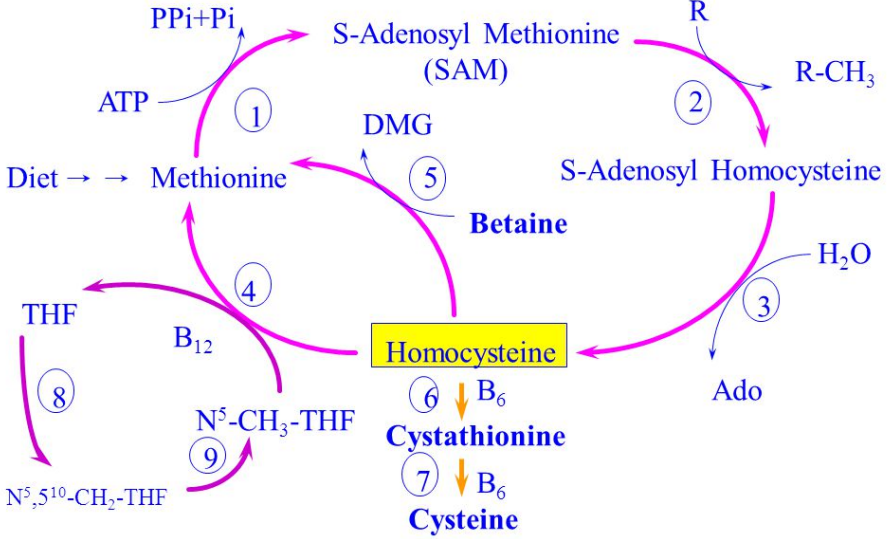
GİRİŞ

Homosistein (Hcys), protein yapısında olmayan bir amino asittir, insan plazmasında, hem sülfürlü indirgenmiş (homosistein) hem de disülfidli oksidlenmiş (homosistin) formlarda bulunur. Homosisteinin okside formları plazma total homosisteininin %98-99'unu oluşturmaktadır. Metiyonin esansiyel bir amino asit olup, ya diyetle alınır ya endojen proteinlerin bozulması sonucu ya da homosisteinin metilasyonu ile oluşur. Homosistein (2-amino-4-merkaptobütirik asit), ilk olarak 1932 yılında Butz ve DuVigneaud tarafından tanımlanmıştır. Araştırmacılar insülin ile ilgili bir çalışma yaparken konsantre asit ile muamele edilmiş metiyoninden bir ara ürün elde etmişlerdir. Deney sırasında araştırmacıların insülinde bulunan sülfürü hesaba katmaları ve insülinde metiyoninin yokluğunu bilmemeleri homosisteinin keşfini sağlamıştır (1,2).



Şekil 1: Homosistein, Metiyonin ve Sistein yapıları gösterilmektedir

Homosistein Metabolizması



Şekil 2: Homosistein metabolizması

Vücuttaki homosistein transsülfürasyon veya tekrar metilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur(2,3).

1. Transsülfürasyon: Vitamin B₆ bağımlı bir enzim olan sistatyonin β sentetaz (CBS) enzimi görev yapar. Homosistein CBS katalizörlüğünde sistatyonine, o da sisteine hidrolize olur. Bu sistein de daha sonra sülfata hidrolize olarak idrarla atılır.
2. Remetilasyon yolunda: Homosisteinin, metiyoninden sentezi iki farklı yolla gerçekleşir.
 - a. Betain homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisine dönüşür.

- b. Metil tetrahidrofolat bir metil grubu vericisidir. 5- 10 metilen tetrahidrofolat, metilen tetra hidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5- metil tetra hidrofolata dönüşür. Kobalamin (vitamin B₁₂) bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz (MS) aracılığı ile homosisteine aktarılarak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolat tekrar 5-10 metilen tetrahidrofolata dönüşür.

Plazma homosistein düzeyinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi plazmada, total homosisteinin %70'i proteinlere bağlanarak, %25'i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak disülfid homosistein ve %5'i de homosistein tiolakton halinde bulunur. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein kadınlara göre 1 µmol/L daha yüksek olabilir,

Homosisteinin plazma seviyesinin önemli derecede yükseldiği durumlar, arteriyel ve venöz trombozis, miyokardiyal infarkt ve kronik renal yetersizliği için önemli bir risk oluşturmaktadır (4-8).

Homosistein Düzeylerini Etkileyen Faktörler

Metabolizmadaki Genetik Bozukluklar, sistasyonin β sentetaz eksikliği, metilen tetra hidrofolat, metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi aracılığıyla 5- metil tetrahidrofolata dönüşür ve bu enzimin eksikliği metiyonin sentetaz eksikliği, Kronik böbrek yetmezliği, Akut lenfoblastik lösemi, diyabet ve beslenme bozuklukları vitamin B₁₂ ,folat, vitamin B₆ eksikliği, sigara kullanımı fiziksel inaktivite, menapoz

ilaçları metotreksat (dihidro folat redüktaz inhibitörü) fenitonin ve karbamezapin, folat antagonistleri gibi ilaçlar kullanımı (9).

Plazma homosistein ölçümü

Plazma homosistein düzeyi en çok "high performance liquid chromatography" yöntemiyle ölçülmektedir (6). Fakat basit, güvenilir ve ucuz olan immunoassey (ELISA) metodu da onun yerini alabilir (7). Yemeklerden sonra homosistein düzeylerinde kısmi yükselmeler olabileceği için, en az 12 saat açlıktan sonra bakılması tavsiye edilmektedir (6). Normal plazma homosistein seviyeleri açlık durumunda 5-15 umol/L aralığındadır (6). Ortalama değerler kadınlarda 10.4 mikromol/L, erkeklerde 11.4 mikromol/L (10).

Yaşlara göre homosistein seviyeleri ise aşağıdaki gibidir.

2ay-10 yaş	3.3-8.3	mikromol/L
11-15 yaş	4.7-10.3	mikromol/L
16-65 yaş	4.45-12.4	mikromol/L
66-99 yaş	5-20	mikromol/L

Beslenme ve Yaşam Tarzı Homosisteinin Etkileri

Yüksek homosistein düzeylerine katkıda bulunan birçok faktör vardır. Buna beslenme ve yaşam tarzı, bazı kronik hastalıklar, ağır metal birikimi, bazı vitamin ve mineral eksiklikleri dahildir. Homosistein yüksekliği riskini artıran faktörler:

- Aktif folat, vitamin B₆, vitamin B₁₂, betain, vitamin B₂ ve magnezyum noksanlığı
- Metyoninden zengin diyet (fazla kırmızı et ve süt ürünlerin tüketilmesi) (2,11).

- Sigara
- Kahve
- Alkol
- İleri yaş
- Genetik mutasyonlar
- Vücutta ağır metal birikmesi özellikle civa
- Obezite
- Tiroid Hastalıkları
- Böbrek Hastalıkları

Hiperhomosisteinemi nedenleri

1-Metabolizmasındaki genetik bozukluklar: Plazma homosistein düzeyindeki yükselmeler tipik olarak ya homosistein metabolizmasında yer alan enzimlerin genetik defektleri ya da vitamin kofaktörlerinin beslenmeye bağlı eksikliklerinden kaynaklanır (11).

Homosistinüri ve ağır hiperhomosisteinemi belirgin plazma ve idrar homosistein konsantrasyon artışı ile kendini gösteren nadir doğumsal anemi hastalığıdır. Sistatyonin beta-sentaz eksikliği, ağır hiperhomosistein bir genetik sebeptir (7,12).

.Yaş ve cinsiyet: Kadınlar erkeklerden daha düşük total homosistein (tHcy)'e sahiptir ve tHcy yaşla artar. Bu kısmen vitamin durumuna bağlıdır, fakat cinsiyet hormonlarının etkisinden de ileri gelebilir. Plazma tHcy seviyeleri menapozdan sonra artar.

Renal fonksiyon: tHcy seviyesinin güçlü bir göstergesidir. Bu minör olan üriner ekstraksiyondan ziyade renal metabolizmayla ilgili

olabilir. Renal fonksiyonlardaki fizyolojik azalma kısmen yaşın etkisini de açıklayabilir.

Yaşam tarzı: Diyetle alınan vitamin B₆, B₁₂ ve folat düzeyi ile plazma tHcy ters orantılıdır. Aşırı sigara, alkol ve kafeinli kahve içen kişilerde tHcy yükselirken fizyolojik aktivite ile tHcy seviyesi düşer. Bu tür hayat tarzı faktörlerinin etkisi kadınlarda erkeklerden daha belirgindir. Kronik alkoliklerde, etanolün vitamin durumunu etkilemesi sonucu tHcy seviyesi artarken orta derecede etanol tüketenlerde tHcy düşmektedir.

Genetik faktörler: Yenidoğanlarda, tHcy metabolizması hataları homosisteinüri ile seyreden ağır hiperhomosisteinemiye neden olur. tHcy remetilasyonunun bozulması ve kobalamin metabolizmasındaki yeni doğan hatalarına bağlıdır.

Klinik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar:

Folat ve kobalamin eksikliği hiperhomosisteineminin ana nedenidir. Yüksek tHcy seviyeleri böbrek yetmezliğinde ve çeşitli diğer durumlarda da gözlenmiştir.

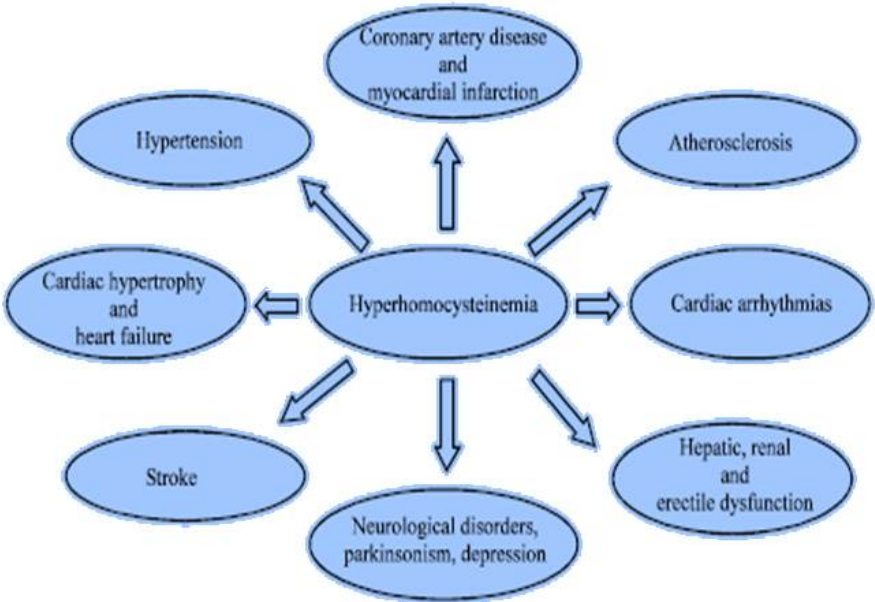
Diğer nedenler: Bazı hastalıklar homosistein metabolizmasını etkilemektedir. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kreatinin yükselmesi ile plazma homosistein konsantrasyonu ortalamanın 4 kat üstüne çıkabilir (9,12). Terminal dönemdeki renal yetersizlikte atero sklerozun hızlanması kısmen yükselmiş plazma homosistein konsantrasyonu ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda hiperhomosisteinemi ile hipotiroidi arasında ilişki gösterilmiş ve hastalarda vasküler hastalık sıklığını artırıcı bir rolü olduğu

savunulmuştur. Helicobakter pylori enfeksiyonlarında da hiper homosisteinemiye rastlanmaktadır (2,11).

Homosistein ve Hastalıklar

Hastalıklar ve yüksek homosistein seviyeleri arasındaki ilişki, 1962 yılında Carson ve Neil tarafından bulunmuştur.

Araştırmacılar, mental geriliği olan çocukların idrarlarında homosistein seviyesinin yüksek olduğunu saptamışlardır. Homosisteinüri denilen bu durum, çocukluk çağı dahil olmak üzere hastaların %25'inin damar tıkanıklığı sonucu oluşan kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir.(8,13).



Hafif hiperhomosisteinemi, folat, B₁₂ vitamini eksiklikleri, heterozigot beta sentaz defektlerinde, B₆ vitamini eksikliklerinde, aşırı

et ve et ürünleri tüketimi sonucu oluşur. Homosistein metabolizmasında görev alan enzimler hatalı veya eksik sentezlenmesi homosisteinemi ve homosisteinüriye neden olmaktadır. Bu enzimlerden Sistasyonin β -sentaz (CBS; Cystathionine β -synthase) enzim eksikliği en yaygın görülenidir. Homosistein konsantrasyonundaki artış ciddi ve orta derecede olan kişiler, gelişme geriliği, nörolojik anormallikleri olanlardır. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kreatinin yükselmesine bağlı olarak plazma homosistein konsantrasyonu ortalamanın 4 kat üstüne çıkabilir. Vitamin yetersizliği ve beslenme bozuklukları Homosistein metabolizması için gerekli olan koenzim görevi yapan ve besinle alınan vitamin B₁₂, vitamin B₆ ve folat eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Normal kişilerde serum vitamin B₁₂, folat, vitamin B₆ konsantrasyonları ile plazma homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki vardır (14,15).

Plazma homosistein konsantrasyonu ile yaş ve cinsiyetin yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Erkeklerde homosistein düzeyi bayanlara göre az da olsa yüksektir. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda östrojen destek tedavisinde homosistein düzeyi önemli oranda düşer (15).

Nitrik Oksit ve Homosistein

Nitrik oksit (NO \cdot) renksiz, uçucu bir gazdır. Serbest radikal özelliğine sahiptir. NO, haberci ve sinyal molekülüdür. Serbestçe hücre membranından geçebilir. Yarı ömürleri kısadır. Moleküler oksijenle reaksiyonu birkaç saniye ya da dakikadır. Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) sentezi endotelial fonksiyonlarda, vasküler tonda ve biyolojik

dokularda önemli rol oynar. Endotel hücrelerinde NO kalsiyum bağımlı nitrik oksit sentaz enzimi ile sentezlenir (16-18).

Homosistein arteriyel endotel hücrelerde hasar, düz adele hücrelerinde çoğalma, vasküler enflamasyon aterogenez, aterosklerotik plakların yapımını sağlar. Endotelden türeyen gevşetici faktör/ NO yapımı ve biyoyararlılığı, endotel bağlantılı vazodilatasyonu azaltır. Kanda pıhtı oluşması, derin ven trombozu, pulmoner emboli, osteoporoz, görme bozuklukları, miyokard enfarktüsü, felç riski, gebelerde düşük, preeklampsi, doğum anomalileri artar. Anlama, öğrenme, hafıza etkilenir, depresyon, şizofreni olası Alzheimer'den sorumludur (14).

Hiperhomosisteineminin etkilediği aterojenik mekanizmalar vardır. Bunlara; damar duvarı tabakasının kalınlaşması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, endotel hücrelerin kopmasının zorlaşması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun artışı, platelet tromboksan sentezinin aktivasyonu, homosistein oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artması örnek olarak verilebilir ve mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir. Homosistein, faktör V, X ve XII'nin aktivitelerini hızlandırıp, protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak, endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirir (17,19).

Homosisteinin etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar da giderek artmaktadır. Bu reaksiyon sırasında hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi reaktif oksijen ürünleri

oluşur. Oluşan hidrojen peroksit (hidroksil radikali ile), damar endotelinde hasara neden olurken süperoksit radikalleri de, hem endotel hem de LDL partiküllerini etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatır. Homosisteinin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için NO salgılar. NO'nun bu koruyucu etkisi, endotelin uzun dönemli hiper homosisteinemiye maruz kalması sonucunda bozulur. Çünkü homosistein, lipid peroksidasyonuna neden olarak endotelial NO sentaz salınımını azaltır. Sonuçta, NO'nun endotelial üretimindeki bozulma, endoteli, homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar, aterosklerozu hızlandırmasına ek olarak, damar düz kas hücrelerini artırır. LDL'lerden oluşan kolesterol esterlerinin birikimi, inflamatuvar mekanizmalar veya hiperhomosisteinemi nedeniyle endotel hücreleri hasara uğrar. Kan monositleri, makrofaj, T lenfositleri endotelial hasarın olduğu bu bölgeye tutunurlar ve orayı aşındırırlar. Sonuçta; subendotelial bölgeye göç ederler. Orada lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşürler. Bu lezyon bir yağ deposu olarak da adlandırılır. Çoğalan intimal düz kas hücrelerinin de buraya katılması ile damar içinde fibröz plak oluşur. Bu oluşuma ek olarak ortaya çıkan endotelial yaralanma bu kısma plateletlerin tutunmasını sağlar. Sonuçta ateromatöz lezyon damar lümenine doğru genişler ve hem aterotromboz hem de embolinin bir kaynağını oluşturur. Yapılan çalışmalarda plazma homosisteinin orta derecede artışlarının, serebral, koroner ve periferal damar hastalıkları ile ilişkisi olduğu açıklanmıştır (18-21).

Hiperhomosisteineminin Tedavisi

Hiperhomosisteineminin tedavisi altta yatan nedene göre değişmektedir. Bununla birlikte tedavisinde tek ve en etkili madde folik asittir. Bunun diyetteki ana kaynağı ise taze sebze ve meyvedir. Folik asidin minimal efektif dozları halen belirlenememiştir. Folik asitin tek başına veya vitamin B₆ ve vitamin B₁₂ ile kombine edilmesi plazma homosistein seviyesini dűşürülebilir, bununla plazma homosistein konsantrasyonu tedaviye başlandıktan 4 ile 6 hafta sonra olsa da, bu süre 2 haftaya kadar da inebilir. Folik asit tek başına plazma homosistein seviyesini %25, B₁₂ ile kombine edilirse %32 oranında dűşürür (22).

Bu nedenle günlük olarak alınan ve 400 µg folat içeren multivitamin preparatları (içinde B₆ ve B₁₂ vitamini olan) tedavi için yeterli olmaktadır (22).

KAYNAKÇA:

- 1- Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr.* 19:217 -46,1999.
- 2- Diaz-Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol* 2000;57:1422-8. 33.
- 3- Finkelstein J D. Path ways and regulation of homocysteine metabolism in mammals. *Semin Thromb Hemost.* 26(3):219-225,2000.
- 4- Marosi K, Agota A, Vég h V, Joó JG, Langmár Z, Kriszbacher I, Nagy ZB. The role of homocysteine and methylene tetra hydro folate reductase, methionine synthase, methionine synthase reductase polymorphisms in the development of cardiovascular diseases and hypertension]. *Orv Hetil.* 2012; 25;153(12):445-53.
- 5- Tsai TY, Hsieh TS, Yang TH, Wang HH, Lin RL, Huang YC. The effects of isotretinoin therapy on serum homocysteine, folate and vitamin B₁₂ levels in patients with acne: A meta-analysis and meta-regression. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 16. doi: 10.1111/jdv.15886.
- 6- Bernards J, Doubel P, Meeus G, Lerut E, Corveleyn A, Van Den Heuvel LP, Meersseman W, Kuypers DK, Claes KJ. Hyperhomocysteinemia: a trigger for complement-mediated TMA? *Acta Clin Belg.* 2019; 11:1-5.
- 7- Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003:62-81. Review.
- 8- Radzicka S, Ziolkowska K, Zaborowski MP, Brazert J, Pietryga M. Serum homocysteine and vitamin B₁₂ levels in women with gestational diabetes mellitus. *Ginekol Pol.* 2019;90(7):381-387.
- 9- Pullin CH, Wilson JF, Ashfield-Watt PAL, et al. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, exercise and other risk factors on endothelial function in healthy individuals. *Clin Sci* 2002;102:45-50.
- 10- Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Anderson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum. Methods and Clinical Applications. *Clin Chem* 1993; 39 (9): 1764-79.

- 11-Reitman A, Friedrich I, Ben-Amotz A., Levy Y. Low plasma antioxidants and normal plasma B vitamins and homocysteine in patients with severe obesity. *IMAJ*. 4: 590-59, 2002.
- 12-Bernards J, Doubel P, Meeus G, Lerut E, Corveleyn A, Van Den Heuvel LP, Meersseman W, Kuypers DK, Claes KJ. Hyper homocysteinemia: a trigger for complement-mediated TMA? *Acta Clin Belg*. 2019, 11:1-5.
- 13-Diekman MJM, Van Der Put NM, Blom HJ, et al. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2001; 54:197-204.
- 14-Folstein M et al. The Homocysteine Hypothesis of Depression. *Am J Psychiatry*. 164:861-67,2007.
- 15-Lemoine M, Grangé S, Guerrot D. [Kidney disease in cobalamin C deficiency]. *Nephrol Ther*. 2019;15(4):201-214.
- 16-Push pakumar S, Kundu S, Sen UI. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. *Curr Med Chem*. 2014;21(32):3662-72.
- 17-Doshi SN, Goodfellow J, Lewis MJ, McDowell IF. Homocysteine and endothelial function. *Cardiovasc Res* 1999;42:578-82.
- 18-Dymara-Konopka W, Laskowska M. The Role of Nitric Oxide, ADMA, and Homocysteine in The Etiopathogenesis of Preeclampsia-Review. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 5;20(11). pii: E2757. doi: 10.3390/ijms20112757. Review..
- 19-Vadini F, Santilli F, Casalini G, dell'Isola M, Iuliani O, D'Ardes D, Lattanzio L, Dinicola M, DiIorio G, Accorsi Homocysteine and education but not lipoprotein (a) predictestimated 10-year risk of cardiovascular disease in blood donors: a community based cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019; 26;19(1):177.
- 20-Hooshmand B, Refsum H, Smith AD, Kalpouzos G, Mangialasche F, Fakat B, nnek bir katkısı görülememiştir Vonarnim CAF, Kåreholt I, Kivipelto M, Fratiglioni L. Association of Methionine to Homocysteine Status with Brain Magnetic Resonance imaging measures and risk of dementia. *JAMA Psychiatry*. 2019; 24.

- 21-Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia.Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD004514. Review. Update in: Cochrane Database SystRev. 2008;(4):CD004514.
- 22-Nelen WLDM, Blom HJ, Thomas CMG, Steegers EAP, Boers GHJ, Eskes TKAB. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. Nutrition Org 1998;128:1336.

BÖLÜM 5:

PTERJİUM VE GÜNCEL TEDAVİSİ

Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK¹
Doç. Dr. Mehmet TEKİN²
Dr. Öğr. Üyesi Müslüm TOPTAN³

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AB Dalı,
alisimsek1980@gmail.com

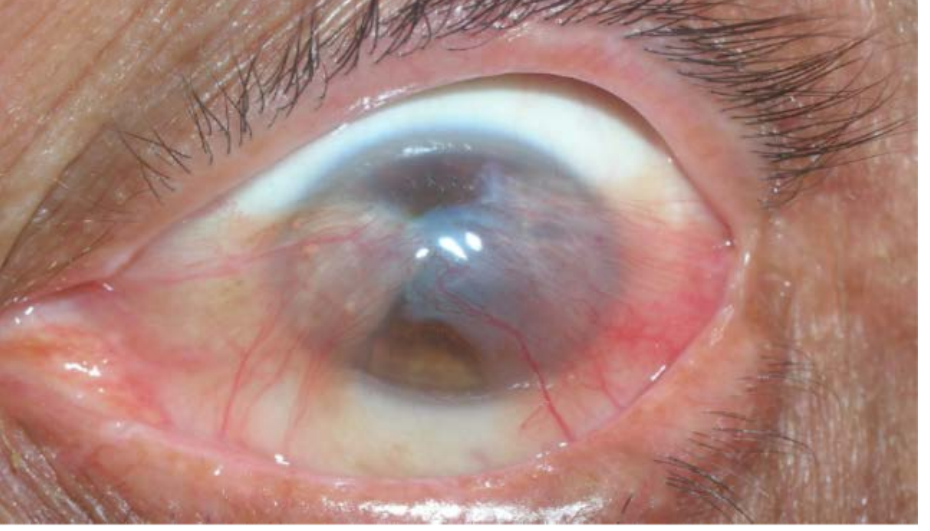
² Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. ve Hast. AB Dalı,
mettekin@hotmail.com

³ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AB Dalı,
muslum.toptan@hotmail.com

PTERJİUM TANIMI VE MORFOLOJİSİ

Pterjium kelimesi Yunancada kanat anlamına gelen “pterygos- pterygion” kelimesinden türemiştir. Bulbar konjonktivadan köken alan fibrovasküler dokunun kornea yüzeyini kanat şeklinde invaze ettiği bir oküler yüzey hastalığıdır. Bulbar konjonktivanın sıklıkla nazalde(%91) olmak üzere alt ve üst kapak arasındaki kısmının kornea üzerine doğru ilerlediği, tepesi korneada olan üçgen şekilli, hiperplastik, dejeneratif, fibrovasküler bir lezyondur. Temporal pterjium, nazal pterjiüma eşlik edebilir ve bu durumda “çift başlı pterjium” adını alır. Olguların 1/3’ünde bilateral pterjium görülür. Başlık, baş ve gövde adı verilen üç bölümden oluşur. En önde yer alan düz, gri renkli avasküler subepitelyal kornea opasitesine “başlık” adı verilir ve başlık genel olarak fibroblastlardan oluşur. Bu dokunun kornea epitelini geçerek alttaki Bowman tabakasına kadar uzanabildiği gösterilmiştir. Kronik pterjium olgularında başlık bölgesinin önünde demir birikimine bağlı olarak izlenen sarı-yeşil renkli kornea çizgisine ise Stocker çizgisi adı verilir. Başlığın hemen arkasında, kalın vasküler ve korneaya sıkı derecede yapışık olan “baş” bölümü bulunur. Bulbar konjonktiva üzerinde yer alan hareketli vasküler bölge ise “gövde” adını alır. Pterjium dokusu limbüsa sıkıca yapışiktır. Bu özelliği ile benzer morfolojik görünümüne sahip olan, genellikle kornea hasarına bağlı olarak konjonktival dokunun kornea üzerindeki hasarlı dokuya gelip yapıştığı pseudopterjiumdan ayrılır. Pterjium büyüdükçe görme azalması, rahatsızlık ve oküler hareketlilikte kısıtlılık ortaya çıkabilir. Pterjium ve astigmatizm arasında iyi bilinen ilişki literatürde gösterilmiştir. Yüksek derecelerde astigmatizma, mekanik kuvvetler

veya pterjium dokusunun kornea üzerine ilerlemesi sonucu gözyaşı birikimi nedeniyle ortaya çıkar.



Şekil 1. Sol gözünde çift başlı pterjium bulunan bir olgunun ön segment fotoğrafı (Kendi arşivimden)

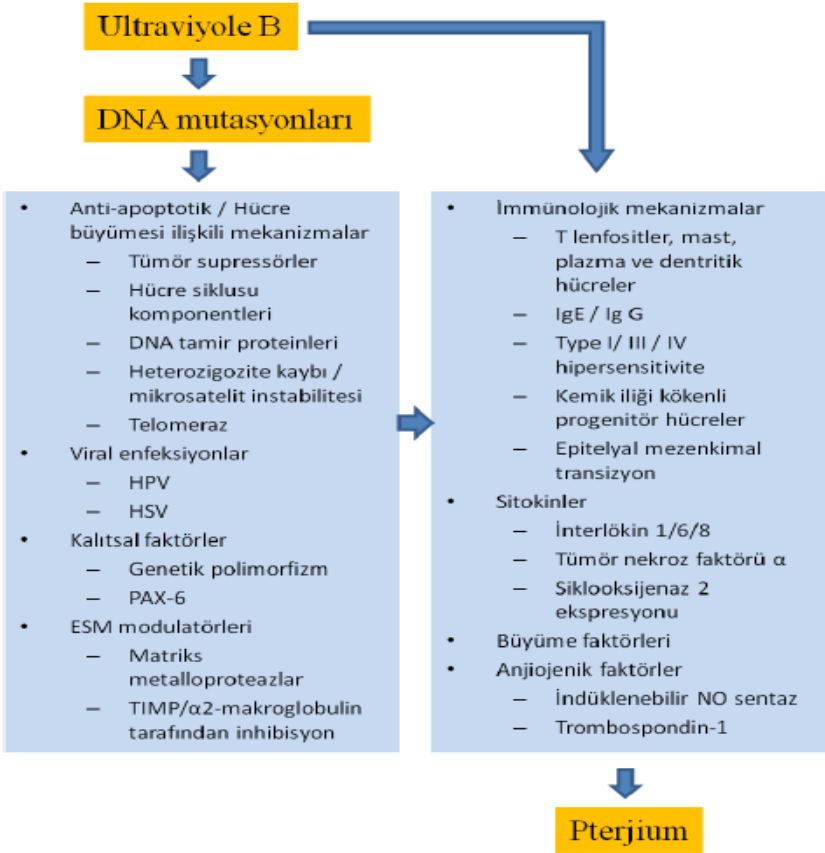
PTERJİUM EPİDEMİYOLOJİSİ

Pterjium görülme sıklığı %7 – 13 olarak bildirilmiştir. Ekvatorun 40° kuzey ve güney enlemleri arasında kalan bölgede yaygın görülür. Bu bölgede sık görülmesi nedeniyle bu bölge “pterjium zonu” olarak tanımlanmıştır. Ülkemizde 36-42° enlemler arasında yer aldığından pterjium açısından riskli bölge içerisinde bulunmaktadır. Ülkemizin güney illerinden pterjium sıklığı %7,8 olarak bildirilmiştir. Pterjium gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri, demografik, çevresel ve yaşam tarzı faktörleridir. Pterjiumun gelişimi için önde gelen demografik risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, açık havada yapılan meslekler ve kırsal bölgelerde yaşamaktır. Güneş ışığına maruz kalma en çok

görülen çevresel risk faktörüdür. Pterjium gelişme riskini arttıran yaşam tarzı faktörleri arasında alkol tüketimi en başta yer alır. Alkol kullanımının aksine sigara kullanımında daha düşük pterjium sıklığı bildirilmiştir.

PTERJİUM ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

Pterjium patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. İlk dönemlerde pterjium gelişiminin kronik bir dejenerasyondan kaynaklandığı düşünülmüştür. Ancak, ilerleyen dönemlerde pterjium patogenezi hakkındaki güncel teoriler bir tümör gelişimi olarak düşünülmesi gerektiğini belirtmektedir. Bu teoriyi destekleyen nedenler, cerrahi rezeksiyon sonrası yüksek nüks oranları, etiyojisinde UV-B maruziyetinin yerinin gösterilmesi ve cerrahisinde antimetabolitlerin kullanılmasına ihtiyaç duyulması olarak sayılabilir. Ayrıca tümör dokusuyla benzer şekilde, pterjium dokusunda da p53 geninin overekspresyonu gösterilmiştir. Tüm bu bulgular ışığında pterjium dokusunun kontrol edilemeyen bir hücre proliferasyonundan köken aldığını düşündürmektedir. Pterjium patofizyolojik mekanizmaları ilgili birçok mekanizma ve faktörler ileri atılmış, biz bu mekanizmaları aşağıdaki şekilde özetledik (Şekil 2). Pterjium patofizyolojik mekanizmaları ilgili güncel çalışmalar devam etmektedir.



Şekil 2. Pterjium patogeneğinde yer alan mekanizmalar (Dr. Özge YANIK ODABAŞ'ın yüksek lisans tezi alınmıştır).

PTERJİUM TEDAVİSİ

Pterjium, üst ve alt göz kapakları arasında konjonktivadan korneaya ilerleyen kanatsız yapıda fibrovasküler bir dokudur. Pterjium büyüdükçe görme azalması, rahatsızlık ve oküler hareketlilikte kısıtlılık ortaya çıkabilir. Pterjium ve astigmatizm arasında iyi bilinen ilişki literatürde gösterilmiştir. Yüksek derecelerde astigmatizma, mekanik kuvvetler veya pterjium dokusunun kornea üzerine ilerlemesi sonucu

gözyaşı birikimi nedeniyle ortaya çıkar. Pterjium dokusu ameliyatla çıkarıldığında astigmatizm ve korneal topografik düzensizlik sıklıkla tersine çevrilir ve görme keskinliği artar.

Pterjiumda gözyaşı instabilitesine bağlı olgularda gözyaşı desteği sağlanmalıdır. İnflamasyon durumunda topikal NSAID ve steroid damlalar fayda sağlar. Pterjium görsel aksa ulaştığında, düzensiz astigmatizmaya yol açtığında, oküler motiliteyi kısıtladığında ya da ciddi irritasyona neden olduğunda cerrahi olarak eksize edilmelidir.

Akılda tutulması gerekir ki; cerrahlar diğer cerrahi teknikleri uygulamadan önce pterjium dokusunu dışlamaları gerekir. Çünkü cerrahi planlama için gerekli ölçümleri değiştirmenin yanı sıra katarakt gibi diğer oftalmik ameliyatlara olan ihtiyacı da değiştirebilir. Hastalar çoğu zaman görme sorunu yaşamadan kozmetik kaygılar nedeniyle pterjium dokusunun çıkarılmasını tercih edebilirler.

Tablo 1. Pterjiumda genel semptomlar (Kendi arşivimden).

Fotofobi
Epifora
Konjonktival hiperemi
Görme keskinliğinde azalma
Yabancı cisim hissi
Kozmetik şikayetler

Pterjium; irritasyon, sulanma, yanma, yabancı cisim hissi, fotofobi ve diplopi gibi önemli rahatsızlıklara neden olabileceği gibi herhangi bir semptom vermeyebilir (Tablo 1). Semptomların

hafifletilmesi için cerrahi eksizyon yeterli olabilir. İlginç bir şekilde, boyut ve rahatsızlık puanları ters orantılıdır. Kuru göz sendromu rahatsızlıkları pterjium hastalığında da görebilir ve dokunun eksizyon bu semptomları da iyileştirebilir. Cerrahi eksizyon genellikle semptomları etkili bir şekilde azaltabilmekte veya ortadan kaldırabilir. Ancak, pterjium cerrahisinde birçok teknik kullanılmasına rağmen halen güvenli ve arzu edilen kozmetik sonuçlar elde edilememektedir ve pterjium nüksü hala önemli bir sorundur.

CERRAHİ TEDAVİ

Pterjium ameliyatlarından sonra potansiyel nüks ihtimalinin olması hem hastaların hem de cerrahların tedavideki başarı motivasyonunu bozmaktadır. Cerrahisi sonrası nüks oranları için risk faktörleri birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Literatür çalışmalarında küçük yaş sıklıkla nüks ile ilişkili olsa da, bazı çalışmalarda yaş ile nüks oranı arasında herhangi bir ilişki bulunmamış, fakat konu tartışmalıdır. Pterjium morfolojisi nüks olasılığını etkileyebilir. Pterjium morfolojisi, saydam olmayan ve yüksek dereceli doku morfolojisine sahip pterjium durumlarında tekrarlama oranları daha yüksektir. Ayrıca bazı çalışmalarda, daha kalın sütürlerin (6-0, 8-0) neden olduğu inflamasyon veya postoperatif inflamasyonun tedavi edilmemesi de yüksek nüks riski gösterir. Pterjium eksizyonunda çıplak sklera tekniği ya da konjonktivanın primer sütürasyon tekniği kullanılırsa, nüksler daha çok ve hızlı olarak gözlenir. Literatür çalışmasında 4 ay içinde %50 ve 12 ay içinde %97 oranlarında tekrarlama olasılığı bulunmuştur ve takip için 1 yıllık sürenin yeterli olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışma aynı

zamanda tekrarlayan pterjium eksizyonlarının nüks süresini kısalttığını vurguladı. Tekrarlayan pterjium ameliyat, primer pterjiumdan daha yüksek nüks oranlarına sahiptir. Yapılan nüks çalışmalarında nükslerin %90'ı ilk yıl içinde gerçekleştiğini, başka bir çalışmada tahmini nüksün oluşma süresi $104,5 \pm 4,9$ ay gibi bir süre ortalamasına sahip olduğu gösterilmiştir.

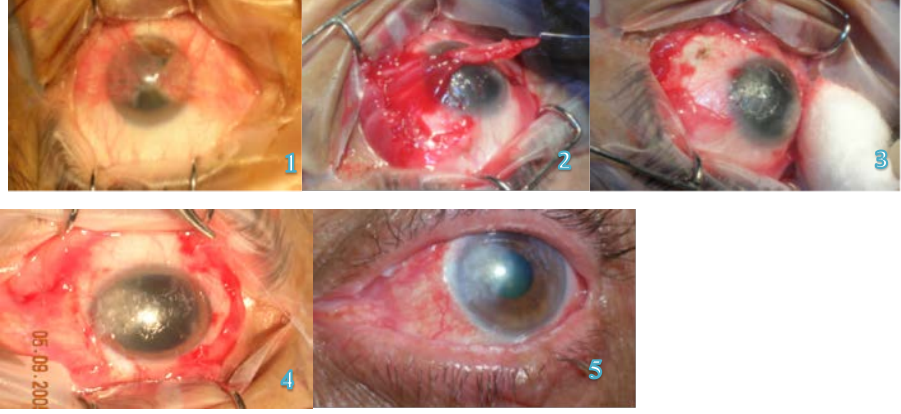
I. PTERJİUM EKSİZYON TEKNİKLERİ

Günümüzde, pterjium tedavisi için ameliyat teknikleri her geçen gün artmaktadır. İdeal tedavi yöntemi düşük nüks ve düşük komplikasyon oranlarına sahiptir. Literatürde çok çeşitli teknikler tanımlanırken, tüm pterjium tipleri için yalnız tek bir prosedürün en iyi olduğu düşünülemez.

I.I Çıplak sklera eksizyon tekniği: Çıplak sklera eksizyonu pterjium ameliyatı için en eski tekniklerden biridir. Pterjium dokusunun eksize edilmesi ve sonrası defekt alanının açık bırakılması hızlı bir işlemdir. Çıplak sklera eksizyon tekniğinde %24- %89 arasında nüks oranı bildirilmiş. Bu yöntem en yüksek nüks oranına sahiptir. Mevcut güncel teknikler göz önüne alındığında, yüksek nüks oranları nedeniyle bu teknik önerilmemektedir. Çıplak sklera eksizyon tekniği, mitomisin C gibi adjuvan bir tedaviyle kombine edildiğinde daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

I.II Primer kapama tekniği: Basit konjonktival kapama olarak bilinen bu prosedürde, konjonktiva çıplak skleranın üzerine örtülür (Şekil 3). Bildirilen nüks oranları %45-%70 arasında değişmektedir. Bu

teknikte nüks oranları yüksek olduğundan bu cerrahi teknikler tercih edilmemektedir.



Şekil 3. Primer kapama tekniğinin cerrahi aşamaları (sırasıyla resim 1,2,3 ve 4) ve ameliyat sonrası 3 ay sonucu (resim 5). (Kendi arşivimden)

I.III Konjunktival otogreft tekniği: Literatürde en çok çalışılan tekniklerden biridir. Buradaki greft sütür ve fibrin tutkalı olmak üzere iki farklı şekilde çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Pterjiumların cerrahi tedavisinde greftler önemli bir faktör haline gelmiştir. Bu teknikte ilk dönemlerde primer ve tekrarlayan pterjiumlarda %5,3 oranında nüks rapor edilirken ve ciddi komplikasyonları olmadı. Sonrasında devam eden çalışmalarda %2-%20 oranında nüks bildirildi. Yapılan diğer çalışmada primer pterjiumda konjunktival otogreft yöntemi amniyotik membran (AM) yönteminden daha az nükse sahip olduğunu, ancak nüks oranı tekrarlayan pterjium olgularında eşitti. Literatürde birçok teknik tanımlanmasına rağmen bu sonuçtan dolayı, konjunktival otogreft tekniği üstün bir prosedür olarak bildiriliyor. Ayrıca konjunktival otogreft tekniği kozmetik görünüm açısından

bakıldığında; çıplak sklera tekniği, çıplak sklera mitomisin C tekniği veya konjonktival flep tekniğinden daha üstün sonuçlar göstermektedir.

Konjonktival otogreft yönteminde dellen, steroid kaynaklı oküler hipertansiyon, tahriş, fotofobi, yabancı cisim hissi, hiperemi ve granülom gibi komplikasyonları bulunur. Bir çalışmada, konjonktival otogreft operasyonuna takiben indüklenmiş nekrotizan sklerit bildirildi.

Konjonktival otogreft tekniğinde fibrin yapıştırıcı ile yapılan araştırmalarda nüks oranları %0-%9,8 arasında değişmektedir. Konjonktival otogreft tekniklerinde fibrin tutkal ve sütürleri karşılaştıran çalışmalarda; fibrin yapıştırıcı kullanımında tekrarlama istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, daha hızlı operasyon süreleri, ameliyat sonrası daha az ağrı, buna karşın sütürlerde bulunanlara eşit komplikasyon oranları bildirilmiştir. Aynı çalışmalar'da cerrahlar için tekniğin bir öğrenme eğrisi olduğu da vurgulanmıştır.

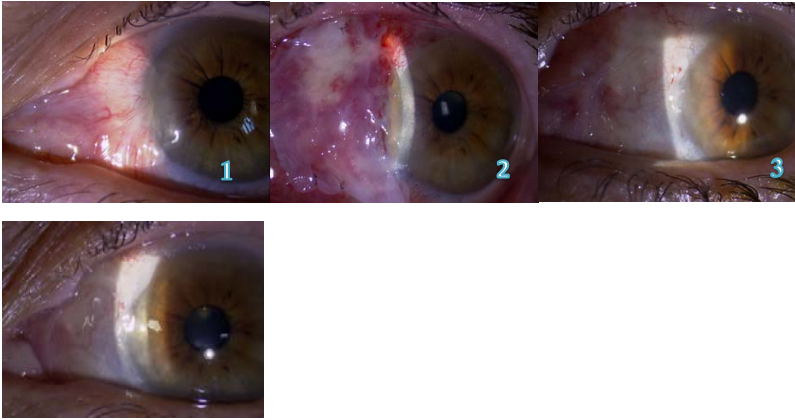
I.IV Limbal konjonktival otograft tekniği: Limbal dokunun greft dokusuna dahil edildiği ve sonra cerrahi alana transfer edilen konjonktival otogreft ile ilgili bir prosedürdür. Bu yöntemde limbal kök hücrelerin ilavesinin yara yerinin daha hızlı iyileşme sağlayabileceği ve anatomik olarak yeniden yapılandırabileceği varsayılmaktadır. Sütürlü limbal otogreftler için nüks oranları %0-%14,9 arasında değişmektedir. Uzun vadede pterjium cerrahisinde nüks oranları Amniyotik membran (AM) greftlerine ve çıplak skleraya kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj göstermektedir. Fibrin tutkal ile yapılan çalışmalarda nüks oranları istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Limbal konjonktival otogreft işleminde hematom, Tenon granülomu, pannus oluşumu ve psödoterjium gibi komplikasyonlar

bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda limbal konjonktival otogreftler ile konjonktival otogreftlerin birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini, ancak AM greftlerden nüks oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduğunu ifade ediliyor. Çalışmalara bakıldığında, iki teknik arasındaki farkları belirlemek için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

I.V Konjonktival flep tekniği: Konjonktival flep yönteminin uygulandığı başka bir prosedürdür. Burada tamamen çıkarmak yerine konjonktiva bir kısmı verici bölgeden cerrahi alana döndürür veya kaydırılır. Dört pterjium eksizyon tekniğini karşılaştıran bir çalışmada konjonktival flep tekniğini, konjonktival otogreften istatistiksel olarak daha kötü sonuçlar ve %33,3'lük bir nüks oranına sahip olduğunu ve kozmetik görünümünün zayıf olduğunu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise konjonktival flep tekniğinin nüks oranı %13 olduğu ve konjonktival otogreftlerden istatistiksel olarak farklı olmadığı vurgulanmıştır. Yine aynı çalışmada konjonktival flep tekniği daha kısa bir prosedür olduğu vurgulanmıştır. Başka bir çalışmada mini flep yönteminde nüks oranı %6,1 olduğu, bu durumun düşük fibroblast aktivitesinin indüksiyonunu azaltabileceğini ve böylece nüksü azaltan düşük travma seviyelerinden kaynaklanabileceğini düşünülmüştür. Murat Kaya ve ark. Yaptığı çalışmada vertikal konjektival flep yönteminin etkin ve güvenilir olduğunu bildirmişler. Yapılan çalışmalara göre flep tekniğinde irritasyon, fotofobi, yabancı cisim hissi ve hiperemi gibi şikayetler bildirilmiştir. Bu nedenle, nüks veya komplikasyonlardaki bu farklılıklar, doktor deneyimindeki değişiklikleri yansıtabilir ve bu sonuçlar flep tekniklerinin bir

üstünlüğünü yansıtmayabilir. Ancak flep tekniklerinin konjonktival otogreftlere göre üstün olup olmadığını belirlemek için daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

I.VI Amniyotik membran greft tekniği: Bu cerrahi teknikte pterjium dokusunun eksize edilmesi ve sonrası defekt alanının dolduracak şekilde Amniyotik membran grefti suture yada yapıştırılarak yapılan bir işlemdir (Şekil 4).



Şekil 4. Amniyotik membran greft cerrahi aşamaları (sırasıyla resim 1 ve 2) ve ameliyat sonrası 1. ay ve 3. Ay sonucu (resim 3 ve 4) (Kendi arşivimden).

Pterjium cerrahisinde yaygın kullanılan bir yöntem ve seçilmiş bazı vakalarda cerrah ve hastalara önemli avantajlar sağlar. Bu teknikte AM grefti genellikle çıplak sklerayı örtmek için kullanılır. AM greft alıcı yatağında dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β) sinyalini ve fibroblast proliferasyonunu baskılar. Bu etki ile antienflamatuvar özellik, epitel büyümesinin desteklenmesi ve nükslerin önlenmesinde yardımcı olur. Ayrıca, AM greftinin potansiyel avantajlarından biri büyük greftler gerektiren cerrahilerde veya gelecekte olası glokom cerrahisine

ihtiyaç duyulması durumunda konjonktivanın korunmasında hastalara büyük avantaj sağlar. Son yapılan çalışmalarda, AM greftli pterjium ameliyatlarında nüks oranı %14,5-%27,3 arasında değişmektedir. Ancak AM grefti ile konjonktival otogreftin nüks oranlarını karşılaştıran bilimsel çalışmalar yapılmamıştır. Yapılan çalışmalarda AM greftlerin nüks oranları konjonktival otogreftlerinkinden daha yüksekti. AM greftlerinde ciddi bir komplikasyon tanımlanmamasına karşın, göz kapağı ödemi, konjonktival hiperemi ve yabancı cisim hissi oranlarını yüksektir. Postoperatif komplikasyonlar arasında piyojenik granülom ve semblefaron da yer alır. AM'lar konjonktiva rekonstrüksiyonu için de önemlidir. Amniyotik grefti konjonktival greft ile kombine çalışmalarda yapılmıştır. Yapılan çalışmalara bakıldığında pterjium cerrahisinde altın standart olan konjonktival otogreft; geniş skarlaşma veya gelecekteki muhtemel glokom cerrahisi gibi özel durumlarda AM greftleri tercih etmek daha sağlıklı olacaktır.

II. GREFT YAPIŞTIRICILARI

II.I Fibrin tutkal ve sütürler tekniği: Pterjium cerrahisinde naylon ve vikril sütürler uzun zaman önce greftlerin tutturulmasında sıkça kullanılmışlar, ancak yeni yöntemler de öne sürülmüştür. Fibrin yapıştırıcı, fibrinojen ve trombin bileşenleri birleştiğinde grefti yerinde tutmak için yapışkan bir fibrin ağı oluşturur. Literatürdeki birçok çalışmada sütürler ile fibrin yapıştırıcı sonuçları karşılaştırılmıştır. Bazı çalışmalar fibrin tutkal kullanımı ile daha düşük nüks oranlarını bildirmiştir. Diğerler çalışmalarda ise nüks konusunda hiçbir farka

rastlanmamış ve nüksün önlenmesinde tutkalın sütürler ile eşdeğer olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 5. Günümüzde kullanımda olan bir fibrin yapıştırıcı (Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.)

Fibrin yapıştırıcı ve sütürlerle yapılan komplikasyon oranları karşılaştırılabilir. Fibrin tutkalının faydaları arasında istatistiksel olarak daha kısa çalışma süresi, daha az cerrahi beceri ihtiyacı ve daha düşük postoperatif rahatsızlık oranı olduğu bildirilmiştir. Fibrin yapıştırıcının en büyük dezavantajı yüksek maliyetidir. Fibrin yapıştırıcının enfeksiyon geçişi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Oftalmik kullanım ile bu tür yan etkiler bildirilmese de semptomatik insan parvovirus B19 (HPV-B19) enfeksiyonu ve çoklu organ yetmezliğine yol açan anafilaksi bildirilmiştir. Limbal konjonktival otogreftler, konjonktival otogreftler, AM greftler ve fibrin yapıştırıcının kullanımı sütürler ile elde edilen sonuçlara eşit veya daha iyi sonuçlara sahiptir. Fibrin

yapıştırıcıların maliyet problemi çözülrse sütürlere alternatif bir yöntem olabilir.

Tablo 2. Fibrin yapıştırıcıların avantajları ve dezavantajları (Kendi arşivimden).

Avantajları	Dezavantajları
Ameliyat süresi	Cerrahi tecrübe ve Öğrenme eğrisi
Postoperatif konforda artış	Hasta uyumu, ameliyat sonrası bakım veya travmadan kaçınma
Sütür ilişkili semptom ve komplikasyonların önlenmesi	Konjonktival otogreftde retraksiyon problemi
Rekürrens oranında azalma	Greft kayması ve ek dikiş gereksinimi olasılığıdır.
Erken greft vaskülarizasyonu	Greft dislokasyon ve ayrılma riski
	Yüksek maliyet

II.II Otolog kan tekniği: Otolog kan fibrin yapıştırıcısına bir alternatif sunar ve fibrin yapıştırıcının maliyet ve potansiyel bulaşıcı hastalıkların aktarımından kaçınılır. Bu teknikle kan, göz üzerinde toplanır ve pıhtılaşıma yoluyla greftin yapışmasını destekler. Otolog kan tekniğinin en önemli komplikasyonu, fibrin yapıştırıcıda da gözlenen, greftin yer değıştirmesi ve grefte ortaya çıkan retraksiyondur. Otolog kanı ile fibrin tutkalını karşılaştıran çalışmalar nadirdir. Küçük randomize kontrollü çalışmalarda otolog kan ve fibrin yapıştırıcı veya sütürlere arasında nüks oranlarının eşit olduğı gösterilmiştir. Bu araştırmalar aynı zamanda otolog kanın yapışmayı sağlamak için fibrin

yapıştırıcısından daha uzun etkili olduğunu, ancak otolog kanın greftin sütürlerine göre daha hızlı bağlandığını bildirmiştir. Ancak otolog kanın yararlarını ve risklerini değerlendirmek için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

II.III Elektrokoter kalem tekniği: Daha yeni bir teknik, bir elektrokoter kaleminin kullanılması ile greft fiksasyonu yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda elektrokoter kalemiyle greft çevresinde 8-10 kez termal kaynak uygulanmaktadır. Aynı çalışmada operasyon süresi, ameliyat sonrası ağrı ve tahriş açısından istatistiksel olarak anlamlı düşüşler tespit edildi. Bu işlem %5 oranında pterjium nüks oranına sahipti. Rapor edilen komplikasyonlar 40 gözde sadece iki greft kaybı vardı.

III. ADJUVAN TEDAVİSİ

Adjuvan tedavisi pterjium cerrahi tedavisinin önemli bir parçası haline gelmiştir. İncelenen adjuvanlar arasında mitomisin C, 5-floro rasil, ışınlama, dobesilat, ranibizumab ve bevacizumab bulunur. Hepsi nüksü etkili bir şekilde azaltmadığı gibi ve birçoğu bilinen veya bilinmeyen potansiyel yan etkiler taşıyor.

IV. AMELİYAT SONRASI YÖNETİM

Pterjium ameliyat sonrası bakım önemlidir. Ameliyat sonunda 7 ila 14 gün boyunca bandaj kontakt lens uygulanabilir. Ağrıyı azaltmada ve yara iyileştirmesinde faydalı etkisi bildirilmiştir. Cerrahiden sonra kornea defekti iyileşinceye kadar topikal geniş spektrumlu antibiyotik uygulanmalı ve inflamasyon azalıncaya kadar topikal steroidler 2 -3 ay ve hatta daha da uzun süre kullanılabilir. Literatür taramalarında

topikal steroidin sık olarak kullanımını savunan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda ilk 6 haftada, her 2 saatte bir topikal steroidin kullanımı başarılı sonuçlara katkıda bulunabilir. Topikal steroid kullanımına bağlı dellen ülseri gelişebilir. Dellen lseri geliştiğinde, topikal steroid kesilmeli ve sık suni göz yaşı kullanımı önerilmelidir. Dellen ülserinde bandaj kontakt lens kullanımı da önerilebilir. Topikal steroid kullanım süresinde göz içi basıncı takibi de unutulmamalıdır. Bu bilgiler ışığında, pterjium ameliyatından sonra hastalar birkaç ay hem nüks hem de komplikasyon açısından izlenmelidir.

SONUÇ

Pterjium tedavisinin ana hedefi nükslerden kaçınmaktır. Bu nedenle, tekrarlama riski düşük olan teknikler tercih edilmelidir. Ameliyat sürelerini kısa tutmak, kullanılan kaynakları ve hasta rahatsızlığını en aza indirmek çok önemlidir. En iyi teknik konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, çıplak sklera ve primer konjonktival kapama teknikleri yüksek nüks oranlarına sahip olduğundan dolayı kaçınılması gerekir. Mevcut araştırmalar göz önüne alındığında konjonktival otogreft yöntemi günümüzde önerilen en etkili tedavi olarak görülmektedir. AM greftleri ise geniş skar, konjonktival rekonstrüksiyon veya gelecekte glokom ameliyatı ihtiyaç duyulduğunda hastalarda yararlı olabilir. Fibrin yapıştırıcılar sütürlere alternatif olabileceği gösterilmiştir. Mitomisin C gibi adjuvanlar özellikle öyküsü olan hastalarda veya yüksek dereceli nüks pterjiumlarda kullanılabilir. Ancak adjuvanların olumsuz etkilerden dolayı dikkatli ve az miktarda kullanılmalıdır. Tüm cerrahi teknikler tekrarlama ve komplikasyon riskini taşır, bu durumdan dolayı tedavi yöntemi seçilirken hastaya en uygun cerrahi yöntemi dikkate alınmalıdır. Kullanılan cerrahi tedavilerde nüks oranı yaygın olarak çalışılmış olmasına rağmen, postoperatif bakım konusunda çok az standardizasyon veya çalışma yapılmıştır. Postoperatif bakım nüks oranlarını ciddi oranda değiştirebilir. Fakat literatürde etkili bilimsel çalışmalar yapılmamıştır. Bu nedenle postoperatif bakımın nüksü azaltıp azaltmadığını belirlemek için daha ileri ve daha büyük klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA:

- 1- Tan DTH, Chong EW. Management of Pterygium. Mannis MJ, Holland EJ, editors. Cornea. Fourth edition. ed: Elsevier; 2017.
- 2- Chang RI, Ching S. Corneal and conjunctival degenerations. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. Cornea Third ed. China: Mosby, Elsevier; 2011.
- 3- Cameron ME. Histology of pterygium: an electron microscopic study. Br J Ophthalmol. 1983;67(9):604-8.
- 4- Gazzard G, Saw SM, Farook M, Koh D, Widjaja D, Chia SE, et al. Pterygium in Indonesia: prevalence, severity and risk factors. Br J Ophthalmol. 2002;86(12):1341-6.
- 5- Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, Seah SK, Tan DT. The prevalence and risk factors for pterygium in an adult Chinese population in Singapore: the Tanjong Pagar survey. Am J Ophthalmol. 2001;131(2):176-83.
- 6- Coroneo MT. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: a hypothesis. Br J Ophthalmol. 1993;77(11):734-9.
- 7- Gümüş E, Yaşar İ. Pterijum Oluşmasında Mesleğin Etkileri. Turk J Ophthalmol. 2013 (43):245-49.
- 8- Rezvan F, Khabazkhoob M, Hooshmand E, Yekta A, Saatchi M, Hashemi H. Prevalence and risk factors of pterygium: a systematic review and meta-analysis. Surv Ophthalmol. 2018;63(5):719-35.
- 9- Rong SS, Peng Y, Liang YB, Cao D, Jhanji V. Does cigarette smoking alter the risk of pterygium? A systematic review and meta-analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(10):6235-43.
- 10- Weinstein O, Rosenthal G, Zirkin H, Monos T, Lifshitz T, Argov S. Overexpression of p53 tumor suppressor gene in pterygia. Eye (Lond). 2002;16(5):619-21.
- 11- Li Z. Prevalence and associated factors for pterygium in a rural adult population (the Southern Harbin Eye Study). Cornea 2013;32:806-9.
- 12- Gazzard G, Saw SM, et al. Pterygium in Indonesia: prevalence, severity and risk factors. Br J Ophthalmol 2002;86:1341-6.

- 13- Kurna SA, Altun A, et al. Comparing treatment options of pterygium: limbal sliding flap transplantation, primary closing, and amniotic membrane grafting. *Eur J Ophthalmol* 2013;23:480-7.
- 14- Al Fayed MF. Limbal-conjunctival vs conjunctival autograft transplant for recurrent pterygia: a prospective randomized controlled trial. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:11-6.
- 15- Tomidokoro A., Miyata K., et al. Effects of Pterygium on Corneal Spherical Power and Astigmatism. *Ophthalmology*. 2000 ;107(8):1568-71.
- 16- Alpay A, Ugurbas, S, et al. Comparing techniques for pterygium surgery. *Clin Ophthalmol* 2009;3:69-74.
- 17- Julio G, Lluch S, et al. Ocular discomfort in pterygium patients. *Optom Vis Sci* 2013;90:269-74.
- 18- Turkyilmaz K, Oner V, et al. Effect of pterygium surgery on tear osmolarity. *J Ophthalmol* 2013;2013:1-5.
- 19- Varssano D, Shalev H, et al. Pterygium excision with conjunctival autograft: True survival rate statistics. *Cornea* 2013;32:1243-50.
- 20- Kaufman S, Jacobs D, et al. Options and adjuvants in surgery for pterygium: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2013;120:201-8
- 21- Ma D, See L-C, et al. Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *Br J Ophthalmol* 2000;84:973-8.
- 22- Mahar PS, Manzar N. The study of etiological and demographic characteristics of pterygium recurrence: a consecutive case series study from Pakistan. *Int Ophthalmol* 2013. June 18:Epub ahead of print.
- 23- Varssano D, Shalev H, et al. Pterygium excision with conjunctival autograft: True survival rate statistics. *Cornea* 2013;32:1243-50.
- 24- Hirst L, Sebban A, et al. Pterygium recurrence time. *Ophthalmology* 1994;101:755-8.
- 25- Adamis AP, Starck T, Kenyon KR. The management of pterygium. *Ophthalmol. Clin North Am* 1990;3(4):611-23.

- 26- Li M, Zhu M, et al. Comparison of conjunctival autograft transplantation and amniotic membrane transplantation for pterygium: a meta-analysis. *Graefes Arch Clin Experiment Ophthalmol* 2012;250:375-81.
- 27- Jain V, Shome D, et al. Surgically induced necrotizing scleritis after pterygium surgery with conjunctival autograft. *Cornea* 2008;27:720-1.
- 28- Farid M, Pirnazar J. Pterygium recurrence after excision with conjunctival autograft: a comparison of fibrin tissue adhesive to absorbable sutures. *Cornea* 2009;28:43-5
- 29- Koranyi G, Artzén D, et al. Learning curve in the Cut and Paste method for surgery of primary pterygium. *Acta Ophthalmol Scand* 2012. Mar 9:1-6.
- 30- Shehadeh-Mashor R, Srinivasan S, et al. Management of recurrent pterygium with intraoperative mitomycin C and conjunctival autograft with fibrin glue. *Am J Ophthalmol* 2011;152:730-2.
- 31- Ozer A, Yildirim N, et al. Long-term results of bare sclera, limbal-conjunctival autograft and amniotic membrane graft techniques in primary pterygium excisions. *Ophthalmologica* 2009;223:269-73.
- 32- Kheirkhah A, HashemiH, et al. Randomized trial of pterygium surgery with mitomycin c application using conjunctival autograft versus conjunctival-limbal autograft. *Ophthalmology* 2012;119:227-32
- 33- Welder JD, Pandya HK, et al. Conjunctival limbal autograft and allograft transplantation using fibrin glue. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2012;43:323-7.
- 34- Mandour SS, Farahat HG, et al. Preoperative subpterygial mitomycin C injection versus limbal conjunctival autograft transplantation for prevention of pterygium recurrence. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27:481-5.
- 35- Kim M, Chung S, et al. Comparison of mini-flap technique and conjunctival autograft transplantation without mitomycin C in primary and recurrent pterygium. *Ophthalmologica* 2008;222:265-71.
- 36- Kaya M, Tunç M. Vertical conjunctival bridge flaps in pterygium surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:279-83.

- 37- Benyamini O, Barkana Y, et al. Biological glue in pterygium surgery with a rotational flap or sliding flaps. *Cornea* 2008;27:911-5.
- 38- Solomon A, Pires R, et al. Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia. *Ophthalmology* 2001;108:449-60.
- 39- Shimazaki J, Shinozaki N, et al. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol* 1998;82:235-40.
- 40- Cha D, Kim K, et al. A comparative study of the effect of fibrin glue versus sutures on clinical outcome in patients undergoing pterygium excision and conjunctival autografts. *Korean J Ophthalmol* 2012;26:407-13.
- 41- Por YM, Tan DT. Assessment of fibrin glue in pterygium surgery. *Cornea* 2010;29:1-4.
- 42- Koranyi G, Seregard S, et al. The cut-and-paste method for primary pterygium surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:298-301.
- 43- Oswald A, Joly L, et al. Fatal intraoperative anaphylaxis related to aprotinin after local application of fibrin glue. *Anesthesiology* 2003;99:762-3.
- 44- Singh PK, Singh S, et al. Conjunctival autografting without fibrin glue or sutures for pterygium surgery. *Cornea* 2013;32:104-7.
- 45- Xu F, Li M, et al. A novel technique of sutureless and glueless conjunctival autografting in pterygium surgery by electrocautery. *Cornea* 2013;32:290-5.
- 46- Engle AT, Laurent JM, et al. Masked comparison of silicone hydrogellotrafilcon A and etafilcon A extended-wear bandage contact lenses after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:681-6.
- 47- Gil-Casorla R, Teus MA, et al. Comparative study of two silicone hydrogel contact lenses used as bandage contact lenses after LASEK. *Optom Vis Sci.* 2008;85:884-8.
- 48- Hirst LW. Prospective study of primary pterygium surgery using pterygium extended removal followed by extended conjunctival transplantation. *Ophthalmology.* 2008;115:1663-72.

- 49- Hirst LW. Recurrent pterygium surgery using pterygium extended removal followed by extended conjunctival transplant: recurrence rate and cosmesis. *Ophthalmology*. 2009;116:1278–86.

BÖLÜM 6:

GLOKOM CERRAHİSİ VE YARA İYİLEŞMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Müslüm TOPTAN¹
Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK²
Öğr. Gör. Ömer GÖÇ³

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AB Dalı,
muslum.toptan@hotmail.com

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AB Dalı,
alisimsek1980@gmail.com

³ Harran Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
omergoç@harran.edu.tr

GİRİŞ

Glokomda tıbbi tedavi ile hedef göz içi basıncına (GİB) ulaşılamadığında cerrahi yöntemler düşünülmektedir. Bu amaçla çeşitli yöntemler yapılabilmeyle beraber trabekülektomi halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Başarılı bir filtran cerrahi yöntemi ön kamaradan hümör aközün subkonjonktiva altı mesafeye geçişine sürekli izin vermesine ve bu bölgede bleb oluşmasına bağlıdır. Trabekülektomi cerrahisinin başarısını kısıtlayan en önemli faktör fibroblastik aktivite sonrasında oluşan fibrozis ve gelişen bleb yetmezliğidir. Cerrahiyi başarıyı arttırmak için en sık kullanılan yöntem cerrahi sırasında uygulanan mitomisin C (MMC) veya 5 fluorourasil (5-FU) gibi antimetabolit ajanlardır. Bu tür ajanlar glokom cerrahisinde çok önemli olsalar da ince duvarlı kistik kabarcıklar, geç bleb sızıntıları, bleb enfeksiyonları, endoftalmi, kronik hipotoni, hipotoni makülopatisi ve korneal epitel toksisitesi gibi ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Bazen de yüksek konsantrasyonda kullanılsa dahi cerrahi başarısızlık görülebilmektedir. Bu tür sonuçlar glokom cerrahisinde alternatif yöntemlerin araştırılmasına neden olmaktadır. Son zamanlarda çalışmaların yoğunlaştığı fibrinolitik ajanlar ve büyüme faktörü üzerine etkili ajanlar ile yaygın kullanılmaya başlanan anti vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve çeşitli cerrahi yöntem ve implant uygulamaları cerrahi başarıyı arttırmak için kullanılmaktadır.

Yara yeri iyileşme aşamaları

Başarılı bir yara iyileşmesi sağlayabilmek, uygun tedaviyi seçebilmek ve cerrahi başarıyı arttırabilmek için yara oluşum patogenezinin ve yara iyileşme mekanizmasının tam olarak anlaşılması gerekmektedir. Yara iyileşmesi hücresele, fizyolojik ve biyokimyasal bir sıra olayın tamamlanması ile meydana gelmektedir. Yapılan glokom cerrahisi sonrasında diğer dokularda olduğu gibi gözde de yara iyileşmesinin üç önemli aşaması gerçekleşmektedir. Birbiri ile örtüşük olarak devam eden 3 ana aşama eksüdatif veya inflamatuvar faz, proliferatif faz, rejeneratif fazdır.

1. Eksüdatif (inflamasyon) faz: Cerrahi yaralanmayı takiben zedelenen damarlardan kan hücreleri ve plazminojen, fibrinojen ve fibronektin gibi plazma proteinleri yara yerine gelir ve koagülasyon başlamış olur. Trombositler yara oluştuğu zaman ilk aktive olan hücrelerdir. Yara bölgesine geldiklerinde degranüle olurlar ve içlerinde tromboksan, prostaglandin, serotonin, fibrinojen, fibronektin, Von Willebrand faktör, trombosit kaynaklı derive faktör (PDGF), epitelyal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) gibi inflamatuvar hücreler için kemotaktik ve mitojenik ajanlar salgılar. Bu sitokin salınımı ile hem fibrin pıhtı oluşumu hemde yara bölgesine nötrofil ve makrofaj göçü sağlanmış olur.
2. Proliferatif faz: Salınan inflamatuvar sitokinler sayesinde granülasyon dokusu oluşur. Granülasyon dokusunun ana komponentlerini fibronektin, hyalüronik asit ve kollajenden oluşan gevşek bir matriks içerisinde yer alan yoğun makrofaj ve

fibroblastlar ile makroskopik olarak granüler görünüme neden olan yeni kan damarları oluşturur. Bu dönemde ayrıca keratositlerde de farklılaşmalar oluşur ve reepitelizasyon başlar. Yara bölgesine göç edip proliferen olan fibroblastlar TGF- β gibi sitokinlerin etkisiyle kontraksiyon yapabilen myofibroblastlara dönüşür.

3. Rejeneratif faz: Matriks metaloproteinaz (MMP) salınımı ile ekstrasellüler matriks (ECM) yıkımı olur. Zamanla damarlar geri çekilir. Endotel, fibroblast ve diğer inflamatuvar hücreler ortadan kaybolur. Kollajen daha kalın ve organize hale gelir ve skar dokusu oluşur.

Organizmada hücreler arası iletişimi sağlayan protein yapısındaki moleküllere sitokin adı verilip büyüme faktörleri de sitokinlerin bir alt grubu olarak yara iyileşmesinde önemli görevlere sahiptir. Büyüme faktörleri kemotaktik aktiviteleri sayesinde inflamatuvar hücrelerin ve fibroblastların yara bölgesine göç etmesinde, mitojenik aktiviteleri sayesinde hücre proliferasyonunda, anjiyogenez stimülasyonunda, ekstrasellüler matriks oluşumu ve yapısının düzenlenmesinde rol alırlar.

Yara iyileşmesinde etkisi kanıtlanmış büyüme faktörleri; PDGF, FGF, TGF- β , IGF, EGF, GMCSF, IL-1, IL-2, TNF- α 'dır.

Büyüme faktörlerinin yanı sıra düzgün bir yara iyileşmesi için bunların inaktivasyonunu sağlayan proteinazlarında ortamda bulunması gerekmektedir. Proteinazların bir grubu olan kollajenazlar ise dermal matriks yapılanması sırasında yoğun olarak meydana gelen tip 1 ve 3

kollajenin degranülasyonunu sağlayarak aşırı fibrotik doku gelişimini engeller.

Trabekülektomi sonrası yara iyileşmesi

Cerrahi sonrası fibroblast proliferasyonu, ekstrasellüler matris sentezi ve bunu takiben konjonktiva altı fibrozis oluşumu gibi inflamatuvar süreç bleb yetmezliğine neden olmaktadır. Glokom hastalarında artmış fibroblastik aktivite ve TGF- β 1 ve β 2 düzeyi, yüksek VEGF düzeyi, yüksek tümör nekroz faktör (TNF- α) ve interlökin (IL) 6 ve 8 düzeyleri de cerrahi sonrası fibroblastik aktiviteyi arttıran faktörlerdir. Fibroblastik aktivite ile konjonktiva altı skar oluşumu, trabekülektomi ile oluşturulan sklera içi fistülün tıkanmasına neden olmaktadır. Yani cerrahi başarı içi çalışan düzgün bir blebe, bunun içinde tam yara iyileşmesi gerçekleşmemelidir. Fonksiyonel bir blebte, subepitelyal saydam boşluklar mikrokistik aköz hümör birikintilerini temsil etmektedir. Subkonjonktival boşluktaki aköz, transkonjonktival olarak devam eder veya episkleral ve subkonjonktival kapillerlere doğru emilir. Böylece filtran glokom cerrahilerinde ön kamara ile subkonjonktival boşluk arasında geçiş sağlanır. Bu şekilde aköz drenajı mümkün olmaktadır. Eğer yara iyileşmesi aşırı bir biçimde gelişirse ameliyat başarısız sonuçlanır.

Cerrahi başarıyı arttıran önlemler

Yara iyileşmesi süreci cerrahi travma ile başladığından yara iyileşmesi yönetimi de cerrahi ile başlar ve fibrozis ile skar oluşumu engellenir. Üst rektusa dizgin sütür koymak yerine periferik korneaya sütür konularak konjonktiva travmasından, hemorajiden ve fibroblastik

aktiviteden kaçınılmış olunur. Cerrahi öncesi alfa-2- agonist (brimonidin) damlatılması vazokonstrüksiyon oluşturarak hemoraji miktarını azaltır. Büyük arterlerin özellikle ön siliyer arterlerin kesilmemesine özen gösterilmeli, cerrahi alanda özenli bir hemostaz sağlanmalıdır. Künt uçlu ve küçük çaplı bi-polar koter düşük enerji kullanılarak dokuda kontraksiyon ve fazla yanık oluşturmada uygulanmalıdır. Dokulara nazik davranılmalı, konjonktiva dişli penset yerine künt uçlu pensetle tutulmalı, hasar vermektten özellikle kaçınılmalıdır. Skleral flep istenilen kalınlıkta ve düzgün bir şekilde kesilmelidir. Skleral flebi 10/0 naylon spatül uçlu iğne, konjonktiva için 8/0 poliglaktin suture tercih edilmelidir. 10/0 sutureler inflamasyon oluşturmaması için sklara gömülmelidir. Yara iyileşmesinin tam olarak oluşmasını önleyen antiproliferatif ajanlar dışında antienflamatuar ajanlar, fibrinolitik ajanlar, büyüme faktörü üzerine etkili ajanlar, fotodinamik tedavi ve gen tedavisi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

1. ANTIENFLAMATUAR AJANLAR

Kortikosteroidler: Steroidler, nötrofil ve makrofaj gibi hücrelerin konsantrasyonunu, göçünü ve aktivitesini azaltır. İnflamasyonu arttıran lökotriyen, prostaglandin ve tromboksanların salınımını engeller. Glukokortikoidler ayrıca vasküler geçirgenliği azaltarak büyüme faktörlerinin salınımını, pıhtı ve fibrin üretimini ve yaralanma bölgesine hücre sel göçü en aza indirir. Genellikle operasyon sonlandırılacağı zaman subtenon veya subkonjonktival yoldan, cerrahi sonrasında ise birkaç ay damla şeklinde uygulanabilmektedir. Steroid

kullanım etkinliği konusunda literatürde ortak görüş mevcut olsa da, bu uygulamanın dozu ve süresi konusunda net bir fikir birlikteliği yoktur. Genellikle uygunan postoperatif dönemde özellikle intraoküler yoğun enflamasyon varlığında yüksek doz steroid kullanılması, ekstraoküler enflamasyonun bitiminde ise ilacın azaltılarak kesilmesi şeklinde dir. Bu uygulama yöntemi ile cerrahi başarı %50 ‘ den %85’ e çıkabilmektedir.

Nonsteroid antiinflamatuar ajanlar (NSAİ):NSAİ ajanlar, siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile arasıdonik asit yolunu bloke ederek fibroblast aktivitesini sınırlamakta, proinflamatuar sitokinlerin salınımını azaltmakta, enflamasyonu baskılamakta, trombosit aktivasyonu ve pıhtı oluşumuna engel olmaktadır. Steroidlerle karşılaştırıldıklarında benzer sonuçlara sahip olduğu görülmüştür. Steroidlerin oküler yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda NSAİ ajanlar postoperatif enflamasyonu baskılamada steroidlere alternatif olarak etkili ve güvenli bir ilaç grubudur.

2. FİBRİNOLİTİK AJANLAR

Firinolitik ajanlar plazminojeni aktif formu olan plazmine çevirir. Plazmin’ de fibrini parçalar. Glokom cerrahisinde fibrin eksudasyonu, pıhtı gibi komplikasyonlar oluşabilmekte ve bu faktörler cerrahi başarıyı sıklıkla düşürmektedir. Bu aşamada cerrahi başarıyı arttırmada fibrinolitik ajanların (ürokinaz, tPA, heparin, traneksamik asit) kullanımını gündeme gelmiştir. Ürokinaz plazminojeni doğrudan aktive eder. Ayrıca hem fibrinojeni hem de fibrini yıkma kapasitesine sahiptir. tPA, serbest plazminojene afinitesi düşüktür, ancak oluşmuş trombüse

bağlandığında plazminojeni aktive ederek pıhtıyı eritir. Fibrin selektiftir ve fibrine bağlı plazminojeni aktive etmesi nedeniyle ürokinaza göre daha spesifik ve güvenli bir ajandır. Heparin sülfat grubu içeren bir polisakkarit olup özellikle hücrel adezyonda önemli rolü olan fibronektinin kompetitif inhibitörüdür. Aynı zamanda heparin, fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi faktörlere bağlanarak bu faktörlerin etkilerini inhibe etmektedir.

Fibrinolitik ajanlarla yapılan çalışmalarda yara yerinde skar oluşumunu önlediği, glokom drenaj implantı uygulanan hastalarda ön kamaraya verildiğinde tıkanmış tüpleri açtığı, ön kamarada fibrin veya pıhtı durumunda verildiğinde pıhtıyı erittiği gösterilmiştir.

3. BÜYÜME FAKTÖRÜ ÜZERİNE ETKİLİ AJANLAR

Skar gelişiminde en güçlü büyüme faktörünün TGF- β olup, etkisini nötralize etmek için birçok çalışma yapılmıştır. TGF- β granülasyon dokusu oluşumunda fibroblast proliferasyonunda, kollajen birikiminde ve anjiyogenezde etkilidir. Bilinen üç izoform arasında, TGF- β 2 gözdeki en baskın olanıdır ve skarlaşma sürecinin en büyük stimülasyonunu sağlar. TGF- β 2' nin hem en güçlü, hem de aköz konsantrasyonu en yüksek olan izoform olması dışında optik sinir başında PAAG' lu bireylerde sağlıklı bireylere göre 100 kat daha fazla mevcut olduğu gösterilmiştir. TGF- β 1 ve TGF- β 2 fibroblastların proliferasyonu, migrasyonu, kollajen kontraksiyonu, fibroblastların myofibroblastlara dönüşümünü, kollagen ve fibronektin gibi bazı ECM sentezini uyarır. TGF- β 2 inhibitörü CAT- 152 (Lerderlimumab)' nin

trabekülektomi sonrasında nöron korumaya ek olarak konjonktival fibrozisi engellediği ve cerrahi başarıyı arttırdığı gösterilmiş ve geniş kapsamlı, randomize çalışmalar devam etmektedir. Diğer antifibrotik ajanlarda gözlenen normal olmayan bleb formasyonunun CAT 152 'de görülmemesi nedeniyle bu ajan yara yeri iyileşmesinde ümit vaat etmektedir.

Başka bir TGF- β inhibitörü olan Decorin ile yapılan hayvan çalışmaları, Decorin' nin hücre dışı matris birikiminin azaldığını histolojik olarak göstermekle birlikte, 2 haftada GİB' i önemli ölçüde düşürdüğü de tespit edilmiştir. Ancak henüz yapılmış insan çalışmaları mevcut değildir.

Suramin büyüme faktör reseptörlerine bağlanarak etki gösteren antineoplastik ve antiparazitik bir ajandır. PDGF, FGF ve TGF- β gibi yara iyileşmesinde rol oynayan çok sayıda büyüme faktörünü inhibe ettiği gösterilmiştir. Hayvan ve insan çalışmalarında yapılan trabekülektomilerde, MMC ile benzer etkinlik izlenmiş, bunun yanı sıra MMC' de görülen ciddi yan etkilerin görülmediği tespit edilmiştir.

Tranilplast bir antralik asit derivesi olup histamin salınımı dışında, IL-1, TGF- β ve PGE2 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı baskılamakta ve fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini engellemektedir. Postoperatif topikal % 0.5' lik kullanımının cerrahi başarıyı arttırdığı yapılan çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir.

Siklosporin, kalsinörini inhibe eden bir immünomodülatör ajandır. Sonuç olarak, aktif T lenfositleri selektif ve geri dönüşümlü olarak inhibe edilir ve bu daha az enflamatuvar sitokin üretimi ile sonuçlanır. Lens ve GİB' ına olumsuz etkilerinin olmaması

siklosporinleri gündeme getirirse de literatürde başarısı ile çelişkili çalışmalar mevcuttur. Randomize, çift maskeli bir klinik çalışmada, siklosporinin bleb fonksiyonu yada GİB üzerinde bir etki bulunmadığı, ancak oküler yüzey hastalığında önemli bir azalma gerçekleştirdiği tespit edilmiştir.

Sirulimus (Rapamisin) inflamatuvar hücrelerin (B ve T) sitokinlere tepkisini azaltarak ve PDGF aracılı fibroblast stimülasyonunu inhibe eden bir makroliddir . Bir in-vivo yapılan çalışmada yara iyileşmesini engellediği ve glokom başarısını arttırdığı belirtilmiştir.

Sinyal yolu inhibisyonu üzerine çalışmalar henüz yeni olup, TGF- β ' nin yara iyileşmesindeki inflamatuvar ve proliferatif etkilerini uyguladığı sinyal iletim yolunun blokajına yöneliktir . TGF- β , Smad ve p38MAPK yolları dahil olmak üzere sinyal iletim yollarından biri vasıtasıyla bu etkileri uygular. Smad inhibitörü olan ALK5 (SM-431542) ajanı ile yapılan çalışmalarda glokom cerrahisinde MMC kadar etkili olduğu ve yan etkilerinin az olduğu tespit edilmiştir. Ancak henüz klinik çalışmalar tamamlanmamıştır.

4. ANTİPROLİFERATİF AJANLAR

Yara iyileşmesinde kullanılan en önemli ajanlar, kemoterapide kullanılan antimetabolitlerdir. Mitomisin C ve 5-FU en sık kullanılan ajanlardır. Neovasküler glokom, kronik persistan üveit, başarısız trabekülektomi geçirmiş hastalar, tüp implantı yapılmış hastalar, kronik konjonktiva inflamasyonu (ilaçlar), afak glokomlar, çok sayıda risk faktörünü bir arada taşıyan hastalara antiproliferatif ajan kullanımı düşünülür

5-FU: 5-FU, primidin analogu olup, timidilat sentetaz inhibisyonu ile fibroblastlarının aktivitesini ve büyümesini kuvvetli bir şekilde inhibe edebilen bir kemoterapötik bir ajandır. Cerrahi sırasında spanç emdirilerek subkonjonktival bölgede, genellikle 50mg/ ml dozunda,3-5 dk bekletilerek kullanılmalıdır. Lokal alana uygulanması, kısa ömürlü olması, kolay uygulanabilirliği glokom cerrahisinde tercih edilme nedenlerindedir. Cerrahi sonrasında ise bleb revizyonu yada iğneleme ile birlikte, bleb etrafına subkonktival 50 mg/ ml 0,1 (toplam 5 mg) enjekte edilmektedir. Kornea üzerine toksik etkileri mevcuttur. Glokom cerrahisinde 5-FU'nun etkinliğini ve güvenliğini ortaya koyan çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. 5-FU' nun en sık komplikasyonu korneada epitelyal problemler olup, en korkulan komplikasyonu ise yaklaşık %5.5 oranında görülen endoftalmidir. 5-FU' in intraoperatif kullanımı esnasında her hastaya uygun dozda kullanımının bu tür komplikasyonları azalttığı bilinmektedir.

Mitomisin-C: Mitomisin-C, alkilleyici bir ajan olup DNA' ya bağlı RNA sentezini önler, mitoz ve protein sentezini inhibe eder. Fibroblastların proliferasyonunu ve kollajen sentezini önler. Endotel hücre büyümesi ve replikasyonunu inhibe eder. Ayrıca fibroblastların myofibroblastlara dönüşümünü önler. MMC, ilk kez Chen ve ark. tarafından dirençli glokom olgularında denenmiştir. Çeşitli çalışmalarla başarılı sonuçlar elde edilmiş olan mitomisin C ' nin 5-FU' ya göre 100 kat daha potent ve topikal uygulandığında etki süresinin 36 gün boyunca fibroblast çoğalmasını önlediği tespit edilmiştir. Etki süresinin daha uzun olma nedeni ile cerrahi sırasında konjonktiva altına 0.2 mg/ml konsantrasyonda 2 dakika süre ile uygulanır. Ancak kornea,

konjonktiva, siliyer cisim gibi dokulara toksik etkileri mevcuttur. Kullanımında dikkatli olunmalı ve yara bölgesi yaklaşık 50 cc salin ile bolca temizlenmelidir.

Cheung ve ark MMC' nin uzun dönem etkilerini inceledikleri çalışmalarında başarı oranlarını MMC kullandıklarında %83, kullanmadıklarında %63 olarak; Perkins ve ark.' ı ise benzer şekilde kullandıklarında % 70, kullanmadıklarında % 47 olarak belirtmişlerdir.

5-FU' ya göre daha etkin ve etki süresinin daha fazla olmasına karşın MMC' de etkinlikle beraber daha ciddi komplikasyonlarda görülebilmektedir. İnce ve avasküler bleb ve bu bleblelerden kaynaklanan sızıntı, hipotoni, koroidal efüzyon, makülopati, sığ ön kamara ve endoftalmi 5-FU' a göre daha sık neden olabilmektedir. Fokal sızıntı, 5-FU' e göre 3 kat daha fazla oluşmaktadır.

Karşılaştırmalı çalışmalarda yine MMC' nin GİB düşürmede 5-FU'dan daha etkili olduğunu ve neovasküler glokom, üveitik glokom, önceden trabekülektomi öyküsü gibi riskli hasta gruplarında daha yüksek başarı sağladığı gösterilmiştir.

MMC ve 5-FU'nun glokom cerrahisinde belirgin etkinlikleri görülmesine rağmen çalışmalar daha güvenli ve az komplike ajanları araştırmaya devam etmektedir.

5. ANTİ-VEGF AJANLAR

Konjonktivada yara iyileşmesinin proliferatif fazının en önemli aşaması anjiogenezis olup endotel hücreleri tarafından yeni damar oluşumu ile karakterizedir. VEGF esas olarak anjiyogenezisten sorumlu olup ayrıca fibroblast büyümesi ve fibrozis oluşumunu da

tetiklemektedir. Ayrıca VEGF etkisiyle TNF- β 1 salınımı ve fibroblast farklılaşması uyarılır. Bu nedenle VEGF fibroblast çoğalmasını ve fonksiyonlarını etkileyerek yara iyileşmesinin proliferatif fazını düzenler. Anti-VEGF ajanlar filtran cerrahide, intravitreal, ön kamaraya veya konjonktiva altına enjeksiyon şeklinde kullanılır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda anti-VEGF uygulamaları sonrası trabekülektomi başarısının arttığı, diğer antifibrotiklere göre avasküler ince duvarlı bleb gibi komplikasyonların daha az olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar ilk raporlar, glokom cerrahisinde anti-VEGF karşıtı ajanlar için ümit verici olsa da, kanıtlar hala uzun vadeli etkinlik ve güvenliği sağlamak için yetersiz ve bu ajanların hangi dozda ve hangi yoldan verileceği konusuna açıklık getirmek için randomize kontrollü çalışmalara gerek vardır.

6. YARA İYİLEŞMESİNDE ETKİLİ DİĞER AJANLAR

Matriks metaloproteinazlar (MMP): Primer açık açılı glokom, psödoeksfolyatif glokom ve uzun süreli ilaç kullanımında, MMP salınımının fazla olduğu gösterilmiştir. MMP' ler proteolitik enzimler olup, ECM yıkımına sebep olmakta ve yeniden şekillenme döneminde etkili olmaktadır.

MMP inhibitörü olan ilomostat ile hücre migrasyonu ve kontraksiyonunun inhibe edildiği ve skar gelişiminin azaldığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, intraoperatif MMC ve postoperatif subkonjonktival ilomostat uygulaması arasında, GİB azalması ve bleb ömrü açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Serum amiloid P (SAP): Monosit-makrofajın inflamatuvar etkilerinin güçlü modülatörü olarak dikkat çeken bir proteindir. Doku yaralanması bölgesinde, profibrotik sitokinler ve büyüme faktörleri monositleri toplar ve aktive edilmiş makrofajlara farklılaşmayı teşvik eder. Etkin hale geldikten sonra, kanıtlar, doğrudan matrisin yeniden biçimlendirilmesi ve dolaylı olarak sitokinlerin serbest bırakılması ve büyüme faktörleri yoluyla yaralanma tepkisini kontrol etmede önemli bir rol oynadıklarını göstermektedir. Bu işlem, bu iyileşme sürecini modüle etmek için potansiyel bir ilaç hedefi olarak gösterilmiştir. Aslında, SAP kullanımının, monosit-makrofaj aktivasyonunu ve sitokin salınımını azalttığı, yeniden şekillenme ve fibrozun inhibe edilmesine neden olduğu gösterilmiştir. PRM-151 adı verilen rekombinant bir insan SAP formu ile yapılan hayvansal çalışmalar cerrahide başarıyı istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığını göstermiştir. Ancak faz 2a çalışmaları devam etmektedir.

Kollajen Çapraz Bağ İnhibitörleri: Kollajen çapraz bağ inhibitörleri kollajen sentez ve polimerizasyonunu engelleyerek yara yeri iyileşmesinin geç dönemini etkilerler.

Beta-aminopropionitril (BAPN) bakıra bağlı bir enzim olan lizil oksidazı inhibe ederek çapraz bağ oluşumu engellemektedir. Ameliyat sonrası topikal kullanımı ile yüksek risk grubunda (afak, neovasküler glokom) oldukça iyi cerrahi başarı sağlandığı gösterilmiştir.

D-penisilamin lizin türevi aldehitler yoluyla kollajen olgunlaşmasını inhibe eder. Bu yolla kollajen çapraz bağlanamaz. Ayrıca kollajen sentezini ve hücre dışı salgılanmasını da inhibe eder. Topikal olarak denenmiş fakat kesin sonuçlar belirlenememiştir.

Fotodinamik tedavi: İn vitro ve hayvan çalışmaları, fotodinamik tedavinin glokomun cerrahisinde başarıyı arttırdığını göstermiştir. Bu uygulamada BCECF-AM (2,7,-bis-2 karboksietil-5-6-karboksiflorosein, asetoksimetilen-ester) adı verilen intraselüler etkili fotosensitazör ajan kullanılmaktadır. Bu ajan, uygun dalga boyunda ışıkla uyarıldığında serbest oksijen radikali oluşumuna ve oksidatif stresle hücre ölümüne neden olmaktadır. FDT ile yapılan çalışmalar uygulamanın GİB' in etkili olarak düşürdüğünü, ciddi komplikasyonların görülmediğini belirtmektedir. Ayrıca Jordan ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada FDT ile gözlerin % 59,5' inde tam başarı, % 16,7' sinde kısmi başarı, % 23.8 oranında ise başarısızlık bildirilmiştir. Başarı oranları yüksek olmasına rağmen, glokom filtreleme cerrahisinde FDT kullanımı halen başlangıç aşamasındadır. Bugüne kadar randomize, kontrollü, prospektif çalışma yapılmamıştır.

Glokomda gen tedavisi: P53 geninin fibroblastlarda ekspresyonunu arttığı ve proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. P53 geni, P21 geni üzerinden etki göstererek, replikasyonu inhibe etmektedir. İn vitro çalışmalarda insan tenon fibroblast hücrelerine, rekombinant adenovirüs vektörü ile P53 geni transfer edildiğinde DNA sentezi, hücre proliferasyonu ve hücresel aktivitelerin inhibe olduğu izlenmiştir.

İN vitro ve in vivo tavşan çalışmalarında, P21 geninin rekombinant adenovirüs uygulaması ile fibroblast proliferasyonu MMC' ye benzer şekilde inhibe ettiği, ancak MMC' nin yan etkilerinin ortaya çıkmadığı saptanmıştır.

Glokom cerrahisinde gen transferi ile ilgili yüz gldrtc sonuçlar alınmakta ancak bu konuda daha ileri araştırmalar gerekmektedir.

Radyoterapi: Tek doz β -radyasyon uygulamalarının in vitro insan tenon fibroblastları üzerinde önemli antiproliferatif etkileri vardır. Radyoterapi ile hücre döngüsü düzenleyici p53' de artış olduğu tespit edilmiştir ancak katarakt ve keratopati gibi komplikasyonları nedeniyle çok fazla tercih edilmemektedir.

SONUÇ

Glokom tedavisinde hedef GİB' ına ulaşamadığında cerrahi yöntemler uygulanır. Ancak başarılı bir glokom cerrahisi için yara iyileşmesi tam olarak gerçekleşmemelidir. Tenon ve konjonktival fibroblastların proliferasyonu ve miyofibroblastların diferansiasyonunun inhibisyonu cerrahi sonrası yara iyileşmesinin düzenlenmesinde en önemli aşamalardır. Bu süreçte halen kullanılan en önemli ajanlar MMC ve 5-FU gibi anti-metabolitler ve kortikosteroidlerdir. Ancak yara iyileşmesi aşamasında rol oynayan tüm hücre ve faktörlerin hedeflenerek glokom cerrahisinde kullanılması gelecekte önem kazanacaktır.

KAYNAKÇA:

- 1- Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1711-20.
- 2- Addicks EM, Quigley HA, Green WR, Robin AL. Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 1983 May;101(5):795-8.
- 3- Chen C. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of mitomycin C. *Trans. Asia Pac. Acad. Ophthalmol.*, 9 (1983), pp. 172-177.
- 4- Meske MC, Heijl A, Hussein M et al.: Factors for glaucoma progression and the effect of treatment the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:48-56.
- 5- Roothman RF, Liebmann JM , Ritch R et al.: Low-dose 5-fluorouracil trabeculectomy as initial surgery in uncomplicated glaucoma: long term follow up. *Ophthalmology*. 2000;107:1184-1190.
- 6- Kundakçı N. Doku harabiyetinin nedenleri. in: Erdem C, Çelebi C, eds. Tüm yönleriyle yara iyileşmesi. Ankara, Ayrıntı Matb. Ltd. Şti., 1996;8-16.
- 7- Clark RAF. Cutaneous tissue repair: Basic biologic considerations. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13;701-25.
- 8- Hatz RA, Niedner R, Vanscheidt W. Physiology of wound healing. in: Schildberg FW ed. Wound healing and wound management. Berlin, Springer-Verlag GmbH Co. 1994;1- 16.
- 9- Ciğer S. Yara iyileşmesi ve büyüme faktörleri. in: Erdem C, Çelebi C, eds. Tüm yönleriyle yara iyileşmesi. Ankara, Ayrıntı Matb. Ltd. Şti., 1996;20-6.
- 10- Huggins B. Trauma physiology. *Nurs Clin North Am*. 1990;25: 1-11.
- 11- Ferguson MWJ, Leigh iM. Wound healing. in: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. *Textbook of Dermatology*. 6th ed. Oxford, Blackwell Scientific Pub. 1997: 337-51.
- 12- Hatz RA, Von Jan NCS, Schildberg FW. The role of collagenase in wound healing. in: Westerhof W, Vanscheidt W, eds. *Proteolytic enzymes and wound healing*. Berlin, Springer-Verlag GmbH Co. 1994; 75-87.

- 13- Baudouin C, Nordmann JP, Dennis P et al.: Efficacy of indomethacin 0.1% and flouromethalone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:929-935.
- 14- Schultz GS, White M, Mitchell R. Epithelial wound healing enhanced by transforming growth factor alfa and vaccinia growth factor. *Science* 1987; 235; 350-2.
- 15- Davidson JM. Proteinases in wound repair. in: Abatangelo G, Donati L, Vanscheidt W, eds. *Proteolysis in wound repair.* Berlin, Springer-Verlag GmbH.Co. 1996; 1-11.
- 16- Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF, Akbar AN, Khaw PT. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2000 Jul-Aug;45(1):49-68.
- 17- Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2003 May-Jun;48(3):314-46.
- 18- Broadway DC, Grierson I, Stürmer J, Hitchings RA. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol.* 1996 Mar;114(3):262-7.
- 19- Kent AR, Dubiner HB, Whitaker R, Mundorf TK, Stewart JA, Cate EA, Stewart WC. The efficacy and safety of diclofenac 0.1% versus prednisolone acetate 1% following trabeculectomy with adjunctive mitomycin-C. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1998 Jul;29(7):562-9.
- 20- Donohue EK, Cioffi GA et al.: Glaucoma surgery; are there new perspectives in perioperative pharmacology? *Curr Opin Ophthalmol.* 1999;10:93-98.
- 21- Del Vecchio PJ, Bizios R, Holleran LA et al.: Inhibition of human scleral fibroblast proliferation with heparin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29:1272-1276.
- 22- Zalta AH, Sweeney CP, Zalta AK et al.: Intracameral tissue plasminogen activator use in large series of eyes with valved glaucoma drainage implants. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:487-493.

- 23- Hugkulstone CF, Sadiq SA, Rubasingham AS et al.: The effect of heparin-coated intraocular lenses on intraocular pressure following combined trabeculectomy and cataract surgery. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75:437-440.
- 24- Khaw PT, Occeleston NL, Schultz G, et al. Activation and suppression of fibroblast function. *Eye (Lond)*, 8 (Pt 2) (1994),188-195.
- 25- Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, Smith JM, Roche NS, Wakefield LM, Heine UI, Liotta LA, Falanga V, Kehrl JH, et al. Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Jun;83(12):4167-71.
- 26- Pasquale LR, Dorman-Pease ME, Luttly GA, Quigley HA, Jampel HD. Immunolocalization of TGF-beta 1, TGF-beta 2, and TGF-beta 3 in the anterior segment of the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993 Jan;34(1):23-30.
- 27- Tripathi RC, Li J, Chan WF, Tripathi BJ. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2. *Exp Eye Res.* 1994 Dec;59(6):723-7.
- 28- Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT et al.: Human anti-transforming growth factor-beta2 antibody: a new glaucoma antiscarring agent. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2225-2234.
- 29- Grisanti S, Szurman P, Warga M, Kaczmarek R, Ziemssen F, Tatar O, Bartz-Schmidt KU. Decorin modulates wound healing in experimental glaucoma filtration surgery: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Jan;46(1):191-6.
- 30- Stein CA. Suramin: a novel antineoplastic agent with multiple potential mechanisms of action. *Cancer Res*, 53 (10 Suppl) (1993), pp. 2239-224.
- 31- Akman A, Bilezikçi B, Küçükerdönmez C, Demirhan B, Aydin P. Suramin modulates wound healing of rabbit conjunctiva after trabeculectomy: comparison with mitomycin C. *Curr Eye Res.* 2003 Jan;26(1):37-43.
- 32- Chihara E, Dong J, Ochiai H, Hamada S. Effects of tranilast on filtering blebs: a pilot study. *J Glaucoma.* 2002 Apr;11(2):127-33.

- 33- Park KH, Kim DM, Youn DH. Topical cyclosporine and glaucoma drainage implant surgery in rabbits. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996 Jun;27(6):452-8.
- 34- Lattanzio FA Jr, Crouch ER Jr, Mitrev PV, Williams PB, Allen RC. Cyclosporin as an adjunct to glaucoma filtration surgery. *J Glaucoma*. 2005 Dec;14(6):441-7.
- 35- G. Fakhraie, J.F. Lopes, G.L. Spaeth, J. Almodin, P. Ichhpujani, M.R. Moster. Effects of postoperative cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% (Restasis) following glaucoma surgery. *Clin Exp Ophthalmol*, 37 (2009), pp. 842-848.
- 36- Z.C. Yan, Y.J. Bai, Z. Tian, H.Y. Hu, X.H. You, J.X. Lin, S.R. Liu, Y.H. Zhuo, R.J. Luo. Anti-proliferation effects of Sirolimus sustained delivery film in rabbit glaucoma filtration surgery. *Mol Vis*, 17 (2011), pp. 2495-2506.
- 37- Y.Q. Xiao, K. Liu, J.F. Shen, et al. SB-431542 inhibition of scar formation after filtration surgery and its potential mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50 (2009), pp. 1698-1706.
- 38- M.G. Gressel, R.K. Parrish 2nd, R. Folberg. 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery: I. An animal model. *Ophthalmology*, 91 (1984), pp. 378-383.
- 39- P.J. Dietze, R.M. Feldman, R.L. Gross. Intraoperative application of 5-fluorouracil during trabeculectomy. *Ophthalmic Surg*, 23 (1992), pp. 662-665.
- 40- Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol*, 121 (1996), pp. 349-366.
- 41- M. Goldenfeld, T. Krupin, J.M. Ruderman, et al. 5-Fluorouracil in initial trabeculectomy. A prospective, randomized, multicenter study. *Ophthalmology*, 101 (1994), pp. 1024-1029.
- 42- Caronia RM, Liebmann JM, Friedmann R et al.: Trabeculectomy at the inferior limbus. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:387-391.
- 43- Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2003 May-Jun;48(3):314-46.
- 44- Smith S, D'Amore PA, Dreyer EB. Comparative toxicity of mitomycin C and 5-fluorouracil in vitro. *Am J Ophthalmol*. 1994 Sep 15;118(3):332-7.

- 45- Cheung JC, Wright MM, Murali S et al.: Intermediate-term outcome of variable dose mitomycin C filtering surgery. *Ophthalmology*. 1997;104:143-149.
- 46- Perkins TW, Gangnon R, Ladd W et al.: Trabeculectomy with mitomycin C intermediate-term results. *J Glaucoma*. 1998;7:230-236.
- 47- Akarsu C, Önoğlu M, Hasanreisioğlu B: Postoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in high-risk glaucoma filtering surgery: extended follow up. *Clin experiment Ophthalmol*. 2003;31:199- 205.
- 48- Katz GJ, Higginbotham EJ, Lichter PR, Skuta GL, Musch DC, Bergstrom TJ, Johnson AT. Mitomycin C versus 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. Extended follow-up. *Ophthalmology*. 1995 Sep;102(9):1263-9.
- 49- Kim HY, Egbert PR, Singh K. Long-term comparison of primary trabeculectomy with 5-fluorouracil versus mitomycin C in West Africa. *J Glaucoma*, 17 (2008):78-583.
- 50- Chang MR, Cheng Q, Lee DA. Basic science and clinical aspects of wound healing in glaucoma filtering surgery. *J Ocul Pharmacol Ther*, 14 (1998):75-95.
- 51- Grewal DS, Jain R, Kumar H, Grewal SP. Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy a pilot study. *Ophthalmology*. 2008 Dec;115(12):2141-2145.
- 52- Fini ME, Cui TY, Moulduvan A et al.: An inhibitor of the matrix metalloproteinase synthesized by rabbit korneal epithelium. *Inves Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32:2997-3001.
- 53- Parkinson G, Gaisford S, Ru Q, Lockwood A, Khalili A, Sheridan R, Khaw PT, Brocchini S, Fadda HM. Characterisation of ilomastat for prolonged ocular drug release. *AAPS PharmSciTech*. 2012 Dec;13(4):1063-72.
- 54- Wong TT, Mead AL, Khaw PT et al.: Prolonged antiscarring effects of ilomastat and MMC after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2018-2022.
- 55- Castañó AP, Lin SL, Surowy T, Nowlin BT, Turlapati SA, Patel T, Singh A, Li S, Lupher ML Jr, Duffield JS. Serum amyloid P inhibits fibrosis through Fc

- gamma R-dependent monocyte-macrophage regulation in vivo. *Sci Transl Med.* 2009 Nov 4;1(5):5ra13.
- 56- J.S. Duffield, M.L. Lupper Jr. PRM-151 (recombinant human serum amyloid P/pentraxin 2) for the treatment of fibrosis. *Drug News Perspect*, 23 (2010):305-315.
- 57- Moorhead LC, Smith J, Stewart R, Kimbrough R. Effects of beta-aminopropionitrile after glaucoma filtration surgery: pilot human trial. *Ann Ophthalmol.* 1987 Jun;19(6):223-5.
- 58- Grisanti S, Gralla A, Maurer P, Diestelhorst M, Krieglstein G, Heimann K. Cellular photoablation to control postoperative fibrosis in filtration surgery: in vitro studies. *Exp Eye Res.* 2000 Feb;70(2):145-52.
- 59- Jordan JF, Diestelhorst M, Grisanti S, Krieglstein GK. Photodynamic modulation of wound healing in glaucoma filtration surgery. *Br J Ophthalmol.* 2003 Jul;87(7):870-5.
- 60- Heatley G, Kiland J, Faha B, Seeman J, Schlamp CL, Dawson DG, Gleiser J, Maneval D, Kaufman PL, Nickells RW. Gene therapy using p21WAF-1/Cip-1 to modulate wound healing after glaucoma trabeculectomy surgery in a primate model of ocular hypertension. *Gene Ther.* 2004 Jun;11(12):949-55.
- 61- Constable PH, Crowston JG, Occeleston NL, Cordeiro MF, Khaw PT. Long term growth arrest of human Tenon's fibroblasts following single applications of beta radiation. *Br J Ophthalmol.* 1998 Apr;82(4):448-52.

BÖLÜM 7:
GÖĞÜS DUVARI KONDROSARKOMLARI

Dr. Öğr. Üyesi İlknur AYTEKİN ÇELİK¹

¹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

GİRİŞ

Primer Malign göğüs duvarı tümörlerinin yaklaşık %45'i yumuşak dokulardan, % 55 i kıkırdak ve kemik yapılardan köken alır. (Incarbone M ve ark. 2001)

Yumuşak dokudan kaynaklanan tümörler uzun süre ağrı yapmazken kemik ve kıkırdak dokudan kaynaklanan tümörlerde ağrı genellikle ilk semptomdur ve periostun tutulumuyla ilişkilidir.

Kondrosarkomlar primer malign kemik tümörleri arasında % 20-27 oranında görülürler, genellikle de pelvis, alt ve üst ekstremitelere yerleşirler (Murphey MD ve ark,2003) Primer malign kemik tümörleri içinde osteosarkomlar ve multiple myelomalar sonrası 3. Sıklıkta görülmektedir.(Le HV ve ark) Göğüs duvarının en sık görülen malign tümörleridir. Göğüs duvarı kondrosarkomları kotlardan ya da sternumdan ya da her ikisinde birden kaynaklanabilir nadiren de kostavertebral bileşmeden kaynaklanabilirler. (Rascoe PA ve ark 2011)

Kondrosarkomlar kendiliğinden primer kondrosarkom olarak gelişebileceği gibi enkondromlar ya da osteokondromların malignleşmesi sonucu olarak sekonder kondrosarkom olarak da karşımıza çıkabilmektedir.(Genderblom H ve ark 2008) Primer kondrosarkomlar genellikle ileri yaş hasta grubunda görülmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla rastlanmaktadır.(Kurtipek E ve ark)

Kondrosarkomların prognozu ve metastaz yapma eğilimleri histolojik evresine bağlıdır. Grade 1 hastalıkta sitolojik yapı enkondroma benzemekle beraber hücrelerden zengindir. Grade 2 de ise çekirdek atipisi daha belirginken grade 3 te mitoz sayısı fazladır ve

osteosarkoma benzerlik gösterir.(Vertyas N ve ark 2000). Kondrosarkomun evresi ne kadar büyükse metastaz yapma ihtimali de o derece yüksektir.(Evans HL ve ark 1977). Evre 1 hastalarda metastaz çok nadir görülürken, evre 2 hastalarda bu oran %10-15, evre 3 de ise %50lere çıkmaktadır.(Gitelis S ve ark 1981)

RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Göğüs duvarı tümörlerinde ilk olarak postero-anterior akciğer grafisi çekilse de Bilgisayarlı toraks tomografisi istemi zaman kaybetmeden rutin olarak yapılır. Kondroid matrixin mineralize olması, kalsifikasyonlar, çevre dokularla olan ilişkileri bilgisayarlı tomografide daha iyi görünür.(Çulhacı N ve ark 2003) Kemik yıkımı her hastada farklı olduğu için radyolojik görüntüler de farklılıklar gösterir. Patlamış mısır, atılmış pamuk görünümü ve dağınık kalsifikasyonlar en sık görülen bulgulardır.(Çulhacı N ve ark 2003) MR, lezyonların benign ve malign ayrımında birçok yoldan yardımcı olur. Medullanın %90 dan daha fazla tutulum mevcutsa daha çok kondrosarkom düşünülürken, % 90 dan az tutulum olması daha çok enkondrom ya da benign lezyonlar açısından düşünülür. İntralezyonel fibrotik bantların var olması da daha çok kondrosarkomları düşündürmektedir.(Geirnaerd MJ ve ark 2000)

Pet BT benign lezyonları ve kondrosarkomların derecesini ayırt etmede önemli bir araçtır. Yüksek tutulum olan bölgeden biopsi planlanması için de kullanılmaktadır. (Feldman F ve ark 2005)

SINIFLANDIRILMASI

Klasik Kondrosarkom

En yaygın görülen tipidir.50-70 yaş arasındaki hastalarda görülür erkeklerde kadınların iki katı oranında görülür. En sık kotlarda ve pelvik bölgede görülür. Genel olarak beş yıllık survive %48 ile 60 arasında değişmektedir. Üç evresi mevcuttur evre 3 hastalarda metastaz en sık akciğerlere görülmektedir.(Gitelis S ve ark 1981)

Dediferansiye Kondrosarkom

Genellikle 50 yaş üzerinde görülen tanı anında bile hematojen yayılım yapmış olma ihtimali molan kötü prognozlu tipidir. En sık femuru tutmakla beraber kostalarda da görülebilmektedir. Bir yıllık sağ kalım oranları %10 civarındadır.(K)

Şeffaf Hücreli Kondrosarkom

Üçüncü ve beşinci dekatlar arasında görülen genellikle epifizi içine alan, düşük dereceli tümörlerdir. Mitoz sayısı düşük olduğu için kemoterapi ve radyoterapiye dirençlidirler. Düşük dreceli olmalarına rağmen nadir de olsa geç dönem metastazları literatürde bildirilmiştir.(Dorfman HD ve ark 1998)

Mezenşimal Kondrosarkomlar

Kondrosarkomların oldukça az bir bölümünü oluştururlar. En sık maksilla ve mandibulayı tutarlar diğer tipler en çok akciğere metastaz yaparken mezenşimal kondrosarkomlar en sık lenf bezlerine metastaz yaparlar bu nedenle de prognozu kötüdür. Beş yıllık sağ kalımları %50 den azdır. Yüksek gradeli olduğu için cerrahi ve kemoterapi birlikte uygulanırlar.(Balta O ve ark 2016)

Periferik Kondrosarkomlar

Daha erken yaş grubundaki hastalarda kemiklerin metafizinde görülür Diğer tiplere göre daha düşük gradeli olduğundan prognozu daha iyidir ve tedavisinde kemoterapinin yeri yoktur geniş cerrahi rezeksiyon genellikle yeterlidir.

TEDAVİSİ

Kondrosarkomların primer tedavisi komplet geniş cerrahi sınırlarla birlikte yapılan cerrahi rezeksiyondur. Tümörün eksizyonu her bir alandan en az 4 cm uzaklıktan ve enblok olarak yapılmalıdır.(Çulhacı N ve ark 2003) Cerrahide amaç negatif cerrahi sınırları elde etmek olmalıdır.

Radyoterapi ve kemoterapi genellikle etkisiz kaldığı için ilk tedavi seçeneği olmaktan çok rezeksiyon yapılamayan ya da cerrahi sınırları pozitif kalan hastalarda düşünülmelidir.(National Comprehensive cancer Network, 2017) Proton ve foton beam radyoterapi tedavileri ise cerrahi olarak rezeksiyon şansı bulunmayan bölgeler için uygulanabilmektedir. Yine de özellikle dediferensiye kondrosarkomlar için geniş cerrahi rezeksiyon uygulanamıyorsa mümkünse amputasyon önerilmektedir.(ESMO/European Sarcoma Network Working Group, 2014)

KAYNAKÇA:

- 1- Balta O, Aytekin K, Aşçı M, Kurnaz R, Eren MB, Bostan B. Enkondrom ve kondrosarkom: Klinik, radyolojik ve patolojik ayrımı mümkün mü? Literatürün gözden geçirilmesi Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2016;8(3):135-149
- 2- Çulhacı N, Meteoglu İ, Şen S, Kacar F, Boğa M, Dişçigil B. Göğüs duvarının primer kondrosarkomu: olgu sunumu ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2003;4(2):27-29
- 3- Dorfman HD, Czerniak B. Bone Tumours. St Louis: Mosby;1998.353-440
- 4- ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(3):13-23
- 5- Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. Cancer. 1977;40(2):818-31
- 6- Feldman F, Van Heetum R, Saxena C, Parisienm M. 18 FDG-PET applications for cartilage neoplasms. Skeletal Radiol. 2005 34 (7): 367-74
- 7- Geirnaerd MJ, Hogendoorn PC, Bloem JL, Taminiau AH, van der Woude HJ. Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging. Radiology. 2000 214(2):539-46
- 8- Genderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD, van Rijswijk CS, Krol AD, Taminiau AH, Bovee JV: The clinical approach towards chondrosarcoma. Oncologist. 2008, 13:320-329
- 9- Gitelis S, Bertoni F, Picci P, Campanacci M. Chondrosarcoma of bone. The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. J Bone Joint Surg Am 1981;63(8):1248-57
- 10- Incarbone M, Pastorino U: Surgical treatment of chest wall tumors. World J Surg 25:218-30,2001
- 11- Kurtipek E, Çalık M, Küçükosmanoğlu İ, Düzgün N, Esmel H. Koinsidental kondrosarkom: olgu sunumu Respir Case Rep 2015;4(2):112-115

- 12-Le HV, Wadhwa R, Theodore P, et al excision of thoracic chondrosarcoma: Case report and review of literature Cureus 8(7):e708
- 13-Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ, Kransdorf MJ, Temple HT, Gannon FH: From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation. Radiographics.2003, 23:1245-1278
- 14-National Comprehensive cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Bone Cancer. Version 2017. NCCN.
- 15-Rascoe PA, Reznik SI, Smythe WR: Chondrosarcoma of the thorax. Sarcoma 2011:342879.
- 16-Vertyas N, Cummine J, Biankin S, Bilows M. Chondrosarkoma of the thoracic spine in an 8 years old child with 12 years follow-up: A case report. J orthop Surg (hong Kong) 2000;8:89-92

BÖLÜM 8:

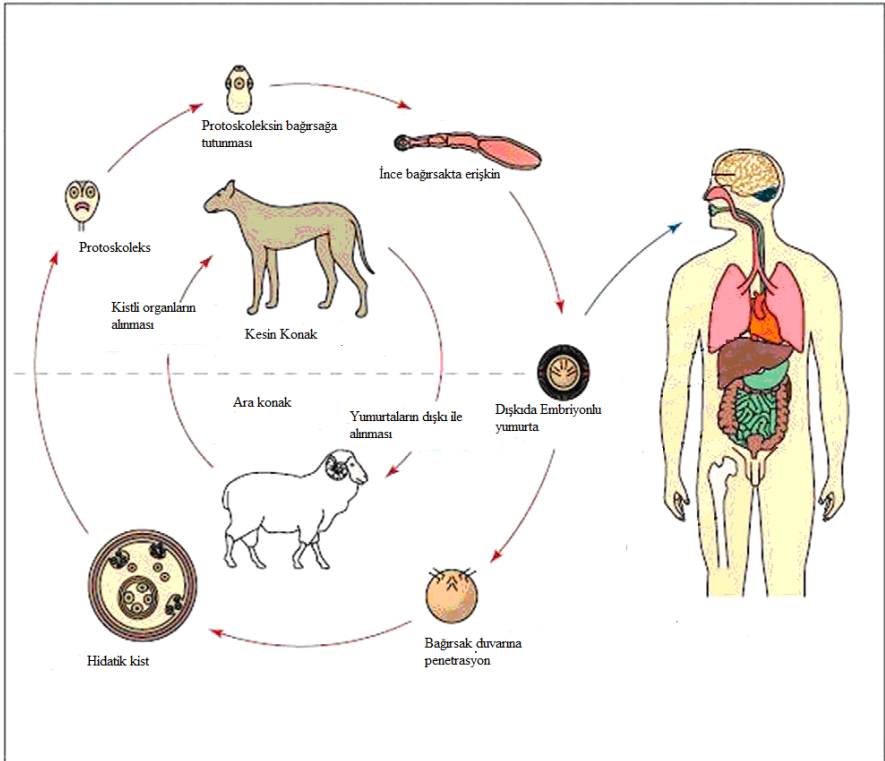
KİST HİDATİK (Kistik Kinokozis)

Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR¹

¹ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, mrtmehmet@yahoo.com

YAŞAM DÖNGÜSÜ

E.granulosus evrimini tamamlayabilmek için iki farklı memeli konağa ihtiyaç duymaktadır. Kesin konak, karnivorlardan köpek ve köpekgiller olup canlı protoskoleksleri ağız yoluyla alarak enfekte olurlar. Bu durum karaciğer ve akciğer başta olmak üzere protoskoleks içeren kistli organın kesin konak tarafından yenilmesi sonucu gerçekleşir. Protokoleksler midede ise pepsinin etkisi, duodenumdaki pH değişikliği ve safra kesesi enzimleri ile etkileşimi sonucunda evagine olarak çekmenleri ile bağırsak dokusuna tutunurlar.^{1,2,3,4}



Şekil 1: *E.granulosus*'un Kesin Konak ve Ara Konaktaki Evrimi.⁵

Kesin konak tarafından alınmadan önce, Hidatik kistin içinde bulunan protoskoleksleriin apikal bölgeleri (çekmenler, rostellum ve kancalar), mukopolisakkarit kaplı bir tabaka içinde invaginedir. Evaginasyona ısı ve ozmatik basıçtaki değışikliklerin neden olabileceği de bildirilmiştir. Ara konaktan çıkarılan hidatik kistin 10°C'nin altında evagine olmadığı, 10-20°C'de ise birkaç günde evagine olduğu gözlenmiştir. Enzimlerin ve safranin evaginasyonu uyardığı ancak evaginasyonun meydana gelmesi için aerobik bir ortamın olması gerektiği bildirilmiştir.^{2,6}

Kesin konak tarafından alınan protoskoleksler ilk 6 saat içinde %86.5 oranında evagine olurken tamamının evagine olması için 3 günün geçtiği belirtilmiştir. Protoskolekslerde evaginasyon olduktan sonra aktivitelerinin 8'inci günde düşüşün olduğu ancak enerji reverlerinin yenilenmesi ile tekrar artışa geçtiği gözlenmiştir.^{2,7}

Genç parazitlerden çekmenleriyle dokulara tutunabilenler gelişimini sürdürürken diğerleri dışkıyla bağırsaklardan dışarı atılırlar. Parazitler tür, şuş ve konağın duyarlılığına bağlı olarak 1-2 ay içinde erişkin formuna dönüşürler. Parazitlerin gelişimi esnasında halkaların oluşarak olgunlaşmasına germinal farklılaşma, boyca büyüyüp segmentasyonla her proglottidin arasında strabilizasyonun oluşmasına ise sonatik farklılaşma denilmektedir. Erişkin parazit bağırsağın ¼ ön kısmına yerleşir.^{4,7,8}

Erişkin parazitler hermafrodit olup döllenme sonrasında yumurta üretimine başlarlar. Gebe halkalar 7-14 günde bir oluşur ve dış ortama atılır. Yumurtaların dış ortama atılışları gebe halkanın şeritten kopması veya halkanın bağırsaktan yada anüsten çıkışı

esnasında parçalanması şeklinde gerçekleşir. Proglottidler içinde veya serbest halde doğaya atılan bu yumurtaların fiziksel koşullara çok dayanıklı oldukları ve uzun süre enfektif kalabilecekleri bildirilmiştir.
5,7,9

Yumurtalar kesin konağın dışkısı ile dış ortama atılırlar. Emriyonlu yumurtaların başta koyun olmak üzere sığır, manda, antilop, keçi, deve, domuz, geyik, at, fil, tavşan, sincap, fare, maymun ve insan gibi memeliler tarafından sindirim yolu ile alınmasıyla ara konağa bulaşım gerçekleşmiş olur. Yumurtalar solunum veya plesanta yoluyla da bulaşabilmektedirler. İnsan ise parazitin evrim döngüsünün devamı yönünden uygun bir ara konak değildir.³

E. granulosus'un yumurtaları uygun ara konak tarafından ağız yoluyla alındığında, proteolitik enzimlerin etkisi ile dış katman erir ve üç çift çengelli onkosfer serbest hale geçer. Çengellerin yardımı ile mukozaya tutunan onkosferler ritmik hareketleri ile 30-120 dakika içerisinde lamina propriaya kadar ilerleyerek buradan mesenterik venalara veya lenf dolaşımına geçer. Onkosferler yerleşim bölgesine geldiğinde ilk birkaç saat içerisinde konağın mononükleer ve eozinofilik hücre infiltrasyonu ile karşılaşır ve büyük çoğunluğu gelişmeden fagosite edilir. Alınan yumurtaların yaklaşık %10'u organ ve dokulara yerleşebilmektedir.^{10,11}

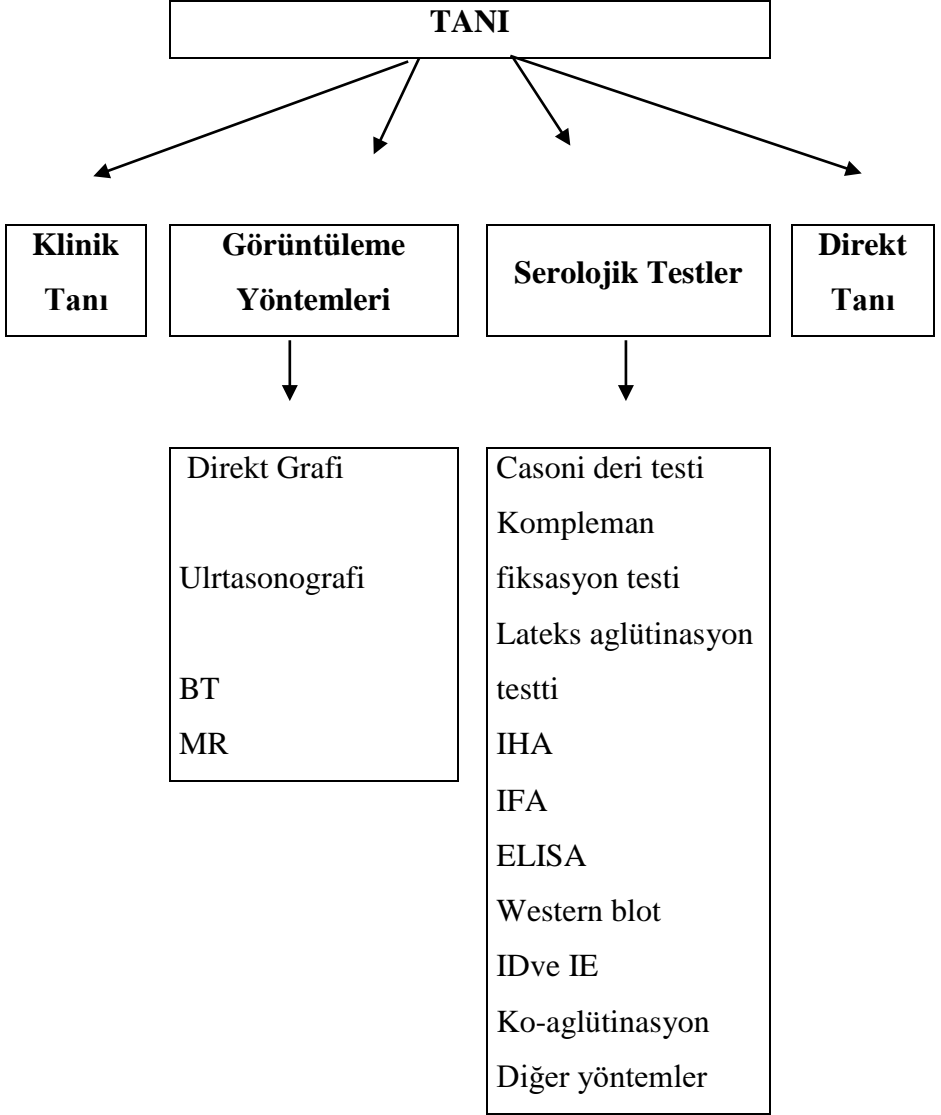
Mesenterik venalarla bulaşımdan 12 saat sonra, karaciğere taşınan onkosferlerin büyük kısmı burada kalır ve çevresi mononükleer hücrelerle, lenfositlerle ve karaciğerin bağ dokusu ile sarılır. Bu dönemde parazit de toksik etki yaparak karaciğer hücrelerinin lizisine neden olur. Emriyon 14 gün sonra içte fibroblast

ve lökositlerin, dışta ise dejenere karaciğer hücreleri ile kan damarlarının görüldüğü iki katlı kese şeklini alır.⁶

Kese 21. günden sonra 0.25-0.35mm çapa ulaşır ve içinde sıvı oluşmaya başlar. Çeperleri 60. günden sonra oluşur ve 10-30 mm'ye ulaşır. Çeperin katmanları ise 90. günde belirginleşir ve çapı 40-50 mm olur. Endotel hücreleri ışınal dizilişte olup belirgin bir katman yapmaktadır. Dıştan keseyi saran katman üzerinde kalan karaciğer hücrelerinde ise aşırı basınç sonucu atrofi meydana gelir ve 5-6 ay sonra bağ dokusu katmanı fibröz kapsüle dönüşür. Bu arada çimlenme zarında çekirdeklerin sayısı artarak her çekirdekten bir tane çimlenme kapsülü ve bunun içinde 2-40'ar adet protoskoleks oluşur. Kapsüller önceleri ince bir bağ ile çimlenme zarına tutunurken sonra ayrılırlar. Metastotların bazılarında ise protoskoleks oluşmayabilir. Çimlenme kapsülleri kist içine doğru oluşursa iç vezikül, dokuya doğru oluşursa dış vezikül adını alır.^{8,10,11} Çok yavaş büyüme gösteren hidatik kist 5 ayda 5-10 mm çapa ulaşır. Yıllar sonra insan kafası büyüklüğüne hatta 30 cm çapa ulaşabildiği bildirilmiştir.^{3,9,10}

Karaciğerde tutunamayan onkosferler karaciğer sinuzoidlerinden geçerek akciğere gider. Bunların da bir kısmı pulmoner dolaşımı geçerek diğer periferik organlara dağılırlar.^{3,10}

TANI



1. Klinik Tanı

Hidatik kiste klinik tanı parazitin yerleştiği organa, büyüklüğüne ve hastanın bağışıklık direncine bağlı olarak değişmektedir. Hastalarda ürtiker nöbetleri ile eozinofil gibi genel belirtiler ve kistin yerleştiği organa göre lokal belirtiler gözlenir.^{6,9}

2. Görüntüleme Yöntemleri

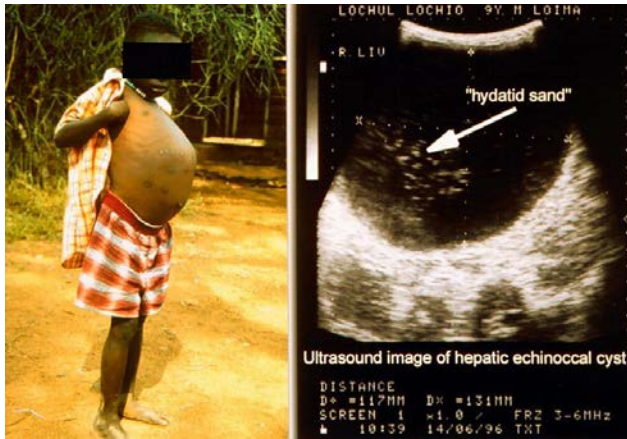
Başlıca görüntüleme Yöntemleri;

a. Direkt Grafi

Sıklıkla akciğerde yerleşen hidatik kistlerin tanısında kullanılmaktadır. Rüptüre olmamış kistler kesin sınırlı, genellikle çapları 1-20 cm arasında, yuvarlak veya oval yapıda ve içleri homojen olarak sıvı ile dolu şeklinde görüntülenirler.^{12,9}

Ultrasonografi

Karaciğer kistlerince ilk tercih edilen yöntemdir. Saha çalışmalarında da kullanım kolaylığı bulunmaktadır.¹³



Şekil 2: Karaciğer Kist hidatiği USG görüntüsü.⁵

Karaciğer hidatik kistinde, belirgin laminer membranı olan veya karyagdı manzaralı yuvarlak veya oval uniloküler anekoik lezyonlar, multiveziküler veya multiseptalı tekerlek görünümlü kistler, bal peteği görünümlü olabilen ve endojen kist içeren uniloküler kistler ve lamier membranların görüldüğü endojen kistler patognomik özelliklerdir.⁶

b. Bilgisayarlı Tomografi

Hidatik kist açısından tüm vücut taranabilmektedir. Kalsifiye olmuş ve 1cm'den küçük kistlerin de tanısı yapılabilmektedir.¹²

c. Manyetik Rezonans

İntrahepatik ve ekstrahepatik venöz sistemdeki değişikliklerin tanımlanmasında etkilidir. Aktif olarak metabolize olan yumuşak doku kistlerinin tanısında yararlı bulunurken kalsifikasyona uğramış kistler için önerilmemektedir.¹²

3. Laboratuvar Tanısı ve Serolojik Testler

Hidatik kist tanısında kullanılan serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü farklılıklar göstermektedir.

İmmunolojik testlerde antijen kaynağı olarak sıklıkla kist sıvısı, protoskoleks ve germinatif membranlar kullanılmaktadır.¹⁴

Fertil kist sıvılarının steril olanlara göre daha yüksek antijenik özellik gösterdiği ancak canlı olup sağlıklı bir germinatif tabakası olan non-fertil kistlerin de tanıda antijen kaynağı olarak kullanılabilceği bildirilmektedir.¹⁵

a. Casoni deri testi

Casoni tarafından 1912 yılında uygulanan yöntemde, kist sıvıları alerjen olarak deri içine verilir. Sestod enfeksiyonlarında ise çapraz reaksiyonlar görülebildiğinden önerilen bir yöntem değildir.^{16,17}

b. Kompleman fiksasyon testi (Weinberg)

İlk kez 1906 yılında Ghedini tarafından kullanılan test, bağışık serumdaki antikorların komplemanla karşılaşması sonrası özgül antijenlerle bağlanması esasına dayanmaktadır. Hidatik sıvı, skoleks ve membranlarının antijen olarak kullanılabilirdiği test günümüzde kullanılmamaktadır.¹⁸

c. Lateks aglutinasyon (LA) testi

Kist hidatik tanısında antijen taşıyıcı olarak lateks partiküllerinin kullanıldığı test, ilk kez 1960 yılında kullanılmıştır. Kist sıvısı ham antijenleri ile duyarlılaştırılmış lateks partiküllerinin hasta serumlarında bulunan antikorlar ile karşılaşması sonucu, çökme oluşması esasına dayanır. Damla ve tüp aglutasyonu olmak üzere uygulanmakta olan yöntemleri vardır.¹¹

d. İndirekt hemaglütinasyon (IHA) testi

Garabedian ve arkadaşları tarafından 1957 yılında kullanılmaya başlayan testte tannik asitle duyarlılaştırılan eritrositlerin yüzey gerilimlerinin değişmesiyle antijen tutmaları özelliğinden yararlanılmaktadır. Çalışma prensibi ise antijenle kaplanan koyun eritrositlerinin serumda bulunan antikorlarla aglutinasyon vermesi esasına dayanır.¹⁹

Hidatik kist olgularında %52-93 arasında olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir.²⁰

f. İndirekt floresan Antikor (IFA) testi

Lamlara tespit edilmiş olan antijenler ile farklı dilüsyonlarda hazırlanmış olan şüpheli serumların enkübasyonu sonrasında antijen antikor reaksiyonun oluşup oluşmadığını gözlemlemek için antijene karşı İmmunofluoresans, fluoresceine isocyanate, fluoresceine isothiocyanate, Rodamin B200 gibi fluoresans verici maddelerle işaretlenmiş anti antikorun antijenle oluşturduğu serolojik reaksiyona dayanan bir tanı yöntemidir. İşaretlenmiş antikorlar spesifik antijenlerle bağlanınca fluoresans mikroskop altında görülebilir hale gelmektedirler. Antijen olarak bütün protoskoleks antijeni, protoskoleks kesit antijeni ve çimlenme zarı kesit antijeni kullanılmaktadır.²⁰

g. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Testi:

Polistren plaklara emdirilmiş antijen moleküllerine bağlanan özel antikorlar üzerine indirekt olarak enzim işaretli anti-insan immunglobulinlerin bağlanması ve bileşimindeki enzimin substratı ile renk vermesi esasına dayanan bu test, hidatik kistin tanısında 1975’de kullanılmaya başlanmıştır. Saflaştırılmış antijenler kullanıldığında elde edilen sonuçların daha iyi olduğu bildirilmiştir.^{21,22}

Yapılan çalışmalarda ELISA’nın duyarlılığının %83-100, özgüllüğünün ise %76-99 arasında değiştiği bildirilmektedir.²³ ELISA yönteminin duyarlı ve güvenli olması, kolay uygulanabilirliği, işaretli immun araçların uzun süre saklanabilmesi, görülebilir ve okunabilir

sonuçlar vermesi ve çok sayıda serum çalışabilmesi gibi avantajları bulunmakla birlikte özel aletlere ihtiyaç duyulması, deneyimli personelin gerekmesi ve pahalı bir yöntem olması nedenleriyle dezavantajları da vardır.⁴

h. Western blot (WB) (immunoblotting) yöntemi

Immunoblotting ya da Western blotting adı verilen bu immonokimyasal yöntemler bir membran üzerine sabitleştirilmiş proteinleri tanımlamada kullanılmaktadır. Hastaların tanı ve izleminde koyun kist sıvısından saflaştırılan antijenler kullanılarak yapılan WB yönteminin çok yararlı olduğu, 39 ve 42 kDa ağırlığındaki proteinlere özgül antikorların cerrahi ile sağaltılan olgularda 1 yıldan kısa sürede kaybolduğu bildirilmiştir. WB yönteminin IFA, IHA ve ELISA yöntemleri ile kombinasyonun duyarlılığı %100'e yükselttiği bildirilmiştir.^{6,24}

f. İmmun difüzyon (ID) ve İmmun elektroforez (IE) testleri

Jel içinde antijen ve antikor molekülleri optimal konsantrasyonda yayılırken, karşılaştıklarında prespitasyon oluşturarak çizgi şeklinde görünür hale gelmesi, esasına dayanan bir yöntem olup saflaştırılmış ve yoğunlaştırılmış kist sıvısı antijeniyle %90'lara varan pozitif sonuçlar alınabilir.²⁵

g. Ko-aglütinasyon (Co-A) testi

Serumdaki C-ag antijenini saptamak için kullanılan lam testidir. C-ag antijenin varlığı ile hastalığın ilk tanısında ve cerrahi sonrası kemoterapi yapılan hastaların takibinde kullanılmaktadır. Teste

hidatik antikorla duyarlılaştırılmış SAPA hücrelerinin %2'lik süspansiyonundan ve şüpheli serumdan birer damla eklenir ve 2 dakika karıştırılır. Aglütinasyonun varlığında test pozitiftir.^{26,27}

Sağlıklı kontrol grubunda yalancı pozitifliğe rastlanılmamıştır. Duyarlılığı %95, özgüllüğü de %89 olarak bildirilmiştir.²⁸

h. Diğer yöntemler

İdrarda hidatik antijenin saptanmasına yönelik testler de duyarlılığın %50 olduğu bildirilmiştir.²⁹

Saha çalışmalarında kullanılan antikor arayan testlerin duyarlılıkları da LAT %88, Rapid-IHA %82, Dot-ELISA %94 ve Dot binding immunoassay (HA-DIA) %100 olarak saptanmıştır.^{30,31} Yine antijen arayan yöntemlerden Counter-current immunoelectrophoresis'in (CIEP) duyarlılığı %62, özgüllüğü ise %100 olarak bildirilmiştir.³²

4. Direkt tanı

Canlı kistlerde kist sıvısında skoleklerin görülmesi ile de kesin tanıya gidilebilir. Ayrıca kistlerin bronşlara, idrar ve safra yollarına, bağırsaklara açıldığı zaman çıkartılarda çengeller, zarlar ve skolekslerin görülmesiyle de tanıya gidilir.⁸

Hidatik kistte antikor teşhisi için primer testler; Anti-Echinococcus serumantikorlarının teşhisi için ELISA, IgG-ELISA, IHA, LAT, IFAT ve IEP primer testlerdir. Hidatik kist tanısında antikor teşhisi için IgG-ELISA en yüksek duyarlılığa sahip test olarak bildirilmektedir. IFAT da IgG-ELISA ile benzer bir duyarlılık göstermektedir. Her testin duyarlılığı farklı olduğundan

laboratuvarlarda hidatik kist tanısında duyarlılığı yükseltmek için iki farklı primer test kullanılmaktadır.⁴

Hidatik kiste antikor teşhisi için Sekonder testler; Bu testlerin özgülükleri yüksekken duyarlılıkları düşüktür. Arc-5 Prespitasyon çizgisinin tayininde, IgG alt gruplarının ve *E. granulosus* antijenlerinin alt ünitelerinin serum antikorları ile verdiği immunoblotting ile tayininde kullanılır.⁴ Arc-5 prespitasyon testinin duyarlılığı %50-60'dır. IgG4 tayini ise oldukça duyarlıdır ancak asemptomatik hidatik kist durumlarında duyarlılık düşmektedir. Spesifik IgE antikorlarının teşhisinde %60-80 duyarlılığa sahiptir. Immunoblotting tekniği *E. granulosus* antijenlerinin alt ünitelerinin antikorlarla verdiği reaksiyonun belirlenmesi ile oluşan 39,16,12 kDa alt ünitelerinin tayininde kullanılır ve duyarlılığı ile özgülüğü yüksektir.⁴

Hataların takibinde ise IgG4, IgE, IgM-ELISA ve sitokinlerden IL-4 kullanılan testlerdendir.

Tedavi

Genelde cerrahi tedavi uygulanır ancak cerrahi bu hastalığın tek tedavi seçeneği değildir.³³⁻³⁵. Mebendazol başlangıç ajanıydı ancak zayıf etkinliği büyük ölçüde daha iyi emilen albendazol (10-15 mg / kg / gün) ile değiştirildi.³⁴

KAYNAKÇA:

- 1- Eckert J, Gemmel MA, Matyas Z, Soulsby EJJ. Guidelines for Surveillance, Prevention and control of echinococcosis/ Hydatidosis, WHO.VPH/81,28, Geneva, 1984:5-35
- 2- Thompson RCA, Lymbery AJ, Constantine CC. Variation in Echinococcus: towards a taxonomic revision of the genus. *Adv Parasitol* 1995;35:145-176.
- 3- Thompson CRA, MmManus DP. Aetiology: parasites and life-cycles, p.1-9 In: J Eckert, MA Gemmel, F-X Melsin, and ZS Pawlowski (ed), WHO/OIE manual on echinococcosis in human and animal: a public health problem of global concern. World Organisation for ANimal Health, Paris, France.
- 4- Altıntaş N, Yolasığmaz A. Kistik Ekinokokkozis ve immunolojisi İn: Özcel MA, İnci A, Turgay N, Köroğlu E. Eds. Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitoloji. Türkiye Parasitol Dern Yay, İzmir. 2007;21:259-284.
- 5- Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. *International Journal of Infectious Diseases* 2009;13:125-133
- 6- Özbilgin A, Kilimcioğlu AA. Kistik Echinococcosis. İn:Özcel MA, Özbel Y, Ak M. Eds. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. Türkiye Parasitol Dern Yay, İzmir. 2007;22:541-566.
- 7- Üner A. ;İnsanlarda ve hayvanlarda kist hidatik. Ekinokokların sistemetiği ve biyolojisis. Türkiye Parasitol Dern Yay, İzmir. 1991;10:13-28
- 8- Unat Ek, Yücel A, Atlas K, Samastı M. Tıp Parazitolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı Yay, İstanbul. %. Baskı. 1995;15:411-479
- 9- Eckert J, Deplazes P. Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern. *Clinic Microbiol Rev.* 2004;17(1):107135
- 10- Moris DL, Richards KS, Hydatid Disease. *Current Medical&Surgical Management Butterworth-Hienemann Ltd*, 1992:6-14
- 11- Merdivenci A. Türkiye'de Hidatik Kist Hastalığı. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak Yayınları, İstanbul. 1976;2145:36.
- 12- Ammann RW, and Eckert J. Clinical diagnosis and treatment of echinococcosis in humans, *In* R. C. A. Thompson and A. J. Lymbery (ed.), *Echinococcus and*

- hydatid disease. CAB International, Wallingford, United Kingdom. 1995:411–463.
- 13- Shambesh M A, Craig PS, Macpherson CNL, Rogan MT, Gusbi AM, and Echuish EF. An extensive ultrasound and serologic study to investigate the prevalence of human cystic echinococcosis in Northern Libya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999;60:462–468.
 - 14- Varela-Diaz VM, Torres JM. Antigenic characterization of *E. Granulosus* cyst. *Bolletino dell' Instituto Sieroterapico Milanese.* 1977;56:302-09
 - 15- Lightowlers MW. Gottstein B. Echinococcosis/hydatidosis: antigens, immunological and molecular diagnosis. *Echinococcus and hydatid disease*, Thompson, R.C.A.Lymbery, A.J. (eds.)- Wallingford (United Kingdom): Cab International, 1995:355-410
 - 16- Kagan IG. A review of serological tests for the diagnosis of hydatid disease *who.int - Bull. Wld Hlth Org*, 1968;39:25-37
 - 17- Kagan IG. Serodiagnosis of hydatid disease. *Immunology of parasitic infections.* Blackwell Scientific Pub. 1976:130-42
 - 18- Kuman HA. Kompleman Fiksasyon reaksiyonu. İn: Özcel MA, Altuntaş N. eds. *Parazit hastalıklarında tanı.* Türkiye Parasitol Dern Yay, 1997;15:183-192.
 - 19- Garabedian GA, Matossian RM, Djanian AY. An İndirect hemagglutination test for hydatid disease. *J Immunol.* 1957;78:269-272.
 - 20- Özcel MA. İmmunofluoresans ve parazitolojide Uygulaması. Ege Üniv Matbaası. Bornova-İzmir. 1978.
 - 21- Ak M. Enzym linked immunosorbent assay (ELISA). İn: Özcel MA, Altuntaş N. Eds. *Parazit hastalıklarında Tanı.* Türkiye Parasitol Dern Yay, 1997;15:241-59.
 - 22- Farag H, Bout D, Capron A. Specific immunodiagnosis of human htdatidosis by the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). *Biomed*, 1975;23:276-78

- 23- Force L, Torres JM, Carillo A, Busca J. Evaluation of eight serological tests in the diagnosis of human echinococcosis and follow-up. Clin Infect Dis. 1992;15:473-80.
- 24- Doiz O, Benito R, Sbihi Y, Osuna A, Clavel A, Gomez-Lus R. Western blot applied to the diagnosis and post-treatment monitoring of human hydatidosis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2001;41(3):139-42
- 25- Altıntaş N, Korkmaz M. İmmundiffüzyon ve immünelektroforez. İn: Özcel MA, Altıntaş N. Eds. Parazit hastalıklarında Tanı. Türkiye Parasitol Dern Yay, 1997;15:261-291
- 26- Ferragut G, Ljunström I, Nieto A. Relevance of circulating antigen detection to follow-up experimental and human cystic htdatid infections. Parasite Immunology. 1998;20:541-49
- 27- Parija SC. Editorial: New approaches in the serodiagnosis of hydatid disease. J indian Med Assoc. 1994;92:281-84
- 28- Craig PS, Nelson GS. The detection of circulating antigen in human hydatid disease. Am J Trop Med Parasitol. 1984;78:219-227
- 29- Ravinder PT, Parija SC, Subba Rao KSVK. Uninary hydatid antigen detection by coagglutination. A cost effective and rapid test for diagnosis of cystic Echinococcosis in a rural or field settind. J Clin Microbiol. 2000:2972-74
- 30- Barbieri M, Sterla S, Battistoni J, Nieto A. High performance latex reagent for hydatid serology using an *Echinococcus granulosus*
- 31- Mistrello G, Gentili M, Falagiani P, Roncarolo D, Riva G, Tinelli M. Dot immunobinding assay as a new diagnostic test for human hydatid disease. Immunol Lett. 1995;47:79-85
- 32- Sharriff M, Parija SC. Counter-current immunoelectrophoresis test for serodiagnosis of hydatid disese by detection of circulating hydatid antigens. J Microbiol Methods. 1991;14:71-76.
- 33- Chopra N, Gupta V, Saket Kumar R, Joshi P, Gupta V, Chandra A. Liver hydatid cyst with cystobiliary communication: Laparoscopic surgery remains an effective option. J Minim Access Surg. 2018; 14(3): 230–235.

- 34- Anand S, Rajagopalan S, Mohan R. Management of liver hydatid cysts – Current perspectives. *Med J Armed Forces India*. 2012;68:304–309.
- 35- Thomas J, Antonio M, John H, Chiodini Peter L., Enrico B. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems and perspectives. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79(3):301–311

BÖLÜM 9:

İNME ve BESLENME

Dr. Öğr. Üyesi Zehra BATU¹

¹ İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Serebrovasküler hastalıklar(SVH) yetişkinlik çağı nörolojik hastalıklar arasında en sık görülen hastalık grubudur. Epidemiyolojik verilere göre batı toplumlarında her yıl binde 2 oranında inme görülmektedir. Bu hastalık her üç hastadan birinde farklı oranlarda kalıcı sekel bırakmakta, üçte biri ise bir yıl içerisinde ölmektedir. Bu nedenle inme en fazla sakatlığa yol açan hastalıklar sınıfındadır(1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre küresel olarak SVH ve inme önde gelen ikinci ölüm nedenidir. Ağırlıklı olarak orta yaş ve yaşlı erişkinlerde görülen bir hastalıktır. DSÖ tüm ölümlerin yaklaşık %10,8'inin inmeden kaynaklandığını tahmin etmektedir(2). Dünya ile benzer şekilde ülkemizde de SVH %15,0 oranı ile ikinci ölüm nedenidir. Bu oran 60 yaş üzerinde %20,7'ye yükselmektedir(3).

İnmenin özellikle batı toplumlarında ölüm nedenleri içinde ilk sıralarda yer alması ülkeleri önlemler almaya ve bu hastalıkla mücadelede hedef ve stratejiler oluşturmaya itmiştir. Bu kapsamda 2006 yılında Avrupa İnme Stratejilerine Yönelik Helsinborg Deklarasyonu yayınlanmıştır. Deklarasyonda inme yönetimi İnme hizmetlerinin organizasyonu, akut inmelerin yönetimi, koruma, inme sonrası rehabilitasyon, izleme ve kalite değerlendirme olmak üzere beş ana başlık altında toplanmıştır(3).

İnmenin önlenmesi ve yönetilmesinde kanıta dayalı uygulamaların yapılmasına bir yol haritası oluşturmak amacıyla 2018 yılında Avrupa İnme İçin Eylem Planı 2018-2030(ESAP) oluşturulmuştur. İnmenin önlenmesi, tedavisi, rehabilitasyonu gibi konuları kapsayan toplam yedi alan, otuz hedef ve yetmiş iki araştırma önceliği belirlenmiştir(4).

İnme Sınıflandırması :

İskemik İnme: Beyine oksijen bakımından zengin kan sağlayan bir arterin bloke olması sonucu iskemik inme meydana gelir. Sıklıkla kan pıhtıları iskemik felçlere yol açan tıkanmalara neden olur. Daha sık görülen inme türüdür.

Hemorajik İnme: Beyindeki bir arterin kan sızdırması veya yırtılması sonucu hemorajik inme meydana gelir. Sızan kanın basıncı beyin hücrelerine zarar verir. Yüksek tansiyon ve anevrizmalar hemorajik inmelere neden olabilecek durumlara örnektir.

Trans İskemik Atak (TIA): İnme benzeri bir diğer durum da TIA veya “mini inme” olarak adlandırılan geçici bir iskemik ataktır. TIA, beyin bir kısmına kan akışı sadece kısa bir süre için bloke olursa gerçekleşir. Bu nedenle, beyin hücrelerine verdiği zarar kalıcı değildir. İskemik inmeler gibi, TIA'lara da genellikle kan pıhtıları neden olur. Her ne kadar TIA'lar tam bir felce neden olmasa felç geçirme riskini önemli ölçüde arttır. Eğer bireyde TIA varsa bunun nedenin belirlenmesi ve tedbirler alınması oldukça önemlidir(5).

İnmenin Belirtileri

Beyinde bir kan damarının patlaması veya bir pıhtı nedeniyle bloke edilmesi sonucu kan akımının kesilmesi ile meydana gelen inme, oksijen ve besin ögesi kesintisi sonucu beyin dokusunun zarar görmesine neden olur. İnmenin en yaygın görülen belirtisi vücudun bir tarafında ani güçsüzlük veya yüz, kol veya bacakta uyuşmadır. Diğer belirtiler şunlardır: kafa karışıklığı, konuşma veya konuşulanı

anlamada zorluk, bir veya iki gözde görme ile ilgili zorluk, yürüme güçlüğü, baş dönmesi, denge veya koordinasyon kaybı, nedeni bilinmeyen şiddetli baş ağrısı, bayılma veya bilinç kaybı sayılabilir. İnmeyle bağlı bu etkiler beynin hasar gören kısmına ve ne kadar hasar gördüğüne bağlıdır. Çok şiddetli gerçekleşen bir inme ani ölüme neden olabilir (6).

Tablo 1: İnmenin belirtileri(7)

FACE	YÜZ	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Kişinin yüzünde bir tarafa sarkma var mı?</i> • <i>Gülümsemesini isteyin.</i> • <i>Kişi gülümseyemeyebilir, yüz bir tarafa düşmüş olabilir, ağzı ve/veya gözü düşmüş olabilir.</i>
ARMS	KOLLAR	<ul style="list-style-type: none"> ❖ <i>Kollardan biri güçsüz veya uyuşuk mu?</i> ❖ <i>Kollarını yan yana tutup önünde kaldırmasını isteyin.</i> ❖ <i>Kollardan biri aşağıya kayıyor mu?</i> ❖ <i>İnme şüphesi olan kişi her iki kolu da kaldıramayabilir ve bir koldaki zayıflık veya uyuşukluk nedeniyle onları orada tutamayabilir.</i>
SPEECH	KONUŞMA	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Konuşma bozukluğu var mı?</i> ➤ <i>Basit bir cümleyi tekrarlamasını isteyin.</i> ➤ <i>Cümleyi doğru tekrar edebildi mi?</i> ➤ <i>Konuşmaları bozulmuş veya boğulmuş olabilir veya uyanık görünmesine rağmen kişi hiç konuşamayabilir.</i> ➤ <i>Ne söylediğinizi anlamada problem yaşayabilir.</i>
TIME	ZAMAN	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Eğer yukarıdaki belirtiler mevcutsa hemen acil yardım çağırın veya kişiyi hızlıca hastaneye götürün.</i>

(<https://www.nhs.uk/conditions/stroke/>Erişim tarihi: 02.09.2019'den yararlanılarak oluşturulmuştur.)

İnmenin Risk Faktörleri

İnmenin risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak iki grupta toplanmaktadır (Tablo 2). İnmeden korunmak için yaşam tarzı değişikliğine gidilerek değiştirilebilir risk faktörlerini ekarte etmek mümkündür. Ülkemizde hipertansiyon tanısı almış hastaların tedavi almalarına rağmen inme riski taşıdığı bilinmektedir. Kabakçı ve ark(2006) tarafından yapılan THINK çalışmasında 39 farklı merkezde 6790 HT tanısı almış hasta incelenmiş ve aldıkları antihipertansif tedavinin istenen düzeyde etkin olmadığı belirlenmiş ve bu hasta grubunun yüksek düzeyde inme riski taşıdığı gösterilmiştir(8). Buradan yola çıkarak alınan tedbirlerin veya uygulanan tedavilerin etkinliğinin ve yeterliliğinin kontrol edilmesinin oldukça önem taşıdığını söylemek mümkündür.

Tablo 2. İnmenin Değiştirilebilir ve Değiştirilemez Major Risk Faktörleri (9)

	Değiştirilemez risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
İskemik İnme	Yaş	Hipertansiyon
	Cinsiyet	Sigara kullanımı
	Etnik Köken	Bel/Kalça çevresi oranı
		Diyet
		Fiziksel aktivite
		Hiperlipidemi
		Diyabetes mellitus
		Alkol tüketimi
		Kardiyak nedenler
		Apolipoprotein B to A1
	*Genetik	
Hemarojik İnme	Yaş	Hipertansiyon
	Cinsiyet	Sigara kullanımı
	Etnik Köken	Bel/Kalça çevresi oranı
		Alkol tüketimi
		Diyet
	*Genetik	

**Genetik faktörler doğrudan ya da gen-çevre etkileşimlerinin modifikasyonu yoluyla potansiyel olarak değiştirilebilir olarak kabul edildiğinden değiştirilebilir ve değiştirilemez arasında örtüşen bir yere yerleştirilmektedir.*

Prevelansı oldukça yüksek olan hipertansiyonun (HT) en sık komplikasyonunun inme olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(10) . 26.461 bireyin 4 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada hipertansiyonun kadınlarda erkeklerden daha fazla inme riski oluşturduğu gösterilmiştir(11).

Sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksekliği ile inme geçirme sıklığı güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiş ve kan basıncı kontrolünün inme insidansını düşürdüğünü gösteren çalışmalar yapılmıştır. Hipertansiyon ateroskleroz, damar tıkanıklığı ve emboli oluşumunu kolaylaştırmaktadır(12). İnme ve hipertansiyon epidemiyolojisi arasındaki dikkat çeken ilişki, hipertansiyon yönetiminin inme sonuçları üzerine etkilerinin araştırılmasına neden olmuştur. Bu çalışmalardan elde edilen veriler uygun sağlık hizmetlerini planlamak, ekonomik kaynakları optimize etmek, birincil ve ikincil korunmada terapötik stratejilerin etkilerini tahmin edebilmek için oldukça önemlidir. Nitekim Amerikan Kalp Derneği 2020 yılına kadar sodyum tüketimini 1500 mg/gün ve kan basıncını 120/80 mm Hg düzeyinde tutarak kardiyovasküler hastalıklar ve inmeden kaynaklanan ölümleri %20 azaltmayı hedeflemektedir(13).

Hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre hipertansiyonun farmakolojik yönetimini uyarlamak, ilk inme alt tipine dayanarak en uygun tedaviyi seçmek, doğru beslenme ve sağlıklı yaşam tarzına uyumu sağlamak hipertansiyondan kaynaklanan inmenin oluşumunun veya tekrarının önlenmesinde önem taşımaktadır(14).

Diyabet, sıklıkla büyük klinik komplikasyonlarla sonuçlanan çeşitli mikrovasküler ve makrovasküler değişikliklere neden

olmaktadır ve bunlardan biri de inmedir. Diyabetli bireyler, serebral küçük damar hastalıklarının sonuçlarına özellikle duyarlıdır ve hiperglisemi inme riskini artırmaktadır. Bu artmış risk diyabetli bireylerde sıklıkla görülmekte ve özellikle iskemik inmeyi takiben görülen kötü klinik sonuçlar (yüksek mortalite dahil) ile ilişkilendirilmektedir(15).

Yüksek kolesterol seviyelerinin (240 ile 270 mg/dl seviyelerinde) iskemik inme riskini arttırdığını gösteren geniş popülasyonlu çalışmalar bulunmaktadır (16). “The Asia Pasific Cohort Studies Collaboration” çalışmasının sonuçlarına göre total kolesterol düzeyinde 1mmol/L lik yükseklik fatal veya nonfatal iskemik inme riskinde %25 artışa neden olmaktadır(17).

Amerika’da, 30-54 yaş arası kadınlarda toplam kolesterol düzeyinde 1mmol/L artışın ölümcül iskemik inme riskini %25 arttırdığı gösterilmiştir(18). Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi gibi durumlar arteriosklerotik süreci hızlandırmakta, böylece büyük ekstrakraniyal damarlardan, aort arkasından ve kalpten kaynaklanan darlık ve emboli ile ilgili beyin lezyonlarının olasılığını arttırmaktadır.

Beden kütle indeksi hipertansiyon, diyabet veya bu koşullarla ilgili diğer değişkenleri etkileyerek, hem yaşlı hemde genç popülasyonda iskemik inme için bir risk faktörü oluşturmaktadır(19). Tek başına boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının değerlendirilmesi yeterli olmamakta, vücut yağ dağılımı da önem taşımakta, abdominal obezite inme riskini arttırmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar artan vücut ağırlığı ve abdominal yağ ile inme riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermektedir. Vücut ağırlığı kontrolü kan basıncını düşürerek inme riskini azaltmaktadır(20).

Larsson ve ark (2016) tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında 27 prospektif çalışma incelenmiş ve alkol tüketiminin farklı inme tipleri üzerinde farklı etkileri olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre hafif ve orta derecede alkol tüketimi, sadece iskemik inme ile ters olarak ilişkiliyken, ağır alkol kullanımı tüm inme tiplerinde artmış risk oluşturmakta, bu etki hemorajik inmeler için daha güçlü olmaktadır(21).

İnmenin Önlenmesi

İnmeyi önlemenin en iyi yolu sağlıklı beslenmek, düzenli egzersiz yapmak, sigara kullanmamak ve fazla alkol alımından kaçınmaktır. Yaşam tarzı değişiklikleri ile ateroskleroz, yüksek kan basıncı ve kolesterol yüksekliği gibi riskler azaltılabilmektedir. Ayrıca daha önceden inme geçirmiş bireylerin yukarıda bahsedilen düzenlemelerle ileride tekrar inme geçirmeleri engellenebilir(22).

<p style="text-align: center;">Diyet</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Akdeniz, DASH, AHA, USDA ✓ Sodyum alımını düşür ✓ Basit şeker tüketimini düşür ✓ Günlük kalori alımını kontrol et 	<p style="text-align: center;">Egzersiz</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Haftada 3-4 kez orta ila yoğun egzersiz yapın
<p>DAVRANIŞ DEĞİŞİKLİĞİ</p>	
<p>İnmenin Önlenmesine Yönelik Alınacak Önlemler</p>	
<p style="text-align: center;">Ağırlık Kontrolü</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Obezler için hedef: BKI<30kg/m² ✓ Fazla kilolular için hedef: BKI<25kg/m² ✓ Sağlıklı BKI 18,5-25 kg/m² sürdürülmeli 	<p style="text-align: center;">Sigarayı Bırakma</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Davranışsal terapi ve danışmanlık ✓ Nikotin replasmanı(gerekliyse) ✓ Bupropiyon veya vareniklin

Şekil 1: Kardiyovasküler sağlık için sağlıklı yaşam tarzı ile ilgili uygulamalar(23). (AHA: Amerikan Kalp Birliği, DASH: Hipertansiyonu Durdurmada Diyet Yaklaşımları, USDA, ABD Tarım Bakanlığı)

Chen ve ark(2019) tarafından yapılan bir metaanaliz Akdeniz diyetinin hem Akdeniz toplumu ve hem de Akdenizli olmayan toplumda iskemik ve hemarojik inme riskini azalttığını göstermiştir(24).

İnme riskini azaltan düşük tansiyon için sodyum alımının azaltılması(≤ 2.3 g/gün), potasyum alımının artırılması ≥ 4.7 g/gün önerilmektedir. Meyve, sebze, az yağlı süt ürünleri tüketmeyi, doymuş ve total yağ alımını azaltmayı vurgulayan Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diyeti de kan basıncını düşürdüğü için önerilmektedir. Meyve ve sebzeden zengin beslenme tarzı da inme riskini azaltmaktadır(20).

İnme ve Malnutrisyon

İnmeli hastalarda yetersiz beslenme, immobilizasyon ve ya disfaji gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak %5-62 arasında malnutrisyon geliştiği bildirilmiştir. Nutrisyonel durumun değerlendirilmesinde albumin, prealbumin, transferrin düzeyleri ve lenfosit sayısı gibi biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümler (BKİ, deri kıvrım kalınlığı ve üst orta kol kas çevresi) kullanılmaktadır. Ülkemizde akut dönemden çıkmış inmeli hastalarda %90'lara yaklaşan oranlarda malnütrisyon olduğu gösterilmiştir (25).

İnmede malnutrisyon risk faktörleri, daha önceden alkol kullanım öyküsü, komorbidite (beş veya daha fazla), DM, bozulmuş günlük yaşam fonksiyonları, hareket engeli (tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlılık), tüple beslenme ve dişsizliktir(26).

Mosselman ve ark akut dönem inmeli hastaların hastanede kaldıkları süre içerisinde hastaların beslenme durumunu değerlendirdikleri bir çalışmada; hastaların %5 i yetersiz beslenmiş, %14 ü malnutrisyon riski altında ve %81 inin beslenme durumu iyi olarak belirlenmiştir (73 hasta). Bu hastalardan takip edilen (23 hasta) grupta ise ilk yatışta yetersiz beslenmiş hasta yok, %9 u malnutrisyon riski altında ve %91 i beslenme durumu iyi olarak değerlendirilirken 10 gün sonra ki değerlendirmede bu hastaların %26 sı kötü beslenmiş, %39 u malnutrisyon riski altında ve sadece %35 i beslenme durumu iyi olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre hastanede kalış süresi boyunca malnutrisyon veya malnutrisyon riski %9 dan %65 e ciddi bir artış göstermektedir. Akut dönem inme hastalarında hastaneye yatıştan itibaren on günlük süreçte malnutrisyon ve

malnutrisyon riski oldukça yüksektir. Bu nedenle bu periyotta hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi, etkin bir beslenme müdahalesi ve yönetimi tavsiye edilmektedir(27).

Yapılan çalışmalarda rehabilitasyona kabul edilen inme hastalarının %49'unda protein enerji malnutrisyonu görülmüştür ve bu durum kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. İnme geçiren hastalarda yaygın olarak görülen troid fonksiyonların bozulmasını (nonthyroidal illness syndrome, NTIS) Protein ve enerji malnutrisyonunu provoke etmektedir. İnme sonrası iyileşme süresince serbest T3 ölçümü ile troid fonksiyonlarını değerlendirmek, yoğun rehabilitasyon ve beslenme yönetimi hastanın bağımsızlığını ve fonksiyonlarını kazanmasını sağlamak için önemlidir(28).

Biyokimyasal Markerlar

Beslenme durumunun değerlendirilmesinde albumin, prealbumin ve transferin gibi hepatik proteinler yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar hasar sonrası inflamasyonun rolünü hesaba katmadan düşük albumin düzeylerini malnutrisyon göstergesi olarak ele almışlardır. Hepatik proteinler beslenmeye bağlı olmayan birçok faktörden etkilenir, stres zamanlarında hızlıca değişir ve beslenme durumunu doğru ve hassas bir şekilde yansıtmaz. İnflamasyon medyatörlerinin en büyük etkisi serum protein düzeyleri üzerindedir ve protein kayıplarının artmasına katkı sağlar. Albumin, prealbumin ve transferrin, inflamasyon ve enfeksiyon yokluğunda beslenme durumunu iyi yansıtan markerlardır. Yarılanma ömrü uzun olduğundan albumin sadece uzun dönem tedavi

ve rehabilitasyon süresince idealdir. Prealbumin ve transferinin yarılanma ömrü daha kısadır ve inflamasyonun düşüşünü takipte C reaktif proteinle birlikte akut bakımda izlenir. Bu takip klinikte hepatik protein sentezini ve inflamasyonu anlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır(29).

İnmeli Hastalarda Enerji ve Protein Gereksinmesinin Belirlenmesi

Çalışmalar fiziksel aktivitenin azalması ve beyin hasarına bağlı olarak kas tonusunun değişmesinden dolayı inmeli hastalarda enerji gereksinmesinin artmadığını göstermektedir. Protein gereksinmesi hastaya özgül olarak 1-1,5 g/kg/gün olarak önerilmektedir. Beslenme odaklı fiziksel muayene ödem, kas kaybı ve besin ögesi yetersizliklerinin belirtilerini tanımlayarak, beslenme durumunun değerlendirilmesine yardımcı olacaktır. Disfaji, depresyon ve iştah kaybının yetersiz beslenme ve dehidratasyona katkı yapacağı unutulmamalıdır. Vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonu haftalık olarak takip edilmelidir. Mobilizasyon kısıtlılığı veya paraliz mevcutsa enerji ihtiyacının azaldığı göz önünde bulundurulmalıdır(29).

İnme Hastalarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlara Göre Beslenme Programının Düzenlenmesi ile ilgili Tablo-1 de inme tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçların besinsel etkileri verilmiştir.

Tablo 1: İnme Hastalar için ortak İlaçlar ve İlaç Katkı maddeleri(29)

İlaç/İlaçKatkıMaddesi	Besinsel Etki	Önerilen modifikasyon
Propofol	1.1 kcal / mL yağlar(yağ içeriği)	Aşırı yağ alımını azaltmak ve overfeedi önlemek için beslenme rejimi ayarlanmalı
Phenytoin	Sürekli enteral beslenme tüpü ile verildiğinde ilaç emilimini azaltır (intravenöz formu ile hiçbir etki yok)	İlaç verilmesi ve enteral beslenme ayrılmalıdır, uzun dönem kullanımında folat ve D vitamini izlemi yapılmalıdır.
Sorbitol (ilaçların katkı maddesi olarak)	Diyare potansiyeli	Sorbitol genellikle sıvı ilaçlar kullanılır. Mümkünse ilaçların sıvı formundan kaçının Tüplerin tıkanmaması için ilaçların ezilerek kullanılması konusunda eczacıya danışın
Narkotik ajanlar	Konstipasyon potansiyeli	Dışkı yumuşatıcı veya laksatif gerekebilir
Uyku İlaçları	Kalori ihtiyacını düşürür	Overfeeding önlemek amacıyla beslenme desteği rejimini ayarla

ESPEN'in Nörolojik Hastalıklarda Klinik Beslenme Kılavuzunda(2017) inmeli hastalarda beslenme önerileri aşağıdaki şekilde sıralanmıştır(30). Tüm inme hastalarında beslenmeden önce ve olabildiğince erken disfaji taraması yapılmalıdır.

- Disfaji taramasında başarısız olan veya disfajiye ilişkin belirti ya da risk faktörlerini gösteren tüm inme hastaları yutma fonksiyonları açısından detaylı bir şekilde, olabildiğince erken değerlendirilmelidir.

- Mevcut kanıtlar, tüm inme hastalarının hastaneye giriş sırasında yetersiz beslenme riski açısından taranması gerektiğini göstermektedir (48 saat içinde), ve MUST tıbbi beslenme terapisinden faydalanma olasılığı daha yüksek olan hastaları tanımlamak için kullanılabilir.
- Yetersiz beslenen veya yetersiz beslenme riski olan hastalar, bireysel beslenme bakım planı aracılığıyla tıbbi beslenme terapisti almalıdır. Mümkün olduğunda, bir beslenme uzmanı bu planı geliştirmeli ve izlemelidir.
- Disfajisi olmayan akut inme hastalarında ve başvurusu sırasında yeterli derecede beslenen hastalarda rutin oral beslenme desteği önerilmez.
- Beslenme yetersizliği veya malnutrisyon riski belirlenen yiyebilen inme hastalarında oral beslenme desteği önerilir.
- Disfajisi olan inme hastalarında dokusu modifiye edilmiş diyetler ve kalınlaştırılmış sıvıların kullanımı aspirasyon pnömonisi görülme sıklığını azaltır. Modifiye diyetler ve kalınlaştırılmış sıvıların inme hastalarında kullanımının mortalite üzerine etkilerini gösteren veriler yetersizdir.
- Dokusu modifiye edilmiş diyetler ve kalınlaştırılmış sıvılar, disfaji tedavisi ve değerlendirilmesi konusunda eğitimli ve deneyimli uzmanlar tarafından, standarde edilmiş protokollere göre yapılan değerlendirmelere göre order edilmelidir.

- Dokusu modifiye edilmiş diyet veya kalınlaştırılmış sıvı alan her inme hastası beslenme uzmanı tarafından değerlendirilmeli ve danışmanlık alınmalıdır. Bu değerlendirme en az modifiye diyet süresince devam etmeli ve belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır.
- Dokusu modifiye edilmiş diyet ve kalınlaştırılmış sıvı kullanımı enerji ve sıvı alımının azalmasına neden olabilir. Dokusu modifiye edilmiş diyet veya kalınlaştırılmış sıvı alan her hasta sıvı dengesi ve besin alımı açısından izlenmelidir.
- Karbonatlı sıvılar kalınlaştırılmış sıvılarla karşılaştırıldığında, faranjyel rezidüyü azaltabilir. Karbonatlı sıvıların kullanımı faranjyel rezidü tanısı almış inme hastaları için bir seçenek olabilir.
- İnme sonrası uzamış şiddetli disfajisi olan hastalar(7 günden uzun sürmesi öngörülen) erken(en fazla 72 saat) enteral tüple beslenmelidir.
- Mekanik ventilasyon gerektiren, bilinç düzeyi azalmış kritik inme hastaları erken (en fazla 72 saat) enteral tüp ile beslenmelidir.
- İnmenin akut faz döneminde oral besin alımı yeterli değilse enteral beslenme tercihen nazogastrik tüp aracılığıyla verilmelidir.
- Enteral beslenmenin daha uzun bir süre için gerekli olması durumunda (> 28 gün), PEG seçilmeli ve stabil bir klinik fazda (14-28 gün sonra) yerleştirilmelidir.

- PEG yerleştirilmesi gereken disfajili hastaların alt grup analizinde, “pull” tekniği “push” tekniği ile karşılaştırıldığında üstündür ve tercih edilmelidir.
- 48 saatten fazla mekanik ventilasyona bağlı kalan inmeli hastalar erken bir aşamada (genellikle 1 hafta içinde) PEG alabilirler.
- Bir nazogastrik tüp hasta tarafından yanlışlıkla tekrar tekrar çıkarılırsa ve enteral beslenme muhtemelen 14 günden daha uzun bir süre boyunca gerekli olacaksa, nazogastrik tüpü sabitlemek için bir nazal halka / dizgin uygulanabilir.
- Nazogastrik tüp hasta tarafından reddedilirse veya tolere edilmezse (birkaç denemeden sonra) ve eğer tıbbi beslenme muhtemelen 14 günden daha uzun bir süre boyunca gerekli olacaksa ve nazal dizgin uygulaması uygun değilse veya tolere edilemezse, PEG yoluyla erken beslenme yapılmaya başlanmalıdır.
- Nazogastrik tüp besleme disfajiyi kötüleştirmez ve bu nedenle disfaji rehabilitasyonuna engel olmaz. Bu nedenle disfaji tedavisi tüm inmeli hastalarda mümkün olduğunca erken başlamalıdır.
- Nazogastrik tüp ile beslenen hastalarda açıklanamayan disfaji kötüleşmesi semptomları varsa, farengeal tüp pozisyonu endoskopik olarak kontrol edilmelidir.

Amerikan Kalp Deneğinin Akut İnmede Beslenme Önerileri (2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke) ise aşağıda sıralanmıştır(31).

- Akut inme sonrası 7 gün içinde enteral diyete başlanmalıdır.
- Disfajili hastalar için inmenin erken döneminde(ilk 7 gün içinde başlanır) nazogastrik tüp ile beslenme önerilir, eğer hastanın uzun süre güvenli yutma yetersizliği öngörülüyorsa perkütan gastrostomi tüplerinin yerleştirilmesi gerekir. (>2–3 hafta).
- İnme hastaları ilk 7 gün içerisinde enteral diyete başlatılmalıdır. Veriler kesin cevaplar sunmak için yetersiz olsa da, mevcut bilgiler perkütan endoskopik gastrostomi beslemesi ve nazogastrik tüp beslemesi vaka ölümü, ölüm veya bağımlılık açısından farklılık göstermediğini ancak perkütan endoskopik gastrostominin, daha az tedavi başarısızlığı, daha az gastrointestinal kanama ve daha yüksek besin sunumu ile ilişkili olduğunu önermektedir.
- Beslenme takviyelerinin, yetersiz beslenmiş veya yetersiz beslenme riski olan hastalar için düşünülmesi makuldür.
- İnmeden sonra pnömoni riskini azaltmak için oral hijyen protokollerinin uygulanması makul olabilir.

İnme ve Disfaji

İnme hastalarında oral alımı durdurarak veya kısıtlayarak katabolik durumu kötüleştiren, erken evrede %50'ye varan oranda görülen orofaringeal disfaji yaklaşık 3 aylık süreçte % 15 'e düşer. Disfaji, komplikasyon sıklığı ve mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir(32).

Çiğneme tedavilerinin %60 oranında çiğneme fonksiyonlarını iyileştirdiği ve böylece malnutrisyon oluşma riskini düşürdüğünü gösteren çalışmalar vardır. Hastaların beslenme durumu oral veya farenjiyel disfonksiyon ile izlenebilir ve klinik durum ve tedavi değerlendirilir(33).

Disfaji için özel diyetler

Amerikan diyetisyenler derneği Ulusal Disfaji Diyetini (National Dysphagia Diet-NDD) standarize etmiştir. NDD üç seviye içermektedir. 1.seviye NDD (püre) orta şiddetten şiddetliye disfajisi olan, oral yetenekleri kötü ve havayolunu koruma kabiliyeti azalmış hastalar için hazırlanmıştır. Bu diyet puding gibi bir dokuya sahip olan saf, homojen, püre besinlerden oluşur. Kuruyemişler, çiğ sebze ve meyve gibi kaba dokulu besinlere izin verilmez. 2.seviye NDD nemli ve yumuşak dokuya sahip besinleri içerir. Bu diyet püre yapısındaki besinlerden daha katı besinlere geçişte kullanılır. Çiğneme yeteneği olan, orta düzeyde orafaranjiyel disfajisi olan hastalar için uygundur. NDD 1 seviyesindeki tüm besinler bu düzeyde uygundur. Seviye 3 NDD düzenli diyete geçiştir. Bu seviye çok sert, gevrek ve yapışkan besinler dışında hemen hemen tüm düzenli dokuya sahip besinleri

içerir. Bu seviyede besinlerin hala nemli olması gerekir ve kolay yutmayı sağlamak için lokma büyüklüğünde parçalar olması gereklidir. Diyetin bu seviyesinde hastaların karışık dokudaki besinlere tolerasyonu değerlendirilir. Bu seviye hafif düzeyde orafaranjiyel disfajisi olan hastalar için uygundur. Hastalar bu seviyedeki besinleri güvenle tolere ediyorsa normal beslenmeye geçiş yapılır. Konuşma dil patoloğu tarafından tavsiye edildiği takdirde içecekler uygun kıvama kalınlaştırma gerektirebilir. Ticari olarak piyasada bulunan kalınlaştırıcı toz ve jeller kullanılabilir. Bazen hastalar katı kıvama alışsalar bile sıvı besinlerde kıvam arttırıcıya gerek duyulabilir(29).

KAYNAKLAR

- 1) Yıldırım B., Akut Serebrovasküler Hastalıklar Ve Tiroid Fonksiyon Bozuklukları İlişkisi Uzmanlık Tezi, İstanbul-2008
- 2) Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region 2000-2016. Geneva, World Health Organization;2018.
- 3) T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Kalp Ve Damar Hastalıklarını Önleme Ve Kontrol Programı, Birincil, İkincil Ve Üçüncül Korumaya Yönelik Stratejik Plan Ve Eylem Planı (2010-2014)
- 4) Avrupa İnme için Eylem Planı Çalışma Grubu, Avrupa İnme İçin Eylem Planı 2018-2030, Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2019; 25(2): 54-85
- 5) <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/stroke>, Erişim Tarihi 02.09.2019.(*National Heart, Lung, and Blood Institute*)
- 6) http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/enErişim Tarihi:03.08.2019
- 7) <https://www.nhs.uk/conditions/stroke/>Erişim tarihi: 02.09.2019
- 8) Kabakcı G., Abacı A., Ertaş S., Özerkan F., Erol Ç., Oto A.,Türkiye’de Hipertansif Hastalarda İnme Riski Ve İnme Riski Açısından Bölgesel Farklılıkların Belirlenmesi: Hastane Tabanlı, Kesitsel, Epidemiyolojik Anket (THINK) Çalışması, Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2006;34(7):395-405
- 9) Amelia K. Boehme, Charles Esenwa, Mitchell S.V. Elkind, Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention, Circulation Research February 3, 2017, s:474
- 10) Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke İs More Common Than Myocardial İnfarction İn Hypertension: Analysis Based On 11 Major Randomized İntervention Trials. Blood Press 2001;10:190-2
- 11) Madsen, T. E., Howard, G., Kleindorfer, D. O., Furie, K. L., Oparil, S., Manson, J. E., ... & Howard, V. J. (2019). Sex Differences in Hypertension and Stroke Risk in the REGARDS Study: A Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*, HYPERTENSIONAHA-119.
- 12) Varol S., Akut İskemik İnme Ve Metabolik Sendrom Birlikteliği Uzmanlık Tezi, İstanbul 2007

- 13) Lawrence J. Appel, Edward D. Frohlich, John E. Hall, Thomas A. Pearson, Ralph L. Sacco, Douglas R. Seals, Frank M. Sacks, Sidney C. Smith, Dorothea K. Vafiadis, Linda V. Van Horn, The Importance of Population-Wide Sodium Reduction as a Means to Prevent Cardiovascular Disease and Stroke A Call to Action From the American Heart Association *Circulation* March 15, 2011
- 14) Pistoia, F., Sacco, S., Degan, D., Tiseo, C., Ornello, R., & Carolei, A. (2016). Hypertension and stroke: epidemiological aspects and clinical evaluation. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 23(1), 9-18.
- 15) Chen, R., Ovbiagele, B., & Feng, W. (2016). Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *The American journal of the medical sciences*, 351(4), 380-386.
- 16) Midi İ, Afşar N., İnme Risk Faktörleri, , Klinik Gelişim, 2010-1, Sayfa:1-14
- 17) Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003; 32: 563–572.
- 18) Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women’s Pooling Project. *Stroke*. 2002; 33: 1863–1868.
- 19) Mitchell, A. B., Cole, J. W., McArdle, P. F., Cheng, Y. C., Ryan, K. A., Sparks, M. J., ... & Kittner, S. J. (2015). Obesity increases risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*, 46(6), 1690-1692.
- 20) Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 1583-1633.

- 21) Larsson, S. C., Wallin, A., Wolk, A., & Markus, H. S. (2016). Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 14(1), 178.
- 22) <https://www.nhs.uk/conditions/stroke/prevention/> Erişim tarihi: 05.09.2019
- 23) Boehme, A. K., Esenwa, C., & Elkind, M. S. (2017). Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circulation research*, 120(3), 472-495.
- 24) Chen, G. C., Neelakantan, N., Martín-Calvo, N., Koh, W. P., Yuan, J. M., Bonaccio, M., ... & van Dam, R. M. (2019). Adherence to the Mediterranean diet and risk of stroke and stroke subtypes, *European Journal of Epidemiology*, 2019
- 25) Karaca E., Gürçay E., Ünlü E., Ekşioğlu E, Çakıcı A., Erken Dönem İnmeli Hastalarda Disfajinin Fonksiyonel ve Nutrisyonel Etkisi, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(3):925-31,
- 26) Chai J., Chu F. C. S., Chow T. W., Shum N. C., Prevalence of malnutrition and its risk factors in stroke patients residing in an infirmary *Singapore Med J* 2008; 49(4) : 290
- 27) Mosselman MJ., Kruitwagen CL., Schuurmans MJ., Hafsteinsdóttir TB., Malnutrition And Risk Of Malnutrition İn Patients With Stroke: Prevalence During Hospital Stay, *J Neurosci Nurs.* 2013 Aug;45(4):194-204.
- 28) Hamaa S., Kitaokaa T., Shigenobua M., Watanabea A., Imuraa I., Senoa H., Tominagab A., Aritab K., Kurisub K., Hama S., Malnutrition And Nonthyroidal İllness Syndrome After Stroke, *Metabolism Clinical And Experimental* 54 (2005) 699–704
- 29) Corrigan M. L., Escuro A. A., Celestin J., Kirby D. F., Nutrition in the Stroke Patient, *Nutrition in Clinical Practice / Vol. 26, No. 3, June 2011*
- 30) Burgos R, Breton I, Cereda E, ESPEN guideline clinical nutrition in neurology, *Clinical Nutrition*, 1-43, 2017
- 31) Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., ... & Jauch, E. C. (2018). 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare

professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.*Stroke*, 49(3), e46-e99.

- 32)The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee, İskemik İnme ve Geçici İskemik Atağa Yaklaşım Rehberi, 2008
- 33)Elmståhl S., Bu'low M., Ekberg O., Petersson M., Tegner H.,Treatment of Dysphagia Improves Nutritional Conditions in Stroke Patients, *Dysphagia* 14:61–66 , 1999

BÖLÜM 10:
İNFERTİLİTE HASTALARDA UYGULANAN KLASİK IVF VE
ICSI YÖNTEMLERİNİN FERTİLİZASYON ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İlhan ÖZDEMİR ¹

Şamil ÖZTÜRK ²

Suat ÇAKINA ³

¹ Öğretim Görevlisi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

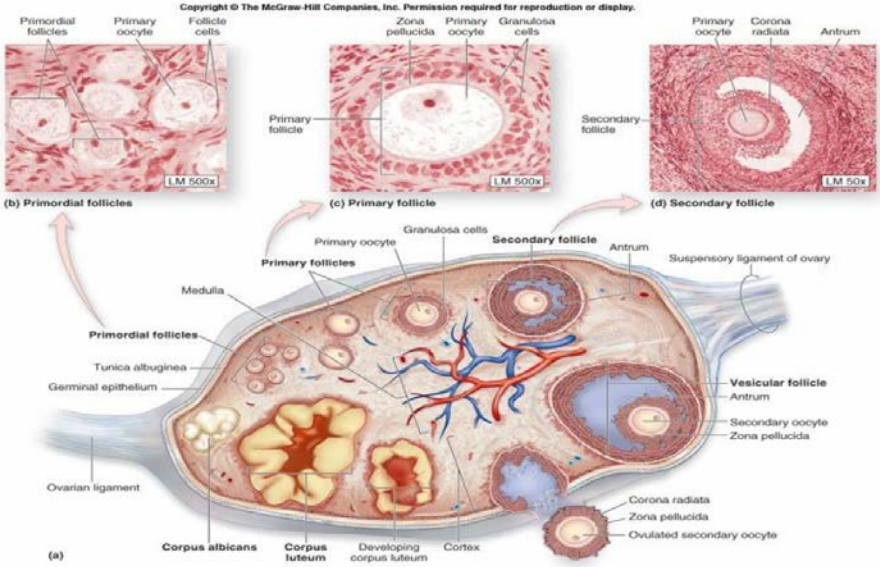
² Dr., Öğretim Görevlisi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

³ Dr., Öğretim Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

1. GİRİŞ

1.1. Ovaryum

Ovaryumlar endokrin ve ekzokrin salgı yapabilen bezlerdir. Pelvis laterale yaslanmış sağ ve solda birer adet olmak üzere iki temel over yapısından oluşur. Şekil olarak bademe benzeyen ve yaklaşık badem büyüklüğünde bir çift organdır. Ovaryumlar Hilus bölgesinden mezovarium ile ligamentum latum 'a tutunur. Ovaryuma damar ve sinirler Hilus'dan girip çıkarlar (*Netter FH. Atlas of Human Anatomy*, 2012).



Resim 2. Ovaryal Döngü (YILDIZ, 2009).

Ovaryum dıştan mezodermden köken alan sölom epitelinde gelişen germinal epitel adı verilen tek katlı kübik epitel tabakası ile örtülür. Genç bireylerde kübik, yaşlı bireylerde ise yassı germinal epitel sıkıca bazal membrana tutunmuştur. Histolojik takip aşamasında

kolay dökülebildiklerinden preparatlarda bir kısmı görülür veya hiç görülmezler. Germinal epitelin hemen altında 100 mikron kalınlığında, kollajenden yoğun sıkı bağ doku tabakasına tunika albuginea denilir. Histolojik kesitlerde içte medulla, dışta korteks olarak iki bölge ayırt edilir.

Korteks ve Ovaryum follikülleri: Ovaryumun fonksiyonel bölümüne korteks denir, bu sebeple zona parenşimatoza olarak da adlandırılır. Korteks için adlandırma parenşimatoza şeklinde olduğunda medulla için de zona vaskuloza denir. Tunika albuginea içi hücreler içeren, kollajen ve retiküler liflerden zengin bağ dokusuna dönüşerek korteks stromasını yapar. Korteksteki bu içi hücreler epitelooid karakterde interstisyel hücrelere farklılaşarak hormonda salgılayabilirler. Korteks içinde farklı gelişim ve gerileme safhalarında folliküller yerleşmiştir. Prenatal ve postnatal dönemde ovaryan folliküler yapısal olarak bir takım değişikliklere maruz kalırlar (Junqueira ve Carneiro 2006; Ross ve Pawlina 2014).

Ovaryum medullası: Elastik lifler bakımından zengin gevşek bağ dokusudur. Kan damarları bol olan, lenfatik ve sinirlerde bulunan bu kısma zona vaskuloza da denir. Kübik epitelle döşeli bir uçları kapalı tübüler yapıların medulladaki embriyolojik artıklarıdır (mezonefroz kalıntıları). Hilus'ta ayrıca hilus hücreleri adı verilen epitelooid hücrelerde bulunur ve hormon salgılama özellikleri vardır. Bu hücrelerin hiperplazisiyle ortaya çıkan klinik tabloda erkeklik karakterlerini ortaya çıkarması Leydig hücresi gibi androjen salgıladıklarını düşündürmektedir (Ross MH, 2014).

1.2. Testis

Testislerde ovaryumlar gibi endokrin ve ekzokrin fonksiyonu olan bir çift bezdir. Endokrin fonksiyonu hormon üretmek olan testislerin ekzokrin fonksiyonunda erkeklerde gamet hücresi olan spermatozoonu üretmektir (Hussein, El-Fadaly, Metawea, & Khaled, 2019). Sermatogenez için vücut ısısından daha düşük sıcaklıkta tutulmak için 34-35°C sıcaklığı olan karın boşluğu dışındaki oluşumda yani skrotum içerisinde yerleşirler. Skrotum içinde asılmış şekilde duran testiküler yapılar bağ dokusundan bir kapsül ile dışardan sarılır. Seminifer tübüllerin içerisinde, bazal membran üzerinde iki farklı özelliğe sahip hücre yerleşimi görülür. Bu hücrelerden birincisi germ hücreleri için destek ve besleme işlevi gören, aynı zamanda koruyucu rolü de üstlenen Sertoli hücresi ve spermatozoonu oluşturacak olan spermatojenik hücrelerdir.

Sertoli hücreleri sayısal olarak az ama piramit şeklinde daha büyük, bazal membran üzerine oturmuş, tepeleri lümene uzanan kadar uzanan hücrelerdir. Hücre sınırları belirsizdir, çünkü bunların lateral uzantıları arasına spermatojenik hücre serileri yerleşmiştir. Üçgen şeklinde olan nukleusları vardır ve hücre içerisinde longitudinal eksene paralel konumdadır. Ayrıca nukleuslar ökromatik olduklarından içerisinde birden fazla nukleolus rahatlıkla seçilebilir. Spermatozoonu sırasında spermatojenik serisine ait hücreler Sertoli hücresinin püsküllerine tutunarak Sertoli hücresinin lateral duvarı boyunca ilerleyerek lümene ulaşırlar. Sertoli hücreleri arasında zonula okludensler bulunur. Böylece intratübüler ve ekstratübüler aralıklar arasında makro moleküllerin geçişi önlenir. Bu sayede intratübüler

aralıktaki spermatojenik hücrelerinin proteinleri kana ulaşamaz ve antikor üretilmez. Tübüllerin çevresindeki bağ dokusu ve Sertoli hücrelerinin arasındaki zonula okludensler birlikte kan-testis bariyerini meydana getirirler. Böylece spermatojenik hücre serileri dolaşım ile gelecek her türlü tehdiye karşı muazzam bir şekilde korunurlar.

Germ hücreleri seminifer tübülün bazal membranı ile lümeni arasında yerleşim gösteren, üst üste hücre katları oluşturan hücrelerdir. Mitozla çoğalan ve mayozla farklılaşan (spermatogenez) spermatozoonları oluştururlar. Spermatojenik seri hücreler:

a) Spermatogoniumlar: Bazal membrana yerleşmiş, puberte başlayana kadar seminifer tübülün duvarında yalnız bu hücreler bulunur. Puberteden sonra hormonların etkisi çoğalmaya başlayan ve farklı hücre tiplerine dönüşen bu hücreler kendisinden farklılaşan hücrelerden daha küçüktürler. Spermatogoniumların iki çeşidi vardır: birincisi kök hücre özelliğine sahip olan Tip A'dır (stem cell); bunlar mitozla çoğalarak yarısı Tip A olarak kalan, diğer yarısı da Tip B olarak farklılaşan hücrelerdir. Tip B olan hücreler hem mitozla çoğalan hemde büyüyerek spermatozoid'e dönüşen hücrelerdir.

b) Primer spermatozoid: Seminifer tübül duvarında yerleşim gösteren spermatojenik hücreler arasında en büyük olanlarıdır. Diploid kromozom yapısında olan bu hücreler Mayoz I'in profaz evresinde uzun süredurumlarını muhafaza ederler, bu sebeple histolojik kesitlerde sıkça görülürler.

c) Sekonder spermatozoid: Spermatozoid I'in mayotik bölünmesi sonucu oluşan haploid kromozom yapısına sahip, spermatozoid I'den

daha küçük hücrelerdir. Bu hücreler çok hızlı bir şekilde Mayoz II bölünmesine geçtiklerinden histolojik kesitlerde nadiren görülürler. Mayoz bölünmesini tamamlayan spermatosit II hücreleri spermatidlere dönüşürler.

d) Spermatid: Birbirleriyle sitoplazmik bağlantıları olan, sinsityal hücre kümesi oluşturan, haploid kromozumlu ve spermatosit II'den daha küçük hücrelerdir (Malolina & Kulibin, 2019).

Spermatogenez: Testislerdeki testis erişkin kök hücreleri germ kök hücreleri olarak adlandırılırlar ve diğer doku döngülerinde olduğu gibi erişkinlik hayatı boyunca rejenerasyon yeteneğine sahiptirler. Germ kök hücreleri gelişiminin bütün basamaklarında seminifer tübüllerin bazal ve adluminal bölümlerinde sıkı bir bağlantı ağı olan Sertoli hücreleri tarafından beslenirler (Ozturk S, 2018). Spermatidlerin Sertoli korumasında ve beslenmesi altında farklılaşmaları olayına spermiyogenezis adı verilir. Henüz daha yeni meydana gelen spermatidin; santralinde sferik bir nukleusu, çok iyi gelişmiş golgi aygıtı, iki sentriolu ve çok sayıda mitokondriyonu vardır. Spermiyogenezis sonucunda tüm bu yapılar değişikliğe uğrar. Sertoli hücrelerinin korumasında spermatidler Sertoli hücrelerinin luminal yüzlerindeki sitoplazma püsküllerine sokularak beslenmelerini ve aynı zamanda farklılaşmalarını tamamlarlar.

1.3. Fertilizasyon

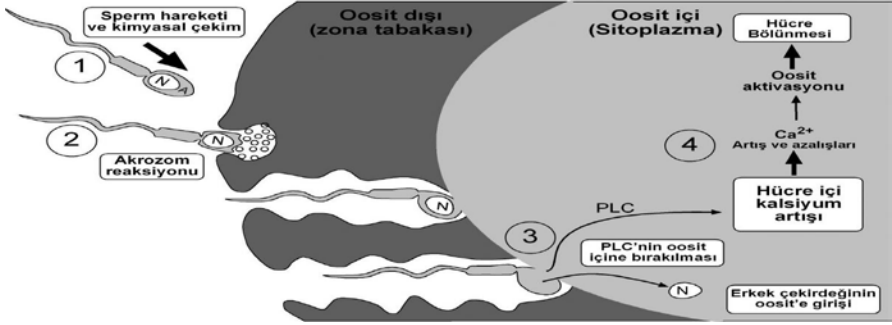
Döllenme (fertilizasyon) dişi ve erkek üreme hücrelerinin birleşmesi, aynı hücre içinde kromozomlarının kaynaşmasıdır. Ovulasyondan sonra, korona radiata hücreleri tarafından kuşatılan oosit II tubalara bırakılır. Döllenmenin tubaların ampullasında (ampulla tuba uterina) gerçekleşmesi ideal bir gebelik için gereklidir (Abdi et al., 2019). Coitus sırasında vajinaya bırakılan spermatozoonlar, vajinanın Ph'sı asidik olduğu için hemen serviks uteriye geçerler. Ardından ovulasyonla fallop tüpünün ampullasına atılan oosit II'ye doğru ilerler. Spermatozoonlar 18 cm uzunluğundaki mesafeyi 3-3.6 mm/dk'lık hızla yaklaşık bir saatte alabilmektedir, ancak henüz buradaki spermatozoonlar dölleme kapasitesine sahip değildirler (Johnson, 2019). Bu yeteneği uterus ve tuba içerisindeki seyahatleri sırasında kazandırılır, bu süreçteki olay kapasitasyon adını alır. Spermatozoonların hareketinde (+) rheotaxis ve (+) chemotaxis yeteneklerinden faydalanırlar. Ayrıca birleşme sırasında hipofizden salınan oksitosin hormonunun da rolü önemlidir (Kalaitzaki, Mavrogiannaki, & Makrigiannakis, 2019). Aynı zamanda tuba uterus epitelindeki kinosilyalı epitelin silyalarındaki hareketin vuruş yönünün ampulla yönünde oluşu da önemlidir. Bununla beraber oosit II tarafından salgılanan fertilizin, gymnogamonlar ve spermatozoonlar tarafından salgılanan androgamonlar gibi kimyasal uyarıların sperm ve oosit birleşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (Latif Khan et al., 2019). Yine oosit II tarafından salgılanan bu gamonların hem dişi hem de erkek cinsiyet hücre arasında çekicilik oluşturarak idyopatik infertilite sorunları ve cinsel uyumsuzluktan kaynaklanan sorunların

temelinde bu maddelerin yetersizliği olduğuna dair bilimsel raporlar bildirilmiştir.

Kapasitasyon; Diři genital sistem içerisine dūřen spermatozoonlar salgılanan salgıların etkisiyle, hūcre membranı üzerindeki seminal plazma proteinleri ve akrozom bōlgesini örten hūcre membranındaki çeřitli glikoproteinleri uzaklařtırarak kapasitasyonu tamamlar. Spermatozoonlar oosit II'nin bulunduđu bōlge ulařarak burada yođunlařırlar ve birikmeye bařlarlar.

Akrozom reaksiyonu; kapasitasyonunu tamamlayan ve atuba uterinanın ampullasına ulařabilen spermatozoonlar hūcre zarlarında bulunan yūzey reseptōrleri aracılıđı ile spermatozoon membranındaki yūzey reseptōrlere uygun oosit II'nin zona pellusidasında farklı çeřitteki glikoproteinlerden oluřan tūre zgū bađlanma bōlgelerine tutunurlar. Bađlantı meydana geldikten sonra spermatozoon içine kalsiyum giriři hızlanır ve akrozom reaksiyonu bařlar. Spermatozoon hūcre zarı akrozom dıř zarı ile ara ara birleřiip-kaynařır, kaynařmadan sonra delikler meydana gelir ve açılan deliklerden dıřarı hiyaluronidaz, proteaz gibi akrozom enzimleri çıkar. Bu bōlgede hūcre membranı ve akrozom dıř zarı erimeye bařlamasıyla akrozom reaksiyonu gerekleři miř olur. Oositin çevresindeki korona radiata eritilir, zona pellusidanın sertliđi ortadan kalkar, bu engelleri ilk ařan spermatozoonun postakrozomal bōlgesindeki hūcre zarı oosit II'nin hūcre zarına yapıřır ve bu noktadan spermatozoon baři ve kuyruđuyla beraber oosit II'nin sitoplazması içerisine girer. Spermatozoon girmesiyle zona reaksiyonu adı verilen ve ikinci bir spermatozoon

girişini engelleyen olay meydana gelir (Khalil, Khan, Ghani, & Akbar, 2019).



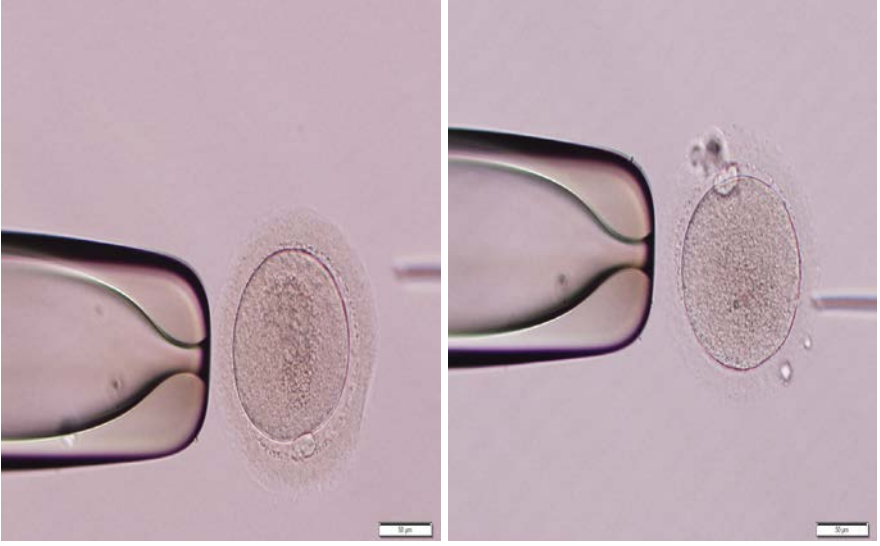
Resim 5. Akrozom Reaksiyonu (M. Yıldırım, 2002).

Zona reaksiyonu; oosit içerisine giren spermın ardından başka spermatozoon girişine engel olmak için oosit membranı ve zona pellusida da değişimler meydana gelir. Oosit II gelişirken korteks granülleri olarak sentezlenen ve depolanan daha sonra salınan kimyasal maddeler bu olayı düzenler. Korteks granüllerinin bu salgıları; oosit membranının yapısında moleküler olarak zonadaki sperm bağlanma bölgelerinin ortadan kalkmasını sağlar ve ikinci bir sperm girişi engellenmiş olur. Yumurta hücresi henüz mayoz bölünmesini tamamlamamış ve oosit II aşamasındadır. Sperm oosit içerisine girer girmez oosit ikinci bölünmesini tamamlayarak, ikinci kutup hücresini atar ve ovum denilen hücreye dönüşür. Spermatozoonun içeriye girişiyle ovumda şiddetli bir büzüşme meydana gelir, sitoplazmada bir kısım dışarı atılır, zona pellusida tekrar sert bir yapıya dönüşür ve böylece monospermi durumu oluşturularak diğer spermatozoonlar giremez hale gelir. Ovumun nükleusu dışı pronükleusu adını alır. Spermatozoonun kuyruğunun kopması, baş kısmının ise su emerek

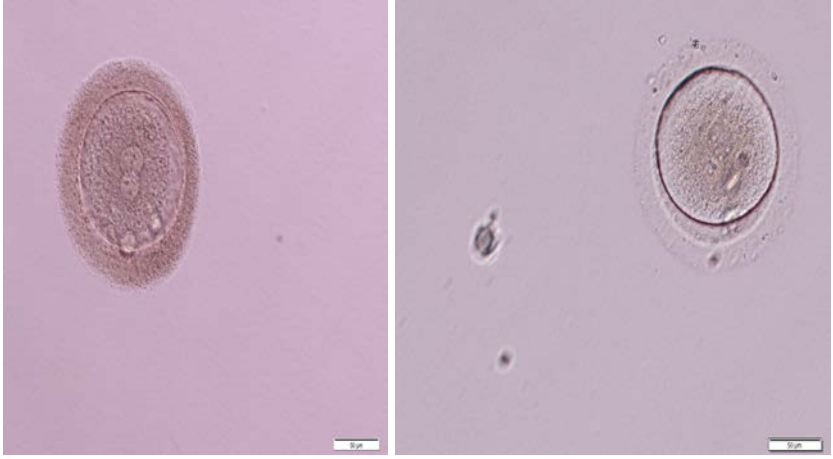
şışmesi ile erkek pronukleusu oluşur. İki pronukleus birbirine yaklaşırken erkek sentrozomu etrafında mekik iplikleri belirir. Her iki hücreye ait nükleusun zarları eriyerek kromozomlar belirmeye başlar ve merkezde buluşurlar. Bu olaylar neticesinde fertilize olmuş yumurta hücresi, zigotu meydana getirir (Mu et al., 2019).



Resim 7. MII yumurta görünümü. (Kendi laboratuvarımızdan elde edilmiştir)



Resim 8. ICSI işlemine alınan MII yumurta



Resim 9. ICSI işleminden sonra fertilizasyonu gerçekleştiren embriyo



Resim 10. ICSI işleminden sonra 2. gün 4 blastomerli embriyo



Resim 11. ICSI işleminden sonra 3. gün 8 blastomerli embriyo



Resim 12. ICSI işleminden sonra 4. gün morula ve compact evresindeki Embriyo



Resim 13. ICSI işleminden sonra 5. gün blast evresindeki embriyo

2.1. İnfertilite

İnfertilite dünya çapında, gelişmekte olan ülkelerde fazla görülmekle beraber, çiftlerin %30'unu etkilemektedir (Gleicher, Kushnir, & Barad, 2019). İnfertilite depresyon, anksiyete, sosyal izolasyon, cinsel disfonksiyon ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. İnfertilite kanser gibi somatik bir hastalıkla karşılaştırıldığında, bireyin hayatını benzer düzeyde etkilediği belirtilmiştir (Lau et al., 2019). İnfertilite, herhangi bir korunma yöntemi kullanmaksızın en az bir yıllık süre içerisinde çiftin düzenli cinsel ilişkisine rağmen kadının gebe kalamaması olarak tanımlanır. İnfertilite tıbbi, psikiyatrik, psikolojik ve sosyal sorunları beraberinde getiren önemli bir sorundur (Nassan et al., 2019). Kadınlarda yaşa bağlı olarak fertilitate de azalma gözlenir, bu yüzden 35 yaş üzerindeki hastalarda 6 aylık sürede gebelik oluşmazsa infertilite tanısı konur ve tedavi sürecine geçilir. Eğer hasta 40 yaş üstüyse ve hastada geçirilmiş pelvik cerrahi öyküsü, oligomenore, kemo-radyoterapi öyküsü, erkek subfertilite öyküsü, geçirilmiş şüpheli utero-tubo-peritoneal hastalık öyküsü vb. durumları mevcutsa 6 ay beklenmeden tedaviye hemen başlanmalıdır (Tifrea, Pal, & de la Maza, 2019). Açıklanamayan infertilite prevalansı %22-28 arasında değişmektedir. İnfertil çiftlerde yapılan bir çalışmada; 35 yaş altında %21 ve 35 yaş üstünde ise prevalansın %26 olduğu ortaya konulmuştur (Maheshwari, Hamilton, & Bhattacharya, 2008).

İnfertilite nedenleri %40 kadından, %40 erkekten, %20 her ikisinden kaynaklanır. İnfertil çiftlerin yaklaşık %10-20'si nedeni açıklanamayan infertiliteye sahiptir. Etiyolojisi belirlenememiş tipte

çiftlerin 3-5 yıl içinde fertilite şansı %56'dır. 5 yıldan sonra bu oran %30'a düşer. İnfertilite nedenleri arasında primer infertilite sebeplerinin %55-75, sekonder infertilite sebeplerinin %25-40 olduğu bildirilmiştir. İnfertilite kliniklerine başvuran çiftlerin %70'inde organik bir köken saptanır (den Heijer et al., 2019). İnvitro fertilizasyon, overlerden yumurtayı alma, laboratuvar ortamında fertilize etme, ve hastanın uterusuna yerleştirmeden oluşan bir tekniktir. Yardımcı üreme tekniklerinde implantasyon şansı, eğer 3 ya da daha fazla zigot transfer edilirse genel olarak %30 civarındadır (Gozuyesil, Karacay Yıkar, & Nazik, 2019). Servikal patolojiler, transpört ile ilgili sorunlar, hafif ovulatuvar disfonksiyon, embriyonun implantasyonunda başarısızlık, endometriozis, folikülün rüptüre olmadığı (LUF), antioksidan dengesizliği, artmış peritoneal makrofaj aktivitesi, sperm-oosit ya da zona pellusidaya karşı gelişen antikörlerin oluşması durumları açıklanamayan infertilite nedenleri arasındadır ve bu konuda daha çok prospektif çalışma yapılmalıdır (Espino et al., 2019). Organizmada fizyolojik olarak oluşan ve yüksek derecede reaktif, ancak unstabil olan serbest radikallerin oluşması ve bunların antioksidan mekanizmalarla kaldırılması her zaman denge içindedir. Oksidatif stres bu dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır (Drakopoulos et al., 2019). Fizyolojik dozda serbest radikaller ovulasyon, folikülogenez, oosit maturasyonu, implantasyon ve embriyo gelişiminde önemli etkilere sahiptir. Kadın infertilitesine bakacak olursak; endometriozis, polikistik over sendromu ve açıklanamayan infertilite patogenezinde serbest radikal üretiminin ileri düzeyde olduğu gösterilmiştir (Buckett & Sierra, 2019). Bu nedenle

bu gruptaki hastalara antioksidan ajanların oral ya da intravenöz uygulanmasıyla da in vitro fertilizasyon planlanan hastalarda kültür mediumlarına antioksidan maddelerin ilave edilmesi hastalarda fertilité başarısını ve yardımcı üreme tekniklerinin etkinliğini arttırabileceğini kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (Zimon et al., 2019). Gebelik sonuçlarını arttırmak için oosit, sperm ve embriyonun en az hasara uğraması için bir çok yeni teknik geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanları in vitro fertilizasyon (IVF) ve embriyo transferi ve intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) prosedürüdür. Oksidatif stres IVF başarısında oldukça önemli bir faktördür. Oosit ve granuloza hücreleri birbirleriyle korele olarak çalışır. Granuloza hücreleri oositin gelişimi-matürasyonu, fertilizasyon için faydalı olup; antioksidanları üreterek oositi oksidatif stresin arttırdığı apoptozisten korurlar. Oosit foliküler sıvı çevresinde gelişir. Foliküler sıvı, oosit kalitesini, sperm ile etkileşime kabiliyetini, embriyonun implantasyonu ve embriyonik gelişimini oldukça etkiler. Foliküler sıvıda antioksidanlar az olursa veya yokluğunda; ROS (Reaktif Oksijen Türleri) seviyelerinde artışa neden olur. Yapılan son çalışmalarda, foliküler sıvı ve granuloza hücreleri oositin kalitesini ve aktivitesini oldukça fazla etkilediğinden, folikül sıvı içeriğinin incelenmesi ile elde edilen sonuçlar, açıklanamayan infertilite etyolojisine ışık tutmakla birlikte, IVF/ICSI başarısını tespit etmede kullanılabilir (Oyawoye et al., 2003). Oyawoye ve ark. yaptığı bir çalışmada foliküllerin büyümesine yol açan total antioksidan seviyelerindeki düşüşün, yüksek kaliteli oositle oluşan canlı gebeliklerde daha düşük oranda olduğu, bununla birlikte, bugüne kadar antioksidan belirteçlerinin güvenilir ana etkisinin tespit

edilmediği belirtildi (Oyawoye et al., 2003). Olgun oosit oluşumu ve embriyonun hayatta kalması önceden var olan maternal birikimlere bağlıdır. mRNA, proteinler ve diğer faktörler, özellikle mitokondri, oosit büyümesi ve olgunlaşması sırasında birikmiş ve bu bileşenler eksik, işlevsiz veya anormal çalışıyorsa embriyo kalitesini dşurmektedir (Santos, El Shourbagy, & St John, 2006). Diğer bir çalışmada 35 yaş üstü infertil hastalarda anormal oosit üretimi, mitokondriyal aktivite bozukluğu ve üretimi azalmış olan ATP, normal embriyo gelişimini sınırlar. Mitokondriyal havuz sisteminin bozulması ile oksidatif stresin artması ve zayıf kalitede embriyo gelişimi sağlayabileceği belirtildi.

2.2. Geneleksel IVF ve ICSI

nceki yıllarda intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gerçekleştirmenin endikasyonu erkek kısırlığına bağlanırdı (Kastrop, Weima, Van Kooij, & Te Velde, 1999). Günümüzde ise IVF den sonra döllenme başarısızlığı ejakulatta spermlerin fonksiyonel bozukluğu, immünolojik kısırlık, kemo ve radyoterapi gören hastaların tedavisi olarak genişletilmiştir (Naysmith, Blake, Harvey, & Johnson, 1998). IVF genellikle tubal hasarlar, anovülasyon, açıklanamayan kısırlık ve başarısız tedavi yöntemlerinden sonra uygulanmaktadır. Klasik IVF işleminde inseminasyon konsantrasyonu yaklaşık olarak oosit başına 50.000 motil sperm düşmektedir. Fakat ICSI işleminde kaçınmak için daha yüksek inseminasyon konsantrasyonu kullanıldığı rapor edilmektedir (Kastrop et al., 1999). ICSI yönteminin aksine geneleksel IVF yönteminde yumurta

yüzeyindeki zonaya delerek içeriye girmeye çalışan spermin doğal seçimini korumaktadır. Fishel ve arkadaşlarının son çalışmasındaki verilerine göre ICSI yönteminde dölleme oranının önemli derecede yüksek olmasından dolayı IVF başlanacak olan tüm hastalara önerildiği göstermiştir (Fishel et al., 2000). ICSI tekniği daha da geliştirilerek laboratuvarında daha popüler hale gelmiştir. Örneğin insan fertilizasyon embriyoloji derneği (HFEA) verilerine göre her geçen yıl ICSI kullanımında bir önceki yıla göre %14 artış olduğunu göstermektedir. Ayrıca gerçekleşen transferlerin %43'ünün de ICSI tekniği kullanıldığı ESHRE toplantısında bildirilmektedir. Böylece ICSI tekniği artmakta olup tüm dünyada kullanılan tek teknik olarak görülmektedir. ICSI özel bir IVF tedavi yöntemidir. Erkeklerde aşırı sperm azlığında, geleneksel IVF yönteminde yumurta fertilizasyonu yerini başka tekniklere bırakacağı düşünülmektedir. Böyle sorunları olan çiftler için ICSI yöntemi tavsiye edilmektedir. Normal IVF tedavisine yanıt vermeyen ve istenilen dölleme sağlanmayan çiftler için ICSI tedavisi de gerekli olabilir. ICSI tedavisi düşük sperm kalitesinin yüksek olduğu erkeklerde ve IVF'la elde edilemeyen gebelik başarısızlıklarında önerilmektedir (Cakar et al., 2019). ICSI tedavisi başlatılmadan önce, çiftlere genetik danışmanlık ve kromozom analizi tavsiye edilmektedir. Çünkü çocuk sahibi olmak isteyen çiftler için kromozomal anomalilerin istatistiksel olarak son zamanlarda sık ortaya çıkmasıdır. Kromozom analizi kandan alınan örneklerle yapılır, sonuçlar yaklaşık dört hafta sonra alınabilir. Böylece ICSI işlemine başlamadan önce ön tetkik yapılmış olur (Yasemin Sert, Kansu Celik, Canpolat, Simsek, & Engin Ustun, 2019). ICSI

tedavisinin başarı oranları, düşük sperm kalitesi ve düşük sperm sayısı durumunda da iyidir. ICSI için birkaç sperm yeterlidir. Tedavi döngüsüne göre gebelik oranları yaklaşık yüzde 20 ila 30'dur (Zahiri Sorouri, Pourmarzi, & Safar Khah, 2019). Yumurtalık uyarımı, yumurta alımı ve embriyo transferi, IVF'de olduğu gibi ICSI'de de gerçekleştirilir. Geleneksel IVF'dan farkı laboratuvarında oosit ve sperm tabii tutulacağı ek adımdır. Sperm elde etme genellikle mastürbasyonla sağlanırken oosit toplanması ovulasyon gününde gerçekleşir. Prensip olarak, erkekte meni (sperm örneği) saptanmazsa, bunu testislerden (TESE) elde etmek mümkündür (Yalcinkaya Kalyan et al., 2019). ICSI yönteminde sperm, klasik IVF yönteminde olduğu gibi yumurta toplanmasından (ponksiyon) sonra sperm petri kabındaki yumurtalara eklenmez, ancak mikroskop altında, sperm doğrudan yumurta içine çok ince bir cam iğne kullanılarak enjekte edilir. Bu yöntem, elde edilen tüm olgun yumurtalara uygulanabilir. Enjeksiyon için, mutlaka sperm hareketli olmasında gerek yoktur. Görünüşlerinde bile normal olmayan sperm başarılı bir şekilde kullanılabilir. Yumurtaların döllenme oranı bu nedenle ICSI yöntemiyle önemli ölçüde artmaktadır (Azizi et al., 2019). Ayrıca yapılan birkaç çalışmada döllenme başarı oranlarına dayanarak ICSI'nin IVF'ye üstünlüğünü göstermeye çalışmıştır. Örneğin, açıklanamayan infertilite veya intrauterin döllenmeye cevap veremeyen endometriozisli 70 hasta çiftinin kontrollü bir çalışmasında, Ruiz ve arkadaşları (Ruiz et al., 1997), kullanılan iki yöntem arasındaki döllenme oranlarında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, ICSI'nin IVF'ye göre döllenme oranının çok daha iyi

olduğunu (0'dan% 11'e kadar elde edilen başarısız dölleme oranları) göstermiştir. Böylece ICSI tekniğinin implantasyon oranınıda artırdığı söylenebilmektedir. Spermin yetersiz konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi kusurlu embriyo üretimine neden olabilmektedir (Metello, Tomas, & Ferreira, 2019). ICSI için sperm, morfolojisi ve motilitesi baz alınarak seçilir, normal haploid kromozumlu ve DNA bütünlüğüne sahip sperm, gelişim riskine, anormal kromozumlu embriyo gelişimine, düşük gebeliğe ve yüksek oranda aborta yol açmaktadır. Bununla birlikte ICSI ile kromozomal olarak hasarlı bir sperm seçilerek enjekte edilme riski artmaktadır (Jin, Wang, Yue, Zhu, & Zhang, 2019). Yapılan IVF ve ICSI çalışmasında hasarlı DNA'ya sahip bir sperm, gebeliğin kaybı ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği istatistiki olarak ortaya konmuştur (Papanikolaou et al., 2019). Bunun yanında ICSI prosedüründe sperm yavaşlatmak için kullanılan polyvinylpyrrolidone (PVP) medyumunun gamet ve gelişen embriyo için toksik olduğu ve yeni bir sperm seçme tekniğinin gerekliliği bildirilmektedir. Ayrıca sperm konsantrasyonuna, motilitesine ve morfolojisine göre yapılan geleneksel semen analizi erkek fertilitasını değerlendirme de yaygın olarak kullanılmasına karşın, elde edilen sonuçlar in vivo ve in vitro fertilitenin prognozu, sperm ovosite bağlanma yeteneği, nükleer olgunluk ve DNA'nın normal olması gibi sperm fonksiyonel özelliklerini belirleyememekte, sperm hakkında tam bir diagnostik ve prognostik bir bilgi vermemektedir. Bu sebeplerden dolayı ICSI ile bağlantılı riskleri minimize etmek ve membran olgunluğuna ulaşmış

normal sperm seçimi için yeni tekniklerin kullanımı gereklidir (Inoue, Uemura, Miyazaki, & Yamashita, 2019). Klasik IVF yöntemi hinfertil hastaya uygulanacağı zaman erkeğin sperm değerlerine bakılır ayrıca bayan infertil hastanında düşük over rezervinin olmamasına dikkat edilmektedir. Daha sonra belirlenen protokoller karşısında klasik IVF yöntemine geçilir dışıdan elde edilen yumurtalar ile erkek hastadan toplanan spermeler belirli oran içerisinde kültür mediumu içerisinde bırakılır ve doğal dölleme sağlanır. Daha sonra dölleme ve embriyo gelişimi takip edildikten sonra gelişen embriyoların kalite seçimi yaptıktan sonra transfer işlemi gerçekleştirilir.

Tablo 1. Yapılan bir çalışmanın ICSI ve IVF teknikleri arasındaki başarı oranlarının karşılaştırması.

	* ICSI (271 taze döngü)	* IVF (478 taze döngü)
Kurtarılan oosit sayısı (ortalama \pm SD)	13,7 \pm 9,8	14,2 \pm 9,4
Normal döllemiş oosit sayısı (ortalama \pm SD)	6,5 \pm 5,2	7,7 \pm 5,7
b Toplam başarısız dölleme oranları (% ve% 95 CI)	1,5 (0,04–3,8)	2,1 (1,0–3,8)
Klinik gebelik oranları (% ve% 95 CI)	30,6 (25,2–36,5)	28,2 (24,2–32,5)

Bu çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda ICSI tekniğinin klasik IVF tekniğine göre dölleme ve implantasyon üzerine çok büyük etkisinin olduğu görülmektedir. Ayrıca ICSI tekniği fertilizasyon oranında çok iyi başarılar elde edilmektedir.

2. SONUÇLAR

İnfertilite bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişki olmasına rağmen gebe kalamama durumu olarak tanımlanır. Çiftlerin yaklaşık %80-85'inde bu süre içinde gebelik oluşurken, %15'inde ise gebelik elde edilemez. Kadınlarda yaşa bağlı olarak fertilitede azalma gözlenir, bu yüzden 35 yaş üzerindeki hastalarda 6 aylık sürede gebelik oluşmazsa infertilite tanısı konur ve tedavi sürecine geçilir. İnfertilite her geçen gün artmakta olup embriyoloji laboratuvarında kullanılan tekniklerde gelişim göstermektedir. Böylece infertilite teşhisi konan hastalarda uygulanan tekniklerde farklılık göstermektedir. Biz bu çalışmada infertil hastalarda uygulanan klasik IVF yönteminin ICSI yöntemi arasındaki önemli ayrıntılara ve fertilizasyon oranına etkisini değerlendirdik. Yapılan araştırma ve çalışmalar doğrultusunda infertil hastalarda uygulanan klasik IVF tekniğinde döllenmiş yumurta sayısı ICSI tekniğine göre daha düşük olmaktadır. ICSI tekniği günümüzde en yaygın teknik olarak kullanılmakta olup elde edilen başarı oranı oldukça yüksektir. ICSI yöntemi düşük sperm sayısı ve çok kötü morfolojik durumlarda bile çok iyi döllenmeler elde edildiği gösterilmiştir. ICSI yönteminde dezavantaj olarak görünen sperm seçimi sırasında DNA hasarları tespit edilmesi yapılmadığından doğumu gerçekleştiren çocuklarda meydana gelebilecek komplikasyonlar daha sonraki çalışmalarda araştırılmalı ve değerlendirilmelidir. Böylece Klasik IVF yönteminin ICSI yöntemi arasındaki fertilizasyon oranı arasındaki değerlendirmeler sonucunda ICSI tekniğinin kullanımı başarı oranı daha yüksek olup ICSI tekniği kullanımı gittikçe arttığından gelişen teknoloji ile birlikte daha iyi sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Abdi, Z., Mohsenzadeh, S., Jafari Anarkooli, I., Ahmadi, A., Ghorbanlou, M., & Arianmanesh, M. (2019). THE EFFECT OF HSP60 ON FERTILIZATION AND PRE-IMPLANTATION EMBRYO DEVELOPMENT IN MICE: AN IN VITRO STUDY. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 15(2), 153-157. doi:10.4183/aeb.2019.153
- 2- Azizi, E., Naji, M., Nazari, L., Salehpour, S., Karimi, M., Borumandnia, N., & Shams Mofarahe, Z. (2019). Serum anti-Mullerian hormone is associated with oocyte dysmorphisms and ICSI outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. doi:10.1002/ijgo.12941
- 3- Buckett, W., & Sierra, S. (2019). The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. doi:10.1016/j.rbmo.2019.05.023
- 4- Cakar, E., Tasan, H. A., Kumru, P., Cogendez, E., Usal, N. T., Kutlu, H. T., . . . Eser, S. K. (2019). Combined use of oestradiol and progesterone to support luteal phase in antagonist intracytoplasmic sperm injection cycles of normoresponder women: a case-control study. *J Obstet Gynaecol*, 1-6. doi:10.1080/01443615.2019.1631765
- 5- den Heijer, C. D. J., Hoebe, C., Driessen, J. H. M., Wolffs, P., van den Broek, I. V. F., Hoenderboom, B. M., . . . Dukers-Muijers, N. (2019). Chlamydia trachomatis and the Risk of Pelvic Inflammatory Disease, Ectopic Pregnancy, and Female Infertility: A Retrospective Cohort Study Among Primary Care Patients. *Clin Infect Dis*. doi:10.1093/cid/ciz429
- 6- Drakopoulos, P., Garcia-Velasco, J., Bosch, E., Blockeel, C., de Vos, M., Santos-Ribeiro, S., . . . Polyzos, N. P. (2019). ICSI does not offer any benefit over conventional IVF across different ovarian response categories in non-male factor infertility: a European multicenter analysis. *J Assist Reprod Genet*. doi:10.1007/s10815-019-01563-1
- 7- Espino, J., Macedo, M., Lozano, G., Ortiz, A., Rodriguez, C., Rodriguez, A. B., & Bejarano, I. (2019). Impact of Melatonin Supplementation in Women

- with Unexplained Infertility Undergoing Fertility Treatment. *Antioxidants (Basel)*, 8(9). doi:10.3390/antiox8090338
- 8- Fishel, S., Aslam, I., Lisi, F., Rinaldi, L., Timson, J., Jacobson, M., . . . Lisi, R. (2000). Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in-vitro conception? *Hum Reprod*, 15(6), 1278-1283. doi:10.1093/humrep/15.6.1278
- 9- Gleicher, N., Kushnir, V. A., & Barad, D. H. (2019). Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes. *Hum Reprod Open*, 2019(3), hoz017. doi:10.1093/hropen/hoz017
- 10- Gozuyesil, E., Karacay Yikar, S., & Nazik, E. (2019). An analysis of the anxiety and hopelessness levels of women during IVF-ET treatment. *Perspect Psychiatr Care*. doi:10.1111/ppc.12436
- 11- Hussein, S. M., El-Fadaly, A. B., Metawea, A. G., & Khaled, B. E. A. (2019). Aging changes of the testis in albino rat: light, electron microscopic, morphometric, immunohistochemical and biochemical study. *Folia Morphol (Warsz)*. doi:10.5603/FM.a2019.0102
- 12- Inoue, T., Uemura, M., Miyazaki, K., & Yamashita, Y. (2019). Failure of complete hatching of ICSI-derived human blastocyst by cell herniation via small slit and insufficient expansion despite ongoing cell proliferation. *J Assist Reprod Genet*, 36(8), 1579-1589. doi:10.1007/s10815-019-01521-x
- 13 Jin, L., Wang, M., Yue, J., Zhu, G. J., & Zhang, B. (2019). Association between TSH Level and Pregnancy Outcomes in Euthyroid Women Undergoing IVF/ICSI: A Retrospective Study and Meta-analysis. *Curr Med Sci*, 39(4), 631-637. doi:10.1007/s11596-019-2084-5
- 14- Johnson, M. (2019). Human in vitro fertilisation and developmental biology: a mutually influential history. *Development*, 146(17). doi:10.1242/dev.183145
- 15- Kalaitzaki, A. E., Mavrogiannaki, S., & Makrigrannakis, A. (2019). A prospective, cross-sectional study of the protective and risk psychological factors of successful in vitro fertilisation outcome: preliminary results in a

- Greek sample. *J Obstet Gynaecol*, 1-6. doi:10.1080/01443615.2019.1631766
- 16- Kastrop, P. M., Weima, S. M., Van Kooij, R. J., & Te Velde, E. R. (1999). Comparison between intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization (IVF) with high insemination concentration after total fertilization failure in a previous IVF attempt. *Hum Reprod*, 14(1), 65-69. doi:10.1093/humrep/14.1.65
- 17- Khalil, I., Khan, M. R., Ghani, M., & Akbar, F. (2019). Abutilon pannosum stem bark enhances the aphrodisiac activities and spermatogenesis in rat. *Andrologia*, e13404. doi:10.1111/and.13404
- 18- Latif Khan, H., Bhatti, S., Latif Khan, Y., Abbas, S., Munir, Z., Rahman Khan Sherwani, I. A., . . . Aydin, H. H. (2019). Cell-free nucleic acids and melatonin levels in human follicular fluid predict embryo quality in patients undergoing in-vitro fertilization treatment. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. doi:10.1016/j.jogoh.2019.08.007
- 19- Lau, B. H. P., Yao, S. H., Tam, M. Y. J., Chan, C. L. W., Ng, E. H. Y., & Chan, C. H. Y. (2019). Gratitude in infertility: a cross-sectional examination of dispositional gratitude in coping with infertility-related stress in women undergoing IVF. *Hum Reprod Open*, 2019(3), hoz012. doi:10.1093/hropen/hoz012
- 20- M. Yıldırım, I. O., H.Dağçık. (2002). *Moore KL, Persaud* (Vol. 6. Baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
- 21- Maheshwari, A., Hamilton, M., & Bhattacharya, S. (2008). Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod*, 23(3), 538-542. doi:10.1093/humrep/dem431
- 22- Malolina, E., & Kulibin, A. (2019). The rete testis harbors Sertoli-like cells capable of expressing Dmrt1. *Reproduction*. doi:10.1530/rep-19-0183
- 23- Metello, J. L., Tomas, C., & Ferreira, P. (2019). Can we predict the IVF/ICSI live birth rate? *JBRA Assist Reprod*. doi:10.5935/1518-0557.20190043
- 24- Mu, T., Feng, Y., Che, Y., Lv, Q., Hu, J., Yang, Q., & Yang, J. (2019). Taurine Promotes In-vitro Follicle Development, Oocyte Maturation, Fertilization

- and Cleavage of rats. *Adv Exp Med Biol*, 1155, 197-203. doi:10.1007/978-981-13-8023-5_18
- 25- Nassan, F. L., Arvizu, M., Minguez-Alarcon, L., Gaskins, A. J., Williams, P. L., Petrozza, J. C., . . . Chavarro, J. E. (2019). Marijuana smoking and outcomes of infertility treatment with assisted reproductive technologies. *Hum Reprod*, 34(9), 1818-1829. doi:10.1093/humrep/dez098
- 26- Naysmith, T. E., Blake, D. A., Harvey, V. J., & Johnson, N. P. (1998). Do men undergoing sterilizing cancer treatments have a fertile future? *Hum Reprod*, 13(11), 3250-3255. doi:10.1093/humrep/13.11.3250
- 27- Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. (2012). (Vol. 5. Baskı). istanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
- 28- Oyawoye, O., Abdel Gadir, A., Garner, A., Constantinovici, N., Perrett, C., & Hardiman, P. (2003). Antioxidants and reactive oxygen species in follicular fluid of women undergoing IVF: relationship to outcome. *Hum Reprod*, 18(11), 2270-2274. doi:10.1093/humrep/deg450
- 29- Papanikolaou, E., Chartomatsidou, T., Timotheou, E., Tatsi, P., Katsoula, E., Vlachou, C., . . . Najdecki, R. (2019). In Freeze-All Strategy, Cumulative Live Birth Rate (CLBR) Is Increasing According to the Number of Blastocysts Formed in Women <40 Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI). *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 427. doi:10.3389/fendo.2019.00427
- 30- Ross MH, P. W. (2014). *Histology A Text and Atlas* (B. BAYKAL Ed.). Ankara: Palme Yayıncılık Ltd. Şti.
- 31- Ruiz, A., Remohi, J., Minguez, Y., Guanes, P. P., Simon, C., & Pellicer, A. (1997). The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 68(1), 171-173. doi:10.1016/s0015-0282(97)81497-5
- 32- Santos, T. A., El Shourbagy, S., & St John, J. C. (2006). Mitochondrial content reflects oocyte variability and fertilization outcome. *Fertil Steril*, 85(3), 584-591. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.09.017

- 33- Tifrea, D. F., Pal, S., & de la Maza, L. M. (2019). A recombinant Chlamydia trachomatis MOMP vaccine elicits cross-serogroup protection in mice against vaginal shedding and infertility. *J Infect Dis.* doi:10.1093/infdis/jiz438
- 34- Yalcinkaya Kalyan, E., Can Celik, S., Okan, O., Akdeniz, G., Karabulut, S., & Caliskan, E. (2019). Does a microfluidic chip for sperm sorting have a positive add-on effect on laboratory and clinical outcomes of intracytoplasmic sperm injection cycles? A sibling oocyte study. *Andrologia*, e13403. doi:10.1111/and.13403
- 35- Yasemin Sert, U., Kansu Celik, H., Canpolat, F. E., Simsek, G. K., & Engin Ustun, Y. (2019). Hearing Screening Test Results of Newborns Conceived by Intracytoplasmic Sperm Injection: A Retrospective Study of Tertiary Referral Center. *Fetal Pediatr Pathol*, 1-9. doi:10.1080/15513815.2019.1651804
- 36-YILDIZ, C. (2009). *Prepubertal Dönemindeki Dişi Ratların Ovaryumları Üzerinde Elektromanyetik Alanın Ekisine Karşı Lipoik Asidin Koruyucu Özelliğinin Biyokimyasal, Işık Mikroskopik Ve Ultrastrüktürel Düzeyde İncelenmesi.*
(Yüksek lisans), DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, İzmir. (5)
- 37- Zahiri Sorouri, Z., Pourmarzi, D., & Safar Khah, N. (2019). Corifollitropin-alpha compared to daily r-FSH in for patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: Clinical trial study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, 17(1). doi:10.18502/ijrm.v17i1.3817
- 38- Zimon, A. E., Shepard, D. S., Prottas, J., Rooney, K. L., Ungerleider, J., Halasa-Rappel, Y. A., . . . Oskowitz, S. P. (2019). Embryo donation: Survey of in-vitro fertilization (IVF) patients and randomized trial of complimentary counseling. *PLoS One*, 14(8), e0221149. doi:10.1371/journal.pone.0221149

BÖLÜM 11:

**NÖROGELİŞİMSEL VE NÖROPSİKİYATRİK
BOZUKLUKLARDA BAĞIRSAK MİKROBİOTASININ ROLÜ**

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU¹

¹ Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Öğretim Üyesi, İstanbul, Türkiye. E posta: azenoglu@yahoo.com

GİRİŞ

İnsanlar tüm yaşamları boyunca diğer canlı türleri ile devam eden bir etkileşim içerisinde. Doğumdan itibaren; çoğunluğu bakteriler olmak üzere mantar, virüs ve protozoaları içeren değişik mikrobiyal topluluklar çeşitli vücut sistemlerinde konaklamaktadır. Spesifik bir çevrede yerleşmiş mikroorganizma topluluğu anlamına gelen mikrobiyota, insan ve hayvanlarda başta gastrointestinal sistem olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Gastrointestinal sistem hem geniş yüzey alanı hem de mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle kolonizasyon için en uygun ortam olmaktadır. Bu nedenle, vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlası kolonda bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası kişinin yaşı, beslenme alışkanlıkları, coğrafik kökeni, yaşam tarzı, doğum şekli, antibiyotik kullanımı gibi çeşitli çevresel faktörlerden de etkilenmektedir (Vajro ve ark, 2013; O'Hara ve Shanahan, 2006).

Mikrobiyota kişiye özgü olup yaşam boyu değişen endojen ve ekzojen faktörlere duyarlılık gösterir. Kendi başına bir organ olarak düşünülen bağırsak mikrobiyotası insan sağlığında metabolizmada bir dizi geniş enzimatik reaksiyonda, konak homeostazında, nörolojik gelişim, enerji homeostazı, mikrobesein sentezi, detoksifikasyon, epitel doku gelişimi, sindirim ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi çeşitli fizyolojik aktivitelerden sorumludur (Everard ve Cani, 2014).

Genel olarak bağırsakta 10^{13} - 10^{14} mikroorganizmaların yaşadığı tahmin edilmektedir (Sender ve ark. 2016). Genler açısından, mikrobiyomumuzda genomumuzda bulunandan 100 kat daha fazla

gen vardır. Bu bağırsak mikroplarının toplam ağırlığı, insan beyninin ağırlığına benzer şekilde 1-2 kg'dır (Stilling ve ark. 2014).

Modern fizyolojinin babaları olan Claude Bernard, William James, Ivan Pavlov ve Walter Cannon, bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişimi ve homeostazın korunmasındaki önemini açıklamışlardır (Aziz ve Thompson, 1998; Mayer, 2011).

Bağırsak beyin eksenini; gastrointestinal sistem (GIS) ve sinir sistemi arasındaki iletişimi tanımlayan, dinamik çift yönlü bir nöroendokrin sistemdir. Enterik sinir sistemi (ESS) ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasında birçok ortak düzenleyici faktör vardır. Bağırsak beyin eksenini, bağırsak mikrobiyotasının, ESS'nin, parasempatik ve sempatik sinir sistemlerinin, MSS'nin, nöroendokrin bağlantıların, humoral yolların, sitokinlerin, nöropeptidlerin ve sinyal moleküllerinin bütününden oluşur (O'Mahony ve ark, 2015). Bağırsak ve beyin arasında üç ana iletişim modu vardır; bunlar,

- (1) vagal afferentler tarafından taşınan nöronal mesajlar,
- (2) bağırsak hormonları tarafından taşınan endokrin mesajlar ve
- (3) sitokinler tarafından taşınan bağışıklık mesajlarıdır (Burokas ve ark, 2015; Ochoa-Reparaz ve ark, 2011).

Son on yılda, bağırsak-beyin ekseninin düzenlenmesinde bağırsak mikrobiyotasının rolüne artan bir vurgu yapılmıştır. Aynı zamanda, giderek artan kanıtlar, mikrobiyotasının beyin fonksiyonunu ve davranışını modüle etmede önemli bir rol oynadığını, ayrıca mikrobiyota bağırsak ekseninin; bağırsak mikroplarının beyin ile ve beyin de bağırsak ile iletişim kurmasını sağlayan iki yönlü bir

iletişim yolu bulunduğunu göstermektedir (Rhee ve ark., 2009; Canfora ve ark., 2015; Foster ve ark., 2016). İmmün, nöral, endokrin ve metabolik yolları içeren karmaşık iletişim mekanizmaları giderek daha iyi aydınlatılmaktadır (Grenham ve ark., 2011; Mayer ve ark., 2014; El Aidy ve ark., 2015; Koh ve ark., 2016; Sommer ve Backhed, 2016).

Bağırsak mikrobiyotası öncüllerin seviyelerini değiştirerek anahtar merkezi nörotransmitterleri düzenler; örneğin Bifido bacterium infantis'in plazma triptofan seviyelerini yükselttiği ve dolayısıyla merkezi 5-HT iletimini arttırdığı gösterilmiştir (Desbonnet ve ark., 2008; O'Mahony ve ark., 2015). Ayrıca, nörotransmitterlerin bakterilerden sentezi ve salımı bildirilmiştir; inhibitör nörotransmitter γ -aminobütirik asit (GABA) Lactobacillus ve Bifidobacterium türleri tarafından üretilebilir, hâlbuki Escherichia, Bacillus ve Saccharomyces spp. noradrenalin (norepinefrin) üretebilir. Öte yandan Candida, Streptococcus, Escherichia ve Enterococcus spp. serotonin ürettiği ve Bacillus'un dopamin üretebileceği, buna karşın bazı Lactobacillus spp. asetilkolin üretebileceği bildirilmiştir (Lyte, 2013, 2014; Wall ve ark., 2014). Bu mikrobiyal olarak sentezlenen nörotransmitterler, bağırsakların mukozal katmanını geçebilir ve muhtemelen beyindeki fizyolojik olaylara aracılık edebilir. Propiyonat, bütirat ve asetatı içeren kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), bağırsak mikrobiyal aktivitesinin önemli metabolik ürünleridir. KZYA'lar doğrudan veya dolaylı olarak G-protein eşli reseptörler vasıtasıyla veya bir histon deasetilazlar (HDAC'lar) vasıtasıyla epigenetik modülatör olarak hareket eden bütirat durumunda merkezi etkiler sergileyebilir (Galland, 2014; Stilling ve ark., 2014, 2016; Paul ve ark.,

2015). Ayrıca, KZYA'lar enerji dengesi ve metabolizmasından adipoz doku, karaciğer dokusu ve iskelet kası fonksiyonunun modülasyonuna kadar çeşitli fizyolojik fonksiyonlara katılmaktadır (Canfora ve ark., 2015).

Bağırsaktan beyine sitokin moleküllerinin aracılık ettiği immün sinyal, bir başka kanıtlanmış iletişim yoludur (El Aidy ve ark., 2015). Bağırsak epitel tabakası ve mukoza tabakası, istilacı patojenlerden veya zararlı maddelerden korunmada fiziksel bir bariyer olarak hizmet etmenin yanı sıra bağırsak lümeninden besin ve sıvı emiliminin düzenlenmesi de dahil olmak üzere birçok işleve sahiptir (Farhadi ve ark., 2003; Scaldaferrri ve ark., 2012; Johansson ve ark., 2013; Kelly ve ark., 2015). Mikroplar ve bağırsakların bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimler, antijenlerin ve potansiyel olarak zararlı patojenlerin tanımlanmasına yardımcı olur (Fasano, 2012; Sonnenberg ve Artis, 2012; Kamada ve ark., 2013; Sommer ve Backhed, 2013).

Stres tepkisinin temel düzenlemesini sağlayan hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini önemli ölçüde etkileyebilir (O'Mahony ve ark., 2017; Scott ve ark., 2013; Moloney ve ark., 2014; Wang ve Kasper, 2014). Psikolojik veya fiziksel stresin, mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninde belirgin bir şekilde bozulmaya yol açabileceği gibi (örneğin irritabl barsak sendromu), birçok patolojik durumla ilgisi gittikçe daha açık bir şekilde ortaya çıkmaktadır. En azından hayvan çalışmalarından, bağırsak mikrobiyotasının erken beyin gelişimini düzenlemede önemli bir rol oynadığı konusunda bir fikir birliği vardır (Collins ve ark., 2012; Mayer ve ark., 2014; Sampson ve Mazmanian, 2015). Mikrobiyota-beyin

etkileşimlerinin altında yatan mekanizmaların ve yolların belirlenmesi, bireysel varyasyonlara yeni bakış açıları getirebilecek ve belki de otizmden Parkinson hastalığına kadar değişen çeşitli nörogelişimsel ve nörodejeneratif hastalıklar için yeni tedavilerin geliştirilmesini mümkün kılan heyecan verici ve gelişen bir araştırma alanıdır. Dahası, sağlıklı beyin yaşlanmasına katkıda bulunan faktörlerin anlaşılmasına artan bir ilgi vardır ve mikrobiyom burada çok önemli bir rol oynamaktadır.

Bağırsak mikrobiyotasının beyindeki etkisi derin olup davranışları (kaygı, depresyon, öğrenme ve hafıza, girişkenlik), mikroglyal aktiviteyi, kan-beyin-bariyeri (KBB) bütünlüğünü, nörojenezi ve nörotransmitter üretimini etkilediği kabul edilmiştir. Son zamanlarda, beyin hasarı ve farklı psikolojik durumların bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkileyebileceği ve muhtemelen hastalığa neden olabileceği anlaşılmıştır. (Westfall ve ark., 2017)

Kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının, özellikle disbiyozis durumundayken, nörolojik hastalığın ilerlemesine neden olabileceğini ve hatta hastalığı başlatabildiğini öne sürmektedir (Catanzaro ve ark., 2015). Yaşlanan bağırsak mikrobiyotasında çeşitliliğin azalmasının, nörodejenerasyonun gelişiminde önemli bir faktör olabileceğine dair artan bir görüşbirliği vardır (Dinan ve Cryan, 2017; Kohler ve ark., 2016). Mikrobiyotayı yaşa bağlı hastalıklara bağlayan başlıca mekanizmalardan birisi nöroinflamasyondur (Jyothi ve ark., 2015). Nörodejeneratif hastalıklar genellikle, hastalığın çevre ile zararlı ve tesadüfî etkileşimlerin birikmesiyle tetiklendiği anlamına gelen sporadik bir patolojiye sahiptir. Örneğin, Parkinson Hastalığı (PH) ve

Alzheimer Hastalığı (AH), diyet ve stres gibi yaşam tarzı alışkanlıklarına ek olarak, herbisitler, fungusitler ve pestisitler (Baltazar ve ark., 2014) gibi çevresel toksinlere maruz kalmaya bağlı olarak gelişir (Virmani ve ark., 2013). Ayrıca, nörodejeneratif hastalığın erken semptomlarının çoğu gastrointestinal sistem (GIS)'de bulunur, bu durum disbiyozun nörodejeneratif hastalığı tetikleyebileceğini düşündürmektedir (Westfall ve ark., 2017).

A. Mikrobiota ve Nörogelişim

Bağırsak mikrobiyotası, beyin ve bağırsak arasında karşılıklı bir ilişki oluşturarak insan sağlığı üzerinde temel ve önemli bir rol oynar. Bu ilişki intrauterin dönemde kurulup yaşam boyu etkisini sürdürmektedir. Bağırsaklarda yaşayan mikroorganizmaların bağırsak epiteli ve bağışıklık sistemi hücreleri ile iletişim içinde olduğu, bu iletişim sayesinde başta otoimmün hastalıklar olmak üzere obezite, diyabet gibi metabolik hastalıklar ve şizofreni, otizm, anksiyete, depresyon gibi nöropsikiyatrik bozukluklarla bağlantılı olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Sampson ve Mazmanian, 2015). Bu mikroorganizmalar, bağırsak beyin ekseninde rol oynayan gama-amino butirik asit (GABA) ve serotonin gibi nöroaktif maddeleri üretmektedir. Preklinik hayvan deneyleri bazı probiyotik bakterilerin anksiyolitik ve antidepresan etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Lima-Ojeda ve ark., 2017).

Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), nöronal büyümeyi, gelişmeyi ve hayatta kalmayı destekleyen ve öğrenme, hafıza ve ruh hali düzenlemesinde kilit rol oynayan plastisite ile ilişkili bir proteindir. Mikropsuz germ-free farelerde, BDNF ekspresyonu

korteks ve amigdala kontrolere kıyasla daha düşüktür (Diaz Heijtz ve ark. 2011).

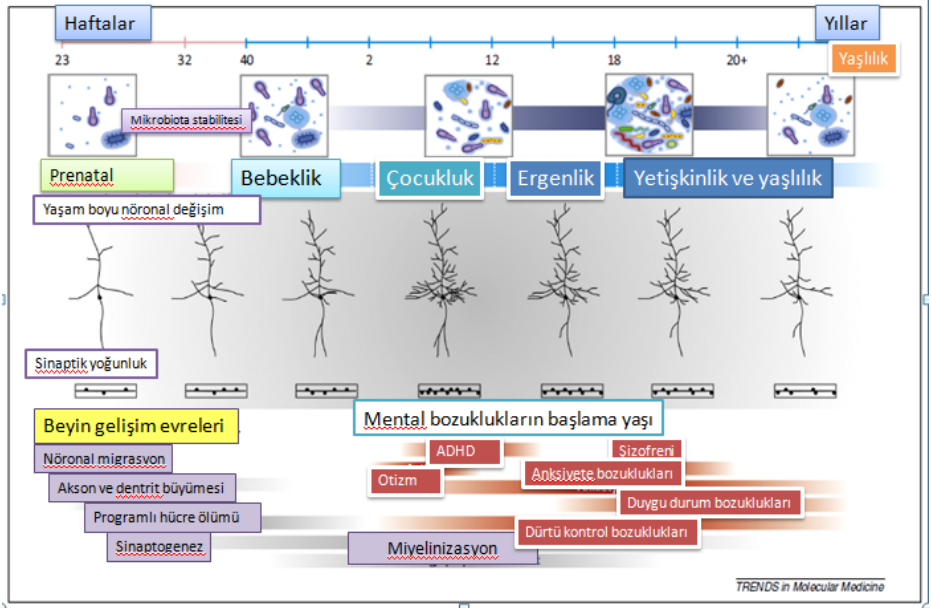
Amigdala, sosyal davranış için kritik bir beyin alanı olmasının yanı sıra, kaygı ve korku ile ilgili davranışlardan sorumlu bir bölgedir (Ledoux, 2007; Stilling ve ark. 2015). Amigdaladaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, otizm spektrumundan (Schumann ve Amaral, 2006; Mosconi ve ark. 2009) anksiyete bozukluklarına kadar değişen çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilidir (Ledoux, 2007; Janak ve Tye, 2015). Germ- free fareler artmış amigdala hacmi ve bazolateral amigdala (BLA) dendritik hipertrofiye sahiptir. Ayrıca, mikropsuz farelerde BLA'nın piramidal nöronları, normal mikrobiyotalı farelere kıyasla daha ince, güdük ve mantar dikenlerine sahiptir (Luczynski ve ark., 2016).

Antibiyotik tedavisinin beynin diğer nörogelişim süreçlerini etkilediği gösterilmiştir. Gerçekten de yetişkin farelerde antibiyotik tedavisi hem amigdala hem de hipokampüste BDNF protein seviyelerini değiştirmiştir (Bercik ve ark., 2011).

Ayrıca, adolesan dönemde antibiyotikle tedavi edilmiş farelerin erişkin dönemde beyinde nörokimyasal düzeyde belirgin bir şekilde azalmış BDNF, oksitosin ve vazopressin ekspresyonu ile birlikte triptofan metabolizmasında değişme saptanmıştır (Desbonnet ve ark., 2015).

Memelilerin gelişiminde prenatal ve postnatal periyodlar nöronal ve mikrobiyal organizasyonda hızlı değişikliklerle karakterize kritik gelişimsel pencerelerdir. Bu periyodlar süresince çevresel faktörler beyin bozuklukları ile sonuçlanan, beyin ve davranış üzerine uzun vadeli bir etki gösterebilir (Şekil 1).

Beyin gelişimi pre-ve postnatal periyodlar süresince genetik ve çevresel faktörlerin hassas ve kompleks bir dengesini gerektirir. Bu unsurların bozulması gelişimsel yörüngelerini değiştirebilir ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde nörogelişimsel ve diğer beyin bozukluklarının başlamasına yol açabilir.



Şekil 1: Yaşam boyu mikrobiota stabilitesi/çeşitlilik derecesi ve ruhsal bozuklukların başlangıç yaşı bakımından nörogelişimsel dizilerin geçiş profili.

Bağırsak mikrobiotası insan sağlığı için esansiyeldir ve GİS ile MSS arasındaki çift yönlü iletişimde başoyuncudur. Yaşam boyunca mikrobiota dinamik olarak değişir, bebeklik, adolesan ve yaşlılık süresince kritik aşamalarda konak ile simbiyotik ilişkiler kurar. Bu aşamalarda organizma dış stresörlere karşı duyarlıdır ve bu durum mental bozukluklarla sonuçlanabilir. Gelişmekte olan bağırsak

mikrobiyotasının erken yaşamda maruz kaldığı olumsuzluklar nörogelişimsel süreci etkileyebilir ve sonraki yaşamda olumsuz ruh sağlığı sonuçlarına yol açabilir. (Trends in Molecular Medicine, September 2014; 20(9):509-518'dan uyarlanmıştır).

A-1. Prenatal periyod

İntrauterin ortam ve fetusun doğuma kadar steril olduğu yönündeki yaygın inanişra rağmen, intrauterin ortamda bakterilerin varlığını gösteren bazı kanıtlar, bu bakterilerin doğumdan önce bebeğin mikrobiyotasını etkileyebileceğini göstermektedir. Fetüste bakteri türlerinin varlığı, annenin bağırsak bakterilerinin kan yolu ve plasenta aracılığı ile translokasyonunu sonucu oluşabilir.

Gelişmekte olan beynin, prenatal yaşam süresince hem internal hem de eksternal uyarılara karşı duyarlı olduğu gösterilmiştir. Prenatal dönemde maternal diyet, enfeksiyon, prenatal stres ve mikrobiyal patojen enfeksiyonlar; otizm, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve şizofreni gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilidir (Marques ve ark., 2013; Bale ve ark., 2010; Finegold,2011). Anne sağlığı mikrobiota gelişiminde ve nörogelişimde anahtar bir rol oynar (Donnet-Hughes ve ark., 2010). Bu nedenle gebelik süresince annenin mikrobiota kompozisyonu ve bunun yenidoğan mikrobiotası ile beyin gelişimine katkısı, mikrobiotanın aracılık ettiği olayların gelişmesinde önemli bir basamaktır.

Perinatal dönem, nöronal organizasyondaki değişikliklerin yanı sıra bağırsak mikrobiyal kolonizasyonunun hızlı evrimi ile karakterize kritik bir gelişim penceresidir. Hem insanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar hem de hayvan çalışmaları, maternal obeziteyi, değişmiş

bir bağırsak mikrobiyal topluluğuna bağlı olarak yavrularda davranışsal ve nörogelişimsel anormallikler için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır (Warner, 2019).

Buffington ve ark., (2016) bağırsak mikrobiyomunun, yüksek yağlı bir diyetle (MYVD) beslenen annelerde doğan farelerde davranış değişikliklerine katkısını incelemiştir. Bu çalışmada, çiftleşmeden 8 hafta önce dişi farelere MYVD, kontroller standart bir diyet (MSD) verilmiştir. MYVD alan annelerden doğan yavrularda mikrobiyota çeşitliliğinin azaldığı gözlenmiş, ayrıca daha az sosyal etkileşime sahip olup, sosyal yenilik tercih etmemiş ve MSD alan kontrollerine kıyasla bozulmuş bir sosyalleşme sergiledikleri belirlenmişlerdir. Bu davranışsal değişikliklerin, daha önce sosyal davranışı modüle etmede önemli olduğu gösterilen bir nöropeptid olan oksitosin üreten hücrelerin sayısının azalmasına, hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinde (PVN) anatomik değişikliklere tekabül ettiği bulunmuştur (Donaldson ve Young, 2008). MYVD'ye maruz kalan yavrular, MSD yavrularına kıyasla bağırsak mikrobiyal çeşitliliğinde azalma göstermiştir. MYVD yavrularında en önemli mikrobiyal azalma, dokuz kattan daha fazla azalmış olan *Lactobacillus reuteri*'dir. *Lactobacillus reuteri* suşu ile yapılan tedavinin, sadece oksitosin seviyelerini artırmadığı, sosyal davranışı iyileştirdiği, aynı zamanda MYVD yavrularında sinaptik fonksiyon bozukluğunda iyileşmenin arttığı gösterilmiştir (Buffington ve ark., 2016).

Bu bulgular, doğum öncesi çevrenin (bu örnekte anne ve bebek bağırsağının mikrobiyal değişiklikleriyle ilişkili MYVD) yavru MSS işleyişini ve davranışını etkilediğini göstermektedir.

Maternal psikososyal stres, fetal programlamayı davranışsal ve nörogelişimsel sonuçlarla değiştirebilecek başka bir maruziyettir (Bale ve ark., 2010; Beijers ve ark., 2014). Olumsuz doğum öncesi ortamlara maruz kalmış annelerden doğan bebeklerin beyin görüntüleme çalışmaları, kortikal gri maddenin azalmış olduğunu, hipokampal ve amigdala hacimlerinin daha küçük olduğunu göstermektedir (Betancourt ve ark., 2016; Noble ve ark., 2015). Bu duruma maruz kalmanın altında yatan mekanizmalar çok faktörlü olup, bunlardan birinin mikrobiyom olabileceği yönünde kanıtlar vardır. Çeşitli hayvan çalışmalarında, prenatal strese maruz kalan annelerden doğan yavrularda *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinde azalma olduğu bulunmuştur (Golubeva ve ark., 2015; Jasarevic ve ark., 2017). İlişkili davranış değişiklikleri erişkinliğe kadar uzanan uzun süreli (Gur ve ark., 2017) ve cinsiyete özgüdür; kız çocuklarda artan kaygı benzeri davranışlar ile bilişsel işlevlerde azalma ortaya çıkmıştır. Bağırsak mikrobiyal topluluğundaki bu değişiklikler, özellikle duyu ve hafızanın işlenmesinde önemli bir alan olan amigdalada interlökin-1 β (IL-1 β) da artış ve IL-1 β tarafından baskılanan bir nöronal büyüme faktörü olan beyin-türevli nörotropik faktör (BDNF) de azalma ile ilişkili kümülatif stresin yüksek olduğu annelerde *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'un göreceli olarak daha düşük, Gram-negatif Proteobakteri seviyelerinin ise göreceli olarak yüksek olduğu görülmüştür. Birlikte ele alındığında, bu veriler prenatal stresin yavrularda davranışsal değişikliklerle ilişkili, hem anne hem de bebek mikrobiyotasını değiştirebileceğini göstermektedir.

Kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) bağırsak mikrobiyotası tarafından luminal üretimi, sıkı birleşme proteinlerinin düzenlenmesi yoluyla bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasında önemlidir. KZYA'nin daha uzak bir bölgede, kan-beyin bariyerinde (KBB), benzer etkilere sahip olduğuna dair kanıtlar vardır (Peng ve ark., 2009). Çalışmaların sonuçları bağırsak mikrobiyotasının metabolik yan ürünlerinin KBB'de konağın fizyolojisini etkileyen sinyaller olarak hareket ettiğini göstermektedir.

A-2. Postnatal periyod

Doğumda ve doğumdan hemen sonra, bebekler esas olarak anneden kaynaklanan mikroplara maruz kalırlar. Erken yaşamda intestinal mikrobiotanın aşılması ve takibeden gelişimi, sağlıklı gelişim ve özellikle nörogelişim için kritik derecede önemlidir. İntestinal mikrobiota kompozisyonundaki en dramatik değişiklikler postnatal dönemde gerçekleşir. Pek çok faktör bebeğin mikrobiota kompozisyonunu ve olası fonksiyonel sonuçları etkiler. Bağırsağın başlangıç mikrobiyal kolonizasyonu doğum şekline bağlıdır. Normal yolla doğan bebekler fekal ve anneden gelen vajinal bakterilerle kolonize olurken, sezeryan ile doğan bebekler insan derisi ve hastane ortamından kaynaklanan farklı bakteriyel ortama maruz kalırlar. Sezeryan ile doğan bebeklerin yaşamlarının sonraki yıllarında allerji, astım, gastrointestinal (GI) disfonksiyon, obezite ve diyabet olma olasılıkları daha fazladır.

Doğum şekli yanında gestasyon yaşının da konağın mikrobiyal kompozisyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Örneğin

preterm bebeğin mikrobiotası, full term bebeklerde genellikle bulunan 2 ana bakteri türünden yoksundur. Bununla birlikte anne sütü ile besleme, preterm bebeğin mikrobiotasını eksik mikrobiyal türler yönünden zenginleştirir, bebeğin mikrobiomunun insan sütü oligosakkaritlerini kullanabilme yeteneğinin artırır. Bebeğin gelişen mikrobiyomunda maternal role ilaveten, yetişkin çekirdek mikrobiyomun oluşmasında genetik ve çevresel faktörler de rol oynar.

Yaşamın ilk günlerinde bebeğin bağırsak mikrobiotasının çeşitliliği az ve kararsızdır, anne sütü veya formüla (endüstriyel bebek maması) ile beslenme süresinde stabilize olur. Gelişmekte olan mikrobiota topluluğunun bileşimi bebeğin anne sütü veya formüla ile beslenmesine bağlıdır (Thum ve ark., 2012). Formula ile beslenen bebeklerin mikrobiotasının çeşitliliği, anne sütü ile beslenenlerden daha fazladır. Bununla birlikte, anne sütü ile beslenen bebekler daha iyi nörogelişimsel sonuçlar ve daha yüksek zekâ testi skorları gösterirler (Kramer ve ark. 2008), fakat bu nörogelişimsel sonuçların mikrobiota kompozisyonunu yansıtıp yansıtmadığı henüz açık değildir. İntestinal mikrobiota kompozisyonundaki diğer büyük değişiklik katı besinlerin başlanması ve süttten kesme ile görülür, çünkü diyet, mikrobiota kompozisyonunun düzenlenmesinde hayati bir rol oynar.

Diyet dışında enfeksiyon, hastalıklar ve antibiyotikler, mikrobiyal kompozisyonu değiştirebilecek faktörler arasındadır. Bununla birlikte, kompozisyonu bozucu etkenler geçtikten sonra önceki çeşitlilik seviyesine geri dönme eğilimindedir (Vandenplas, 2015).

Postnatal dönem, beyin gelişimi için kritiktir. Çoğu omurgalılar için organ ve doku gelişiminin büyük çoğunluğu embriyojen süresince oluşur ve postnatal değişiklikler esas olarak yetişkin döneme kadar devam eder. Bu durum yaşamın spesifik dönemlerinde çevresel maruziyetlerin nörodavranışsal gelişimi modifiye etmek üzere nöral plastisiteyi etkileyebileceği ve bunun nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik bozukluklar için risk oluşturabileceğini göstermektedir.

Gut mikrobiyotasının yenidoğanda bağırsak kolonizasyonu sırasında serotonin ve serotonerjik öncüllerin seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir. Psikolojik etkilerinin yanı sıra bu bileşikler, pro-inflamatuar bir enzim olan indolamin-pirol 2,3-dioksijenazı düşürmekte, hipotalamus-hipofizer-adrenal aksta kortizon ve kortizon ile ilgili faktörlerin üretiminin düzenlenmesini sağlamaktadır (Clarke ve ark., 2013).

Gut mikrobiyotada değişiklikler, özellikle gelişme döneminde beyin gelişimi ve plastisitede değişimle ilişkili bulunmuştur. Bu durum, motor fonksiyonlarda ve sosyal davranışlarda değişikliklere yol açabilmektedir (Diaz Heijtz ve ark., 2011; Sudo ve ark., 2004).

A-3. Çocukluk ve adölesan periyodu

Bağırsak mikrobiotası, doğumda ve bebeklikteki başlangıç kolonizasyonunu takiben çocukluk ve adölesan dönemi boyunca gelişmeye devam eder. Adölesan dönemindeki hormonal değişikliklerin kadın ve erkeklerin çeşitli bozukluklara duyarlılığında farklılıklara yol açabilen kadın ve erkek mikrobiotası üzerine farklı etkilerinin olup olmadığı henüz açık değildir. Örneğin, otizm ve

şizofreni erkeklerde daha fazla görülür (Jacquemont ve ark., 2014), oysa duygu durum bozuklukları ve inflamatuvar bağırsak sendromu kadınlarda daha fazladır (McHenry ve ark., 2014; Loftus ve Sandborn, 2002). Çocukluk ve adolesan döneminde bağırsak mikrobiotasının dengesizliği ve immatur olması antibiyotik kullanımı, stres, kötü beslenme ve enfeksiyon gibi çevresel etkenlere daha duyarlı olmasıyla ilişkilidir. Bu durum, disbiyozis ile sonuçlanır ve yaşamın sonraki yıllarında beyin bozuklukları gelişmesine yol açan genel sağlık ve akıl sağlığı üzerine güçlü bir negatif etkiye sahiptir.

Bağırsak mikrobiyota gelişimine benzer şekilde, beyin maturasyonu çocukluk ve adolesan dönemi boyunca hayati bir gelişim aşamasından geçer. Adolesan periyodu çeşitli beyin bozukluklarının başlaması ve gelişmesi bakımından en kritik dönem olarak kabul edilir. Erken adolesan dönemi genetik ve çevresel sinyallere cevap olarak oluşan çeşitli yapısal, nörokimyasal ve moleküler değişikliklerle nörogelişim sürecinde anahtar bir aşamadır. Adolesan dönemi sırasında bu majör nöronal yeniden yapılanmanın bir sonucu; stresten madde kullanımı, istismar ve diyetsel yetersizliklere kadar değişen patolojik durumlara yatkınlığın yüksek düzeyde olmasıdır (Paus ve ark., 2008). Bu gelişimsel periyod aynı zamanda şizofreni, madde bağımlılığı ve duygu durum bozuklukları gibi çeşitli psikiyatrik bozuklukların başlaması için zirve zamanıdır (Şekil 1). Böylece, bağırsak mikrobiotasının dengesizliği ve immatüritesi ile birlikte adolesan beyninin patolojik durumlara eğilimli olması, bu dönemde adolesanı beyin hastalıklarının başlangıcını oluşturan anormal değişikliklere özellikle duyarlı yapar.

A-4. Yetişkinlik ve Yaşlanma

Yetişkinlik yaklaşırken, bağırsak mikrobiotası stabilize olur ve daha çeşitli hale gelir. Yetişkin bağırsak mikrobiotası bireye özgüdür ve zamanla nisbeten sabit kalır, antibiyotik kullanımı ve stres gibi olumsuz çevresel etkenlere direnç göstererek normal çekirdek mikrobiotasını korumaya çalışır (Rajilic-Stojanovic ve ark., 2013). Bununla birlikte, son kanıtlar bağırsak mikrobiotasının yetişkin dönemi boyunca stabil olduğu görüşünün aksine, diyetteki kısa süreli değişikliklerin bağırsak mikroplarını hızla değiştirdiğini ortaya koymuştur. Bağırsak mikrobiotasının maturasyonu ve stabilitasyonuna benzer Şekilde, yetişkinliğin bu periyodu süresince beyin maturasyonu devam eder.

Yetişkinlik kritik veya hassas bir faz olarak görülmese de, mikrobiotadaki değişikliklerin beyin ve davranışları etkileyebileceği bir periyod olarak kalır. Bu nedenle, sağlıklı bir bağırsak mikrobiotası ve dolayısıyla mental sağlığın korunması, yaşlanma ile ortaya çıkabilecek beyin bozukluklarının önlenmesi ve iyileştirilmesinde önemli bir unsurdur.

Bağırsak mikrobiomu yaşam boyunca gelişir fakat mikrobiotanın çeşitliliği ve stabilitesi yaşlanma ile azalır (Claesson ve ark., 2011; Biagi ve ark., 2010). Yaşlı bireylerde mikrobiyal kompozisyonun bireyin diyetinden ve sağlık durumundan etkilendiği gösterilmiştir (Claesson ve ark., 2012). Yaşlılar tarafından kullanılan pek çok ilaca ilaveten sindirim ve motilite fonksiyonunun bozulması, böylece besinlerin malabsorbsiyonu ve zayıflamış bir immun sistem bağırsak mikrobiota kompozisyonunun çeşitliliği ve dengesinin

oluşmasına katkıda bulunur (O'Toole ve Claesson, 2010; Biagi ve ark., 2016). Yaşlıda bağırsak stabilitesi ve çeşitliliğinin azalmasına beyin hacmi ve kognitif fonksiyonların azalması eşlik eder. Beyin morfolojisinde yaşla ilgili değişiklikler, bozulmuş immun sistem, artmış oksidatif stres ve beyinde amiloid plak birikimi ile paralellik gösterir ki, bunların tamamı kognitif ve davranışsal fonksiyonların zayıfladığını yansıtır ve Alzheimer hastalığı gibi çeşitli yaşla ilgili hafıza bozukluklarına işaret eder.

Uzak avcı-toplayıcı kabilelerinin çalışmalarından, Batı toplumunun bağırsaklarının bakteri çeşitliliğinde önemli bir düşüşe uğradığı ve küreselleşmenin bu eğilimi ileri götürdüğü ortaya çıkmıştır (Leach, 2013; Schnorr ve ark. 2014; Clemente ve ark. 2015; Martinez ve ark. 2015; Rampelli ve diğerleri 2015; Sonnenburg ve ark., 2016). Yaşlandıkça, çekirdek mikrobiyotanın dinamik bir değişime uğradığı gösterilmiştir (Claesson ve ark., 2011). Kompozisyondaki ve özellikle mikrobiyota çeşitliliğindeki yaşa bağlı değişiklikler, özellikle yaşlılarda sağlık sonuçları ile ilişkilidir (O'Toole ve Jeffery, 2015; Zapata ve Quagliarello, 2015). İlginç olan, probiyotik Bifidobacteria suşlarının sayısının yaşla birlikte azalmasıdır (Rondanelli ve ark. 2015). Son çalışmalar, yaşlandıkça sağlığın korunmasında mikrobiyal çeşitliliğin önemini güçlendirmiştir (Biagi ve ark. 2016). Bu nedenle, beşikten mezara kadar ömür boyu sağlıklı bir beyne sahip olmak için sağlıklı bir mikrobiyomun korunmasının çok önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Artan kanıtlar bağırsak mikrobiyotasının insan sağlığı için gerekli olduğunu ve bağırsak-beyninin ekseni arasındaki çift yönlü iletişimde kilit bir oyuncu olduğunu doğrulamaktadır. Gelişmekte olan

bağırsak mikrobiyotasının yaşamın erken dönemlerindeki dengesizliği, nörogelişim üzerinde belirgin bir etki yaratma potansiyeline sahiptir ve potansiyel olarak daha sonraki yaşamlarda olumsuz ruh sağlığı sonuçlarına yol açabilir. Benzer şekilde, mikrobiyota yaşlanma sürecine ve nörodejeneratif hastalıkların yörüngesine de katkıda bulunabilir.

B. Beyin Gelişimi ve Fonksiyonunu Düzenleyen Bağırsak Mikrobiyotası Mekanizmaları

Son kanıtlar büyük ölçüde, mikrobiyotanın, immün (sitokinler), endokrin (kortizol) ve nöral (vagus ve enterik sinir sistemi) yollar aracılığı ile beyin gelişimini, fonksiyonunu ve davranışını modüle edebileceği çeşitli mekanizmalar olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, beynin de bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyebileceği farklı mekanizmalar tanımlanmıştır (Cryan ve Dinan, 2012). Hayvan çalışmaları, stres ve duyguların, beynin hormon veya nörotransmitter salınımı aracılığı ile bağırsağın mikrobiyal kompozisyonunu etkileyebileceğini gösterdi. Nitekim noradrenalin gibi konağın stres hormonları, bakteriyel gen ekspresyonunu veya bakteriler arasındaki sinyalleme etkileyebilir ve bu durum, mikrobiyotanın mikrobiyal bileşimini ve aktivitesini değiştirebilir. Ek olarak, mikrobiyota, konağın metabolik profili üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Nöroaktif fonksiyonlu çok sayıda önemli molekülün mikroplar tarafından üretildiğini vurgulamak önemlidir (Cryan ve Dinan, 2012). Günümüzde, bazı bakterilerin farklı temel nörotransmitterleri ve çok özel nöromodülatörleri üretebileceği

açıklık kazanmıştır. Aslında, gama-aminobütirik asit (GABA), serotonin, katekolaminler ve asetilkolin gibi çeşitli nörotransmitterler, bazıları insan bağırsağında yaşayan bakteriler tarafından üretilir. Nitekim araştırmacılar, *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacterium* spp.'un GABA ürettiği (Barrett ve ark., 2012); *Escherichia* spp., *Bacillus* spp. ve *Saccharomyces* spp.'un noradrenalin ürettiği; *Candida* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia* spp. ve *Enterococcus* spp.'un serotonin ürettiği; *Bacillus* spp.'un dopamin ürettiği ve *Lactobacillus* spp.'un asetilkolin ürettiğini bildirmişlerdir (Dinan ve ark., 2013). Bağırsak lümenindeki bakterilerden salgılanan nörotransmitterler, sırayla enterik sinir sistemi içerisinde sinir sinyalinin modüle etme ve ardından beyin fonksiyonunu ve davranışını kontrol etme kabiliyetine sahip olan molekülleri salgılayan epitel hücrelerini indükleyebilir.

Triptofan, nörotransmitter serotonin ve kinurenin yolunun metabolitleri dahil olmak üzere birçok biyolojik olarak aktif molekül için temel bir amino asit öncüsüdür. Sistemik triptofanın sadece yaklaşık % 5'i serotonin içine metabolize edilir ve geri kalanı kynurenine yolu boyunca metabolize edilir. Bu durum, iki enzimin, tüm dokularda bulunan indoleamin 2,3-dioksijenazın ve karaciğerde lokalize olan triptofan 2,3-dioksijenazın salınımına bağlıdır. Her iki enzimin aktivitesi, sitokinler ve kortikosteroidler gibi inflamatuvar mediatörler tarafından güçlü bir şekilde kontrol edilir. Bu iki enzimin aktivasyonunun artması, serotonin tükenmesine ve depresif ruh haline neden olabilir. Ayrıca, kinurenin yolunun aşağı yöndeki metabolitleri, nörotransmisyonu modüle edebilen nöroaktif metabolitlerdir. Ek olarak, *Bifidobacterium infantis*'in oral alımı, sıçanların plazmasında

serotonin öncüsü olan triptofan seviyelerinin artmasına neden olduğu ve bu spesifik suşun potansiyel bir antidepresan olabileceği gösterilmiştir. Diğer çalışmalar da bağırsak mikrobiyotasının triptofan metabolizması ile ilişkili diğer metabolitlerin seviyeleri üzerindeki etkisini ortaya koymuştur (O'Mahony ve ark., 2015).

Kolonda diyet lifinin mikrobiyal fermantasyonuyla üretilen diğer önemli moleküller, bütirat, asetat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA)'dir. KZYA'lerinin nöroaktif özelliklere sahip olduğu bilinmektedir; örneğin, sıçanlarda yüksek doz propiyonat verilmesi nöroinflamatuvar yanıt ve nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili davranışsal değişikliklere neden olmuştur (Foley ve ark., 2014). Propionat ayrıca otizm spektrum bozukluğu semptomatolojisini arttırdığı kanıtlanan gıda ürünlerinde yaygın bir koruyucudur. Bütirat, histon deasetilasyonu ve BDNF ekspresyonunda paralel değişikliklerle depresif davranışları azaltır. KZYA'lar ayrıca bağırsak bağışıklık sistemini de düzenler. Bununla birlikte, bağırsakta üretilen KZYA'nin kan-beyin bariyerini geçip geçemediği hala açık değildir.

Epigenetik mekanizmaların günümüzde nörogenez, nöronal plastisite, öğrenme ve hafıza, ayrıca depresyon, bağımlılık, şizofreni ve bilişsel işlev bozukluğu gibi rahatsızlıklarda rol oynadığı bilinmektedir (Stilling ve ark., 2014; Tsankova ve ark., 2007). Nöropsikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde görünüşte önemli bir rol oynayan çevresel faktörlerin birçoğu, epigenetik mekanizmalar yoluyla bu durumun gelişme riskinde etkili olabilir. Bağırsak mikrobiotasının oldukça dinamik ve geri dönüşümlü olan epigenetik süreçleri modüle

ederek konakçı gen ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir (Obata ve ark., 2015).

C. Merkezi Sinir Sistemi Bozukluklarında Mikrobiyomun Rolü

Merkezi sinir sistemi bozuklukları ana nedenlerine göre immün-aracılı ve immün-aracılı olmayan olarak 2 gruba ayrılmaktadır. İmmün-aracılı olanlar; Multipl Skleroz, Nöromiyelitis Optica, Gullian Barre Sendromu gibi otoimmün olarak tarif edilen merkezi sinir sistemi hastalıklarıdır. İmmün-aracılı olmayanlar ise otizm, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, depresyon, anksiyete, şizofreni gibi nöro-gelişimsel ve nöro-psikiyatrik bozukluklar.

C-1. Otizm

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), prevalansı artmakta olan genetik temeli, stereotipik davranış, iletişim ve sosyal etkileşim yetersizliklerinin olduğu nörogelişimsel bir bozukluktur (Ziats ve ark. 2015). OSB etiyojisi tam olarak bilinmese de, etiyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Genel olarak belirtiler gelişim döneminin başlarında ortaya çıkar ve sosyal ve mesleki işleyişi önemli ölçüde bozar. Genetiğin otizm patogenezinde anahtar olmasına rağmen, kalıtsal olmayan faktörlerin neden olduğu nörobiyolojinin %50'den daha fazlası ile rol oynadığı çok güçlü bir gen-çevre etkileşimi vardır (Chen ve ark. 2015). Ayrıca, hastaların %70'inde gastrointestinal semptomlar birlikte görülür ve bu nedenle bağırsak-beyin ekseninde bir bozulma olduğu görüşünde fikir birliği vardır (Mayer ve ark. 2014).

Gebelik süresince maternal infeksiyon ve stresin yavruda otizm ve şizofreni gibi nörogelişimsel bozukluklar için riski artırdığı gösterilmiştir. İnsanlarda, duygudurum dengeleyici valproata doğum öncesi maruziyet, otizm için önemli bir risk faktörüdür (Christensen ve ark. 2013). Prenatal valproik asit uygulamasıyla otistik davranışlar sergiler hâle getirilmiş farelerde nöroinflamatuvar belirteçlerin arttığı saptanmıştır (de Theije ve ark., 2014). Valproat maruziyetinin yol açtığı otizm benzeri davranış değişikliklerinin mikrobiyotadaki değişikliklerle çakıştığını göstermeleri ilgi çekicidir (de Theije ve ark. 2014). Bu otistik davranışlar, *Bacteroides fragilis* ile tedavi edilmiştir. Bağırsak permeabilite bozuklukları, tight junction ekspresyonu ve sitokin üretimi sayesinde bakteri tarafından tamir edilmiştir. Otistik farelerde bir bakteri metaboliti olan 4-etil fenilsülfat düzeyi serumda yüksek saptanmıştır. Bu maddenin normal farelere verilmesiyle otistik davranışların ortaya çıktığı gözlenmiştir (Hsiao ve ark., 2013).

Oksitosinin sosyal davranışı etkilediği iyi bilinmektedir (Chini ve ark., 2014) ve kanıtlar, oksitosin seviyelerinin bağırsak mikrobiyotası tarafından yakından düzenlendiğini göstermektedir (Erdman ve Poutahidis, 2016). Desbonnet ve arkadaşları (2015), erken ergenlik dönemindeki bağırsak mikrobiyotasının tükenmesinin erişkin beyindeki oksitosin ekspresyonunu azalttığını göstermiştir. Ayrıca, yakın zamanda yapılan bir başka çalışma, tek bir probiyotik bakterinin (*Lactobacillus reuteri* türünün bir suşu) oksitosin seviyelerini değiştirebildiğini ve bağırsak mikrobiyotası aracılığıyla sosyal davranışı etkileme olasılığını artırarak otizm ile ilişkili davranışları tersine çevirdiğini göstermiştir (Erdman ve Poutahidis, 2016).

Sosyalleşmeyi arttırdığı gösterilen hipotalamik bir peptid olan oksitosine artan bir ilgi vardır. Oksitosin reseptörü nakavt fare, sosyal davranışta önemli düşüşler sergilemektedir (Chini ve ark., 2014). Bir çalışmada, bir probiyotik bakterinin (*Lactobacillus reuteri*) hipotalamik posterior hipofiz aktivitesini arttırdığı ve oksitosin seviyesini yükselterek oksitosin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (Erdman ve Poutahidis, 2014). İnsanlarda yapılan bazı ilk çalışmalar, intranasal olarak uygulanan oksitosinin, sosyal davranış modellerini olumlu yönde değiştirebileceğini göstermektedir (Yatawara ve ark., 2016) ve bir dizi geniş klinik çalışma, oksitosin ve otizm spektrum bozukluğu ile ilgili tedavileri test etmek için devam etmektedir (Shen, 2015). Bununla birlikte, sosyal davranıştaki oksitosin aracılı bir artışın prelinik bulgularının klinik ortama dönüştürülüp dönüştürülmeyeceği ve hangi hastaların veya hangi sendromun bu durumdan en fazla faydalanabileceği konusunda hala ciddi tartışmalar vardır.

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sıklıkla gastrointestinal komorbiditeler ile ilişkilidir ve son araştırmalar, otistik çocukların bağırsak mikrobiyotalarında; *Clostridium* bolluğu ile *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* phyla düzeylerinde değişikliği içeren, OSB ile gut mikrobiotası arasındaki güçlü bir bağa işaret eden değişiklikler olduğunu göstermiştir (Tomova ve ark., 2015; Finegold ve ark., 2010). Araştırma aynı zamanda, şiddetli otistik vakalarla ilişkili olduğu bulunan *Bacteroidetes* bolluğu olan çocuklarda, otizmle ilişkili mikrobiyota çeşitliliğinde bir artış olduğunu bildirmektedir. Otizmde değiştiği tespit edilen diğer bağırsak ortakçıları, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Prevotella* ve *Ruminococcus* cinsine aittir. Otistik

çocuklarda Bifidobacter türlerinde düşüklük, Lactobacillus türlerinde yükseklik ve ayrıca Bacteroides türlerinde de yükseklik (Finegold ve ark., 2010) saptanmıştır.

Bağırsak mikrobiyotasının bozulması nörotoksin üreten bakterilerin aşırı kolonizasyonunu teşvik edebilir ve böylece otistik semptomların oluşumuna katkıda bulunur. OSB'de genel mikrobiyota değişikliği veya belirli bağırsak kommensal suşları sorumlu tutulmuştur. Bir çalışmada, Clostridium tetaninin otistik davranışlara neden olabileceği vurgulanmıştır (Bolte, 1998). Ayrıca OSB'de Bacteroidetes ve Firmicutes filumlarının dengesizliği rapor edilmiştir. Şiddetli otizm grubunda Bacteroidetes'in arttığı ve sağlıklı kontrollerde Firmicutes'in baskın olduğu görülmüştür (Finegold ve ark., 2010).

Bununla birlikte, mikrobiyota çeşitliliği veya bileşimlerinde, otistik çocuklar arasında, nörotipik kardeşleri ile anlamlı bir fark bulunmadığı bildiren çalışmalar da vardır (Son ve ark. 2015). Hastalığın heterojen doğası da dikkate alındığında, mikrobiyomun hastalığın hem etiyolojisi hem de tedavisinde kesin rolünü ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Yüksek karbonhidratlı beslenme sonucunda bağırsaklarda kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin arttığı ve bunların sistemik dolaşıma karışmasıyla otistik davranışlara neden olduğu yönünde görüşler de vardır (Macfabe, 2013). Otistik çocuklardan dışkı örneklerinde KZYA'larda önemli bir artış kaydedilmiştir ve bu durum, nörogelişimsel bozuklukta değişmiş bir mikrobiyota kompozisyonu ya da fonksiyonunun rolüne ilişkin ek bir gösterge sağlamıştır (Wang ve

ark., 2012). Ancak, KZYA'ların OSB'deki rolü tam olarak anlaşılmamıştır. Örneğin, butirat uygulamasının OSB murin modelinde tekrarlayan semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir (Kratsman ve ark., 2016); halbuki propiyonik asidin intraserebroventriküler infüzyonu ratlarda otistik benzeri davranışları uyarmıştır (Thomas ve ark., 2012), bu durum OSB davranışlarının düzenlenmesinde KZYA'ların farklı rolleri olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle, KZYA'ların otizmdeki rolüne açıklık getirmek için daha fazla araştırma yapılması gerektiği kabul edilmiştir (Cenit ve ark. 2017).

C-2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), uygunsuz hiperaktivite düzeyleri, davranış kontrolünde zorluk ve / veya dikkat problemleri ile karakterize nörogelişimsel bir hastalıktır. Her ne kadar DEHB, çocuklarda ve ergenlerde en çok çalışılan hastalıklardan birisi olsa da, hem genetik hem de çevresel faktörlerin dahil olduğu görülmesine rağmen, bireyleri önceden yatkın kılan mekanizmalar hala bilinmemektedir (Thapar ve ark., 2013). DEHB geliştirme riski ile ilgili çeşitli faktörler, mikrobiyota ile hastalık arasındaki bir bağlantıya işaret eden bağırsak mikrobiyotası bileşimindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, ön insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasını modüle eden diyet bileşenlerinin de DEHB gelişimini veya semptomlarını etkileyebileceğini göstermektedir (Cenit ve ark. 2017). Bu nedenle,

DEHB'deki genomik çalışmaların bağırsak mikrobiyotası çalışmalarını içermesi gerektiği açıktır.

C-3. Depresyon, Stres ve Anksiyete

Çoğu organizma stresli uyaranlara karşı savunma tepkisi verebilecek biyolojik makinelerle donatılmıştır. Strese yanıt olarak, hipotalamik-hipofizer-adrenal (HPA) eksen aktive edilir ve hipotalamusun paraventriküler nöronlarından kortikosteron salma faktörü (CRF) serbest bırakılır. CRF, adrenokortikotrofik hormonun (ACTH) anterior hipofizden salınmasını uyarır, bu da adrenal korteksin glukokortikoidlerin (insanlarda kortizol ve hayvanlarda kortikosteron) sentezini ve salımını sağlar. GF farelerinde yapılan çalışmalar, mikrobiyotanın HPA ekseninin gelişimini ve dolayısıyla stres tepkisini etkilediğini göstermiştir. Doğumdan itibaren steril bir ortamda yetiştirilen hayvanlar, bir strese yanıt olarak yüksek ACTH ve kortikosteron seviyeleri ile aşırı HPA eksen aktivitesi sergiler (Sudo ve ark., 2004).

Bozulmuş bir HPA eksenini ile ilişkili strese bağlı bir duygudurum bozukluğu olan Majör Depressif Bozukluk (MDB)'da immün yanıtın değiştiği ve inflamasyonun arttığı gösterilmiştir (Raedler, 2011; Maes, 2013; Frodl ve Amico, 2014). Kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının depresyonu modüle etmede kilit bir rol oynadığını göstermektedir (Smythies ve Smythies, 2014). Ortaya çıkan bu stres reaksiyonları proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla etmektedir. Bu proinflamatuvar sitokinler, bağırsak mukozası kaynaklıdır ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini stres ve nörotransmitter metabolizması üzerine etkilidir. Risk faktörleri arasında psikososyal

stres kaynakları, rafine karbonhidrat ve doymuş yağ asitlerinin yüksek düzeyde olduğu diyetle beslenme, omega 3 yağ asidi eksikliği, nörotransmitterlerin sentezinde rolü olan çeşitli mikrobelerin eksikliği, D vitamini eksikliği, fiziksel aktivite azlığı, sigara ve obezite sayılmaktadır (Berk ve ark., 2013).

Farklı diyetlerin depresyon üzerinde olumlu veya olumsuz etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Örneğin, bir Batı diyeti, artan depresyon riski ile ilişkili görünmektedir, oysa Akdeniz diyeti, depresyon gelişimini azaltmaktadır. Ayrıca, insan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin tükenmesi ile majör depresyon arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu durum, diyetin depresyonda rol oynadığını göstermektedir (Grosso ve ark., 2014).

Stres kaynaklı proinflamatuvar sitokinler, beyin fonksiyonu ve davranışlarda belirgin değişiklikler ortaya çıkarabilir. Bunlar üzgün ruh hali, anhedoni, yorgunluk, psikomotor retardasyon ve sosyal-davranışsal yoksunluk gibi depresif belirtilerin başlamasına neden olur. (Slavich ve Irwin, 2014). MDB olan hastalarda interlökin (IL-6), C-reaktif proteini, tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve neopterin düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür (Müller, 2014). Serotonin nöronal seviyeleri MDB'de önemli bir rol oynar. Şiddetli enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar MDB için yaşam boyu risk faktörleridir. Stres daha uzun süreli bir pro-inflamatuvar duruma katkıda bulunabilir. MDB'de kullanılan COX-2 inhibitörleri, TNF- α antagonistleri gibi anti-inflamatuvar ilaçların ve antidepresanların, anti-

inflamatuvar ve bağışıklık düzenleyici etkilerinden yararlanılmaktadır (Müller, 2014).

Mikrobiyota ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki daha çok hayvan deneylerinde incelenmiştir. *Campylobacter jejuni*'nin subklinik dozlarda oral yoldan verildiği farelerde immun cevap olmaksızın anksiyete benzeri davranışa yol açtığı gösterilmiştir (Lyte, 2014). Glukozla beslenmiş farelerde deneysel olarak yükseltilmiş hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksen cevabı ve depresyon, sadece tek bir bakterinin, *Bifidobacterium infantis*'in verilmesiyle geriye döndürülebilmektedir (Desbonnet ve ark., 2008). *Bifidobacterium infantis* yenidoğan bağırsağında ve probiyotik ilaçlarda baskın şekilde bulunmaktadır.

Farelerde mikrobiyota ve anksiyete ile ilişkili davranışlar arasındaki bağlantı birçok çalışmayla gösterilmiştir (Neufeld ve ark., 2011; Clarke ve ark., 2013). On dört gün boyunca *Lactobacillus helveticus* ve *Bifidobacteria longum* verilen ratların, anksiyete testlerinde düşük puan aldıkları saptanmıştır (Messaoudi ve ark., 2011a). Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çift kör plasebo kontrollü ve randomize paralel gruplu çalışmada ise deneklere 30 gün boyunca *L. helveticus* ve *B. longum* ya da plasebo verilmiştir. Psikiyatrik parametreler testlerle değerlendirilmiştir. Her gün düzenli şekilde probiyotik kullanan deneklerde psikolojik stres düzeylerinin gerilediği, idrar serbest kortizol seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir (Messaoudi ve ark., 2011b). Başka bir deneyde 28 gün boyunca *Lactobacillus rhamnosus* verilen farelerde hem anksiyete hem depresyon puanlarında düşüş saptanmıştır (Bravo ve ark., 2011). Bağırsak beyin aksında immun

düzenlemenin rolünü ortaya koyan araştırmada, yüksek yağlı diyetle elde edilen anksiyete benzeri davranış 21 gün süreyle *Lactobacillus helveticus* verilmesiyle önlenirken; IL-10 yoksunu farelerde aynı uygulama yapıldığında anksiyetede değişiklik elde edilememiştir (Ohland ve ark., 2013).

Klinik çalışmalarda *Bacterioides* ailesi depresyonla ilişkili bulunmuştur (Naseribafrouei ve ark., 2014). Sağlıklı bireylerde probiyotik bakterilerle fermente edilmiş sütler, duygusal merkezler üzerine olumlu etki oluşturmuştur. Berk ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmada; depresyonda kronik, düşük düzeyli bir inflamatuvar durumun bulunduğunu, bunun da bağırsak permeabilite bozukluğu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Bir çalışmada, depresyonu olan hastaların kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur (Aizawa ve ark., 2016). Her ne kadar prebiyotik veya probiyotik takviyelerin insanlarda stres davranışı üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar sınırlı olsa da, mevcut çalışmalar gastrointestinal mikrobiyotanın stres ve duygusal tepkilerdeki rolünü gösterir. Benzer şekilde, bir probiyotik kombinasyon (*Lactobacillus helveticus* R0052 ve *Bifidobacterium longum* R0175) (Messaoudi ve ark., 2011a) ve bir prebiyotik (galaktooligosakarit) (Hughes ve ark., 2011), sağlıklı bireylerde strese dayanıklılığı artırmada ve duygusal tepkileri iyileştirmede etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Probiyotiklerin zihinsel süreçlerde oynadığı rol üzerine yapılan araştırma sonuçlarına dayanarak probiyotiklerin psikiyatri ile ilişkisini

tanımlamak için “Psikobiyotikler” terimi kullanılmaya başlamıştır. Psikobiyotikler, “*Yeterli miktarda alındığında psikiyatrik hastalığı olan bireylerin sağlığına yararlı etki eden canlı organizmalar*” olarak tanımlanır (Dinan ve ark., 2013)

Fetal ve erken çocukluk döneminde, primer kolonizasyon aşamasında, bifidobakteri ve laktobasil gibi probiyotik organizmalar pro- ve anti-inflamatuar yanıtlar arasında sağlıklı bir denge kurulmasını sağlamaktadır (Vitetta ve ark., 2014). Bu bakteriler konağın nöro-immün ve nöro-endokrin gelişiminde temel rol oynamaktadır (Saulnier ve ark., 2013).

Mikrobik olarak elde edilen peptitler ve nörotransmisyonun nöroaktif mediatörleri (örneğin, GABA, katekolaminler ve asetilkolin) bağırsak epitel hücrelerinden sinir iletimini modüle eden moleküllerin sentezini ve salınımını uyarır. Örneğin, Escherichia ve Streptococcus probiyotik suşları norepinefrin ve serotonin üretirken, Bifidobacterium ve Lactobacillus türleri GABA ve asetilkolin salınımında rol alır (Westfall ve ark., 2017).

Çeşitli probiyotik bakteriler tarafından üretilen asetilkolin, proinflamatuar sitokin salınımını azaltır. Bifidobakteri ve laktobasil bakteriyel lipopolisakkarid ve adrenerjik faktörleri azaltarak kolonizasyon sırasında proinflamatuar yanıtı azaltır. GABA ve serotonin nörotransmitterlerinin glial hücre yanıtlarına bağlı olarak nöroplastik değişiklikler oluşabilir (Westfall ve ark., 2017).

Probiyotik tedavinin hayvan modellerinde depresyonu bastırmada etkili olduğu görülmüştür. Özellikle Lactobacillus cinsi altındaki türler anti-depresan olarak karakterize edilir. L. ramnoz ve L.

helveticus suşları içeren probiyotik karışımı kortikosteron düzeyini normalleştirme yoluyla deney hayvanlarında anneden ayrılma kaynaklı depresyonu iyileştirmiştir (Gareau ve ark., 2014). Benzer şekilde, L. ramnoz suşu JB-1, vagus bağımlı olarak kortikosteron ve GABA reseptörü düzenlemesi yoluyla depresif davranışları azaltmıştır (Bravo ve ark., 2011). Bifidobacterium türleri de güçlü anti-depresanlardır. Bifidobacterium infantis sıçanlarda depresyon semptomlarını hafifletmiştir. İlgili mekanizmalar pro-inflamatuar sitokinleri zayıflatma, triptofan metabolizması ve MSS nörotransmitterlerin düzenlenmesi olarak gösterilmiştir (Desbonnet ve ark., 2010).

Bağırsak mikrobiyotasının yenidoğanda bağırsak kolonizasyonu sırasında serotonin ve serotonin öncülerinin seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir. Psikolojik etkilerinin yanı sıra bu bileşikler pro-inflamatuar bir enzim olan indolamin-pirol 2,3-dioksijenazı düşürmekte, hipotalamus-hipofizer-adrenal aksı kortizon ve ilgili faktörlerin üretimini düzenlenmesini sağlamaktadır (Christmas ve ark., 2011).

Pro / anti-inflamatuar yollarının dengesi ve serotonerjik düzenleyici mekanizmanın sinerjik hareketi, iştah, uyku ve ruh halini etkiler, kortizol ve kortizol türevi maddelerin salınımını modüle eder (Clarke ve ark., 2013). Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotanın gençlerde nöral, immün ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aks gelişiminde rol oynaması muhtemeldir (Dinan ve Cryan, 2012).

C-4. Şizofreni

Şizofreni, genellikle anksiyete bozuklukları ve majör depresyon gibi ek zihinsel sağlık problemleriyle ilişkilendirilen, anormal sosyal davranışlarla karakterize diğer bir karmaşık heterojen davranış bozukluğudur (Owen ve ark., 2016). Şizofreni, genellikle 10'lu yaşların sonlarında ve yirmili yaşların başlarında başlayan, genç nüfusu etkileyen en yıkıcı hastalıklardan birisidir (Miyamoto ve ark. 2012). Global olarak % 1 civarında bir prevalansı vardır ve değişmiş düşünce süreçleri (sanrılar ve halüsinasyonlar) ve bilişsel işlevsellikte sıklıkla bir bozulma ile karakterizedir. Hastaların çoğu için, durum kroniktir ve psikososyal bozulma ile birlikte yaşam boyu sürmektedir.

Farklı çevresel faktörlerin şizofreni gelişiminde rol oynadığını gösteren önemli kanıtlar vardır. Aslında, çeşitli epigenetik mekanizmalar, özellikle nörotransmisyonunda yer alan genlerin metilasyonu, histon modifikasyonları ve ncRNA'ların etkisi de bireyleri şizofreniye yatkın kılabilir. Şizofreni patofizyolojisi ve tedavisi ile ilişkili ana nörotransmitter olan dopaminin mikroplar tarafından üretildiği ve artmış gastrointestinal inflamasyonun şizofreni ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (Dinan ve ark., 2014). Bu durum, şizofreninin ortaya çıkması veya gelişmesi riskinde bağırsak mikrobiyotasının dahil olduğunu çok güçlü bir şekilde ortaya koyar. Ek olarak, birçok çalışma, belki de mikrobiyotadaki değişikliklerden dolayı, antibiyotik alımı ile şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığı arasında bir ilişki bulmuştur (Dickerson ve ark., 2017).

Öncelikle dopaminerjik sistemi hedef alan güncel tedaviler, birçok hastada ya etkisiz ya da sadece kısmen etkilidir. Bu nedenle,

daha etkili alternatif terapötik hedeflerin ortaya çıkmasına büyük bir gereksinim vardır. Bazı yazarlar, şizofreni hastalarının bazılarında görülen bilişsel bozukluklara, gut mikrobiyotadaki değişikliklerin neden olabileceği görüşündedirler. Dopamin D4 ve 5-HT2 reseptörlerini hedef alan ve en yaygın şekilde reçete edilen antipsikotiklerden birisi olan atipik antipsikotik olanzapinin, bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu bilinmektedir (Davey ve ark., 2013). Gerçekten de, son çalışmalar (Morgan ve ark., 2014; Bahr ve ark., 2015), mikrobiyomun antipsikotik kaynaklı kilo alımında kilit rol oynadığına işaret etmektedir. Bir araştırma, şizofreni hastalarında antipsikotiklerin etkisini güçlendirmek için bağırsak mikrobiyotasını değiştiren antibiyotik tedavisinin kullanılabileceğini bulmuştur (Khodaie-Ardakani ve ark., 2014). Bu noktada şizofrenik hastalarda bağırsak mikrobiyotasının detaylı bir analizine gereksinim olduğu kabul edilmektedir.

Çalışmalar, şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla serum pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin yükseldiğini ortaya koymuştur. Şizofreni hastaları hem intrinsik metabolik anormallikler ve hem de antipsikotik tedavinin etkileri nedeniyle metabolik sendrom yönünden artmış bir risk taşırlar. Antipsikotiklerin uyardığı tartı artışına, sistemik inflamasyonu etkileyen mikrobiotadaki değişikliklerin aracılık etmesi muhtemeldir. Olanzapine verilen ratlarda sistemik inflamatuvar göstergeler olan IL-6, IL-8, TNF- α ve IL-1 β 'nin arttığı bulunmuştur (Nemani ve ark., 2015)

Çalışmalar, Toxoplama gondiye karşı serolojik yanıtın şizofreni hastalarında artmış olduğunu ileri sürmektedir. Şifrenide

gastrointestinal sistem (GIS)'in yapısal hasarına ilişkin daha ileri kanıtlar 82 hastanın dahil olduğu bir otopsi çalışmasından gelmektedir; bu çalışmada %92 kolit, %88 enterit ve %50 gastrit saptanmıştır (Hemmings,2004).

Şizofrenik bireylerde T. gondi'ye karşı antikorların varlığı, besin antijenlerine karşı oluşan antikorlarla korelasyon gösterir. Pek çok çalışmada şizofreni hastalarında gluten ve sığır kazeinine immün duyarlılığın arttığı bulunmuştur (Severance ve ark.,2014).

Gluten ve sığır kazeinine karşı antikor artışının şizofreni riskinde artışla ilişkisinin mekanizması açık değildir. Fakat besin antijenlerine karşı antikorlar ve gastrointestinal (GI) inflamatuvar belirteçlerdeki artışı, intestinal permeabilededeki artışın bunu açıklayabilecek mekanizmalardan birisi olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu yolla antijenler sistemik dolaşıma girer ve bir humoral immün yanıt oluştururlar.

Probiyotiklerin laktoz sindirimini iyileştirdiği bilinmektedir. Böylece yüksek intestinal laktoz konsantrasyonunun L-triptofan metabolizması aracılığıyla serotonin oluşumu ile rekabet etmesi olasılığını azaltır. Şizofreni hastaları sıklıkla artmış stres yanıtı, bozulmuş nutrisyonel durum, inflamatuvar düzeyde artış ve laktoz duyarlılığından yakındıklarına göre probiyotik uygulamasının terapötik potansiyele sahip olması muhtemeldir. Anksiyetenin azaltılması, stres yanıtının düşürülmesi ve duygu-durumunun iyileştirilmesinde probiyotiklerin bir rolü olduğunu destekleyen hem hayvan hem de insanlarda ümit verici klinik çalışmalar vardır. Bu etkilerden sorumlu mekanizmalar bilinmemektedir, fakat B

vitaminleri, omega 3 yağ asitleri ve mineraller üzerine direkt etkileri aracılığı ile beslenme durumunu düzenlemesinde olduğu gibi, proinflamatuvar sitokinlerin etkilerinde bir azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bir grup hasta glutensiz ve kazeinsiz diyetten fayda görebilir. Antimikrobiyal ve probiyotik müdahalelerin tedavi edici potansiyelinin daha ileri araştırmalarla aydınlatılmasına gereksinim vardır.

D. Nörolojik Bozukluklar ve Bağırsak Mikrobiyotası ile İlişkisi

Bulgaristan ve Doğu Avrupa'nın bazı bölgelerinde yaşayan insanların laktik asit bakterileri içeren fermente gıdaları yüksek miktarda tüketmeleri nedeniyle daha uzun yaşadıklarını öne süren çalışmalar (Mackowiak, 2013), mikrobiyota ve yaşlanma arasında doğrudan bir bağlantı olduğun anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Yaşlılarda mikrobiyotanın diyetten güçlü bir şekilde etkileniyor olması ve sağlıklı yaşlanmanın mikrobiyal çeşitlilik ile ilişkili olduğu görüşünün ortaya çıkması, yaşlılarda diyete dayalı müdahale stratejilerinin başlatılmasına kapı açmıştır (Biagi ve ark., 2010; O'Toole ve Jeffery, 2018).

Günümüzde, bağırsak mikrobiyotasının yaşlanma sırasında dinamik bir değişim geçirdiğini iyi bilinmektedir (Claesson ve ark., 2011). Yaşla birlikte Bifidobakteri sayısı düşerken clostridia sayısının artması ilgi çekicidir (Rondanelli ve ark., 2015). Yaşa bağlı bağırsak mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler yaşlılarda, örneğin kırılabilirlik (O'Toole ve Jeffery, 2015) gibi sağlık sonuçları ile korelasyon göstermiştir. Bu durum mikrobiyal çeşitliliğin, yaşlanırken sağlığın

korunmasında önemli bir özellik olduğu, aynı zamanda, yaşlılarda diyete dayalı müdahaleler ile dengeyi düzeltme şansı olduğunu göstermektedir.

Yaşlanma, bağırsak mikrobiyotası bileşiminde aşikâr değişimlerle ilişkilidir (Gerhardt ve Gerhardt, 2018). Proteobacteria spp.'de bir artışa bağlı olarak patojenik bakterilerde (patobiyotikler) bir artış olabilir. Bifidobacteria spp.'de bir azalma, butirat üreten türlerde (Ruminococcus spp., Faecalibacterium spp., vb.) bir azalma ve inflamatuvar yanıtı uyardığı bilinen (Escherichia spp., Enterobacteriaceae spp., Bacteroid spp. , Clostridium difile, vb.) türlerde bir artış olabilir (Biagi ve ark., 2010; Claesson ve ark., 2011; Cheng ve ark., 2013;). Bir çalışmada, Parkinson hastalarının bağırsak biyopsileri sağlıklı yaş uyumlu kontrollerle kıyasladığında sigmoid mukozada belirgin farklılıklar, anti-inflamatuvar butirat üreten bakterilerde (yani, Roseburia ve Faecalibacterium spp.) belirgin azalma ve proinflamatuvar Proteobacteria species türünde aşikâr bir artış saptanmıştır (Keshavarzian ve ark., 2015).

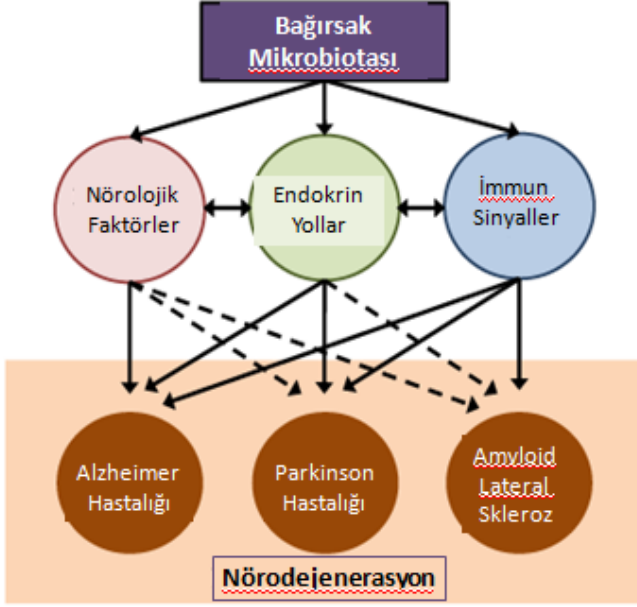
Nörodejeneratif hastalıklar genellikle ileri yaşta, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun çeşitli faktörlerden etkilenmesi sonucunda ortaya çıkar. Yetersiz beslenme, mikrobiyal çeşitliliğin azalmasıyla ilişkilidir ve yaşlılarda artmış lokal ve sistemik inflamasyona katkıda bulunur. Bu durum “kronik inflamasyona bağlı yaşlanma = inflamaging” olarak adlandırılır. Birden fazla komorbidite, mikrobiyota kompozisyonunu doğrudan veya antibiyotikler, metformin ya da proton pompası inhibitörleri gibi kullanılan ilaçlar ile etkilemektedir (Kowalski ve Mulak, 2019).

Alzheimer Hastalığı (AH), Parkinson Hastalığı (PH), Multipl Skleroz (MS) ve Amiloid Lateral Skleroz (ALS) nörodejeneratif hastalıklar olarak sınıflandırılır. Bu hastalıkların her birinin farklı fizyolojik belirtileri olmasına rağmen, çoğu normal yaşlanma sürecinde oluşan patolojilerle bağıntılı ortak etiyolojileri vardır. Oksidatif hasar ve inflamasyon, nörodejenerasyonu ağırlaştırıcı iki ana sistemik durumdur ve her iki durum da yaşla birlikte meydana gelen normal fizyolojik gerileme ile şiddetlenir. Reaktif oksidatif türlerin (ROT) üretimi, elektron taşıma zinciri (ETZ) boyunca hareket eden elektronların % 0,4 ila 4'ünün, bir süperoksit radikali oluşturmak üzere bir oksijen molekülü ile kaçtığı ve reaksiyona girdiği mitokondride meydana gelir (Murphy, 2009). Normalde, bu kaçan radikaller hücrelerin antioksidan savunma sistemleri tarafından zararsız türlere dönüştürülür; bununla birlikte, yaşla birlikte ilerleyen hücresel savunma kaybı, hücresel, genetik ve membran hasarı ve nihayetinde hücre ölümü birikimine yol açar.

Gerçekten de, PH ve AH'deki oksidatif hasar, özellikle AH'de, oksidatif strese seçici olarak duyarlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, ilerlemelerinde önemli bir faktördür (Wang ve Michaelis., 2010). ROT'un nöronlarda yavaş birikmesi, sitokin salınımını ve buna bağlı olarak mikrogial aktivasyonu ve nöroinflamasyonu uyarır. Oksidatif hasar ve inflamasyonun patolojisi, yüksek sitokinler ve inflamatuvar mediatörleri ile karakterize, kronik düşük dereceli sistemik bir pro-inflamatuvar durum olan "inflamm-aging" olarak adlandırılan kısır bir döngü oluşturur (Franceschi ve Campisi, 2014). İnflamm-aging (kronik inflamasyona bağlı yaşlanma),

nörodejenerasyon dâhil, yaşa bağlı geniş bir patoloji yelpazesi için ortak bir temeli tarif eder.

Bağırsak mikrobiotasının nörodejeneratif hastalıkları etkileme yolları şekil 2 de gösterilmiştir.



Şekil-2: Bağırsak mikrobiotasının nörodejeneratif hastalıkları etkileme yolları. Şekilde düz çizgiler kanıtlanmış yolları, kesik çizgiler ise henüz tamamen açıklanamamış yolları gösterir. (Cell. Mol. Life Sci. (2017) 74:3769–3787’den uyarlanmıştır).

D-1. Parkinson Hastalığı

Parkinson Hastalığı (PH) yaşlılarda artan bir sağlık sorununu olan nörodejeneratif bir hastalıktır. Nöroinflamasyon ve orta beyin dopaminerjik nöronların kaybı, ayrıca bazı motor dışı semptomlar gösteren anormal hareketlerin karakteristik bir paterni ile karakterizedir (Kalia ve Lang, 2015). Ayrıca, kabızlık başta olmak

üzere, bağırsak fonksiyonundaki değişikliklerin sıklıkla, PH ile ilişkili prototipik motor semptomların başlamasından önce geldiği görülmüştür. Genetik, hastalığın gelişme riskinde önemli rol oynarken, çevresel faktörler ve gen-çevre etkileşimleri de bozukluğun gelişmesi riskine katkıda bulunur (Sampson ve ark., 2016). Aslında kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının PH riski ile ilgili önemli bir çevresel faktör olduğunu ortaya koymaktadır (Unger ve ark., 2016; Gerhardt ve Mohajeri, 2018).

Bir çalışmada, PH hastaları ve kontrollerin bağırsak mikrobiyotası kıyaslanmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar 72 hastayı, 72 ile kontrol karşılaştırmış ve PH hastalarında Prevotellaceae düzeylerinde büyük bir düşüş olduğunu doğrulamıştır (Keshavarzian ve ark., 2015). Ayrıca, Enterobacteriaceae seviyeleri ile postural instabilite ve yürüme zorluğu şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirlemişler, bağırsak mikrobiyotasının PH fenotipindeki rolünü öne sürmüşlerdir. Bir başka çalışma, cinsin taksonomik düzeyinde, Blautia, Coprococcus ve Roseburia cinsinden varsayılan "anti-inflamatuar" bütirat üreten bakterilerin, kontrol dışıklarında PH hastalarından anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermiştir. Diğer yandan, bu çalışmada ayrıca, Faecalibacterium cinsinden bakteriler kontrollerin mukozasında PH hastalarından anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Hâlbuki "pro-inflamatuar" olduğu varsayılan Ralstonia cinsinden Proteobakteriler, PH hastalarının mukozasında kontrollere göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur (Scheperjans ve ark., 2015).

Şaşırtıcı bir şekilde, yakın zamanda bildirilen başka bir çalışma, PH ile bütirat üreten bakterilerin sayısında azalma arasında bir ilişki

olduğunu doğrulamıştır. Ayrıca, kontrollerde gözlenen bolluğa kıyasla PH'de göreceli olarak KZYA konsantrasyonunda bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu durum KZYA'lerin PH'deki rolüne işaret etmektedir (Sampson ve ark., 2016). Bununla birlikte, PH gelişiminde bağırsak mikrobiyotası ve mikrobiyal ürünlerin nedensel rolünü daha fazla açıklamak için PH riski altındaki bireylerde yapılacak prospektif uzunlamasına çalışmalara hala ihtiyaç duyulmaktadır.

Yakın bir çalışmada, bağırsak mikrobiyotasının, bir PH modelinde motor defisitlere ve nöroinflamasyona katıldığı bildirilmiştir (Sampson ve ark., 2016), bu bulgu bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin PH için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışma, Germ Free (GF) koşulları altında veya antibiyotik ile ilişkili bakteriyel azalma altında, insan α -synuclein'i (α Syn) aşırı üreten (insan beyinde bol miktarda bulunan, nörotransmitter salınımına katılan bir protein) transgenik hayvanların, kompleks mikrobiyotalı hayvanlara kıyasla mikroglia aktivasyonu, α Syn agregatları ve motor eksiklikleri (PH'nin nöropatolojik özellikleri) gösterdiğini ortaya koymuştur. Tersine, KZYA'leri ile yapılan tedavinin GF farelerinde PH'nin tüm ana özelliklerini geri kazandırdığını gösterdiler. Ayrıca, bu çalışma, PH hastalarından bağırsak mikrobiyotasının genetik açıdan duyarlı farelere (α Syn –aşırı üreten fareler) nakledilmesinin, sağlıklı insan donörlerden elde edilen mikrobiyota nakli ile karşılaştırıldığında fiziksel bozulmaları arttırdığını göstermiştir (Sampson ve ark., 2016).

Sonuçta nörodejenerasyona neden olan mekanizmalar her nörodejeneratif hastalıkta farklı olsa da, bağırsak mikrobiyotası

tarafından modüle edilebilen kronik inflamasyon, tipik olarak nörodejenerasyonun ilerleyen doğasında belirgin bir özellik olarak korunmaktadır. Bu durum, inflamasyonun aslında bağırsakta başladığını ve etkisini bazen bağırsakta (inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi), bazen de uzak bir organda; endokrin sistemde (diyabet veya tiroitit gibi) veya nöral sistemde (Alzheimer veya Parkinson hastalığı gibi) gösterdiğini ortaya koymaktadır.

D-2. Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS), miyelin kılıfında yaygın fokal degradasyon, çeşitli aksonal ve nöronal hasar yapan, genç yetişkinleri, çoğunlukla kadınları etkileyen merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalığıdır. Hastalık, kan-beyin bariyerinde (KBB) beyin ve omurilik beyaz maddelerine karşı otreaktif T hücreleri, B lenfositleri, makrofajlar ve mikroglial hücrelerin katılımı ile yayılmış ve heterojen perivasküler inflamatuvar süreçler olarak karakterize edilir (Constantinescu ve Gran, 2010; Kutzelnigg ve Lassmann, 2014).

Klinik bakış açısından, hastalığın en az iki ana formu vardır: tekrarlayan remisyona neden olan MS (TRMS; klinik vakaların yaklaşık %85'i) ve primer-progresif MS (PPMS; klinik vakaların yaklaşık %15'i) (Dutta ve Trapp, 2014; Lublin ve ark., 2014). Genellikle sekonder progresif MS'te (SPMS) gelişen RRMS'de, nöksler artmış sistemik inflamasyon ve beyinde lezyon oluşumu ile ilişkilidir, bunu daha az veya çok tam remisyon takip eder. Oysaki PPMS'nin patogenezi, relaps ve remisyondan ziyade, progresif nörolojik hasarlarla karakterizedir.

Günümüzde sadece TRMS’de, hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı ve bazı sakatlık semptomlarını önlediği tespit edilen en az 10 hastalık düzenleyici (modifiye edici) tedavi vardır. Bununla birlikte, hastalığın doğası karmaşık ve her bireyde seyri farklı olduğu için hiçbir hasta tedaviye aynı şekilde yanıt vermez (Loleit ve ark., 2014). Benzer şekilde, herkesin tedavinin etkinliğini değerlendirmesine olanak tanıyan gerçekten güvenilir bir biyobelirteç yoktur ve bu nedenle hastalığın yeni belirteçlerini keşfetmek önemlidir (Fernandez ve ark., 2014). Beyinde sadece akut ve tekrarlayan MS’de değil, aynı zamanda sekonder ve primer progresif MS’te de inflamasyon ve nörodejenarasyon arasında önemli bir ilişki gözlenmiştir, ayrıca aktif MS lezyonları daima inflamasyon ile ilişkilidir. Bu nedenle hastalığın her iki formunun tedavisi için inflamasyon, hedef olmalıdır.

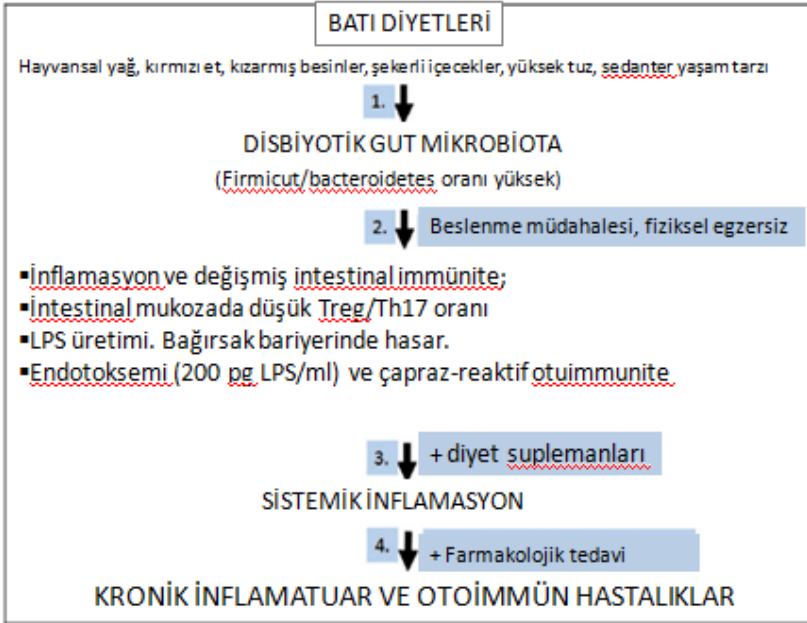
MS karmaşık bir hastalıktır ve genetik ve immünolojik bileşenler hastalığın kökenini açıklamak için yeterli değildir. Aslında, MS çok faktörlü bir yapıya sahiptir ve çeşitli çevresel faktörler veya metabolik koşullar gelişiminde rol oynayabilir (Ascherio, 2013). Bunlar arasında virüs enfeksiyonları, ağır metal zehirlenmesi, sigara, çocuklukta obezite, düşük D vitamini durumu veya yanlış beslenme alışkanlıkları dahil olumsuz yaşam tarzı alışkanlıkları sayılmaktadır. Bu çevresel faktörlerin hiçbiri hastalığı açıklayamaz. Bununla birlikte, hastalığın seyrini etkileyebilecek faktörler olarak, enfeksiyonlar veya sigaradan daha çok, MS’in diyet alışkanlıkları ve yaşam tarzı faktörleri ile ilişkisi daha ilgi çekicidir.

MS, batı ülkelerinde en yüksek gelire sahip ve ekvatoran en uzak olan ülkelerde daha yaygındır. Bu ülkelerin özellikleri, sedanter yaşam tarzı, hayvansal kaynaklı doymuş yağlardan zengin yüksek kalorili diyet ve düşük güneş ışığına maruz kalmadır. MS hastalarında D vitamini düzeyi düşüktür (Ascherio ve ark., 2014), ancak bu diğer kronik inflamatuvar hastalıklar için de geçerlidir.

Postprandiyal inflamasyon ve 20 yaşından önce yüksek beden kitle indeksi (BKİ) 2 kat risk artışı ile ilişkilidir. MS'nin inflamatuvar barsak hastalığı ile bazı benzerlikleri vardır; her ikisinde de D vitamini düşüktür ve çevresel faktörlerden etkilenir.

Tüketilen besinler gelişim, davranış, sağlık durumu ve yaşam süresi üzerinde iki ana hedefe göre hareket ederek geniş bir etki gösterirler: (A) vücudumuzun hücreleri ve (B) kommensal bağırsak mikrobiyotası. Disbiyotik bağırsak mikrobiyotasının en yaygın sonucu, mukozal bağışıklık sisteminin değişmesi ve inflamatuvar, bağışıklık, metabolik ya da dejeneratif hastalıkların yükselmesidir. Bireyin beslenmesi disbiyotik bir bağırsak mikrobiyotasını destekliyorsa, bu durum bağırsak inflamasyonuna, bağırsakta bağışıklığın değişmesine ve daha sonra sistemik inflamasyona ve kronik inflamatuvar hastalıklara yol açabilir. Batılı, enerji yoğun diyetler bağırsak mikrobiyota profilini değiştirir ve enerji üretimi için daha uygundur, ancak genellikle patojenik olan Firmicutes nüfusunu artırır. Batı diyetlerinin bağırsak disbiyozu, intestinal ve sistemik inflamasyon gelişimi ve ardından kronik inflamatuvar hastalıkların ortaya çıkması üzerindeki etkisini gösteren olayların sırası Şekil 3'de gösterilmektedir. Şekil, sırasıyla besin müdahalesi, diyet destekleri ve

farmakoterapi uygulanmasının önerildiği aşamaları da göstermektedir. Disbiyotik bağırsak mikrobiyotasına bağlı artmış bağırsak geçirgenliği, MS hastalarında da gözlenen, glutene ve gliadine karşı IgA ve IgG antikorlarının geçişi ile örneklenebilir.



Şekil-3: Batı diyetlerinin sırasıyla bağırsak disbiyozu, inflamasyon ve kronik inflamatuvar hastalık gelişimi üzerine etkisi.

Beslenme ve inflamasyon arasındaki bağıın anlaşılmasının merkezinde, inflamasyon ve otoimmünitede yer alan iki transkripsiyon faktörü vardır: nükleer transkripsiyon faktörü-kB (NF-kB) ve aktivatör protein (AP-1). MS'te, hem NF-kB hem de AP-1 aktive edilir ve birkaç proinflamatuvar gen ekspresyonunu ve proinflamatuvar

moleküllerin üretimini indükler. MS'teki aktivasyonlarının nedeni bilinmemektedir, ancak NF-kB sadece virüsler, sitokinler ve oksidatif stres tarafından değil, aynı zamanda doymuş yağ asitleri veya trans doymamış yağ asitleri gibi bazı diyet bileşenleri tarafından da aktive edilebilir. Bu nedenle bu yağ asitleri proinflamatuvar olarak kabul edilebilir.

Aslında diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi MS'te de yaşam tarzı ve beslenme alışkanlığına bağlı olarak gelişen gizli bir disbiyozisle birlikte düşük dereceli endotokseminin varlığına sorumlu tutulmaktadır (Riccio ve Rossano, 2015). Gut microbiota ve MS arasındaki olası doğrudan bağlantı, Berer ve ark. (2011) tarafından deneysel olarak gösterilmiştir. Transgenik fareleri kullanarak Berer ve ark. bağırsak kommensal bakterilerinin, MOG (otoantijen miyelin oligodendrosit glikoproteini) mevcudiyeti göz önüne alındığında, miyelin spesifik CD4 + T hücrelerinin ve demiyelinasyonun neden olduğu tekrarlayan bir otoimmün hastalığı tetikleyebileceğini göstermiştir. Başka bir çalışmada, bağırsak mikrobiyasını değiştirmeye yönelik antibiyotik tedavisinin, deneysel alerjik ensefalomyeliti baskıladığı gösterilmiştir (Yokote ve ark., 2008).

Bu bulgular bağırsak mikrobiyotasının MS'in başlangıç evresinde çok önemli bir rol oynayabileceğini; ayrıca MSS'nin diğer otoimmün hastalıklarına ve otizm, depresyon, anksiyete ve stres gibi nöropsikiyatrik rahatsızlıklara konağı duyarlı kılabilceğini öne sürmektedir. Bu gerekçelerle, bağırsak mikrobiyotasının sağlık ve hastalığındaki rolünü anlamak, diyet alışkanlıkları dahil olmak üzere

doğru bir yaşam tarzı seçimi ile bağırsak mikrobiyota bileşimini değiştirerek kronik hastalıkları önlemek veya tedavi etmeye yönelik bir temel oluşturabilir.

Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi MS'te de inflamatuvar süreçlerin artışını önlemek için alımının kontrol edilmesi gereken diyet bileşenleri aşağıdaki gibidir:

- Hayvansal kaynaklı doymuş yağ asitleri;
- Trans konfigürasyonunda doymamış yağ asitleri (hidrojene yağ asitleri);
- Kırmızı et;
- Tatlandırılmış içecekler ve genel olarak hayvansal yağa ilave olarak rafine (düşük lifli) karbonhidratlar bakımından zengin hiperkalorik diyetler;
- Diyetle tuz alımının yüksek olması;
- İnek sütü yağı globül membranındaki süt proteinleri (SYGM proteinleri).

Özel biyoaktif diyet molekülleri, patojenik mikrobiyal ajanların etkilerini ortadan kaldırabilir ve inflamatuvar moleküllerin ekspresyonunu azaltabilir. Bunlar arasında en önemli bileşikler; sebzelerden gelen polifenoller ve karotenoidler, balıktan n-3 PUFA, D ve A vitaminleri, lipoik asit gibi tiyol bileşikleri ve selenyum ve magnezyum gibi oligoelementlerdir. Bu bileşiklerin çoğu, antioksidan olmayan PUFA hariğ, antioksidan özellikleri ile bilinmektedir. MS'te antioksidanların kullanılmasının gerekęesi, miyelinin bozulmasına ve aksonal hasarın oluşmasına neden olan oksidatif stresin, inflamatuvar

sürecin en önemli bileşenlerinden biri olduğu gözlemine dayanmaktadır. Bununla birlikte, diyet antioksidanlarının, basit antioksidan aktivitelerinin çok ötesine geçen ek biyolojik özelliklere sahip oldukları bilinmektedir.

D-3. Alzheimer Hastalığı ve Vasküler Demans

Alzheimer Hastalığı (AH) ve Vasküler Demans (VD), Batı ülkelerinde yaşlanan nüfusta bilişsel fonksiyonlardaki azalmanın en yaygın nedenleridir. AH gibi yaşlanma ve yaşa bağlı bozuklukların bir sonucu da kan-beyin bariyerinin (KBB) ilerleyici sızıntısıdır. Braniste ve arkadaşları (2014), çeşitli teknikler kullanarak, KBB'nin bütünlüğünün bağırsaktaki uygun mikrobiyota bileşimine bağlı olduğunu göstermiştir. Kısa zincirli yağ asitleri bu tür etkilere aracılık etmede anahtar metabolitlerdir. Stresin mikrobiyota üzerinde belirgin etkileri olabileceği açıktır (Moloney ve ark. 2014) ve stresin yaşlanan beyindeki etkisi özellikle zararlı olabilir (Prenderville ve ark. 2015). Hem yaşlanma hem de stres, gastrointestinal bariyer fonksiyonunu zayıflatabilir ve mikrobiyota aracılığı ile proinflamatuvar bir fenotip oluşturabilir (Kelly ve ark. 2015). Ek olarak, yaşlanma ve stres KBB geçirgenliğini olumsuz yönde etkileyebilir (Montagne ve ark. 2015). Her iki engelin de tehlikeye girmesinin sonuçları, beyindeki inflamasyon kaynaklı yaşlanma “inflamm-aging” süreçlerini hızlandırma potansiyeline sahiptir. Mikrobiyomun bu gibi süreçleri nasıl etkileyebileceğinin altında yatan mekanizmaların anlaşılması dikkate değerdir.

Bağırsak mikrobiyotası bileşimindeki değişiklikler bağırsak bariyerinin ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artmasına neden olabilir. Bunun sonucunda, sistemik ve MSS seviyelerinde inflamasyon artar

Gastrointestinal fonksiyonu kontrol eden sinir ağı — enterik sinir sistemi (ENS) — bağımsız çalışabilme veya sempatik (prevertebral ganglionlar) ve parasempatik (vagus siniri) sinyalleri ile MSS'den etkilenme yeteneğine sahiptir. Mikropsuz germ-free fareler kullanılarak yapılan hayvan çalışmalarının sonuçları, erken beyin gelişimi ve yetişkin nörojenizde bağırsak mikrobiyotasının anahtar rolüne işaret etmektedir. Yaşlılarda, bağışıklık sisteminin aşırı uyarılması kronik, düşük dereceli iltihaplanma durumuna (inflammaging) neden olur. Bu durum, bağırsak bariyerlerinin bozulmasına, proinflamatuvar sitokinlerin ve dolaşımdaki bakteri türevli ürünlerin artmasına, kan beyin bariyerinin bozulmasına ve nöroinflamasyona yol açar. Enfeksiyona karşı korunmanın yanı sıra, bağışıklık sistemi, nöral fonksiyonu ve gelişimini etkiler. Mikropsuz farelerde yapılan çalışmaların sonuçları, mikroglia olgunlaşması üzerindeki mikrobiyota etkisini doğrulamaktadır. Buna bakteri metabolizmasının ürünleri olan kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) aracılık edebilir. Benzer şekilde, mikrobiyal triptofan metabolizmasının spesifik ürünleri, aril hidrokarbon reseptörleri yoluyla astrosit aktivitesini modüle eder (Kowalski ve Mulak, 2019)

Bağırsak mikrobiyotası, çeşitli nörotransmitterlerin ve serotonin, dopamin veya KZYA gibi nöromodülatörlerin doğrudan sentezi yoluyla MSS fonksiyonunu etkileyebilir. Önemli olarak, bağırsak

mikrobiyotası sinyalleri, serotonin dahil olmak üzere farklı hormonlar ve nörotransmitterler üreten bağırsak enterokromaffin hücrelerinin fonksiyonunu değiştirebilir. Beyin-bağırsak-mikrobiyota ekseninde meydana gelen bozukluklar, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların patogenezi için önemli ölçüde katkıda bulunabilir.

AH, bilişsel işlevlerde ilerleyici bir düşüş ile karakterize en sık görülen bunama nedenidir. Hastalığın temel özelliği, amiloid beta (A β) biriktirmesi, ardından hiperfosforile olmuş tau proteininden oluşan plakların ve nörofibriller yumakların oluşmasıdır (Jouanne ve ark., 2017). Bu birikintiler sinaps kaybına ve nöronal ölüme yol açan nöroinflamasyonu tetikler. Amiloid plak oluşumunu neyin tetiklediği hala tam olarak bilinmemektedir, ancak bağırsak mikrobiyotasının bu süreçte kesinlikle önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Tau, aksonal mikrotübüllerin stabilitesini modüle eden oldukça çözünür bir proteindir. Tau hipotezine göre, bu proteinin değişmiş ve toplanmış formları, nörodejenerasyona katkıda bulunan toksik uyarıcılar gibi görünmektedir (Kowalski ve Mulak., 2019).

AH başlangıç yaşına göre; 65 yaşından önce başlayan erken başlangıçlı (EBAH) ve bu yaşın üzerinde başlayan geç başlangıçlı (GBAH) olarak sınıflandırılır. Tüm vakaların %1-5'ini oluşturan EBAH, çoğunlukla otozomal dominant kalıtımı olan APP, PSEN1 ve PSEN2 genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Mutasyonlara bağlı olarak, sonuçlar şu şekildedir; toplam A β üretimindeki bir artış, daha fazla amiloidojenik ve agregasyon A β 42 üretimine eğilimli bir artış veya artan toplama özelliklerine yol açan amino asit sekansındaki bir

değişiklik. Aβ'nin artması veya toplanma eğilimi AH'ye neden olmak için yeterliyken, Aβ birikmesi hastalığın patogenezi için kritik öneme sahiptir. AH vakalarının çoğu, farklı genlerin hastalığa duyarlılığa katkıda bulunduğu GBAH tipindedir. Bu genler, potansiyel patojenetik faktörleri gösteren amiloid prekürsör protein (APP) metabolizması, immün yanıt, inflamasyon, hücre içi alış verişi veya lipid metabolizmasında yer alan proteinleri kodlar. GBAH için diğer genetik olmayan risk faktörleri; serebrovasküler hastalıklar, beyin hasarı, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve obeziteyi kapsar (Reitz ve Mayeux., 2014)

AH için risk faktörü olan metabolik sendrom, tip 2 diyabet (T2DM) ve obezitede (van Dijk ve ark., 2015), bağırsak mikrobiyotasında bir değişiklik vardır (Allin ve ark., 2015; He ve ark., 2015). Bağırsak mikrobiyotasının metabolik hastalıkları ve düşük dereceli inflamasyonu tetikleyerek, doğrudan demans patogenezi ile bağlantılı olabileceğini gösteren kanıtlar birikmektedir. Obezite ve T2DM'deki bağırsak mikrobiyotası değişiklikleri ile AD'nin gelişimi arasındaki bağlantıyı farklı mekanizmalar açıklayabilir. Örneğin, farklı araştırmalar obeziteye bağlı olarak değişen bir bağırsak mikrobiyotasının bağırsak geçirgenliğini arttırdığını ve insülin direncine ve T2DM'ye yol açan sistemik inflamasyona katkıda bulunduğunu göstermiştir (Everard ve Cani, 2013). Buna karşılık, insülin direnci ve T2DM, AH gelişimi için risk faktörüdür. Ayrıca, obezite ve T2DM'nin bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilgili vasküler etkilerinin de AH'nin gelişiminde önemli bir rol oynadığı görülmektedir (Ochoa-Repáraz ve Kasper, 2016). Alzheimer

hastalığının tip 3 diyabet olarak adlandırılması (Steen ve ark., 2005; Kandimalla ve ark., 2017), AH ile Tip 2 DM, obezite ve metabolik sendrom arasındaki bu ilişkiyi doğrular niteliktedir.

AH'nin patofizyolojisi üzerine önde gelen bir hipotez, amiloid prekürsör/öncü proteininin (APP) yanlış metabolizmasıdır. A β peptidi, farklı proteazların ardışık bölünmesiyle amiloid öncü proteinden türetilir. A β peptidinin üretilmesinde rol oynayan bu proteazların aktivitesi, inflamasyon tarafından düzenlenir, inflamasyon ise bağırsak mikrobiyotası tarafından modüle edilir. Aslında, Beta sekretaz enzimi (BACE1), AD gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilen β -amiloid ve Interleukin 1 β üretimi için esastır, BACE1 ekspresyonunun indüklenmesiyle plak oluşumunu ağırlaştırdığı gözlemlenmiştir (Cole ve Vassar, 2007).

Diyabet ve obezitede gözlenen bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin AD gelişmesi riski ile bağlantılı olabileceği öne sürülmekle birlikte, spesifik bağırsak mikropları ve obezite, T2DM ve AH arasındaki bağlantıya dahil olan mekanizmaları açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bir çalışmada, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu AH ile bağlantılı bulunmuştur. *H. pylori* enfeksiyonu olan AH hastalarında daha ciddi bilişsel bozulmalara karşılık gelen Mini-Mental Durum Testi puanlarının daha düşük olduğu; ayrıca, PH hastalarında *H. pylori* enfeksiyonunun hastalık şiddeti ve ilerlemesi ile bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Beyin omurilik sıvısında ve AH hastalarının serumunda anlamlı derecede yüksek *H. pylori*-spesifik IgG antikor seviyeleri bulunmuştur (Roubaud-Baudron ve ark., 2012).

Diğer bir olasılık, patojenlerin giriş noktası olfaktor sinirler olabilir, çünkü plazma zarı burun boşluğu ile beyin arasındaki tek bariyerdir. Ayrıca, zayıf diş hijyeni de AH ile ilişkilendirilmiştir. Veriler sınırlı olsa da, bazı çalışmalar AH hastalarında periodontite bağlı bakterilere karşı serum antikorlarında artış olduğunu göstermiştir. Bağırsak mikrobiyotasının beyin fonksiyonu üzerindeki etkisi sürekli araştırılmakta ve beyin-bağırsak-mikrobiyota ekseninin strese bağlı durumların veya beyin hastalıklarının patogenezinin katkısının mekanizmaları keşfedilmektedir. Hastalığın anahtar patofizyolojik faktörlerinden birisinin değişmiş mikrobiyotanın olduğu irritabl bağırsak sendromunda, bazı ön çalışma sonuçları, aynı zamanda AH veya AH olmayan demans gelişimi için de risk artışı olduğunu göstermektedir.

Çok sayıda çalışmanın sonuçları, probiyotiklerin, bağırsak epitel bütünlüğünü artırarak, bariyer bozulmalarına karşı koruyarak, proinflatuar yanıtı azaltarak ve nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonun başlatılmasını veya ilerlemesini engelleyerek faydalı etkisinin olduğunu doğrulamaktadır. Ayrıca, klinik bir çalışmada, Lactobacilli ve Bifidobacteria temelli probiyotiklerle takviye, AH hastalarında Mini-Mental Durum Muayenesi skorlarını anlamlı derecede iyileştirmiştir (Kowalski and Mulak, 2019).

Bağırsak mikrobiyotasını değiştirmek için en etkili yaklaşımlardan birisi diyet müdahalesidir. Gıdaya dayalı tedaviler, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyebilir, ayrıca hem ESS hem de MSS'de nöron fonksiyonunu doğrudan etkileyebilir.

Bitkisel besinler, probiyotikler, antioksidanlar, soya fasulyesi, kuruyemişler ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri alımının yanı sıra doymuş yağ, hayvansal proteinler ve rafine şeker alımının düşük olduğu sağlıklı beslenmenin inflamatuvar yanıtı inhibe ettiği, insülin direncini azalttığı ve nörobilişsel bozulma riskini ve nihayetinde AH riskini azalttığı gösterilmiştir.

Nöropsikiyatrik bozuklukların çoğu, genetik olarak duyarlı bireylerde belirli çevresel faktörlerin neden olduğu çok faktörlü bozukluklar olarak kabul edilir. Bununla birlikte, nöropsikiyatrik bozuklukların etiolojisini deşifre etmek için farklı nöropsikiyatrik hastalıkların başlangıcından önce ortaya çıkan bağırsak mikrobiyota değişikliklerini ve kesin gen-çevre etkileşimlerini açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çeşitli çalışmalar ayrıca, bağırsak mikrobiyotasının aktivitesinin, gen ekspresyonu üzerinde etki yapan konak epigenomunu değiştirebildiğini göstermektedir (Majnik ve Lane, 2015); ayrıca, epigenetik mekanizmalar nörojenez, nöronal plastisite, öğrenme ve hafızada, ayrıca depresyon, bağımlılık, şizofreni ve bilişsel işlev bozukluğu gibi bozukluklarda rol alır (Stilling ve ark. 2014). Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotasının, oldukça dinamik ve geri dönüşümlü olan epigenetik modifikasyonlar yoluyla nöropsikiyatrik bozuklukların patogeneğinde ve riskinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Stilling ve ark. 2014). Bu nedenle, mikrobiyota ve onun metabolik ürünlerinin modüle edilmesinin, epigenomun modüle edilmesine ve böylece zihinsel hastalıkların önlenmesi veya tedavi edilmesine olanak sağlayacağı tahmin

edilmektedir. Ayrıca, mikrobiyota tarafından fiber/posa/lif fermentasyonundan üretilen metabolitlerin, histon deasetilazları (HDAC'ler) inhibe ettiği ve epigenetik modifikasyonlar yoluyla inflamasyonu azalttığı bilinmektedir (Alenghat ve Artis, 2014).

Bağırsak mikrobiyotası ile farklı nöropsikiyatrik koşulların oluşması ve gelişimi arasında ilişki Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Bağırsak mikrobiyotasının nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkisini gösteren güncel kanıtlar.

Otizm:	<ul style="list-style-type: none">➤ Mikrobiyota çeşitliliğindeki artış otizm ile ilişkilidir.➤ Bacteroidetes bolluğu ciddi otistik vakalarla ilişkili bulunmuştur.➤ Otistik çocuklardan dışkı örneklerinde kısa zincirli yağ asitlerinde artış bulunmuştur.➤ Lactobacillus reuteri'nin oksitosin seviyelerini modüle ettiği ve otizme bağlı davranışları tersine çevirdiği gösterilmiştir.
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu:	<ul style="list-style-type: none">➤ DEHB geliştirme riskinin, tümü bağırsak mikrobiyota değişikliklerine bağlı olan doğum şekli, gebelik yaşı, beslenme tipi, anne sağlığı ve erken yaşam stresleri dahil olmak üzere birçok perinatal risk faktörü ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.➤ Bağırsak mikrobiyotasını modüle eden diyet bileşenleri, DEHB gelişimini veya semptomlarını etkileyebilir.
Depresyon:	<ul style="list-style-type: none">➤ Bağırsak mikrobiyotasının alfa çeşitliliğindeki artış depresyon ile ilişkilidir.➤ Depresyonlu bireylerde daha az sayıda Bifidobacterium ve Lactobacillus bulunmuştur.➤ Depresyonu olan bireylerde Eggerthella, Holdemania, Gelria, Turicibacter, Paraprevotella ve Anaerofilm cinsinde artışlar ve Prevotella ve Dialister cinsinde azalma bulunmuştur.➤ Faecalibacterium spp. ve depresif belirtilerin ciddiyeti arasında ters yönlü bir ilişki bildirilmiştir.

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Depresyon başlangıcında diyetin rolü olduğu öne sürülmüştür (Akdeniz diyeti koruyor gibi görünürken, Batı diyetinin artan riskle ilişkili olduğu görülmektedir). ➤ <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <i>Lactobacillus helveticus</i>, <i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Bifidobacterium breve</i> and <i>Bifidobacterium infantis</i>in farklı suşları, kemirgenlerde depresyon ve anksiyete ile ilgili davranışı hafiflettiği gösterilmiştir. ➤ Probiyotik bir kombinasyonun (<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 ve <i>Bifidobacterium longum</i> R0175), insanlarda strese karşı direnci arttırmada etkili olduğu kanıtlanmıştır.
Şizofreni:	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Şizofreni patofizyolojisi ile ilişkili anahtar nörotransmitter olan Dopamin, mikrobiyota bileşenleri ile üretilir. ➤ Artan gastrointestinal inflamasyon, şizofreni ile ilişkilidir. ➤ Antibiyotik alımı, şizofreni riski ile ilişkilidir.
Parkinson Hastalığı (PH):	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Başlıca kabızlık olmak üzere bağırsak fonksiyonundaki değişiklikler sıklıkla PH ile ilişkili motor semptomların başlangıcından önce gelir. ➤ PH hastalarında <i>Prevotellaceae</i> düzeylerinde azalma olduğu bulunmuştur. ➤ PH hastalarında <i>Enterobacteriaceae</i> seviyeleri ile postural instabilite ve yürüme güçlüğüne şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ➤ Kısa zincirli yağ asitlerinde azalma vardır. ➤ PH hastalarından dışkı örneklerinde kısa zincirli yağ asitlerinde ve butirat üreten bakterilerde (<i>Blautia</i>, <i>Coprococcus</i>, <i>Faecalibacterium</i> spp ve <i>Roseburia</i>) azalma bulunmuştur. ➤ İnsan α-synuclein (αSyn) aşırı eksprese eden GF fareler, azalan mikroglia aktivasyonu, αSyn agregatları ve motor defisitleri gösterir (kısa zincirli yağ asitleriyle muamele, GF farelerde PH'nin tüm ana özelliklerini restore etmiştir). ➤ PH hastalarından insan α-synuclein (αSyn)'i aşırı ekspresyon yapan GF farelerine bağırsak mikrobiyota transferi fiziksel bozuklukları arttırırken, sağlıklı insan vericiden bağırsak mikrobiyota transferi bu bozuklukları

	arttırmamıştır.
Multipl Skleroz (MS):	<ul style="list-style-type: none"> ➤ MS gelişiminde çeşitli çevresel faktörler ve metabolik koşullar rol oynayabilir. ➤ Viral enfeksiyonlar, ağır metal zehirlenmeleri, sigara, D vitamini yetersizliği, çocukluk çağı obezitesi, olumsuz beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıkları önemli çevresel etkenlerdendir. ➤ Kötü beslenme disbiyotik bağırsak mikrobiyotasına, ardından sırasıyla sistemik inflamasyona ve kronik inflamatuvar hastalık gelişimine katkıda bulunur. ➤ Özel biyoaktif diyet bileşeleri patojenik mikrobiyal ajanların etkilerini ortadan kaldırabilir ve inflamatuvar moleküllerin ekspresyonunu azaltabilir.
Alzheimer Hastalığı (AH):	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve obezite gibi AH için risk faktörleri, bağırsak mikrobiyota değişiklikleriyle ilişkilidir. ➤ Bağırsak mikrobiyotası, AH'nin fare modelini kullanan bir çalışmanın sonuçlarına göre amiloid plaklarının birikiminde rol oynuyor gibi görünmektedir.

SONUÇ

Bağırsak mikroplarının bağırsak-beyin eksenini iletişimindeki etkisinin nasıl olduğunu anlamak son zamanlarda önemli araştırmalara konu olmuştur. Bu doğrultuda beyin gelişimi ve fonksiyonunun bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğine ve yapısına bağlı olduğu ve bu nedenle zihinsel sağlığı etkileyebileceği giderek açıklık kazanmıştır. Artık genel olarak bağırsak mikrobiyotasının strese cevap ve biliş gibi psikolojik süreçleri etkilediği kabul edilmektedir. Mikrobiyotadaki değişikliklerin, en azından bazı psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde merkezi olup olmadığı, üzerinde çok fazla tahminde bulunulsa da kanıtlanmamıştır. Otizmde ve Parkinson, Alzheimer hastalıkları gibi yaşa bağlı hastalıklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü için kanıtlar birikmektedir. Bununla birlikte, farklı nöropsikiyatrik bozukluğu olan kişilerdeki bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin hastalığın başlamasına ve diyet gibi diğer etkileyici faktörlerin rolüne katkıda bulunup bulunmadığını araştırmak için insanlarda uzunlamasına çalışmalara hala ihtiyaç vardır. Şimdiye kadar, mikrobiyota ve beyin arasındaki immün, endokrin ve nöral yollar dahil olmak üzere çeşitli iletişim yolları belirlenmiştir. Böylece, hayvan modellerinde pro ve pre-biyotiklerle yapılan müdahalelerle, mikrobiyotanın, inflamatuvar ve endokrin salgılarını düzenleyerek, nöroaktif bileşiklerini sentezleyerek ve vagal sinirle etkileşerek zihinsel sağlıkta rol oynayabileceği gösterilmiştir. İnsanlarda mikrobiyota temelli müdahalelerin gerçekleştirilmesi için kesin temel mekanizmaların daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Özellikle, inflamasyon, zihinsel bozuklukların kritik bir patofizyolojik özelliğidir ve bu nedenle mikrobiyotaya dayalı müdahaleler için potansiyel bir hedef gibi görünmektedir. Bununla birlikte, bağırsakta

Üretilen mikrobiyota sinyallerinin mikroglial aktivasyon ve nöroinflamasyona nasıl etki edebileceği konusunda daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

AH patogenezinde bağırsak mikrobiyotasının katkısına yönelik kanıtlar artmaktadır. Büyük miktarda amiloid, lipopolisakkaritler (LPS) ve diğer toksinlerin kaynağı olan bağırsak mikrobiyotası sistemik inflamasyona ve fizyolojik bariyerlerin bozulmasına katkıda bulunabilir. Bakteriler veya bunların ürünleri, özellikle yaşlılarda, gastrointestinal sistemden ve oronazal oyuktan MSS'ne geçebilir. Bakteriyel amiloidler, prion proteininin yanlış katlanması ve amiloid birikimin arttırılmasında görev yapabilir. Dahası, bağırsak mikrobiyota rnleri, MSS'de iltihabi tepkiye neden olan mikrogliaya zemin hazırlayabilir; bu da, patolojik mikroglial fonksiyon, sonuçta artan nörotoksisite ve bozulmuş amiloid klirensi ile sonuçlanır.

AH araştırmalarını geliştirmek ve ilerletmek için genler, mikrobiyota, diyet ve yaşlanma arasındaki karmaşık etkileşimleri araştıran büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar yapılmalıdır. Yeni çalışmalarda diyet, eşlik eden hastalıklar ve ilaçlar gibi çok sayıda kafa karıştırıcı faktörün etkisinin de dikkate alınmasına gereksinim vardır.

Gelecekteki alışmalar ayrıca, büyük ölçüde hayvan çalışmalarından ortaya çıkan heyecan verici verilerin, özellikle türler arasındaki farklı diyetler ve mikrobiyota kompozisyonu göz önüne alındığında, insanlara çevrilip evrilemeyeceğini araştırmalıdır. Ayrıca, mikrobiyom ve beyin arasındaki iletişimin altında yatan mekanizmaların daha ileri açıklanması gerekir.

KAYNAKLAR

- 1- Aizawa, E., Tsuji, H., Asahara, T., Takahashi, T., Teraishi, T., Yoshida, S., Ota, M., Koga, N., Hattori, K., Kunugi, H. (2016). Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 202: 254-257. doi: 10.1016/j.jad.2016.05.038.
- 2- Alenghat, T., Artis, D. (2014). Epigenomic regulation of host-microbiota interactions. *Trends Immunol*, 35: 518-525 doi: 10.1016/j.it.2014.09.007
- 3- Allin, K.H., Nielsen, T. & Pedersen, O. (2015). Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 172 (4): R167–R177. doi: 10.1530/EJE-14-0874
- 4- Ascherio, A. (2013). Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(12 Suppl): 3–9.
- 5- Ascherio, A., Munger, K. L., & Lucin, J. D. (2012). The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 8, 602–612.
- 6- Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Kocher, K., Simon, K. C., Polman, C. H., ... Pohl, C. (2014). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology*, 71, 306–314.
- 7- Aziz, Q. and Thompson, D.G. (1998). Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology*, 114 (3): 559–578.
- 8- Bahr, S.M., Tyler, B.C., Wooldridge, N., Butcher, B.D., Burns, T.L., Teesch, L.M., Oltman, C.L., Azcarate-Peril, M.A., Kirby, J.R. & Calarge, C.A. (2015). Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children. *Transl Psychiatry*, 5:e652. doi: 10.1038/tp.2015.135.
- 9- Bale, T.L., Baram, T.Z., Brown, A.S., Goldstein, J.M., Insel, T.R., McCarthy, M.M., Nemeroff, C.B., Reyes, T.M., Simerly, R.B., Susser, E.S., Nestler, E.J. (2010). Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol. Psychiatry*, 68(4):314-319. doi: 10.1016/j.biopsych.2010. 05.028.
- 10- Baltazar, M.T., Dinis-Oliveira, R.J., de Lourdes Bastos, M., Duarte, J.A., Carvalho, F. (2014). Pesticides exposure as etiological factors of

- Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases—a mechanistic approach. *Toxicol Lett*, 230(2):85-103. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.01.039.
- 11-Barrett, E., Ross, R.P., O'Toole, P.W., Fitzgerald, G.F., Stanton, C. (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*, 113: 411-417. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x.
- 12-Beijers, R., Buitelaar, J. K. & de Weerth, C. (2014). Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 23, 943–956.
- 13-Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., Deng, Y., Blennerhassett, P., Macri, J., McCoy, K.D., Verdu, E.F. & Collins, S.M. (2011). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 141(2):599-609, 609.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.052.
- 14-Berer, K., Mues, M., Koutouros, M., Rasbi, Z. A., Boziki, M., Johner, C., ... Krishnamoorthy, G. (2011). Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*, 479, 538–541.
- 15-Berk, M., Williams, L.J., Jacka, F.N., O'Neil, A., Pasco, J.A., Moylan, S., Allen, N.B., Stuart, A.L., Hayley, A.C., Byrne, M.L. and Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, 11: 200. doi: 10.1186/1741-7015-11-200.
- 16-Betancourt, L. M., Avants, B., Farah, M. J., Brodsky, N. L., Wu, J., Ashtari, M., & Hurt, H. (2016). Effect of socioeconomic status (SES) disparity on neural development in female African-American infants at age 1 month. *Developmental Science*, 19(6): 947-956
- 17-Biagi, E., Nylund, L., Candela, M., Ostan, R., Bucci, L., Pini, E., Nikkila, J., Monti, D., Satokari, R., Franceschi, C., Brigidi, P. & De Vos, W. (2010). Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*, 5(5):e10667. doi: 10.1371/journal.pone.0010667.

- 18-Biagi, E., Franceschi, C., Rampelli, S., Severgnini, M., Ostan, R., Turrone, S., Consolandi, C., Quercia, S., Scurti, M., Monti, D., Capri, M., Brigidi, P. & Candela, M. (2016). Gut microbiota and extreme longevity. *Curr Biol*, 26, 1480–1485.
- 19-Bolte, E.R. (1998). Autism and clostridium tetani. *Medical Hypotheses*, 51(2): 133-144.
- 20-Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Toth, M., Korecka, A., Bakocevic, N., Ng, L.G., Kundu, P., Gulyas, B., Halldin, C., Hultenby, K., Nilsson, H., Hebert, H., Volpe, B.T., Diamond, B. & Pettersson, S. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*, 6(263):263ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.3009759.
- 21-Bravo, J.A., Forsythe, P., Chew, M.V., Escaravage, E., Savignac, H.M., Dinan, T.G., Bienenstock, J. & Cryan, J.F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(38):16050–16055. doi: 10.1073/pnas.1102999108.
- 22-Burokas, A., Moloney, R.D., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2015). Microbiota regulation of the mammalian gut–brain axis. *Adv Appl Microbiol*, 91:1–62. doi:10.1016/bs.aambs.2015.02.001
- 23-Buffington, S.A., Di Prisco, G.V., Auchtung, T.A., Ajami, N.J., Petrosino, J.F., Costa-Mattioli, M. (2016). Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. *Cell*, 165: 1762-1775. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.001.
- 24-Canfora, E.E., Jocken, J.W. & Blaak, E.E. (2015). Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*, 11 (10): 577–591. doi: 10.1038/nrendo.2015.128.
- 25-Cantorna, M. T. (2012). Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 523, 103–106.

- 26-Catanzaro, R., Anzalone, M.G., Calabrese, F., Milazzo M, Capuana M, Italia A, Occhipinti S, Marotta F. (2015). The gut microbiota and its correlations with the central nervous system disorders. *Panminerva Med*, 57(3):127–143.
- 27-Cenit, M.C., Sanz, Y., Codoñer-Franch, P. (2017). Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol*, 14; 23(30): 5486-5498. doi: 10.3748 /wjg.v23.i30.5486
- 28-Chen, J.A., Penagarikano, O., Belgard, T.G., Swarup, V. & Geschwind, D.H. (2015). The emerging picture of autism spectrum disorder: genetics and pathology. *Annu Rev Pathol*, 10, 111–144.
- 29-Cheng, J., Palva, A.M., de Vos, W.M., Satokari, R. (2013). Contribution of the intestinal microbiota to human health: from birth to 100 years of age. *Curr Top Microbiol Immunol*. 358:323-346. doi: 10.1007/82_2011_189.
- 30-Chini, B., Leonzino, M., Braidà, D. & Sala, M. (2014). Learning about oxytocin: pharmacologic and behavioral issues. *Biol Psychiatry*, 76(5):360-366. doi: 10.1016/j.biopsych.2013. 08.029.
- 31-Christensen, J., Grønberg, T.K., Sørensen, M.J., Schendel, D., Parner, E.T., Pedersen, L.H. & Vestergaard, M. (2013). Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 309, 1696–1703.
- 32-Christmas, D.M., Potokar, J., Davies, S.J. (2011). A biological pathway linking inflammation and depression: activation of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 7: 431– 439. doi: 10.2147/NDT.S17573.
- 33-Claesson, M.J., Cusack, S., O’Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., Marchesi, J.R., Falush, D., Dinan, T., Fitzgerald, G., Stanton, C., van Sinderen, D., O’Connor, M., Harnedy, N., O’Connor, K., Henry, C., O’Mahony, D., Fitzgerald, A.P., Shanahan, F., Twomey, C., Hill, C., Ross, R.P. & O’Toole, P.W. (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 108, Suppl. 1, 4586–4591.
- 34-Claesson, M.J., Jeffery, I.B., Conde, S., Power, S.E., O’Connor, E.M., Cusack, S., Harris, H.M., Coakley, M., Lakshminarayanan, B., O’Sullivan, O.,

- Fitzgerald, G.F., Deane, J., O'Connor, M., Harnedy, N., O'Connor, K., O'Mahony, D., van Sinderen, D., Wallace, M., Brennan, L., Stanton, C., Marchesi, J.R., Fitzgerald, A.P., Shanahan, F., Hill, C., Ross, R.P. & O'Toole, P.W. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488, 178–184.
- 35-Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R.D., Shanahan, F., Dinan, T.G. & Cryan, J.F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*, 18: 666–673.
- 36-Clarke, G., Stilling, R.M., Kennedy, P.J., Stanton, C., Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2014). Mini-review: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*, 28(8):1221-1238. doi: 10.1210/me.2014-1108.
- 37-Clemente, J.C., Pehrsson, E.C., Blaser, M.J., Sandhu, K., Gao, Z., Wang, B., Magris, M., Hidalgo, G., Contreras, M., Noya-Alarco'n, O., Lander, O., McDonald, J., Cox, M., Walter, J., Oh, P.L., Ruiz, J.F., Rodriguez, S., Shen, N., Song, S.J., Metcalf, J., Knight, R., Dantas, G. & Dominguez-Bello, M.G. (2015). The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv*, 1, e1500183.
- 38-Cole, S.L., Vassar, R. (2007). The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1. *Mol Neurodegener*, 2: 22 doi: 10.1186/1750-1326-2-22.
- 39-Collins, S.M., Surette, M. & Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*, 10, 735–742.
- 40-Constantinescu, C. S., & Gran, B. (2010). Multiple sclerosis: Autoimmune associations in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 6, 591–592.
- 41-Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 13: 701-712. doi: 10.1038/nrn3346.
- 42-Davey, K.J., Cotter, P.D., O'Sullivan, O., Crispie, F., Dinan, T.G., Cryan, J.F., O'Mahony, S.M. (2013). Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat. *Transl Psychiatry*, 1;3:e309. doi: 10.1038/tp.2013.83.

- 43-Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Bienenstock, J. & Dinan, T.G. (2008). The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res*, 43(2): 164–174. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009.
- 44-Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Kiely, B., Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2010). Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, 170(4):1179-88. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005.
- 45-Desbonnet, L., Clarke, G., Traplin, A., O’Sullivan, O., Crispie, F., Moloney, R.D., Cotter, P.D., Dinan, T.G. & Cryan, J.F. (2015). Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behavior. *Brain Behav Immun*, 48:165-173. doi: 10.1016/j.bbi.2015.04.004.
- 46-de Theije, C.G., Wopereis, H., Ramadan, M., van Eijndhoven, T., Lambert, J., Knol, J., Garssen, J., Kraneveld, A.D. & Oozeer, R. (2014). Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* 37, 197–206.
- 47-Diaz Heijtz R., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Bjorkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M.L., Forssberg, H. & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci, USA* 108, 3047–3052.
- 48-Dickerson, F., Severance, E., Yolken, R. (2017).The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav Immun*, 62: 46-52. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.010.
- 49-Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2012). Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*, 37(9):1369-1378. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.007.
- 50-Dinan, T.G., Stanton, C., Cryan, J.F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*, 74: 720-726. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.

- 51-Dinan, T.G. and Cryan, J.F. (2013). Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil*, 25(9):713-719. doi: 10.1111/nmo.12198.
- 52-Dinan, T.G., Borre, Y.E., Cryan, J.F. (2014). Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? *Mol Psychiatry*, 19 (12): 1252-1257. doi: 10.1038/mp.2014.93.
- 53-Dinan, T.G. and Cryan, J. F. (2017). Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration *J Physiol*, 595(2): 489–503. doi:10.1113/JP273106
- 54-Donaldson, Z. R. & Young, L. J. (2008). Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*, 322(5903):900-904. doi: 10.1126/science.1158668.
- 55-Donnet-Hughes, A., Perez, P.F., Doré, J., Leclerc, M., Levenez, F., Benyacoub, J., Serrant, P., Segura-Roggero, I., Schiffrin, E.J.. (2010). Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proc Nutr Soc*, ;69(3):407-415. doi: 10.1017/S0029665110001898.
- 56-El Aidy, S. Dinan, T.G. & Cryan, J.F. (2015). Gut microbiota: The conductor in the orchestra of immune-neuroendocrine communication. *Clin Ther*, 37(5): 954–967. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.002.
- 57-Erdman, S.E. and Poutahidis, T. (2014). Probiotic ‘glow of health’: it’s more than skin deep. *Benef Microbes*, 5(2):109-119. doi: 10.3920/BM2013.0042.
- 58-Erdman, S.E. and Poutahidis, T. (2016). Microbes and Oxytocin: Benefits for Host Physiology and Behavior. *Int Rev Neurobiol*, 131: 91-126. doi: 10.1016/bs.irn.2016.07.004.
- 59-Everard, A., Cani, P.D. (2013). Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 27(1):73-83. doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.007.
- 60-Everard, A., Cani, P.D. (2014). Gut microbiota and GLP-1. *Rev Endocr Metab Disord*, 15:189–196. doi:10.1007/s11154-014-9288-6
- 61-Farhadi, A., Banan, A., Fields, J. & Keshavarzian, A. (2003). Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 18, 479–497.

- 62-Fasano, A. (2012). Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10, 1096–1100.
- 63-Finegold, S.M., Dowd, S.E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K.E., Wolcott, R.D., Youn, E., Summanen, P.H., Granpeesheh, D., Dixon, D., Liu, M., Molitoris, D.R., Green, J.A. (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*, 16(4):444-453. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.06.008.
- 64-Finegold, S.M. (2011). State of the art; microbiology in health and disease, Intestinal bacterial flora in autism. *Anaerobe*, 17(6): 367–368. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.007.
- 65-Foley, K.A., MacFabe, D.F., Vaz, A., Ossenkopp, K.P., Kavaliers, M. (2014). Sexually dimorphic effects of prenatal exposure to propionic acid and lipopolysaccharide on social behavior in neonatal, adolescent, and adult rats: implications for autism spectrum disorders. *Int J Dev Neurosci*, 39: 68-78. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2014.04.001.
- 66-Foster, J.A., Lyte, M., Meyer, E. & Cryan, J.F. (2016). Gut microbiota and brain function: An evolving field in neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol*, 19 (5). pii: pyv114. doi: 10.1093/ijnp/pyv114.
- 67-Franceschi, C., Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69 Suppl 1:S4-9. doi: 10.1093/gerona/glu057.
- 68-Frodl, T. and Amico, F. (2014). Is there an association between peripheral immune markers and structural/functional neuroimaging findings? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 48: 295–303. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.12.013
- 69-Galland, L. (2014). The gut microbiome and the brain. *J Med Food*, 17 (12): 1261–1272. doi: 10.1089/jmf.2014.7000.
- 70-Gareau, M.G. (2014). Microbiota-gut-brain axis and cognitive function. *Adv Exp Med Biol*, 817:357-371. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_16.

- 71-Gerhardt, S. and Mohajeri, M.H. (2018). Changes of Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*, 10(6): 708. doi: 10.3390/nu10060708
- 72-Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J.F. & Dinan, T.G. (2011). Brain-gut microbe communication in health and disease. *Front Physiol*, 2, 94. doi: 10.3389/fphys.2011.00094.
- 73-Grosso, G., Pajak, A., Marventano, S., Castellano, S., Galvano, F., Bucolo, C., Drago, F., Caraci, F. (2014). Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 9: e96905. doi: 10.1371/journal.pone.0096905.
- 74-Golubeva, A.V., Crampton, S., Desbonnet, L., Edge, D., O'Sullivan, O., Lomasney, K.W., Zhdanov, A.V., Crispie, F., Moloney RD, Borre YE, Cotter PD, Hyland NP, O'Halloran KD, Dinan TG, O'Keefe GW, Cryan, JF. (2015). Prenatal stress-induced alterations in major physiological systems correlate with gut microbiota composition in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 60:58–74. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.002.
- 75-Gur, T.L., Shay, L., Palkar, A.V., Fisher, S., Varaljay, V.A., Dowd, S., Bailey, M.T. (2017). Prenatal stress affects placental cytokines and neurotrophins, commensal microbes, and anxiety-like behavior in adult female offspring. *Brain Behav Immun*, 64:50-58. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.021.
- 76-He, C., Shan, Y. & Song, W. (2015). Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes. *Nutr Res*, 35 (5): 361–367. doi: 10.1016/j.nutres.2015.03.002.
- 77-Hemmings, G. (2004). Schizophrenia. *Lancet*, 364(9442):1312–3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17181-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17181-X). Yerine yukarıdaki yazılabilir Nemani et al 2015!!
- 78-Hsiao, E.Y., McBride, S.W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E.R., McCue, T., Codelli, J.A., Chow, J., Reisman, SE., Petrosino, J.F., Patterson, P.H. & Mazmanian, S.K. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological

- abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155(7): 1451–1463. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024.
- 79-Hughes, C., Davoodi-Semiromi, Y., Colee, J.C., Culpepper, T., Dahl, W.J., Mai, V., Christman, M.C., Langkamp-Henken, B. (2011). Galactooligosaccharide supplementation reduces stress-induced gastrointestinal dysfunction and days of cold or flu: a randomized, double-blind, controlled trial in healthy university students. *Am J Clin Nutr*, 93(6):1305-1311. doi: 10.3945/ajcn.111.014126.
- 80-Jacquemont, S., Coe, B.P., Hersch, M., Duyzend, M.H., Krumm, N., Bergmann, S., Beckmann, J.S., Rosenfeld, J.A., Eichler, E.E. (2014). A higher mutational burden in females supports a “female protective model” in neurodevelopmental disorders. *Am J Hum Genet*, 94(3):415-425. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.02.001.
- 81-Janak, P.H. & Tye, K.M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517(7534):284-292. doi: 10.1038/nature14188.
- 82-Jasarevic, E., Howard, C. D., Misic, A. M., Beiting, D. P. & Bale, T. L. (2017). Stress during pregnancy alters temporal and spatial dynamics of the maternal and offspring microbiome in a sex-specific manner. *Sci. Rep.*, 7, 44182.
- 83-Johansson, M.E., Sjovall, H. & Hansson, G.C. (2013). The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10, 352–361.
- 84-Jouanne, M., Rault, S., Voisin-Chiret, A.S. (2017). Tau protein aggregation in Alzheimer’s disease: an attractive target for the development of novel therapeutic agents. *Eur J Med Chem*, 139:153-167. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.070.
- 85-Jyothi, H.J., Vidyadhara, D.J., Mahadevan, A., Philip, M., Parmar, S.K., Manohari, S.G., Shankar, S.K., Raju, T.R, Alladi, P.A. (2015). Aging causes morphological alterations in astrocytes and microglia in human substantia nigra pars compacta. *Neurobiol Aging*, 36(12):3321-3333. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.024.

- 86-Kalia, L.V., Lang, A.E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, 386: 896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3
- 87-Kamada, N., Seo, S.U., Chen, G.Y. & Nunez, G. (2013). Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 13, 321–335.
- 88-Kandimalla, R., Thirumala, V. and Reddy, P.H. (2017). Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A Critical Appraisal. *Biochim Biophys Acta*, 1863(5): 1078–1089. doi:10.1016 /j.bbadis.2016.08.018.
- 89-Kelly, J.R., Kennedy, P.J., Cryan, J.F., Dinan, T.G., Clarke, G. & Hyland, N.P. (2015). Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*, 9: 392. doi: 10.3389/fncel.2015.00392
- 90-Keshavarzian, A., Green, S.J., Engen, P.A., Voigt, R.M., Naqib, A., Forsyth, C.B., Mutlu, E., Shannon, K.M. (2015). Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(10):1351-1360. doi: 10.1002/mds.26307.
- 91-Khodaie-Ardakani, M.R., Mirshafiee. O., Farokhnia, M., Tajdini, M., Hosseini, S.M., Modabbernia, A., Rezaei, F., Salehi, B., Yekehtaz, H., Ashrafi, M., Tabrizi, M. & Akhondzadeh, S. (2014). Minocycline add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *Psychiatry Res*, 215 (3): 540–546. doi: 10.1016/j.psychres.2013.12.051
- 92-Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P. & Backhed, F. (2016). From dietary fibre to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 165(6): 1332–1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
- 93-Kowalski, K. and Mulak, A. (2019). Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil*, January, 25 (1): 48-60. doi: 10.5056/jnm18087
- 94-Köhler, C.A., Maes, M., Slyepchenko, A., Berk, M., Solmi, M., Lanctôt, K.L., Carvalho, A.F. (2016). The gut–brain axis, including the microbiome,

- leaky gut and bacterial translocation: mechanisms and pathophysiological role in Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des*, 22(40):6152-6166.
- 95-Kramer, M.S., Aboud, F., Mironova, E., Vanilovich, I., Platt, R.W., Matush, L., Igumnov, S., Fombonne, E., et al. (2008). Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, 65(5):578-584. doi: 10.1001/archpsyc.65.5.578.
- 96-Kratsman, N., Getselter, D., Elliott, E. (2016). Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/ excitatory genes in the frontal cortex of an autism model. *Neuropharmacology*, 102: 136-145 doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.11.003.
- 97-Kutzelnigg, A., & Lassmann, H. (2014). Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handbook of Clinical Neurology*, 122, 15–58.
- 98-Leach, J. (2013). Gut microbiota: Please pass the microbes. *Nature*, 504, 33.
- 99-LeDoux, J. (2007). The amygdala. *Curr Biol*, 17, R868–874.
- 100- Lima-Ojeda, J.M., Rupprecht, R., and Baghai, T.C. (2017). “I Am I and My Bacterial Circumstances”: Linking Gut Microbiome, Neurodevelopment, and Depression. *Front. Psychiatry*,8:153. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00153
- 101- Lyte, M. (2013). Microbial Endocrinology in the Microbiome-Gut-Brain Axis: How Bacterial Production and Utilization of Neurochemicals Influence Behavior. *PLoS Pathog* 9(11): e1003726. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003726>
- 102- Lyte, M. (2014). Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes*, 5(3): 381–389. doi: 10.4161/gmic.28682
- 103- Loftus, E.V. Jr. and Sandborn, W.J. (2002). Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 31, 1–20
- 104- Luczynski, P., Whelan, S.O., O'Sullivan, C., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T.G. & Cryan, J.F. (2016). Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus. *Eur J Neurosci*, 44(9):2654-2666. doi: 10.1111/ejn.13291.

- 105- MacFabe, D. (2013). Autism: Metabolism, Mitochondria, and the Microbiome. *Glob Adv Health Med.* 2(6): 52–66. doi: 10.7453/gahmj.2013.089.
- 106- Mackowiak, P.A. (2013). Recycling Metchnikoff: probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. *Front Public Health* 1, 52. doi: 10.3389/fpubh.2013.00052
- 107- Maes, M., Kubera, M., Leunis, J. C., Berk, M., Geffard, M., and Bosmans, E. (2013). In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neoepitopes. *Acta Psychiatr Scand*, 127: 344–335. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01908.x
- 108- Majnik, A.V., Lane, R.H. (2015). The relationship between early-life environment, the epigenome and the microbiota. *Epigenomics*, 7(7):1173-84. doi: 10.2217/epi.15.74.
- 109- Marques, A.H., O'Connor, T.G., Roth, C., Susser, E., Bjørke-Monsen, A.L.(2013). The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders. *Front Neurosci*, Jul 31;7:120. doi: 10.3389/fnins.2013.00120. eCollection 2013.
- 110- Martinez, I., Stegen, J.C., Maldonado-Gomez, M.X. Eren, A.M., Siba, P.M. Greenhill, A.R. & Walter, J. (2015). The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. *Cell Rep*, 11, 527–538.
- 111- Mayer, E.A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*, 12 (8): 453–466. doi: 10.1038/nrn3071.
- 112- Mayer, E.A., Knight, R., Mazmanian, S.K., Cryan, J.F. & Tillisch, K. (2014). Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*, 34 (46): 15490–15496. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014.
- 113- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejd, A., Bisson, J.F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., Cazaubiel, J.M.(2011a). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum*

- R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*, 105(5):755-64. doi: 10.1017/S0007114510004319.
- 114- Messaoudi, M., Violle, N., Bisson, J.F., Desor, D., Javelot, H., Rougeot, C. (2011b). Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*, 2(4):256-61. doi: 10.4161/gmic.2.4.16108.
- 115- McHenry, J., Carrier, N., Hull, E., Kabbaj, M. (2014). Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. *Front Neuroendocrinol*, 35(1):42-57. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.09.001.
- 116- Miyamoto, S., Miyake, N., Jarskog, L.F., Fleischhacker, W.W. & Lieberman, J.A. (2012). Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry*, 17(12):1206-1227. doi: 10.1038/mp.2012.47.
- 117- Moloney, R.D., Desbonnet, L., Clarke, G., Dinan, T.G. & Cryan, J.F. (2014). The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome*, Feb;25 (1-2):49-74. doi: 10.1007/s00335-013-9488-5.
- 118- Montagne, A., Barnes, S.R., Sweeney, M.D., Halliday, M.R., Sagare, A.P., Zhao, Z., Toga, A.W., Jacobs, R.E., Liu, C.Y., Amezcua, L., Harrington, M.G., Chui, H.C., Law, M. & Zlokovic, B.V. (2015). Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron*, 85(2):296-302. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.032.
- 119- Morgan, A.P., Crowley, J.J., Nonneman, R.J., Quackenbush, C.R., Miller, C.N., Ryan, A.K., Bogue, M.A., Paredes, S.H., Yourstone, S., Carroll, I.M., Kawula, T.H., Bower, M.A., Sartor, R.B. & Sullivan, P.F. (2014). The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse. *PLoS One*, 9(12):e115225. doi: 10.1371/journal.pone.0115225.
- 120- Mosconi, M.W., Cody-Hazlett, H., Poe, M.D., Gerig, G., Gimpel-Smith, R. & Piven, J. (2009). Longitudinal study of amygdala volume and joint attention

- in 2- to 4-year-old children with autism. *Arch Gen Psychiatry*, 66(5):509-516. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.19.
- 121- Murphy, M.P. (2009) How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*, 417:1–13. doi:10.1042/BJ20081386
- 122- Müller, N. (2014). Immunology of major depression. *Neuroimmunomodulation*, 21: 123–130. doi: 10.1159/000356540
- 123- Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linløkken, A., Wilson, R., Rudi, K. (2014). Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil*, 26(8):1155-62. doi: 10.1111/nmo.12378
- 124- Nemani, K., Ghomi, R.H., McCormick, B., Fan, X. (2015). Schizophrenia and the gut–brain axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 56: 155–160. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.08.018.
- 125- Neufeld, K.M., Kang, N., Bienenstock, J. & Foster, J.A. (2011). Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*, 23: 255–264, e119.
- 126- Noble, K.G., Houston, S.M., Brito, N.H., Bartsch, H., Kan, E., Kuperman, J.M., Akshoomoff, N., Amaral, D.G., Bloss, C.S., Libiger O, et al. (2015). Family income, parental education and brain structure in children and adolescents. *Nat Neurosci*, 18(5):773-778. doi: 10.1038/nn.3983.
- 127- Obata, Y., Furusawa, Y., Hase, K. (2015). Epigenetic modifications of the immune system in health and disease. *Immunol Cell Biol*, 93: 226-232. doi: 10.1038/icb.2014.114.
- 128- Ochoa-Reparaz, J., Mielcarz, D.W., Begum-Haque, S., Kasper, L.H. (2011). Gut, bugs, and brain: role of commensal bacteria in the control of central nervous system disease. *Ann Neurol*, 69 (2): 240–247. doi:10.1002/ana.22344
- 129- Ochoa-Repáraz, J., Kasper, L.H. (2016). The Second Brain: Is the Gut Microbiota a Link Between Obesity and Central Nervous System Disorders? *Curr Obes Rep*, 5: 51-64. doi: 10.1007/s13679-016-0191-1.

- 130- O'Hara, A.M. and Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*, 7 (7): 688–693. doi: 10.1038/sj.embor.7400731
- 131- Ohland, C.L., Kish, L., Bell, H., Thiesen, A., Hotte, N., Pankiv, E., Madsen, K.L. (2013). Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9):1738-47. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.02.008.
- 132- O'Mahony, S.M., Clarke, G., Borre, Y.E., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*, 277: 32-48. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.027
- 133- O'Mahony, S.M., Clarke, G., Dinan, T.G. & Cryan, J.F. (2017). Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience*, Feb 7; 342: 37-54. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.068.
- 134- O'Toole, P.W. and Claesson, M.J. (2010). Gut microbiota: changes throughout the lifespan from infancy to elderly. *Int. Dairy J.*, 20, 281–291
- 135- O'Toole, P.W., Jeffery, I.B. (2015). Gut microbiota and aging. *Science*, 350: 1214-1215 doi: 10.1126/science.aac8469.
- 136- O'Toole, P.W., Jeffery, I.B. (2018). Microbiome-health interactions in older people. *Cell Mol Life Sci.*,75(1):119-128. doi: 10.1007/s00018-017-2673-z.
- 137- Owen, M.J., Sawa, A., Mortensen, P.B. (2016). Schizophrenia. *Lancet*, 388(10039):86-97. doi: 10.1016/S0140-6736(15) 01121-6.
- 138- Paul, B., Barnes, S., Demark-Wahnefried, W., Morrow, C., Salvador, C., Skibola, C. & Tollefsbol, T.O. (2015). Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clin Epigenetics*, 7: 112. doi: 10.1186/s13148-015-0144-7.
- 139- Paus, T., Keshavan, M., Giedd, J.N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*, 9(12):947-57. doi: 10.1038/nrn2513.

- 140- Prenderville, J.A., Kennedy, P.J., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2015). Adding fuel to the fire: the impact of stress on the ageing brain. *Trends Neurosci*, 38 (1): 13–25.
- 141- Peng, L., Li, Z.R., Green, R.S., Holzman, I.R. & Lin, J. (2009). Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J. Nutr.*, 139, 1619–1625.
- 142- Quigley, E.M.M. (2017). Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep*, Oct 17;17(12): 94. doi: 10.1007/s11910-017-0802-6.
- 143- Rajilic-Stojanovic, M. Heilig, H.G., Tims, S., Zoetendal, E.G., de Vos, W.M. (2013). Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol*, Oct 15: 1146–1159. doi: 10.1111/1462-2920.12023.
- 144- Rampelli, S., Schnorr, S.L., Consolandi, C., Turrioni, S., Severgnini, M., Peano, C., Brigidi, P., Crittenden, A.N., Henry, A.G. & Candela, M. (2015). Metagenome sequencing of the Hadza hunter-gatherer gut microbiota. *Curr Biol*, 25, 1682–1693.
- 145- Raedler, T.J. (2011). Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry*, 24: 519–525. doi: 10.1097/YCO.0b013e32834b9db6
- 146- Reitz, C. and Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*, 88 (4): 640-651. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.024
- 147- Rhee, S.H., Pothoulakis, C. & Mayer, E.A. (2009). Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 6 (5): 306–314. doi: 10.1038/nrgastro.2009.35.
- 148- Riccio, P., Rossano, R. (2015). Nutrition fact in Multiple Sclerosis. *ASN Neuro*, January-February, 1-20. DOI: 10.1177/1759091414568185
- 149- Rondanelli, M., Giacosa, A., Faliva, M.A., Perna, S., Allieri, F. and Anna Maria Castellazzi, A.M. (2015). Review on microbiota and effectiveness of

- probiotics use in older. *World J Clin Cases*, 3(2): 156-162
doi: 10.12998/wjcc.v3.i2.156
- 150- Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, Mégraud F, Salles N. (2012). Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: preliminary results. *Neurobiol Aging*, 33:1009.e11-e9
- 151- Sampson, T.R. & Mazmanian, S.K. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*, 17(5):565-576. doi: 10.1016/j.chom .2015.04.011.
- 152- Sampson, T.R., Debelius, J.W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G.G., Ilhan, Z.E., Challis, C., Schretter, C.E., Rocha, S., Gradinaru, V., Chesselet, M.F., Keshavarzian, A., Shannon, K.M., Krajmalnik-Brown, R., Wittung – Stafshede, P., Knight, R., Mazmanian, S.K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6):1469-1480.e12. doi: 10.1016/j.cell .2016.11.018.
- 153- Saulnier, D.M., Ringel, Y., Heyman, M.B., Foster, J.A., Bercik, P., Shulman, R.J., Versalovic, J., Verdu, E.F., Dinan, T.G., Hecht, G., Guarner, F. (2013). The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes*, 4(1):17-27. doi: 10.4161/gmic.22973.
- 154- Severance, E.G., Yolken, R.H., Eaton, W.W. (2014). Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res*, 176(1):23-35. doi: 10.1016/j.schres.2014.06.027.
- 155- Scaldaferri, F., Pizzoferrato, M., Gerardi, V., Lopetuso, L. & Gasbarrini, A. (2012). The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol*, Oct;46 Suppl:S12-17. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826ae849.
- 156- Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P.A., Koskinen, K., Paulin, L., Pekkonen, E., Haapaniemi, E., Kaakkola, S., Eerola-Rautio, J., Pohja, M., Kinnunen, E., Murros, K., Auvinen, P. (2015). Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*, 30(3):350-358. doi: 10.1002/mds.26069.
- 157- Schnorr, S.L., Candela, M., Rampelli, S., Centanni, M., Consolandi, C., Basaglia, G., Turroni, S., Biagi, E., Peano, C., Severgnini, M., Fiori, J., Gotti,

- R., De Bellis, G., Luiselli, D., Brigidi, P., Mabulla, A., Marlowe, F., Henry, A.G. & Crittenden, A.N. (2014). Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun*, 5, 3654.
- 158- Schumann, C.M. & Amaral, D.G. (2006). Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J Neurosci*, 26(29): 7674–7679.
- 159- Schwartz, S., , Friedberg, I., Ivanov, I.V., Davidson, L.A., Goldsby, J.S., Dahl, D.B., Herman, D., Wang, M., Donovan, S.M., Chapkin, R.S. (2012). A metagenomic study of diet-dependent interaction between gut microbiota and host in infants reveals differences in immune response. *Genome Biol*, 13(4):r32. doi: 10.1186/gb-2012-13-4-r32. Metinde kullanılmamış
- 160- Scott, L.V., Clarke, G. & Dinan, T.G. (2013). The brain-gut axis: a target for treating stress-related disorders. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*, 28: 90–99. doi: 10.1159/000343971.
- 161- Sender, R., Fuchs, S. & Milo, R. (2016). Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, 164(3):337-340. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
- 162- Shen, H.H. (2015). News feature: Microbes on the mind. *Proc Natl Acad Sci USA-PNAS*, 112 (30) 9143-9145; <https://doi.org/10.1073/pnas.1509590112>
- 163- Slavich, G.M. and Irwin, M.R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*, 140: 774–815. doi: 10.1037/a0035302
- 164- Smythies, L.E. and Smythies, J.R. (2014). Microbiota, the immune system, black moods and the brain—melancholia updated. *Frontiers in Human Neuroscience*, Volume 8: Article 720. doi: 10.3389/fnhum.2014.00720
- 165- Sommer, F. & Backhed, F. (2013). The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*, 11(4):227-238. doi: 10.1038/nrmicro2974.
- 166- Sommer, F. & Backhed, F. (2016). Know your neighbor: Microbiota and host epithelial cells interact locally to control intestinal function and physiology. *Bioessays*, 38 (5): 455–464. doi: 10.1002/bies.201500151.

- 167- Son, J.S., Zheng, L.J., Rowehl, L.M., Tian, X., Zhang, Y., Zhu, W., Litcher-Kelly, L., Gadow, K.D., Gathungu, G., Robertson, C.E., Ir, D., Frank, D.N. & Li, E. (2015). Comparison of fecal microbiota in children with autism spectrum disorders and neurotypical siblings in the Simons Simplex Collection. *PLoS One*, 10(10):e0137725. doi: 10.1371/journal.pone.0137725.
- 168- Sonnenberg, G.F. & Artis, D. (2012). Innate lymphoid cell interactions with microbiota: implications for intestinal health and disease. *Immunity*, 37(4): 601–610. doi: 10.1016/j.immuni.2012.10.003.
- 169- Sonnenburg, E.D., Smits, S.A., Tikhonov, M., Higginbottom, S.K., Wingreen, N.S. & Sonnenburg, J.L. (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, 529, 212–215.
- 170- Steen, E., Terry, B.M., Rivera, E.J., Cannon, J.L., Neely, T.R., Tavares, R., Xu, X.J., Wands, J.R, de la Monte, S.M. (2005). Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer’s disease—is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 7(1): 63–80.
- 171- Stilling, R.M., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2014). Microbial genes, brain & amp; behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav*, 13(1):69-86. doi: 10.1111/gbb.12109.
- 172- Stilling, R.M., Ryan, F.J., Hoban, A.E., Shanahan, F., Clarke, G., Claesson, M.J, Dinan, T.G. & Cryan, J.F. (2015). Microbes & neurodevelopment – Absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala. *Brain Behav Immun*, 50, 209–220. 10.1016/j.bbi.2015.07.009
- 173- Stilling, R.M. van de Wouw, M., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T.G. & Cryan, J.F. (2016). The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem Int*, 99: 110–132. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.011.
- 174- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.N., Kubo, C. & Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*, 558: 263–275. doi: 10.1113/jphysiol.2004.063388

- 175- Tang, F., Reddy, B.L., Saier, M.H. Jr. (2014). Psychobiotics and Their Involvement in Mental Health. *Mol Microbiol Biotechnol*, 24(4):211-214. doi: 10.1159/000366281.
- 176- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., Langley, K. (2013). What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*, 54: 3-16. doi: 10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x.
- 177- Thomas, R.H., Meeking, M.M., Mepham, J.R., Tichenoff, L., Possmayer, F., Liu, S., MacFabe, D.F. (2012). The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation*, 9: 153 doi: 10.1186/1742-2094-9-153.
- 178- Thum, C., Cookson, A.L., Otter, D.E., McNabb, W.C., Hodgkinson, A.J., Dyer, J., Roy, N.C. (2012). Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr*, 142(11): 1921–1928. doi: 10.3945/jn.112.166231.
- 179- Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., Ostatnikova, D. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav*, 138: 179-187. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.033.
- 180- Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A., Nestler, E.J. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 8: 355-367. doi: 10.1038/nrn2132.
- 181- Unger, M.M., Spiegel, J., Dillmann, K.U., Grundmann, D., Philippeit, H., Bürmann, J., Faßbender, K., Schwiertz, A., Schäfer, K.H. (2016). Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord*, 32: 66-72. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019.
- 182- Vajro, P., Paoletta, G., Fasano, A. (2013). Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 56(5):461-8. doi: 10.1097/MPG.0b013e318284abb5.

- 183- Vandenplas, Y. (2015). Healthy gut microbiota and long term health. *Benef Microbes*, 6, 173–179.
- 184- van Dijk, G., van Heijningen, S., Reijne, A.C., Nyakas, C., van der Zee, E.A., Eisel, U.L. (2015). Integrative neurobiology of metabolic diseases, neuroinflammation, and neurodegeneration. *Front Neurosci*, 18;9:173. doi: 10.3389/fnins.2015.00173.
- 185- Virmani, A., Pinto, L., Binienda, Z., Ali, S. (2013). Food, nutrigenomics, and neurodegeneration–neuroprotection by what you eat! *Mol Neurobiol*, 48 (2):353–362. doi:10.1007/s12035-013-8498-3
- 186- Vitetta, L., Briskey, D., Alford, H., Hall, S., Coulson, S. (2014). Probiotics, prebiotics and the gastrointestinal tract in health and disease. *Inflammopharmacology*, 22 (3): 135–154. doi: 10.1007/s10787-014-0201-4.
- 187- Wall, R., Cryan, J.F., Ross, R.P., Fitzgerald, G.F., Dinan, T.G. & Stanton, C. (2014). Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol*, 817, 221–239. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_10.
- 188- Wang, X. and Michaelis, E.K. (2010). Selective Neuronal Vulnerability to Oxidative Stress in the Brain. *Front Aging Neurosci*, 2: 12. doi: 10.3389/fnagi.2010.00012
- 189- Wang, L., Christophersen, C.T., Sorich, M.J., Gerber, J.P., Angley, M.T., Conlon, M.A. (2012). Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig Dis Sci*, 57: 2096-2102. doi: 10.1007/ s10620-012-2167-7.
- 190- Wang, Y. & Kasper, L.H. (2014). The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun*, 38, 1–12. doi: 10.1016/j.bbi.2013.12.015.
- 191- Warner, B.B. (2019) . The contribution of the gut microbiome to neurodevelopment and neuropsychiatric disorders. *Pediatric Research*, 85:216–224; <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0191-9>
- 192- Westfall, S., Lomis, N., Kahouli, I., Dia, S.Y, Singh, S.P., Prakash, S. (2017). Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut

brain axis. *Cell. Mol. Life Sci.* 74:3769–3787. doi: 10.1007/s00018-017-2550-9

- 193- Yatawara, C.J., Einfeld, S.L., Hickie, I.B., Davenport, T.A. & Guastella, A.J. (2016). The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism: a randomized clinical crossover trial. *Mol Psychiatry*, 21(9):1225-1231. doi: 10.1038/mp.2015.162.
- 194- Zapata, H.J. & Quagliarello, V.J. (2015). The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *JAm Geriatr Soc*, 63, 776–781.
- 195- Ziats, M.N., Grosvenor, L.P. & Rennert, O.M. (2015). Functional genomics of human brain development and implications for autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 5, e665.

BÖLÜM 12:

PERİNATAL ASFİKSİ DE AMPLİTÜD-ENTEGRE ELEKTROENSEFALOGRAFİ’NİN ÖNEMİ

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ¹

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, huseyingumus2163@hotmail.com

GİRİŞ

Perinatal asfiksi, matür ve prematür bebeklerde sonradan gelişebilecek nörolojik morbiditenin en önemli nedenidir.

Perinatal asfiksi, plasentada yetersiz gaz değişimi veya postnatal olaylar nedeniyle pulmoner düzeyde ventilasyonun bozulmasına bağlı olarak, oksijen ve karbondioksit değişiminin bozulması ile arteryel hipoksemi, hiperkarbi ve metabolik asidoz gelişmesi sonucu oluşur. Serebrovasküler otonöregülasyon, beynin normal fonksiyonel aktivitesini sağlayan sistem olup serebral kan akımını sabit tutmak için damarların kontraksiyon-dilatasyon mekanizmalarını kullanır. Hipoksiye ikincil olarak yenidoğan beyni normal fonksiyonlarının idamesini sağlayabilmek için anaerobik metabolizmayı kullanır. Anaerobik metabolizma adenosin trifosfat (ATP) düzeyinin hızlı bir şekilde azalmasına, laktik asit düzeyinin artmasına, normal metabolik aktivitenin bozulmasına ve metabolik asidoza yol açar. Bebeklerdeki asfiksinin şiddeti arttıkça prognoz kötüleşmekte ve morbidite-mortalite oranı da yükselmektedir. Bu nedenle, asfiktik bebeklerde prognozun öngörülmesinde nörogörüntüleme ve nörofizyolojik incelemeler büyük önem taşır.

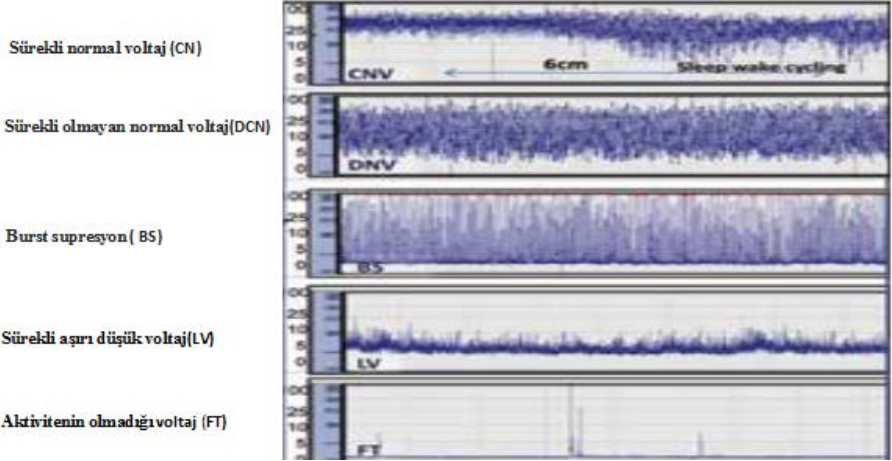
Asfiktik Bebeklerde Amplitüd-Entegre Elektroensefalografi İle Prognozun Öngörülmesi

Yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılan ve beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak sağlayan önemli bir testtir. Bu monitorizasyon şeklinde bir hasta başı serebral fonksiyon monitörü kullanılır. Bu monitör bipariyetal elektrodlardan elde edilen tek kanallı elektroensefalografi(EEG)'den amplitüd integrasyonu ve kaydını sağlar. Amplitüd elektroensefalografi(aEEG)'nin konvansiyonel elektroensefalografi(cEEG)'ye göre avantajı, yorumlamak için ileri bir eğitim gerektirmemesidir. Aşağıdaki sınıflandırma şemaları aEEG bulgularını tanımlamak için önerilir(Resim 1).

a) Patern sınıflaması

- 1) **Sürekli normal voltaj (CN);** Sürekli normal aktivite minimum 5 ila 7–10 Mv civarında seyrederken maksimum amplitüd 10–25 ile 50 μ V a kadar değişiklik gösterebilir.
- 2) **Sürekli olmayan normal voltaj(DCN);** Minimum amplitüdün değişken olduğu ancak 5 μ V'nin altında izlendiği maksimum amplitüdün ise 10 μ V'nin üstünde seyrettiği voltaj şekli
- 3) **Burst supresyon (BS);** sürekli olmayan voltaj zemininde olan minimum amplitüde değişiklik olmadan 0–1 (2) μ V arasında olan ve 25 μ V geçen maximum aktivitelerin olduğu voltaj şekli.
- 4) **Sürekli aşırı düşük voltaj(LV);** Sürekli çok düşük voltajın olduğu zemin paterni (5 μ V civarında veya altında)

- 5) **Aktivitenin olmadığı voltaj (FT) düz çizgi;** 5 μ V altında inaktif zemin (izoelektrik çizgi)



Şekil 1. aEEG görüntülerinin sınıflaması.

b) Voltaj sınıflaması

- 1) Normal trase: Alt çizgi 5 mV üzerinde, üst çizgi 10 mV üzerinde
- 2) Orta derecede anormal: Alt çizgi \leq 5 mV, üst çizgi $>$ 10mV
- 3) İleri derecede anormal: Alt sınır $<$ 5mV üst sınır $<$ 10mV

Aktif solunum ve nörolojik tedaviyi içeren modern yoğun bakımlarda, asfiktik bebeklerde prognozun öngörülmesi, bakımın devam etmesi veya geri çekilmesi konusundaki kararlarda önemli bir rol oynar. Randomize kontrollü çalışmalarda aEEG, tedavi boyunca beyin fonksiyonu izlenmesi için bir araç ve tedaviye başlamadan dahil edilme kriteri olarak kullanılmıştır. Amplitüd EEG'nin kayıt ve analiz basitliği ile birlikte prognozun öngörülmesinde çok yüksek erken prediktif değere sahip olduğunun bulunması, bu yöntemin yaygın bir

şekilde kullanılmasına neden olmuştur. İlk 36 saatte aEEG’de uyku uyanıklık döngüsünün belirmesi iyi, hafif bozukluk ve normal olan traseler daha iyi uzun dönem sonuçlarla ilişkili iken ciddi bozukluğu olan traselere sahip hastaların uzun dönem sonuçları daha kötü olarak bildirilmiştir. Altı saatlik aEEG'nin prognozu ön görünmesindeki etkisi yetersiz ve anormal aEEG'ye rağmen iyi sonuç alınabilinirken 24 saat veya daha uzun süreli persistan bir anormal aEEG’nin olumsuz nörogelişimsel sonuç ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Perinatal asfiksi olgularında aEEG de Patern sınıflamasına göre CNV, DNV sergileyen bebekler büyük olasılıkla sekelsiz hayatta kalma; BS, CLV veya FT izlemelerinin mortalite veya morbidite riski olduğu ve 1 yılın sonunda kötü nörolojik sonuçların gözlendiği belirlenmiştir.

Amplitüd EEG’nin Konvülzonların Tespitindeki Başarısı

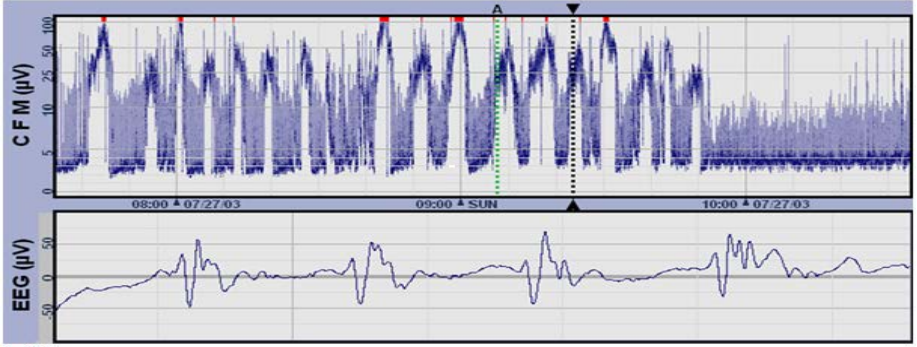
Yenidoğanlarda konvülziyon, nörolojik hastalıkların en yaygın işaretidir. Beyin fonksiyonlarının etkilenmesine, morbidite ve mortalitenin artışı ile ilişkilendirilmektedir.

Nörolojik durumun değerlendirilmesinde, standart tanı araçları klinik gözlem ve transfontanel ultrasonografidir. Beyin fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan yöntem ise EEG ile elektroserebral aktiviteyi ölçmektir. Amplitüd EEG ve cEEG’nin her ikisi de, EEG’de zemin ritmi ve nöbet varlığı hakkında bilgi sağlamaya yöneliktir. Rutin yenidoğan cEEG’sinin akut, ağır beyin hasarı sonrasında kalıcı nörolojik sekel ve ölüm açısından prognostik değeri birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. İdeal olan, şüpheli nöbetleri olan yenidoğanlarda video monitörizasyonu ile birlikte uzun cEEG

çekimidir. Ancak standart klinik uygulamalarda genellikle cEEG çekimi 30-60 dakika ile sınırlıdır. Bu nedenle akut beyin hasarı sonrası serebral elektrik aktiviteyi kaydetmek için uzun süreli yenidoğan EEG monitörizasyonu geliştirilmiştir.

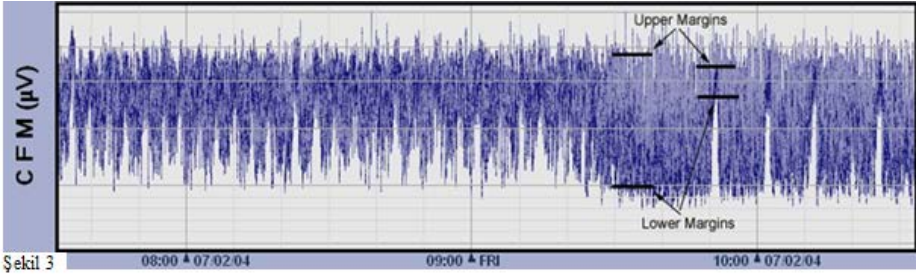
Amplitüd EEG ve cEEG'nin zemin ritmi özellikleri ve epileptik nöbet tanımlamasında aralarında korelasyon saptanmıştır. Bunun yanı sıra cEEG ile aEEG zemin ritmi arasında iyi bir korelasyon olduğu, aEEG'nin nöbet varlığı açısından duyarlılığı %80, özgüllüğü %50 bildirilmiştir. Nöbet tespitinde yanlış pozitiflik, aEEG için %63,6, cEEG için %45,5 bulunmuştur. Nöbet varlığına göre, aEEG'de zemin ritmi anormalliğini saptamada daha yüksek duyarlılık (%88,6) ve özgüllük (%54,5) bildirmişlerdir. Yenidoğanın eş zamanlı çekilen aEEG ve cEEG'lerin %93'ü okuyucular tarafından benzer yorumlanmıştır. Konvansiyonel EEG'de ağır anormallik saptanan tüm olgularda aEEG'de ağır anormallik saptanmıştır (pozitif prediktif değer %100). Akut beyin hasarlı yenidoğanlarda ani gelişebilecek elektrofizyolojik değişiklikler ve elektrografik nöbetler açısından takip için aEEG ile monitörizasyon önerilir. Amplitüd EEG zemin ritmini saptamada cEEG ile benzer sonuçlar vermiş, kolay ve alternatif bir yöntemdir. Klinik nöbet şüphesi olduğunda bunun cEEG ile doğrulanması uygun olacaktır.

Amplitüd EEG, asfiktik bebeklerde konvülzyonların tanısına, antikonvülzan ilaçların etkilerinin izlenmesine, beyninin nörolojik olgunlaşmasını takip ederek uzun süreler boyunca beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Amplitüd EEG de konvülzyon görüntüleri Şekil 2,3,4 özetlenmiştir.



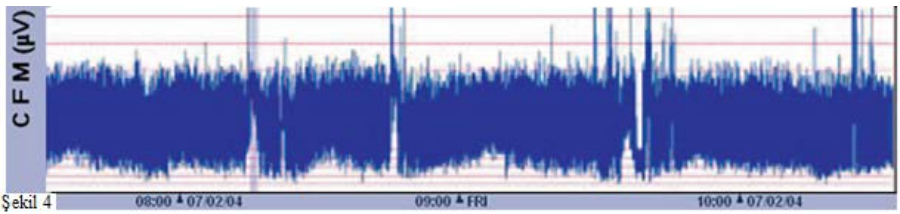
Şekil 2

Şekil 2: aEEG de status epileptikus görüntüsü.



Şekil 3

Şekil 3: Tipik bir konvülzyon görüntüsü: alt ve üst kenar boşluğu ani bir artış azalmış aktivite



Şekil 4

Şekil 4. aEEG de Her biri 2 ila 4 dakika süren ve süreksiz bir arka plan üzerinde 1 ila 1,5 saatlik aralıklarla ortaya çıkan üç tek nöbet.

Amplitüd EEG, nöbet tespiti ve akut olaylarla oluşan değişiklikleri saptamada yeterli bilgi verebildiği bildirilmiştir. Akut beyin hasarlı yenidoğanlarda ani gelişebilecek elektrofizyolojik değişiklikler ve elektrografik nöbetler ačíısından, takip için aEEG ile monitörizasyonu önerilmiştir. Genlikle aEEG ile sürekli EEG takibi, yenidoğan ünitelerinde, özellikle de perinatal asfiksi tanılı ve nöbet şüphesi olan bebeklerde rutin nörolojik bakımın bir parçası haline gelmiştir.

KAYNAKÇA:

- 1- Li, P., Hao, L., Guo, Y. Y., Yang, G. L., Mei, H., Li, X. H., & Zhai, Q. X. (2018). Chloroquine inhibits autophagy and deteriorates the mitochondrial dysfunction and apoptosis in hypoxic rat neurons. *Life sciences*, 202, 70-77.
- 2- Smith H. E.(2019) Noteworthy Professional News. *Advances in Neonatal Care*. 19.1: 3-4.
- 3- Bersani, I., Ferrari, F., Lugli, L., Ivani, G., Conio, A., Moataza, B., ... & Gruzfeld, D. (2019). Monitoring the effectiveness of hypothermia in perinatal asphyxia infants by urinary S100B levels. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 57(7), 1017-1025.
- 4- Doman, S. E., Girish, A., Nemeth, C. L., Drummond, G. T., Carr, P., Garcia, M. S., ... & Wilson, M. A. (2018). early Detection of hypothermic neuroprotection Using T2-Weighted Magnetic resonance imaging in a Mouse Model of hypoxic ischemic encephalopathy. *Frontiers in neurology*, 9, 304.
- 5- Awal, M. A., Lai, M. M., Azemi, G., Boashash, B., & Colditz, P. B. (2016). EEG background features that predict outcome in term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy: A structured review. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 285-296.
- 6- Miller, S. P., Ramaswamy, V., Michelson, D., Barkovich, A. J., Holshouser, B., Wycliffe, N., ... & Ashwal, S. (2005). Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *The Journal of pediatrics*, 146(4), 453-460.
- 7- Gucuyener, K. (2016). Use of Amplitude-integrated electroencephalography in neonates with special emphasis on Hypoxic-ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Journal of Clinical Neonatology*, 5(1), 18.
- 8- Obeid, R., & Tsuchida, T. N. (2016). Treatment effects on neonatal EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(5), 376-381.
- 9- Azzopardi, D. V., Strohm, B., Edwards, A. D., Dyet, L., Halliday, H. L., Juszczak, E., ... & Thoresen, M. (2009). Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 361(14), 1349-1358.
- 10-Lemyre, B., & Chau, V. (2018). Hypothermia for newborns with hypoxic-

- ischemic encephalopathy. *Paediatrics & child health*, 23(4), 285-291.
- 11-Shankaran, S., Laptook, A. R., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., McDonald, S. A., Donovan, E. F., ... & Finer, N. N. (2005). Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 353(15), 1574-1584.
- 12-Leifsdottir, K., Mehmet, H., Eksborg, S., & Herlenius, E. (2018). Fas-ligand and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid are early predictors of hypoxic-ischemic encephalopathy and long-term outcomes after birth asphyxia in term infants. *Journal of neuroinflammation*, 15(1), 223.
- 13-Hallberg, B., Grossmann, K., Bartocci, M., & Blennow, M. (2010). The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta paediatrica*, 99(4), 531-536.
- 14-Magalhães, L. V., Winckler, M. I. B., Bragatti, J. A., Procianoy, R. S., & Silveira, R. C. (2018). Early Amplitude-Integrated Electroencephalogram as a Predictor of Brain Injury in Newborns With Very Low Birth Weight: A Cohort Study. *Journal of child neurology*, 33(10), 659-663.
- 15-Horst, H. J., Jongbloed-Pereboom, M., van Eykern, L. A., & Bos, A. F. (2011). Amplitude-integrated electroencephalographic activity is suppressed in preterm infants with high scores on illness severity. *Early human development*, 87(5), 385-390.
- 16-Arora, K., Thukral, A., Sankar, M. J., Gulati, S., Deorari, A. K., Paul, V. K., & Agarwal, R. (2018). Postnatal Maturation of Amplitude Integrated Electroencephalography (aEEG) in Preterm Small for Gestational Age Neonates. *Indian pediatrics*, 55(10), 865-870.
- 17-del Río, R., Ochoa, C., Alarcon, A., Arnáez, J., Blanco, D., & García-Alix, A. (2016). Amplitude integrated electroencephalogram as a prognostic tool in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *PLoS one*, 11(11), e0165744.
- 18-Gucuyener, K. (2016). Use of Amplitude-integrated electroencephalography in neonates with special emphasis on Hypoxic-ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Journal of Clinical Neonatology*, 5(1), 18.

- 19-Obeid, R., & Tsuchida, T. N. (2016). Treatment effects on neonatal EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(5), 376-381.
- 20-Glass, H. C., Kan, J., Bonifacio, S. L., & Ferriero, D. M. (2012). Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatric neurology*, 46(2), 111-115.
- 21-Evans, E., Koh, S., Lerner, J. T., Sankar, R., & Garg, M. (2010). Accuracy of amplitude integrated EEG in a neonatal cohort. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 95(3), F169-F173.
- 22-Boylan, GB, Kharoshankaya, L., ve Mathieson, SR (2019). Konvansiyonel EEG ve genlik entegreli EEG kullanılarak nöbet ve ensefalopati teşhisi. *Gelen Klinik Nöroloji Handbook (Cilt. 162, s. 363-400)*. Elsevier.
- 23-Hellström-Westas, L. (2018, June). Amplitude-integrated electroencephalography for seizure detection in newborn infants. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine (Vol. 23, No. 3, pp. 175-182)*. WB Saunders.
- 24-Shellhaas, R. A., Gallagher, P. R., & Clancy, R. R. (2008). Assessment of neonatal electroencephalography (EEG) background by conventional and two amplitude-integrated EEG classification systems. *The Journal of pediatrics*, 153(3), 369-374.
- 25-Boylan, GB, Kharoshankaya, L., ve Mathieson, SR (2019). Konvansiyonel EEG ve genlik entegreli EEG kullanılarak nöbet ve ensefalopati teşhisi. *Gelen Klinik Nöroloji Handbook (Cilt. 162, s. 363-400)*. Elsevier.

BÖLÜM 13:
TÜRKİYE'DE ANTELMİNTİK ETKİLİ BİTKİLER

Hidayet TUTUN¹

Adnan AYAN²

¹ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye, hidayettutun@gmail.com

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Van, Türkiye, adnanayan@yyu.edu.tr

GİRİŞ

Helmint enfeksiyonları, insan ve hayvan popülasyonunun büyük bir bölümünü etkileyen ve en sık görülen enfeksiyonlar arasındadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde halk sağlığı için büyük tehdit oluşturan solucan şeklindeki bu ökaryotik parazitler anemi, malnütrisyon, eozinofili ve pnömoni prevalansını arttırmaktadır. Solucanlara bağlı enfeksiyonların çoğunluğu genellikle tropik ülkelerle sınırlı olmasına rağmen, bu bölgeleri ziyaret eden gezginlerde de rastlanabilir. Ayrıca, solucanların bazıları ılıman iklimlerde de görülebilir (MacDonald ve ark., 1994). Şiddetli morbiditeye neden olan parazit enfeksiyonlardan kaynaklanan hastalıklar arasında lenfatik filariasis, onkoserkiazis ve şistozomiyazis bulunur. Bu enfeksiyonlar, endemik bölgelerde yaşayan çoğu popülasyonu büyük ekonomik ve sosyal sonuçlarla etkileyebilir. Ayrıca, helmintler milyonlarca hayvanı da etkileyerek, evcil ve çiftlik hayvanlarında önemli ekonomik kayıplara neden olabilirler. Modern ilaçların sınırlı kullanılabilirliği ve maliyeti nedeniyle, dünya nüfusunun çoğu, geleneksel tıbbi tedavilere daha fazla bağlıdır (Mali ve Mehta, 2008). İdeal olarak, bir antelmintik ajan geniş etki spektrumlu, tek bir terapötik dozla yüksek tedavi oranına sahip, konakçıya düşük toksik etkisi ve uygun maliyetli olmalıdır. Mevcut sentetik ilacın hiçbiri bu gereklilikleri karşılamamaktadır. Yaygın kullanılan (Piperazin tuzları vb.) ilaçların bulantı, sersemlik, bağırsak rahatsızlıkları gibi yan etkileri bulunmaktadır. Parazitlerin mevcut ilaçlara karşı direnç geliştirmeleri ve ilaçların yüksek maliyetleri, yeni antelmintik etkili moleküllerin arayışına yöneltmektedir (Pink ve ark., 2005). Geleneksel ilaçlar, özellikle tropikal

gelişmekte olan ülkelerde, insanlar için kolayca kullanılabilen etkili antelmintik ajanların kaynağı olarak görülmektedir. Bu bağlamda, insanlar helmint enfeksiyonları tedavi etmek için çeşitli bitkiler veya bitkilerden elde edilmiş preparatlar kullanmaktadır (Bozan ve ark., 1999).

Bitkiler, otobur/patojen saldırılarına ve rakip bitkilere karşı savunma, polinatörler ve simbiyotiklerin cezbedilmesi, abiyotik streslere karşı korunma gibi çeşitli ekofizyolojik fonksiyonlara sahip sekonder metabolitler olarak bilinen kimyasallar üretirler. Bu metabolitlerin insanlar ve hayvanlar üzerinde potansiyel tıbbi etkileri vardır (Mumcu ve Korkmaz, 2017). Geleneksel tıp uygulamalarında birçok hastalığın sağaltımı için çok sayıda şifalı bitki kullanılmaktadır. Aslında, pek çok etkili ilacın kaynağı geleneksel tıp uygulamalarında bulunmuştur. Çok sayıda araştırma ile geleneksel şifalı bitkilerin çeşitli etkileri araştırılmıştır. Antelmintik aktivite en çok araştırma yapılan konular arasındadır (Jaradat ve ark., 2016; Kozan ve ark., 2006; Temjenmongla ve Yadav, 2005). Bitkilerin antihelmintik aktivitelerinin değerlendirilmesinde farklı parazit türleri *in vivo* ve *in vitro* testlerde kullanılmıştır. *In vitro* yöntemler arasında metil-tiyazoliltetrazolyum (MTT), larva mortalite testi, yumurtadan çıkma testi, larva gelişme testi, larva migrasyon testi bulunmaktadır (Kozan ve ark., 2013, 2016). *In vivo* yöntemlerde en çok dışkı yumurta sayımı azaltma testi kullanılmaktadır (Dereli ve ark., 2018). Helmint tedavisinde kullanılan bitkilerin tümü veya bir kısmının su, kloroform, hekzan, etanol, etilasetat veya metanol ekstraktları, esansiyel yağları veya izole edilmiş bir bileşiği kullanılmaktadır (Ayaz ve ark., 2015; Chagas ve ark., 2008; Dereli ve ark., 2018; Kozan ve ark., 2006; Yıldız ve ark., 2011). Yapılan taramalarda, bitkilerin antelmintik etkilerinin

değerlendirilmesi için yapılan çalışmaların çoğu trikostrongilus (Kozan ve ark., 2013), *Haemonchus contortus* (Kozan ve ark., 2016), *Syphacia obvelata* (Dereli ve ark., 2018; Kozan ve ark., 2006), *Aspicularis tetraptera* (Ayaz ve ark., 2007; Dereli ve ark., 2018; Kozan ve ark., 2006, 2011) *Hymenolepis nana* (Ayaz ve ark., 2007), *Pheretima posthuma* (Dash ve ark., 2002; Shivkar ve Kumar, 2003) gibi bazı solucan örneklerini uygun modeller olarak kullanılmıştır. Bu kitap bölümünde Türkiye’de halk tıbbında antelmintik olarak kullanılan bitkiler ve araştırmalar ile antelmintik etkileri teyit edilmiş bitkiler hakkında genel bilgi verilecektir.

1. ANTELMİNTİK AKTİVİTESİ BELGELENEN BİTKİLER

Anadolu’da halk arasında antelmintik aktivelere bilinen çok sayıda bitki uzun zamandır insan ve hayvanların helmint enfeksiyonları için kullanılmaktadır. Türkiye’nin çeşitli bölgelerinde geleneksel halk tıbbında antelmintik olarak kullanılan bitkileri ortaya çıkarmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, antelmintik bitkilerin örnekleri toplanmış ve yerel adları, kullanılan kısım(lar), tedavi edilen rahatsızlıklar, tedavi edici etki, preparat, kullanma yöntemleri ve tedavi süreleri ile ilgili bilgiler verilmiştir (Öztürk ve ark., 2018). Ülkemizde antelmintik özelliği belgelenen bitkiler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Türkiye’nin Doğu Anadolu bölgesinde bulunan illerde halk tıbbında antelmintik olarak kullanılan bitkiler bulunmaktadır. Elazığ ili Yazıkonak ve Yurtbaşı ilçelerinde kurtların tedavisi için *Juglans regia* L. (Ceviz) yeşil yapraklarının dekoksasyonu sabah aç karına içilmesi ve *Tragopogon pterocarpus* (Yemlik) sabahları aç karnına çiğ olarak

tüketilmesi önerilmektedir (Çakılcıoğlu ve ark., 2010). Erzurum (Oltu ve İriağaç) ve Erzincan (Merkez, Bayırbağ) illerinde yetişen *Cucurbita pepo* L. (Kabak) çekirdeği bir çay bardağı kadar aç karnına yenildiğinde antelmintik etki gösterdiği bildirilmektedir. Yine aynı ilde (Uzundere ve Sapaca) yetişen *Juniperus oxycedrus* L. (Dikenli ardıç, çirtı) katranı hayvanlarda dış parazitlere karşı harici olarak kullanılmaktadır (Sezik et al., 1997). Van'ın Güzelkonak yöresinde *Plantago lanceolata* L. (Ilandili) bitkisinin yaprakları dövülmüş hali veya özsuyu hayvanlarda parazitlere karşı cilt üzerinde haricen kullanılırken, Gevaş ve Yanıkçay bölgelerinde yetişen *Rheum ribes* L. (Işığın) kökünün dekoksasyonu helmintlere karşı dahili olarak kullanılmaktadır (Tabata et al., 1994). Iğdır ilinde yetişen *Allium scorodoprassum* L. ssp. *rotundum* (L.) Stearn (İt soğanı) bitkisinin soğanı veya tohumunun taze veya dekoksasyonu; *Artemisia absinthium* L. (Yavşan, Pire otu) otunun çiçekli hali (inflorescences) ve yapraklarının dekoksasyonu; *Rheum ribes* L. (Işığın) bitkisinin yaprak sapı, filizi ve kökünün taze, dövülmüş veya dekoksasyonu; *Cota tinctoria* (L.) J. Gay ex Guss. var. *tinctoria* (Sarıpatatya) uç kısımlarının (başcık) infüzyonu; *Thymus migricus* Klokov & Des.-Shost. (Kekik), *Thymus praecox* Opiz. subsp. *grossheimii* (Ronniger) Jalas (Kekik) ve *Thymus transcaucasicus* Ronniger (Kekik) bitkilerinin infüzyonu; *Thymus fallax* Fisch. & C.A. Mey. (Kekik) ve *Thymus kotschyanus* Boiss. & Hohen. subsp. *kotschyanus* (Kekik) bitkilerinin dekoksasyonu ve infüzyonu antelmintik olarak kullanılır (Öztürk ve ark., 2018). Hakkari Geçitli yöre halkı tarafından *Pelargonium quercetorum* Agnew (Tolk) kök kısmının infüzyonu yemekten önce bir çay bardağı miktarında bağırsak kurtları

için kullanılmaktadır (Kaval ve ark., 2014). Aynı ilen Yüksekova yöresinde *Malva neglecta* (Tolk) bitkisinin toprak üstü kısmının dekoksyonu ağızdan antelmintik olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Bulut ve ark., 2016).

Bir diğer çalışmada, Doğu Anadolu Bölgesi'nin bazı illerinde (Ağrı, Bingöl, Bitlis, Elazığ, Erzincan, Erzurum, Iğdır, Kars, Malatya, Tunceli ve Van) geleneksel tıpta *Agrostemma githago* L. (Karamuk) tohumlarının infüzyonunun ağızdan; *Allium macrochetum* Boiss. et Hausskn. subsp. *tuncelianum* Kollmann (Dağ sarımsağı) bulbil (Bir çiçeğin yerine veya yaprak sapı (axil) yerleştirilmiş bir soğan şeklindeki tomurcuk) kısmı taze olarak ağızdan; *Allium scorodoprassum* L. subsp. *rotundum* (L.) Stearn (it soğanı) soğanı taze veya kurutulmuş halde ağızdan; *Anthemis tinctoria* L. var. *tinctoria* (Boyacı papatyası) uç kısımlarının infüzyonu ağızdan; *Artemisia abrotanum* L. (Pelin) otunun infüzyonu ağızdan; *Artemisia absinthium* L. (Pelin) otunun dekoksyonu; *Euphorbia nicaensis* All. subsp. *lasiocarpa* Boiss. (Sütlüyen) lateksi (bitki sütü) ağızdan; *Inula helenium* L. *pseudohelenium* Grierson (Andız otu) otu ve kökünün infüzyonu ağızdan; *Juglans regia* L. (Ceviz) yaprağının dekoksyonu ve buharı; *Nigella sativa* L. (Çörekotu) tohumlarının dekoksyonu ağızdan; *Portulaca oleracea* L. (Semizotu) otunun dekoksyonu ağızdan; *Rheum ribes* L. (Işgın) kökü ve filizinin dekoksyonu ve övütülmüş halini ağızdan kullanıldığında antelmintik etkili olduğu bildirilmiştir (Altundağ ve Öztürk, 2011). Elazığ Sivrice ilçesinde antelmintik etki için *Hypericum perforatum* L. (Kantarın, Binbirdelik otu) çiçek ve yapraklarının dekoksyonu her akşam bir bardak içilerek kullanılmaktadır (Çakılcıoğlu

ve Türkoğlu, 2010). Erzurum'un Ilıca ilçesinde yetişen *Tragopogon aureus* Boiss. (yemlik) yaprakları taze olarak yenildiğinde antelmintik etki gösterdiği bildirilmektedir (Özgen ve ark., 2012). Van Çatak'ta halk arasında *Malabaila lasiocarpa* Boiss. (Bijberhik) toprak üstü kısmı, meyve ve yaprakları kaynatma ve lapa boş mideye bir günde iki veya 3 kez bitkinin bir çay bardağı içerek bağırsak kurtları için veya haricen kullanılmaktadır (Mükemre ve ark., 2015).

Akdeniz bölgesinde, Isparta Eğirdir yöresinde *Papaver rhoeas* L. (Gelineli) köklerinin dekoksasyonu kahvaltından önce ağızdan alındığında antelmintik etki gösterdiği belirtilmektedir (Tuzlacı ve Erol, 1999). Toros dağlarında antelmintik etkili geleneksel kullanımları olan 2 şifalı bitki tespit edilmiştir. Bunlardan *Mentha longifolia* (L.) Hudson (Yarpuz) bitkisinin dekoksasyonu veya taze olarak ağızdan ve *Juniperus drupacea* Labill. (Andiz) meyveleri ezilmiş veya kaynatılmış halde dahili olarak kullanılmaktadır (Yesilada ve ark., 1993). Antakya ilçesinde antelmintik etki için kullanılan bitkilerden *Allium sativum* L. (sarımsak) soğanı çiğ veya pişmiş yenir; *Cucurbita maxima* (Kabak) çiğ tohumları tüketilir; *Erica manipuliflora* Salisb (Püren) çiçeklerinin infüzyonu ağızdan alınır; *Morus alba* L. (Beyaz dut) yapraklarının dekoksasyonu ağızdan alınır; *Morus rubra* L. (Ekşi dut) meyveleri yenir; *Prunus persica* L. BATSCH (Şeftali) sabah kahvaltından yarım saat önce taze yaprakları çiğnenir ve yutulur; *Rosa canina* L. (Kuşburnu) çiçekleri ve meyvelerinin dekoksasyonu ağızdan alınır (Güzel ve ark., 2015). Kahramanmaraş'ta yetişen *Pelargonium endlicharianum* (Solucanotu) yaprakları ve çiçekleri ve *Portula oleracea* (Semizotu) gövdesi antelmintik etkilidir (Karaman ve Kocabaş, 2001). Aynı ilde yetişen

Citrullus lanatus (thumb.) Matsum et Nakai (karpuz) meyvesi midede solucanları tedavi etmek için kullanılır. Meyve bir parmak boyu kadar kesilir ve bir naylon ipin üzerine dizilir, ip yutulur ve 8-10 dakika bekletilir. Bu süre zarfında çiğneme hareketi yapılır. Midedeki solucanlar ip ile çekilir. Bu, meyve parçalarında solucan görülme-yene kadar tekrarlanır (Yeşilada ve ark., 1995).

Kayseri’de (Develi, Kale, Küyükkünye) *Pelargonium endlicherianum* Fenzl (Solucan otu) yuvarlak solucanları uzaklaştırmak için kök kısımlarının dekoksasyonu tüketilir; Ankara’da (Yassıören, Sarıayak, Sarılar, Soğukcak, İmrendi, Güvenç, Örencik, Balakayı, Emirgazi, Fethiye, Kınık, Çubuk, Bala Peçenek) *Cicer arietinum* L. (Nohut) solucanları uzaklaştırmak için tohumları 2–4 gün suda tutulur ve süzüntü her sabah aç karnına içilir; Ankara’da (Yazıbeyi) *Allium sativum* L. (Sarımsak) soğanı solucanları uzaklaştırmak için 1-2 tane yutulur; Ankara’da (Aydın, Güvenç, Ahır ve Kınık) *Cucurbita pepo* L. (Kestane kabağı, Sakız kabağı) aç karnına yaklaşık 1 kg çekirdekleri yutulur (Sezik ve ark., 2001). Malatya ilinde doğal olarak yetişen *Pelargonium endlicherianum* Fenzl (Zöhrecan) bitkisinin yapraklarının veya çiçeklerinin infüzyonu veya bu kısımları çiğ halde dahili olarak ve *Berberis vulgaris* L. (Karamuk) meyvesi çiğ dahili olarak geleneksel halk tıbbında bağırsak kurtlarına karşı kullanılır (Tetik ve ark., 2013). Karaman ilinin Ermenek ve Ardiçkaya bölgelerinde *Pinus nigra* Arn. Ssp. *pallasiana* (çam pisesi) katranı ineklerde solucanlara karşı ağızdan verilir. Aynı ilin Adaköy bölgesinde *Allium sativum* L. (sarımsak) soğanı bağırsak kurtları için kullanılır (Yeşilada ve ark., 1995). Yozgat Çağlayan köyünde *Urtica dioica* L. (Isırgan) tüm kısımlarının

dekoksasyonu (ay gibi içilir) parazitlere karşı kullanılır (Özudoğru ve ark., 2011).

Batı Anadolu'da Kütahya (Domanıç ve ukurca) ilinde halk ilaçları olarak kullanılan *Jasminum fruticans* L. (Öküzgözü) hayvanlarda paraziter hastalıklara karşı harici olarak, taze kesilmiş bir dalın ucundan gelen öz suyu ateşte ısıtılır ve uygulanır (Honda et al., 1996). İzmir'de antelmintik etki için *Juglans regia* L. (Ceviz) yapraklarının dekoksasyonu 6-7 gün boyunca günde 2-3 kez bir çay bardağı kadar içilerek; *Thymus vulgaris* L. (kekik) toprak üstü bölümlerinin dekoksasyonu 5 gün boyunca günde 2-3 çay bardağı içilerek; *Orchis* sp. L (Salep) yumru kökünün dekoksasyonu 3-5 gün boyunca günde 3-4 kez bir çay bardağı içilerek; *Oxalis acetosella* L. (Ekşiyonca) yapraklarının infüzyonu 6-7 gün boyunca sıcak olarak günde iki kez bir çay bardağı kadar içilerek; *Cynodon dactylon* L. (Ayrık otu) köklerinin ve *Rumex patientia* L. (labada) yapraklarının dekoksasyonu 5-7 gün boyunca günde 2-3 kez bir çay bardağı içilerek; *Frangul alnus* Miller. (Barut ağacı) gövde kabuğunun dekoksasyonu 5 gün boyunca yemekten önce günde iki kez bir çay bardağı kadar içilerek; *Ruta graveolens* L. (Sedef otu) toprak üstü bölümlerinin infüzyonu 5-6 gün boyunca günde 3 kez bir çay bardağı kadar içilerek kullanılır (Ugulu ve ark., 2009). Manisa Sarıgöl bölgesinde antelmintik etki için *Origanum vulgare* L. (Kaya kekiği, Taş kekiği, Yayla kekiği) toprak üstü kısımları veya çiçeklerinin infüzyonu 2 hafta boyunca günde 2-3 kez bir bardak içilir; *Ammi visnaga* L. (Dişotu, Kürdan otu, Maydanoz otu, Maydanoz ieği, Hıltan, Hıltan otu) iekli dalının infüzyonu, 1-2 hafta boyunca günde 3 kez 1 çay bardağı kullanılır (Sargın ve ark., 2015). Alaşehir ve çevresinde bağırsak

parazitlerine etkili *Artemisia absinthium* L. (Karhan, Garhan, Karhan otu, Karahan, Karahan otu, Pamucak, Acı pelin) yapraklarının dekoksasyonu 3-4 hafta boyunca günde 3 kez bir çay bardağı içilir (Sargın ve ark., 2013).

Türkiye'nin Orta ve Batı Karadeniz bölgelerinde, antelmintik etki için Bolu'da (Seben ve Çeltikdere) yetişen *Allium sativum* L. (Sarımsak) solucanlara karşı süt ile dövülüp ağızdan alınarak ve Sinop'ta (Merkez ve Sazlı) yetişen *Pinus nigra* Arn. ssp. *pallasiana* (Karaçam sakızı, Çam kozalağı) meyvesinin dekoksasyonu dahili olarak kullanılır (Fujita ve ark.,1995). Zonguldak Çaycuma ve Gökçehatipler bölgelerinde yetişen *Zea mays* L. (Mısır) tanelerinin kuru beyaz fasulye ile birlikte pişirilmesi ve ağızdan alınmasının bağırsak kurtlarına karşı etkili olduğu bildirilmektedir (Yeşilada ve ark., 1999). Yeşilirmak Deltası (Samsun) Türkiye'nin ikinci büyük delta ovasıdır. Deltanın farklı habitatlarında dağıtılan bitkiler arasında, tıbbi açıdan önemli türler ve bunların tıbbi kullanımları mevcuttur. *Allium scorodoprasum* L. subsp. *jajlae* (Vved.) Stearn (Karga sarmısağı) bitkisinin soğanı, *Eryngium maritimum* L. (Kum boğadiken) bitkisinin gövde ve yaprak bölümleri, *Cota tinctoria* (L.) J. Gay ex fuss. var. *tinctoria* (Boyacı papatyası) bitkisinin uç bölümleri (başcık), *Inula helenium* L. subsp. *orgyalis* (Boiss.) Grierson (Koca andızotu) bitkisinin toprak üstü ve kök kısımları, *Agrostemma githago* L. (Buğday karamuğu) bitkisinin tohumları, *Juglans regia* L. (Ceviz) bitkisinin yaprakları ve *Portulaca oleracea* L. (Semizotu) bitkisinin toprak üstü bölümleri antelmintik olarak kullanılır (Mumcu ve Korkmaz, 2017). Doğu Karadeniz bölgesinin bazı illerinde (Trabzon, Giresun, Ordu Rize Artvin Gümüşhane,

Bayburt) yapılan bir çalışmada, *Cerationa siliqua* (keçiboynuzu) meyvelerinin dekoksasyonu bağırsak parazitleri için kullanıldığı bildirilmiştir (Toksoy ve ark., 2010).

Marmara Bölgesi'nin kuzeybatısındaki Balıkesir ilinde bulunan Kapıdağ Yarımadası *Cucurbita moshata* (Lam.) Poir. (Bal kabağı) çekirdekleri, *Allium sativum* L. (Sarımsak) tüm kısımları bağırsak kurtlarına karşı kullanılır (Uysal ve ark., 2010). Edremit Körfezi yöre halkı tarafından tıbbi amaçla kullanılan bitkiler arasında *Euphorbia myrsinites* L. (Sütleşen) bitkisinin toprak üstü kısımları taze olarak ağızdan hayvanların bağırsak kurtları için kullanılır (Polat ve Satıl, 2012). Kırklareli Vize ilçesinde yetişen geleneksel halk tıbbında antelmintik etkileri için *Thymus longicaulis* C. Presl subsp. *longicaulis* var. *subisophyllus* (Borbas) Jalas (Keklikotu, Kekikotu, Kekik, Kekikçayı) toprak üstü kısmının dekoksasyonu 1-2 hafta boyunca günde iki kez bir çay bardağı ve *Helleborus orientalis* Lam. (Karacaotu, karaot, kocaot) (Vize) kökünün dekoksasyonu 10 gün boyunca günde iki kez 4-5 çay bardağı içilir. Demirköy bölgesinde *Sambucus nigra* L. (Mürver, Mürver çiçeği, Mülver, Mürver ağacı) kabuğunun dekoksasyonu 10 gün boyunca günde iki kez 4-5 çay bardağı içilir. Merkezinde yetişen *Hyoscyamus niger* L. (Tatala, tatula, tütüzlemeotu, dişotu) meyvelerinin kaynatılıp (haricen) buhar banyosu, *Alnus glutinosa* (L.) Gaertner subsp. *glutinosa* (Kızılağaç, Ela, Boya ağacı) kabuğunun dekoksasyonu dahili olarak kullanılır (Kültür, 2007). Bilecik Bözüyük'te yetişen antelmintik etkili bitkilerden *Punica granatum* L. (Nar) kök, kök kabuğu, çekirdek, yaprak bölümlerinin infüzyonu dahili ve *Allium sativum* L. (Sarımsak) soğanı taze olarak tüketilir (Güler ve ark., 2015).

Tablo 1. Antelmintik aktivitesi belirlenen bitkiler

Bitki	Aile	Yöre ismi	Bitki bölümü	Kullanım şekli	Bölge	Kaynakça
<i>Malva neglecta</i>	Malvaceae	Tolk	Toprak üstü bölümleri	Dekoksiyon, dahili	Hakkâri (Yüksekova)	Bulut ve ark., 2016
<i>Pelargonium quercetorum</i> Agnew	Geraniaceae	Tolk	Kök	İnfüzyon	Hakkâri (Geçitli)	Kaval ve ark., 2014
<i>Juglans regia</i> L.	Juglandaceae	Ceviz	Yaprak	Dekoksiyon	Elazığ (Yazıkonak, Yurtbaşı)	Çakırcıoğlu ve ark., 2010
<i>Tragopogon pterocarpus</i>	Asteraceae	Yemlik		-		
<i>Cucurbita pepo</i> L.	Cucurbitaceae	Kabak	Çekirdek	Dahili	Erzurum (Oltu ve İriağaç), Erzincan (Merkez, Bayırbağ)	Sezik ve ark., 1997
<i>Juniperus oxycedrus</i> L.	Cupressaceae	Dikenli ardiç, Çırtı	Katranı	Harici	Erzurum (Uzundere ve Sapaca)	
<i>Plantago lanceolata</i> L.	Plantaginaceae	Mambel	Yaprak	Toz veya özsuyu, harici	Van (Güzelkonak)	Tabata ve ark., 1994
<i>Rheum ribes</i> L.	Polygonaceae	Işgın	Kök	Dekoksiyon, dahili	Van (Gevaş ve Yanıkcaay)	
<i>Allium scorodoprassum</i> L. ssp. <i>rotundum</i> (L.) Stearn	Alliaceae	İt soğanı	Soğan, tohum	Taze, Dekoksiyon		
<i>Artemisia absinthium</i> L.	Asteraceae	Yavşan, Pire otu	Ot, çiçekli hal, yaprak	Dekoksiyon		
<i>Rheum ribes</i> L.	Polygonaceae	Işgın	Yaprak sapı, filiz, kök	Toz, Taze, dekoksiyon		
<i>Cota tinctoria</i> (L.) J. Gay ex Guss. var. <i>tinctoria</i>	Asteraceae	Sarıpatıya	Uç kısımları	İnfüzyon		
<i>Thymus migranicus</i> Klokov & Des.-Shost.						
<i>Thymus praecox</i> Opiz. subsp. <i>grossheimii</i> (Ronniger) Jalas	Lamiaceae	Kekik	Ot	İnfüzyon		
<i>Thymus transcasicus</i> Ronniger						
<i>Thymus fallax</i> Fisch. & C.A. Mey.	Lamiaceae	Kekik	Ot	Dekoksiyon, infüzyon	İğdır	Öztürk ve ark., 2018

Bitki	Aile	Yöre ismi	Bitki bölümü	Kullanım şekli	Bölge	Kaynakça
<i>Thymus kotschyanus</i> Boiss. & Hohen. subsp. <i>kotschyanus</i>	Caryophyllaceae	Karamuk	Tohum	İnfüzyon, dahili		
<i>Agrostemma githago</i> L.	Liliaceae	Dağ sarımsağı	Bulbil (soğan şeklindeki tonuruk)	Taze, dahili		
<i>Allium macrochaetum</i> Boiss. et Hausskn. subsp. <i>tuncelianum</i> Kollmann	Liliaceae	İt soğanı	Soğan	Taze veya kurutulmuş, dahili		
<i>Allium scorodoprassum</i> L. subsp. <i>rotundum</i> (L.) Stearn	Asteraceae	Boyacı papatyası	Uç kısımları	İnfüzyon, dahili		
<i>Anthemis tinctoria</i> L. var. <i>tinctoria</i>	Asteraceae	Pelin	Ot	İnfüzyon, dahili		
<i>Artemisia abrotanum</i> L.	Asteraceae	Pelin	Ot	Dekoksiyon		
<i>Artemisia absinthium</i> L.	Euphorbiaceae	Sütlüyen	Lateksi (bitki sütü)	Dahili		
<i>Euphorbia nicaensis</i> All. subsp. <i>lasiocarpa</i> Boiss.	Asteraceae	Andız otu	Ot, kök	İnfüzyon, dahili		
<i>Inula helenium</i> L. <i>pseudohelenium</i> Grierson	Juglandaceae	Ceviz	Yaprak	Dekoksiyon ve bulhanı		
<i>Juglans regia</i> L.	Ranunculaceae	Çörekotu	Tohum	Dahili		
<i>Nigella sativa</i> L.	Portulacaceae	Semizotu	Ot	Dekoksiyon, dahili		
<i>Portulaca oleracea</i> L.	Polygonaceae	Işgın	Kök, filiz	Dekoksiyon, öğütülmüş, dahili		
<i>Rheum ribes</i> L.	Hypericaceae	Kantaron, Binbirdelik	Çiçek, yaprak	Dekoksiyon, dahili	Elazığ (Sivrice)	Çakılcıoğlu ve Türkoğlu, 2010
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Compositae	Yemlik	Yaprak	Taze	Erzurum (Ilıca)	Özgen ve ark., 2012
<i>Tragopogon aureus</i> Boiss.	Apiaceae	Bijberhik	Toprak üstü bölümleri, meyve, yaprak	Kaynatma, lapa, haricen	Van (Çatak)	Mükemre ve ark., 2015
<i>Malabaila lasiocarpa</i> Boiss.	Papaveraceae	Gelineli	Kök	Dekoksiyon	İsparta (Eğirdir)	Tuzlacı ve Erol, 1999
<i>Papaver rhoeas</i> L.						

Bitki	Aile	Yöre ismi	Bitki bölümü	Kullanım şekli	Bölge	Kaynakça
<i>Mentha longifolia</i> L. Hudson	Labiatae	Yarpuz	Bitki	Dekoksiyon, taze	Toros dağları	Yeşilada ve ark., 1993
<i>Juniperus drupacea</i> Labill.	Cupressaceae	Andız	Meyve	Ezilmiş, kaynatma, dahili		
<i>Allium sativum</i> L.	Liliaceae	Sarımsak	Soğan	Çiğ veya pısmış		
<i>Cucurbita maxima</i>	Cucurbitaceae	Kabak	Çiğ tohum	Yenir		
<i>Erica manipuiflora</i> Salisb	Ericaceae	Püren	Çiçek	İnfüzyon, dahili		
<i>Morus alba</i> L.	Moraceae	Beyaz dut	Yaprak	Dekoksiyon		
<i>Morus rubra</i> L.	Moraceae	Ekşi dut	Meyve	Yenir	Antakya	Güzel ve ark., 2015
<i>Prunus persica</i> L. BATSCH	Rosaceae	Şeftali	Teze yaprak	Çiğneme ve yutma		
<i>Rosa canina</i> L.	Rosaceae	Kuşburnu	Çiçek, meyve	Dekoksiyon, dahili		
<i>Portula oleracea</i>	Portulacaceae	Semizotu	Gövde	-	Kahramanmaraş	Karaman ve Kocabaş, 2001
<i>Pelargonium endlicherianum</i>	Geraniaceae	Solucanotu	Yaprak, çiçek	-		
<i>Pelargonium endlicherianum</i> Fenzl	Geraniaceae	Solucanotu	Kök	Dekoksiyon, taze, dahili	Kayseri (Develi), Kale, Küyükkünye) Ankara (Yassören, Sarıayak, Sarılar, Soğukeak, İmrendi, Güvenç, Örencik, Balakayı, Emirgazi, Fethiye, Kimik, Çubuk, Balı Peçenek) Ankara (Yazıbeyi)	
<i>Cicer arietinum</i> L.	Fabaceae	Nohut	Tohum	2-4 gün suda beklet, Dahili		Sezik ve ark., 2001
<i>Allium sativum</i> L.	Liliaceae	Sarımsak	Soğan	1-2 adet yutulur		
<i>Cucurbita pepo</i> L.	Cucurbitaceae	Kestane kabağı, Sakız kabağı	Tohum	Dahili	Ankara (Aydın, Güvenç, Ahır ve Kimik)	
<i>Pelargonium Endlicherianum</i> Fenzl	Geraniaceae	Zöhrecan	Yaprak, çiçek	İnfüzyon, taze, dahili	Malatya	Tetik ve ark., 2013
<i>Berberis vulgaris</i> L.	Berberidaceae	Karamuk	Çiğ meyve	Dahili		
<i>Citrullus lanatus</i> (thumb.) Matsum et Nakai	Cucurbitaceae	Karpuz	Meyvesi	-	Kahramanmaraş	Yeşilada ve ark., 1995
<i>Allium sativum</i> L.	Liliaceae	Sarımsak	Soğan	Dahili	Karaman (Adaköy)	

Bitki	Aile	Yöre ismi	Bitki bölümü	Kullanım şekli	Bölge	Kaynakça
<i>Pinus nigra</i> Am. Ssp. <i>Pallasiana</i>	Pinaceae	Çam pisesi	Katranı	İnekler için, Dahili	Karaman (Ermeneke, Ardıçkaya)	
<i>Urtica dioica</i> L.	Urticaceae	Isırgan	Bitki	Dekoksiyon, dahili	Yozgat (Çağlayan)	Özüdoğru ve ark., 2011
<i>Jasminum fruticans</i> L.	Oleaceae	Öküzgözü	-	Hariçi, taze kesilmiş dalın ucundan gelen sıvı ateşte ısıtılır ve uygulanır	Kütahya (Domaniç ve Çukurca)	Honda ve ark., 1996
<i>Juglans regia</i> L.	Juglandaceae	Ceviz	Yaprak	Dekoksiyon		
<i>Thymus vulgaris</i> L.	Lamiaceae	Kekik	Toprak üstü bölümlerinin	Dekoksiyon,		
<i>Orchis</i> sp. L.	Orchidaceae	Salep	Yumru kök	Dekoksiyon,		
<i>Oxalis acetosella</i> L.	Oxalidaceae	Eksiyonca	Yaprak	İnfüzyon		
<i>Cynodon dactylon</i> L.	Poaceae	Ayrık otu	Kök	Dekoksiyon		
<i>Rumex patenita</i> L.	Polygonaceae	Labada	Yaprak	Dekoksiyon		
<i>Frangul alnus</i> Millier.	Rhamnaceae	Barut ağacı	Gövde kabuğu	Dekoksiyon		
<i>Ruta graveolens</i> L.	Rutaceae	Sedef otu	Toprak üstü bölümleri	İnfüzyon		
<i>Origanum vulgare</i> L.	Lamiaceae	Kaya kekigi, Taş kekigi, Yayla kekigi	Toprak üstü bölümleri, çiçekleri,	Losyonu, ezmesi, infüzyon, saç banyosu, gargara		
<i>Ammi visnaga</i> L.	Apiaceae	Dişotu, Kürdan otu, Maydanoz otu, Maydanoz çiçeği, Hıltañ, Hıltañ otu	Çiçekli dalı	İnfüzyon, dahili	Manisa (Sarıgöl)	Sargın ve ark., 2015
<i>Artemisia absinthium</i> L.	Asteraceae	Karhan, Garhan, Karhan otu, Karahan, Karahan otu.	Yaprak	Dekoksiyon	Manisa (Alaşehir)	Sargın ve ark., 2013

Bitki	Aile	Yöre ismi	Bitki bölümü	Kullanım şekli	Bölge	Kaynakça
		Pamucak, Acı pelin				
<i>Allium sativum</i> L.	Liliaceae	Sarımsak	Soğan	Süt ile dövülerek, dahili	Bolu (Seben ve Çeltikdere)	
<i>Pinus nigra</i> Arn ssp. <i>pallasiana</i>	Pinaceae	Karaçam sakızı, Çam kozalağı	Meyvesi	Dekoksiyon, dahili	Sinop (Merkez ve Sazlı)	Fujita ve ark., 1995
<i>Zea mays</i> L.	Poaceae	Mısır	Tane	Kuru beyaz fasulye ile birlikte pişirilmesi, ağızdan	Zonguldak (Çaycuma ve Gökçehatipler)	Yeşilada ve ark., 1999
<i>Allium scorodoprasum</i> L. subsp. <i>jajlae</i> (Vved.) stearn	Amaryllidaceae	Karga sarımsağı	Soğan	-		
<i>Eryngium maritimum</i> L.	Apiaceae	Kum boğadikeni	Gövde, yaprak	-		
<i>Cota tinctoria</i> (L.) J. Gay ex füss. var. <i>tinctoria</i>	Asteraceae	Boyacı papatyası	Uç kısımları	-		
<i>Inula helenium</i> L. subsp. <i>orgyalis</i> (Boiss.) Grierson	Asteraceae	Koca andızotu	Toprak üstü ve kök bölümleri	-		
<i>Agrostemma githago</i> L.	Caryophyllaceae	Buğday karamuğu	Tohum	-		
<i>Juglans regia</i> L.	Juglandaceae	Ceviz	Yaprak	-		
<i>Portulaca oleracea</i> L.	Portulacaceae	Semizotu	Toprak üstü bölümleri	-		
<i>Cerastion siliqua</i>	Fabaceae	Keçiboynuzu	Meyve	Dekoksiyon	Trabzon, Giresun, Ordu, Rize, Artvin, Bayburt, Gümüşhane	Toksoy ve ark., 2010
<i>Cucurbita moshata</i> (L.) Poir.	Cucurbitaceae	Bal kabığı	Çekirdek	-	Balıkesir (Kapıdağ Yarımadası)	Uysal ve ark., 2010
<i>Allium sativum</i> L.	Liliaceae	Sarımsak	Tüm bölümleri	-		
<i>Hyoscyamus niger</i> L.	Solanaceae	Tatula, Tatula, Tütüzlemeotu, Dişotu	Meyve	Kaynatma, buhar banyosu, haricen	Kırklareli (Merkez)	Kültür, 2007

Bitki	Aile	Yöre ismi	Bitki bölümü	Kullanım şekli	Bölge	Kaynakça
<i>Alnus glutinosa</i> (L.) Gaertner subsp. <i>glutinosa</i>	Betulaceae	Kızılgaç, Ela, Boya ağacı	Kabuk	Dekoksiyon, dahili		
<i>Thymus longicaulis</i> C. Presl subsp. <i>longicaulis</i> var. <i>subisophyllus</i> (Borbás) Jalas	Labiatae	Kekik, Keklikotu, Kekikotu	Toprak üstü bölümleri	Dekoksiyon, dahili	Kırklareli (Vize)	
<i>Helleborus orientalis</i> Lam.	Ranunculaceae	Karacaotu, Karaot, Kocaot	Kök	Dekoksiyon, dahili		
<i>Sambucus nigra</i> L.	Caprifoliaceae	Mürver, Mürver çiçeği, Mülver, Mürver ağacı	Kabuk	Dekoksiyon, dahili	Kırklareli (Demirköy)	
<i>Punica granatum</i> L.	Punicaceae	Nar	Kök, kök kabağı, çekirdeği, yaprak	İnfüzyon, dahili	Bilecik (Bözüyük)	Güler ve ark., 2015
<i>Allium sativum</i> L.	Liliaceae	Sarımsak	Soğan	Taze yenir		
<i>Euphorbia myrsinites</i> L.	Euphorbiaceae	Sütlegen, Balık otu	Toprak üstü bölümleri	Taze, dahili	Edremit Körfezi	Polat ve Satıl, 2012

2. ANTELMİNTİK AKTİVİTESİ DOĞRULANAN BİTKİLER

Halk arasında antihelmintik özelliklerinden dolayı kullanılan bitkilerin antelmintik aktivitelerini incelemek için birçok çalışma yapılmıştır (Ayaz ve ark., 2008; Kozan ve ark., 2006). Antelmintik aktiviteleri doğrulanan bitkiler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Halk arasında kullanılan *Jasminum fruticans* L. (dal), *Mentha longifolia* L. (bitki) ve *Pinus nigra* spp. (meyve) hem etanolik hem sulu ekstreleri, *Zea may* L. (tohum) sulu ve *Citrillus lanatus* (tohum), *Juniperus drupacea* (meyve), *Juniperus oxycedrus* L. (meyve ve yapraklar) ve *Plantago lanceolata* L. (yaprak) etanolik ekstreleri, farelerde bulunan kılkurtları, *Syphacia obvelata* ve *Aspicularis tetraptera* karşı önemli antelmintik aktivite göstermiştir (Kozan ve ark., 2006). *Polygonum cognatum* Meissn. (solucanotu, madımak) bitkisinin toprak üstü bölümlerinin metanolik ekstresi farelerde doğal enfekte bulunan *Syphacia obvelata* (%66,8) ve *Aspicularis tetraptera* (%73,4) yumurtalarının sayısını azalttığı bulunmuştur (Dereli ve ark., 2018). Diğer bir çalışmada, *Plantago major* L. (sinirotu) bitkisinin yapraklarının metanolik (%27,62) ve sulu (%39,25) ekstreleri *Aspicularis tetraptera* ile doğal enfekte farelerde antelmintik aktivite göstermiştir (Turel ve ark., 2013). *Nigella sativa* (Çörek otu) yağının *Aspicularis tetraptera* ve *Hymenolepis nana* üzerindeki antiparazitik etkisini araştırıldığı çalışmada, *Nigella sativa* yağı hem *Aspicularis tetraptera* hem de yumurtalarını azaltmıştır. Çörek otu yağının antiparazitik etkisi, uyarıcı bağışıklık sistemi ile ilgili olduğu belirtilmiştir (Ayaz ve ark., 2007).

Vicia pannonica Crantz. var. *purpurascens*'in (Macar fiği) *in vitro* antelmintik etkilerinin değerlendirildiği çalışmada, bitkinin yaprak ve çiçekleri içeren toprak üstü bölümlerinin metanol, n-hekzan, kloroform, aseton ve sulu ekstreleri *trikostrongilus* larvalarına uygulanmış ve bütün ekstrelerin %100 etkili olduğu gözlenmiştir (Kozan ve ark., 2013). *Pelargonium endlicherianum* Fenzl. *in vitro* antelmintik etkilerinin araştırıldığı çalışmada, köklerinden hazırlanan n-hekzan, etilasetat ve metanol ekstrelerin *Haemonchus contortus*'un yumurta, larva ve yetişkinleri üzerinde önemli bir antelmintik aktivite göstermiştir. Ancak, sonuçlar metanolik ekstrenin diğer ekstrelere göre daha yüksek ovicidal ve larvacidal etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Bitkinin tanen içeriğinin antelmintik aktiviteden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (Kozan ve ark., 2016).

Türkiye'de yetişen *Verbascum* türleri arasında *Verbascum lasianthum*, *Verbascum latisepalum*, *Verbascum mucronatum* ve *Verbascum salviifolium*'dan elde edilen metanolik ekstreler, farelerde *Aspiculuris tetraptera*'ya karşı önemli antelmintik etkinlik göstermiştir. Ayrıca, *Verbascum dudleyanum* ve *Verbascum pterocalycinum* var. *mutense* etkili bulunmuştur (Kozan ve ark., 2011). Sıçanlarda *Artemisia vulgaris* ve *Artemisia absinthium*'un trichinellosis (*Trichinella spiralis*) karşı etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, hastalığın enteral (erişkin) evresinde trikinoskopi ve suni sindirim sonuçları, bitkilerin toprak üstü kısımlarının metanolik ekstrelerinin larva oranını sırasıyla dilde %75,6 ve %63,5, diyaframda %53,4 ve %37,7, kuadrisepslerde %67,8 ve %46,2, ön-arka kol kaslarında %66,7 ve %60,5 oranında azalttığını göstermiştir. Ayrıca, parenteral (kapsüllü larvalar) fazda *Artemisia*

vulgaris ve *Artemisia absinthium* ekstreleri sırasıyla larva oranını dilde %66,4 ve %59,9, diyaframda %57,4 ve %50,0, kuadrisepste %47,6 ve 43,7 ve ön-arka kol kaslarında %60,2 ve %46,4 oranında azaltmıştır. Antikor analizi, *Artemisia vulgaris*'in parazitin enteral ve parenteral fazları boyunca antikor yanıtını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Caner ve ark., 2008). Başka bir çalışmada, *Artemisia absinthium* yağı kedilerde *Toxocara cati*'ye karşı antiparaziter etkinlik göstermiştir (Yıldız ve ark., 2011). *Cucurbita maxima*'nın (Kabak çekirdeği) farelerde doğal parazit olan *Aspiculuris tetraptera*'ya karşı antelmintik etkisinin araştırıldığı çalışmada, kabak çekirdeğinin su veya etanol ekstreleri ve ivermektinin sırasıyla %81, %85 ve %91 oranında etkin olduğu gösterilmiştir (Ayaz ve ark., 2015). Aynı parazite karşı sarımsağın (*Allium sativum* L.) taze ezilmiş homojenatı yüksek oranda antiparaziter etkinlik göstermiştir (Ayaz ve ark., 2008).

Tablo 2. Antelmintik aktivitesi doğrulanmış bitkiler

Bitki	Aile	Bölüm	Ekstre	Test	Parazit	Konak	Kaynakça
<i>Pelargonium endlicherianum</i> Fenzl.	Geraniaceae	Kök	Metanol, n-hekzan, etil asetat	YMIT, YÇT, LGT	<i>Haemonchus contortus</i>	-	Kozan ve ark., 2016
<i>Vicia pannonica</i> Crantz. var. <i>purpurascens</i> (DC) Ser.	Fabaceae	Toprak üstü bölümleri	Metanol, n-hekzan, kloroform, aseton, su	LMT	<i>Trichostrongylus</i>	-	Kozan ve ark., 2013
<i>Plantago major</i> L.	Plantaginaceae	Yaprak	Metanol, Sulu	FT	<i>Aspicularis tetraptera</i>	Fare	Turel ve ark., 2013
<i>Nigella sativa</i> L.	Ranunculaceae	Kuru meyve	Esansiyel yağ	SBY, FT	<i>Aspicularis tetraptera</i> , <i>Hymenolepis nana</i>	Fare	Ayaz ve ark., 2007
<i>Artemisia vulgaris</i>	Asteraceae	Toprak üstü bölümleri	Metanol	-	<i>Trichinella spiralis</i>	Sıçan	Caner ve ark., 2008
<i>Allium sativum</i> L.	Liliaceae	Soğan	Özsu	SBY, FT	<i>Aspicularis tetraptera</i>	Fare	Ayaz ve ark., 2008
<i>Artemisia absinthium</i>	Asteraceae	Çiçek	Yağı	LGT, FT	<i>Toxocara cati</i>	Kedi	Yıldız ve ark., 2011
<i>Cucurbita maxima</i>	Cucurbitaceae	Tohumları	Etanol, Sulu	SBY, FT	<i>Aspicularis tetraptera</i>	Fare	Ayaz ve ark., 2015
<i>Jasminum fruticans</i> L.	Oleaceae	Dal					
<i>Mentha longifolia</i> L.	Lamiaceae	Bitki	Etanol, Su				
<i>Pinus nigra</i> ssp. <i>pallasiana</i> (Lamb.) Richt.	Pinaceae	Meyve		SBY, FT	<i>Kalkurdu</i> , <i>Syphacia obvelata</i> , <i>Aspicularis tetraptera</i>	Fare	Kozan ve ark., 2006
<i>Zea mays</i> L.	Poaceae	Tohum	Sulu				
<i>Juniperus drupacea</i> Labill.	Cupressaceae	Meyve	Etanol				

Bitki	Aile	Bölüm	Ekstre	Test	Parazit	Konak	Kaynakça
<i>Citrillus lanatus</i> (Thunb.) Matsum.	Cucurbitaceae	Tohum					
<i>Juniperus oxycedrus</i> L.	Cupressaceae	Meyve, Yaprak					
<i>Plantago lanceolata</i> L.	Plantaginaceae	Yaprak					
<i>Polygonum cognatum</i> Meissn.	Polygonaceae	Toprak üstü bölümleri	Metanol	SBY, FT	<i>Syphacia obvelata</i> , <i>Aspicularis tetraptera</i>	Fare	Dereli ve ark., 2018
<i>Verbascum lasianthum</i> Boiss.	Scrophulariaceae	Çiçek	Metanol	FT	<i>Aspicularis tetraptera</i>	Fare	Kozan ve ark., 2011
<i>Verbascum latiseptalum</i> Hub.-Mor.		Toprak üstü bölüm					
<i>Verbascum mucronatum</i> Lam.		Çiçek					
<i>Verbascum salviifolium</i> Boiss.		Toprak üstü bölüm					
<i>V. dudleyanum</i> (Hub.-Mor.) Hub.-Mor.		Toprak üstü bölüm					
<i>V. pterocalycinum</i> var. mutense Hub.-Mor.		Çiçek					

YÇT = Yumurtadan Çıkma Testi, LDA = Larva Gelişme Testi, LMT = Larva Motilite Testi, YMIT = Yetişkin Motilite İnhibisyon Testi, FT= Flotasyon Tekniği, SBY = Selofan Bant Yöntemi.

SONUÇ

Türk halk tıbbında paraziter hastalıkları tedavi ettiği bildirilen bazı bitkilerin, yapılan çalışmalar ile çeşitli parazitlere karşı antelmintik aktiviteye sahip oldukları doğrulanmıştır. Antelmintik amaçlı halk tıbbında kullanılan bitkilerin tümünün bilimsel çalışmaları yapılarak antelmintik etkileri teyit edilmelidir. Böylece, Türk halk tıbbında kullanılan bitkiler etkili ve güvenli yeni antelmintik ajanların keşfini sağlayabilir.

KAYNAKÇA:

- 1- Altundag, E., & Ozturk, M. (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 19, 756-777.
- 2- Ayaz, E., Turel, I., Gul, A., & Yilmaz, O. (2008). Evaluation of the anthelmintic activity of garlic (*Allium sativum*) in mice naturally infected with *Aspiculuris tetraptera*. *Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery*, 3(2), 149-152.
- 3- Ayaz, E., Yilmaz, H., Ozbek, H., Tas, Z., & Orunc, O. (2007). The effect of *Nigella sativa* oil against *Aspiculuris tetraptera* and *Hymenolepis nana* in naturally infected mice. *Saudi Medical Journal*, 28(11), 1654-1657.
- 4- Bozan, B., Ozek, T., Kurkcuoglu, M., Kirimer, N. E., & Baser, K. H. C. (1999). The analysis of essential oil and headspace volatiles of the flowers of *Pelargonium endlicherianum* used as an anthelmintic in folk medicine. *Planta Medica*, 65(08), 781-782.
- 5- Bulut, G., Biçer, M., & Tuzlacı, E. (2016). The folk medicinal plants of Yüksekova (Hakkari-Turkey). *İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 46(2), 115-124.
- 6- Cakilcioglu, U., & Turkoglu, I. (2010). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Sivrice (Elazığ-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 132(1), 165-175.
- 7- Caner, A., Döşkaya, M., Değirmenci, A., Can, H., Baykan, Ş., Üner, A., & Gürüz, Y. (2008). Comparison of the effects of *Artemisia vulgaris* and *Artemisia absinthium* growing in western Anatolia against trichinellosis (*Trichinella spiralis*) in rats. *Experimental parasitology*, 119(1), 173-179.
- 8- Chagas, A. C. S., Vieira, L. S., Freitas, A. R., Araujo, M. R. A., Araujo-Filho, J. A., Araguaõ, W. R., & Navarro, A. M. C. (2008). Anthelmintic efficacy of neem (*Azadirachta indica* A. Juss) and the homeopathic product Fator Vermes1 in Morada Nova sheep. *Veterinary Parasitology*, 151, 68-73.

- 9- Çakılcıoğlu, U., Şengün, M. T., & Türkoğlu, İ. (2010). An ethnobotanical survey of medicinal plants of Yazıkonak and Yurtbaşı districts of Elazığ province, Turkey. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(7), 567-572.
- 10- Dash, G. K., Suresh, P., Sahu, S. K., Kar, D. M., Ganapaty, S., & Panda, S. B. (2002). Evaluation of *Evolvulus alsinoides* Linn. for anthelmintic and antimicrobial activities. *Journal of Natural Remedies*, 2(2), 182-185.
- 11- Dereli, F. T. G., Ilhan, M., Kozan, E., & Akkol, E. K. (2018). Effective eradication of pinworms (*Syphacia obvelata* and *Aspiculuris tetraptera*) with *Polygonum cognatum* Meissn. *Experimental Parasitology*, 196, 63-67
- 12- Fujita, T., Sezik, E., Tabata, M., Yesilada, E., Honda, G., Takeda, Y., Tanaka, T., Takaishi, Y., 1995. Traditional medicine in Turkey. VII. Folk medicine in middle and west Black Sea regions. *Economic Botany*, 49, 406-422.
- 13- Güler, B., Manav, E., & Uğurlu, E. (2015). Medicinal plants used by traditional healers in Bozüyük (Bilecik-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 173, 39-47
- 14- Güzel, Y., GüzelŐemme, M., & Miski, M. (2015). Ethnobotany of medicinal plants used in Antakya: a multicultural district in Hatay Province of Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 174, 118-152.
- 15- Honda, G., Yesilada, E., Tabata, M., Sezik, E., Fujita, T., Takeda, Y., Takaishi, Y., Tanaka, T., 1996. Traditional medicine in Turkey. VI. Folk medicine in Wets Anatolia: Afyon, Kutahya, Denizli, Mugla, Aydın Provinces. *Journal of Ethnopharmacology*, 53, 75-87.
- 16- Jaradat, N., Adwan, L., K'aibni, S., Shraim, N., & Zaid, A. N. (2016). Chemical composition, anthelmintic, antibacterial and antioxidant effects of *Thymus bovei* essential oil. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 418.
- 17- Karaman, S., & Kocabas, Y. Z. (2001). Traditional medicinal plants of K. Maras (Turkey). *The Sciences*, 1(3), 125-128.
- 18- Kaval, I., Behçet, L., & Cakilcioglu, U. (2014). Ethnobotanical study on medicinal plants in Geçitli and its surrounding (Hakkari-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 155(1), 171-184.

- 19- Kozan, E., Akkol, E. K., & Süntar, I. (2016). Potential anthelmintic activity of *Pelargonium endlicherianum* Fenzl. *Journal of Ethnopharmacology*, 187, 183-186.
- 20- Kozan, E., Anul, S. A., & Tatli, I. I. (2013). In vitro anthelmintic effect of *Vicia pannonica* var. *purpurascens* on trichostrongylosis in sheep. *Experimental parasitology*, 134(3), 299-303.
- 21- Kozan, E., Çankaya, I. T., Kahraman, C., Akkol, E. K., & Akdemir, Z. (2011). The in vivo anthelmintic efficacy of some *Verbascum* species growing in Turkey. *Experimental Parasitology*, 129(2), 211-214.
- 22- Kozan, E., Küpeli, E., & Yesilada, E. (2006). Evaluation of some plants used in Turkish folk medicine against parasitic infections for their in vivo anthelmintic activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 108(2), 211-216.
- 23- Kültür, S. (2007). Medicinal plants used in Kırklareli Province (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 111(2) 341-364
- 24- MacDonald, T. T., Spencer, J., Murch, S. H., Choy, M. Y., Venugopal, S., Bundy, D. A., & Cooper, E. S. (1994). Immunoepidemiology of intestinal helminthic infections. 3. Mucosal macrophages and cytokine production in the colon of children with *Trichuris trichiura* dysentery. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88(3), 265-268.
- 25- Mali, R. G., & Mehta, A. A. (2008). A review on anthelmintic plants. *Natural Product Radiance*, 7(5), 466-475
- 26- Mumcu, Ü., & Korkmaz, H. (2018). Ethnobotanical uses of alien and native plant species of Yeşilirmak Delta, Samsun, Turkey. *Acta Biologica Turcica*, 31(3), 102-113.
- 27- Mükemre, M., Behçet, L., & Çakılciöğlü, U. (2015). Ethnobotanical study on medicinal plants in villages of Çatak (Van-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 166, 361-374.
- 28- Öztürk, M., Altay, V., Altundağ, E., Ibadullayeva, S. J., Aslanipour, B., & Gönenç, T. M. (2018). Herbals in Iğdır (Turkey), Nakhchivan (Azerbaijan), and Tabriz (Iran). In *Plant and Human Health, Volume 1* (pp. 197-266). Springer, Cham.

- 29- Özgen, U., Kaya, Y., & Houghton, P. (2012). Folk medicines in the villages of Ilica District (Erzurum, Turkey). *Turkish Journal of Biology*, 36(1), 93-106.
- 30- Özüdoğru, B., Akaydın, G., Erik, S., & Yesilada, E. (2011). Inferences from an ethnobotanical field expedition in the selected locations of Sivas and Yozgat provinces (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 85-98.
- 31- Pink, R., Hudson, A., Mouriès, M. A., & Bendig, M. (2005). Opportunities and challenges in antiparasitic drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(9), 727.
- 32- Polat, R., & Satıl, F. (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir–Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 139(2), 626-641.
- 33- Sargin, S. A., Akçicek, E., & Selvi, S. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alaşehir (Manisa) in Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(3), 860-874.
- 34- Sargin, S. A., Selvi, S., & López, V. (2015). Ethnomedicinal plants of Sarigöl district (Manisa), Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 171, 64-84.
- 35- Sezik, E., Yesilada, E., Tabata, M., Honda, G., Takaishi, Y., Fujita, T., Tanaka, T., & Takeda, Y. (1997). Traditional medicine in Turkey. VIII. Folk medicine in East Anatolia: Erzurum, Erzincan, Ağrı, Kars, Iğdır Provinces. *Economic Botany*, 51, 195-211.
- 36- Sezik, E., Yesilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., & Tanaka, T. (2001). Traditional medicine in Turkey. X. Folk medicine in Central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 75, 95-115.
- 37- Shivkar, Y. M., & Kumar, V. L. (2003). Anthelmintic activity of latex of *Calotropis procera*. *Pharmaceutical Biology*, 41(4), 263-265.
- 38- Tabata, M., Sezik, E., Honda, G., Yesilada, E., Fukui, H., Goto, K., Ikeshiro, Y., (1994). Traditional medicine in Turkey. III. Folk medicine in East Anatolia, Van and Bitlis Provinces. *International Journal of Pharmacognosy*, 32, 3-12.
- 39- Temjenmongla, T., & Yadav, A. K. (2005). Anticestodal efficacy of folklore medicinal plants of Naga tribes in north-east India. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 2(2), 129-133.

- 40- Tetik, F., Civelek, S., & Cakilcioglu, U. (2013). Traditional uses of some medicinal plants in Malatya (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 146(1), 331-346.
- 41- Toksoy, D., Bayramoglu, M., & Hacisalihoglu, S. (2010). Usage and the economic potential of the medicinal plants in Eastern Black Sea Region of Turkey. *Journal of Environmental Biology*, 31(5), 623-628.
- 42- Turel, I., Ayaz, E., & Dinc, H. (2013). Anthelmintic Effect of *Plantago major* L. in mice Infected with *Aspiculuris tetraptera*. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 24(1), 15-17.
- 43- Tuzlacı, E., & Erol, M. K. (1999). Turkish folk medicinal plants. Part II: Eğirdir (Isparta). *Fitoterapia*, 70(6), 593-610.
- 44- Ugulu, I., Baslar, S., Yorek, N., & Dogan, Y. (2009). The investigation and quantitative ethnobotanical evaluation of medicinal plants used around Izmir province, Turkey. *Journal of Medicinal Plants Research*, 3(5), 345-367.
- 45- Uysal, İ., Onar, S., Karabacak, E., & Çelik, S. (2010). Ethnobotanical aspects of Kapıdağ Peninsula (Turkey). *Biological Diversity and Conservation*, 3(3), 15-22.
- 46- Yesilada, E., Honda, G., Sezik, E., Tabata, M., Goto, K., & Ikeshiro, Y., (1993). Traditional medicine in Turkey. IV. Folk medicine in the Mediteranean subdivision. *Journal of Ethnopharmacology*, 39, 31-38.
- 47- Yesilada, E., Sezik, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., & Tanaka, T., (1999). Traditional medicine in Turkey. IX. Folk medicine in North-west Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 64, 195-210.
- 48- Yeşilada, E., Honda, G., Sezik, E., Tabata, M., Fujita, T., Tanaka, T., & Takaishi, Y. (1995). Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. *Journal of Ethnopharmacology*, 46(3), 133-152.
- 49- Yıldız, K., Basalan, M., Duru, Ö., & Gökpınar, S. (2011). Antiparasitic efficiency of *Artemisia absinthium* on *Toxocara cati* in naturally infected cats. *Türkiye Parazitolojii Dergisi*, 35(1), 10-14.

BÖLÜM 14:

HAYVANSAL KAYNAKLI BESİNLERDE BİYOAKTİF BİLEŞENLER

Dr. Öğr. Üyesi A. Ezgi TELLİ¹

Dr. Öğr. Üyesi Nihat TELLİ²

¹ Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE, ezgiyilmaz@selcuk.edu.tr

² Konya Teknik Üniversitesi, Teknik Bilimler MYO, Gıda Teknolojisi Bölümü, Konya, TÜRKİYE, ntelli@ktun.edu.tr

GİRİŞ

Biyoaktif besin bileşenleri genel olarak besinlerin esansiyel bileşeni olmamakla birlikte besinlerde az miktarlarda bulunan, organizmadaki bazı metabolik olayların düzenlenmesi yoluyla sağlık açısından olumlu etkileri olan biyomoleküllerdir (Kris-Etherton ve ark 2002). Bu tanımlamada, kansinojenler ya da toksinler gibi zararlı etkileri olan biyoaktif maddelerin önemli bir çoğunluğu ayırt edilmektedir. Buradan yola çıkılarak biyoaktif maddelerin besin maddesi olmadığı kabul edilmektedir. Besin maddesi olarak nitelendirilmemelerine karşın besinlerde yer alan besleyici unsurlara nazaran fonksiyonları daha spesifik maddelerdir. Besin eksikliği kaynaklı ortaya çıkabilecek hastalıkların önlenmesinde direkt etkilerinden bahsedilememekte fakat hücrel bağışıklığın aktivasyonu gibi bu hastalıkların insidensini azaltıcı faktörlere etkili oldukları bilinmektedir (Khan ve ark 2013). Biyoaktif bileşenler olumlu etkileri (örn; enzim inhibitör ve indükleyici antioksidan, gen ekspresyonu, reseptör aktivite düzenleyici) sebebiyle besin ve sağlık ilişkisi bakımından önem arz etmekte (Khan ve ark 2013) ve besin endüstrisinde de gerek teknolojik (örn., antioksidanlar, ısı kaynaklı kirletici oluşumunun kontrolü, lipit oksidasyonunun sınırlandırılması ve antimikrobiyal aktivite) gerekse beslenme (örn., fonksiyonel besinlerin formülasyonu) kapsamında faydalanılabilecek çok sayıda yan üründen bahsedilebilmektedir (Fiore ve ark 2019).

Biyoaktif bileşenlerin etkisinin doza bağlı olarak değiştiği ifade edilmektedir. Bu bileşenlerin belli bir miktarda alınması faydalı olabiliyorken, belli bir miktarın üzerindeki tüketimin sağlık üzerine

bazı zararlı etkilere yol açabileceği ifade edilmektedir. Bunun yanısıra, bu bileşenlerin gıda intoleransına sahip ya da alerjik bireylerde zararlı etkisi olabileceği düşünülmektedir (Gilbert ve Şenyuva 2008).

Biyoaktif bileşenlerin bitkisel kaynaklı besinlerde daha yaygın bulunduğu ifade edilmektedir. (Khan ve ark 2013) Bununla birlikte, hayvansal kaynaklı besinlerde de önemli biyoaktif etkilere sahip bileşenler bulunmaktadır (Korhonen 2009, Decker 2010, Grienke 2014).

Et

Kasaplık hayvanlar ve kanatlı hayvanlardan elde edilen et, beslenmedeki yeri açısından olumlu ve olumsuz bazı özellikleri nedeniyle besinler arasında farklı bir kategoride değerlendirilmektedir. Kasaplık ve kanatlı hayvanların kaslarında bulunan bazı özel bileşenler (örn; demir, çinko, özellikle ruminantlarda bulunan konjuge linoleik asit-KLA, B vitamini) önemli biyoaktif maddeler olarak kabul edilmektedir (Jimenez-Colmenero ve ark 2001). Bunun yanı sıra, ette bulunan biyoaktif maddelerden bazıları da (örn; yüksek düzeyde doymuş yağ asidi, yüksek tuz, kolesterol, yağ ve kalori düzeyi) insan sağlığı açısından olumsuz etki gösterebilmektedir (Whitney ve Rolfes 2002).

Young ve ark (2013), ette bulunan biyoaktif maddelerin önemini şu şekilde açıklamıştır;

- I.Sarkopeni gibi kas erimesiyle karakterize hastalıkların önlenmesi
- II. Besin ve kalori alımını azaltarak metabolik sendromu engellemesi

III. Bağ dokudan sağlanan ACE (Asetil Kolin Esteraz) inhibitörü komponenti vasıtasıyla kan basıncı dengesinin sağlanması

IV. Et kökenli nükleotid ve nükleozidler vasıtasıyla bağırsak mikroflora ortamının korunması.

Bunun yanı sıra et, fitanik asit, KLA ve antioksidanlar açısından da önemli bir kaynak oluşturmaktadır.

Ruminantlarda rumende geręekleřen doymamış yağ asitlerinin biyohidrojenasyonu ile doymuş yağ asitleri oluşmaktadır. Domuz, kanatlı ve balıkta rumenin olmaması doymamış yağ asitlerinin miktarının daha fazla olmasının nedenidir. Doymuş yağ asitlerinin ette yüksek oranda bulunması, oksidatif dengenin azalmasına sebep olmaktadır (Bou ve ark 2009).

KLA, insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle son yıllarda giderek artan bir önem kazanmıştır. Doğal olarak süt ve süt ürünlerinde bulunmakla birlikte sığır kıymasından da ekstrakte edilen KLA, antikanser bileşeni olarak tanımlanmıştır (Ha ve ark 1987). Çok sayıda KLA izomeri tanımlanmış olmasına rağmen besinlerde birincil olarak bulunan KLA izomeri, *cis-9,trans-11* izomeridir. Bu izomer besinlerde bulunan KLA'ların %80-85'inden fazlasını oluşturmaktadır (Chin ve ark 1992). *cis-9,trans-11* KLA izomeri, besinlerde iki yolla oluşabilir. Birinci yol, rumen bakterileri tarafından geręekleřtirilen linoleik asitin stearik asite tam olmayan biyohidrojenasyonudur. İkinci yol ise, memeli dokularında geręekleřen *trans-11* vaksenik asitin (ruminant biyohidrojenasyonunun birincil ara maddesi) *delta-9* desaturasyonudur (Kay ve ark 2004).

Deniz Ürünleri

Dünya’da var olan biyolojik çeşitliliğin yaklaşık yarısını oluşturan deniz canlıları, biyoaktif element içeriği ve çeşitliliği açısından oldukça zengin bir rezervuar oluşturmaktadır (Kim ve Wijesekara 2010).

Deniz canlılarında bulunan biyoaktif elementleri biyokimyasal kökenine göre protein, lipit ve karbonhidrat olarak sınıflandırmak mümkündür.

Lipit kökenli biyoaktif elementlerden çoklu doymamış yağ asitlerinin (Polyunsaturated Fatty Acids, PUFAs) romatoid artritisten korunmada etkili olduğu gösterilmiştir (Grienke ve ark 2014). Grienke ve ark (2014), midyelerden ekstrakte edilen lipit kaynaklı biyoaktif maddelerden “Seatone” ve “Lyprinol” ticari isimlerine sahip bileşenlerin antienflamatuvar ve antiartritik besin destekleri olarak kullanıldıklarını belirtmişlerdir. Araştırmacılar, söz konusu hastalıkların tedavisinde geleneksel olarak kullanılan nonsteroid antienflamatuvar ilaçların şiddetli yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda, lipit kaynaklı bu biyoaktif maddelerin daha az yan etki göstermeleri nedeniyle alternatif tedavi seçeneği olarak düşünülebileceklerini ileri sürmüşlerdir.

Karbonhidrat kökenli biyoaktif maddelerin büyük çoğunluğu polisakkaritler tarafından oluşturulmaktadır. Bunun yanı sıra karbonhidratların polipeptidlerle yapmış oldukları glikopeptidler, immun sistemi düzenleyici etkiye sahiptir (Smital ve ark 1998). Xu ve ark (2008), glikoz monomerlerinden oluşan MP-I polisakkaritinin, lipit

peroksidasyonunu inhibe ederek antioksidan etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır.

Kabuklu deniz ürünleri ve balık gibi deniz canlıları, biyolojik yönden aktif azotlu bileşikler açısından oldukça zengindir. Söz konusu bileşenler, sağlamış oldukları potansiyel sağlık yararları sayesinde fonksiyonel besin bileşeni olarak kabul edilmektedir. Bu bileşenlerin, anti-hipertansiyon, antioksidan, anti-mikrobiyal, anti-koagülant, anti-diabetik, anti-karsinojenik, immun sistem uyarıcı, kalsiyum-bağlayıcı, hipokolesteremik ve iştah bastırma gibi etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Çizelge 1) (Murray ve FitzGerald 2007, Harnedy ve FitzGerald 2012, Ibanez ve ark 2012).

Deniz ürünlerinde bulunan aminoasitlerden bazıları (örn; histidin, lösin, tirozin, metiyonin, sistein) serbest radikal oluşumunu engellerken, bazı hidrofobik özellikte aminoasitler de (örn; prolin, hidroksiprolin) lipit peroksidasyonunu inhibe edici etki gösterebilmektedir (Sarmadi ve İsmail 2010). Bunun yanı sıra yapılan araştırmalarla (Zhang ve ark 2007, Stensvag 2008) balık, kabuklu ve yumuşakçalar gibi deniz canlılarında protein kökenli olmayan peptidlerin de biyoaktif etki gösterdikleri ortaya koyulmuştur. Protein kökenli olmayan bu peptidlerin en yaygın gözlemlenen biyoaktif etkilerinin antimikrobiyal etki olduğu ileri sürülmüştür.

Güneydoğu Asya ve Afrika kültürlerinde deniz ürünlerinin fermente edilerek tüketilmesi oldukça yaygındır. Biyoaktif peptidlerden bazıları da fermentasyon sürecinde gerçekleşen proteoliz veya hidroliz reaksiyonları neticesinde açığa çıkmaktadır (Grienke 2014).

Çizelge 1. Deniz Canlıları Kaynaklı Bazı Biyoaktif Peptidler ve Kökenleri (Harnedy ve FitzGerald 2012).

Genel İsimlendirme	Bilimsel İsimlendirme	Kaynağı	Biyolojik Aktivite
Morina	<i>Gadus morrhua</i>	Gövde	Antioksidan, ACE İnhibitörü
Ringa	<i>Clupea harengus</i>	Vücut geneli, baş, eşey bezleri	Antioksidan
Mezgit	<i>Johnius belengerii</i>	Deri, kemik, gövde	Antioksidan, kalsiyum bağlayıcı
Pollack	<i>Theragra chalcogramma</i>	Deri, gövde	ACE inhibitörü, Antioksidan, kalsiyum bağlayıcı
Karides	<i>Penaeus japonicus</i>	Kas	Antioksidan
İstiridyeye	<i>Crassostrea gigas</i>	Kas	Antimikrobiyal

Yukarıda bahsedilen deniz ürünleri kaynaklı biyoaktif maddelerin yararlı özellikleri vurgulanmıştır. Bununla birlikte akuatik ekosistemde bulunan deniz canlılarının bir kısmı zararlı etki gösteren toksik biyoaktif bileşenleri de içerebilmektedir (Anderson ve ark 2012). Örneğin midyelerin filtrasyon yoluyla sindirim sistemlerine aldıkları mikroalgler, toksik etki gösteren zararlı alg özleri (Harmful Algal Bloom, HAB) içerebilmektedir. Bu yolla besin zincirine dahil olarak insan tüketimine sunulan kabuklu deniz ürünleri besin kaynaklı zehirlenmelere neden olabilmektedir (Grienke ve ark 2014).

Süt

Süt ve süt ürünleri farklı hayvan türlerinden elde edilen, önemli fizyolojik fonksiyonlara sahip biyolojik aktif bileşenler yönünden oldukça zengin bir içeriktedir (Korhonen 2009, Hernández-Ledesma ve ark 2011, Telli ve Dogruer 2015). Sütte bulunan kazein ve serum proteinleri kaynaklı peptidler; opioid peptidler, antihipertansif peptidler, kazein fosfopeptidleri, α - ve β - laktorfinler ve albutensinin çeşitli biyoaktif etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (Shah 2000). Bu biyoaktif etkilerin de özellikle Tip II diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite gibi beslenmeyle ilişkisi yüksek düzeyde olan kronik hastalıklar üzerine olduğu dikkat çekmektedir. Gastrointestinal sistemde sindirim enzimlerinin etkisi, fermentasyon gibi yollarla biyoaktif bileşenlere dönüşen peptidlerin organizmada sindirim, endokrin, kardiyovasküler, immun ve sinir sistemine etki eden fonksiyonlara sahip olduğu ifade edilmektedir (Korhonen 2009).

Sütte bulunan lipid kaynaklı biyoaktif komponentler yağ asitleridir. Özellikle konjuge linoleik asidin kanser ve arterioskleroz üzerine inhibe edici etkisi bulunmaktadır. Sütün yanısıra, süttten elde edilen yoğurt, kefir ve kıymız gibi fermente süt ürünlerinin de sağlık üzerine çok sayıda olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. (Pariza, 1997; Schmelz & Merrill, 1997). Süt yağında fonksiyonel nitelikteki yağ asitlerinin olan Süt yağının içermiş olduğu yağ yanısıra membran lipitlerinin direkt etkisi veya parçalanma yoluyla açığa çıkan antimikrobiyal etkileri de bulunabilmektedir. Sfingolipitler ve bunların metabolitleri olan seramitler ve sfingozinlerin bazı patojenler üzerine bakterisidal etkileri olduğu ifade edilmektedir. Akalın ve ark

(2006) tarafından deney hayvanlarıyla yapılan bir çalışma, sfingolipit içeren diyetle beslenmenin kolon kanseri inhibisyonu, serum LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesi ve immun sistemin düzenlenmesi üzerine olumlu etkileri olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kısa zincirli bir yağ asitlerinden bütirik asit de, hücre büyümesi ve kolon kanserinin gerilemesi üzerine etkili olduğu ifade edilmektedir. Sütte ve süt ürünlerinde bulunan Dokosaheksaenoik asit (DHA), Eikosapentaenoik Asit (EPA) ve KLA, fosfolipitler gibi lipit kaynaklı bazı bileşenler de biyoaktif etkiye sahiptir (Arslaner ve Salık 2016). Sütte bulunan KLA, son yıllarda yaygın bir şekilde araştırma konusu olmaya başlamıştır. Hayvan deneylerinde kullanılan modellemelerde KLA ile ilgili elde edilen en yaygın bulgular karsinogenezis, Tip II diyabet, arterioskleroz ve immun sistem üzerinedir (Akalin ve ark 2006). Bunun yanısıra, hayvansal kaynaklı gıdalarda önemli besin unsurları olarak bulunan yağda çözünen vitaminler (A, D, E ve K) insan beslenmesinde önemli bir yere sahiptir. Vitamin A'nın öncül maddesi olan Provitamin A (β karoten), antioksidan ve tümör baskılanması gibi özelliklere sahiptir.

Yumurta

Hayvansal kaynaklı en önemli besin kaynaklarından olan yumurta yüksek biyolojik değeriyle sahip protein, yağda eriyen vitaminler, mineraller ve kolin gibi içeriklerinin yanısıra biyolojik aktif bileşenler yönünden de önemli bir yere sahiptir. Bu bileşenler, fonksiyonel olarak oldukça değerli olan ovalbumin, ovotransferrin, avidin, biotin, lizozim, ovomisin, ovoinhibitör ve ovostatinler olarak

sıralanabilmektedir. Bu bileşenlerin antienflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan ve immun sistem üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (Yüccer ve ark 2012).

Yumurta beyazı proteinleri, antimikrobiyal ve immunprotektif özellikteki biyoaktif bileşenlere sahiptir (Kobayashi et al 2015). İbrahim ve ark (2015) yumurta beyazı kaynaklı lizozimin Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler üzerine antibakteriyel etkisi olduğunu, bu etkinin bakteriyel hücre duvarındaki peptidoglikan tabakanın enzimatik hidrolizi ile sağlandığını ifade etmişlerdir. Andersen (2015) yumurtanın pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar etkisi olan biyoaktif bileşenlere sahip olduğunu ifade etmiştir. Araştırmacı bunun yanısıra, enflamasyon üzerindeki sözkonusu etkilerin sağlıklı, obez, metabolik sendrom ya da Tip II diyabetli bireyler gibi farklı popülasyonlara göre farklılık arz edebileceğini ifade etmişlerdir.

Yumurtada bulunan bu karotenoidler bitkisel kaynaklara göre her ne kadar daha düşük düzeyde olsa da biyoyararlanım olarak daha yüksek düzeyde olduğu ve sindirim enzimlerine karşı daha stabil olduğu tespit edilmiştir. Yumurta sarısında bulunan lutein ve zeoksantin gibi karotenoidlerin antioksidan özellikte olduğu ifade edilmektedir (Andersen 2015).

Ovomusunin alt ünitesi olan β -ovomusunin tümör hücreleri üzerine sitotoksik (Ohami ve ark 1993) ve büyümeyi önleyici (Yokota ve ark 1999) etkileri olduğunu ortaya koyan literatürler bulunmaktadır. Bununla birlikte Kodama ve Kimura (1999) ovomusunin *Helicobacter pylori*'nin kolonizasyonunu inhibe ettiğini ve Ryoko ve ark (2004) gıda zehirlenmesine yol açabilecek bazı bakterilerin inaktivasyonuna sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir.

SONUÇ

Son yıllarda kronik hastalıklar başta olmak üzere çok sayıda hastalık üzerine olumlu etkileri olduğu bilinen biyoaktif bileşenlerin, ekstraksiyonu ve karakterizasyonu ile ilgili kromatografik ve spektrofotometrik yöntemlerin geliştirilmesi, bu bileşenlerin sağlık üzerine etkilerinin tanımlanabilmesinde de oldukça etkili olmuştur. Hayvansal gıdalarda biyoaktif bileşen çeşitliliğinin artırılmasına yönelik fonksiyonel gıda üretimindeki araştırma ve uygulamalarla birlikte, biyoaktif bileşenlerin organizmadaki biyoyararlılığı ve sağlık üzerine etkilerinin de daha ileri düzeyde araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- 1- Akalın, S., Gönç, S., & Ünal, G. (2006) Functional Properties of Bioactive Components of Milk Fat in Metabolism. *Pakistan Journal of Nutrition.*; 5(3),194-197.
- 2- Andersen, C. (2015) Bioactive Egg Components and Inflammation. *Nutrients.*; 7(9), 7889-7913.
- 3- Anderson, DM., Cembella, AD., & Hallegraeff, GM. (2012) Progress in Understanding Harmful Algal Blooms: Paradigm Shifts and New Technologies for Research Monitoring, and Management. *Annual Review of Marine Science.*; 4,143-176.
- 4- Arslaner, A., & Salık, M.A. (2019) Sütün Fonksiyonel Nitelikli Biyoaktif Bileşenleri. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi.*; 12(1), 124-135.
- 5- Bou, R., Codony, R., Tres, A., Decker, EA., & Guardiola, F. (2009) Dietary Strategies to Improve Nutritional Value, Oxidative Stability, and Sensory Properties of Poultry Products. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.*; 49(9),800-822.
- 6- Chin, SF., Liu, W., Storkson, JM., Ha, YL., & Pariza, MW. (1992) Dietary Sources of Conjugated Dienoic Isomers of Linoleic Acid, A Newly Recognized Class of Anticarcinogens. *Journal of Food Composition and Analysis.*; 5(3),185-197.
- 7- Decker, EA., & Park, Y. (2010) Healthier Meat Products as Functional Foods. *Meat Science.*; 86, 49-55.
- 8- Erdmann, K., Cheung, BWY., & Schröder, H. (2008) The Possible Roles of Food-Derived Bioactive Peptides in Reducing the Risk of Cardiovascular Disease. *Journal of Nutritional Biochemistry.*; 19, 643-654.
- 9- Grienke, U., Silke, J., & Tasdemir, D. (2014) Bioactive Compounds from Marine Mussels and Their Effects on Human Health. *Food Chemistry.*; 142, 48-60.
- 10-Ha, YL., Grimm, NK., & Pariza, MW. (1987) Anticarcinogens from Fried Ground Beef : Heat-Altered Derivatives of Linoleic Acid. *Carcinogenesis.*; 8(12), 1881-1887.

- 11-Harnedy, PA., & FitzGerald, RJ. (2012) Bioactive Peptides from Marine Processing Waste and Shellfish : A Review. *Journal of Functional Foods.*; 4, 6-24.
- 12-Hernández-Ledesma, B., Ramos, M., & Gómez-Ruiz, JA. (2011) Bioactive Components of Ovine and Caprine Cheese Whey. *Small Ruminant Research.*; 101, 196-204.
- 13-Huopalahti, R., Anton, M., López-Fandiño, R., & Schade, R. (Eds.). (2007) *Bioactive egg compounds* (pp. 5-6). Berlin: Springer.
- 14-Ibañez, E., Herrero, M., Mendiola, JA., & Castro-Puyana, M. (2012) Extraction and Characterization of Bioactive Compounds with Health Benefits from Marine Resources : Macro and Micro Algae, Cyanobacteria, and Invertebrates. In: *Marine Bioactive Compounds: Sources, Characterization and Applications*. Hayes M Editor. Springer, Madrid, Spain. First Edition. 55-98.
- 15-Ibrahim, H. R., Aoki, T., & Pellegrini, A. (2002) Strategies for New Antimicrobial Proteins and Peptides : Lysozyme and Aprotinin as Model Molecules. *Current pharmaceutical design.*; 8(9), 671-693.
- 16-Jimenez-Colmenero, F., Carballo, J., & Cofrades, S. (2001) Healthier Meat and Meat Products : Their Role as Functional Foods. *Meat Science.*; 59(1), 5-13.
- 17-Khan, N., Monagas, M., Urpi-sarda, M., Llorach, R., & Andres-Lacueva, C. (2013) Contribution of Bioactive Foods and Their Emerging Role in Immunomodulation, Inflammation and Arthritis. In: *Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases*. Ronald Watson Editor. Academic Press. London, England. First Edition. 43-65.
- 18-Kim, SK., & Wijesekara, I. (2010) Development and Biological Activities of Marine-Derived Bioactive Peptides : A Review. *Journal of Functional Foods.*; 2, 1-9.
- 19-Kitts, DD. (1994) Bioactive Substances in Food : Identification and Potential Uses. *Can J Physiol Pharmacol.*; 72(4), 423-434.

- 20-Kobayashi, Y., Rupa, P., Kovacs-Nolan, J., Turner, P. V., Matsui, T., & Mine, Y. (2015). Oral Administration of Hen Egg White Ovotransferrin Attenuates the Development of Colitis Induced by Dextran Sodium Sulfate in Mice. *Journal of agricultural and food chemistry*; 63(5), 1532-1539.
- 21-Kodama, Y., & Kimura N. (1999) Inhibitor of *Helicobacter pylori* Colonization. US Patent 6,235,709 B1.
- 22-Korhonen, H. (2009) Milk-Derived Bioactive Peptides: From Science to Applications. *Journal of Functional Foods*; 1, 177-187.
- 23-Kris-Etherton, PM., Hecker, KD., Bonanome, A., Coval, SM., Binkoski, AE., Hilpert, KF., Griel, AE., & Etherton, TD. (2002) Bioactive Compounds in Foods: Their Role in the Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *Am J Med*.; 113(19), 71-88.
- 24-Lopez-Fandino, R., Otte, J., & Van Camp, J. (2006) Physiological, Chemical and Technological Aspects of Milk-Protein-Derived Peptides with Antihypertensive and ACE-Inhibitory Activity. *International Dairy Journal*.; 16, 1277-1293.
- 25-Murray, BA., & FitzGerald, RJ. (2007) Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Peptides Derived from Food Proteins: Biochemistry, Bioactivity and Production. *Current Pharmaceutical Design*.; 13, 773-791.
- 26-Ohami, H., Ohishi, H., Yokota, T., Mori, T., & Watanabe, K. (1993) Cytotoxic Effect of Sialoglycoprotein Derived From Avian Egg White Ovomucin on the Cultured Tumor Cell. *Med Biol*.; 126, 19-23.
- 27-Ryoko, K., Makoto, H., Yukiko, K., Kazuo, K., Noriyuki, I., Tsutomu, O., & Juneja, RR. (2004) Inactivation Composition of Food Poisoning Bacteria. Patent JP2004269420.
- 28-Sarmadi, BH., & Ismail, A. (2010) Antioxidative Peptides from Food Proteins : A Review. *Peptides*.; 31, 1949-1956.
- 29-Shah, NP. (2000). Effects of Milk-Derived Bioactives: An Overview. *British Journal of Nutrition*.; 84(S1), 3-10.
- 30-Smital, T., & Kurelec, B. (1998) The Chemosensitizers of Multixenobiotic Resistance Mechanism in Aquatic Invertebrates : A New Class of Pollutants.

Mutation Research, Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.; 399(1), 43-53.

- 31-Stensvag, K., Haug, T., Sperstad, SV., Rekdal, O., Indrevoll, B., & Styrvold, OB. (2008) Arasin 1, a Proline-Arginine-Rich Antimicrobial Peptide Isolated from the Spider Crab, *Hyas araneus*. *Developmental and Comparative Immunology.*; 32, 275-285.
- 32-Telli, A. E., & Doğruer, Y. (2014). Keçi Sütünde Biyoaktif Bileşenler. *Animal Health, Production and Hygiene*, 3(1), 264-271.
- 33-Xu, H., Guo, T., Guo, YF., Zhang, J., Li, Y., Feng, W., & Jiao, B. (2008) Characterisation and Protection on Acute Liver Injury of a Polysaccharide MP-I from *Mytilus coruscus*. *Glycobiology.*; 18(1), 97-103.
- 34-Whitney, EN., & Rolfes, SR. (2002) *Understanding Nutrition*, Ninth edn Belmont, CA: Wadsworth.
- 35-Yokota, T., Ohishi, H., & Watanabe, K. (1999) In Vitro Studies of Cytotoxic Effect on Sarcoma-180 Cells of β -subunit From Egg White Ovomucin. *Food Sci Tech Res.*; 5, 273-278.
- 36-Young, JF., Therkildsen, M., Ekstrand, B., Che, BN., Larsen, MK., Oksbjerg, N., & Stagsted, J. (2013) Novel Aspects of Health Promoting Compounds in Meat. *Meat Science.*; 95, 904-911.
- 37-Yüceer, M., Temizkan, R., & Caner, C. (2012) Fonksiyonel Gıda Olarak Yumurta: Bileşenleri ve Fonksiyonel Özellikleri. *Academic Food Journal/Akademik GIDA.*; 10(4).
- 38-Zhang, J., Li, F., Wang, Z., & Xiang, J. (2007) Cloning and Recombinant Expression of a Crustin-like Gene from Chinese Shrimp, *Fenneropenaeus chinensis*. *Journal of Biotechnology.*; 127, 605-614.

BÖLÜM 15:

FERMENTE GIDALARDA TOKSİNLERİN GÖRÜLME SIKLIĞI VE ÖNLEME METODLARI

Öğr. Gör. Yasin AKKEMİK¹

Prof. Dr. Kemal Kaan TEKİNŞEN²

¹ Selçuk Üniversitesi, Karapınar Aydoğanlar MYO, Gıda İşleme Bölümü, Konya, Türkiye, yasinakkemik@selcuk.edu.tr

² Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi A.B.D., Konya, Türkiye, kktekinsen@selcuk.edu.tr

GİRİŞ

Fermente gıdalar (FG) diyetin önemli bir parçasını oluşturur. Yapılan araştırmalar fermente gıdalar için küresel pazarın 2022 yılına kadar 28.4 milyar dolara ulaşabileceğini göstermektedir. Artan dünya nüfusu, gıdaya olan ihtiyacı arttırmaktadır. FG'nin olumlu etkilerine dair farkındalık ve araştırmalar ise fermente ürünlere olan talebi arttırmaktadır (B. Sivamaruthi, Kesika, & Chaiyasut, 2018). FG biyoaktif mikroorganizmalar bakımından zengindir. FG'daki mikrobiyal yükün konsantrasyonu ve çeşitliliği farklıdır. FG'den izole edilen mikroorganizmalar, bakteriyosin, enzim ve nörotransmitter üretimi ve probiyotik aktiviteler gibi çeşitli biyolojik özellikler göstermektedir (B. Sivamaruthi, Kesika, & Chaiyasut, 2018). FG'ların üretim süreci coğrafi bölgelere ve kaynakların mevcudiyetine göre de değişiklik göstermektedir. Antik dönemlerde, hemen hemen tüm FG kendiliğinden veya kör (katılan mikroorganizmaların farkında olmadan) fermantasyon işlemleriyle hazırlanmıştır. Günümüzde fermantasyon işlemi kontrol etmek için spesifik starter kültürler kullanılmaktadır. Bu amaçla genellikle laktik asit bakterileri (LAB) kullanılır. Süt gibi gıda maddelerinin bir kısmı doğal olarak fermantasyon sürecinde rol oynayan ve non-starter olarak kabul edilen bazı LAB suşlarını içerirler (Smit, Smit, & Engels, 2005).

Üretim prosedürü, ürünün mahiyetine göre değişir. Geleneksel yoğurt üretimi kabaca; 1) Sütün toplanması ve sütün pastörize edilmesi, 2) Pastörize sütün istenilen sıcaklığa soğutulması, 3) Starter kültürlerin inokule edilmesi, 4) İnkübasyon, 5) Soğuk muhafaza şeklindedir. Yoğurt bazlı bir içecek olan Ayran da belirli starter

kültürler (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*) kullanılarak süttten yapılır. Her fermente ürün ortak bir hammaddeye sahip olsa bile, farklı işleme yöntemleriyle hazırlanır. Örneğin süt farklı işleme yöntemleriyle peynir, kefir, ayran, yoğurt gibi FG'lara dönüşen bir hammaddedir (Kabak & Dobson, 2011).

Fermentasyon işlemi gıdaların lezzet ve tadının geliştirilmesi ve raf ömrünün uzatılması gibi çeşitli avantajlar sağlar. Fermente edici mikroorganizmalar; vitaminler, peptitler, ekzopolisakaritler, konjuge linoleik asitler, nörotransmitterler (-aminobütirik asit; GABA) ve oligosakaritler gibi biyoaktif metabolitleri serbest bırakabilirler (Beermann & Hartung, 2013). Öte yandan, bazı toksik kontaminant maddeler ve mikroorganizmaların metabolitleri fermentasyon sırasında gıdaya bulaşabilir. Mikotoksinler, bakteriyel toksinler, biyojenik aminler ve siyanojenik glikozitler, FG'de sıklıkla ortaya çıkan toksik bileşiklerdir (B. Sivamaruthi et al., 2018).

FG'larda toksik bileşiklerin kodekste belirtilen seviyelerin üzerinde bulunması, tüketicilerde ciddi halk sağlığı sorunlarına yol açabilir veya ölümlerle sonuçlanabilir. Patojenik bakterilerin (*Brucella* spp., *Listeria* spp., *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. ve *Clostridium botulinum*) FG'larda, özellikle de fermente süt ürünlerinde ortaya çıkması ciddi salgınlara neden olmuştur (Fernández, Hudson, Korpela, & de los Reyes-Gavilán, 2015). FG kalitesi sorgulanabilir hale gelir ve toksik olaylar sıklıkla meydana gelirse, tüm FG pazarı olumsuz etkilenir. Bu nedenle gıda endüstrileri, yüksek kaliteli ürün üretmek

amacıyla, gıdalarda patojen mikroorganizma ve toksin varlığını güvenilir seviyelere çekmek için çeşitli önlemler almışlardır.

1. Fermente Gıdalarda Yaygın Olarak Bulunan Toksinler

1.1. Mikotoksinler

Tüm küf toksinleri mikotoksinler olarak adlandırılır. FG’larda çeşitli mikotoksinlerin (aflatoksinler, okratoksin A, zearalenon, deoksinivalenol ve sitrinin) varlığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada bira üretimi için kullanılan tahıllar ile yerel ve ticari alkollü içecekler mikotoksin açısından değerlendirilmiş ve tanelerin *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Mucor* spp. ve *Rhizopus* spp. içerdiği, bazı ticari alkollü içeceklerin ise aflatoksinler içerirken, bazı yerel alkollü içeceklerin okratoksin A ve zearalenon (ZEA) içerdiği bildirilmiştir (Odhav & Naicker, 2002).

Nijerya’da yapılan bir çalışmada mısır, darı, sorgum, susam incelenmiş ve numunelerin yaklaşık %98'inin okratoksin A içerdiği tespit edilmiştir. Numunelerin %74'ünden fazlasında ise Avrupa Birliği standardına göre insan sağlığına güvensiz olarak kabul edilen >5g toksin/kg okratoksin A içerdiği tespit edilmiştir (Makun et al., 2013). Okratoksin A, güçlü bir kanserojen ve nefrotoksindir (Hussein & Brasel, 2001). Şarap, elma şarabı ve mantar tıparları numunelerinde mikotoksinlerin varlığı, sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi ile analiz edilmiştir. Toksinlerin tipi ve konsantrasyonu numuneler arasında değişiklik göstermiştir. Bazı şarap örneklerinde okratoksin A bulunurken, bazılarının ise alternariol ve alternariol metil içerdiği tespit edilmiştir. Kırmızı şarap örneklerinin mantar tıparlarında

penisilik asit, alternariol ve alternariol metil varlığı rapor edilmiştir. Sonuçlar, fermente gıdaların paketlenme sırasında çok daha dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir (Scussel et al., 2013). Alternariol, *Alternaria* mantarının metabolitidir ve mutajen, genotoksik, sitotoksik, teratojenik ve fetotoksik etkileri vardır (Brugger et al., 2006; Fehr et al., 2009; Weidenbörner, 2001).

Fermente süt ürünleri genellikle aflatoksinler ile kontamine olurlar. Fermantasyon ve depolama sıcaklığı, depolama süresi, asitlik, pH, ısı işlemleri, aflatoksin konsantrasyonu ve fermantasyon işlemi için kullanılan suş, fermente süt ürünlerindeki serbest aflatoksinleri etkileyen ana faktörlerdendir (Arab, Sohrabvandi, Mortazavian, Mohammadi, & Tavirani, 2012).

1.2. Bakteriyel Toksinler

İran'da yapılan bir çalışmada taze ve fermente süt ürünleri (yoğurt, ayran ve keş) shiga toksin üreten *Escherichia coli* (STEC) kontaminasyonu açısından incelenmiştir. Numunelerin yaklaşık %8'inin STEC için pozitif olduğu tespit edilmiş ve birçoğunun O157 ve O26 alt gruplarına ait olduğu bildirilmiştir. Ayrıca izolatların test edilmiş antibiyotiklere karşı çoklu ilaç direnci gösterdiği görülmüştür. Çalışma ile süt ürünlerinin ilaca dirençli STEC suşları ile kolayca kontamine olabileceğini göstermiştir (Dehkordi, Yazdani, Mozafari, & Valizadeh, 2014). Aynı şekilde, Nijerya'da yapılan bir çalışmada, 202 adet taze ve fermente süt ürünleri numuneleri incelenmiş, 10 numune de STEC O157 olduğu belirlenmiştir. İzolatların aynı zamanda birçok

yaygın antibiyotiğe karşı da dirençli olduğu görülmüştür (Ivbade, Ojo, & Dipeolu, 2014).

Doğu ve Batı Afrika bölgelerinde, süt ürünlerinde yapılan çalışmalarda patojenik *Staphylococcus aureus* suşlarını olduğu tespit edilmiştir. Detaylı bir çalışma, *S. aureus* suşlarının Panton-Valentine lökosidin, toksik şok sendromu toksini ve enterotoksin oluşturduğunu göstermiştir. Çalışmada, gıda işleme ve muhafaza etme konusundaki hijyen uygulamalarının enfeksiyonu önlemenin tek yolu olduğunu ileri sürülmüştür (Jans et al., 2017).

Clostridium botulinum, bakteriyel nörotoksinlerin neden olduğu paralizik hastalık olan botulizme neden olan bir mikroorganizmadır. Bazı gıda kaynaklı botulizm vakaları bildirilmiştir (Fu & Wang, 2008a; Rebagliati et al., 2009). Fermente balık ürünleri birçok durumda *C. botulinum* için bir kaynaktır. Muktuk (balina eti ürünleri) tüketimi, Alaska ve Kanada'daki Kuzey Kutbu bölgelerinde botulizm salgınlarına neden olmuştur. Aynı şekilde, rakfisk, faseikh, kapchunka, tofu ve ashbal tüketimi, Mısır, İsrail, New York, Çin ve Japonya'da botulizm salgınları ile ilişkilendirilmiştir (Horowitz, 2010).

1.3. FG'lardaki Diğer Toksik Ajanlar

Biyojenik aminler (BA), FG'larda bulunabilen bir başka önemli toksik ajanlardır. Balık, balık ürünleri ve FG'da yüksek miktarda BA tespit edilmiştir. Bu durum tüketiciler için ciddi halk sağlığı sorunlarına neden olmaktadır. Gıdalarda BA varlığı ve seviyesi depolanmış veya işlenmiş gıdalardaki mikrobiyal aktivitenin (mikrobiyal dekarboksilasyon) bir göstergesidir. Histamin, putresin,

tiramin, kadaverin ve feniletilamin FG'larda bulunabilen BA'dir. Özellikle histamin çeşitli gıda zehirlenmelerine ve salgınlarına neden olmaktadır. Hijyenik olmayan üretim ve depolama uygulamaları balık ürünlerinde histamin zehirlenmesinin neden olur. *Lactobacillus* spp., *Bacillus* spp., *Bacillus subtilis* suşları, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. ve *Enterococci* spp. sosis ve şarap gibi FG'larda BA üretebilirler (Doeun, Davaatseren, & Chung, 2017).

2. Önleme Metodları

2.1. Laktik Asit Bakterilerinin Kullanımı

FG'daki mikotoksinleri ortadan kaldırmak için laktik asit bakterilerinin (LAB) kullanılması, çeşitli gıda endüstrilerinde yaygın olarak başvurulan bir uygulamadır. *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactococcus* spp., *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp., *Propionibacterium* spp. ve *Streptococcus* spp. gıdalardaki mikotoksinlerin uzaklaştırılması için rutin olarak kullanılmaktadır. Bu suşlar antagonistik ve toksin bağlama yetenekleri ile bilinmektedir. LAB suşlarının aflatoksini yok etme yeteneği son zamanlarda yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Ahlberg, Joutsjoki, & Korhonen, 2015).

Fermente mısır gevreğinden izole edilen *Lactobacillus* suşları (*Lactobacillus fermentum* OYB, *L. fermentum* RS2, *L. plantarum* MW, *L. plantarum* YO, *L. brevis* WS3 ve *Lactococcus* spp. RS3.) *Aspergillus* spp. tarafından üretilen aflatoksin üzerinde bir anti-aflatoksin aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir. *L. plantarum* YO, gıdaları kontamine eden aflatoksin B1 (AB1) ve G üreten *Aspergillus*

spp. suşlarını in vitro ortamda inhibe ettiği bildirilmiştir. Tüm bu sonuçlar, antagonistik *Lactobacillus* spp. FG ürünlerindeki mikotoksinleri azaltmak ve/veya önlemek için kullanılabileceğini öne sürmektedir (Onilude, Fagade, Bello, & Fadahunsi, 2005).

LAB (*Streptococcus lactis* ve *Lactobacillus delbrueckii*) ile yapılan fermantasyon işlemlerinde, fermente edilmiş mısır unu içindeki fumonisin B1 ve zearalenon (ZEA) seviyesinin düştüğü görülmüştür. LAB mısır unu ile LAB'siz mısır unu karşılaştırıldığında, toksik etkinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Sonuçlar, LAB aracılı fermantasyonun mısır ununda mikotoksinleri azalttığını ve/veya yok ettiğini, ancak yararlı etkinin mekanizmasının bilinmediğini göstermiştir (Mduduzi P Mokoena, Chelule, & Gqaleni, 2005). Ayrıca AB1 seviyesinin de LAB aracılı mısır unu üretimi sırasında önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (M.P. Mokoena, Chelule, & Gqaleni, 2006).

Gana'da yapılan bir çalışmada geleneksel fermente gıdalardan izole edilen *Saccharomyces cerevisiae* suşu, AB1'e bağlanmada yüksek afinite göstermiştir. Eklenen AB1'in yaklaşık %40'ı *S. cerevisiae* suşu tarafından elemine edilmiştir. Yüzeye bağlanma işlemi sıcaktan etkilenmemiştir. *S. cerevisiae* suşunun canlı olmayan hücreleri de önemli ölçüde AB1 afinitesi göstermiştir. Sonuçlar, FG'ların hazırlanması sırasında starter kültür seçerken özen gösterilmesi gerektiğini göstermiştir (Shetty, Hald, & Jespersen, 2007).

Kefir örneklerinde *Lactobacillus casei*'nin aflatoksin M1 (AM1) bağlanma etkinliği üzerine bir çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmada *L. casei*'nin kefir üretiminde kullanılması sonucu, eklenen AM1'in

%88,17'sini etkili bir şekilde absorbe edildiği bildirilmiştir. *L. casei*, AM1'i azaltmak için kefir starter kültürü ile birlikte sinerjistik etki göstermiştir. Çalışmada *L. casei* kefir üretiminde kullanıldığında AM1'i detoksifiye etme potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Sani, Marhamati, & Marhamatizade, 2014).

Kore'de yapılan bir çalışmada, fermente edilmiş soya fasulyesinden izole edilen *B. subtilis* HJ18-4 suşunun gıda kontaminantı olan *B. cereus*'a karşı antagonistik aktivite sergilediği bildirilmiştir. Çalışmada *B. subtilis* HJ18-4'ün *B. cereus*'ta toksin kodlayan genlerin ekspresyonunu etkin bir şekilde azalttığı kanıtlanmıştır. HJ18-4 ile fermente edilmiş soya fasulyesinin sulu ekstresi, *B. cereus*'un gelişimini önemli ölçüde baskılamıştır (Eom, Lee, & Choi, 2014). Ayrıca, *B. amiloliquefaciens* RD7-7 suşunun da, *B. cereus*'a karşı antagonistik aktivite sergilediği ve toksin kodlayan genlerin ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir. Sonuçlar, HJ18-4 ve RD7-7 suşlarının çeşitli gıda endüstrilerinde *Bacillus* kontaminasyonunu önleyen güçlü adaylar olduğunu göstermiştir (Eom & Choi, 2016).

Lactobacillus plantarum suşları, bazı FG izolatlarında, in vitro ortamda, ZEA'nu parçalama kabiliyeti açısından incelenmiştir. *L. Plantarum* 4, *L. Plantarum* 22 ve *L. Plantarum* 39 suşlarının, sırasıyla, yaklaşık %39, %47 ve %38 oranında ZEA miktarlarında azaltma yaptığı görülmüştür. ZEA'nın yok olması, toksinlerin konsantrasyonundan, sıcaklıktan ve hücrelerin canlılığından etkilenmiştir. ZEA *L. plantarum*'un elimine edilmesi yavaş olmasına rağmen süreklilik arz eden bir süreçtir. Yapılan bu çalışmada *L.*

plantarum suşlarının kullanımı ile FG'larda ZEA kontaminasyonunu azaltmaya yardımcı olduğu bildirilmiştir (Zhao et al., 2015).

Lactobacillus sakei KM5474 ve *L. plantarum* KM1450 suşlarının kullanılması, fermente balık sosisinde (Thai) biyojenik amin miktarında (BA) azalmaya neden olmuştur. Histamin, tiramin ve putresin fermente balık sosisinde en fazla görülen BA'lerdir. Bir veya iki suşun (KM5474 ve KM1450) kullanılması BA oluşumunu azaltmıştır. Ancak iki suşun kombine edilerek kullanılması ile fermente balık sosisinde, tek bir suşa kıyasla daha iyi BA azaltma aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (Kongkiattikajorn, 2015).

Fermente edilmiş soya fasulyesi ezmesinden (Cheonggukjang) izole edilen LAB suşları, tiramin azaltma yeteneklerini görmek amacıyla incelenmiştir. *B. amiloliquefaciens* D31-21, *B. amiloliquefaciens* 02-2 ve *B. subtilis* H3 suşları güçlü tiramin azaltıcı aktivite göstermiştir. *B. subtilis* H3 ile hazırlanan cheonggukjang maksimum tiramin azalması etkisi gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan çalışma ile *B. subtilis* H3'ün tiramin içermeyen cheonggukjang üretmek için kullanılabileceğini göstermiştir (B. Sivamaruthi et al., 2018).

Tofudan izole edilen *Lactobacillus plantarum* C88 suşunun anti-AB1 aktivitesi deney fareleri üzerinde kullanılarak değerlendirilmiştir. C88 suşunun in vitro olarak yüksek AB1 bağlama kabiliyeti gösterdiği bildirilmiştir. Tek bir doz (4.0×10^{10} CFU) C88 kültürünün farelere oral yoldan verilmesi, AB1 hasarlı farelerin antioksidan sistemini önemli ölçüde geliştirmiş ve AB1'in dışkı yoluyla atılmasını kolaylaştırdı bildirilmiştir. Histopatolojik çalışmalar, *L. plantarum*

C88 suşu ile müdahalenin, toksin hasarlı farelerin sağlık durumunu iyileştirdiğini de ortaya koymuştur (Huang et al., 2017).

Meju'dan izole edilen iki *Aspergillus* suşunun (*Aspergillus oryzae* MAO103, *A. oryzae* MAO104), AB1'i iki haftada %90'a kadar etkili bir şekilde azaltabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda AB1 üreten *Aspergillus flavus*'un gelişimini de baskılayabileceği bildirilmiştir. Sonuçlar *A. oryzae* MAO103 ve *A. oryzae* MAO104 suşlarının AB1 seviyesini kontrol etmek için çeşitli gıda endüstrilerinde kullanılabileceğini göstermiştir (Lee et al., 2017).

LAB bazlı starter kültürlerin kullanılması ile sosislerde *E. coli*'nin patojenik suşlarının gelişiminin önemli ölçüde inhibe edildiği bildirilmiştir. Kullanılan starter kültürler, sosis üretimi sırasında olgunlaşma süresini, bakteriyel enzimlerin ve serbest amino asitlerin salınımını etkilemiştir. Sosis üretiminde tek veya kombine suşların (*Staphylococcus carnosus*, *L. sakei*, *L. plantarum*, *Pediococcus pentosaceus* ve *P. acidilactici* suşlarının) etkinliği son zamanlarda yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Tang, Shi, & Gänzle, 2018).

Fermente tahıl ürünlerinden izole edilen *L. plantarum* LUHS135 ve *L. paracasei* LUHS244, bazı yaygın gıda kaynaklı patojenlere karşı antagonistik aktivite sergilediği ve ayrıca mikotoksinleri etkili bir şekilde azalttığı bildirilmiştir. LUHS135 ve LUHS244 suşları, antibiyotiklere karşı duyarlı, pH'ya ise toleranslıdır. Birçok karbonhidratı mayalayabilirler. Yapılan çalışmalar LUHS135 ve LUHS244 suşlarının endüstriyel ölçekte gıda hazırlama için biyo-kontrol edici ajan olarak daha uygun olduğunu göstermiştir (B. Sivamaruthi et al., 2018).

2.2. İşleme koşulları

Fermantasyon sürecinin iyileştirilmesi ve gıda endüstrisindeki otomasyon sistemlerinin geliştirilmesi, ürünlerin kalitesini arttırmış ve üretim maliyetlerini düşürmüştür. Fermente sosislerin üretim prosesinin optimize edilmesi ile verotoksijenik *E. coli* (VEC) konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Sosis ve salam ürünlerinde VEC'in hayatta kalma süresi üzerine yapılan bir çalışmada, fermentasyon sıcaklığı, pH ve tuz konsantrasyonunun etkisi incelenmiştir. Sonuçlar yüksek tuz ve glikoz içeriği, düşük pH ve yüksek fermentasyon sıcaklığının VEC'in yaşama kabiliyetini etkinliğini ve VEC konsantrasyonunda azalmaya neden olduğunu ortaya koymuştur. 4°C'deki depolama, sosislerde VEC canlılığını azaltmıştır. Sonuçlar, işleme koşullarının ve hammadde bileşiminin optimizasyonu ile kuru fermente edilmiş sosislerin mikrobiyolojik güvenliğinin önemli ölçüde geliştirdiğini göstermiştir (Heir et al., 2010; Holck et al., 2011).

Salam üretiminde, üretim sonrası uygulanan 43°C'de 24 saat boyunca işlemden geçirilmesi ve soğutma ile çözündürme işlemlerinin, shiga toksijenik *E. coli* (STEC) içeriğini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Sonuçlara göre işlem sonrası koşulların optimize edilmesi ile salamlarda STEC kontaminasyon riskinin azaldığı ve bu tarz uygulamaların çeşitli gıda endüstrilerinde uygulanabileceği bildirilmiştir (Rode, Holck, Axelsson, Høy, & Heir, 2012). Benzer bir çalışma Heir ve ark. tarafından yapılmıştır. Üretim sonrası yapılan işlemlerin (43°C'de 24 saat yada 32°C'de 6 saat

boyunca ısıtma işlemi; 4°C'de 30 gün süre ile soğutma ve çözdürme) etkisi incelenmiş ve kuru fermente edilmiş sosislerde ve salamlarda STEC yükünün önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca üretim sonrası yapılan işlemlerde ürünlerin duyu kalitesinin etkilenmediği de bildirilmiştir (Heir et al., 2013). Depolama koşulları, fermente süt ürünlerindeki *L. acidophilus* LA-5'in AM1 bağlama kapasitesini düşürmüştür. Bu düşüşün nedeni, soğuk depolama koşullarında LAB suşunun aktif olmaması ile ilişkilidir. (Adibpour, Soleimanian-Zad, Sarabi-Jamab, & Tajalli, 2016). Tablo-1'de FG'larda toksik kontaminantları önleme veya azaltma metodları gösterilmiştir.

3. Salgınlar

Tüm FG'lar mikrobiyal kontaminasyonlara maruz kalsa da, fermente süt ürünleri genellikle aflatoksinler tarafından kontamine olurlar. Bazı ülkeler (34 ülke), kabul edilebilir maksimum aflatoksin M1 (AFM1) seviyesinin sütte 0.05 mg/kg olarak belirlemişlerdir. Sınır aralığı, ürün çeşidine ve ülke düzenlemelerine göre değişebilir (Arab et al., 2012). Neredeyse tüm ülkelerin gıda kalitesini ve güvenliğini sağlamak için kendi düzenleyici kurumları vardır.

Clostridium botulinum 1930'lu yıllarda botulizm salgınlarına neden olmuştur. E tipi botulinum üreten *C. botulinum* Sovyetler Birliği ve ABD'de rapor edilmiştir. Deniz ürünleri E tipi ile kontamine olmuştur (B. Sivamaruthi et al., 2018). 1965 yılında, Jilin eyaleti ve Çin'deki Qinghai eyaletinde, E tipi botulinum ile kontamine olmuş fermente soya peyniri tüketimi sonucu salgınlar yaşanmıştır. Qinghai-

Tibet platosu bölgesinde, kontamine çiğ et kaynaklı E tipi botulinum salgını meydana gelmiştir. Daha sonra, bazı Çin illeri, kontamine olmuş fermente gıdalar ve/veya çiğ et yoluyla E tipi botulinum'dan etkilenmiştir. Kontamine gıdaların tüketilmesiyle meydana gelen E tipi botulinum salgınları (1965'ten 2005'e kadar) çeşitli oranlarda ölümle sonuçlanmıştır (Fu & Wang, 2008b). 1975'te, etkilenen kişilerin yaklaşık %64,13'ü E tipi botulinum nedeniyle ölmüştür. Genel olarak, 1965'ten 1994'e kadar, hastaların yaklaşık % 64'ü Çin'deki E tipi botulinum nedeniyle ölmüştür. Bazı bölgelerde, ölüm oranı %80'in üzerine çıkmıştır. Kontamine numunelerden izole edilen türün, *Clostridium butyricum* olduğu bildirilmiştir. E tipi botulinum salgınları genellikle Çin'in karasal bölgelerinde, okyanustan uzakta meydana gelirken, dünyanın geri kalanında botulizmin çoğunlukla deniz kıyısı bölgelerinde meydana geldiği bildirilmiştir (Fu & Wang, 2008b).

Tayvan'da 2006'da B tipi botulinum salgını gerçekleşmiş ve hastalarda disfaji, bulanık görme vb. semptomlar, bir hastada ise ciddi nörolojik bozukluklar ve ölüm meydana gelmiştir. Toksin, pozitif B tipi botulinum toksini ile kontamine olmuş fermente gıdaların tüketilmesi neticesinde yayılmıştır. Ayrıca, 1985'ten 2006'ya kadar yapılan taramalarda, Tayvan'daki salgınların konserve ve fermente edilmiş gıdalar tarafından meydana geldiği bildirilmiştir (Tseng et al., 2009). 2012'de Tayland'ın Surat Thani eyaletinde gıda kaynaklı botulizm salgını meydana gelmiştir. Hastalardan izole edilen türün *C. botulinum* tip B2 olduğu bildirilmiştir. 1996 ve 2006 yıllarında, kontamine fermente bambu filizlerinin tüketiminden dolayı

Tayland'daki Thawanpha ve Banluang Bölge'lerinde yaklaşık 9 ve 209 botulizm vakası kaydedilmiştir (Wangroongsarb et al., 2013).

Danimarka Hükümeti Serum Enstitüsü, Danimarka Gıda Güvenliği Kurumu ve Danimarka Gıda Enstitüsü, Shiga toksin üreten *Escherichia coli* (STEC) izolatlarının sıklığını araştırmıştır. Etkilenen insanlarla yapılan ayrıntılı araştırma ve görüşmeler, STEC O26 suşunun, 2007 yılında, kontamine olmuş sığır sosisi tüketimi ile salgınlara neden olduğunu ortaya koymuştur (Ethelberg et al., 2009).

2006'da Çin'in Yunan bölgesinde büyük bir salgın bildirilmiştir. Fermente siyah fasulye tüketimi (Douchi), mide bulantısı, kusma ve ishal gibi akut semptomlara neden olmuştur. Daha sonra yapılan araştırma, Douchi'nin *Bacillus cereus* suşları ile kontamine olduğunu göstermiştir. Suş karakterizasyonu, iki suşun genetik grup III'e (ST26) ait olduğunu ve suşlardan birinin, *B. cereus* tarafından üretilen majör emetik toksin olan güçlü bir cereulid salgıladığını ortaya koymuştur. Üçüncü suşun, IV. genetik gruba ait enterotoksijenik *B. cereus* olduğu bildirilmiştir. *B. cereus* suşları ile kontamine olmuş douchi'de, 37°C'de cereulid oluşabilir. Bu nedenle tüketimden sonra, insan bağırsağında toksin üretimi meydana gelebilir, bu da toksisiteyi artırır ve tüketicilerde olumsuz etkilere neden olur (Zhou et al., 2014).

FG'ları üretmek için kullanılan starter kültürler *Staphylococcus aureus* ile rekabet ederek *S. aureus* ve staphylococcal enterotoksin (SE) üretimini azaltabilirler (Genigeorgis, 1989). 2014 yılında, İsviçre'de bazı yatılı okullarda çocuklar ve personel tarafından Tomme (çiğ inek sütü kullanılarak hazırlanan yumuşak peynir) peyniri tüketimi nedeniyle stafilokokal gıda zehirlenmesi salgını meydana gelmiştir.

Yapılan arařtırmalarda çiğ sütün *S. aureus* ile kontamine olduėu, çiğ sütün yapılan yumuřak peynirde ise dűřük miktarda SE A ve yűksek miktarda SE D olduėu tespit edilmiřtir (Johler et al., 2015).

Tablo-1 Fermente gıdalarda toksik kontaminantları ۆnleme veya azaltma metodları.

Fermente Gıda	Toksinler/Kontaminantlar	Önleme Metodları	Sonuçlar	Ref.
Fermente Süt Üretimi	AM1	Saklama koşulları ve <i>L. acidophilus</i> suşu LA-5	Saklama koşulu (3 hafta boyunca 4 °C'de) AM1 bağlanmasını etkiledi	(Adibpour et al., 2016)
Fermente Gıdalar	Mikotoksin	<i>L. plantarum</i> LUHS135, <i>L. paracasei</i> LUHS244	Mikotoksinler ve mikrobiyal aktivite azaltıldı	(B. Sivamaruthi et al., 2018)
Fermente Gıdalar	AB1	<i>L. plantarum</i> C88	Antioksidan sistemi geliştirildi, AB1'in atılımını kolaylaştırdı ve farelerde AB1 metabolizmasını dűzenledi	(Huang et al., 2017)
Fermente soya fasulyesi	<i>Bacillus cereus</i> ve toksinleri	<i>Bacillus subtilis</i> HJ18-4	<i>B. cereus</i> 'un toksin kodlayan genlerinin alışmasını ve ekspresyonunu bastırdı	(Eom et al., 2014)
Fermente balık sosisi	BA	<i>Lactobacillus sakei</i> KM5474, <i>L. plantarum</i> KM1450	BA miktarı azaltıldı	(Kongkiattikajorn, 2015)
Sucuk	<i>E. coli</i>	<i>L. plantarum</i> , <i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>P. acidilactici</i>	<i>E. coli</i> 'nin çoğalması azaltıldı	(Tang et al., 2018)
Kuru fermente Sosis	<i>Shiga toksijenik E. coli (STEC)</i>	Üretim sonrası koşullar	Üretim sonrası ısı, dondurma, özűndürme ve depolama koşulları, sosiste STEC'yi azalttı	(Rode et al., 2012)

4. SONUÇ

Geleneksel fermente gıdalar, birçok insanın diyetinde yaygın olarak kullanılır. Gıda kaynaklı patojenler ve gıda toksinleri ise halk sağlığı sorunlarının önde gelen nedenlerindedir. Patojenik mikroorganizmalar, mikotoksinler, bakteriyel toksinler ve istenmeyen biyomoleküller (biyojenik aminler gibi) gıdaların, özellikle FG'ların, bozulmasına neden olurlar. FG üretmek için kullanılan birçok hammadde, mikroorganizmalar ve toksik maddeler açısından önemli birer kaynaktır. Bu nedenle de bazı gıda kaynaklı salgınlar bildirilmiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, spesifik starter kültürlerin (LAB suşlarından oluşan) kullanımının tercih edildiğini, optimize edilmiş fermentasyon koşullarının ve standart hale getirilmiş üretim öncesi ve/veya sonrası yapılan işlemlerin FG'lardaki toksik maddeleri etkili bir şekilde önlediğini ve/veya azalttığını göstermiştir. Gıda endüstrisinde gelişmiş otomasyon sistemlerinin kullanılması, üretim ve üretim sonrası işlemler sırasında gıda ile insan temasının önlenmesine neden olur. Böylece gıda kirliliği ve bozulma riski önemli ölçüde azaltılabilir. Üretim sonrası uygulanan işlemler (ısı uygulaması, dondurma ve çözündürme) gıdaların lezzetini korumaya ve gıda güvenliğini arttırmaya yardımcı olabilir. Bazı çalışmalar, geleneksel hazırlama yöntemlerinin (uzun süreli ve tekrarlanan yıkama işlemleri, tuz karanfil ve sirke kullanımı gibi) uygulanmasının, gıdalarda toksik maddelerin oluşumunu önlemek adına etkili olduğunu göstermektedir. Her ne kadar gelişmiş ve etkili tespit yöntemleri ile kalite kontrol ölçümleri yapılıyor olsa da FG'larda toksisiteyi öngörmek ve önlemek için ek yenilikler gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Adibpour, N., Soleimani-Zad, S., Sarabi-Jamab, M., & Tajalli, F. (2016). Effect of Storage Time and Concentration of Aflatoxin M1 on Toxin Binding Capacity of *L. acidophilus* in Fermented milk Product. *Journal of Agricultural Science and Technology*, 18(5), 1209–1220. Retrieved from <http://jast.modares.ac.ir/article-23-4462-en.html>
- 2- Ahlberg, S. H., Joutsjoki, V., & Korhonen, H. J. (2015). Potential of lactic acid bacteria in aflatoxin risk mitigation. *International Journal of Food Microbiology*, 207, 87–102. <https://doi.org/10.1016/j.IJFOODMICRO.2015.04.042>
- 3- Arab, M., Sohrabvandi, S., Mortazavian, A. M., Mohammadi, R., & Tavirani, M. R. (2012). Reduction of aflatoxin in fermented milks during production and storage. *Toxin Reviews*, 31(3–4), 44–53. <https://doi.org/10.3109/15569543.2012.738350>
- 4- Beermann, C., & Hartung, J. (2013). Physiological properties of milk ingredients released by fermentation. *Food & Function*, 4(2), 185–199. <https://doi.org/10.1039/c2fo30153a>
- 5- Brugger, E.-M., Wagner, J., Schumacher, D. M., Koch, K., Podlech, J., Metzler, M., & Lehmann, L. (2006). Mutagenicity of the mycotoxin alternariol in cultured mammalian cells. *Toxicology Letters*, 164(3), 221–230. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.01.001>
- 6- Dehkordi, F. S., Yazdani, F., Mozafari, J., & Valizadeh, Y. (2014). Virulence factors, serogroups and antimicrobial resistance properties of *Escherichia coli* strains in fermented dairy products. *BMC Research Notes*, 7(1), 217. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-217>
- 7- Doeun, D., Davaatseren, M., & Chung, M.-S. (2017). Biogenic amines in foods. *Food Science and Biotechnology*, 26(6), 1463–1474. <https://doi.org/10.1007/s10068-017-0239-3>
- 8- Eom, J. S., & Choi, H. S. (2016). Inhibition of *Bacillus cereus* Growth and Toxin Production by *Bacillus amyloliquefaciens* RD7-7 in Fermented Soybean Products. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 26(1), 44–55.

- 9- Eom, J. S., Lee, S. Y., & Choi, H. S. (2014). *Bacillus subtilis* HJ18-4 from Traditional Fermented Soybean Food Inhibits *Bacillus cereus* Growth and Toxin-Related Genes. *Journal of Food Science*, 79(11), M2279–M2287. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12569>
- 10-Ethelberg, S., Smith, B., Torpdahl, M., Lisby, M., Boel, J., Jensen, T., ... Mølbak, K. (2009). Outbreak of Non-O157 Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* Infection from Consumption of Beef Sausage. *Clinical Infectious Diseases*, 48(8), e78–e81. <https://doi.org/10.1086/597502>
- 11-Fehr, M., Pahlke, G., Fritz, J., Christensen, M. O., Boege, F., Altemöller, M., ... Marko, D. (2009). Alternariol acts as a topoisomerase poison, preferentially affecting the IIa isoform. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53(4), 441–451. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700379>
- 12-Fernández, M., Hudson, J. A., Korpela, R., & de los Reyes-Gavilán, C. G. (2015). Impact on Human Health of Microorganisms Present in Fermented Dairy Products: An Overview. *BioMed Research International*, 2015, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/412714>
- 13-Fu, S.-W., & Wang, C.-H. (2008a). An Overview of Type E Botulism in China. *Biomedical and Environmental Sciences*, 21(4), 353–356. [https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(08\)60054-9](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(08)60054-9)
- 14-Fu, S.-W., & Wang, C.-H. (2008b). An Overview of Type E Botulism in China. *Biomedical and Environmental Sciences*, 21(4), 353–356. [https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(08\)60054-9](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(08)60054-9)
- 15-Genigeorgis, C. A. (1989). Present state of knowledge on staphylococcal intoxication. *International Journal of Food Microbiology*, 9(4), 327–360. [https://doi.org/10.1016/0168-1605\(89\)90100-1](https://doi.org/10.1016/0168-1605(89)90100-1)
- 16-Heir, E., Holck, A. L., Omer, M. K., Alvseike, O., Høy, M., Måge, I., & Axelsson, L. (2010). Reduction of verotoxigenic *Escherichia coli* by process and recipe optimisation in dry-fermented sausages. *International Journal of Food Microbiology*, 141(3), 195–202. <https://doi.org/10.1016/J.IJFOODMICRO.2010.05.017>
- 17-Heir, E., Holck, A. L., Omer, M. K., Alvseike, O., Måge, I., Høy, M., ...

- Axelsson, L. (2013). Effects of post-processing treatments on sensory quality and Shiga toxigenic *Escherichia coli* reductions in dry-fermented sausages. *Meat Science*, *94*(1), 47–54. <https://doi.org/10.1016/J.MEATSCI.2012.12.020>
- 18-Holck, A. L., Axelsson, L., Rode, T. M., Høy, M., Måge, I., Alvseike, O., ... Heir, E. (2011). Reduction of verotoxigenic *Escherichia coli* in production of fermented sausages. *Meat Science*, *89*(3), 286–295. <https://doi.org/10.1016/J.MEATSCI.2011.04.031>
- 19-Horowitz, B. Z. (2010). Type E botulism. *Clinical Toxicology*, *48*(9), 880–895. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.526943>
- 20-Huang, L., Duan, C., Zhao, Y., Gao, L., Niu, C., Xu, J., & Li, S. (2017). Reduction of Aflatoxin B1 Toxicity by *Lactobacillus plantarum* C88: A Potential Probiotic Strain Isolated from
- 21-Chinese Traditional Fermented Food “Tofu.” *PLOS ONE*, *12*(1), e0170109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170109>
- 22-Hussein, H. S., & Brasel, J. M. (2001). Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology*, *167*(2), 101–134. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(01\)00471-1](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(01)00471-1)
- 23-Ivbade, A., Ojo, O. E., & Dipeolu, M. A. (2014). Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 in milk and milk products in Ogun State, Nigeria. *Vet. Ital.*, *50*(3), 185–191. <https://doi.org/10.12834/VetIt.129.2187.1>
- 24-Jans, C., Merz, A., Johler, S., Younan, M., Tanner, S. A., Kaindi, D. W. M., ... Tasara, T. (2017). East and West African milk products are reservoirs for human and livestock-associated *Staphylococcus aureus*. *Food Microbiology*, *65*, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2017.01.017>
- 25-Johler, S., Weder, D., Bridy, C., Huguenin, M.-C., Robert, L., Hummerjohann, J., & Stephan, R. (2015). Outbreak of staphylococcal food poisoning among children and staff at a Swiss boarding school due to soft cheese made from raw milk. *Journal of Dairy Science*, *98*(5), 2944–2948. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9123>
- 26-Kabak, B., & Dobson, A. D. W. (2011). An Introduction to the Traditional

- Fermented Foods and Beverages of Turkey. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(3), 248–260. <https://doi.org/10.1080/10408390903569640>
- 27-Kongkiattikajorn, J. (2015). Potential of starter culture to reduce biogenic amines accumulation in som-fug, a Thai traditional fermented fish sausage. *Journal of Ethnic Foods*, 2(4), 186–194. <https://doi.org/10.1016/J.JEF.2015.11.005>
- 28-Lee, K. R., Yang, S. M., Cho, S. M., Kim, M., Hong, S.-Y., & Chung, S. H. (2017). Aflatoxin B1 Detoxification by *Aspergillus oryzae* from Meju, a Traditional Korean Fermented Soybean Starter. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 27(1), 57–66.
- 29-Makun, H. A., Adeniran, A. L., Mailafiya, S. C., Ayanda, I. S., Mudashiru, A. T., Ojukwu, U. J., ... Salihu, D. A. (2013). Natural occurrence of ochratoxin A in some marketed Nigerian foods. *Food Control*, 31(2), 566–571. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCONT.2012.09.043>
- 30-Mokoena, M.P., Chelule, P. K., & Gqaleni, N. (2006). The toxicity and decreased concentration of aflatoxin B1 in natural lactic acid fermented maize meal. *Journal of Applied Microbiology*, 100(4), 773–777. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02881.x>
- 31-Mokoena, Mduduzi P, Chelule, P. K., & Gqaleni, N. (2005). Reduction of fumonisin B1 and zearalenone by lactic acid bacteria in fermented maize meal. *Journal of Food Protection* , 68. Retrieved from <http://www.biomedsearch.com/nih/Reduction-fumonisin-B1-zearalenone-by/16245712.html>
- 32-Odhav, B., & Naicker, V. (2002). Mycotoxins in South African traditionally brewed beers. *Food Additives and Contaminants*, 19(1), 55–61. <https://doi.org/10.1080/02652030110053426>
- 33-Onilude, A. A., Fagade, O. E., Bello, M. M., & Fadahunsi, I. F. (2005). Inhibition of aflatoxin-producing aspergilli by lactic acid bacteria isolates from indigenously fermented cereal gruels. *African Journal of Biotechnology*, 4(12), 1404–1408. Retrieved from <http://www.academicjournals.org/AJB>
- 34-Rebagliati, V., Philippi, R., Tornese, M., Paiva, A., Rossi, L., & Troncoso, A. (2009). Food-borne botulism in Argentina. *Journal of Infection in*

- Developing Countries*, 3(4), 250–254. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19759486>
- 35-Rode, T. M., Holck, A., Axelsson, L., Høy, M., & Heir, E. (2012). Shiga toxinogenic *Escherichia coli* show strain dependent reductions under dry-fermented sausage production and post-processing conditions. *International Journal of Food Microbiology*, 155(3), 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.02.011>
- 36-Sani, A. M., Marhamati, Z., & Marhamatizade, M. (2014). Bio-detoxification of aflatoxin M1 in kefir using *Lactobacillus casei*. *BioTechnology: An Indian Journal*, 9(6), 219–224. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/286073858_Bio-detoxification_of_aflatoxin_M1_in_kefir_using_Lactobacillus_casei
- 37-Scussel, V. M., Scholten, J. M., Rensen, P. M., Spanjer, M. C., Giordano, B. N. E., & Savi, G. D. (2013). Multitoxin evaluation in fermented beverages and cork stoppers by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *International Journal of Food Science & Technology*, 48(1), 96–102. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2012.03163.x>
- 38-Shetty, P. H., Hald, B., & Jespersen, L. (2007). Surface binding of aflatoxin B1 by *Saccharomyces cerevisiae* strains with potential decontaminating abilities in indigenous fermented foods. *International Journal of Food Microbiology*, 113(1), 41–46. <https://doi.org/10.1016/J.IJFOODMICRO.2006.07.013>
- 39-Sivamaruthi, B., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2018). Toxins in Fermented Foods: Prevalence and Preventions—A Mini Review. *Toxins*, 11(1), 4. <https://doi.org/10.3390/toxins11010004>
- 40-Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2018). Thai Fermented Foods as a Versatile Source of Bioactive Microorganisms—A Comprehensive Review. *Scientia Pharmaceutica*, 86(3), 37. <https://doi.org/10.3390/scipharm86030037>
- 41-Smit, G., Smit, B., & Engels, W. (2005). Flavour formation by lactic acid bacteria and biochemical flavour profiling of cheese products. *FEMS Microbiology Reviews*, 29(3), 591–610. <https://doi.org/10.1016/j.femsre>

2005.04.002

- 42-Tang, K. X., Shi, T., & Gänzle, M. (2018). Effect of starter cultures on taste-active amino acids and survival of pathogenic *Escherichia coli* in dry fermented beef sausages. *European Food Research and Technology*, 244(12), 2203–2212. <https://doi.org/10.1007/s00217-018-3130-4>
- 43-Tseng, C.-K., Tsai, C.-H., Tseng, C.-H., Tseng, Y.-C., Lee, F.-Y., & Huang, W.-S. (2009). An outbreak of foodborne botulism in Taiwan. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212(1), 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2008.01.002>
- 44-Wangroongsarb, P., Jittaprasartsin, C., Suthivarakom, K., Kamthlang, T., Yeesoonsang, S., & Sangkitporn, S. (2013). An outbreak of foodborne botulism in Surat Thani Province, Thailand, 2012. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 66(4), 353–354. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883854>
- 45-Weidenbörner, M. (2001). A. In *Encyclopedia of Food Mycotoxins* (pp. 1–32). https://doi.org/10.1007/978-3-662-04464-3_1
- 46-Zhao, L., Jin, H., Lan, J., Zhang, R., Ren, H., Zhang, X., & Yu, G. (2015). Detoxification of zearalenone by three strains of *Lactobacillus plantarum* from fermented food in vitro. *Food Control*, 54, 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2015.02.003>
- 47-Zhou, G., Bester, K., Liao, B., Yang, Z., Jiang, R., & Hendriksen, N. B. (2014). Characterization of Three *Bacillus cereus* Strains Involved in a Major Outbreak of Food Poisoning After Consumption of Fermented Black Beans (*Douchi*) in Yunan, China. *Foodborne Pathogens and Disease*, 11(10), 769–774. <https://doi.org/10.1089/fpd.2014.1768>

BÖLÜM 16:
ÇOCUK VE ERGENLERDE YEME BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU¹

¹ Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü
aliye.ozenoglu@uskudar.edu.tr

GİRİŞ

Yeme bozuklukları psikiyatrik bozukluklar olarak kabul edilmekle birlikte, kompleks biyopsikososyal yönleri nedeniyle multidisipliner bir değerlendirme ve tedaviyi gerektirir. Genel olarak yeme bozuklukları anormal yeme davranışları, besinler ve vücut ağırlığı konusunda bilişsel bozulma, tıbbi komplikasyonlar ile beslenme durumu ve sağlıkta olumsuz değişikliklerle tanımlanır. Yeme bozukluklarının temel karakteristiği bozulmuş beden imajı, normal veya düşük vücut ağırlığında olmalarına rağmen kendilerini yağlanmış gibi algılamaları, kilo almaya karşı yoğun korku ve daha ince olmak için çok katı bir obsesyonun olmasıdır.

Yeme bozukluklarının tanı kriterleri “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5)” baskısında belirlenmiştir. Hastalığın psikolojik, davranışsal ve fizyolojik özelliklerine göre yeme bozuklukları farklı şekillerde sınıflandırılarak incelenir.

1. TANIMI

Tıbbi bir nedene bağlı olmadan ağırlık kaybı ilk olarak 17. yüzyıl sonunda belirlenmiştir. Anoreksiya Nervosa (AN) terimi, 1874 yılında William Gull tarafından kasıtlı kilo veren dört adolesan kızın durumunu tanımlamak için kullanılmıştır. Yeme bozuklukları kavramının merkezi olarak kabul edilen ağırlık fobisi, 1930'larda yeme bozukluğu bir özelliği olarak tarif edilmiştir. Bazı bilim insanları ağırlık ile ilgili endişelerin 1930'lardaki kültürel değişimin bir sonucu olabileceğini ve bozukluğun çekirdek bir nedeni olamayabileceğini savunmuşlardır. Bulimiya nevroza (BN), ilk kez 1979 yılında Russell tarafından “AN’ nin uğursuz türü” olarak tanımlanmıştır. Daha sonra BN, normal kilodaki patolojik yeme

davranışından bağımsız bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bazı yazarlar BN'nın yakın zamana kadar görülmediğini, yükselen refah ve besin bolluğu gibi kültürel ve ekonomik koşullardaki değişikliklerin hastalığın başlamasına yol açtığını ileri sürmektedir. Bazı yazarlar ise geçmişte muhtemel BN vakalarının olduğunu, fakat daha önceki zamanlarda tespit edilmemiş olabileceğini varsaymaktadır. Tarihsel bulguları sistematik olarak derleyen Keel ve Klump bunları Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu (TYB) ile benzer bulmuşlar ve Bulimiya Nervosa'nın muhtemelen son yılların kültüre bağlı bir sendromu olduğunu bildirmişlerdir.

1970 ve 1980 yıllarına kadar gelişmekte olan ülkelerde AN nadiren rapor edilmiştir. Sonraki çalışmalarda yeme bozuklukları varlığı belirlenmiş ve prevalansının Batı toplumları ile benzer olduğu bildirilmiştir.

Yeme bozuklukları (YB); yeme davranışında bozulma, kiloyu kontrol etmeye dönük davranışların ısrarlı gidişi ve bunun sonucunda fiziksel ve psikososyal işlevselliğin bozulması ile seyreden psikiyatrik bozukluklar olarak tanımlanırlar. Bu belirti ve işlev değişikliklerinin herhangi bir tıbbi durum veya psikiyatrik bozukluğa bağlı olmaması, bu klinik tabloların önemli bir özelliğidir.

Yeme bozuklukları, psikosomatik duyarlılıkların iyi bir örneğidir. “Psişe” ve “soma” arasındaki ciddi bölünme, hastayı bedeni ve iç dünyası arasında yaşanacak deneyimden uzaklaştırır. Böylece, hastalar duygularını ifade etmek ve içsel gerilimlerini sözel olarak anlatmak için yol bulamazlar. Bunun yerine, karmaşık duygusal yaşantılar, bedenleri yoluyla ifade edilir. Kelimelere dökemedikleri duygularını sıklıkla kusarak (bulimiya nervosa) ya da bedenlerini ve duygularını birlikte reddetme yolunu seçerek dışa vururlar (anoreksiya nervosa).

Çocuk ve ergenlerde yeme bozuklukları ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir ve erken ölümlere ya da yaşam boyu sürecek tıbbi ve

psikososyal morbiditeye yol açabilir. Mortalite ve morbidite ile ilgili yüksek prevalansı ve mevcut tedavi seçeneklerine rağmen pediatrik profesyoneller tarafından tanı koyulmakta sıklıkla gözden kaçmaktadır. Birçok adolesan tedavisiz kalmakta, iyileşmemekte ya da kısmen iyileşmektedir.

Son yıllarda, özellikle medyanın da etkisiyle gençlerde yeme bozuklukları, beslenme yetersizliği ve dengesizliğinin yol açtığı sağlık sorunları giderek artış göstermektedir. Buna ilaveten, gençlerin vücut ağırlığı ve beslenmelerine yönelik ilgileri, kronik kilo ve diyet takıntısı haline dönüşme eğilimindedir. Henüz büyüme ve gelişmenin devam ettiği çocukluk ve ergenlik dönemlerinde yetersiz ve dengesiz beslenme bireylerin sadece yaşam kalitesini ve fiziksel performansını değil, aynı zamanda ruh sağlığını ve bilişsel fonksiyonlarını da olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle, ergenlerin beslenme ve beden algısına ilişkin düşünce ve davranışlarının belirlenmesi, bunun duygu-durumları üzerine etkilerinin saptanması ve bu konulardaki olumsuz algı, düşünce, tutum ve davranışlarının iyileştirilmesine yönelik çabalar birey ve toplum sağlığı bakımından oldukça önemlidir.

2. SINIFLANDIRILMASI

Yeme bozuklukları, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 5. Baskı (DSM-5)'ya göre 5 sınıfta ele alınmaktadır:

1. Anoreksiya Nervoza (AN),
2. Bulimia Nervoza (BN),
3. Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu (TYB),
4. Diğer Tanımlanmış Beslenme veya Yeme Bozuklukları (OSFED)
5. Tanımlanmamış Beslenme veya Yeme Bozuklukları

Bu hastalıkların hepsinin daha geniş bir spektrum içerisinde var olduğu ve hastaların çoğunlukla bu spektrumda hareket halinde olduğu

düşünülmektedir. Son dönemde yapılan epidemiyolojik çalışmalar gençlerde yeme bozukluklarının düşünülenen daha yaygın (prevalans) olarak görüldüğünü; son yıllarda ise görülme sıklığında önemli bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Nüfusun yaklaşık %10'unda bir tür yeme bozukluğu görülmesine rağmen, bunların yalnızca ufak bir bölümü tedaviye başvurmaktadır. Çocuklar ve ergenlerde görülen hastalıklar, yetişkinlik döneminde de varlığını sürdürür. Bu şartların kronik ve engelleyici süreçleri önemli kişisel ve toplumsal maliyetlerin yanı sıra yüksek somatik ve psikiyatrik komorbidite oranlarına neden olmaktadır.

Yeme bozuklukları spektrumunda yer alan bozukluklar; özellikle AN, BN ve bazı OSFEDler, şişmanlık ve patolojik olarak aşırı kilo alma korkusu ile karakterizedir. Öz-değerlendirme, temel olarak kişinin kendi vücut ağırlığının algısına dayanır ve kişinin günlük yaşamı gereksiz kilo kontrolü uygulamalarıyla etkilenir. TYB'nda da vücut ağırlığına ve şekline bağlı olumsuz duygular sık sık yaşanmaktadır.

3. TANI KRİTERLERİ

3.1. Anoreksiya Nervosa (AN)

Anoreksiya Nervosa (AN) önemli morbiditesi olan ve tüm ruhsal bozukluklar içerisinde en yüksek mortaliteye sahip ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. AN için standart mortalite oranı yaklaşık 6'dır ki bu oran, astım ve diyabet tip 1'den daha yüksektir. Ölümlerin yaklaşık beşte birisi intihar kaynaklıdır.

Kişinin bedeni veya bedeninin bazı bölümlerinin şekline dair aşırı memnuniyetsizliği, kilo alma korkusuna ve besinlerden kaçınmaya neden olur. Bazı hastalar ciddi açlığa rağmen kendi bedenlerini şişman olarak algılamakta, diğerleri bir deri bir kemik kalmış bedenlerini çekici bulurlar.

Düşük vücut ağırlığı katı bir diyet ve/ veya aşırı hiperaktivitenin sonucu olabilir. DSM-5'e göre AN tanı kriterleri kutu 1'de verilmiştir.

Çok genç hastalarda, özellikle hastalık puberte öncesi başlamış olanlarda, vücut ağırlığı değişmeden boy uzunluğunun artması da düşük vücut ağırlığına neden olabilmektedir. Hastaların çoğunluğunda ego uyumlu belirtiler gözlenirse de, bu hastalar, zayıflık ve yaşa-uygun hayattan dışlanmışlık hissine rağmen, AN nedeniyle kendilerini seçkin hissedebilirler.

Kutu 1.

DSM-5'e göre Anoreksiya Nervozaya Tanı Kriterleri (Kısaltılmış):

A- Gereksinimlere uygun enerji alımını kısıtlama tutumu; kişinin yaşı, cinsiyeti, gelişimine göre belirgin bir biçimde düşük bir vücut ağırlığının olmasına yol açar. Belirgin bir biçimde düşük vücut ağırlığı, olağan en düşük değer altında ya da çocuklar ve gençler için beklenen en düşük değer altında olarak tanımlanır.

B- Kilo almaktan ya da şişmanlamaktan çok korkma ya da belirgin bir biçimde düşük vücut ağırlığında olmasına karşın sürekli kilo almayı güçleştiren davranışlarda bulunma.

C- Kişinin vücut ağırlığını ya da biçimini nasıl algıladığıyla ilgili bir bozukluk vardır ve kişi kendini değerlendirirken, vücut ağırlığı ve biçimine yersiz bir önem yükler ya da o esnadaki düşük vücut ağırlığının önemini hiçbir zaman kavrayamaz.

Alt tipleri: Kısıtlayıcı tip ve Tıkınırcasına yeme/çıkarma tipi

Ancak, özellikle genç hasta gruplarında, bir standart veya referans ağırlık kriter olmayışı sorun teşkil etmektedir. DSM-5'e göre, çocuklar ve ergenlerde vücut ağırlığının anlamlı biçimde düşük olması " beklenenden minimal ağırlıktan daha düşük ağırlık" şeklinde ifade edilir.

Erişkinler için BKİ=18.5 kg/m² olması normal vücut ağırlığının alt limit olarak öngörülmüştür ki bu, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki erişkin popülasyonun yaklaşık 10. BKİ persentiline karşılık gelir. Buna göre, 10 persentilin altındaki BKİ Almanya'da ve Amerika'nın birçok eyaletinde ve uluslararası klinisyenler tarafından küçükler için eşik kabul edilir.

DSM-IV ile karşılaştırıldığında, amenore kriteri DSM-5 dışında bırakılmıştır. Bu kriterin çıkartılması, tanı eşiğini düşürmek için atılan en önemli adım olmuştur. DSM-IV'te öngörülen amenore, ergenlik öncesi dönemde olanlar, premenarş kızlar ve kontraseptif kullananlar ile AN'li erkek hastalar için uygulanabilir bir kriter değildi. Ayrıca, amenore olanlar ile olmayanlar arasında önemli fark yok gibi görünmektedir. Kadınlar arasında AN için tüm diğer kriterleri taşıyan ve klinik gözetime ihtiyaç duyan anlamlı bir azınlık (hastaların yaklaşık dörtte biri) regl görmektedir. Yine de amenore varlığının yapısal zayıflık ile AN'nin birbirinden ayrılmasını sağlayacağını unutmamak gerekir.

DSM-IV'e benzer şekilde, DSM-5'te iki Anoreksiya Nervoza alt tipini birbirinden ayırmaktadır: kısıtlayıcı tip ve tıknırcasına yeme / çıkartma tipi. **Kısıtlayıcı tip**, daha çok neredeyse hiç yemek yemeyerek ve/veya aşırı spor yaparak kilo kaybedilmesi ile karakterize iken, **tıknırcasına yeme/çıkarma tipinde** kişi yineleyen tıknırcasına yeme-çıkartma veya sadece tıknırcasına yeme (aralıklarla yemek yememe veya sıkı egzersiz yapma) veya sadece çıkartma (kendi kendini kusturma, laksatif ilaçlar, idrar söktürücü ilaçlar ya da tiroid hormonları, amfetamin, veya lavman gibi kilo kaybını destekleyen ilaçların yanlış yere kullanımı) dönemlerinden geçer. Bununla birlikte, DSM-IV'ün aksine, zaman dilimi daha belirgindir, yani yeme bozukluğunun "mevcut epizodu" ifadesini kullanmak yerine, BN ve TYB kapsamındaki tıknırcasına yemenin tanımı yapılırken semptomatoloji için en az 3 aylık bir

süre verilmiştir. Her iki alt grup somatik ve psikiyatrik komorbidite ve muhtemelen sonuçlar yönünden birbirinden farklı olduğu için AN'nin alt gruplara ayrılması önemlidir.

Hastalıkların uluslararası sınıflandırılması (International Classification of Disease- ICD) 10'a göre yeme bozuklukları "psikolojik bozukluklar veya fiziksel faktörlerle ilişkili davranışsal sendromlar" kategorisi altında sınıflandırılır. DSM - IV - TR'de AN ve BN majör yeme bozuklukları sayılırken; ICD 10'da "diğer psikolojik bozukluklarla ilgili kusma, atipik anoreksiya nervroza, atipik bulimiya nervroza ve diğer psikolojik bozukluklarla ilişkili aşırı yeme" yeme bozuklukları kategorisinde yer almaktadır.

ICD 10, Anoreksiya Nervroza tanısı için aşağıdaki kriterleri esas almaktadır:

- Kilo kaybı veya çocuklarda ağırlık artışının olmaması, yaşa ve boya göre ağırlığın normal veya beklenenin en az %15 daha altında olması.
- Ağırlık kaybı, yağlı gıdalardan kaçınmak suretiyle kendiliğinden ortaya çıkar.
- Bireyde çok şişman olduğu algısı vardır, kişi şişmanlık korkusu ile mücadele halindedir, bu durum bireyin kendi kendine düşük ağırlık eşiğini empoze etmesine yol açar.
- Hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenini içeren yaygın endokrin bozukluğu kadınlarda amenore ve erkeklerde cinsel ilgi ve potens kaybı olarak ortaya çıkar (En yaygın doğum kontrol hapı kullanılarak yapılan, hormonal replasman tedavisi alan anoreksik kadınlarda vajinal kanamaların devam etmesi en belirgin istisnadır).
- AN, bulimia nervozanın A ve B kriterlerini karşılamamaktadır.

3.2. Bulimiya Nervosa (BN)

AN'ye benzer olarak, kilo alma korkusu ve kilo verme girişimleri Bulimia Nervosa (BN)'nin temel belirtileridir. Birçok hastada, bir tür vücut imajı bozukluğu mevcuttur ve kişi, kendi vücut şekli ve ağırlığı ile ilgili derin bir memnuniyetsizlikle karakterize olabilir. Genellikle alınacak kaloriler kısıtlanmaya çalışılırken, açlık periyodları, kontrolünü kaybetme duygusunun eşlik ettiği tıknırcasına yeme ataklarıyla kesintiye uğrar. Tıknırcasına yeme ataklarını ise kilo alma korkusu ve alınan kalorileri telafi etmek amacıyla çıkartma (kusma, laksatif kullanma vb.) arzusu izler. Her ne kadar bazıları normal değerlerin üst sınırları veya alt sınırlarında olsa da BN hastalarının kiloları genellikle normal sınırlar içerisindedir. Düşük beden kitle indeksi (BKİ), genellikle AN öyküsü ile ilişkilidir. Ancak, BN'de fazla kiloluluk ve şişmanlığın yüzdesi son yıllarda artmıştır ve bu durum tedaviyi daha zahmetli bir hale getirmiştir. Aşırı kilolu BN hastaları, genellikle tıknırcasına yeme problemi ve kilo vermek için yardım alırlar.

DSM-5'te öngörülen BN kriterleri, DSM-IV'deki kriterler ile oldukça benzerdir. DSM-VI'de tıknırcasına yeme ve ödünleyici davranış atakları için gerekli görülen sıklık 3 aylık bir dönemde 2 kez idi. DSM-5'te bu 1'e indirilmiştir (Kutu 2). DSM-5'te DSM-IV'e göre yapılan major değişiklik TYB'nu resmi tanı sınıflarına dahil etmektir. DSM-IV'te öncül kriterlerin yayımlanmasının ardından erişkin ve genç popülasyonlarda kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Ampirik olarak türetilmiş birçok sonuca göre, TYB yeterli klinik önem ve geçerliliğe sahiptir. Çocuk ve ergenlerde, aşırı yeme ile aşırı kiloluluk / obezite ve komorbid psikopatolojiler arasında tutarlı bir ilişki gözlenmiştir (Kutu 3).

Kutu 2.

DSM-5'e göre Bulimia Nervoza Tanı Kriterleri (Kısaltılmış):

- A. Yineleyen tıknırcasına yeme epizodlarının olması
- B. Kusmaya zorlama, laksatif, diüretik ya da diğer ilaçların yanlış yere kullanımı, hiç yemek yememe ya da aşırı egzersiz yapma gibi uygunsuz telafi davranışlarının tekrar tekrar yapılması
- C. Tıknırcasına yeme davranışının 3 ay içinde en az haftada bir olması
- D. Öz güveninin kilo ve vücut şeklinden etkilenmesi
- E. Bu semptomların yalnızca anoreksiya nervoza epizodları sırasında ortaya çıkmaması

ICD 10'a göre Bulimia Nervoza tanı kriterleri aşağıda verilmiştir:

- Kısa sürede çok fazla miktarda yiyeceğin tüketilmesi ile kendini gösteren, tekrarlayan aşırı yeme atakları vardır (3 aylık bir süre boyunca haftada en az iki kez)
- Sürekli olarak yeme düşüncesi ile meşguliyet vardır ve güçlü bir şekilde yemeyi zorlama isteği veya duygusu (can atarcasına) bulunur.
- Hasta aşağıdakilerden birini veya daha fazlasını yaparak yiyeceğin 'şişmanlatan' etkilerini ortadan kaldırmak için çalışır:
 - Kendi kendini kusturma
 - Kendi kendini arındırma
 - Alternatif açlık dönemleri
 - İştah azaltıcı ilaçlar, tiroid preparatları veya diüretikler gibi ilaçların kullanımı, ayrıca diyabetik hastalarda bulimia ortaya çıktığında, insülin tedavisini ihmal etmeyi tercih edebilirler.

- Hastanın kendisinin çok şişman olduğu yönünde bir algısı ve şişmanlama korkusu ile mücadele vardır (bu durum genellikle düşük kilolu olmasına yol açar).

3.3. Tıkanırçasına Yeme Bozukluğu (TYB)

TYB kontrol kaybı duygusunun olduğu aşırı yeme atakları ile karakterizedir; belirli bir zaman diliminde çok miktarda yemek tüketilir ancak ardından çıkartma arzusu oluşmaz. TYB genellikle ergenlik döneminde başlar, ancak çocuklarda da yaygın olarak görülebilir. Beden kitle indeksi yüksek olan bireylerin aksine TYB olan bireyler genellikle yüksek psikiyatrik komorbidite - özellikle duygudurum ve anksiyete bozuklukları- ile başvurmaktadır. Çocuk ve ergenlerde TYB veya diğer aşırı yeme türlerinde yeme kontrolü kaybı (LOC-loss of control) öncül olarak görülür. Yeme davranışı üzerinde kontrol kaybı, kişinin yemeğin boyutuna bakmaksızın aşırı miktarda yemek yemesi ve yemek yeme isteğini kontrol edememesi olarak tanımlanabilir. Hasta bu gıda tüketiminin farkındadır ve daha sonra bu eylemi hatırlar.

Kutu 3.

DSM-5'e göre Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu Tanı Ölçütleri (Kısaltılmış Versiyon):

- A. Tekrarlanan tıkınırcasına yeme atakları
- B. Rahatsız edici biçimde tok hissedene kadar ve hızlı yeme; aç olmadığı halde yeme; utanma, tikslenme veya sıkıntılı olma nedenleri ile yalnız yemek yemeyi tercih etme
- C. Semptomlar nedeniyle sıkıntılı olma
- D. Üç ay boyunca en az haftada bir sıklık
- E. Semptomları telafi davranışları izlemez ve bu semptomlar bulimia nervosa ya da anoreksiya nervosa nedeniyle ortaya çıkmaz

3.4. Diğer Tanımlanmış Beslenme veya Yeme Bozukluğu

Bir yeme bozukluğu yukarıda belirtilen kategorilerden hiç biri için tüm tanı kriterlerini karşılamıyor, fakat farklı vücut fonksiyonlarında "klinik olarak anlamlı sıkıntı veya bozukluğa" neden oluyor ise bu yeme bozukluğu "Diğer Tanımlanmış Beslenme veya Yeme Bozukluğu" kategorisinde değerlendirilir. Aşağıdaki bozukluklar bu kategori altında sınıflandırılır:

- ✓ Atipik AN (ağırlık kriterini karşılamayan),
- ✓ Düşük frekanslı ve / veya sınırlı süreli atipik BN (zaman dilimi kriterini karşılamayan),
- ✓ Düşük frekanslı ve / veya sınırlı süreli atipik TYB (zaman dilimi kriterini karşılamayan),
- ✓ Dengeleyici davranış problemi ve gece yeme sendromu.

Dengeleyici davranış problemi; sürekli olarak kendini kusturma/ veya yanlış yere laksatif veya diğer ilaçların kullanımı ve tıkınırcasına yeme durumu olmadığından kişinin kendi vücut şekli ve ağırlığına gereğinden fazla önem vermesi olarak ifade edilebilir. Uykudan uyanıldığında sıklıkla yemek yeme veya akşam yemeğinden sonra aşırı yemek tüketme durumunda "gece yeme sendromu" tanısı konur.

3.5.Tanımlanmamış Beslenme ve Yeme Bozukluğu

Bu kavram, anlamlı bozulma oluşturan ancak yukarıda belirtilen diğer tanısıl sınıflara dair tüm kriterleri sağlamayan yeme bozuklukları için kullanılır.

Yeme Bozuklukları: DSM-IV'ten DSM-5'e;

DSM-5'in DSM-IV'ten yeme bozuklukları ile ilgili en büyük farkı; TYB için yeni bir tanı kategorisi eklemek, AN ve BN için amenore kriterinin çıkartılmasının ardından AN eşliğini düşürmek suretiyle EDNOS (başka türlü tanımlanamayan yeme bozuklukları) tanısının azaltılmasıdır.

4. EPİDEMİYOLOJİSİ

Yeme bozuklukları, obezite ve astımdan sonra ergenlerde en yaygın görülen üçüncü kronik hastalıktır; 14-19 yaşları hastalığın en çok görüldüğü dönemdir. Pediatrik YB, tip II diyabetten daha yaygındır ve epidemiyolojisi küçük çocuklarda daha yüksek oranlarda olup çeşitli yaş grupları ve cinslere göre farklılık gösterir. AN'nın yaşam boyu prevalansı %0.5-%2 arasında ve zirve başlangıç yaşı 13 ila 18 yaşlarıdır. AN, en az %5-6 mortalite oranı ile tüm psikiyatrik bozukluklar arasında en yüksek mortalite oranına sahiptir. BN'nın yaşam boyu prevalansı %0.9- 3 ve başlangıç yaşı 16-17 olup biraz daha geçtir. BN'da ölüm oranları ~ 2% olarak tahmin edilmesine rağmen, BN'de ömür boyu intihar eğilimi ve intihar girişimi riski çok daha yüksektir. DSM-IV kriterlerine göre çoğu adolesana başka türlü tanımlanamayan YB (Eating Disorders Not Otherwise Specified= EDNOS) tanısı koyulmuştur. EDNOS, başlıca eşik altı AN ve BN'dan oluşan heterojen bir gruptur. Ergenlerde EDNOS'un yaşam boyu yaygınlığının %4.8 olduğu tahmin

edilmektedir. EDNOS'ta tıbbi komplikasyon oranları diğer yeme bozukluklarına benzerdir.

Batı toplumlarında yıllık insidans hızlarının AN için 8/100.000 ve BN için 13/100.000 olduğu bildirilmiştir. AN, BN ve TYB için yaşam boyu prevalansın kadınlarda %0.9, %1.5, %3.5 ve erkeklerde %0.3, %0.5, %2.0 olduğu tahmin edilmektedir.

En fazla YB tanısını kadınlar almasına rağmen, son yıllarda YB vakalarının %10'unu, hatta bazı çalışmalarda %25'ine kadar erkekler oluşturmaktadır. Ayrıca, YB tanısı alan genç hastalar, erişkinlerdeki 10:1 oran ile karşılaştırıldığında, 6:1 kadın/erkek oranı ile daha fazla erkek olma eğilimindedir. İngiltere'de 2011 yılında 1.6 milyon yeme bozukluğu olduğu tespit edilmiş ve bunların %20'si kadarını erkeklerin oluşturduğu belirlenmiştir.

Yeme bozuklukları için bir risk faktörü olan diyet yapma davranışları son derece yaygındır; kızların yaklaşık %50'si ve erkeklerin %25'i son bir yıl içinde diyet yaptığını bildirmiştir. Dahası, kızların %30'u ve erkeklerin %15'inde tıbbi değerlendirme gerektirecek kadar şiddetli yeme davranışı bozukluğu olduğu saptanmıştır. Ayrıca, kızların %9'u ve erkeklerin %4'ü her gün kendini kusturduğunu bildirmiştir.

Ülkemizde 14-19 yaş arasındaki kız ve erkek lise öğrencileri ile yapılan bir çalışmada grubun %2,5'inde bulimiya, %2'sinde ise anoreksiya bulunmuştur. Yaşları 10 ile 19 arasında değişen kızlarda anoreksiya nervosa ve bulimia nervozanın yaygınlığı yaklaşık %2 ile %4 arasında değişirken erkeklerde bu oran %0,2 olarak saptanmıştır. Anoreksiya nervosa, kız ergenlerde en sık görülen kronik rahatsızlıklar arasında yer almaktadır. Ülkemizde üniversiteli kız öğrencilerde yapılan bir çalışmada, bozulmuş yeme davranışı %12 olarak bulunmuştur. Bu davranışlar, ilerdeki yeme bozukluğunun habercisi olabileceğinden özellikle genç kızlar arasında

medyanın da etkisiyle giderek artan zayıf olma hevesinin, hastalık boyutuna ulaşmadan fark edilmesi ve önlem alınması, koruyucu sağlık hizmetleri bakımından önemlidir.

4.1. Anoreksiya Nervoza

Yeme bozukluklarının sıklığını değerlendiren toplum çalışmalarının sayısı oldukça azdır. Birinci basamak sağlık sorunlarının insidansı ile karşılaştırıldığında, yeme bozuklukları insidansının daha yüksek olduğu görülür. Finlandiya'da yapılmış toplum çalışmalarında, 1990'larda 15-19 yaş arası kadınlarda 100.000'de 270-450 insidans (dar veya geniş tanımına bağlı olarak) oranı bulunmuştur. Birinci basamakta elde edilen insidans oranları Tablo 1'de gösterilmiştir. Birçok çalışma en yüksek insidans oranlarının bu yaş grubunda olduğunu ve yeni vakaların yaklaşık %40'ının da bu dönemde ortaya çıktığını göstermiştir. Beş ile 12 yaş arasındaki çocuklarda kısıtlayıcı yeme bozuklukları (AN için tüm DSM-VI kriterlerini sağlamayan) insidans oranının 1-2.5 arasında olduğu tahmin edilmektedir, ancak bu oranlar giderek yükselmektedir. Erişkin grubunda insidans oranları stabil iken, ergenler ve çocuklarda artış halinde oldukları görülmektedir.

Ergen örneklem gruplarında çoğu çalışmada AN için nokta prevalansı ve 12 aylık prevalans DSM-IV'e göre 0.3 ile 0.9 arasında bulunmuştur. Nokta prevalansı belirli bir zaman dilimindeki prevalans ile tanımlanır ve günümüzdeki standart 2 aşamalı seçim modeline göre değerlendirilir. Bu modelde, bir epidemiyolojik örneklem, risk altındaki kişiyi belirlemek için temel olarak bir takip anketi ile incelenir. Risk altındaki bireylerle daha sonra genellikle bir genel veya bozukluğa özgü tanı enstrümanı ile kişisel görüşmeler yapılır. Belirli bir yıl içindeki vaka sayısı 12 aylık prevalansı vermektedir.

Tablo 1: Ergenlerde Yeme Bozukluklarının Epidemiyolojisi

	AN		BN		TYB (DSM-IV EDNOS)	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
İnsidans ^a	40-100	1-4	40-50	2-3	70	10
12 aylık prevalans (%)	0.3-0.9	0.1-0.3	1-2.0	0.3-0.5	1.5-2.0	0.4-0.8

^a. Birinci basamakta her 15-19 yaş grubundaki 100.000 hasta için yeme bozukluğu.

4.2.Bulimiya Nervosa

AN'ya benzer şekilde Bulimiya Nervosa'ya ilişkin yapılmış toplum çalışmaları da sınırlıdır. BN üzerine Finlandiya'da yapılmış bir epidemiyolojik çalışmada, insidans oranı 16 ila 20 yaşları arasındaki kadınlarda 100.000'de 200 olarak belirlenmiştir.

Birinci basamak oranlarına dayalı çalışmalarda erişkin bireylerde insidans oranlarında düşüş var gibi görünmektedir, bunun nedeni büyük olasılıkla tedavi seçeneklerinin (örneğin, tıbbi bakıma karşı yardımlaşma grupları) gün geçtikçe artmasıdır. Bundan farklı olarak, 1990'larda başlangıçta yüksek oranların elde edilmesinin nedeni, BN tanısının yeni ortaya çıkması ve duyurulmasıdır. Diğer taraftan, genç kadınlarda ve erkeklerde BN insidans oranları istikrarlı seyretmektedir. Bazı araştırmalar BN'li bireylere giderek daha genç yaşlarda tanı konduğunu göstermektedir. Son çalışmalar, BN prevalansının (insidans oranlarıyla uyumlu olarak) azalıp azalmadığı konusunda tartışmalı sonuçlar bildirmişlerdir.

4.3. Tıkanırcasına Yeme Bozukluğu ve Diğer Yeme Bozuklukları

TYB ile ilgili herhangi bir insidans çalışması bilinmemektedir ve bu konuda yakın zamana kadar herhangi bir DSM kriteri de yoktur. Yakın geçmişte yapılmış bir çalışmada 2000-2009 yılları arasında İngiltere’de TYB de dahil olmak üzere “başka türlü tanımlanamayan yeme bozuklukları (EDNOS)” insidansının arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre, EDNOS en yaygın yeme bozukluğudur.

TYB için de prevalans oranlarına ilişkin veriler oldukça kısıtlıdır. Daha önce önerilen DSM-5 kriterlerine göre prevalansın yaklaşık %1 ile %5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Boylamasına bir çalışmada, TYB prevalansı 14 ve 20 yaş arası kızlarda önemli ölçüde artmıştır. Erkeklerde prevalans kadınlara göre daha düşüktür, ancak cinsiyetler arası fark AN ve BN’de olduğu kadar belirgin değildir.

4.4. DSM-5’te Yapılan Değişikliklerin Yeme Bozuklukları Epidemiyolojisine Etkisi

Yapılan güncel çalışmalar, yeme bozukluklarının DSM-5’teki revize edilmiş versiyonunun bu bozuklukların daha önce DSM-IV’te bildirilen sıklıklarını değiştirdiğini göstermiştir. Tüm çalışmalarda, DSM-5 kullanıldığında çocuklar ve ergenlerde AN ve BN oranlarının artmıştır; klinik bir yeme bozukluğu örnekleminde AN oranı %30’dan %40’a, BN oranı ise %7’den %12’ye çıkmıştır. DSM-IV’e göre elde edilmiş prevalans oranları, DSM-5’e göre elde edilmiş prevalans oranları ile karşılaştırıldığında epidemiyolojik çalışmalarda da bir artış gözlenmiştir. Ornstein ve arkadaşlarının klinik örneklem grubunda DSM-5 kriterleri uygulandığında EDNOS’un yüzdesi neredeyse yarı yarıya azalmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda da anlamlı bir azalma bulunmuştur. Tüm araştırmacılar DSM-5 kriterlerinin etkin bir biçimde EDNOS tanısını

azalttığı ve yeme bozukluğu olan bireyleri belirli ve homojen tanı kategorilerine sınıflandırmada daha başarılı olduğu konusunda hemfikirdirler.

5. ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Yeme bozukluklarının etiyojisi oldukça karmaşıktır; psikolojik faktörler kadar (çocukluk döneminde fiziksel veya cinsel travma öyküsü) genetik yatkınlık ve serotonin disregülasyonunun da rol oynadığı bilinmektedir. Diğer risk faktörleri arasında cinsiyet, ırk, prematüre doğum, doğum travması, erken çocuklukta yeme ve gastrointestinal sistem ile ilgili problemler, vücut ağırlığı ve şekline ilişkin ilgi artışı, inceliği ön plana çıkartan sosyo-kültürel özellikler, genel psikiyatrik morbidite ve gen-çevre etkileşimi sayılmaktadır.

YB'nin kesin etyolojisi bilinmemektedir; genetik ve biyolojik yatkınlıklar, çevresel ve sosyo kültürel etkiler ile psikolojik özellikler arasında bir arayüz olduğu düşünülmektedir. YB hastalarının yakınları, YB gelişmesi yönünden 7-12 kez daha fazla risklidirler. Bu nedenle, YB'nin kalıtsal bir hastalık olduğu yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır. İkiz çalışmalarına göre AN'nin kalıtım oranı %33 - %84 ve BN'nin %28 - %83 arasında olduğu tahmin edilmektedir. AN ve BN gelişiminde rol oynayan belirli kromozomlar, genler ve proteinleri tespit çalışmaları devam etmektedir. Yeme bozukluklarında nörobiyolojik faktörler de araştırılmaktadır, fakat onların YB gelişmesine katkıda bulunup bulunmadığı ya da YB'nin yol açtığı fizyolojik değişikliklerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirsizdir.

Birçok çalışmada yeme bozukluğunun patolojisinde ailesel risk faktörleri, özellikle anne-kız ilişkisi üzerinde durulmuştur. Son zamanlarda babanın ebeveyn tarzının da yeme davranışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Rowa ve arkadaşları, anorektik kadınların babalarını; sırnaşık, aşırı koruyucu olarak tanımladıklarını ve babaların kızları ile manevi ilgi ve destek amacıyla ilgilendiklerini bildirmiştir. Jones ve arkadaşları ise yeme psikopatolojisi olan kadınların babalarının daha az samimi oldukları ve babaları tarafından daha çok reddedildiklerini göstermiştir. Baba reddi; zayıflık çabası, bulimiya eğilimi ve beden memnuniyetsizliği ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka çalışmada, yeme bozukluğu ve psikiyatrik bozukluğu olan hastalar, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, babalarını daha az ilgili, cezalandırıcı, daha kaba ve daha az geliştirici olarak tanımlamışlardır. Babalar daha cezalandırıcı olarak algılandığında daha ciddi depresif semptomlar yanında yemekle ilgili endişelerin daha fazla olduğu ve daha ciddi besin kısıtlamalarının uygulandığı görülmüştür. Sonuç olarak, yeme bozukluğu olan kadınların sağlıklı olanlara göre babaları ile daha fazla olumsuz ilişkileri olduğu belirlenmiştir.

5.1.Biyolojik Faktörler

Yeme bozukluklarına ilişkin biyolojik teoriler, yeme bozukluklarını doğum sonrası hipofiz nekroz sonucu olduğu kabul edilen 19. yüzyılın sonlarından bu yana ilgi görmektedir. Bu teori kısa süre sonra çürütülmesine rağmen, sonraki teoriler varsayılan biyolojik temellere odaklanarak ilerlemiştir. Örneğin, amenore ile kendini gösteren hipotalamik anomali varlığına yatkınlık. Bununla birlikte, güncel kanıtlar endokrin anormalliklerin açlığın bir sonucu olarak ortaya çıktığını işaret etmektedir. Mevcut biyolojik hipotezler, yeme bozukluklarının normal nörobiyolojik düzenlenen yeme davranışlarının bozukluğu temsil ettiğini ileri sürmektedir. Bu duruma sürekli sürdürülen incelik ve normal ağırlığa gelmekte korku neden olmaktadır.

Güncel kanıtlar yeme bozuklukları etiolojisinde genetik katkının güçlü bir etkisi olduğunu göstermiştir. İkiz çalışmaları monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre 3 kat daha yüksek uyumu göstermektedir. Genetik faktörler anoreksiya nervoza ve bulimia nervozanın ortaya çıkışına % 50'den daha fazla oranda katkıda bulunabilir. Geniş çaplı çalışmalar, 5-HT(2A) reseptör ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (Brain-derived neurotrophic factor- BDNF) genlerinin polimorfik varyantları ve anoreksiya nervozanın kısıtlayıcı alt tipi arasında tutarlı (fakat spesifik değil) bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Andersen ve Yager, genetik faktörlerin muhtemelen risk faktörlerinin azim, mükemmeliyetçi, hassas, korkak veya dürtüsel kişilik özellikleri veya diyet yaparken serotonerjik mekanizmalardaki bozukluk şeklinde kolayca ortaya çıkan biyolojik olarak savunmasız olan yönlerinin varlığını ve gücünü artırarak katkıda bulunduğunu düşünmektedir.

Günümüze ait teoriler, hastalıkları sırasında anormal beyin omurilik sıvısı serotonin düzeyleri gözlenen anoreksiya nervozalı bireylere ait gözlemlere dayanarak varsayılan serotonin mekanizmalarını işaret etmekte ve bu mekanizmanın kısmi ağırlık artışına tamamen ters olamayabileceği düşünülmektedir. 5HT spesifik ligandları kullanılarak yapılan beyin görüntüleme çalışmaları, 5-HT fonksiyon bozukluklarının insanlar hasta olduğunda meydana geldiğini ve anoreksiya nervoza ve bulimia nervoza iyileştikten sonra da devam ettiğini göstermektedir. 5-HT nöron modülasyon özelliği ile ilgili bozukluğun anoreksiya nervoza başlangıcından önce oluştuğu ve hastalık öncesi anksiyete, takıntı hali ve inhibisyon semptomlarına katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Bozulmuş kortikotropin serbestleştirici hormon, opioidler, kolesistokinin, nöropeptid Y, peptid YY, leptin, grelin vb. gibi diğer nöromodülatörler de yeme bozukluklarının etiolojisinde rol oynamaktadır.

5.2. Psikolojik Faktörler

Yirminci yüzyılın ilk yarısında, yeme bozukluklarının psikodinamik formülasyonları baskın olmuştur. Erken formülasyonlar oral emme korkusu üzerine odaklanmıştı. Ancak, zamanla olgunlaşma ve varoluşsal korkuları vurgulayan formülasyonlar ile değiştirilmiştir; buna göre, kısıtlayıcı tip Anoreksiya nervoza geliştirmekte olan cinsellik ve ergenliğin getirdiği diğer biyolojik ve sosyal olumsuz durumlarından hızlı bir kaçış olarak görülmektedir. Mükemmeliyetçilik, kararlılık ve kurallara bağlı olmak gibi özellikleri olan çocuklarda bunların her biri sonradan gelişen anoreksiya nervoza riskini yaklaşık yedi kat artırabilir. Çocukluk ya da ergenlik döneminde travma, yalnızca yeme bozukluğuna değil, genel olarak daha sonraki psikiyatrik bozuklukların olasılığına katkıda bulunmaktadır.

5.3. Çevresel Faktörler

Keel ve Klump, anoreksiya nervozada kültürün ağırlık endişesi bakımından patoplastik bir etkiye sahip olduğunu, oysaki bulimiya nervozanın kültür-bağlı bir sendrom olduğunu ileri sürmüşlerdir. Batılı olmayan ülkelerden gelen vakaların birçoğunun ağırlık endişesinden yoksun olduğu tespit edilmiştir.

Yeme bozukluklarının etiolojisinde modern sanayi toplumunun ya da Batı kültürünün dayattığı kadın güzelliğinin standartlarından kaynaklanan sosyal baskının içselleştirilmesinin geçerli olduğu fikri hakimdir. Bale okullarına kayıt olma, aile ve arkadaşlar tarafından alay konusu olma gibi çevresel faktörler yada vücut ağırlığını değişmesi gerektiği yönünde otorite figürlerinden (doktor, hemşire, öğretmen, antrenör vb) gelen yorum ve direktifler yeme bozuklukları patogeneğinde rol oynamaktadır.

Lee, inceliğe hayranlığın Batılı olmayan kültürlerin doğasında olmadığını düşünmektedir. Kayano ve ark. Hintli (Maskat, Umman'da ikamet eden), Umman, Filipinli, Japon ve Avrupa-Amerikan kökenli

öğrencilerin vücut memnuniyetsizliği ve yeme tutumları karşılaştırmıştır. Hintli, Umman ve Filipinli öğrenciler Batı ülkeleri ve Japonya'dan daha kötü veya Batı ülkeleri ve Japonya'ya benzer yeme tutumu göstermiştir ancak, incelik arzularının bu ülkelerdeki öğrenciler kadar güçlü olmadığı görülmüştür. Bu çalışma, Batılı olmayan kültürlerde yeme davranışı bozukluğu olmasına rağmen, bunun vücut memnuniyetsizliği dışındaki nedenlerle tetiklendiğini göstermektedir. Ancak, Batı medyasının küreselleşmesi ve Batılı medyaya maruziyet, Batılı olmayan ülkelerde yeme bozuklukları oranını artırabilir. Fiji'de yapılan son çalışmalar, zayıflığı vurgulayan ve obeziteyi damgalayan popüler televizyon programlarının tanıtımının yaygın diyet davranışlarını başlattığını ve bu konulara daha önce ilgisiz olan toplumlarda yeni yeme bozuklukları vakaların ortaya çıkmasına neden olduğunu ileri sürmektedir.

Batılılaşma, yeme bozuklukları etiyojisinde rol oynayan tek kültürel faktör değildir. Bazı çalışmalar, Batı ülkelerindeki etnik azınlıklarda bozulmuş yeme davranışları prevalansının (Yeme Tutum Testi puanları ölçülerek saptanmıştır) arttığını bulmuş; ayrıca, bozulmuş yeme davranışları ve "geleneksel" Güney Asya kültürel oryantasyonu arasında bir korelasyon olduğunu saptamıştır.

6. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI

Ergenlik, gelişiminin kritik bir dönemi ve YB'nı gelişme sürecinde hassas bir penceredir. Bu süreçte oluşan hızlı fiziksel ve bilişsel gelişim, çocuk ve adolesanlarda yeme bozukluklarının seyrinde önemli farklılıklara yol açar. Herhangi bir ağırlıktaki hastada kilo kaybı, açıklanamayan büyüme duraklaması, bodurluk veya ergenlikte gecikme, kısıtlayıcı veya anormal yeme davranışları, tekrarlayan kusma, aşırı egzersiz, ağırlığı veya beden imgesi ile ilgili endişelerin varlığında yeme bozukluklarından şüphelenilmelidir. Daha genç hastalar, hızlı kilo kaybından çok atipik

seyirlidir. Bu hastalarda beklenen ağırlık veya boy artışı görülmeyebilir, ayrıca tıknama ve çıkarma davranışı ya da beden imajı ile ilgili kaygıları olmayabilir. Fazla kilolu ve obez çocuk ve adolesanlar ile erkekler, gecikmiş tanı ve ciddi komplikasyonlar yönünden risk altındadır. Kronik hastalığı olan adolesanlar, özellikle tip I DM hastaları da YB davranışları gelişmesi yönünden yüksek risk taşırlar ve bu nedenle düzenli taranmaları gerekir. SCOFF anketi kısa formu gibi tarama araçları, sadece yetişkinlerde geçerliliği yapılmış olmasına rağmen, birinci basamak sağlık hizmetlerinde adolesanların YB yönünden taranmasında kullanılabilir (Tablo 2).

Tablo 2: SCOFF anketi^a

-
1. Rahatsızlık verecek düzeyde dolu hissedinceye kadar yiyerek kendi kendinizi hasta (Sick) yapar mısınız?
 2. Yemek yerken kontrolünüzü (Control) kaybedeceğinizden endişelenir misiniz?
 3. Son zamanlarda 3 aylık bir dönemde bir taştan (One stone) daha fazla ağırlık (14 lb / 6,3 kg) kaybettiniz mi?
 4. Başkaları çok ince olduğunuzu söylerken kendinizin yağlı/kilolu (Fat) olduğunuza inanır mısınız?
 5. Yiyeceklerin (Food) hayatınıza hakim olduğunu söyleyebilir misiniz?
-

^aHer “Evet” bir puan alır. Puanın ≥ 2 olması muhtemel AN veya BN’a işaret eder.

Buna ek olarak, sağlık uzmanları diyet veya aşırı egzersiz gibi yüksek riskli davranışlar yönünden tüm hastaları değerlendirmeli; kilo kaybı ya da uygun kilo artışındaki yetersizliği değerlendirmek için büyüme eğrileri ve BKI’ni izlemelidir. Bir yeme bozukluğundan şüphelenildiğinde fiziksel belirtiler ve medikal komplikasyonları değerlendirmek için ayrıntılı bir medikal, aile ve sosyal öykünün alınması; tam bir sistem muayenesi yapılması önemlidir (Tablo 3).

Tablo 3: Yeme Bozukluklarında Hastanın Geçmiş ile ilgili Sorular ve Fizik Muayene Bulguları

Geçmiş	Fizik Muayene Bulguları
<p>Geçmiş sağlık öyküsü</p> <ul style="list-style-type: none"> -Adolesan dönemde minimum ve maksimum ağırlık da dahil olmak üzere. zaman sürecinde kilo kaybı -Algılanan hedef ağırlık / sağlıklı kilo -Beden imajı kaygıları -24 saat geriye dönük beslenme öyküsü dahil beslenme alışkanlıkları, kısıtlayıcı, aşırı yeme ve / veya tasfiye öyküsü -Egzersiz geçmişi - Önceki tedavi öyküsü - Gizli davranışlar - İnflamatuvar bağırsak hastalığı, diyabet, çölyak, lupus gibi sistemik hastalıkların belirtileri -Sistemlerle ilgili yorumlar: presenkop, senkop, baş ağrısı, yorgunluk, egzersiz intoleransı, uyku bozukluğu, kuru cilt, saç / kıl dökülmesinin artışı, soğuk intoleransı, kolay yaralanma, gecikmiş yara iyileşmesi, ruh hali değişiklikleri <p>Aile öyküsü</p> <ul style="list-style-type: none"> -Yeme bozuklukları, obezite, depresyon, anksiyete, alkolizm ya da ilaç bağımlılığı, bipolar affektif bozukluk, şizofreni <p>Pubertal / menstruel geçmişi</p> <ul style="list-style-type: none"> -Menarş, son adet dönemi, adet düzeni ve süresinde değişiklikler -Premenarş ise telarş ve pubarş zamanı ve - Büyüme hızı yavaşlaması - Erkeklerde: azalmış ereksiyon ve <i>nokturnal emisyon</i> geçmişi <p>Sosyal geçmiş</p> <ul style="list-style-type: none"> -Yakın geçmişte stres kaynakları, aile, okul, arkadaş -Tütün, alkol, uyuşturucu madde kullanımı - Fiziksel veya cinsel istismar öyküsü -Yeme bozukluğu yanlısı web sitelerine kullanımı - Duygudurum değişiklikleri -Arkadaşlar ile geçirilen zaman - Eğlenceli aktivitelere katılım 	<p>Anoreksiya nervosa ve diğer kısıtlayıcı bozukluklar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sinüs bradikardi - QT uzaması dahil kardiyak aritmiler -Nabızda ortostatik değişiklikler >20 veya kan basıncı >10 -Hipotansiyon -Hipotermi - Kuru, soluk cilt - Deride portakal rengi değişikliği -Lanugo -Omurga üzerinde çürüme / aşımalar - Akrosiyanoz - Görülür şekilde seyrelmiş saçlar - Yüz aşırı zayıflaması - Kaşeksi - Atrofik göğüsler -Skafoid kırın - Bağımlı ödem - Düz veya endişeli gibi davranmak <p>BN ve diğer çıkarma bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none"> -QT uzaması dahil sinüs bradikardi ve kardiyak aritmiler - Nabızda ortostatik değişiklikler >20 veya kan basıncı >10 -Kişinin kendi kendini kusturması nedeniyle eklem üzerinde nasırlar ve sıyrıklar oluşması - Parotid büyümesi -Diş minesini erozyonları, çürük, oral ülserasyonlar - Ruh hali değişikliği - Skleral kanama - Damaktaki peteşiler - Öğürme refleksi kaybı

Ergen ile tek başına görüşme önerilmesine rağmen öykünün hem hasta ve hem de bakıcısından alınması gerekir. Adolesanın bildirmedığı düşünce ve davranışların aydınlatılması için bakıcısının vereceği bilgiler önemli olabilir. Buna ek olarak, potansiyel YB'u olan bir hastayı değerlendirirken, her zaman tam bir ayırıcı tanı düşünülmalıdır (Tablo 4).

Tablo 4: YB'nın Ayırıcı Tanısı

Endokrin bozukluklar
- Hipertiroidi veya hipotiroidi
- Diabetes mellitus
- Hiperkortizolizm
- Adrenal yetmezlik
Gastrointestinal bozukluklar
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı
- Çölyak hastalığı
- Enfeksiyöz diyare
- İmmün yetmezlik ve kronik enfeksiyonlar (Örneğin, HIV, tüberküloz)
Psikiyatrik bozukluklar
- Depresyon
- Obsesif kompulsif bozukluk / anksiyete
- Madde bağımlılığı
Diğer bozukluklar
- Superior mezenterik arter sendromu
- Maligniteler
- Santral sinir sistemi tümörleri (prolaktinoma)
- Gebelik
- Aşırı egzersiz / enerji dengesizliği
- Romatolojik hastalık
- Wilson hastalığı
- Porfiri

6.1. Anoreksiya Nervoz

6.1.1. Diyet Davranışları

AN neredeyse her zaman diyet ile başlar. Anoreksiya Nervozalı kızlar çoğunlukla meyve, sebze ve salata gibi sağlıklı olarak bilinen gıdalar ile beslenir ve birçoğu vejetaryen olur. AN'li kişiler gıdaları "iyi" ve "kötü" olarak sınıflandırırken genellikle gerçek dışı ve batıl düşüncelerden etkilenir. Bazıları masayı belirli bir biçimde hazırlayarak ve yemek sırasında ritüeller

uygulayarak yemek yeme olayını kutlarlar. AN'li ergenler çoğunlukla çok yavaş, çok küçük ısırıklar alarak ve yağlardan kaçınarak yemek yerler ve yemek konusunda seçici davranırlar. Birçoğu kalori sayma konusunu bir takıntı haline getirebilir. Bazıları ise tarifler ve pişirme konusuna büyük ilgi duymaya başlar ya da aile üyelerini büyük yemekler yemeye teşvik edebilir ki bunlar sıklıkla kilo almaktan yakınırlar. Genç ergen ve çocuklar yağlanmaya neden olabileceği korkusuyla bir şeyler içmekten bile kaçınabilir. Bazıları da vardır ki derinin yağı absorbe edebileceği endişesiyle yağa dokunmaya bile cesaret edemezler.

Kızın yaşı ne kadar ufak ve kilo verme hızı ne kadar yüksek olursa tıbbi komplikasyon oranı da o kadar yüksek olur.

6.1.2. Kilo Kontrolü ve Egzersiz

AN'li hastalar günde birkaç kez tartıya çıkarak ve aynalara bakarak kendi vücut şekillerini ve kilolarını değerlendirirler. Kilo almak ruh hallerini derinden etkiler ve sıklıkla ince olmak için için daha çok kilo verme derdine düşerler. AN'li bireylerin yaklaşık % 30 ila % 80'i hiperaktif olarak karakterize edilebilir. Birçoğu spor yapar veya kendilerini fitness eğitimi ya da jimnastiğe adarlar. Egzersiz genellikle anksiyete, öfke ve depresyon gibi duygudurumları düzenlemek için kullanılan bir ritüel haline gelir. Artan kilo kaybıyla, aktif sporlar genellikle yerini sürekli aktif duruş, huzursuzluk veya yerinde duramayıp kıpırdanmaya bırakır veya bunlarla tamamlanır. Egzersiz yalnızca gönüllüğe dayanan bir uygulama değildir, ayrıca yarı-açlık da egzersize teşvik eder. Hastalığın ileri aşamalarında, büyük ölçüde hiperleptinemi ve diğer metabolik değişiklikler hiperaktiviteyi tetikler. AN'li hiperaktif bireylerde nüks oranı daha yüksektir ve genellikle daha erken yaşlarda hastalığa yakalanırlar.

Fiziksel Hiperaktivite ve Anoreksiya Nervoza

Hiperaktivite;

- a. Daha şiddetli psikopatoloji
- b. Düşük BKİ
- c. Kişinin kendi bedeninden memnun olmaması
- d. Tedaviye olumsuz yanıt
- e. Daha kronik ilerleme

ile ilişkilidir.

6.1.3. Beden İmajı Bozukluğu

Slade beden imajını, “vücudumuzun boyut, şekil ve yapısını aklımızda nasıl canlandırdığımız ve bu özellikler ile temel vücut bölümlerine ilişkin hislerimizi kapsar” şeklinde tanımlamıştır. Günümüzde beden imajı kavramı algısal, duygusal ve bilişsel bileşenlerin davranışsal özellikler ile kombinasyonu olarak değerlendirilmektedir. Her ne kadar ergenlerle ilgili çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkili olsa da, AN (veya BN)’li çoğu birey sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla vücut ölçülerini “gereksiz yere daha fazla” önemserler. Vücudun belirli bölümleri, özellikle bacaklar ve kalça, kişilerin en çok dert ettikleri kısımlar. AN ilişkili tıkanırmasına yeme/çıkartma sorunları olan bireyler kısıtlayıcı alt kategorideki bireylere göre bu durumdan daha çok etkilenmektedir. Bazı hastalar defalarda vücutlarının belirli/ sorunlu kısımlarını dokunarak kontrol eder veya aynada vücut şekillerini incelerler.

6.2. Bulimia Nervosa

Obezite korkusu ve abartılı zayıflık isteği BN’li kızlar ve genç kadınlar ile AN şikayeti olan bireylerin ortak noktasıdır. AN’ye kıyasla bozulmuş beden-imajı durumunun BN’de daha az dile getirilmesine rağmen, BN’li birçok hastada da kendi vücut ölçülerini abartma eğilimi mevcuttur.

Çoğunlukla, BN uzun süreli aç kalma epizodları ile başlar ve daha sonra “yeme davranışı kontrolünün kaybı” ile tıknırcasına yeme atakları ortaya çıkar. Bunları ise aşırı kilo alma korkusundan dolayı kendini kusturma, laksatif, diüretik ya da diğer ilaçların yanlış yere kullanımı gibi uygunsuz ödünleyici davranışlar ya da daha nadiren egzersiz gibi çıkartma amacı olmayan stratejilerin kullanımı şeklinde kilo verme uygulamaları izler.

Böylece, kısır bir döngü oluşur. Kişiler artık tıknırcasına yeme ve ardından telafi uygulamalarını gizliden gizliye sürdürürler. Küçük miktarda yemek yeme planına sadık kalamama durumunda, hastalar genellikle kusmayı kolaylaştırmak adına tıknırcasına yemek yemeyi deneyebilirler. Hastalar yine aynı amaçla yemek sırasında bolca sıvı tüketirler.

Bir tıknırcasına yeme atağında kişi neredeyse 10.000 kalori bile alabilir ve tüketilen gıdalar çoğunlukla tatlılar, pasta ve çikolata gibi yutulması kolay soğuk yiyeceklerden oluşur. Yüksek miktarlarda gıda tüketimini içeren objektif aşırı yemenin aksine, bazı hastalarda çok düşük miktarlarda gıda tüketimini kapsayan sübjektif aşırı yeme görülebilir ve bu hastaların yeme davranışı üzerindeki kontrollerini kaybetmelerine neden olur. Kısacası, tıknırmak kişinin yemesi uygun olan gıda miktarı ve türüne ilişkin kişisel anlayışına riayet etmemesidir.

Başlangıçta, tıknırcasına yeme atakları ve telafi edici davranışlar öncesinde genellikle duygusal stres ve yalnızlık duyguları görülür. Hastalık ilerledikçe bu duygu durumlar, alışkanlık ve bazen de günlük yaşamın parçası haline gelirler. Aşırı yeme atakları haftada bir veya günde birkaç kez

olabilir ki günde birkaç kez olması medikal açıdan daha risklidir. Bazı hastalar kusmanın yanı sıra ishal ilaçları da kullanır. AN hastalarının aksine çok sayıda BN'li birey hastalıklarını yıllar boyunca saklayabilir ve tedaviden kaçabilirler.

6.3.Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu

Çocuklar ve ergenlerde TYB; kişi bir çeşit kontrol kaybı yaşarken objektif olarak büyük miktarlarda yiyecek tüketmesi anlamına gelir. BN'ye benzer olarak TYB'li çocuklar ve ergenler aç olmadıkları halde veya yeni yemek yedikleri halde başka şeyler yemek isterler. Bazıları aşırı yemek yemeyi negatif etkilerden kurtulma aracı veya ödül olarak görür ve yiyecekleri gizleyebilir ya da depolayabilirler.

Ancak, çeşitli araştırmacılar genellikle "büyük miktarda gıda" tanımlamasının çocuklar ve ergenler için zor anlaşılır olması dolayısıyla TYB'nin çocukluk veya ergenlik döneminde kavranabilmesinin kolay olmadığına dikkat çekmiştir. Mesela 3 dilim kekin 12 yaşındaki bir erkek çocuk için fazla olup olmayacağı herkes tarafından farklı değerlendirilebilir. Buna ek olarak, gıda miktarı çocuğunun bakımını üstlenenler (ebeveynler, bakıcı, dede-nine vs.) tarafından sınırlandırılmış olabilir. Bu duruma çocuğun aslında ne kadar yiyeceği değerlendirilemez. Ayrıca, bazı çocuklar yemek yerken çok dikkatli olmadıklarını belirtmişler ve bu nedenle, daha sonra ne kadar yemek yediklerini hatırlayamadıkları için çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Tanofsky- Kraff ve ark. yenilen miktarı ölçmek yerine "yeme kontrolü kaybı" ifadesinin daha genç yaş gruplarında yeme bozukluğunun ifadesi için daha güvenilir bir kriter olacağını öngörmüşlerdir. Nitekim güncel çalışmalarda bu yeme kontrolü kaybının ve aşırı yemenin gelecekte gelişecek obezite, fazla kiloluluk ve depresyonun habercisi olduğu

gösterilmiştir. Yeme kontrolünü kaybeden çocuklarda diğer çocuklara göre daha genel ve yeme bozukluğu psikopatolojileri görülmektedir ve zaman içerisinde daha fazla kilo alırlar. Dahası, yeme kontrolünü kaybeden çocuklar işlevsiz duygu düzenleme stratejilerinden anlamlı biçimde daha fazla yararlanmaktadır.

7.LABORATUVAR BULGULARI

Anoreksiya ya da Bulimiya Nervoza'da; kilo kaybı, hastalığın şiddeti, alt tipi ve morbidite oranı gibi bilgilerin elde edilebilmesi için tam kan sayımı (anemi siktir), elektrolitler, kan üre nitrojeni, kreatinin, TSH, serbest tiroksin, total protein, albumin, açlık kan şekeri, kusma varsa amilaz, serum fosfat ölçümleri ile EKG mutlaka yapılmalıdır. Her ne kadar anoreksiya hastalarının tipik laboratuvar değişiklikleri olmasa da; hipokalemi, hiponatremi, karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği, leptin, T3, FSH, LH ve östrojen düzeylerinin beklenen sınırların altında olması, ghrelin, pankreatik polipeptid, TNF- α ve kortizol düzeylerinde yükselme saptanmaktadır. Üç aydan uzun süredir amenore varsa kemik mineral yoğunluğu, kilo kaybı olan erkeklerde testesteron düzeyi ölçülmelidir. Diüretik, laksatif veya emetikleri kötüye kullananlarda böbrek fonksiyon testleri mutlaka yapılmalıdır. İlaç kötüye kullanımından şüphelenildiğinde kan ve idrar tetkikleri yapılmalıdır. Hastaların amfetamin gibi uyarıcı ilaçları iştah kontrolü ve heyecan yaşamak için kullanabildiği akılda tutulmalıdır. Hastaya uygulanacak laboratuvar tetkikleri korkutmak amaçlı kullanılmamalı ve anormal test sonuçları açıkça konuşulmalıdır. Yapılan test sonuçlarının konuşulması hastalığın ciddiyetini küçümseyen, inkar eden anoreksiya hastalarının durumunu gözden geçirmesi ve ciddiye almasına yardımcı olabilir.

8. TEDAVİ

Yeme bozukluklarının psikolojik, davranışsal ve fizyolojik bileşenlerden oluşan doğası psikoloji, beslenme ve tıp uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından tedavi yaklaşımını gerektirir. Tedavi, sıklıkla patolojinin boyutu ve destek gereksinmesine bağlı olarak 1 yıldan 5 yıla kadar uzayabilir. Tıbbi beslenme tedavisi ve psikoterapi, yeme bozuklukları tedavisinin iki integral parçasıdır. Beslenme uzmanının rolü hastanın beslenme durumunun değerlendirilmesi, öneriler geliştirme, tedavi ekibi ile hasta hakkında işbirliği yapma, besinlerle ilgili problemlerin sağlık etkileri konusunda hastayı bilgilendirme, mevcut beslenme sorunları ile başa çıkmada hastayı bilgilendirme ve cesaretlendirme ile kalıcı davranış değişikliğine yönelik beslenme eğitimi yapmaktır. Etkili beslenme tedavisi, bilişsel davranışçı tedavi tekniklerini kullanmayı gerektirir. Bu süreçte diyet, beslenme ve yeme tarzı ile fiziksel semptomlar arasındaki ilişkiye yönelik yanlış düşünce ve inanışlar, daha doğru algı ve yorumlarla değiştirilir.

8.1. Tedavi Yeri

Yeme bozukluğunun şiddeti hastadan hastaya değişebildiğinden, tedavi planı ve yerine ilişkin karar da hastaya göre verilmelidir. AN hastalarının çoğunluğu ayaktan tedavi edilebilir ve yoğun yataklı kurumsal tedaviye gereksinim duymaz. Hastalar BKİ ve tedavi yerine göre şu şekilde sınıflandırılabilir.

Tablo 5: AN hastaları için BKİ ve tedavi yeri.

BKİ (kg/m ²)	Risk	Tedavi yeri/şekli
≥16.0	Düşük	Ayaktan
15.9 -14.0	Orta	Ayaktan veya yatarak
≤13.9	Yüksek	Yatarak

BKI, fiziksel veya psikolojik riskin tek ölçümü değildir. Ayaktan tedavi ile yeterince iyileşmemiş hastalar; yüksek veya orta derecede riskli hastalar; intihar veya kendine ciddi zarar verme riski yüksek olan AN hastaları için de yataklı tedavinin düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir. Şayet yatarak tedavi gerekli görülüyorsa, bu tedavi yeniden beslemeye uygun donanımı bulunan, fiziksel monitörizasyonun yapılabileceği ve bununla birlikte psiko-sosyal desteğin verilebileceği bir kurumda yapılmalıdır.

8.1.1. Anoreksiya Nervoza'da Yatarak Tedavi Endikasyonları:

1. Kilo kaybının son 3 ayda %30'dan fazla olması ya da yaş, cinsiyet ve boya göre ortalamanın %30'undan düşük beden ağırlığı.
2. Kaybedilen kilonun hızlı olması (haftada ortalama 2 kg ya da daha fazla kg kaybının birkaç hafta sürmesi).
3. Yaşamı tehdit eden fizik komplikasyonlar (hipokalemi, aritmiler, anemi, ödem, kaşeksi, mide yırtılması olasılığı olan akut mide dilatasyonu, ösofajit, gastrit, parotis bezinde büyüme).
4. Suisid riskinin olduğu depresyonun eşlik ettiği durumlar.
5. Ayaktan tedaviye yanıt vermeyen diyet-tıkınma-çıkarma-aşırı egzersiz yapma davranışları.
6. Ayaktan ağırlık kontrolünün sürdürülememesi.
7. Sosyal koşulların ayaktan takibe uygun olmaması.
8. Aile ya da evden ayrılma gereksinimi.
9. Diğer nedenler (ayırıcı tanının karmaşıklığı, komorbid bozuklukların tedavisi, hastayı bozukluğa ilişkin yadsıması ile yüzleştirme ve ardından ayaktan tedaviye hazırlama).

8.2. Tıbbi Tedavi

Tedavi psikiyatri uzmanının öncülüğünde, hastanın durumuna göre dahiliye, endokrin, kadın-doğum gibi diğer tıp dalları ile işbirliğine geçilerek yapılmalıdır. Tek bir tedavi yaklaşımından çok birçok yaklaşımın bir araya gelişi ile hastaya yardımcı olmak uygun olur. Psikoterapi vazgeçilmezdir, aile ile işbirliği ve ailenin tedaviye katılımı önemlidir. Tedavideki ilk hedef genellikle tedavi talebi az olan hastanın tedavi işbirliği yapmasını sağlamaktır.

Anoreksiya nervoza olan çoğu hastanın ayaktan tedavisi uygun görülmektedir, fakat eğer hastanın fiziksel veya zihinsel durumunda önemli bir bozulma varsa yataklı tedavi düşünülmelidir. Hasta yataklı tedavi için kuruma kabul edilmeden önce hem hasta, hem de tedavi ekibinin yatışın amaçları konusunda (örneğin, ağırlık restorasyonu veya intihar ya da kendine zarar verme yönünden majör risklerin yönetimi için yatış) anlaşması önemlidir.

8.2.1. Tedavi Süreci

8.2.1.1. Hazırlık aşaması:

İlk kez yatırılarak tedavi olanlar genellikle yeni ortama ilişkin kaygıları ve başkalarının kontrolü altında olacakları için tedirgindirler. Daha önce yatırılarak tedavi görmüş olanların ise olumsuz deneyimleri olabilir. Yatarak tedavi ayaktan tedavinin başarısız olduğu ya da hastanın yeteri kadar işbirliği yapmadığı anlamına gelebileceği için hastanın suçluluk duymasına neden olabilir. Ayrıca, hastalığın ciddiyetinin göstergesi olarak da yorumlanabilir. Hastaları tedavi hakkında bilgilendirmek ve yatış öncesi görüşmede servisi

gezdirek mantık dışı korkularının hafifletmek, gerçekçi beklentilere teşvik etmek yararlı olur. Terapist bireysel tedavi programlarını şekillendirirken esnek olmalı, hastanın korku ve tercihlerini dikkate almalıdır. Ağırlığı çok düşük olan hastalar için mesaj açık olmalıdır: "Size yardım edecek, destek olacağız, fakat sizi ölüme götürebilecek olan kendinizi aç bırakmanıza izin vermeyeceğiz". Bu dönemde yatarak tedavinin sınırları ve etkinliğine ilişkin ebeveynler ve diğer yakın kişiler de tedavi ortamına katılmalı ve bilgilendirilmelidir. Sıklıkla ebeveynler kendilerinde suçluluk hisseder, hastanın sorunlarına neden olan hatalı davranışlarda bulduklarını düşünürler. Yapabildiklerinin en iyisini yaptıkları ve birden fazla nedene bağlı bu bozuklukta kimsenin suçlanmaması gerektiği ve tedavide hasta ve yakınlarının birlikte çalışması gerektiği mesajı verilmelidir. Bu şekilde yatış öncesi hazırlık sürecinden sonra hastalar kontrat imzalar. Bu kontrat aşağıdaki gibi olabilir; "Servisi ziyaret edip, programı tanıma şansım oldu. Bu programın bana yardımcı olup olmayacağını bilemiyorum. Tedaviye başlamayı istiyorum. Tedavi ekibinin önerdiği bütün yiyecekleri yemeyi istiyorum (ismini vereceğim 3 özel yiyecek dışında) ve tedavi ekibinin uygun gördüğü ağırlık aralığı hedefini kabul ediyorum. Ne kadar süre gerekiyorsa kalacağım (ortalama yatış süresi 3 ay). Sağlığım kötü ise servisten dışarıya çıkarken doktorumun iznini alacağım. Ailem haftalık aile terapisine katılmayı kabul ediyor. Bağırsak yumuşatıcı, idrar söktürücü vb. herhangi bir ilaç önerilmedikçe kullanmayacağım".

8.2.1.2. Yatıştan sonra hastanın değerlendirilmesi:

8.2.1.2.1. Psikiyatrik öykü

- Güncel hastalığın tanımlanması (diyete başlama sırasındaki çevre koşulları, kilo kaybını başlatan ve sürdüren etmenler, hastalığın gidişi, tıkinma ve çıkarmanın başlangıcı, kadın hastalarda menstruasyon kaybı, açlığın psikolojik belirtileri).
- Hastanın kişiliğinin predispozan özellikleri.
- Aile dinamikleri.
- Geçmiş dönemlerdeki tedavi girişimleri.
- Yeme bozuklukları ya da depresif bozukluğun aile öyküsü.

8.2.1.2.2. Ruhsal durumun incelenmesi

- Açlığa bağlı bilinç durumundaki dalgalanmalar.
- Açlığa bağlı mizaç durumundaki dalgalanmalar.
- Obsesyon ya da kompulsif özellikler.
- Şişmanlık korkusu.
- Zayıf olmayı aşırı isteme.
- Algı bozukluğu.

8.2.1.3. Hastaneye yatış ve tedavinin başlaması:

8.2.1.3.1. Beslenme rehabilitasyonu

Hastalar yatıştan sonra 3 ana ve 2 ara öğün şeklinde düzenlenen yemeklerini yemeye başlarlar. Hastalarla şöyle bir görüşme yapılır: "Bedeninizin biçimi ve yemek gereksiniminize ilişkin algılarınızı değiştiren bir hastalığınız var. Yemek önerilerimize güvenin. Bu sizin için zor olabilir, çünkü kontrolünüzü kaybedeceğinizden, çok yiyeceğinizden ve şişmanlayacağınızdan korkuyorsunuz. Amacımız

sizi şişmanlatmak değil. Bu nedenle, besin gereksinmenize ilişkin önerilerimizi kabul etmenizi ve önerdiğimiz yemekleri yemenizi istiyoruz. Sıkıntı hissedebilirsiniz, hemşireler sizinle birlikte olacak ve size destek, cesaret verecekler. Bu hastalığın neden ortaya çıktığını bilemiyoruz. Kişilik özellikleriniz; örneğin mükemmeliyetçi olmanız, bazı aile sorunları, bazı biyokimyasal değişiklikler, diyetle başlama gibi birçok nedene bağlı olabilir. Nedeni ne olursa olsun kimseyi suçlamıyoruz. Lütfen bize güvenin ve dürüst olun. Yediklerinizi çıkartmak, yok etmek, böylece yemenin etkilerinden kurtulmak için yoğun istek hissedebilirsiniz. Kilo almayı değil, açlık durumunuzun düzelmesini düşünün. Hedefimiz sizi daha sağlıklı ve mutlu bir insan yapmaktır. Hayatınızın kontrolünü yeniden kazanmanızı, büyüme ve gelişmenizi istiyoruz".

Hastanede tedavinin en önemli parçası hemşire bakımındır. Hemşireler hastayı yemeye teşvik eder, zorlama yapılmaz, tüpten beslenme şeklinde tehdit yapılmamalıdır. Hastanın şişmanlık korkusu ile empati yapılır. Ağırılık ve kalorilerle ilgili tartışma yapılmasına izin verilmez, duygular üzerine odaklanılır. Diyetisyen, hasta ve tedavi ekibi ile işbirliği içindedir. Hastaların menülerinden 3 özel yiyeceği çıkarma hakları vardır, diğer tüm yiyecekleri yemek durumundadır.

Hastanın kusmasına karşı hemşire banyoda hastaya eşlik edip, tuvalete girdiğinde dışarıda bekler. Kusma önlenemeyecek kadar hızlı oluyorsa, personel ile birlikte temizlemesi istenir ve kusulan hacim enerjiden zengin besleyici bir besin karışımı ile yerine konur. Başlangıçta yeme sırasında daha az rahatsızlık hissetmesi için 1-2 hafta süre ile düşük dozlarda anksiyolitik denenebilir. Depresyon ve

obsesyon belirtileri için SSRI grubundan antidepresanlar yararlı olabilir. İştah açıcılar, nöroleptikler, antidepresanlar ve lityumun sınırlı etkisi vardır. Eğer hemşire bakımı mümkün olmazsa yada istenilen kilo artış hızı sağlanamamışsa operan davranış programı uygundur. Bir dönem önerilen katı ve karmaşık operan programların, daha basit, esnek yaklaşımlardan daha fazla etkili olduğu saptanmamıştır. Örneğin; her 4 günde, en az 0.75 kg'lık artış olması hedeflenir. Hastalar bütün hak ve izinlere sahiptir, servis etkinliklerine tümüyle katılırlar. Ancak, hedef kilo alma oranı elde edilmemişse, sonraki 4 günü yataklarında dinlenerek geçirirler. Böylece yeme ve egzersiz düzeyleri de daha yakından gözetim altında tutulur. Bu 4 günlük yatakta dinlenme en az 0.75 kg ağırlık artışı ile sonuçlanırsa, hasta normal servis etkinliklerine yeniden başlar. Bu şekilde tanımlanan hastanedeki ağırlık restorasyonu ile beden ağırlığı genellikle 2-3 ay içinde sağlıklı düzeye geri döner ve hasta 2-4 hafta sonra taburcu edilir.

8.2.1.3.2. Bilişsel Davranışçı Terapiler (BDT)

Çeşitli çalışmalarda BN'de Bilişsel Davranışçı Tedavilerin en etkili tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir. BDT ile 16-20 haftalık tedavi sonunda hastaların yaklaşık %40-50'si tıkinma ve çıkarmayı bırakır. Genelde %70-95 oranında tıkinma ve çıkarmada hafifleme olur. Tedavi sonrası hemen düzelmeyen %30 hasta tedaviden 1 yıl sonra tamamen düzelir. BN ile birlikte depresif bozukluk da varsa, depresyon şiddetinde hafifleme görülür. 5-6 ay süren, 18-20 görüşme şeklinde yapılan BDT ile kişi tıkinma ve diyet yapma döngüsünü

sürdürmemeyi ve gıda, ağırlık, beden imgesi ve kendilik kavramı hakkındaki işlevselliği bozulmuş bilişim ve inanışlarını değiştirmeyi öğrenir. BN'de İnterpersonel Tedavi, kişiler arası sorunlar sık olduğu için uygulanır. Yeme davranışına değil, kişiler arası işlevselliğe odaklanılır. Bir çalışmada interpersonel tedavinin, tedavinin sonunda BDT kadar etkili olmadığı fakat tedaviyi takiben 1-6 yıl içinde BDT'ye eşit etkiye ulaştığı bildirilmiştir.

8.2.1.3.2.1. Bireysel Psikoterapi

Çoğu hastada Garner ve Bemis (1982) tarafından geliştirilen kognitif yaklaşım yararlı olur. Bu terapide hastaların çevresel uyarıları hatalı yorumladıkları ve bunun rahatsız edici duygulara ve ardından anormal davranışlara yol açtığı düşünülür. Kognitif yeniden yapılandırma yöntemleri kullanılarak düşünceler, tutumlar ve bunlarla ilişkili mantık hataları tanımlanabilir ve sorgulanabilir. Sorun çözme eğitimi yararlıdır. Rol oynama özellikle hastaneden çıkmaya ve okul, iş, aile, arkadaş çevresi ile karşı karşıya gelmeye hazırlanırken yararlı olur. Uzun süreli psikodinamik yaklaşım hastanede başlatılabilir, ancak 6 ay ya da daha uzun süre hastanede kalmadıkça transferans nörozunun yorumlanması mümkün değildir. Hastanede bireysel psikoterapinin başlıca hedefi hastanın yaşamındaki güçlüklerle dolaylı biçimde (anorektik belirtilerle) yalancı çözümlerle değil, doğrudan mücadele etmesine yardımcı olmaktır. Çoğu hasta anoreksiya nervozanın gerçek ve önemli sorunlara yalancı bir çözüm olduğunu bilir. Yaşamın zorluklarına karşı zayıflama yoluyla hayali bir çözümden vazgeçerek, bireysel etkinlik duygusunu ve daha olgun

başa çıkma yöntemleri geliştirerek kazanmaları amaçlanır. Tedavide yaşama karşı daha az entellektualizasyon kullanarak yaklaşımları ve duygularının farkına varmaları ve rahatlamalarına çalışılır. Hastalar genellikle emosyonlarını tam olarak tanımlayamaz, aleksitimi sorunları vardır. Bireysel psikoterapi başlangıçta hergün kısa görüşmeler (15-30 dakika) şeklinde planlanır. Açlık durumu düzeldikçe hastalar daha iyi yoğunlaşabilir ve haftada 3 kere daha uzun görüşmeler mümkün olur. Yiyecek ve kalorilere odaklanmaktan sakınılmalıdır. Görüşmenin başlangıcında birkaç dakika için hastanın korkularının azaltılması yararlı olabilir. Hastanın terapistini ebeveyni gibi görmesi biçiminde ortaya çıkan transferans nörozuna dikkatli yaklaşılmalıdır.

8.2.1.3.2.2. Grup Terapisi

Haftada iki kere 90 dakikalık hastanın duygularını, heyecanlarını tanımladığı, girişkenlik, hakkını arama ve öfke kontrolü gibi konuların işlendiği grup terapileri yararlı olur.

8.2.1.3.2.3. Aile Terapileri

Bireyleri anoreksiya nervozaya yatkın kılan tek bir aile modeli yoktur. Ebeveynlerde genellikle karışık duygular vardır; bunlar suçluluk, öfke, hastalık tarafından yenilgiye uğradıkları duygusudur. Aileler çocuklarına yardım etmek için elinden geleni yapmış, başarılı olamamış, çabalamaktan yorulmuştur. Aile terapisinde hastalığın özelliği yeniden gözden geçirilir, ailenin çabalarına destek verilir. Bütün aileyi ilgilendiren düzelmesi gereken konular tanımlanır. Bunlar iletişim sorunları, iyi yetiştirme endişesi olabilir. Babanın uzak

ve ulaşılmaz olduğu durumlarda, anne tek başına çocuğu yetiştirmeye uğraşır ve süreç içerisinde yenilgi hisseder. Ayrı oturumlar halinde ebeveynler arasında sorunlar tanımlanır ve tartışılır. Destek almak, vermek ve paylaşmak için ailelerle gruplar yapılabilir.

8.2.1.3.3. Farmakolojik tedavi

Yeme bozukluklarının tedavisinde kesin bir ilaç tedavisi yoktur. Esas tedavi ilaç kullanımı olmayıp, psikoterapi ile birlikte kullanılması önerilmektedir. İlaçlar sadece yardımcı rol oynarlar. Ancak son dönemlerde hem anoreksiya nervoza hem de bulimiya nervozanın çeşitli belirtilerinin hafifletilmesinde bazı yeni ilaçların yararları gösterilmiştir. Uygun dozda ve sürede kullanılırsa tedaviye katkıları olmaktadır.

1980'lerin sonlarından bu yana desipramin, imipramin amitriptilin, nortriptilin, fenelzin, fluoksetin gibi antidepresanlar çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, ayaktan takip edilen, normal kilolu BN hastalarında depresyon dozlarında denenmiştir. Hepsi tıkmayı plaseboya göre azaltmış, mizacı yükseltmiş, vücut şekli ve ağırlığı ile zihinsel uğraş gibi yeme bozukluğu belirtilerini azaltmıştır. Ancak, tıkınma ve çıkarma yalnızca %22 oranında kaybolmuştur. Çok merkezli bir çalışmada fluoksetinin 60 mg/gün dozu daha etkili bulunmuştur. BDT ile birlikte ilaç tedavisi en başarılı sonuçları vermiştir. Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) obsesyon dozlarında kullanılması önerilmektedir.

AN'de farmakoterapi olarak ilk denenen klorpromazindir. Siproheptadin yüksek dozlarda (28 mg/gün'e kadar) kilo almayı

kolaylaştırır, antidepresan etkisi de vardır. Son yıllarda yapılan açık çalışmalar, fluoksetinin nüksü önlediğini göstermektedir. SSRI'larla çeşitli çalışmalar sürdürülmektedir.

Gece yeme sendromu (GYS) için farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri önerilmiştir. Bunlar; serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI), topiramet, bilişsel davranışçı terapi, relaksasyon eğitimi ve ışık terapisi dir.

8.2.1.4. Yatarak tedaviye ilişkin sorunlar:

1. Yatışı istemeyen, yaşamı tehlikede olan kaşektik hasta yasal yollarla yatırılabilir. Ancak bu zorlama gelecekte terapötik ilişki açısından olumsuzdur. Hastalarla güç savaşına girilmemeli, tedaviye motive etmeye çalıştırılmalıdır.

2. Tedavi ekibi hastanın davranışlarına, onun aile üyelerininkilere benzer tepkiler verebilir. Hastaların kandırma davranışlarını cezalandırmaları ekipte bölünmeye yol açabilir. Yargılamadan yüzleştirmeye ve kilo alma korkusu ve diğer dinamikleri anlamaya çalışmak gerekir.

3. Tedavi ekibi ailelere de yargılamadan yaklaşmalıdır.

4. Serviste birkaç anorektik hasta varsa birbirleriyle yarışmaya girebilirler, örneğin; en az yeme, en zayıf olma gibi. Bu durumlar yüzleştirilmelidir. Multiimpulsif davranışları (beraberinde alkolizm, çalma, kendine zarar verme) olan anorektikler, çok iyi eğitilmiş deneyimli bir ekip için bile gerçek bir zorlanma oluşturabilir.

8.3.Beslenme Tedavisi

Yeme bozukluğu olan hastalar kilo aldırarak bir beslenmeyi hem fiziksel ve hem de psikolojik bakımdan stresli bulurlar. Gastrik boşalmada gecikme ve bağırsak motilitesindeki bozulmanın bir sonucu olarak, fazla miktarlarda besin tüketimi rahatsız edici olabilir. Ayrıca, yoğun kilo alma korkusu, yeme kontrolünü ve kişiliğini kaybetme endişesi nedeniyle hastalar beslenebilmek için psikososyal ve emosyonel desteğe gereksinim duyarlar. Bu gereksinim en iyi biçimde özel yeme bozukluğu servislerinin sağladığı bakım ile karşılanabilir.

Beslenme desteğinin ana basamakları aşağıdaki gibidir:

- a) Nutrisyonel değerlendirme
- b) Malnutrisyonun düzeltilmesi (mümkünse oral beslenme ile veya gerekiyorsa tüple beslenme)
- c) Uygun vitamin ve mineral suplementasyonu
- d) Beslenme eğitimi

8.3.1. Beslenme Tedavisinin Amaçları

Beslenme tedavisinin temel ilkeleri beslenme eğitimi ile düzenli yeme davranışının pekiştirilmesi ve diyet yapmaktan vazgeçirmeyi kapsar. Etkili beslenme tedavisi, bilişsel davranışçı tedavi tekniklerini kullanmayı gerektirir. Bu süreçte; diyet, beslenme ve yeme tarzı ile fiziksel semptomlar arasındaki ilişkiye yönelik yanlış düşünce ve inanışlar, daha doğru algı ve yorumlarla değiştirilir.

Beslenme uzmanının rolü hastanın beslenme durumunun değerlendirilmesi, öneriler geliştirme, tedavi ekibi ile hasta hakkında

işbirliği yapma, besinlerle ilgili problemlerin sağlık etkileri konusunda hastayı bilgilendirme, mevcut beslenme sorunları ile başa çıkmada hastayı bilgilendirme ve cesaretlendirme ve kalıcı davranış değişikliğine yönelik beslenme eğitimi yapmaktır. Beslenme uzmanı hastanın besin tüketimini ve beslenme davranışını değerlendirirken elektrolitleri, vital bulguları ve vücut ağırlığını da takip eder.

AN için primer terapötik hedef, vücut ağırlığının restorasyonu ve kadınlar için mensturasyon düzeninin tekrar sağlanmasıdır. Nutrisyonel rehabilitasyon, beslenme durumunun değerlendirilmesini, diyet tedavisi ve beslenme eğitimi kapsar. AN ve BN birbirinden farklı bozukluklar olsa da, her iki bozukluğun nutrisyonel sonuçları ve beslenme tedavisinde benzerlikler vardır.

8.3.2. Beslenme Durumunun Saptanması

Nutrisyonel değerlendirme, beslenme durumunun biyokimyasal, metabolik, antropometrik göstergeleri kadar, diyet öyküsünü de içerir. Diyet öyküsünde hastanın enerji alımı, makro ve mikro besin maddeleri tüketimi, beslenmeye ilişkin tutum ve davranışları değerlendirilir (Tablo 6).

Tablo 6: Besin alımının değerlendirilmesi

1.Kalori

*Ortalama günlük alımı belirleyin

*Kalori alımını önerilen günlük alım ile kıyaslayın

*Gizli kalori kaynaklarını saptayın; şekerlemeler, çiklet, meyve suları gibi.

2.Makrobesinler

A. Karbonhidrat (KH)

*Enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesini belirleyin

*Günlük önerilen alım düzeyi ile karşılaştırın

*Basit ve kompleks KH alımını saptayın

*Posa (suda çözünen/çözünmeyen) miktarını belirleyin

B. Protein

*Enerjinin proteinden gelen yüzdesini belirleyin

*Günlük alınması önerilen miktarla kıyaslayın

*Vejetaryen diyeti yüksek biyolojik değerli kaynaklar yönünden değerlendirin

C. Yağ

*Enerjinin yağdan gelen yüzdesini belirleyin

*Esansiyel yağ asidi kaynaklarını saptayın

*Günlük önerilen alım düzeyi ile karşılaştırın

3.Mikrobesinler

A. Vitaminler

*Suda eriyen

*Yağda eriyen vitaminleri belirleyin

*Supleman kullanma durumunu belirleyin

B. Mineraller

*Kalsiyum, demir, çinko alım düzeylerini belirleyin

*Supleman kullanma durumunu saptayın

4.Sıvı

*Günlük toplam tüketimi ve kaynaklarını saptayın

5.Diğer

*Alkol

*Kafein

*Kalorisiz tatlandırıcı ve yağ ikamelerinin türü ve miktarları

*Diğer bitkisel besin takviyelerinin kullanılma durumunu araştırın.

AN'da genellikle günde 1000 kcal'nin oldukça altında enerji tüketimi yaygındır. BN'da ise günlük kalori alımını tahmin etmek güç olabilir. Tıkinma esnasında alınan kalori, çıkarmadan sonra emilen kaloringin derecesi, tıkinma epizotları arasında kalori kısıtlamasının boyutu BN'da total enerji alımını değerlendirmeyi güçleştirir.

Yetersiz enerji alımı karbonhidrat, protein ve yağ tüketiminin az olmasından kaynaklanır. AN'lı hastalar geğmişte karbonhidrattan kaçınanlar olarak tanımlanmakta iken, günümüzde yağ kısıtlama eğiliminin daha yaygın olduğu gözlenir. Diyet yağlarının ileri derecede kısıtlanması esansiyel yağ asidi eksikliğine yol açar. Yetersiz kalori alımı, yeme bozukluğu olan hastalarda diyetle besin çeşitliliğini azaltır. Bu durum, vitamin ve mineral tüketiminde de yetersizliklere yol açabilir. Vitamin ve mineral ekleri kullanılabilir, ancak hastanın kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır.

Çalışmaların sonuçları, yeme bozukluğu olan hastalarda özellikle tiamin, riboflavin, magnezyum, folat, çinko, bakır, kalsiyum, fosfor, potasyum ve B12 vitamini düzeylerinin rutin değerlendirilmesini ve eksikliklerin yerine koyulmasının gerekliliğine işaret etmektedir.

Sıvı alımının oluşturacağı şişkinliği tolere edemeyen bazı hastalar, ařırđ sıvı kısıtlaması yapabilirler. Bazı hastalar ise açlığı ertelemek için ařırđ miktarlarda sıvı tüketebilirler. Diyet hikayesi alırken hastanın sıvı tüketiminin belirlenmesi ve bunun idrar testleri ve serum elektrolitleri ile izlenmesi gereklidir.

Yeme bozukluğu olan hastalar bazı besinleri tamamen iyi, bazılarını tamamen kötü olarak değerlendirebilirler. Bu grup hastalar

genellikle kırmızı et, hamur işleri, tatlılar ve kızartılmış besinlerden kaçınırlar. BN hastaları tokluk sinyalinin oluşmasına fırsat vermeyecek kadar hızlı yerken, AN hastaları oldukça yavaş yerler. Bulimik hastalar tıknama ataklarının tetiğini çeken besinlere karşı *ya hep, ya hiç* tutumu sergilerler. Hastalar bu besinlerden kaçınmayı tercih etseler de, kontrollü miktarlarda ve uygun besinlerle birlikte tekrar diyetle yer verilmesi yararlı olur.

Yeme bozukluklarında hastanın vücut ağırlığının başlangıçta değerlendirilmesi ve rutin olarak izlenmesi gereklidir. Eğer hasta hospitalize edilmiş ise sabah, kahvaltı öncesi ve her zaman aynı tartıda tartılmalıdır. Ayaktan takipli hastanın tedavinin erken döneminde en az haftada bir kez tartılması uygundur. Hastanın dehidratasyon ve sıvı yüklenmesi yönünden kontrol edilmesi gerekir.

8.3.3. Beslenme Tedavisi Yöntemleri ve Besin Gereksinimleri

8.3.3.1. Ağızdan (oral) besleme

AN'lı hastaların yeniden beslenme işlemine başlatılması için hospitalizasyonu gerekir. Hastaların çoğunluğu oral beslenmeye uyum sağlarlar ve nazogastrik tüple beslenme nadiren gerekir. Beslenme rehabilitasyonunun amacı, pozitif enerji dengesi sağlayarak kilo artışını başarabilmektir. Bunun için enerji harcaması en aza indirilirken, enerji alımı dereceli olarak artırılır. Başlangıçta günde 500-1000 kcal veya 20-25 kcal/kg alacak şekilde bir beslenme programı düzenlenir. Daha sonra hastanın toleransına paralel olarak her 2-3 haftada bir 100-200 kalorilik artışlar planlanır. Ağırlık artış

hızı tedavi programları arasında ve hastadan hastaya değişebilmekle birlikte, haftada 0.5-1.0 kg artışlar yeterli sayılabilir.

Diyet enerjisinin makro besinlere dağılımı %15-20 protein, %25-30 yağ ve %50-55 KH şeklinde olmalıdır. Protein alımı minimum, ideal vücut ağırlığının kg başına, yaş ve cinse göre önerilen düzeye eşit ve yüksek biyolojik değerli kaynaklardan sağlanmalıdır. Bu hasta grubunda sık rastlanan konstipasyon nedeniyle lifli kompleks karbonhidratlara yer verilmelidir. Anabolik süreçte artan gereksinimleri karşılamak için bir multivitamin mineral desteği önerilir.

BN'da beslenme uzmanı bir yandan hastanın gereksinimlerini ve toleransını değerlendirirken, diğer taraftan kontrollü bir yeme planı geliştirmesine yardım eder. Hastalar genellikle kg verme amaçlarına erişebilmek için yardım isterler, ancak başlangıçtaki asıl amaç vücut ağırlığını stabilize ederek, tıkinma ve çıkarma kısır döngüsünü kırmaktır. AN'lı hastalardan farklı olarak, BN hastaları daha az sıklıkta hastaneye yatırılarak tedavi edilir. Bunlar genellikle dehidratasyon ve elektrolit dengesizliğini düzeltmek amacıyla kısa süreli yatışlardır.

BN hastalarının çoğunluğu normal veya hafif kilolu oldukları ve kronik diyet yapmaları dolayısıyla hipometabolik durumda olabileceklerinden, kalori gereksinimleri planlanırken bu durum dikkate alınmalıdır. Başlangıç için bazal metabolik gereksinimler ve hafif fiziksel aktiviteyi karşılayacak düzeyde bir kalori alımı (yaklaşık 1500 kcal/gün) yeterlidir. Makrobesinlerin dengeli alımı teşvik edilmelidir. Enerjinin %50-55'i karbonhidrat, %15-20'si protein ve

%25-35'i yağdan sağlanan bir diyet dengeli kabul edilebilir. Yeterli beslenmeyi sağlamak için bir multivitamin-mineral desteği diyete eklenebilir.

Başlangıçta bireye özgü bir yeme planı hazırlanır, bu planda bütün majör besin gruplarından besinlere yer verilir. Bu yeme planı sadece başlangıç için bir temel niteliğindedir ve hastanın besinsel gereksinimlerini karşılamak yerine yemeye başlamasına yardım etmek amacı taşır. Hastanın devam eden kilo restorasyonunu sağlamak için yeme planı dereceli olarak artırılır. Hastalar aynı zamanda düzenli olarak izlenir ve herhangi bir besinsel eksiklik varsa düzeltilir. Zaman içinde hasta ve diyetisyen arasında terapötik ve güven verici bir iletişim kurulur. Böyle bir ilişki, iyileşmenin en önemli parçasıdır.

Yeme bozukluğu hastalarının beslenmeyi iyi bildikleri yönünde yanlış bir görüş vardır. Bu hastaların beslenme bilgilerine ilişkin araştırmalar, besinlerin enerji değerleri iyi bildiklerini fakat kendi besinsel gereksinimleri ve sağlıklı dengeli bir öğün veya diyetin nasıl olacağı konusunda yetersiz olduklarını göstermiştir. Yeterli bir porsiyon ölçüsü veya dengeli bir öğünün bileşenlerini muhakeme etme yeteneği ileri derecede bozulmuş olabilir. Burada diyetisyenin besinlerin normal bir oranda tüketilmesi, normal yemek tarzı ve porsiyonların oluşturulması, diyetteki değişikliklere duyulan korkunun azaltılması ve besinlerle ilgili yanlış inanışların düzeltilmesi konularında önemli bir rolü vardır.

8.3.3.1.1. Kilo restorasyonu

Yeniden beslenmenin ilk 7-10 günü komplikasyonlar açısından önemli risk taşır. Bu nedenle, beslenmenin başlangıcında amaç hastaya kilo aldirmek değil, medikal stabilizasyonu sağlamak, aynı zamanda kilo restorasyonunu sağlayacak bir enerji alım düzeyi için hastanın toleransını geliştirmektir. Günümüzde, bu hasta grubunda kilo restorasyonu için kesin bir yaklaşım olmamakla birlikte, yataklı tedavi programlarının çoğunda hastanın vücut ağırlığı ve önceki alım düzeyine bağlı olarak, yeniden beslemeye yaklaşık günde 500-700 kcal ile başlanır. Vitamin ve mineral desteği ile birlikte elektrolit dengesinin dikkatle yönetilmesi gerekir.

Başlangıç fazını, daha güvenli bir vücut ağırlığına ulaşmaya kadar sabit kg restorasyon periyodu izler. Bu hedefe ulaşıldığında, kg alma hızı haftada 0.5-1.0 kg olacak şekilde kalori artırışı yapılabilir. Günde 200–300 kcal artışların yeterli ağırlık artışı sürdürdüğü bildirilmiştir. Ancak, planlanan kalori artışlarının gerçekleştirilebilmesinin bazı hastalarda haftalar alabileceği unutulmamalıdır. Hastalar kazandıkları ağırlıklarını taburcu olduktan sonra ne kadar uzun süre koruyabilirlerse, tekrar hastaneye başvuru oranları da o ölçüde azalmaktadır.

8.3.3.1.2. Psikolojik ve davranışsal faktörler

AN hastaları tahammül edemedikleri düşünce, inanç ve duygularla baş edebilmek için çeşitli davranışlar kullanırlar. Bir başka ifadeyle besin kısıtlaması, aşırı egzersiz ve yiyeceklere odaklanma hastayı negatif düşünce ve inançlardan uzaklaştırır. Kilo restorasyonu,

hastanın tahammül edemediği düşünce ve duygularla baş etme mekanizmalarını bırakmasını ve bunlarla yüzleşmesini kapsar. İyileşme, yeni becerilerin öğrenilmesine fırsat tanır, böylece birey kendi kendine zarar veren davranışları bırakarak, kendini güçlendirici baş etme yollarını geliştirebilir. Bu nedenle, tedavinin etkili olabilmesi için kilo restorasyonu ve psikoterapi birlikte kullanılmalıdır.

8.3.3.2. Tüple besleme

Tüple besleme kararı özellikle fiziksel ve cinsel taciz öyküsü olan hastalar için çok fazla strese yol açabileceğinden dikkatli planlamayı gerektirir. Tüple besleme için bazı kriterler aşağıda verilmiştir:

- Yaşamı tehdit edecek boyutta düşük bir vücut ağırlığı ($BMI < 12 \text{ kg/m}^2$),
- Diyete uyumun yetersiz olması,
- Daha yüksek ağırlıklarda kilonun azalmasıyla fiziksel risk skorunun yüksekliği,
- Oral alıma uyumsuzluktur.

Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü erken teşhis ve müdahale ile hastaların aşırın zayıflık derecesine gelmeden tedaviye alınması gerektiğini bildirmiştir. Bununla birlikte, sağlık bozucu ve fiziksel riskler nedeniyle acil başvurunun gerektiği vakalar vardır ve bu başvurunun nereye yapılacağı hakkında bir karar verilmelidir. Tehlikeli derecede düşük ağırlıkta ($BMI < 13.9 \text{ kg/m}^2$) olan hastaların yeniden beslenmesi yüksek risk taşıdığından bir hastaneye başvurmak

sıklıkla zorunludur. İdeal olanı bu başvurunun yeme bozuklukları ve AN hastalarının yeniden beslenmesi konusunda deneyimli bir ekibi bulunan bir hastaneye yapılmasıdır. Böyle bir kurumun yokluğunda, ilgili birimlerden uzmanların sık konsültasyonları ile birlikte bir yeniden besleme protokolünün uygulanması uygun olur. Bütün değerlendirmeler ve yeniden besleme süreci ile ilgili olaylar hastaya açıklanmalı ve mümkünse, seçenekler ve riskler dürüst ve destekleyici bir tarzda hasta ile tartışılmalıdır.

8.3.3.2.1. Yeniden besleme protokolü

Bu protokol, kuruma yeni başvurmuş ağır AN hastasının bakımında doktor, psikiyatrist, hemşire ve diyetisyene yol göstermek için geliştirilmiştir.

Nazogastrik beslenme, refeeding sendromu gibi önemli fiziksel riskler taşır. Bu nedenle, tüple besleme kararı multidisipliner bir ekip tarafından alınmalıdır. Eğer hastanın fiziksel riski yüksek ise özel bir koğuş düşünülebilir. Bununla birlikte, aralarında hastaya yardımcı olacak ruh sağlığı hemşiresinin de bulunduğu, yeme bozukluklarının yönetiminde deneyimli personelin varlığı oldukça önemlidir. Hastalığın doğası gereği, hastaların çeşitli disiplinlerden uzmanlar tarafından değerlendirilmeye, bakıma ve dzenli izlenmeye gereksinimi vardır.

Bu protokol katı kurallar yerine öneriler niteliğindedir ve hastalara sunulan bakım hizmetine dayalıdır. Ancak, bu protokolün bazı önerilerinin diğer kuruluşlarda uygulanması mümkün olmayabilir.

8.3.3.2.1.1.Prosedürler:

a) Hastayı nazogastrik besleme veya oral diyet yönünden değerlendirin.

b) BMI $<12 \text{ kg/m}^2$ ve/veya oral diyete uyum yetersizse; karaciğer fonksiyon testleri ve kan elektrolitleri bozulmuşsa; elektrokardiyogram bozursa nazogastrik beslenmenin başlatılması tıbben gerekli görülmektedir.

c) Beslemeye başlamadan önce:

- Hastayı tartın ve BMI'i hesaplayın,
- Yakın tarihli bir sonuç yoksa elektrokardiyogram çektirin,
- Tam kan sayımı, üre ve elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, albumin, C-reaktif protein, fosfat, Mg ve Ca için kan örnekleri alın,
- Diyetisyen, psikiyatrist ve gerekiyorsa ruh sağlığı hemşirelerini arayıp hastadan haberdar edin,
- Hastane ruh sağlığı politikasına uygun olarak nazogastrik tüpü yerleştirin.

d) Nazogastrik beslemenin başlatılması:

- Bakım planına uygun olarak beslemeyi başlatın.
- Yemek yemesi için izin vermeyin.
- İntravenöz sıvılar kullanarak rehidratasyon yapmayın (dekstroz verilmesiyle insülinin stimülasyonu refeeding sendromuna neden olur).

- Tıbbi olarak gerekli elektrolit desteklerini belirleyin ve nazogastrik besleme ile eş zamanlı olarak uygulamayı başlatın.
- Daha sonra günlük vitamin takviyelerini Tablo 7A'da görüldüğü gibi başlatın.

Tablo 7A. Günlük vitamin takviyeleri

Tiamin	200-300 mg /gün, beslenme öncesi
Vitami B kompleks	1-2 tablet, günde üç kez
Multivitamin tablet	Günde bir kez
Magnezyum	Beslenme başladıktan sonra ilk 5-7 gün, günde 1 kez
Fosfat	Beslenme başladıktan sonra ilk 5-7 gün, günde 1 kez

Tablo 7B. İzlenmesi gereken faktörler

Üre ve elektrolitler, TKS, albumin, CRP, KCFT, fosfat, Mg, Ca	Günlük veya medikal yönergeye göre
Sıvı dengesi grafiği	Günlük
Isı, nabız, kan basıncı	Günlük veya medikal yönergeye göre
Ağırlık	İlk 10 gün her gün sabah, akşam, kıyafetli, daha sonra haftada 2 kez
EKG	Başvuruda, daha sonra medikal gereksinime göre
Dışkı	Günlük
Kan glikozu	Sadece beslenmeye ara verildiğinde. Her 4 saatte izlemeyi dikkate alın.

TKS: tam kan sayımı, CRP: C-reaktif protein, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

Tablo 7C. Elektrolit desteği

	Oral	İntravenöz
Hipokalemi: Hafif (3.1-3.6 mmol/l) Orta (2.5-3.0 mmol/l) Ağır (<2.5 mmol/l)	K: 4-8 tb/g (12 mmol K/tb)	Tıbbi gereksinmeye göre
Hipofosfatemi: Hafif (0.70-0.80 mmol/l) Orta (0.32-0.69 mmol/l) Ağır (<0.32 mmol/l)	Fosfat: 4-6 tb/gün (16 mmol P/tb)	Phosphate polyfusor: 50 mmol P, 81 mmol Na, 10 mmol K
Hipomagnezemi: Hafif (0.55-0.74 mmol/l) Orta (0.40-0.54 mmol/l) Ağır (<0.40 mmol/l)	Mg süspansiyon 10-20 ml/gün	Tıbbi gereksinmeye göre

Tablo 7D. Beslenme programı

1. gün	300 ml yüksek posalı besin (1 kcal/ml) 13 ml/saat- 24 saat
2. gün	400 ml yüksek posalı besin (1 kcal/ml) 17 ml/saat- 24 saat
3. gün	600 ml yüksek posalı besin (1 kcal/ml) 25 ml/saat- 24 saat
4. gün	800 ml yüksek posalı besin (1 kcal/ml) 35 ml/saat- 24 saat
5- 7 gün	1000 ml yüksek posalı besin (1 kcal/ml) 50 ml/saat- 20 saat
8. gün	1300 ml yüksek posalı besin (1 kcal/ml) 65 ml/saat- 20 saat
9. gün	1600 ml yüksek posalı besin (1 kcal/ml) 80 ml/saat- 20 saat
10. gün	2000 ml yüksek posalı besin (1 kcal/ml) 100 ml/saat- 20 saat

Diyetisyen değerlendirinceye kadar bu oranlar korunur. Biyokimyasal stabilizasyon sağlandığında beslenme hızında aşağdaki artışlar yapılabilir:

2000 ml yüksek posalı besin (1 kcal/ml) 100 ml/saat- 20 saat, 4 saat ara verilir.

2000 ml yüksek posalı besin (1 kcal/ml) 125 ml/saat- 16 saat, 8 saat ara verilir.

2000 ml yüksek posalı besin (1 kcal/ml) 150 ml/saat- 13 saat, 11 saat ara verilir.

Besin miktarı ve verilış hızında daha ileri artışlar gerekebilir. Hasta güvenliği açısından aşağıdaki ilkelere dikkat edilmelidir:

- Beslenmeyi başlatmadan önce mide pH'nı kontrol edin.
- Beslenme tüpü her beslenme veya bolustan önce ve sonra ve ilaç verilmeden önce ve sonra yıkanmalıdır.
- Aspirasyon riskini azaltmak için başı 30-45 ° yüksek tutun.
- Her 24 saatte yeni bir set kullanılmalıdır.

Yatan hastada tüple beslenmenin gönüllü uygulanmasının kilo alımını iyileştirdiği ve hastanede kalış süresini kısalttığı bulunmuştur. Hastanın rızası alınarak kısa süreli tüple beslenme desteği, değişik BKi düzeylerindeki bazı bireylerde yararlı olabilir. Bununla birlikte, hastanın doğal yiyeceklerle yeniden beslenmesi yeme becerilerini öğretir, normal davranışları teşvik eder, yararsız baş etme stratejilerinin üstesinden gelir ve yeme bozukluğu hastaları için ilk tedavi seğeneği olarak düşünölmelidir. Aksine, zorunlu tüple beslemenin terapötik antlaşmaya zarar verdiği tartışılmaktadır.

8.3.3.2.2. İsteksiz tedavi

AN'lı bir hasta tedaviyi reddettiği zaman, sağlığı risk altında olsa bile, hasta otonomisine ilişkin konular onların sağlığının korunmasıyla çelişebilir. AN hastaları tedaviyi şu nedenlerle reddedebilirler:

- Kişisel kimliklerini kaybetme korkusu;
- AN'nın avantajlarını kaybetme korkusu;
- Yeme bozukluğundan kurtulmanın onların seçimi olmadığı hissi;
- Rız olmalarını beklemeden zorunda bırakılma gereksinimi;
- AN'ya kıyasla ölümün göreceli önemsizliği.

Hastanın isteği olmadan besleme, uygulanacak son seçenek olmalıdır. Oldukça uzmanlık isteyen bu süreç, ağır yeme bozukluğu ve ilişkili fiziksel komplikasyonları olan hastaların bakımı ve yönetiminde deneyimli bilirkişilerin varlığını gerektirir. Hastaların istemleri dışında uygulanan beslenme deneyimlerini, insanlık haklarının çiğnendiği ve aşağılandıkları şeklinde algıladıkları, ayrıca kendilerini hapsedilmiş ve cezalandırılmış olarak hissettikleri bildirilmiştir. Bununla birlikte, aynı hastalar daha yüksek vücut ağırlığında tedaviyi reddetme kararının çiğnenmesinden hoşnut olurlar. Bu durum, yetenek ve yetkinin değerlendirilmesindeki karmaşıklığı ortaya koyar.

Bu nedenle, AN hastalarının yönetiminde özel deneyimi olmayan sağlık profesyonellerinin, zorunlu hasta yatışı söz konusu

olduğunda ilgili uzmanların önerilerini alması gerektiği öne sürülmüştür.

Sonuç olarak, AN kimliği ile meşgul olur ve sıklıkla bu durum, hasta için hastalığın olumsuz fiziksel yan etkileri veya ölüm riskinden daha önemli gibi görünür. Kilo restorasyonu fiziksel ve kognitif semptomlarda güçlü bir azalma ile ilişkilidir ve etkili psikoterapi için esansiyel olduğu düşünülür. Bu nedenle her ikisi birlikte yürütülmelidir. Hızlı kilo artışı ve düşük ağırlıkla taburcu etmenin her ikisi de relaps yönünden risk faktörüdür. Desteklenmiş beslenme AN için bir tedavi seçeneğidir, tüple besleme ise yaşam kurtarıcı bir müdahale ve bir son çaredir. Yeniden besleme yeterli psikolojik destek sağlanmadan başlatılmamalıdır ve multi-disipliner, çok merkezli bir yaklaşımı gerektirir. Hastaları kilo alımı ve normal yeme davranışlarının kazanılması yönünde desteklemek için yeme bozuklukları alanında uzmanlaşmış diyetisyenlerin görev alması ideal sayılır.

8.4. Yeme Bozuklukları Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar

Gece yeme sendromu (GYS) olan hastalar için farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri arasında relaksasyon eğitimi ve ışık terapisi yer almaktadır. Gece yeme sendromu hastalarında, depresyon ve anksiyete daha fazla olduğundan ve stres artışı belirtileri gösterdiklerinden (kortizol ve CRH artışı) Pawlow ve arkadaşları çalışmalarında gevşeme eğitiminin etkilerini değerlendirmişlerdir. Gevşeme terapisinin yapıldığı bu çalışmada, 20 erişkin GYS hastasından oluşan bir grupta kısa progresif kas gevşeme tekniğinin

(APRT) etkisi değerlendirilmiştir. APRT grubundaki katılımcıların seanstan hemen sonraki anksiyete ve stres düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, relaksasyon düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bunun da düşük kortizol düzeyleriyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Yedi günlük ev uygulaması sonrası APRT grubunda anksiyete ve stres düzeyindeki düşmenin devam ettiği, sabah iştahında artma, gece iştahında azalma olduğu, ancak yatma sonrası yemelerdeki azalmanın belirgin olmadığı bildirilmiştir.

Işık terapisi (Bright light therapy); obez hastalarda zayıflama için önerilmiştir. GYS olan 51 yaşındaki obez bir kadın hastada, 40mg/gün'lük paroksetin tedavisine ilave edilmiştir. Bright light terapisi ile gece yeme semptomları azalmış, ayrıca depresyon skorları da düşmüştür. Ancak ışık terapisi bittikten 1 ay sonra, GYS semptomları tekrar başlamıştır. Işık seansından sonra GYS semptomları tekrar düzeldiği gözlenmiştir. İkinci olgu sunumunda obez olmayan erkek GYS hastasında, 14 seanslık ışık terapisinden sonra GYS ve depresif semptomlar düzelmiştir.

9. KOMORBİDİTE VE KOMPLİKASYONLARI

9.1. Medikal Komorbidite

Yeme bozuklukları yüksek tıbbi komorbidite oranına sahiptir. Otuz altı araştırmayı kapsayan güncel bir meta-analizde standartlaştırılmış mortalite oranları (gözlenen ölümün beklenen ölüme oranı) AN için 5.86, BN için 1.93 ve EDNOS için 1.92 olarak bulunmuştur (DSM-IV ölçütlerine göre). AN için mortalite oranları

yaş ile anlamlı olarak ilişkili bulunurken BKİ ile ilişkili bulunmamıştır.

Somatik sekellerin şiddeti ve sonuçları kilo kaybının hızına, mevcut zayıflık derecesi, yeme bozukluğunun süresi, arınma davranışlarının yoğunluğu ve hastanın yaşına bağlıdır. Genel olarak, çocuklarda yağ kütleleri daha az olduğu için ergenlere kıyasla daha yüksek oranla medikal komorbidite gözlenmektedir. Erişkin hastaların aksine, AN'li çocuk ve ergenlerde puberte ve büyüme esnasında daha şiddetli etkiler gözlenmektedir.

Temel somatik değişiklikler ve işlevsel bozukluklar Tablo 5'de açıklanmıştır.

Tablo 8: Adolesan Yeme Bozukluklarında Tıbbi Değişiklikler

	AN	BN
Fizik Muayene Bulguları	<ul style="list-style-type: none">• Kuru cilt• Lanugo tipi tüylerin çıkması (yalnızca ciddi kilo kaybı durumunda)• Akrosiyanoz• Kellik• Düşük vücut ısısı• Dehidrasyon• Büyüme geriliği ve gecikmiş pubertal gelişim	<ul style="list-style-type: none">• Diş minesinin aşınması• Parotis / tükürük bezi büyümesi• Öğürme refleksi uyarılması sonucu elin arkasında deride yara izleri• Dehidrasyon
Kardiovasküler Sistem	<ul style="list-style-type: none">• Bradikardi• EKG anormallikleri (çoğunlukla uzun süreli QT aralığı)• Perikardiyal efüzyon• Ödem (yeniden beslenme öncesinde veya sırasında)	<ul style="list-style-type: none">• EKG anormallikleri (kardiyak aritmi, uzamış QT aralığı)
Gastrointestinal Sistem	<ul style="list-style-type: none">• Mide boşalması ile ilgili sorunlar• Pankreas iltihabı• Kabızlık	<ul style="list-style-type: none">• Özofajit• Pankreas iltihabı• Gecikmiş mide boşalması
Kan	<ul style="list-style-type: none">• Lökositopeni• Trombositopeni• Anemi	
Biyokimyasal Anomaliler	<ul style="list-style-type: none">• Hipokalemi• Hiponatremi• Hipomagnezemi• Hipokalsemi• Hipofosfatemi (yeniden beslenme süresince)• Düşük glukoz seviyeleri• AST↑ ALT ↑ (şiddetli açlık veya tekrar beslenmeyle başlamasıyla birlikte)• Kolesterol	<ul style="list-style-type: none">• Hipokalemi• Hiponatremi• Hipomagnezemi (İshal nedeniyle)• Hipokalemi• Metabolik alkaloz (şiddetli tasfiye durumunda)• Metabolik asidoz (gereksiz ve aşırı laksatif kullanımı durumunda)

AN'de, malnütrisyon belirtileri genellikle tanı konulmasını kolaylaştırırken BN'de hastalar normal ağırlıktadır ve genellikle semptomların varlığını inkar ederler. AN hastaları bir deri bir kemik kalmış uzuvlar, aşırı zayıflamış deri altı yağ dokusu ve kaslar, kemik çıkıntıları ve çıkıntılı kaburgalar ile belirgindir. AN ve BN hastaların kusma bir özelliği olan diş minesinin erozyonu diş muayenesinde gözlenebilir. Bradikardi, düşük vücut ısısı, hipotansiyon ve ortostatik sorunlarının varlığı açlığın kalp ve düşük tiroid hormonları üzerindeki etkisi ile açıklanabilir.

Sıvı ve elektrolit anormallikleri özellikle tıkanırçasına yeme / çıkartma sorunu olan AN veya BN'li hastalarda ciddi boyutlara gelebilir. Hipokalemi BN'de sık görülen ve kalp krizine neden olabilecek zararlı bir komplikasyondur. Pankreas ve karaciğer bozuklukları ve amilaz, lipaz ve karaciğer enzimleri düzeylerinin artışı içeren gastrointestinal komplikasyonlar AN ve BN'de sık görülür. Burada tarif edilen genellikle hafif yükselmeler yetersiz beslenme ya da refeeding sendromunun sonucu olabilir. Refeeding sendromunun ayırıcı özelliği nörolojik ve kardiyak advers olaylar ile ilişkili olan hipofosfatemidir. Yüksek kreatinin ya da kan üre nitrojen seviyeleri böbrek bozukluğunun göstergesi olabilir. Sürekli artan kreatinin seviyeleri kronik böbrek anormalliğine işaret edebilir. Pek çok AN hastası, özellikle de açlığı yatıştırmak için bol miktarda su içenler, idrarlarını konsantre etmede sorun yaşar ve bu hastalarda ozmoregülasyonun bozulduğu gözlenir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar D vitamini eksikliği ve A vitamini düzeylerinin yüksek olması gibi kandaki vitamin seviyelerine ilişkin anormalliklerin

olduğu ifade edilmiştir. Bir çok hasta saçlarının dökülmesi, tırnaklarının kırılması, kabızlık, baş ağrısı ya da yorgunluktan şikayet etmektedir. Dolayısıyla bu hastalar için tam tıbbi değerlendirme önerilmektedir (Kutu 4). AN ve daha az oranda olmakla birlikte BN endokrin değışikliklerine neden olur. Genel olarak, bu anormallikler yarı açlık, anormal beslenme davranışları, ya da her ikisinin bir sonucu olabilir ve bunlar enerji tasarrufu sağlamak için kullanılan adaptif mekanizmalar olarak kabul edilmektedir.

Başlıca değışiklikler (bir kısmı) Tablo 6 'de verilmiştir.

9.1.1.Osteopeni ve Osteoporoz

AN (ve daha az ölçüde olmak suretiyle BN ve OSFED) hipogonadotropik hipogonadizm, hiperkortisolemi, düşük düzey insülin benzeri büyüme faktörü 1, leptin gibi adiposit hormonlardaki defisitler ve ghrelin gibi bağırsak hormonlarındaki değışiklikleri de kapsayan yaygın endokrinolojik anormallikler ile karakterizedir. Bunların tümü kemik yapısının birbirinden ayrılmasına ve kemik erimesine katkıda bulunur; sonuç olarak kemik yapısı bozulur ve kemik gücü azalır. Düşük kemik yoğunluğu kilo rehabilitasyonu sonrasında dahi tamamen düzeltilemez. Ergen AN'sinin hayatın sonraki aşamalarında 2 ila 7 kata kadar yüksek kırılma riski ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Osteoporoz yalnızca kadınlara özgü bir sorun değildir; gonadal hormonlarındaki defisitler nedeniyle erkeklerde de bu hastalık görülür.

Kutu 4.***Yeme Bozukluklarının Tıbbi Değerlendirmesi***

- Fiziksel değerlendirme (kalp atım hızı, kan basıncı, vücut ısısı)
- Tam kan sayımı
- Biyokimyasal profil (sodyum, potasyum, kalsiyum, klorür, magnezyum, fosfat, kreatinin, üre, serum proteinleri, glukoz, karaciğer enzimleri, amilaz, lipaz)
- Elektrokardiyogram
- EEG, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi (atipik yeme bozukluğu durumunda)

Tablo 9. AN ve BN'de Endokrinolojik Değişiklikler

	AN
Tiroid eksen	↓ FT3, n (↓) FT4
Gonad eksen	↓ FSH ↓ LH pulsatilitesi ↓ Östrojenler ↓ Androjenler
Adrenal eksen	↑ Kortizol n DHEAS
Büyüme hormonu	GH direnci (↑ GH/↓ IGF-1)
İştah düzenleyici hormonlar	↓ Leptin ↑ Ghrelin (açlık) ↑ (n) PYY (açlık)

9.1.2. Anoreksiya Nervozanın Beyin Gelişimine Etkileri

Çok aç kalma durumunda, anoreksiya nervozanın beyindeki gri ve beyaz cevher hacimlerinde azalmaya yol açar. Bu azalma kilo restorasyonu ile iyileştirilemezken, beyin-hacim rehabilitasyonun tam olarak yarar sağlayıp sağlamadığı belirsizdir. Ergenlerde AN'yi araştıran çalışmalar hastalığın ergenlerdekine kıyasla beyin hacim değişiklikleri üzerinde daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Son

zamanlarda, uzun süreli açlık kaynaklı hormon defisitlerinin belirli beyin bölgelerinin, özellikle de amigdala ve hipokampus birimlerin, gelişiminin bozulmasına bağlı olabileceğini gösteren bulgular elde edilmiştir. Bu bozulmaların büyük olasılıkla sorunlu bellek ve öğrenme ile hastalığın akut safhalarında psikoterapiyi zorlaştıran azaltılmış bilişsel esneklik gibi nöropsikolojik sorunlara neden olduğu düşünülmektedir.

9.2. Psikiyatrik Komorbidite

Yeme bozukluklarına genellikle hastalığın akut evresinde veya öncesinde ya da uzun vadede diğer psikiyatrik bozukluklar eşlik etmektedir. Klinisyenlerin komorbid bozukluklara odaklanan kapsamlı bir psikiyatrik değerlendirme yapmaları gerekir ve bunu tedavi süresince sürdürmeleri gerekir. Başlangıç şekilleri/ sırası da (örneğin, hangi sorunun hangisinden önce gerçekleştiği gibi) önemli olabilir. Komorbid duygu ve anksiyete bozuklukları hem kadınlarda hem de erkeklerde yüksek oranda görülmektedir. AN'li 51 ergenin dahil edildiği epidemiyolojik örnekleme dayalı 18 yıllık bir izlem çalışmasında, her 4 kişiden 1'nin psikiyatrik sorunlar nedeniyle istihdam edilmediği bildirilmiştir.

9.2.1. Anoreksiya Nervosa

Klinik ve epidemiyolojik örneklemlerde, DSM-IV'e göre en az 1 komorbid durumun yaşam boyu prevalans oranları % 45 ile % 97 arasında değişiklik göstermektedir. En yaygın hastalıklar duygudurum ve anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), madde kullanımı ve kişilik bozukluklarıdır. Genel olarak, AN'li ergenlerde

erişkinlere göre daha az oranda komorbid hastalık ortaya çıkıyor gibi görünmektedir.

Anoreksiya nervozanın iki alt tipi olan kısıtlayıcı tip ve tıknırcasına yeme/ çıkartma tipinde farklı komorbid durumlar gözlenir. Tıknırcasına yeme/ çıkartma alt tipindeki komorbid durumlar BN'dekiler ile yakın benzerlik gösterir.

Daha yakın geçmişte yapılan çalışmalarda, ergen AN hastalarının neredeyse % 60'nın genellikle epidemiyolojik örneklemelere göre klinik olarak daha yüksek oranlarda duygudurum bozuklukları yaşadıkları gözlenmiştir. Hastalar depresif ruh hali, duygusal boşluk, sosyal geri çekilme, anhedoni, libido kaybı ve düşük benlik saygısından yakınmaktadır. Standart depresyon envanterlerinde hastalar genellikle hafif ve orta dereceli skorlar alırken, tıknırcasına yeme tipinin skorları kısıtlayıcı tipten daha yüksektir. Kilo kaybı ve depresyon arasında ilişki olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, çok aç kalan hastaların daha depresif hissetmektedirler. Duygudurum açlıktan büyük ölçüde etkilenmektedir. Bu nedenle klinisyenlerin her zaman öncelikle depresif durumların akut AN'nin bir sonucu olup olmadığını, yani beslenme rehabilitasyon ile hafifletilebilip hafifletilemeyeceğini, ya da depresyonun yeme bozukluğu öncesinde mi yoksa sonrasında mı ortaya çıktığını sorgulamaları gerekir.

Obsesif kompulsif bozukluklar (OKB) dışındaki anksiyete bozuklukları AN'de çok yaygındır. Akut AN hastalarının yaklaşık dörtte biri veya daha fazlasının anksiyete bozukluğu yaşadığı bildirilmiştir ve bu hususta klinik ve epidemiyolojik örneklemeler

arasında anlamlı farklılık yoktur. En sık karşılaşılan anksiyete bozuklukları, belirli fobiler, ayrılma anksiyetesi bozukluğu ve sosyal fobidir. Çoğu vakada, anksiyete bozuklukları çocukluk çağında ve yeme bozukluğu ortaya çıkmadan önce başlamaktadır.

DSM-5'e göre, OKB artık anksiyete bozuklukları arasında sınıflandırılmamakta, kendi başına bir hastalık olarak görülmektedir. Hastalığın başlangıcı genellikle çocukluk dönemine rastlar. AN vakalarında OKB çoğunlukla saplantı haline gelen "bir şeyler yanlış gidiyor" düşüncesinin yanı sıra yıkama ve emretme gibi ritüeller olarak karşımıza çıkar. Bu gerçek OKB olayları belirli ritüeller veya daima günün aynı saatinde yemek yeme gibi yeme bozukluğuna bağlı takıntılar ve kompulsiyonlardan ayırt edilmelidir.

Buna ek olarak, AN hastaları mükemmeliyetçilik, katılık ve vicdanlılık gibi obsesif kompulsif kişilik bozukluğuna bağlı bazı özellikler taşırlar. OKB belirtileri kısıtlayıcı tip AN'de mi yoksa tıkanırçasına yeme/ çıkarma tipi AN'de mi daha yaygın olduğu sorusu hala belirsizliğini korumaktadır. Benzer bir çalışmada madde bağımlılığı konusunda sürdürülmektedir. AN hastalarının yaklaşık dörtte birinde gereksiz madde kullanımı vardır; Kısıtlayıcı AN ve tıkanırçasına yeme/ çıkarma tipi AN arasındaki oran 1:2'dir. Bazı araştırmacılar, AN'nin madde bağımlılığına karşı koruyucu bir faktör olduğunu söyleyecek kadar ileri gitmiştir. En yaygın olarak kullanılan maddeler amfetamin ve kokain olmakla birlikte birçok hastada nikotini gereksiz biçimde kullanmaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi erişkin AN hastaları arasında en yaygın görülen kişilik bozukluğu

OKB ve kaçınan kişilik bozukluklarını da içeren C kümesi kişilik bozukluklarıdır.

9.2.1.1. İntihar eğilimi

İntihar eğilimi AN'de erken ölümün en önemli nedenlerinden biridir. Ergen AN hastalarının neredeyse yarısı intiharı düşünürken, yaklaşık 3% ile 7%'si intihar girişiminde bulunur. Ergen AN hastalarının intihar eğilimini konu edinen az sayıda çalışma vardır. İntihar eğilimi ergen AN hastalarında erişkin AN hastalarına kıyasla çok düşük olmasına rağmen; depresyon, tıkanırcasına yeme / çıkartma tipi AN ve hastalık süresi arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

İntihar Düşüncesi ve Yeme Bozuklukları

İntihar düşüncesinin yeme bozukluğu olan ergen hastalarda özellikle de depresif duygudurum, tıkanırcasına yeme ve kendine zarar verme davranışı olanlarda dikkatlice değerlendirilmesi gerekir.

9.2.1.2. Nöropsikolojik bozukluk

Esnekliği ele alan çeşitli çalışmalarda, erişkin AN hastalarında set değişim yeteneğinin bozulduğu ve bunun beslenme veya vücut ağırlığından bağımsız olduğu ifade edilmiştir. Ergen hastalarda ise set değişim becerisi erişkin hastalara oranla daha az belirgindir ve mükemmeliyetçi özellikler ile ilişkilidir. OKB'li hastalar ve yüksek düzey mükemmeliyetçi, zarardan kaçınma, katılık, ve obsesif özellikler sergileyen anoreksik hastaların kişilik modeli ile uyumlu

obsesif kompulsif özellikleri olan hastaların set değişen görevlerinde başarılı olamadıkları bildirilmiştir.

Hilde Bruch kendi AN hastalarında " dar bir duygusal tepki aralığı" olduğunu bildirmiştir. Bazı araştırmacılar bozulmuş zayıf merkezi koherans, set değişen ve teori-zihin kapasiteleri düşüklüğü gibi uyumlu bilişsel stilleri işaret etmek suretiyle AN ve otizm spektrum bozukluğu arasında bir örtüşme olduğunu ileri sürmüştür. Bu bozuklukların aç kalma durumuyla ilişkili olmadığı, aksine AN hastalarının stabil özellikleri arasında yer aldığı düşünülmektedir. Ergen AN hastaları üzerinde yapılan 18 yıllık bir izlem çalışmasında, bazı hastaların iyileşme sonrasında da zihinselleştirme görevlerinde zorluk çekmeye devam ettiği ve bu zorlukların kilo kaybı ve yeme bozukluğunun süresi ile bağlantılı olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, çocukluk döneminde otistik özelliklerin erişkinlikte yeme bozukluğuna ilişkin kötü global sonucun habercisi olabilir. Ayrıca, ergen hastaların incelendiği çalışmalarda akıl fonksiyonlarının teorisini destekleyen beyin ağlarındaki hipoaktivasyonların 1 yıl sonra ortaya çıkan kötü klinik sonuçlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

9.2.2.Bulimia Nervosa

Duygudurum bozukluğu prevalans oranları AN'dekine benzerdir (%50-70). Büyük bir epidemiyolojik çalışmada, BN'li bireylerin % 50'sinin çeşitli duygudurum bozuklukları yaşadıkları ve %66'sının anksiyete bozuklukları gösterdikleri gözlenmiştir. Bu çalışmada, en sık görülen bozukluk spesifik fobiler idi. Bunu travma sonrası stres bozukluğu ve sosyal fobi takip etmiştir. Ayrıca intihar eğilimi de

hastalar arasında yüksekti. BN'li ergenlerin yarısından fazlası ömür boyu intihar eğiliminde olduklarını belirtirken üçte birinden fazlasının intihar girişimi öyküsü vardı. Bazı araştırmacılar OKB ile AN arasında daha güçlü bir ilişkili olduğunu öne sürerken, diğerleri benzer prevalans oranları bildirmektedir. Madde bağımlılığı AN hastalarının önemli bir bölümünü etkilemekte gibi görünmektedir. Söz konusu çalışmada, BN'li ergenlerin % 20'si bir çeşit madde bağımlılığından bahsetmiştir. Bir meta-analizde, en yüksek bağımlılık düzeyinin ödünleyici davranışları olan bulimik kişilerde olduğu bildirilmiştir.

Daha güncel bazı araştırmalar BN ile Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) arasında önemli bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Blinder ve ark. BN'li 882 hastanın % 9'unda DEHB'ye rastlamıştır, ne var ki bu çalışmada BN veya DEHB tanısı için standart araçlar kullanılmamıştır. Yates ve ark. hastanede yatan 37 kadın BN hastası ile 97 tıkanırcasına yeme/ çıkarma tipi AN hastasını muayene etmişler ve tüm hastalardan %6.7'sinin çocukluk dönemi başlangıçlı DEHB tanı kriterlerini sağladığını belirlemişlerdir.

BN'li ergen ve erişkin hastaların yaklaşık % 20'sinde geçirilmiş çocukluk dönemi DEHB kriterlerinin olduğu görülmüştür; sağlıklı kontrol grubunda ise bu oran %2.5'dir. Erişkin DEHB riski de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi. En önemlisi, BN ve geçirilmiş çocukluk DEHB'si olan hastaların yalnızca BN'si olan hastalara göre daha dikkatsiz ve daha dürtüsel oldukları gözlemlenmiştir. Aynı zamanda, bu hastalar DEHB olmayanlarla karşılaştırıldığında daha ciddi düzensiz yeme alışkanlıkları ve daha genel psikopatoloji belirtileri göstermiştir. DEHB ile

karşılaştırıldığında birçok bulimik hasta dürtüsel davranışlar sergilerler. Bu nedenle, C kümesi kişilik bozukluklara ek olarak sınırdaki kişilik bozukluğu gibi B kümesi kişilik bozuklukları da BN vakalarında en sık rastlanan kişilik bozukluklarıdır.

9.2.3. Tıkanırcasına Yeme Bozukluğu ve Yeme Kontrolünün Kaybı (LOC)

Daha önce de belirtildiği gibi, LOC genellikle tıkanırcasına yeme bozukluğuna öncülük eder. 10 yaşındaki gençlerde LOC'un, 4 yıl sonra TYB gelişmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dahası bu çocuklar, vücut kitle gelişiminin kontrol altına alınmasından sonra dahi yeme kontrolünü kaybetmeyenlere göre daha düzensiz yeme tutumları ve depresif semptomlar geliştirmiştir. LOC, ayrıca yüksek kilo alımı ve madde bağımlılığının belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir. Diğer çalışmalarda aşırı sıvı tüketiminin daha yüksek riskleri olduğu bildirilmiştir.

TYB, DSM-5'te kendi başına bir kategori olarak ele alındığı için, ilgili komorbidite çalışmaları oldukça azdır. Çalışmaların çoğu, bir taraftan aşırı yeme ve çıkartma arasında ilişki bulurken, diğer taraftan depresyon ve verimsizlik hissi, olumsuz benlik saygısı ve bedensel yakınmalar arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Yaşları 13 ila 18 arasında değişen 10.000'den fazla ergenin dahil edildiğini kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmada, TYB'li bireylerin yaklaşık %45'inde komorbid bir duygudurum bozukluğu olduğu; yaklaşık üçte birinin aksiyete bozukluğu ve dörtte birinin madde bağımlılığı olduğu bildirilmiştir. Hastaların neredeyse %10'una DEHB tanısı konmuştur.

Güncel bir meta-analize göre C-kümesi ve B-kümesi bozukluklar en sık karşılaşılan kişilik bozukluklarıdır.

Ergen yeme bozuklukları için kanıta dayalı tedavi stratejileri sınırlıdır. Aile tabanlı tedavi ergenlerdeki anoreksiya nervoza için etkili bir tedavi olarak kabul edilmektedir. Bu hastalıkların gelişiminin altında yatan nörobiyoloji ve psikolojik mekanizmalara dair her gün biraz daha artmakta olan bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, klinisyenlerin erken tanı ve desteğin sonuçları etkileyebileceğini akıllarında tutarak söz konusu yaş grubu için daha etkili tedavi müdahaleleri oluşturmak amacıyla çabalarını arttırmaları gerekir.

10. İZLEM

Tedavinin bu son aşaması sıklıkla birkaç yılı alır. Çoğu hasta 'iyileşmiş' değil 'düzelmış' olarak çıkar. Mükemmeliyetçi yapıları nedeniyle ilk haftada hata yapacaklarını ve ağırlık kontrolünü kaybedeceklerini düşünürler. Yediklerini, yemekle ilgili duygu ve düşüncelerini kaydetmeleri istenir. Böylece terapi gerçek deneyimlere ve daha dinamik konulara kayar. Bulimik tip anorektik hastalar çıkarken bağımlılık gereksinimlerinin doyurulduğu destekleyici çevreyi terk edecekleri için zorlanırlar.

Yeme bozukluklarının gidiş ve sonlanım özellikleri son derece değişkendir. Bu bozukluklar, başta bulimiya nervoza olmak üzere, gerçek birer spektrum bozukluklarıdır. AN'li hastaların yaklaşık yarısında tam düzelme, %30'unda orta düzeyde düzelme, %20'sinde ise kötü sonlanım bildirilmektedir. Ergenlerde iyi bir tedaviyle tam iyileşme, %70'lere kadar çıkmaktadır. BN'de iyileşme oranlarının

AN'den daha iyi olduğu bildirilmektedir. Her iki hastalıkta da, kronik seyir ve nüksetmelerin bulunması hatırlanmalıdır. Erken tanı ve tedavi, iyileşme oranlarını artırmaktadır.

Hastane yatışı olan anoreksiya hastalarında iyi bakılmazlarsa sonraki 20 yıl içindeki ölüm oranının %19'a varabileceği bildirilmektedir. Ayaktan, grup ve aile terapisi ile birlikte kilo iyileştirme için iyi yapılandırılmış tedavi merkezlerinde; izleyen 10-15 yıl içinde herhangi bir ölüm vakası bildirilmemektedir. Son araştırmalar yatarak tedaviden sonra ayaktan kanıta dayalı iyi yapılandırılmış psikoterapi uygulanan gençlerde nüks oranlarının azaldığını bildirmektedir. Yeme bozukluğu hastalarıyla yapılan 30 aylık bir izlem çalışmasında olguların %42'sinde tam remisyona, %72'sinde kısmi remisyona saptanmıştır. Yeme bozukluklarında tedavinin sonucunu hastalığın kendisinden çok psikiyatrik eş tanılar belirler. Tüm yeme bozukluklarında hastalığın tekrar etme riskinin en yüksek olduğu dönem başarılı bir tedaviyi izleyen ilk 12 aydır.

Optimal bakım, multidisipliner bir ekip tarafından sağlanmalıdır. Bu ekip, YB konusunda uzman tıbbi, psikolojik, nütisyonel ve psikofarmakolojik hizmeti içermelidir. Aile ve eşler mümkün olduğu kadar sürece dahil edilmelidir. Primer sağlık hizmeti veren kişi tarafından hastanın sevk edilmesinin en sık nedeni ailelerin/hastaların uzman bakımı aramalarıdır. Bu nedenle ayrıntılı bir değerlendirme ve hastanın uzmana sevk edilmesi hasta için en iyi tedavi ve sonucu sağlamaktadır. Beslenme rehabilitasyonu, kilo alımı ve stabilizasyonu, tam fizyolojik onarım, yeniden beslenme komplikasyonlarının yönetimi ve çıkarma/kompensatuar

davranışlarının duraksaması, YB tedavisi uygulanan hastalarda birincil tedavi hedefleri olmalıdır. Buna ek olarak, psikolojik ve diğer terapötik hedefler mümkün olan durumlarda paralel olarak yönetilebilir. Hastanın uygun ve sağlıklı kiloya ulaşması, fiziksel, psikolojik, sosyal ve duygusal fonksiyonlarının düzelmesini sağlayacaktır. Hastada kilo alımının tam sağlanamaması daha kötü sonuçlara neden olurken, alınan kilonun idame edilmesi en iyi sonuca neden olmaktadır. Ancak, YB olan bir kişide fiziksel sağlık ve kilo alımı sağlandıktan sonra, kişinin tamamen iyileştiğini düşünmek tehlikelidir. Bozulmuş beden algısı ve/veya YB düşünceleri kilo alımının sağlanmasına rağmen devam edebilir ve daha uzun bir terapi süreci gerektirebilir.

KAYNAKÇA:

- 1- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- 2- American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Text revision. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- 3- Arcelus, J., Mitchell, A.J., Wales, J. (2011). Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*, 68(7):724–731.
- 4- Bamford, B., Barras, C., Sly, R., Stiles-Shields, C., Touyz S, Le Grange D, et al. (2015). Eating Disorder Symptoms and Quality of Life: Where Should Clinicians Place their Focus in Severe and Enduring Anorexia Nervosa? *International Journal of Eating Disorders*, 48:1 133–138.
- 5- Bulik, C.M., Marcus, M.D, Zerwas, S. (2012). The changing “weightscape” of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*, 169 (10):1031–1036.
- 6- Campbell, K., Peebles, R. (2014). Eating Disorders in Children and Adolescents: State of the Art Review. *Pediatrics*, 134:582–592.
- 7- Cockfield, A., Philpot, U. (2009). Symposium 8: Feeding size 0: the challenges of anorexia nervosa. Managing anorexia from a dietitian’s perspective. *Proceedings of the Nutrition Society*, 68:281-288.
- 8- Dawson, R. (2018). Eating Disorders in Children and Adolescents. *Pediatr Ann*. Jun 1;47(6):e230-e231. doi: 10.3928/19382359-20180523-01.
- 9- Gonzalez, A., Kohn, M.R., Clarke, S.D. (2007). Eating disorders in adolescents. *Aust Fam Physician*, 36(8):614–619.
- 10- Herpertz-Dahlmann, B. (2015). Adolescent Eating Disorders. Update on Definitions, Symptomatology, Epidemiology, and Comorbidity. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 24: 177–196.
- 11- Horesh, N., Sommerfeld, E., Wolf, M., Zubery, E., Zalsman, G. (2015). Father–daughter relationship and the severity of eating disorders. *European Psychiatry*, 30: 114–120.

- 12-Maier, A., Ernst, J.P., Muller, S. (2014). Self-perceived stigmatization in female patients with anorexia nervosa—results from an explorative retrospective pilot study of adolescents. *Psychopathology*, 47(2):127–132.
- 13-Maner, F. (2001). Yeme Bozuklukları. *Psikiyatri Dünyası*, 5:130-139.
- 14-Mishra, A., Anand, M., Umesh, S. (2017). Neurobiology of eating disorders - an overview. *Asian J Psychiatr.* Feb;25:91-100. doi: 10.1016/j.ajp.2016.10.009.
- 15-National Institute for Health and Clinical Excellence (2004). *Eating Disorders: Core Interventions in the Treatment and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders*. London: NICE.
- 16-Orhan, F., Ö, Tuncel, D. (2009). Gece Yeme Bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1: 132-154.
- 17-Özenoğlu, A. (2007). Yeme bozuklukları: Anoreksiya Nervozadan Obeziteye. *Diabet Bilimi*, 5 (5): 172-183.
- 18-Özenoğlu, A. (2008). Beslenme bozukluklarında diyet ile tedavi. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Sayısı*, 1 (1): 81-87.
- 19-Özenoğlu, A. (2016). NUTRITIONAL AND METABOLIC ALTERATIONS IN A PATIENT WITH ANOREXIA NERVOSA AND THE IMPORTANCE OF EXPERIENCED DIETICIAN IN THE TREATMENT TEAM: CASE REPORT. *Journal of Disease and Global Health*, 5(1): 41-48.
- 20-Öyekçin, A.D., Şahin, E.M. (2011). Yeme Bozukluklarına Yaklaşım. *Türk Aile Hekimliği Dergisi*,15(1):29-35.
- 21-Rowe, E. (2017). Early detection of eating disorders in general practice. *Aust Fam Physician.* Nov;46(11):833-838
- 22-Sharan, P., Sundar, A.S. (2015). Eating disorders in women. *Indian J Psychiatry*, 57:286-295.
- 23-Stankovska, G., Osmani, F., Pandilovska, S., Dimitrovski, D. (2015). Association between Puberty, Bulimia Nervosa and Depression. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 14 (4): 327-330.
- 24-Sweeting, H., Walker, L., Maclean, A., Patterson, C. Raisanen, U., Hunt, K. (2015). Prevalence of Eating Disorders in Males: A Review of Rates

Reported in Academic Research and UK Mass Media. INTERNATIONAL JOURNAL OF MEN'S HEALTH, 14 (2); 86-112.

25-Treasure, J., Cardi, V., Leppanen, J., Turton, R. (2015). New treatment approaches for severe and enduring eating disorders. *Physiology & Behavior*, 152: 456–465.

26-Zuercher, J.N., Cumella, E.J., Woods, B.K., et al. (2003). Efficacy of voluntary nasogastric tube feeding in female inpatients with anorexia nervosa. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 27, 268–276.

BÖLÜM 17:
DALIŞI ETKİLEYEN TEHLİKELİ DENİZ
CANLILARI

Dr. Öğr. Üy. Ali Erdal GÜNEŞ¹

¹ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı aerdalg@gmail.com

GİRİŞ

Bazı deniz canlıları gelecek saldırılara karşı vücutlarında zehir ve toksin gibi maddeler depoalrlar. Hayatı tehdit eden saldırıya karşı ısırma, iğnesini batırma, elektrik deşarjı ve yıkıcı asidik sıvılar bırakarak kendilerini savunurlar.

Birçok sualtı canlısı insanlardan uzak durmayı tercih eder. Fakat dalıcılarla karşılaştıklarında bu tutum ve davranışları değişebilir. Dalıcılar işi gereği sualtı canlılarını izler ve onların kayıtlarını alır. Bu sırada bazen can güvenliği riski oluşmaktadır. Özellikle dalıcılar işi gereği sualtı yaşamına dahil oldukça bu türlerin zararlı davranışlarına maruz kalma olasılığı artmaktadır. Örneğin sualtı canlılarını beslemek saldırı ile sonuçlanabilir. Dalıcılar bu canlıları beslemeye çalışarak saldırıya açık hale gelmektedir. Çünkü sualtı canlısı dalıcı ile yemeğin farkını ayıramaz ve beslemenin sonucunda dalıcıya da atak yaparak besini elde etmeye, yemeye çalışır.

KÖPEKBALIKLARI

Genel Bilgiler

Denizler yaklaşık 250 köpekbalığı çeşidine ev sahipliği yapmaktadır. Birçoğu açık denizlerde yaşarken, bazıları körfezlerde, bazıları nehirler boyunca yaşamını sürdürebilir, çok azı ise tatlı sularda yaşayabilir. Açık sularda ise kıyı kenarlarında, kıta kenarlarında, ada çevreleri gibi sığ sularda yaşarlar.

Birçok çeşidi sıcak ve soğuk sulara uyum sağlayabilirken (poikilotermik) büyük beyaz köpek balığı soğuk okyanus suyunda yaşama uyum sağlamıştır. Köpekbalıklarının saldırıları genelde çevre

ısisına bağılıdır. Bu atakların çevre ısisının 20°C üzerinde olması gerektiğı bilinmektedir. Bu sıcaklık değerleri, fizyolojik gereklilik olabildiğı gibi bu sıcaklıkların üzerinde insanlar denize girmesinin sonucu olarak da düşünölebilir. Avustralya köpekbalığı saldırıları ile en ünlü ölkö olmasına ve milyonlarca denize giren insan risk altında olmasına rağmen yılda ortalama bir ölüm vakası bildirilmiştir. Avustralya'da kurtarma ve ilk yardım ekibi köpekbalığı saldırı ile ilgili oldukça bilgili ve tecrübelidir.

Köpek Balığı Saldırı İle İlgili Veriler

Bu canlılarla yapılacak çalışmaların tehlikesinden olsa gerek, köpekbalığı saldırı ile ilgili yapılan çalışmalar ve veriler oldukça azdır. Olgü kayıtlarından elde edilen bilgiler kapsamlı ve yeterli değildir.

Olaylar incelendiğinde olguların daha çok insanların denizde çok olduğı ve uzun süre durduğı sıcak aylar, tatiller veya hafta sonlarında olduğı görölmüştür. Olayların zamanları köpekbalıklarının fizyolojik beslenme zamanları olan akşam karanlığı, kanallar veya suyun türbulans yaptığı haliç ağızlarında olduğı görölmüştür.

Dalıcılara yaptığı saldırılar nadirdir, genelde zıpkın ve kabuklu avında saldırılar gerçekleşmektedir. Çünkü avcılık sırasında oluşın titreşimler ve kabuklulardan salınan salgılar köpekbalıklarını uyararak saldırılarına neden olur.

Anatomi ve Fizyoloji

Köpekbalığı türlerinden yaklaşık 30 çeşidi insanlara saldırı yapabildiğı düşünölmektedir. Köpekbalıklarının düşük zekâlı oldukları düşünölmesine rağmen, hayatta kalma gücünün çok iyi olduğı

görülmektedir. Avlanma için iyi lokasyonları bilir, sezonsal göçlerini yapar ve bölgeleri iyi bir şekilde sınıflarlar. Koku ile avının lokasyonunu belirleyebilir ve kan taneciğini bir milyonda bir olsa bile lokalize eder. Renk seçiminde başarısız olan gözlerine rağmen düşük ışık seviyelerinde kontrast farklılıklarını iyi seçmekte ve en ufak hareketi fark edebilmektedir. Duyma yetisi özellikle düşük frekanslı seslere oldukça hassastır ve sesi iyi lokalize ederler. Tat hissi gelişmemiştir ama hangi yiyecekleri sevdiğini iyi bilmektedir.

Kafa lateral çizgisindeki multisensoriyel sistem gövde boyunca devam eder. Bu sistem, vibrasyon, sıcaklık, deniz tuz yoğunluğu, sıcaklık, basınç ve elektrik alanları gibi birçok bilgileri almasına yarar.

Saldırı Çeşitleri

Saldırıları köpekbalığının davranışı ve yaralamasının çeşidine göre değişmektedir.

- Köpekbalığı mağdurun etrafında halkalar çizerek hedefine atak yapmaya çalışır. Halkalar daralmaya başlayınca atak yapar ve avını çarpıp sürünerek yaralar. Köpekbalığının sert derisi ciddi yaralanma ve abrazyona yol açar.

- Köpekbalığı ısırığı genelde avına doğru horizontal gelişir. Başı önce yukarı doğru sonra geriye doğru salınır. Böylelikle en geniş ağız açısı yakalanır ve keskin dillerini en iyi şekilde kullanabilir. Bu ısırık ile santimetreye yedi ton basınç uygulanır.

- Büyük beyaz köpekbalığı gibi türler büyük balıklara atak yaptığında, ısırıktan sonra kan kaybından ölmesini bekler. Avın çırpınışları kaybolduktan sonra yemeye devam eder. Bu davranışını

sadece balıklara değil siluetlerini balıklara benzettiği rüzgâr sörfçülerine, yüzücülere ve dalıcılara da uygular.

- Agnostik olan saldırı tipi ise köpekbalığının bölgesinin sınırlarını çiğneyen davetsiz misafire yani dalıcı veya yüzücüye gösterdiği davranıştır. Bu bir beslenme saldırısı değildir. Beslenme saldırısına göre oldukça agresif ve garip bir saldırdır. Eğer dalıcı zamanında alanın dışına çıkabilirse saldırıdan kurtulabilir

- Dalıcı dalış botundan direk köpek balığı üzerine atarsa direk refleks olarak saldırıya maruz kalabilir.

Klinik

Köpekbalığı ısırığının tanısı kolayca konulur. Isırığın kenarı kresentirik ve hayvanın ağız izi şeklindedir. Her diş için ayrı bir insizyon hattı vardır ve yara içerisinde genelde köpekbalığının dışından parçalar bulunmaktadır. Isıran köpekbalığının türü bu diş parçalarından anlaşılır. Hemoraji genelde çok ciddidir. Düzensiz doku yırtıkları ile damar hasarı ile birlikte ciddi kanamalar söz konusu olabilir.

Farklı saldırı şekilleri ile çok farklı yaralanmalar oluşabilir. Sürtünme hareketi ile abrazyon tipi yaralanma oluşabilir. Birçok saldırıda sadece bir ısırık gelişebilmektedir ancak birbirine yakın insanlar varsa tek ısırık atağından birçoğu etkilenebilir. Amputasyonlar ve geniş yaralar genelde sıktır. Saldırıya maruz kalanlar genelde kan kaybı, düşük nabız pulsasyonu, düşük kan basıncı ve şoktan dolayı hayatını kaybederler.

Tedavi

Kurtarıcı nadiren saldırıya maruz kalır, çünkü köpekbalığı asıl hedefine konsantre olmuştur. Tedavinin en önemli ilk basamağı saldırıya maruz kalan bireyi başka saldırıdan korumak ve masif hemorajiyi durdurmaktır. Yaralanmanın proksimal kısmına sıkıca bastırılarak kan kaybının önlenmesi sağlanır. Sonrasında bandaj veya turnike ile yarada kan kaybı kontrol altına alınır. Mortalite, kan kaybının önlenmesine ve yaranın kontaminasyonuna bağlı olarak değişir.

Dalış bölgesinde temel yaşam desteğine başlanır. Kan basıncını yüksek tutmak amacıyla hasta düze zemine yatırılır ayağı yukarı kaldırılır. Bu uygulama ile hasta ivedi bir şekilde hastaneye transfer edilir. Eğer sahada ileri yaşam desteği yapılabilirse damar yolu açılır ve intravenöz hızlı infüzyon başlanır. Bu durumda hasta daha fazla hareket ettirilmez. İlk yardımın başarısı ne olursa olsun stabilizasyon sağlanınca hastaneye transfer gerçekleştirilir. Transfer sırasında birçok sebepten dolayı hasta ex olabilmektedir. İleri yaşam desteğinde şok ile mücadele için damar yolundan kan ve ürünlerinin infüzyonu başlanır. Hasta monitörize edilerek vital değerleri takip edilir. Hastaya oral herhangi bir ilaç verilmez.

Radyolojik görüntüleme yapılır. Bu görüntüleme ile kemik hasarı derecesi öğrenildiği gibi yara içerisinde köpekbalığı dışı parçası olup olmadığı da anlaşılabilir.

Hastanede yara yeri kültürü alınır, antibiyoterapi başlanır. Geniş spektrumlu antibiyoterapi mutlaka clostridium tetani ve clostridium welchii suşlarını kapsayacak şekilde verilmelidir.

Önlemler

Köpekbalığı ısırığı için alınacak önlemler deniz bölgesine göre değişmektedir. Dalış ve yüzme bölgesini koruma ve ağ ile kapatma iyi korunma yöntemleridir. Eğer köpekbalıklarının yaşadığı körfez gibi yerlerde sörf ve dalış yapılacaksa ağ ile o bölgeler koruma altına alınabilir. Alternatif yöntemler ses ve ultrasonik dalgalar, elektrik deşarj alanları oluşturmaktır.

Yüzücüler ve dalıcılar suya asla idrarını yapmamalı, vibrasyon oluşturmamalı ve kimyasal ürünleri salmamalıdır. Mevcut kanayan yara, abrazyon ile suya dalmamaları gerekir. Menstruasyon döneminde kadın dalıcı ve yüzücüler aktivitelere katılmamalıdır. Dalış sırasında dalıcı gruptan veya buddyden ayrılmaması gerekmektedir. Bu önlemler köpekbalığı saldırılarını %50 oranında azaltmaktadır. Ayrıca düşük görme mesafesi, kanallar, deşarj alanları, gün kararırken veya gece su içerisinde bulunmamak gerekir. Fakat bakıldığında bazı sualtı işleri bu ortamlarda yapıldığından dikkatli, buddyli ve planlı dalış yapılması gerekir. Gerekirse sualtı saldırıları için özel tasarlanmış cop, bıçak vb. aksesuarları dalış ekipmanına eklemelidir. Sualtında riskli alanlarda avcılık yapılmaması gerekir. Sualtında köpek balığı ile karşılaşıldığında sualtı yatağı veya kayalarının arkasına saklanmak uygun olabilir. Deneysel olarak ıslak dalış giysisinin altına *Kevlar* uygulamasının köpekbalığı saldırılarına karşı dalıcıyı koruduğu gösterilmiştir.

TİMSAHLAR VE KAYMANLAR

Timsahlar da köpekbalıkları gibi sualtında birçok insan ölümlerinin sebebidir. Timsahlar beslenme sırasında ve yavrularını korurken oldukça agresiftirler. İnsan yiyenler daha çok 8 metre büyüyen Avustralya tuzlu su timsahları ve Nil nehri timsahlarıdır. Ayrıca 3,5 metre büyüyen Amerikan timsahlarını da bu gruba ekleyebiliriz. Amerikan caymanları ise timsah ailesinden olup 5,5 metreye kadar büyüyebilir. Genelde yuva yaparken agresif olduklarından dalış sırasında dikkat edilmesi gerekir. Timsahlar karaya da çıkabildiği için tropik bölgelerde yapılacak dalışlarda dalış bölgesi dışında dalış çevresinde de dikkatli olunmalıdır. Grup şeklinde hareket etmeli, çevreyi izleyerek konaklama yapılmalıdır. Timsahların gece karaya çıkıp avlandığını ve insandan çok hızlı hareket ettiği unutulmamalıdır.

Timsahlar köpek balığının aksine bir kez atak yapmaz. Avını yok edene dek ısrarla saldırısını sürdürür. Özellikle su kenarına gelen hayvan veya insana su içerisinden hızlıca atak yaparak su içerisine çeker ve avının kurtulmasını engeller.

İlk yardım, tıbbi tedavi, görüntüleme ve laboratuvar işlemleri köpekbalığı saldırısı ile aynıdır.

DİĞER BALIKLAR

Küçük deniz balıkları insanları iğneleri ile saldırırlar fakat çok azında ölümcül olgular gerçekleşir. Özellikle küresel ısınma sonucu tropik bölgelerdeki tehlikeli aslan balığı, balon balığı gibi türler Akdeniz’de ve Ege denizinde daha çok bulunmakta ve dalıcılar için risk oluşturmaktadır.

Barracuda

Olguları nadir olarak bildirilmiştir. Genelde gece dalışlarında açık renkli yansıyan giysiler ve ışık tutulduğunda saldırganlaşırlar. Olgular gece dalışlarında bildirilmiştir.

Orfoz

İnsanlara saldırısı nadir görülmekle birlikte çok nadiren ölümler sonuçlanmaktadır. Denizin bulldog köpeği olarak bilinir ve genelde iyi huylu sualtı canlısıdır. Bazen Yeni Gine ve Avustralya çevresinde inci dalışlarında saldırı olguları rapor edilmiştir. Zıpkın ile avlama sırasında saldırdığı bilinmektedir.

Yılanbalığı

Birçok yılanbalığı 3 metre boyu ve 30 cm enine ulaşabilir. Deniz yılanının saldırması çok nadirdir. Meraklı dalgıçlar provoke etmedikçe ısırma olayı gerçekleşmez. Isırmasına rağmen genelde zehrini boşaltmaz. Isırma sonrası kısa dişleri olduğundan kobra cinsinden birçok kez güçlü olan zehrini boşaltamaz. Genelde bu saldırılar kendi alanlarına saldırı olduğunda ve zıpkınla avlanmaya çalışıldığında gerçekleşir. Yerinden bir kez rahatsız edildiğinden saldırıya durmadan devam eder. Sualtında yılanbalığını beslemek onu daha sakinleştirmesine rağmen besine yaptığı hamle dalıcıya zarar verebilir.

Deniz yılanı saldırısı sonrası vücuda zehir girmesi ile birlikte dakikalar sonra kas paralizileri solunum sıkıntısı asfiksi gelişir. Son olarak kardiyak arrest gelişmesi sonucu dalıcı yaşamını yitirir. Nadir olarak ısırık yerinde kanama ve aşırı kan kaybı gerçekleşir.

Bandaj ve immobilizasyon ilk yardımı ile toksinlerin vücutta yayılımını önlenir. Temel yaşam desteğinden sonra dalgıç hareket ettirilmeden tam teşekküllü hastaneye sevk edilir. Oluşturduğu yara kötü bir şekilde kesilmiş ve genelde enfekte olacaktır. Tıbbi ve cerrahi müdahale ile iyileştirilebilir. Nekrotik alanlar mutlaka debride edilmelidir.

Pirana

Tehlikeli küçük balıklar arasında belki en bilinen ve en ünlü olanıdır. Bilindiği haliyle avına karşı oldukça vahşi ve acımasızdır. Daha çok Güney Amerika sahillerinde görülür. İnsanlara saldırdığı oldukça az rapor edilmesine rağmen Amazon kıyılarında bazı olgular rapor edilmiştir.

Kolyoz Balığı

Denizde insanlara nadiren saldırmaktadırlar. Belirli zamanlarda saldırgandırlar.

Yarasa Balığı

Dalgıçlar tarafından beslendiğinde zararlı olabilmektedir. Sürü halinde dolaştıklarından tarakları ile dalgıçların vücutlarında açık olan alanlara zarar verirler.

Balon Balığı

Diğer adı tetrodotoksin balığıdır. Çok yavaş yüzmekte ve dalıcılar tarafından kolay yakalanmaktadır. Deniz ve nehir ağzı gibi yerlerde yaşayan bir türdür. Nörotoksik olan tetrodotoksin siyanidden 1200 kez öldürücüdür. Yeterli toksini bulunan balon balığı 30 insanı aynı anda

öldürebilir. Korktuğu ve tehlikeyi hissettiğinde şişerek tüm zehrini çevresine bırakır. Yakın zamanda ülkemizde Mersin Anamur kıyısında 8 yaşındaki çocuğa saldıran balon balığı sol el 4. parmağın distal falankstan amputasyonuna neden olmuştur.

Balina

Yunus balığı ailesinin en büyük türüdür. Denizdeki diğer canlıları yiyerek beslenirler. Şuana kadar ölümle sonuçlanan bir adet olgu kaydı vardır.

Fok balığı ve Mors

Saldırgan olması işçin avcılar tarafından rahatsız edilmesi gerekir. İnsanlara küçük saldırılar gerçekleştirir. Herhangi bir leopar foku görüldüğünde dalış sonlandırılmalıdır.

Trakonya Balığı

Deniz kenarlarında kum dibine girerek yaşayan bir balık türüdür. Yüzücüler ve dalıcılar üzerine basarak ayak tabanından yaralanırlar. Sırt yüzgecinde ve solungaçlarındaki toksini insanlarda şiddetli ağrı ve şişliğe neden olur. Bölgesel ağrı sendromu gibi olgular bildirilmiştir.

Torpil Balığı

Bu balıklar 1,5 metre kadar olup 8 ile 220 volt arasında elektrik deşarjları yapabilmektedir. İyi olmayan yüzücüler kum ve çamur sığ deniz seviyelerinde kuma temas eden kişiler kaza ile elektrik çarpmasına kapılabilir. Sırtındaki elektrik deposu olan organları ile çarparak avlanır. Balığa dokunulduğunda veya temas edildiğinde otomatik olarak elektrik deşarjı gerçekleşir.

Ahtapot ve Kalamar

Birçoğu insanlara dokunmaktan kaçınmasına rağmen rahatsız edildiğinde ısrabilirler. Özellikle ahtapotlar ağzından çıkardığı iğne ile yaralayabilmektedir. Büyük kalamarlar ise büyük pençeleri ile yaralayabilmektedir. Yüzücüye veya dalcıya sualtında yapışabilmektedir. Telaş edilmesi halinde tükürük bezindeki zehri ile zarar vermektedir.

Ahtapot türünden olan *Mavi Halkalı Ahtapot* için ayrı başlık açılması gerekmektedir. Küçük ama dünyanın en zehirli canlılarından olan Mavi Halkalı Ahtapot, Güney Japonya, Pasifik ve Hint okyanusu adalarının çevresinde ve kayalıklarda yaşamaktadır. Gövdesi sarı olan ve yaklaşık 20 cm büyüklüğündeki ahtapot uyarıldığında derisi üzerinde oluşturduğu mavi-mor halkalar ile tanınmaktadır. Küçük ve ağrısız iğnesini hızlıca gagalayarak gövdesinden çıkarır ve zehrini boşaltır.

Yüksek oranda bir nörotoksin olan tetrodotoksin içeren zehri dakikalar içersinde dalcıda dudak ve dilde uyuşma ve paralizi gelişmesine neden olur. Bilinci açık olmasına rağmen paraliziden dolayı iletişim kurulması zordur. Ağızda salyalar oluşmaya başlar. Terleme ve baş ağrısı, huzursuzluk gelişir. Daha ciddi olgularda kas güçsüzlüğü, inkoordinasyon, tremor ve paralizi gelişir. Paralizi solunum kaslarında geliştiğinde solunum yetmezliği ve arrest gerçekleşir.

Bu canlılar saldırgan değildir. Karşılaşıldığında dalcı ahtapotu yakalamaya çalışmamalı ve sinirlendirmeden uzaklaşması gerekmektedir.

Zehrin yayılmaması için bandaj yapılmalı ve dalıcını solunum yolları mutlaka açık unutulmalıdır. İğnenin battığı yer mutlaka yıkanmalı, toksin yayılmaması için hareket ettirilmemelidir.

Kılıçbalığı ve Testerebalığı

Bu gruba kılıçbalığı, yelkenbalığı, zargana ve testerebalığı dâhil edilmektedir. Bu balıkların saldırı ile birçok ölüm vakası bildirilmiştir. Saldırısını testere ve kılıcı aracılığıyla yapmaktadır.

Denizanası

Ölümcül iğneli denizanaları Hint, Pasifik ve Atlantik okyanuslarında yaşarlar. Kutu Denizanaları, Kuzey Avustralya'da Kasım'dan Mart'a kadar sezonunda sıcak kumsallarda, sığ sularda görülürler. Gövdesinde bulunan birçok yapışkan tutamaçları ile saldırdığı bireyin cildine müthiş bir ağrı ile zehrini bırakır. Bu zehir içerisinde birçok iğneli nematosit mevcuttur. Bu zehir dolaşım ve solunum sistemini hızlı bir şekilde etkiler. Solunum kaslarını paralize ederek ve kardiyak aritmi yaparak ölüme neden olabilir. Dalıcı boğulmadan kurtarıldıktan sonra temel yaşam desteği dalış bölgesinden başlanır. Yapışkan tutamaçlar dalıcının cildinden ayrıştırılır. Korunmak için dalışta yüz maskesi, ıslak elbise, başlık takılması uygundur.

Diğer denizanası çeşitleri olan Portuguese Man-of-War, ateş mercanı, iğneli hidroidler saldırı sonrası müthiş ağrı oluşturmalarına rağmen ölümcül değildirler.

Kutu Denizanası iğnesi ile sokması sonucu *Irukandji Sendromu* diye tanımlanan bir dizi zehirlenme belirtileri gelişmektedir. Çeşitli semptomlar oluşmasına rağmen en sık kardiyopulmoner sistem ve akut

karın benzeri bulgular gelişmektedir. İğnenin battığı yerde kırmızı yamalı tarzda deri döküntüleri oluşur. Birkaç saat sonra ise kas krampları, göğüs ve karın ağrıları başlar. Dalıcı sinirli, huzursuz olur ve terlemeye başlar. Yüksek tansiyon ve taşikardi diğer bulgulardandır. Görüntülemeye kardiyak hasar ve pulmoner ödem görülür. Dekompresyon hastalığı ile ayırıcı tanıya gidilmelidir. İğnenin battığı yer bol sirke ile yıkanmalı ve ilk yardım basamakları uygulanmalıdır. Bu sendromun ölümle sonuçlandığı olgular bildirilmiştir.

Zehirli Koni Kabukları

Koni kabukları türleri içerisinde çok azı zehirli toksinlere sahiptir. Kabuklara dokunması halinde tubuler organlarından çıkardıkları küçük iğneleri ile saldırırlar. Bu iğnelerini genelde küçük balık avında kullanmalarına rağmen hayatını tehdit eden insanlara karşı savunma mekanizması olarak da kullanmaktadır.

Dalıcı kabukları topladığında bunu dalış elbisesinin cebine koymamalıdır. Çünkü iğnesi elbiseden geçebilmektedir. İğne battığında başta ağrı olabilir veya olmayabilir. Yine denizanaları gibi kas spazmları ve kardiyovasküler belirtiler gelişebilir. Genelde ölüm solunum arresti nedeniyle olmaktadır. Zehrin yayılmasını engellemek için iğnenin battığı yerin çevresine bandaj yapılması önerilmektedir.

Taş Balığı

Bilinen en zehirli balıktır. İsminden de anlaşıldığı gibi normalde hareket etmez ve çok iyi kamufle olur. Sirtında zehir ile dolu 13 iğnesi mevcuttur. Bu iğneler ayakkabıyı ve neopren elbiseyi deiecek sivriliktir.

Yara çevresinde aşırı ağrı şişlik ve lokal paralizi gelişir. Solunumsal problem, kardiyak stres sonrası hipotansiyon ve senkop gelişir.

Tedavisinde yaranın olduğu bölge 45°C sıcak suda bekletilerek ağrının azalması sağlanır. Elevasyon yapılarak şişliğin azalması beklenir. Ağrıyı azaltmak için adrenalinsiz lokal anestezi madde kullanılır. Ağrı kesilene kadar tekrar dozlar verilebilir.

Aslan Balığı

Akrep balığı ailesinden bir balık olup küresel ısınmadan dolayı Süveyş kanalından geçerek Akdeniz’de de artık sıkça görülen bir balık türüdür. Zehrinin etkileri taş balığına benzer olmasına rağmen onunki kadar ciddi etkiler oluşturmaz. Tedavisinde yaranın olduğu bölge 45°C sıcak suda bekletilerek ağrının azalması sağlanır.

İğneli Vatoz

Kuyruğunda saldırılara karşı savunmasını sağlayan bir adet büyük iğnesi mevcuttur. Genelde kendisini denizaltındaki kuma gömerek yaşamını sürdürür. Bu durum fark etmeyen dalıcı sualtında zemine temas edip vatoz balığını rahatsız ettiğinde, defansif refleks olarak kuyruğundaki iğnesini vücudunun tepesine getirir. İğne dalıcıya battığı anda zehrini boşaltır. Yara kesik kenarı tırtıklı ve ölümcüldür. İğne, etrafındaki organizmalar ve toksik salgı yarada enfeksiyon ve inflamasyon yaratır.

Toksinlerin etkisiyle dakikalar içinde ağrı gelişir ve tablo oldukça ciddidir. Yara etrafı şişmeye başlar. Dalıcıda bulgu olarak palpasyon, düşük kan basıncı, güçsüzlük ve kardiyak ritm bozukluğu görülür.

Ölüm nadir olarak gelişir.

Sıcak su uygulaması ve lokal anesteziğin kullanımı uygundur. Fakat yarada kültür uygulamaları ve nekrotik dokunun debridmanı gerektiğinde dalıcının hastaneye sevkı uygundur.

SONUÇ

Tehlikeli deniz canlılarının saldırıları sualtı acillerini oluşturmakta ve dalıcının hayatını tehlikeye düşürmektedir. Fakat klasik bilgilerimiz okyanus canlıları hakkında oldukça azdır. Fakat hem acil tıp uzmanları hem de sualtı hekimleri açısından artık güncel bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bazı balık türleri, amfibik canlılar, ahtapotlar, denizanası, kabuklar gibi vücudunda toksin barındıran canlılar dalış yerinde ve çevresinde, dalıcıların görevi sırasında her zaman karşılaşabileceği tehlikeli sualtı canlılarıdır. Özellikle bu türleri besleme, avlama, ışık ve titreşim oluşturma gibi faaliyetlerde bulunurken, dalıcılar daima dikkatli olmalıdır. Ancak olası bir saldırı sonrası bu dalıcılara ilk yardım ve temel yaşam desteği sağlanmalıdır. İlk fırsatta kanamayı kontrol altına alarak, toksinin vücuda yayılmasını önlemek için dalıcıyı mobilize etmeden, tam teşekküllü ve sualtı hekimi doktoru olan hastaneye sevki sağlanmalıdır.

KAYNAKÇA:

- 1- Edmonds CE. Dangerous Marine Animals. In: Edmonds CE, McKenzie B, Thomas R, Pennefather J (eds): Diving Medicine For Scuba Divers. 6th ed, Australia: 2015: Chapter 29.
- 2- Edmonds CE. Trauma From Marine Creatures. In: Edmonds C, Lowry C, Pennefather J, Walker R (eds): Diving and Subaquatic Medicine. 4th ed, London: Arnold Publ; 2002: 325-34.
- 3- Baldrige, D. (1975) Shark Attack. Available from author, Box 15216, Sarasota, FL 33579, USA.
- 4- Edwards, H. (1998) Crocodile Attack. South Australia: J.B. Books.
- 5- Barnes, J.H. (1997) Cause and effect of Irukandji stings. Medical Journal of Australia 167, 649-650.
- 6- Edmonds, C. (1995) Dangerous Marine Creatures. Flagstaff, AZ: Best Publishing Co.
- 7- Taylor, G. (2000) Are some jellyfish stings heat labile? South Pacific Underwater Medical Society Journal. 30(2), 74-75.
- 8- Williamson, J.A., Fenner, P.J., Burnett, J.W., Rifkin, J.F. (1996) Venomous and Poisonous Marine Animals. Sydney: UNSW Press.
- 9- Burnett, J.W. (2000) Taking the sting out of jellyfish envenomation. Alert Diver, SEAP April-June, 14-15.
- 10- Balon balığı küçük kızın parmağını kopardı. Erişim Linki www.cnntrk.com/turkiye/balon-baligi-kucuk-kizin-parmagini-kopardi. Erişim tarihi 25/09/2019.

BÖLÜM 18:
DIŞ HEKİMLİĞİNDE GELENEKSEL TAM SERAMİK VE
CAD/CAM SİSTEMLERİ¹

Dr. Öğr. Üyesi. Nermin DEMİRKOL

¹ Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye, dt_nerminhamdemirci@hotmail.com

GİRİŞ

Estetik; günümüzde hastaların ve hekimlerin en çok üzerinde durduğu konulardan biridir. Protetik restorasyonlarla doğal dişin tam olarak taklit edilmesi ve ideal estetiğin sağlanması son derece hassasiyet gerektiren bir durumdur. Doğal dişlerin ışığı yansıtması; ışığı absorpsiyonu ve bu ışığın alt katmanlarda saçılması gibi özellikleri tam olarak taklit edilebilmesi optimum estetik kriterleri için şarttır. Doğal dişin toplam rengini; mine yüzeyinden geri yansıyan ışık ile mine ve dentin yapısı içinde saçılarak yansıyan ışığın kombinasyonu oluşturur. (Fondriest, 2003).

Tam seramik restorasyonlar; ışık geçişine olanak verdikleri için kontak dişlerle uyumlu estetiğin sağlanabilmesine imkan vermeleri, semi translusens ve biyoyumlu olmaları, doğal diş dokusuna benzer termal genişleme katsayısı ve termal iletkenliğine sahip olmaları, baskı kuvvetlerine karşı dayanıklılık ve kimyasal maddeler karşısında aşınmaya direnç özelliklerinden dolayı günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (J. R. Kelly, Nishimura, & Campbell, 1996; McLean, 2001).

Tam Seramik Restorasyon Sistemlerinin Geleneksel Sınıflandırılması

1. Yapım Tekniklerine Göre Sınıflandırma

1. 1. Isıya Dayanıklı Daylar Üzerinde Hazırlanan Seramik Sistemler

Platin folyo tekniği- Feldspatik Porselenler (Alümina Porselenler)

Optec (Jeneric, Pentron Inc., A.B.D)

Renaissance

Sunrise

1. 2. Refrakter Day Üzerine Preslenen Alümina Porselenler

Cerestore\ Alceram (Innotek Dental Corp., A.B.D)

Mirage(Myron Int, Inc. Kansas City, Kan.)

Optec (Jeneric, Pentron Inc., A.B.D)

Hi-Ceram (Vita-Zahnfabrik, Almanya)

In-Ceram Alumina (Vita-Zahnfabrik, Almanya)

In-Ceram Spinel(Vita-Zahnfabrik, Almanya)

In-Ceram Zirkonya (Vita-Zahnfabrik, Almanya)

1. 3. Enjeksiyon Yöntemi ile Şekillendirilen Porselenler

Cerestore

1. 4. Dökülebilir Cam Seramikler

Dicor (Dentsply, A.B.D)

Cerapearl (Kyocera, A.B.D)

1. 5. Isı ve Basınçla Şekillendirilen Seramikler

Optec 3G(Jeneric/Pentron, Deutschland GmbH,Tübingen, Almanya)

Carrara press

Finesse(Dentsply Ceramco, Burlington, ABD)

Evopress

Authentic

IPS-Empress (Ivoclar, Schaan, İsviçre)

IPS Empres II (Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein)

IPS E max pres (Ivoclar-Vivadent, Schaan, Liechtenstein)

IPS e.max ZirPress (Ivoclar-Vivadent, Schaan,Liechtenstein)

1. 6. Bilgisayar Destekli Freze Tekniği Uygulanarak Şekillendirilen Sistemler

Procera AllCeram (Nobel Biocare AB, Göteborg, İsveç)

Cerec (Sirona Dental Siemens, Almanya)

Everest (Kavo Dental, Biberach, Almanya)

Lava

DC President

İnfinident

1. 7. Kopyalama-freze Teknigine Dayalı Tam Seramik Sistemler

Celay/ In-Ceram Kombine Kopyalama Freze

Cercon

2. Alt Yapıların (Kor) İçeriklerine Göre Sınıflandırma

2.1. Alumina ile güçlendirilmiş seramikler

- Hı-Ceram (Alimüna ile güçlendirilmiş kor materyali)

- In-Ceram (Cam infüzyonlu alumina çekirdek)

- Procera (Yüksek saflıktaki yoğun sinterize alümina çekirdek)

- IPS Empress, Cerestore (Basınç altında ve enjeksiyonla şekillendirilmiş alumina kor materyali)

- In-Ceram Zirkonia, Cercon (Zirkonia ile güçlendirilmiş alümina

kor materyali)

2. 2. Cam seramikler

- IPS-Empress, IPS ProCAD, Finesse, Matchpress, Evopress (Lösitle güçlendirilmiş feldspatik cam seramikler)
- Empress II, IPS e.max Press, IPS e.max CAD (Lityum disilikat ile güçlendirilmiş cam seramikler)
- Florapatit-Empress2, hidroksilapatit-cerapearl (Apatit bazlı cam seramikler)
- Dicor (Fluoromica cam seramikler)

2. 3. Zirkonya esaslı seramikler

- Cerec – Sirona Dental, Cercon – DeguDent, Procera- Nobel Biocare, Precident- DCS, Lava- 3M Espe, Everest- KaVo, Hint- Els GmbH, Zeno Tech- Wieland (CAD/CAM sistemler)
- Zirkonzahn , Ceramill (MAD/MAM sistemler)

3. Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırma

- Mikrobazlı Cam Seramikler (Dicor, Dentsply)
- Hidroksilapatit Bazlı Cam Seramikler(CeraPearl, Kyocera)
- Lösit Bazlı Cam Seramikler (IPS Empress,Carraca(Elephant), Finesse (Ceramco))
- Lityum Bazlı Cam Seramikler(IPS Empress II (Ivoclar))
- Flor Apatit Bazlı Cam Seramikler (IPS Empress II, IPS design (Ivoclar) (İŞİSAĞ, ŞAHİN, & KÖROĞLU))

4. Dental CAD/CAM sistemlerinde kullanılan tam seramikler

4.1. Cam matrix seramikler (cam faz içeren)

4.1.1. Feldspatik

4.1.2. Sentetik (Lösit bazlı, Lityum disilikat ve türevleri, Florapatit bazlı)

4.1.3. Cam infiltre seramikler (Alümina, Alümina ve magnezyum, Alümina ve zirkonya)

4.2. Polikristalin seramikler (Cam faz içermeyen)

4.2.1. Alümina

4.2.2. Stabilize zirkonya

4.2.3. Zirkonya ile güçlendirilmiş alümina

4.2.4. Alümina ile güçlendirilmiş zirkonya

4.3. Rezin matris seramikler (porselen, cam, seramik ve cam-seramik içerebilen baskın olarak inorganik refrakter bileşikler içeren polimer matrisler)

4.3.1. Rezin nanoseramikler

4.3.2. Rezin matrisi içerisinde cam seramikler

4.3.3. Rezin matrisi içerisinde zirkonya silika seramikler (Gracis, Thompson, Ferencz, Silva, & Bonfante, 2015).

Dental CAD/CAM sistemlerinde kullanılan tam seramikler

4.1. Cam matrix seramikler (cam faz içeren)

4.1.1. Feldspatik: Feldspar ($KAlSi_3O_8$), quartz (SiO_2) ve kaolin ($Al_2Si_2O_5(OH)_4$) minerallerinin karışımından oluşur. Tamamen sinterlenmiş feldspatik cam seramik bloklar ile geleneksel feldspatik seramiklerin içerikleri benzerdir. Blokların üretimi sırasında yumuşak kıvama getirilmiş olan seramik karışım basınç altında şekillendirildikten sonra kurutulur ve fırınlanarak CAM cihazlarında işlenecek hale getirilir. Ağırlığına oranla %56-64 SiO_2 , %20-23

AB_2O_3 , %6-9 Na_2O , %6-8 K_2O , %0,3-0,6 CaO , %0,0-0,1 TiO_2 ve bazı renklendirici maddeler içermektedir. Bu seramikler laminate veneer, anterior-posterior tek kron ve inley/onley restorasyonların yapımı için kullanılabilir, posterior bölgede okluzal kuvvetlere karşı direçte yetersiz kalmaktadırlar.. Feldspatik seramikler metal alaşım ve seramik alt yapıların üzerinde dişle uyumlu estetik özelliklerinden dolayı günümüzde hala kullanılmaktadırlar (Funda, 2019; Gracis et al., 2015).

4.1.2. Sentetik (Lösit bazlı, Lityum disilikat ve türevleri, Florapatit bazlı)

Lösit bazlı sentetik:

Lösit esaslı cam seramik; temel olarak silisyum oksit (SiO_2), alüminyum oksit (Al_2O_3) ve potasyum oksit'den (K_2O) meydana gelir (Pröbster, Geis-Gerstorfer, Kirchner, & Kanjantra, 1997). Yapının içerisinde; % 35-40 oranında bulunan lösit kristallerinin ısıl genişleme katsayısı, içinde bulunduğu cam matrixten daha fazladır. Seramik; ısıtılıp soğutulurken lösit kristalleri büzülerek cam matriksi kendine doğru çeker. Böylece yapı içinde oluşan iç basınç, mikroçatlakların ilerlemesini engeller. Böylece seramiğin kırılma direnci 160-180 MPa'ya ulaşır (J. R. Kelly et al., 1996).

- Optec HSP:

Kristal olarak lösit içeren ve kor kullanmadan tam seramik kron yapımına olanak sağlayan bir sistemdir (Anusavice, 1993). Optec HSP'deki lösit konsantrasyonu %50 civarındadır. Isıya dayanıklı

yalancı kök üzerinde şekilendirilen bu sistem; feldspatik porselene göre daha yüksek direnç göstermesine kor içeren sistemlere göre istenilen beklentileri karşılayamamıştır (T, 2006).

Bükülme dayanımının yapılan çalışmalarda 146 MPa değerleri arasında olduğu belirtilmiştir. 1100-1155°C’de son haline getirilmektedir. İnley, onley düşük sterse maruz kalacağı verner ve kronlarda kullanılmaktadır (Das & Jalaluddin, 2016) .

Cam matriks ile lösit kristallerinin yansıma indekslerinin birbirine yakın olması nedeniyle yüksek oranda yarı seffaf bir yapı gösterir (Font, Ruiz, Ruíz, Rueda, & González, 2006).

- Finesse:

Lösit ile güçlendirilmiş, ısı ve basınç ile preslenebilen, düşük ısı seramik sistemidir. Finesse cam seramik sistemi % 8–10 arasında lösit kristali içermektedir; bu oran, lösit ile güçlendirilmiş yüksek ısı seramiklerine göre oldukça azdır buna bağlı olarak sertliği de düşüktür. Bu sistemde ısı ve basınçla şekillendirme işlemi 8500°C gibi, benzer sistemlerle karşılaştırıldığında, daha düşük bir ısıda gerçekleşmektedir. Seramiğinin düşük ısıda pişirilmesinin; restorasyon kenar uyumlarının daha iyi olmasını, seramik yüzeyine, polisaj lastikleri ile cila yapılabilmesini, karşıt doğal dişlerde çok daha az aşınmaya neden olmasını, seramiğin aşınmasının doğal dişe yakın olmasını sağladığı savunulmaktadır ve bu sistem, inley, onley, lamina ve tek kron gibi küçük hacimli restorasyonların yapımı için önerilmektedir (Wright et al., 2004).

- IPS-Empress I (Ivoclar):

1983 yılında Zurich Üniversitesi'nde geliştirilen, kayıp mum tekniğinin kullanıldığı bu sistem 1990 yılında ticari olarak IPS Empress sistemi adı altında (Ivoclar Vivadent, Schaan, İsvicre) piyasaya sunulmuştur (Culpepper, 1970). Mum modelajı takiben restorasyonun ısı ve basınç altında şekillendirilmesi esasına dayanır. Isı ve basınçla şekillendirme için gerekli olan lösit ile kuvvetlendirilmiş cam seramik ingotlar, EP 500 veya EP 600 adı verilen özel fırında 1075°C veya 1180°C'de visköz akma özelliğine ulaşır. Lösit esaslı cam seramik $\text{SiO}_2\cdot\text{Al}_2\text{O}_3\cdot\text{K}_2\text{O}$ 'dan meydana gelmiştir. Silikat cam matriks hacminin % 30-40 kadarını 1-5 Nm büyüklüğünde lösit kristalin fazı oluşturur ve formülü KAlSi_2O_6 'dır (Dong, Luthy, Wohlwend, & Schärer, 1992; Hamza, El-Agroudi, Kaisy, & El Salawy, 1791).

- IPS Empres II (Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein):

1998 yılında piyasaya sürülen bu sistem; IPS Empress sistemindeki düşük kırılma direncinin arttırılarak anterior ve posterior kronların dışında üç üyeli anterior köprülerin ve maksimum pontik genişliği 7-8 mm olması koşuluyla posterior köprülerin de yapımına izin veren yüksek mekanik özelliklere ve kırık dayanıklılığına sahip bir sistemdir (Hamza et al., 1791; Höland, Schweiger, Frank, & Rheinberger, 2000). Arka grup dişlerde üç üyeli köprü protezlerinde kullanılabilmesi için ikinci premolar en son destek diş olmalı ve gövde bir premolar genişliğinde olmalıdır. Ayrıca bu restorasyonların dayanıklılığı ve klinik ömrünün arttırılması amacıyla, adeziv simantasyon yapılması önerilir. IPS Empress II sistemi; cam matriks

içerisinde %60 oranında 4µm uzunluğunda ve 0.5 mm çapında lityum disilikat kristalleri içerir. Kayıp mum tekniği ile elde edilen kor yapı üzerine, tabakalama tekniği ile florapatit yapıda cam seramik uygulanır (Höland et al., 2000).

Cam seramik içerisinde, kimyasal dejenerasyona karşı dayanıklılığı arttırmak için birtakım bileşimler eklenmiş ve kimyasal dayanıklılıktaki en önemli gelişme $\text{SiO}_2.\text{Li}_2\text{O}$ arasında kuvvetli bağlantı kurulmasıdır. Kor yapıda, esas kristal faz, 0.5-4 nm büyüklüğünde hacminin en az % 60'ı kadar lityum disilikat kristallerini, ikinci kristal faz ise 0.1-0.3 nm büyüklüğünde lityumortofosfat ($\text{Li}_3.\text{PO}_4$) içermektedir (Marquardt & Strub, 2006) .

Mum modelasyon yapıldıktan sonra modeller fosfat bağlı özel revetmanı ve silisilik asit içeren likiti kullanılarak manşete alınır. Bu özel revetman ısınırken oluşan genleşmeyi ve soğurken olan büzülme tam olarak telafi eder. Mum objenin en ince ayrıntısına kadar porselene dönüşünü sağlar. Manşet soğuk olan ısıtma fırınına yerleştirilerek 800-850°C' e gelinceye kadar bekletilir. Bu süre yaklaşık 90 dk' dır.

Hasta ağzında seçilen renge uygun 1 veya 2 seramik ingot ve itici tij kanala yerlestirilir ve EP 500 veya EP 600 adındaki özel döküm fırınına alınır. Döküm fırınında tüm prosedür elektronik olarak uygulanmaktadır. Isıtma hızı ve süresi hassas olarak belirlenmiştir. Döküm başlığında fırının ısısı vakum altında 1565°C' e kadar yükselir. İçeride oluşan basınç sayesinde ısı ile yumuşayan seramik enjekte olmaya başlar. Enjeksiyon yaklaşık 45 dk sürer. Döküm tamamlandıktan sonra soğutmaya geçilir. Hidrostatik basınç

soğutmanın sonuna kadar korunur. Restorasyonun son şekil ve rengini alması için döküm sonrası iki işlem yapılabilir.

1) Yüzey karakterizasyonu tekniği

2) Tabakalama tekniği

Yüzey karakterizasyonu tekniği daha çok posterior bölge için önerilir. Restorasyon mum modeli yapılırken fonksiyonel ve estetik olarak ideal şekilde işlenir. Preslemede kullanılan ingot önceden renk alınarak seçilmiştir. İstenilen özellikler son olarak fırça ile boyama yapar gibi özel geliştirilmiş gölgelendirme porseleni ile sağlanır. Fırınlama vakum altında 850°C' de iki dakika sürer. Firmanın önerisine göre bu işlem ortalama 2 ile 4 kez tekrarlanabilir. Tabakalama tekniği ise, daha çok anterior bölgedeki kron ve inleylerde kullanılır. İstenirse anatomik koping üzerinde, istenirse tam bir mumlu model yapılarak elde edilen restorasyonun, belirli bölgelerinin frezle uzaklaştırıldığı döküm model üzerinde uygulanır. Bu işlem için daha düşük termal genişleme katsayısına sahip özel geliştirilmiş seramik kullanılır. Üst yüzeydeki seramik bir sıkıştırma oluşturur, bu da restorasyona direnç kazandırır. İnsizal ve mine ayrı ayrı pişirilmelidir. Tüm ilaveler bittikten sonra modelde ve ağızda kontrol edilir ve cilalamaya geçilir.

Tabakalama ve boyama tekniğinde ilave edilen seramik temel yapı porseleni ile aynı özellikleri ve direnci taşımaktadır (ServiceSR, 2003). Bu kor yapıdaki farklılık, IPS Empress 2' nin kırılmaya karşı olan direncini (50 MPa), IPS Empress'e göre (12 MPa) 3 kat arttırmıştır. Ayrıca, IPS Empress 2' de cam matriks daha az olduğu

için kırılmaya karşı direnç fazla mikro çatlak oluşum riski en azdır (ServiceSR, 2003).

- IPS Empress CAD (Ivoclar Vivadent AG, Schaan, LIECHTENSTEIN):

2004 yılında, geliştirilen Empress sistemidir ve %40 a kadar lösit kristalleri içeren CAD/CAM feldspatik cam seramik bloklardan geliştirilmiştir (Höland, Rheinberger, Apel, & van't Hoen, 2007). İnley, onley, laminate veneer ve tek kron yapımına uygun olan empress materyallerin blok içerikleri tamamen aynıdır ve bükülme direnci 160 mPA, sertlik 6200 Mpa, elastikiyet katsayısı 62 GPa, çözünürlük ise 25 µg/cm² dir (Funda, 2019).

- IPS Empress Esthetic:

SiO₂.Al₂O₃.K₂O yapıdan meydana gelmiştir. IPS Empress Esthetic ingotlardaki yapı daha homojend, lösit kristalleri daha düzenli yoğundur. Partikül boyutu küçüktür. Tüm bunlar materyalin estetik özelliklerini artırmaktadır. IPS Empress Esthetic (160 MPa) IPS Empress'den (138 MPa) %10 daha fazla dayanıklılık gösterir. IPS Empress Esthetic restorasyonlar hazırlanırken konvansiyonel IPS Empress sistemindeki yöntemlerin aynısı kullanılır. Materyalin bileşimi IPS Empress sistemi ile aşağı yukarı aynıdır. Ancak bu sistem için yüksek klinik özellikler beklenmektedir. İnleyleyler, onleyleyler, laminateleler, anterior kronlar, posterior kronların yapımında endike iken köprü çalışmaları, aşırı subgingival preparasyonlar, dentisyonunda çok az sayıda diş alan vakalar, bruksizm, yetersiz

overjet-overbite durumlarında kontrendikedir ("https://www.ivoclarvivadent.com/zoolu-website/media/document/9793/IPS+e-max+CAD. ").

Lityum disilikat ve türevleri içeren sentetik:

-IPS E max pres (Ivoclar-Vivadent):

Bu sistem; 2005 yılının sonlarına doğru piyasaya sürülmüştür. IPS Empress II gibi lityum disilikat cam yapısında olan sistemde farklı derecelerde opasitede ingotlar üretilerek bukalemun etkisi arttırılmıştır. Geliştirilen kimyasal kompozisyonunda; artırılmış olarak %57-80 kuartz, %11-19 lityum oksit ve %0-5 alüminyum oksit bulunur. Bu kristallerin eklenmesiyle bükülme dayanıklılığı 320-450 MPa iken 530 MPa 'a kadar çıkmış ve konvansiyonel simantasyona izin verdiği bildirilmiştir (Font et al., 2006). Bu sistem inley, onley, laminate veneer ve tek kron protezlerinin yapımında kullanılabilir. Ayrıca sistemin bükülme direnci de arttırıldığından posterior bölgede 3 üyeli köprü protezi yapımına da olanak sağlamaktadır (Zhang & Kelly, 2017).

- IPS e.max CAD (Ivoclar Vivadent AG, Schaan, LIECHTENSTEIN):

IPS Empress 2 ve IPS e.max Press blokların üretilmesinin ardından CAD / CAM teknolojisi için üretilmiştir. Freze edilen CAD/CAM LDS'lar 2 aşamalı kristalizasyon gerektirmektedir. Sinterizasyon sonrası eğilme dayanımı böylece inley, onley, kron ve premolar bölgede sınırlı 3 üyeli sabit köprü yapımında kullanılabilir (Zhang & Kelly, 2017). IPS e.max CAD bloklar,

kuartz, lityum dioksit, fosfor oksit, alümina, potasyum oksit ve diğer bileşenlerden oluşmaktadır. IPS e.max CAD “mavi blok” için iki basamaklı kristalizasyonla kontrollü çift nükleasyon işlemi gerçekleşir ("<https://www.ivoclarvivadent.com/zoolu-website/media/document/9793/IPS+e-max+CAD.> "). Uygun translüsensi ve renk çeşitliliği sayesinde, monolitik restorasyon şeklinde uygulanabildiği gibi apatit içeren kaplama seramikleri için kor materyali olarak da kullanılabilir (Maunula, Hjerppe, Lassila, & Närhi, 2017).

- Vita Suprinity (VITA Zahnfabrik, Bad Saeckingen, ALMANYA):

2013 yılında zirkonya ile güçlendirilmiş lityum silikat cam seramik Vita Suprinity ve Celtra, Celtra Duo (Dentsply-Sirona, ABD) piyasaya sunulmuştur. Yarı kristalize formda üretilen Vita Suprinity bloklar üretim aşamasından sonra ikinci bir sinterizasyona tabi tutulmaktadır. Celtra bloklar ise hem prekristalize (Celtra CAD) hem de tam kristalize (Celtra DUO) formda üretilmektedir. Bu materyaller inley, onley, veneer ve kron olarak kullanılabilir (15). Vita Suprinity cam seramik ve zirkonyanın pozitif özelliklerini kombine etmiştir. Kristalizasyon sonrası içeriğindeki %10 zirkonya sayesinde yüksek mekanik özellikler ve tatmin edici estetik sonuçlara ulaşılmıştır. Homojenizasyonu sayesinde iyi frezelenme ve parlatılabilme imkanı sağlar. Renk açısından çok seçeneği mevcutken (OM1, A1, A2, A3, A3.5, B2, C2, D2) aynı zamanda iki farklı translüsensi derecesi de (T ve HT) bulunmaktadır ("[https://panadent.co.uk/wp-content/uploads/2014/10/Vita-Suprinity-Technical-and-Scientific-Document.pdf.](https://panadent.co.uk/wp-content/uploads/2014/10/Vita-Suprinity-Technical-and-Scientific-Document.pdf) ").

Florapatit bazlı sentetik: (IPS e.max Ceram, ZirPress, Ivoclar Vivadent)

- IPS e.max ZirPress (Ivoclar-Vivadent):

Florapatit içermektedir. Bu sistemin amacı zirkonyum altyapılı seramiklerin flor apatit ingotların preslenmesi ile kaplanması ve optik özelliklerinin doğal dişe daha yakın hale getirilmesidir. (DUYMUŞ & ÖZDOĞAN; "ivoclar-Vivadent.www.ivoclarvivadent.com/content/products/detail,")

4.1.3. Cam infiltre seramikler

(Alümina, Alümina ve magnezyum, Alümina ve zirkonya)

(In-Ceram Alumina; Vita, In-Ceram Spinell; Vita, In-Ceram Zirconia, Vita)

- In-Ceram Alumina:

Özel bir revetmandan hazırlanan yalancı kök üzerinde büyük ölçüde Al_2O_3 kristallerinden oluşan hamurun sinterlenmesi ve üzerine erimiş cam infiltrasyonu ile alt yapının kuvvetlendirilmesine dayanan ve slip casting adı verilen bu sistem Dr. Sadoun tarafından 1985 yılında geliştirilmiş, In-Ceram (VITA Bad Sackingen, Almanya) adı ile 1989'da piyasaya sunulmuştur (Probster ve Diehl 1992). In-Ceram; içerisinde %85'dan fazla Al_2O_3 içeren bir kor materyalidir. Bu materyalden elde edilen alt yapının bükme kuvvetlerine karşı direnci 400-600 MPa olarak belirtilmiştir (Font et al., 2006).

Sistemin en önemli özelliği; alt yapıyı oluşturan, ortalama çapı 2-5 μm büyüklüğündeki Al_2O_3 kristalleri içermesidir . Bu kristallerden oluşan tozlar, özel bir sıvı ile karıştırılıp hamur haline getirilerek

revetman modele uygulanır. Aluminyum oksit kor materyalinin likiti; yalancı kök alçısında bulunan mikroskopik düzeydeki kapiller tüpler ve gözenekler yoluyla oluşan kapiller çekim ile emildiğinden, çok yoğun bir yapı meydana gelir. Daha sonra bu yapı; özel bir fırında 1120°C'da fırınlama işlemine tabi tutulur (Chaar, Passia, & Kern, 2015). Bu pişirme işlemi esnasında revetman modelde büyük oranda büzülme meydana gelir ki, bu da seramik restorasyonun modelden kolayca çıkmasını sağlar (J. R. Kelly et al., 1996). Alumina kor materyali; düşük oranda büzölmeye uğrar ve bu büzölme miktarı da yalancı kök alçısının sertleşme genleşmesi ile kompanse edilir. Birinci fırınlama işleminden sonra poröz ve kırılğan olan yapının üzerine, distile su ile ince cam tanelerinin karışımından elde edilen lantan oksit (La_2O_3) sürölür . Sinterleme esnasında birleşmeyen Al_2O_3 kristallerinin bulunduğı boşluklar, bu işlemde sonra cam katmanları ile dolar. Böylece seramik; makaslama ve bükölme kuvvetlerine karşı dayanıklı bir hale gelir. Ortaya çıkan kor materyalinin üzeri; üst yapı seramiğı ile uygun anatomik form ve şekil verilerek işlenir, restorasyon nihai haline getirilir. In-Ceram sistemi; ön ve arka bölgelerde kron ve ön bölgedeki köprü protezlerinin yapımında kullanılabilir. Ancak pahalı olması, yapımının zaman alması ve özel donanım gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (Hondrum, 1992; " http://www.cerac.co.il/downloads/vita_in_ceram.pdf," ; Zhang & Kelly, 2017).

- In-Ceram Spinel (Vita Zahnfabrik):

In-Ceram Alumina içindeki yüksek alumina oranına bağlı olarak opak olması yeni bir materyalin geliştirilmesi gereğini doğurmuştur. 1994 yılında In-Ceram Spinel materyali, magnezyum alüminyum oksit ($MgAl_2O_4$) kullanılarak ışık geçirgenliği 2 kat arttıracak şekilde geliştirilmiştir (Yavuzylmaz, Turhan, Bavbek, & Kurt, 2005). Ancak bükülme dayanımı %25 oranında düşmüştür; 350 Mpa arasındadır (Funda, 2019).

- In-Ceram Zirkonya:

Drypressed tekniği ile üretilen In-Ceram Zirkonya'nın başlangıçta daha yüksek dayanıma sahip olacağı düşünülse de çalışmalar aksini göstermiştir. Slip ve drypressed tekniği ile üretilmiş örneklerin üç nokta bükme testi sonrası elde edilen bükülme dayanımları ise slip: 630 MPa, dry pressed; 476 MPa; kırılma doyumluğu slip: 4,8MPa m1/2, drypressed: 4,9 MPa m1/2 şeklinde açıklanmıştır (Guazzato, Albakry, Ringer, & Swain, 2004b). Farklı yüzey işlemleri uyguladıkları drypressed tekniği ile üretilmiş In-Ceram Zirkonya örneklerinde 452-563 MPa bükülme dayanımına sahip olduğunu bildirmiştir (Guazzato, Albakry, Ringer, & Swain, 2004a). Ancak opasitesi her üç sistemde en yüksek olanıdır (Bindl & Mörmann, 2002). In-Ceram tekniğinde kullanılan alumina (Al_2O_3) kristallerinin yerine, magnezyum spinell ya da zirkonya kullanılarak bu iki sistem elde edilir.

4.2. Polikristalin seramikler (Cam faz içermeyen)

4.2.1. Alümina

- Alümina: (Procera AllCeram, Nobel Biocare; In-Ceram AL):

Yüksek oranda Al_2O_3 (99.5%) içermektedir. CAD/CAM sistemlerinde kor materyali olarak kullanılmak üzere piyasaya sunulmuştur. Yüksek sertlik (17-20 GPa) ve dayanıklılık özellikleri mevcuttur. Elastik modülü tüm dental seramikler içerisinde en yüksek orana sahiptir ve bu özellik parça şeklinde kırılmalara neden olmaktadır (Boening, Wolf, Schmidt, Kästner, & Walter, 2000; Scherrer, Quinn, & Quinn, 2008).

- Stabilize zirkonya: (NobelProcera Zirconia, Nobel Biocare; Lava/Lava Plus, 3M ESPE; In-Ceram YZ, Vita; Zirkon, DCS; Katana Zirconia ML, Noritake; Cercon ht, Dentsply; Prettau Zirconia, Zirkozahn; IPS e.max ZirCAD, Ivoclar Vivadent; Zenostar, Wieland)

- IPS emax Zir CAD (IVOCLAR Vivadent): IPS emax sisteminden gelen bu seramikler IPS lityum disilikat cam seramiklerin ve zirkonyum oksit seramiklerde üst yapı restorasyonu olarak kullanılabilir. Bu seramiklerle istenilen renk, translüensi, form ve parlaklık elde edilebilir. Bu seramikler full kron yapımında, cut-back tekniğinde ve veneerlerde üst yapı seramiği olarak kullanılabilir (Funda, 2019).

- Zirkonya ile güçlendirilmiş alümina ve alümina ile güçlendirilmiş zirkonya:

Zirkonya genel olarak tetragonal fazda kısmen stabilize olduğundan ve alümina ortalama bir sertlik sergilediğinden, alumina-zirkonya (zirkonya ile güçlendirilmiş alümina [ZTA]) ve zirkonya-alümina (alümina ile güçlendirilmiş zirkonya [ATZ]) kompozisyonları geliştirilmiştir. 1976'da, , alüminaya stabil olmayan zirkonya ilavesinin, çatlak bölgesi ile ikinci faz arasındaki etkileşime bağlı olarak alüminanın kırılma dayanıklılığını arttırdığını, zirkonun tetragonal ve monoklinik nanopartikülleri, sinterizasyon öncesi alümina mikropartikülleri içerisine yerleştirilebilmektedir (Funda, 2019).

4.3. Rezin matris seramikler (porselen, cam, seramik ve cam-seramik içerebilen baskın olarak inorganik refrakter bileşikler içeren polimer matrisler)

- Rezin nanoseramikler (Lava Ultimate, 3M ESPE, Seefeld, ALMANYA)

CAD/CAM sistemi ile frezelenen Lava Ultimate 2011 yılında 3M ESPE tarafından piyasaya sürülmüştür. Polimerize edilebilir kompozit rezin (Filtek Supreme Ultra, 3M) esasına dayanır ağırlıkça %80 oranında seramik nanopartikülleri, zirkonya nanopartikülleri, %20 kompozit bulunmaktadır, bükülme dayanımı 200 MPa, sertlik derecesi 1.15 ± 0.13 GPa ve elastik modülü 12 GPa'dır (Albero, Pascual, Camps, & Grau-Benitez, 2015; Mihali, Bortun, & Bratu, 2013). Rezin nanoseramikler veneer, inley, onlay ve tek kronlarda kullanılabilir (KILINIÇ, TURGUT, AYAZ, & BAĞIŞ)

- Rezin matriksi içerisinde cam seramikler (Vita Enamic, Vita-Zahnfabrik)

Ağırlıkça %86 oranında hacimce %75 oranında inorganik içerik yani feldspatik seramik ve ağırlıkça %14, hacimce %25 oranında organik içerik yani polimer ağından oluşmaktadır. Seramik kısım ise 58%-63% SiO₂, 20%-23% Al₂O₃, 9%-11% Na₂O, 4%-6% K₂O, 0.5%-2% B₂O₃, 1% den az Zr₂O ve CaO içerir. Polimer kısım ise üretan dimetakrilat (UDMA) ve trietilen glikol dimetakrilattan (TEGDMA) oluşmaktadır. Seramik ve kompozitlerin avantajlı özelliklerini içeren bu materyallerin elastik modülü yaklaşık 30 GPa, bükülme dayanımı ise 160 MPa'dır. Vita enamic tüm tek diş restorasyonların ve implant üstü restorasyonlarda kullanılabilir (Magri, Carvalho, Rodrigues, Bataglioni, & Leite-Panissi, 2017).

- Rezin matriks içerisinde zirkonya silika içeren seramikler

Seramik ağırlık yüzdesine göre silika tozu, zirkonyum silikat, UDMA, TEGDMA, silika, pigmentler gibi farklı organik matrikslerle oluşturulmuştur ve %60'ndan fazlasını inorganik içerik oluşturmaktadır. Bükülme dayanımı 191 MPa, aşınma derinliği: 25.8µm, yüzey sertliği: 0.18µm, Vickers sertlik derecesi: 66Hv0.2, cilalama sonrası parlaklık: 75%, renklenmeye karşı direnç (rhodamin 1 gün) ΔE: 8.1' dir ve ayrıca florasan özelliği bulunmaktadır (Shofu Dental Corporation). Başka bir örnek ise MZ100 Block, Paradigm MZ-100 Blocks (3M ESPE, Seefeld, ALMANYA) 'dir. Kompozit materyali olan bu bloklar bisfenol A glisidil metakrilat (Bis-GMA), trietilen glikol dimetakrilat (TEGDMA) içerir. Polimer matriksi

güçlendiren % 85 oranda ultra ince zirkonya-silika seramik parçacıklarından meydana gelmişti (Funda, 2019).

1980'lerde tanımlanan 4 tam seramik sistemi (SUSANNE & WALDEMAR, 2001):

- Hi-Ceram:

Southan ve Jorgensen; tam seramik jaket kron yapımı esnasında, seramik hamurunun platin foli yaprağını ısıtmasında zorluklar oluştuğunu ifade etmişlerdir. Seramiğin; ısıya dayanıklı yalancı kök modelini daha iyi ıslattığını ve daha iyi marjinal adaptasyon elde edilebileceğini belirtmişlerdir (BAŞBUĞ & GÖZNELİ). Hi-Ceram kor materyali; kimyasal yapısı geleneksel alumina kor yapısına benzeyen, %70 Al₂O₃ içeren bir kor materyalidir. Hi-Ceram kor materyalinin; geleneksel porselenden daha sert olmasına rağmen, arka bölgede kron ve köprü protezi için yeterli dirence sahip olmadığı bildirilmiştir (83). Geleneksel ve adeziv yöntemle simantasyonu yapılabilen Hi-Ceram yüksek estetik özelliklere sahip olup, ayrıca biyouyumlu olması nedeniyle gingival irritasyona da neden fonksiyonel streslere de dayanır. Ancak, bruksizmi dönüşümü sırasında oluşan çatlak bölgesi ile önceden var olan mikro çatlaklar arasındaki etkileşimleri birleştirdiği açıklanmıştır. Kullanılan zirkonya ve alümina yüzdeleri üretici firma doğrultusunda değişmektedir. Sınıflandırma açısından önerilen yüzdeler ise ZTA ağırlıkça alüminanın %50'sinden fazla olmalı ve ATZ ise zirkonyanın ağırlıkça %50'sinden fazla olmalıdır. Gelişen teknolojilerle birlikte zirkonya

hastalarda ve yetersiz diş preparasyonu yapılmış durumlarda kullanılmamalıdır.

- Dicor

Cam seramikler; camın kontrollü kristalizasyonu ile hazırlanan katı polikristalinlerdir. Orjinal cam seramik, tetrasililik flormika kristalleri içerir ($K_2Mg_5SiO_2OF_4$). Bu sistemler arasında en çok bilinir; Dicor ve CeraPearl'dur (J. R. Kelly et al., 1996). Dicor; 1980'lerin başında piyasaya sürülmüştür. Hacimsel olarak, %45 cam ve %55 tetrasililik mika kristallerinden (1 μm) oluşur. Bu kristaller sayesinde materyal, kırık oluşumuna karşı direnç ve dayanıklılık kazanır. Bu sistemde; restorasyonun modelajı fosfat bağlı revetmana alınır ve 1370°C'da santrifuj tekniğiyle dökülür. Daha sonra uygulanan ısıl işlemle dökülen camın kontrollü kristalizasyonu (ceramming) sağlanır. Elde edilen Dicor kor üzerine, estetik sınırlamaları en aza indirmek ve doğal diş estetiği elde edebilmek için feldspatik üst yapı porselenleri uygulanır. Dicor sisteminin kullanım alanları; inley, onley, laminate veneer ve tek kron restorasyonlarıdır. Dicor sistemi, kayıp mum tekniğine göre çalışır. Dökülebilir seramik malzemesi, 13800°C'de özel bir antrifuj cihazında dökülür. Dökümden çıkan alt yapıya, kristal fazı oluşturmak ve dayanıklılığı arttırmak için, ısıl işlem uygulanır. Bu kristalizasyon işlemi, 10700°C'de 6 saat sürmektedir. Estetiğin iyileştirilebilmesi için sonraki dönemlerde Dicor alt yapı üzerine Dicor Plus kaplama seramiği geliştirilmiştir (Eren Halıcı, 2013; L, 2007; URAL). Dicor camı yapıda ve mum atımı tekniği ile kullanılmaktadır. Kristalizasyon

işlemi olarak adlandırılan ve 650°C ile 1075°C arasında uygulanan ısı işlem esnasında cam matriks içerisinde mika kristalleri büyüme göstererek dayanıklılığı artırır. Dicor normal porselenin iki katı esneme dayanımına sahiptir. Dicor'un yüksek baskı kuvvetlerine karşı dayanıklılığı, sertliği, yoğunluğu, aşınmaya karşı direnci, ısıl genişleme katsayısı ve yarı şeffaflık özelliği doğal diş dokusuna benzer. Bükülme dayanımı 135- 152 Mpa, kırılma tokluğu 1.31 ± 0.12 MPa m^{1/2}'dir. Dayanıklılığı artırmak üzere kontrollü kristalizasyon fırınlanması uygulanır (TUTAL, YAMANER, & TUNCER, 2015)

- Cerapearl:

Yapım tekniği Dicor cam porselenin yapım tekniğine benzemektedir. Döküm apatit porselen olarak da adlandırılan CeraPearl; doğal diş minesi gibi hidroksiapatit kristalleri içerir; Hobo ve Iwata tarafından 1985 yılında geliştirilmiştir . Yapım tekniğinde; kuron restorasyonu özel bir düzenekle döküm yöntemi ile elde edilir. Daha sonra boyama işlemi uygulanarak fırınlama işlemi yapılır. Işığı kırma özelliği, yoğunluğu ve termal iletkenliği doğal mineye benzerdir; bükülme dayanımı 150 MPa'dır (TUTAL et al., 2015; URAL).

- Cerestore:

Mum ile şekillendirilen restorasyonun eritilip oluşan boşluğa tablet şeklindeki porselenin preslenmesi esasına dayanan bir sistemdir. Magnezyum-alüminyum esaslı Spinell seramikten oluşan Cerestore estetik ve biyouyumlu olmasına rağmen yeteri kadar dayanıklı olmamıştır (Pathrabe, Lahoti, & Gade, 2016). Enjeksiyon yöntemi ile

şekillendirilen bu teknikte, kristalize olmuş bir magnezyum alüminyum oksit kullanılır. Kor materyalinin esas kristalin kısmını %60 alüminyum oksit (Al_2O_3) ve %9 magnezyum alüminat ($MgAl_2O_3$) oluşturur. Alüminyum oksit ve mekanik olarak en güçlü oksit porselen materyali olan magnezyum alüminat, yapıya dayanıklılık kazandırır (R. Kelly, 2010). Uygun estetik, kolay şekillendirme, iyi boyutsal stabilite, düşük ısı iletkenliği ve radyografda radyolüsent görüntüye sahip olması avantajları arasındadır (Starling, 2009).

CAD/CAM sistemlerinin seçiminde; uygun endikasyon ile uygun materyal seçimini doğru şekilde kombine edebilmek için aşağıdaki fiğüre klinik pratikte kolaylık sağlamaktadır (fig. 1).

Materyal / Endikasyon	Cam Seramik	Güçlendirilmiş Cam Seramik	Hibrit Seramik	Zirkonyum/ Oksit/ Alüminyum Oksit	İnfitre Seramik	Polimer	Kıymetsiz metal	Translüt Zirkonyum Oksit
Inley/onley	■	■	■	■				
Veneer	■	■	■					
Anatomik kuron	■	■	■	■	■	■	■	■
Kuron altıyapısı		■	■	■	■	■	■	
Köprü altıyapısı				■		■	■	
Anatomik köprü		■		■		■		■
Abutment		■		■			■	
Telescope				■			■	
Bar				■			■	
Sürgü				■			■	
Model						■		
Wax-up						■		
SIRONA	CEREC Blocs CEREC Blocs PC CEREC Blocs C In			inCoris ZI		inCoris Model	inCoris CC	inCoris TZI
VITA	Mark II TriLux TriLux forte RealLife	SUPRINITY SUPRINITY FC	ENAMIC	In-Ceram YZ In-Ceram AL	In-Ceram ALUMINA In-Ceram ZIRCONIA In-Ceram SPINELL	CAD-Temp monoColor CAD-Temp multiColor CAD-Waxx		
IVOCCLAR	IPS Empress CAD IPS Empress CAD Multi	IPS e.max CAD		IPS e.max ZirCAD		IPS AcrylCAD Telio CAD		
DENTSPLY		CELTRA CAD CELTRA DUO					Erypton	
Merz						artBloc Temp		
3M ESPE			Lava Ultimate					

Fig. 1. CAD/CAM materyal/endikasyon/ticari ad

KAYNAKÇA:

- 1- Albero, A., Pascual, A., Camps, I., & Grau-Benitez, M. (2015). Comparative characterization of a novel cad-cam polymer-infiltrated-ceramic-network. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 7(4), e495.
- 2- Anusavice, K. J. (1993). Recent developments in restorative dental ceramics. *The Journal of the American Dental Association*, 124(2), 76.
- 3- BAŞBUĞ, D. S., & GÖZNELİ, R. Tam seramik sistemler: konvansiyonel yöntemler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2012(Supplement 6).
- 4- Bindl, A., & Mörmann, W. H. (2002). An up to 5-year clinical evaluation of posterior In-Ceram CAD/CAM core crowns. *International Journal of prosthodontics*, 15(5).
- 5- Boening, K. W., Wolf, B. H., Schmidt, A. E., Kästner, K., & Walter, M. H. (2000). Clinical fit of Procera AllCeram crowns. *The Journal of prosthetic dentistry*, 84(4), 419-424.
- 6- Chaar, M. S., Passia, N., & Kern, M. (2015). Ten-year clinical outcome of three-unit posterior FDPs made from a glass-infiltrated zirconia reinforced alumina ceramic (In-Ceram Zirconia). *Journal of dentistry*, 43(5), 512-517.
- 7- Culpepper, W. D. (1970). A comparative study of shade-matching procedures. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 24(2), 166-173.
- 8- Das, R. C., & Jalaluddin, G. P. M. (2016). Recent Advancements in Porcelain Material: A Peek into Esthetic Manoeuvre....
- 9- Dong, J., Luthy, H., Wohlwend, A., & Schärer, P. (1992). Heat-pressed ceramics: technology and strength. *International Journal of prosthodontics*, 5(1).
- 10-DUYMUŞ, Z. Y., & ÖZDOĞAN, A. LİTYUM DİSİLİKAT İLE GÜÇLENDİRİLMİŞ CAM SERAMİKLER. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 26(1).
- 11-Eren Halıcı, S. (2013). Ön ve Arka Dişlerde Tam Seramik Kronların Kenar Uyumlarının Simantasyon Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi.

- 12- Fondriest, J. (2003). Shade matching in restorative dentistry: the science and strategies. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 23(5), 467-480.
- 13- Font, A. F., Ruiz, F., Ruíz, M. G., Rueda, C. L., & González, A. M. (2006). Choice of ceramic for use in treatments with porcelain laminate veneers. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11, E297-302.
- 14- Funda, O. (2019). Farklı Bitirme İşlemleri Uygulanan CAD/CAM Seramiklerin Termal Yaşlandırma Sonrası Renk Stabilitelerinin Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi*.
- 15- Gracis, S., Thompson, V. P., Ferencz, J. L., Silva, N. R., & Bonfante, E. A. (2015). A new classification system for all-ceramic and ceramic-like restorative materials. *International Journal of prosthodontics*, 28(3).
- 16- Guazzato, M., Albakry, M., Ringer, S. P., & Swain, M. V. (2004a). Strength, fracture toughness and microstructure of a selection of all-ceramic materials. Part I. Pressable and alumina glass-infiltrated ceramics. *Dental materials*, 20(5), 441-448.
- 17- Guazzato, M., Albakry, M., Ringer, S. P., & Swain, M. V. (2004b). Strength, fracture toughness and microstructure of a selection of all-ceramic materials. Part II. Zirconia-based dental ceramics. *Dental materials*, 20(5), 449-456.
- 18- Hamza, H., El-Agroudi, M. A., Kaisy, M. A. E., & El Salawy, R. N. (1791). Laboratory Versus CLiniCaL speCtrophotometriC anaLysis in shade seLeCtion of esthetiC restorations ConstruCTed from heat pressed aLL-CeramiC and sr-adoro resin Composite. *Egyptian Dental Journal*, 54(1775), 2008.
- 19- Hondrum, S. O. (1992). A review of the strength properties of dental ceramics. *The Journal of prosthetic dentistry*, 67(6), 859-865.
- 20- Höland, W., Rheinberger, V., Apel, E., & van't Hoen, C. (2007). Principles and phenomena of bioengineering with glass-ceramics for dental restoration. *Journal of the European Ceramic Society*, 27(2-3), 1521-1526.
- 21- Höland, W., Schweiger, M., Frank, M., & Rheinberger, V. (2000). A comparison of the microstructure and properties of the IPS Empress® 2 and

- the IPS Empress® glass-ceramics. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 53(4), 297-303.
- 22- http://www.cerec.co.il/downloads/vita_in_ceram.pdf.
- 23- <https://panadent.co.uk/wp-content/uploads/2014/10/Vita-Suprinity-Technical-and-Scientific-Document.pdf> .
- 24- <https://www.ivoclarvivadent.com/zoolu-website/media/document/9793/IPS+e-max+CAD> .
- 25- ivoclar-Vivadent.www.ivoclarvivadent.com/content/products/detail.
- İŞİSAĞ, Ö., ŞAHİN, O., & KÖROĞLU, A. Diş Hekimliğinde Tam Seramik Sistemler.
- 26- Kelly, J. R., Nishimura, I., & Campbell, S. D. (1996). Ceramics in dentistry: historical roots and current perspectives. *The Journal of prosthetic dentistry*, 75(1), 18-32.
- 27- Kelly, R. (2010). All-Ceramic Restorations: Vision, Discovery and Predictability. *Perspectives in Prosthodontics*, 53.
- 28- KİLİNİÇ, H., TURGUT, S., AYAZ, E. A., & BAĞIŞ, B. GÜNCEL NANOSERAMİK VE HİBRİT CAD/CAM MATERYALLERİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 28(4), 592-598.
- 29- L, K. (2007). *CAD/CAM ve kopya freze yöntemlerle elde edilen tüm seramik alt yapılarının internal uyum,kenar uyumu ve sızdırmazlık yönünden karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi*. (PHD PHD), Ege Üniversitesi, İzmir.
- 30- Magri, L. V., Carvalho, V. A., Rodrigues, F. C. C., Bataglion, C., & Leite-Panissi, C. R. A. (2017). Effectiveness of low-level laser therapy on pain intensity, pressure pain threshold, and SF-MPQ indexes of women with myofascial pain. *Lasers in medical science*, 32(2), 419-428.
- 31- Marquardt, P., & Strub, J. R. (2006). Survival rates of IPS Empress 2 all-ceramic crowns and fixed partial dentures: Results of a 5-year prospective clinical study. *Quintessence International*, 37(4).

- 32- Maunula, H., Hjerpe, J., Lassila, L. L., & Närhi, T. (2017). Optical Properties and Failure Load of Thin CAD/CAM Ceramic Veneers. *The European journal of prosthodontics and restorative dentistry*, 25(2), 86-92.
- 33- McLean, J. W. (2001). Evolution of dental ceramics in the twentieth century. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(1), 61-66.
- 34- Mihali, S., Bortun, C., & Bratu, E. (2013). Nano-ceramic particle reinforced composite-Lava Ultimate CAD/CAM restorative. *Rev Chim*, 64, 435-437.
- 35- Pathrabe, A., Lahoti, K., & Gade, J. R. (2016). Metal Free Ceramics in Dentistry: AR eview. *Int J Oral Health Med Res*, 2(5), 154-158.
- 36- Pröbster, L., Geis-Gerstorfer, J., Kirchner, E., & Kanjantra, P. (1997). In vitro evaluation of a glass–ceramic restorative material. *Journal of oral rehabilitation*, 24(9), 636-645.
- 37- Scherrer, S. S., Quinn, G. D., & Quinn, J. B. (2008). Fractographic failure analysis of a Procera® AllCeram crown using stereo and scanning electron microscopy. *Dental materials*, 24(8), 1107-1113.
- 38- ServiceSR, I. S. (2003). Adoro Scientific Documentation.
- 39- Starling, L. B. (2009). *Cerestore System* ‘. Paper presented at the Conference on Recent Developments in Dental Ceramics.
- 40- SUSANNE, S. S., & WALDEMAR, G. (2001). Incidence of fractures and lifetime predictions of all-ceramic crown systems using censored data. *American Journal of Dentistry*, 14(2).
- 41- T, K. (2006). *Fiberle güçlendirilmiş kompozit ve tam seramiklerde tamir dayancı üzerinde tamir materyallerinin ve ışık kaynaklarının etkilerinin incelenmesi*. (PHD), Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun.
- 42- TUTAL, Z., YAMANER, I. D. Ş., & TUNCER, E. B. (2015). DENTAL SERAMİKLERİN TARİHSEL GELİŞİMİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi; Cilt 10, Sayı 10 (2015): SUPPLEMENT-10*.
- 43- URAL, Ç. Diş Hekimliği Pratiğinde Tamamı Seramik ve Cad-Cam Uygulamalan.
- 44- Wright, M. D., Masri, R., Driscoll, C. F., Romberg, E., Thompson, G. A., & Runyan, D. A. (2004). Comparison of three systems for the polishing of an

ultra-low fusing dental porcelain. *The Journal of prosthetic dentistry*, 92(5), 486-490.

- 45- Yavuzylmaz, H., Turhan, B., Bavbek, B., & Kurt, E. (2005). Tam porselen sistemleri II. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 22(1), 49-60.
- 46- Zhang, Y., & Kelly, J. R. (2017). Dental ceramics for restoration and metal veneering. *Dental Clinics*, 61(4), 797-819.

BÖLÜM 19:
ACİL SAĞLIK HİZMETLERİNDE İNOVASYON

Uzm. Dr. Ayhan TABUR¹

¹ SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Uzmanı,
ayhantabur58@gmail.com

GİRİŞ

Toplumların kalkınması, yaşam kalitelerinin artması ve insan hayatının kolaylaştırılmasına odaklanan inovasyon bu amacı gerçekleştirirken teknolojiden faydalanmaktadır. 1997'de Garry Kasparov'un satrançta bilgisayara yenilmesi ile dikkatlerimizi daha fazla üzerine çeken bilgisayar teknolojileri hayatımızın hemen hemen her alanına girerek yaşamımızı kolaylaştırmaktadır.

Endüstri 4.0'ı yaşadığımız günümüzde yapay zeka, büyük veri, öğrenen makineler, robotlar, artırılmış gerçeklik, nesnelerin interneti gibi yeni teknolojiler son on yıllık sürede etkisini özellikle otomotiv, askeri, finans, ulaşım, havacılık gibi alanlarda göstermiştir. Sağlık alanı da bu etkiyi en çok hisseden alanlardan biri olmuştur. Öyle ki gelişmiş teşhis ve tedavi seçenekleri sayesinde her geçen gün insanın yaşam kalitesi de artmaktadır.

Son yıllarda sağlık hizmeti bu teknoloji rüzgârından etkilenecek çarpıcı biçimde değişmeye başlamıştır. Hizmet bedelinden uzaklaşmaya ve değer ve verimlilik odaklı yeniden düzenlenmiş teşviklere doğru ilerlemeye başlamıştır. Sağlık sektörü artık daha yüksek kalite, daha ucuz bakım ve sürekli olarak sağlık hizmetlerinin entegrasyonunu teşvik ederek değer yaratmaya odaklanmıştır (Munjal ve diğerleri, 2018: 10).

Acil sağlık hizmetleri de, sağlık sektörünün çok önemli bir parçası olarak insan hayatını kurtarmada hayati bir rol oynamaktadır. Acil sağlık hizmetlerine yansıyan inovatif yaklaşımlar ise iş süreçlerini iyileştirerek hızlı ve doğru kararlarla, yeni ve etkin çözümler sunacak ve sağlık hizmetindeki verimliliği arttıracaktır.

1. İnovasyon Kavramı ve Tanımı

İcat veya buluş ile karıştırılan inovasyon son yıllarda en sık duyduğumuz kavramlardan birisidir. Bu kavramı Gümüş (2009) yeni fikirden ortaya çıkan bilginin ekonomik ve sosyal katma değere dönüştürülmesi olarak tanımlamaktadır.

West ve Far (1990) ise birey, grup veya daha geniş bir topluluğa önemli ölçüde fayda sağlamak için tasarlanmış fikir, süreç, ürün ve yöntem olarak tanımlanmıştır.

Kenneth Simmonds (1986) inovasyonu tanımlarken yeniliği ön plana çıkartarak; yeni ürünler, yeni hizmetler, mevcut ürünlerin yeni kullanımı, mevcut ürünler için yeni marketler veya yeni pazarlama yöntemleri için yeni fikirler olarak açıklamıştır.

Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü ise inovasyonu *“işletme içi uygulamalarda, iş yeri organizasyonunda veya dış ilişkilerde yeni veya önemli derecede iyileştirilmiş bir ürün (mal veya hizmet), veya süreç, yeni bir pazarlama yöntemi ya da yeni bir organizasyonel yöntemin gerçekleşmesidir”* (OECD Oslo Kılavuzu, 2005: 50) şeklinde tanımlamaktadır.

Bilgi çağında yaratıcılık ekonomisine geçişin simgesi haline gelen inovasyonu Şengün (2016: 194) iyiyi kullanılabilir hale dönüştüren yaratıcı sürecin bütünü olarak tanımlamaktadır. Yeni fikirler üretme ve inovasyon geliştirme stratejileri birçok kuruluş için öncelik sıralamasında ilk sırada yer almaya başlamıştır. Küresel rekabet ortamında yaşanan teknolojik gelişmeler, inovasyonu bir rekabet avantajı kaynağı haline getirmiştir.

Çalışır (2019: 5) literatürde yer alan inovasyonun farklı tanımlarını değerlendirdiğinde yapılan ve ortaya konulan her yeni bir iş, bir hareket, bir organizasyon, bir ürün veya yapının inovasyon olmadığını, bir şeyin inovasyon olabilmesi için öncelikle yeni olması, hem kullanıcıya, hem sağlayıcıya katma değer sağlaması gerektiğini ortaya koymuştur.

İnsanların refah seviyesini ve yaşam kalitesini arttırmaya yönelik öncü ve yenilikçi inovatif yaklaşımların ana hedefi, insan sağlığını korumaya yönelik ve insanların günlük yaşamını da kolaylaştırıcı nitelikte olmasıdır.

2. Sağlık Hizmetlerinde İnovasyon

Türkçede "yenilik", "yenileme/yenilenme", "yenilikçi gibi kavramların karşılığı olan "İnovasyon", sağlık sektörü için hayati bir öneme sahiptir.

Sağlık sektöründe yaşam süresi ve yaşam kalitesini arttırmak, teşhis ve tedavi seçeneklerini genişletmek, sağlık sisteminin maliyet etkinliğini ve verimliliğini arttırmak amacını taşıyan birçok inovasyon projesi hayata geçirilmiştir. Bu projelerin birçoğunda bilgi teknolojilerinin önemli bir rol oynadığı söylenebilir (Omachonu ve Einspruch, 2010).

Sağlıkta inovasyonu Dünya Sağlık Örgütü; "insanların sağlığını ve refahını artıran yeni ya da iyileştirilmiş sağlık politikaları, sistemleri, ürünleri, teknolojileri, hizmetleri ve dağıtım yöntemleri" olarak tanımlar. Daha önce giderilememiş halk sağlığı ihtiyaçlarını, yeni düşünce ve çalışma yolları getirerek karşılamaya çalışır. Sağlıkta

inovasyon, geliştirilmiş verimlilik, etkinlik, kalite, sürdürülebilirlik ve güvenilirlik şeklinde değer katmayı amaçlamaktadır (WHO-World Health Organization, 2019).

Teknolojik gelişmelerden en çok etkilenen sağlık sektörü, insanlara sağlıklı ve nitelikli bir yaşam sağlamayı amaç edinmiştir. Bu hizmeti, toplumun ve bireyin sağlığını tehdit eden unsurları teknolojinin tüm imkânlarını kullanarak ortadan kaldırarak vermeye çalışır. Bunun düşük maliyetle olması toplumun kaynaklarını daha etkin kullanılması ve toplumun tüm kesiminin bu hizmeti alması açısından önemlidir. Sağlık inovasyonu bu amaçları gerçekleştirmede önemli bir rol üstlenmiştir (Aslan ve Boz, 2018: 786).

Can (2018) Sağlık alanındaki inovasyonu “sağlığın geliştirilmesi, hastalıkların önlenmesi ve daha kaliteli hasta bakımı gibi uygulanabilir ve başarılabilir bir sonuca dönüştürülme süreci olarak” tanımlamaktadır. Bu sürecin kısa soluklu değil bilakis sürekli tekrarlanan bir süreç olduğunu vurgularken farklı ve yeni bakış açısı kazanmanın ve yenilikçi fikirlere sahip olup yeni düşünceler üretmenin inovasyonun temel özelliği olduğunu belirtmiştir.

Günümüz teknolojisi ile sağlıkta inovasyona “Da Vinci Robotik Cerrahi Sistemi”ni örnek olarak verebiliriz. Bu sistemle yapılan ameliyatlarda büyük kesiler açılmasına gerek duyulmadan robotun kollarının gireceği büyüklükte delikler (8-12 mm) açılabilmektedir. Cerrahi konsolda robot vasıtasıyla hastayı ameliyat eden doktor cerrahi alanı, yüksek çözünürlükte üç boyutlu ve 10 kat büyütülmüş görme imkânına sahip olur. Da Vinci Robotik Cerrahi Sistemi operasyon esnasında doktorun yaşadığı konsantre kaybı ve yorgunluğunu

minimize ederek daha başarılı operasyonların gerçekleşmesini sağlamaktadır (Omachonu ve Einspruch, 2010).

Sanal öğelerin gerçek hayatla birleştirilmesi olarak tanımlanan ve oluşturulan görüntülerin o anda bulunan fiziki ortamın bir parçasıymış hissini veren Artırılmış Gerçeklik de (Augmented Reality –AR) sağlık alanında büyük kolaylık sunan inovatif yaklaşımın bir ürünüdür. Sanal gerçeklik ve hologram teknolojisi de dijital görsel içeriklerin gerçek hayatın içindeymiş gibi algılatılmasına dayalı aynı yöntemle çalışmaktadır (Yolcu ve diğerleri, 2018: 89). Örneğin artırılmış gerçeklik teknolojisi ile yapılan ameliyatlarda cerrahlar; gerçeğe uygun simülatif ameliyatlara yapabilmekte, organları açmadan, insan vücudundaki tüm anatomik yapıları görebilir, bu nedenle de daha hassas cerrahi müdahaleler gerçekleştirilebilme becerisi kazanmaktadır.

3. Acil Sağlık Hizmetlerinde İnovatif Yaklaşımlar

3.1. Acil Sağlık Hizmetleri

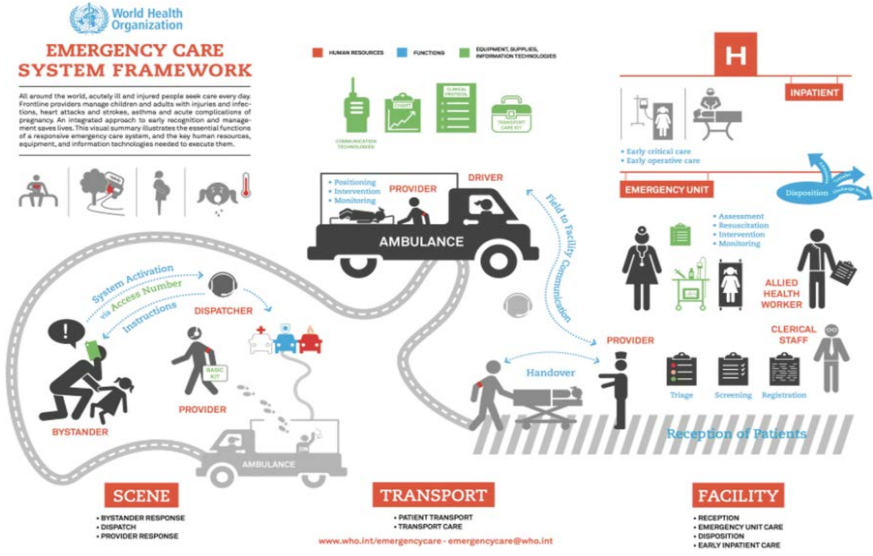
Hastane öncesi acil sağlık hizmetleri hasta ve yaralının sağlık personeli ile ilk temas noktasıdır. İlk temastaki verilen doğru hizmet, hastanın yaşamda kalması için son derece önem arz etmektedir.

Acil Sağlık Hizmetleri, hastane öncesi veya hastane dışı ortamdaki hastalara sağlanan bakımın tüm yönlerini organize eden sistem olarak tanımlanmaktadır. Dolayısıyla, Acil Sağlık Hizmetleri, sağlık sistemlerinin kritik bir bileşenidir ve yaralanmaların ve diğer zamana duyarlı hastalıkların sonuçlarını iyileştirmek için gereklidir (Mehmood ve diğerleri, 2018: 1).

Hastane öncesi bakım gerektiren hastalar, ileri tedavi için hastaneye taşınması planlanmış veya amaçlanmışken, hastane dışı ortamdaki sağlanan acil sağlık bakımında bu tür niyetler veya planlama olmayabilir (Tintinalli ve diğerleri, 2010: 10).

Afet, kaza ya da hastalık sonucunda acil yardıma ihtiyaç duyan hastaların hastane öncesi sağlık çalışanları tarafından değerlendirilmesi, ilk tedavilerinin yapılması ve güvenli bir şekilde hastaneye nakledilmesini kapsayan hastane öncesi acil sağlık hizmetleri, modern sağlık sistemlerinin temel yapı taşlarından birini oluşturur ve hastaların mortalite oranlarını ciddi oranda düşürmeye katkı sağlar (Sirbaugh ve Meckler, 2018).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan Acil Bakım Sistemi; sistem kapasitesini karakterize etmek, planlama ve finansman önceliklerini belirlemek ve izleme ve değerlendirme stratejileri oluşturmak için referans bir çerçeve sunmakta olup, Dünya Sağlık Örgütü Acil Bakım Sistemi Yapısı bütünleşik bir şekilde Şekil 1’de aşağıda verilmiştir (www.who.int).



Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü Acil Bakım Sistemi Yapısı.

Kaynak : https://www.who.int/emergencycare/emergencycare_infographic/en/

Bu çerçeve, yaralanma veya hastalık mahallindeki önemli acil bakım işlevlerinden hastanedeki acil ünitesine taşınmasına kadarki süreci ele almaktadır. Turuncu metin ve resimler insan kaynaklarını, mavi renk sistem işlevlerini ve yeşil renk ise donanım, malzeme ve bilgi teknolojilerini temsil etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü ayrıca acil sağlık hizmetleri organizasyonu ve planlamasının ölüm oranlarını düşürdüğünü, engelliliği azalttığını ve günlük yaralanmalardan kaynaklanan diğer olumsuz sağlık sonuçlarını önlediğini belirtmiştir.

3.2. Acil Sağlık Hizmetlerinde İnovasyon

Bilimsel ve teknolojik gelişmelerin yansımaları tıpta holografik görüntülerden, artırılmış gerçekliğe; 3 boyutlu yazıcılardan, akıllı cerrahi bıçaklara kadar birçok alanda kendini göstermektedir. Tıp alanında yaşanan gelişmelerin sağlık bakım sisteminin kritik temelini

oluşturan acil sağlık hizmetlerine de yansiyip bu alanda birçok ilerleme kaydedildiğine dair etkileyici birçok örnek olsa da bunun yetersiz olduğu gör÷lmektedir. Bu kapsamda, California Üniversitesi tarafından yürüt÷len "**Acil Tıp Servislerinde İnovasyonun Teşviği** (*Promoting Innovation in Emergency Medical Services*) " (2018) adlı proje çerçevesinde sağlık sisteminde yer alan birçok paydaşın yanı sıra devlet ve yerel yönetim yetkilileri ile görüş÷lmüştür. Bu kapsamda konferanslar düzenlenmiş, anketler yapılmış, akademisyenlerden ve yetkililerden bilgiler toplanarak acil tıpta inovasyonun daha kolay gerçekleşebilmesi için yedi ana tema belirlenmiştir. Bunlar;

1. Hukuk ve Mevzuatta düzenlemelerin yapılması,
2. Finans Desteğinin Sağlanması ve Sürdürülebilirlik Politikası,
3. Hasta ve Çalışan Eğitimi,
4. Bölgesel Acil Tıp Servisi Koordinasyonunun sağlanması,
5. Disiplinler arası İşbirliğinin sağlanması,
6. Tıbbi Yönetim ve Denetimin etkin hale gelmesi,
7. Veri ve Telekomünikasyon teknolojilerinden faydalanma.

Yukarıdaki maddelerin tamamı incelendiğinde, acil sağlık hizmetlerinde multidisipliner, tüm paydaşların katılımının sağlandığı ve hukuki mevzuat ile desteklenen inovatif bir kurum kültürü ile yenilikçi faaliyetlerin etkin ve kalıcı olabileceği sonucuna ulaşılabılır.

Sağlık sektöründe insanın zekâsına yardımcı olan yapay zekâ günümüzde kronik hastalık yönetimi, yeni ilaçların yapımı, onkoloji ve genom araştırmaları gibi pek çok sağlık problemini çözmek için kullanılmaktadır. IBM tarafından "bilişsel hesaplama" platformu olarak

dizayn edilen IBM Watson Health, günümüzde artan bilgi karşısında literatürü takip edemeyen doktorlara hastanın teşhis ve tedavisinde yardımcı olmaktadır. Özellikle nitelikli çalışan sayısının az, hastalıkların yaygın olduğu ülkelerde çalışanların en önemli yardımcısı olabilecek bir potansiyele sahiptir. IBM Watson veya benzeri yapay zeka sistemleri milyonlarca veriyi çok kısa zamanda analiz ederek doğru tedavi önerilerinde bulunabilmekte ve daha etkin çözümler sunabilmektedir (IBM Watson, 2019).

Qiao ve arkadaşları (2018) IBM teknolojisi ile yapay zekânın bir alanı olan *derin öğrenmeyi* kullanarak acil servis odalarındaki aşırı kalabalığın azalmasına yönelik yapmış oldukları çalışmada ortaya koydukları modelle Acil servis odalarında yaşanan kalabalık sorununa çözüm üreterek hastanın kısa zamanda tedavi görmesini sağlamışlardır (Qiao ve diğerleri, 2018).

Yine benzer bir araştırmada Wang ve arkadaşları (2019) hastane acil servis departmanlarını, aynı anda birden fazla hastayı ilgilendiren personelin koordinasyonunu ve ortak karar vermeyi içeren dinamik ortamlar olarak tanımlamışlardır. Bilgisayarlı bilgi sistemleri bu tür klinik ortamlarda yaygın olarak benimsenmiş olsa da, kullanılabilirliği ve etkinliği ile ilgili ciddi sorunlar yaşandığı yapmış oldukları gözlem ve anketlerde ortaya çıkmıştır. Özellikle, burada çalışan sağlık personelinin bilişim teknolojilerinin yansımaları olan inovatif yaklaşımları ilk başta benimsediği fakat uygulamada sorunlar yaşadığı yapmış oldukları çalışmada tespit edilmiştir.

Henry (2017) ise Acil Sağlık Hizmetlerinin değişim ve gelişimine katkı sağlayan inovasyonları yedi madde halinde sıralamıştır. Bunlar;

1. **Görüntüleme ve teşhis ekipmanlarının minyatürleştirilmesi:**

Safra taşı, böbrek tıkanıklığı veya akut kalp yetmezliği gibi rahatsızlıklarda hastanın teşhisi çoğu zaman hastanedeki tıbbi görüntüleme cihazından sonra ortaya çıkmaktadır. Kritik hastaların hastanedeki tıbbi görüntüleme odasına taşımak için geçen süre hastanın aleyhine gerçekleşiyor. İşte, POCUS (Point-of-Care Ultrasound) gibi minyatür ve taşınabilir cihazlarla hastanın teşhisi hastane dışında yapılarak hastanın tedavisi için kritik adımlar önceden atılabiliyor. Doğrudan hastanın yanına götürülebilen minyatür laboratuvar kalitesinde hizmet veren kan test sistemleri de bunlardan biridir.

2. **Teletıp:** Acil Servis tedavi odalarını kameralar, monitörler ve yüksek hızlı internet ile donatmak, dünyanın dört bir yanındaki uzmanlarla uzaktan danışma için yeni fırsatlar sunar. Bu teknoloji, küçük kırsal hastanelere, tesisten ne kadar uzakta olursa olsun, hastalara daha yüksek bir bakım standardı sağlama konusunda uzmanlaşmış mükemmellik merkezleriyle ortaklık kurmalarını sağlar.

3. **Mobile Cihazların Yaygınlaşması:** Erişim ve kullanım kolaylığından cep telefonu ve tablet gibi mobil cihazlar her geçen gün günlük hayatımıza girmeye devam ediyor. Akıllı telefonlardaki uygulamalar sayesinde doktorlar uzaktan EMR

bilgilerini inceleyip, hasta raporlarını değerlendirebiliyorlarken hastalarda tahlil sonuçlarına en kısa zamanda cep telefonları ile ulaşabilmektedirler.

4. **Online kayıt:** Hastaların mobil cihazlarla kayıt yapmasına imkân tanıyan bu sistem hastanelerin yoğunluğunun azalmasına ve hastane çalışanlarının iş yükünün azalmasına yanı sıra hasta için de büyük kolaylık sağlamıştır.

5. **Hasta Akış Yazılımı:** Hastanedeki departmanlar arasındaki iletişimi geliştirerek hastanın hastanede nerede olması gerektiğini, mevcut yatakları uzmanlık alanlarına göre belirleyerek yöneten bir sistemdir. Kayıt işlemlerini kolaylaştırıp hastaların bekleme sürelerini kısaltır.

6. **Gerçek Zamanlı Yer Belirleme Sistemi:** Hasta Akış Yazılımına benzer şekilde, hastanın tedavi süresince nerede olduğu veya olmadığına ilişkin bilgileri sayısallaştırır. Bu teknoloji aynı zamanda hasta, yatak, çalışan ve ekipmanlardaki konum aktarma etiketlerini uygulayarak hastanedeki tüm hareketleri izleme imkânı verir. Bu bilgiler sayesinde uygulayıcılar zamanı etkin bir şekilde kullanırlar.

7. **Sürekli Değişim ve Efektif Kullanımı Destekleyen Prensipler:** Büyük ölçüde veri analizine dayanan sağlık sistemi, verimliliği arttırmak ve israfı önlemek için oluşturulan prensipler hastanın durumunu etkiler ve çalışanların memnuniyetini artırır.

Tele-tıp hizmetleri, bilişim ve telekomünikasyon teknolojilerindeki ilerlemenin getirdiği bir inovatif yaklaşımın sonucunda ortaya çıkmıştır. Bu yolla, coğrafi şartlardan kaynaklanan engellerden dolayı sağlık hizmetini almakta zorlanan hastalara uzaktan kaliteli sağlık hizmeti uzman personelce sunulurken, bu hizmeti veren sağlık personeline de tanı, tedavi ve her türlü konsültasyon konusunda yardımcı olunabilmektedir. Bu bağlamda tüm sağlık işletmelerini ve hasta bakım süreçlerini doğrudan ilgilendirebilecek olan, tele tıp başlığında incelenebilecek olan bazı inovatif uygulamalar önümüzdeki süreçte acil sağlık hizmetlerini de doğrudan ilgilendirebilecektir (Hayran, 2012: 176):

- Tele-sağlık,
- Tele-triyaj,
- Tele-eğitim,
- Tele-kardiyoloji,
- Tele-radyoloji,
- Tele-rehabilitasyon,
- Tele-psikiyatri,
- Tele-dermatoloji,
- Tele-cerrahi yönlendirme,
- Tele-izlem,
- Tele-konsültasyon,
- Tele evde bakım.

Yukarıda alt başlıklarına da değinilen, hasta ve hekim arasındaki iletişimin dijital ortamda gerçekleştiği Tele-tıp uygulaması ile maliyet, zaman ve iş gücü kaybı asgariye inerek doğru teşhis ve tedavi işlemlerinin uygulanması hedeflenmektedir. Hekimler radyoloji ve patoloji görüntülerine her saat ulaşabilme ve kendi aralarında tele-

konsültasyon yapabilme imkânına sahip olduklarından hastaların en kısa sürede teşhis ve tedavisine imkân tanımaktadır. Özellikle “altın zaman” kavramının esas alındığı acil sağlık hizmeti sunan birimlerde de bu tür inovatif yaklaşımlar etik ilkelere uygun şekilde kullanıldığında büyük avantajlar sunabilecektir.

Aksay ve Orhan (2013) tarafından yapılan bir başka araştırmada ise, hastane işletmelerinde gerçekleştirilecek inovasyon çalışmalarında yaşamsal, etiksel, finansal ve diğer konularda karşılaşılabilecek risklerin minimize edilebildiği yöntemler üzerine bir model önerisi sunulmuş ve yapılacak tüm inovatif faaliyetlerde “öncelikle zarar verme” etik ilkesinin gözetilmesi ve hastanelerde bir risk yöneticisinin de bulunarak bu yenilik süreçlerinin hasta ve çalışan güvenliği açısından sürekli izlenmesi gerektiği konusunda uyarılarda bulunulmuştur.

Olay yerinden hastanın en kısa süre içerisinde donanımlı bir acil sağlık servisine nakledilmesini amaçlayan Anglo-American modeli Acil Sağlık Hizmetlerini benimseyen Türkiye’de de özellikle son 15 yılda hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinin sunumunda büyük bir gelişme yaşanmıştır. Bu gelişme teknolojik altyapının güçlendirilmesi ve iletişim ağının genişletilmesi alanlarında artan bir hızla da sürdürülmektedir (Şimşek, 2019: 126).

“Zorlu çalışma koşullarında görev yapan acil tıpçıların inovasyona ilgisi şaşırtıcı değil” başlığı ile Türkiye Acil Tıp Derneği (TATD) Acil Tıpta İnovasyon (ATİ) çalışma grubu başkanı Çınar’ın (2019) ile yürütmüş oldukları yenilikçi çalışmalar konusundaki fikirleri Türkiye’de acil tıp alanında yapılan inovasyon faaliyetlerini resmetme

açısından güncel bilgiler içermektedir. Bu açıdan Çınar'ın belirttiği hususlar kısaca aşağıda maddelenmiştir:

- Acil Tıp, ülkemizde yaklaşık 25 yıllık bir geçmişe sahip yeni bir branş olmasına rağmen kısa sürede 3000 kişinin üzerinde bir uzman ve asistan sayısına ulaşmayı başarmıştır.
- Genç ve dinamik bir ekibe sahip oldukça zorlu çalışma koşullarında görev yapan acil tıpçıların inovasyona ilgisi de şaşırtıcı değildir.
- Grup projeler geliştirme yanında patent süreçleri, Avrupa Birliği ve TÜBİTAK teşvikleri, çağrılar, kuluçka merkezleri gibi konularda bilgi ve deneyimlerini paylaşmakta ve eğitimler düzenlemektedir.
- ATİ grubunun derneğimize kazandırdığı 2 önemli proje vardır. Bunlardan ilki ülkemizde ilk kez gerçekleştirilen INNOVEM Simülasyon Etkinliği, diğeri ise MOBİL-ED Mobil Uygulamasıdır.
- INNOVEM Simülasyon Etkinliğinin amacı teknolojinin acil tıp pratiğine yansımalarını simüle hasta senaryoları üzerinde uygulamalı olarak gösterilmesidir.
- MOBİL-ED ise, acil hekimlerinin günlük pratiklerinde ihtiyaç duyabilecekleri pek çok faydalı bilgiyi, hesaplamayı, algoritmayı derleyen istenirse cep telefonuna uygulama yüklemeyen, PWA (Progressive Web App) teknolojisi ile mobil cihazlardan mobil uygulama deneyimi sunan, üyelerin interaktif etkileşimine

müsaade eden çok yönlü bir mobil platform olarak tasarlanmıştır (Çınar, 2009).

Dünyadaki değişim ve devinimden en fazla etkilenen sektörlerden olan sağlık sisteminin, zamanla yarışılan ve hasta hayatı açısından çok önemli bir alt süreci olan acil sağlık hizmetleri açısından da bu yeniliklerden en fazla etkilenen bölümlerden olduğu bir gerçektir. Bu bağlamda tüm sağlık çalışanları gibi acil sağlık hizmeti sunucuları ve tüm sağlık profesyonellerinin inovatif gelişmeleri yakından takip etmeleri ile uyum sağlamalarının kendi kişisel gelişimleri ve kurumsal vizyonları açısından olduğu kadar, hastalara sağlayacakları katma değer bakımından da hayati bir öneme sahip olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKÇA:

1. Aksay K., Orhan F. (2013). “Hastanelerde İnovasyon Sürecinin Risk Yönetimi Bağlamında Değerlendirilmesi: Bir Model Önerisi”, Dicle Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi C:2 S:3 Yaz 2013 (10-23).
2. Aslan, Ö., Boz, C., Cerit, M. (2018). *Sağlık İnovasyonu üzerine kavramsal bir çerçeve ve sağlıkta dönüşüm programı*. Social Sciences Studies Journal, ISSN:2587-1587 pp. 786-798.
3. Can, Ş. (2018). *İnovasyonun Özellikleri ve İnovasyon Stratejileri*. Hemşirelik ve İnovasyon. Güven Plus Grup A.Ş. Yayınları: 19/2018. ISBN: 978-605-81042-4-2.
4. Çalışır, T.S. (2019). *İnovasyon, Teknoparkların Teknoloji Geliştirmedeki Önemi Ve Türkiye Örneği*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. KTO Karatay Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Konya.
5. Çınar O. (2019). <https://www.health40con.com/content-detail.php?contentId=18682> (Erişim Tarihi: 18.09.2019)
6. Gümüş, B. (2009). *Kobilerde Ar-Ge ve Yenilikçilik Yönetimi I*, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Ankara.
7. Hayran, O. (2012). *Sağlık Yönetimi Yazıları*. 2. Baskı. SAGE Yayıncılık Reklam Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. ISBN: 978-605-88828-9-8. Nisan 2012.
8. Henry, R. (2017). *7 innovations transforming emergency care*. 20 Eylül 2019 tarihinde <https://www.beckershospitalreview.com/healthcare-information-technology/7-innovations-transforming-emergency-care.html> adresinden erişildi.
9. IMB Watson (2019). *Watson Health: Get the facts*. 20 Eylül 2019 tarihinde <https://www.ibm.com/watson-health/about/get-the-facts> adresinden erişildi.
10. Mehmood, A., Rowther, A.A., Kobusingye, O., Hyder, A.A. (2018). *Assessment of pre-hospital emergency medical services in low-income settings using a health systems approach*. International Journal of Emergency Medicine volume 11, Article number: 53.

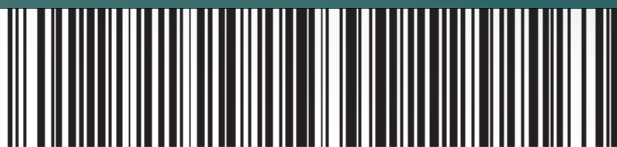
11. Munjal, K., Chapin, H., Miller, T., Kahn, C., Richardson, L., Dunford, J. (2018). *Promoting Innovation in Emergency Medical Services*. New York: The Promoting Innovation in EMS Steering Committee.
12. OECD, Oslo Kılavuzu. (2005). *Guidelines for Collecting and Interpreting Innovation Data* 20 Eylül 2019 tarihinde <http://www.tubitak.gov.tr/tr/kurumsal/politikalar/icerik-bty-kilavuzlari> adresinden erişildi.
13. Omachonu, V. K., ve Einspruch, N. G. (2010). *Innovation in Healthcare Delivery Systems: A Conceptual Framework*. The Innovation Journal: The Public Sector Innovation Journal, 15(1):1-20.
14. Qiao, Z., Sun, N., Li, X., Xia, E., Zhao, S., Qin, Y. (2018). *Using Machine Learning Approaches for Emergency Room Visit Prediction ased on Electronic Health Record Data*. doi:10.3233/978-1-61499-852-5-111.
15. Simmonds, K. (1986). *Marketing as Innovation; The Eight Paradigm*, Journal of Management Studies, Vol.5/ No.23.
16. Sirbaugh, P.E. ve Meckler, G. (2018). *Prehospital pediatrics and emergency medical services (EMS)*. 20 Eylül 2019 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/prehospital-pediatrics-and-emergency-medical-services-ems> adresinden erişildi.
17. Şengün, H. (2016). *Sağlık Hizmetleri Sunumunda İnovasyon*. Med Bull Haseki 2016;54:194-8
18. Şimşek,P., Günaydın, M., Gündüz, A. (2019). *Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetleri: Türkiye Örneği*. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. GÜSBD 2019;8(1):120-127.
19. Tintinalli JE, Cameron P, Holliman C.J. (2010). *EMS: A practical global guidebook*. People's Medical Publishing House, USA Shelton.
20. Yolcu, M., Emre, Ş., Celayir, S. (2018). *Artırılmış gerçekliğin tıpta ve çocuk cerrahisinde kullanımı*. Çocuk Cerrahisi Dergisi. 2018;32(3):89-92. doi:10.5222/JTAPS.2018.089
21. Wang, X., Kim, T.C., Hegde, S., Hoffman, D.J., Benda, N.C., Franklin, E.S., Lavergne, D., Perry, S.J., Fairbanks, R.J., Hettinger, A.Z., Roth, E.M., Bisantz, A.M. (2019). *Design and Evaluation of an Integrated, Patient-*

Focused Electronic Health Record Display for Emergency Medicine. Appl Clin Inform 2019 Aug 18;10(4):693-706.

22. West, M. A. ve Farr, J. L. (1990). *Innovation and creativity at work: Psychological and Organizational Strategies*, New York: John Wiley & Sons. Woodman, R. W., Sawyer, J. E. ve Griffin, R. W.
23. WHO (World Health Organization). (2018). *Innovation*. 20 Eylül 2019 tarihinde <https://www.who.int/topics/innovation/en/> adresinden erişildi.



IKSAD
Publishing House



978-605-7695-74-1