

SAĞLIK ARAŞTIRMALARINDA TRANSDİSİPLİNER YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR

Doç. Dr. Ülküye Dudu GÜL

YAZARLAR

Prof. Dr. Mustafa KARAKAYA

Doç. Dr. Ülküye Dudu GÜL

Dr. Öğr. Üyesi Nergiz SEVİNÇ

Dr. Öğr. Üyesi Serdar ALTINDAĞ

Dr. Öğr. Üyesi Nilgün KUŞÇULU

Öğr. Gör. Gökçe ÇAKMAK

Öğr. Gör. Zeynep Ece GÜNAYDI

Arş. Gör. Dr. Fatma Dilek TURAN

Arş. Gör. Nazik Meziyet DİLEK

Arş. Gör. Selin SÖYÜNMEZ

Uzm. Dr. Burcu KORKUT

Uzm. Dr. Efe ÖNEN

Dyt. Oğuzhan KESKİN

Yeşim ZÜLKAR



SAĞLIK ARAŞTIRMALARINDA TRANSDİSİPLİNER YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR

Doç. Dr. Ülküye Dudu GÜL

YAZARLAR

Prof. Dr. Mustafa KARAKAYA

Doç. Dr. Ülküye Dudu GÜL

Dr. Öğr. Üyesi Nergiz SEVİNÇ

Dr. Öğr. Üyesi Serdar ALTINDAĞ

Dr. Öğr. Üyesi Nilgün KUŞÇULU

Öğr. Gör. Gökçe ÇAKMAK

Öğr. Gör. Zeynep Ece GÜNAYDI

Arş. Gör. Dr. Fatma Dilek TURAN

Arş. Gör. Nazik Meziyet DİLEK

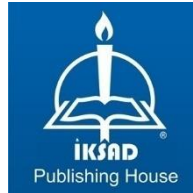
Arş. Gör. Selin SÖYÜNMEZ

Uzm. Dr. Burcu KORKUT

Uzm. Dr. Efe ÖNEN

Dyt. Oğuzhan KESKİN

Yeşim ZÜLKAR



Copyright © 2020 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
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2020©

ISBN: 978-625-7139-32-8
Cover Design: İbrahim KAYA
August / 2020
Ankara / Turkey
Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN

ÖNSÖZ

Doç. Dr. Ülküye Dudu GÜL.....1

BÖLÜM 1

TÜRKİYE’DE VE DÜNYADA KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

Dr. Öğr. Üyesi Nergiz SEVİNÇ, Uzm. Dr. Burcu KORKUT.....3

BÖLÜM 2

DOĞAL ANTIOKSİDANLARIN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Arş. Gör. Nazik Meziyet DİLEK, Prof. Dr. Mustafa KARAKAYA..43

BÖLÜM 3

GÜNCEL DOĞAL POLİMER SENTEZİ YAKLAŞIMLARI: BİYOPOLİMER ÜRETİMİNDE MANTARLARIN KULLANIMI

Doç. Dr. Ülküye Dudu GÜL.....71

BÖLÜM 4

DOĞAL ANTİMİKROBİYAL MADDELERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Arş. Gör. Nazik Meziyet DİLEK, Prof. Dr. Mustafa KARAKAYA.101

BÖLÜM 5

MEME KANSERİNDE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ/BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (PET/BT)'NİN ROLÜ

Dr.Öğr. Üyesi Serdar ALTINDAĞ.....135

BÖLÜM 6

İNERSTİSYEL SİSTİT TEDAVİSİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR

Başasistan Uzm. Dr. Efe ÖNEN.....147

BÖLÜM 7

ÇOKLU SKLEROZUN FARKLI HASTALIK TİPLERİNDE, CXCL8 VE RESEPTÖRLERİ (CXCR1/ CXCR2) İLE ACKR2, ACKR3 GEN İFADELERİNİN ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Nilgün KUŞÇULU.....165

BÖLÜM 8

YAĞI AZALTIKMIŞ SÜT VE ÜRÜNLERİNİN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Öğr. Gör. Gökçe ÇAKMAK, Öğr. Gör. Zeynep Ece GÜNAYDI,
Dyt. Oğuzhan KESKİN.....177

BÖLÜM 9

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDAMÜZİK TERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: RANDOMİZE ÇALIŞMALARIN SİSTEMATİK DERLEMESİ

Yeşim ZÜLKAR, Arş. Gör. Selin SÖYÜNMEZ,
Arş. Gör. Dr. Fatma Dilek TURAN.....199

BÖLÜM 10

PEDİATRİK HASTALARIN ANKSİYETE DÜZEYLERİNİ DÜŞÜRMEDE SANAL GERÇEKLİK TEKNOLOJİSİNİN KULLANIMI: RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALARIN SİSTEMATİK ANALİZİ

Arş. Gör. Dr. Fatma Dilek TURAN229

ÖNSÖZ

Temel bilimlerdeki hızlı ilerlemelere ilaveten elde edilen güncel verilerin insan sağlığının korunmasına, hastalıkların tanı ve tedavisinde yeni yöntemlerin geliştirilmesine ve hastalıkların engellenmesi için koruyucu önlemlerin geliştirilmesine yönelik araştırmalara ilgi artmıştır. Bunun sonucunda, sağlık bilimlerinde kapsamı geniş ve farklı disiplinleri içeren transdisipliner araştırmaların desteklenmesi ve sonuçlarının insan sağlığı ve yaşam kalitesini arttıracak uygulamalara dönüştürülmesi gerekmektedir. Transdisipliner yaklaşım farklı disiplinlerdeki uzmanların varolan bir sorunun çözümüne yönelik ortak kesişen noktaların belirlenerek, her bir disiplindeki uzmanın uygun çözümleri ortaya koyması sonucu ortaya çıkan yaklaşımdır. Diğer bir deyişle transdisipliner araştırmalar farklı disiplinlerin birbiri ile kesişen ortak kavramlar üzerinde yaptığı çalışmaları ifade etmektedir.

Günümüzde Tıp ve Sağlık Bilimleri alanındaki araştırmalarında hastalıkların tedavisi amaçlı yeni yaklaşımların yanı sıra hastalıkların önlenmesi ve sürdürülebilir bir sağlık anlayışına hizmet eden ürünlerin geliştirilmesi gibi konulara yönelme ihtiyacı duyulmaktadır. Bu bağlamda Tıp ve Sağlık Bilimleri alanlarında güncel meselelerin kapsamlı bir şekilde araştırılmasına ve uygulanmasına yönelik transdisipliner çalışmalar önem arz etmektedir. Bu kitabın amacı Tıp ve Sağlık Bilimleri alanı ile ilişkili olan disiplinlere ait çalışmaların Sağlık Bilimleri literatürüne kazandırılmasıdır. Bu kitabın ortaya çıkmasında çalışmaları ile katkıda bulunan yazarlara ve çalışmaların

değerlendirilmesinde katkıda bulunan hakemlere teşekkür eder, ilerleyen zamanlarda literatüre katkıda bulunacak tüm çalışmalarında başarılar dilerim.

Doç. Dr. Ülküye Dudu GÜL

BÖLÜM 1

TÜRKİYE’DE VE DÜNYADA KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

Dr. Öğr. Üyesi Nergiz SEVİNÇ¹ Uzm. Dr. Burcu KORKUT²

¹ Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı ABD, Karabük, Türkiye.
nergizsevinc@karabuk.edu.tr

² Karabük Toplum Sağlığı Merkezi, Karabük, Türkiye.
dr.burcutezcan@hotmail.com

GİRİŞ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) yaklaşık otuz ülkede tespit edilen ölümcül viral bir enfeksiyon olup *Hyalomma* spp keneleri kaynaklı viral hastalıklardan olup en yaygın coğrafi dağılımına sahiptir. İnsanlar, kene ısırması, enfekte kenelerin ezilmesi, enfeksiyonun akut fazı sırasında hastayla temas etmesi veya viremik hayvanlardan gelen kan veya dokularla temas edilmesiyle enfekte olurlar. Klinik özellikler genellikle kas ağrısı ve ateş ile karakterize ilerleme göstererek karaciğer enzimleri, kreatinin fosfokinaz ve laktat dehidrojenaz seviyeleri yükselerek kanama şeklinde belirtiler görülür. Endotelyumun doğrudan enfeksiyonla birlikte, viral faktörler veya endotel aktivasyonlarına ve işlev bozukluğuna neden olan virüs aracılı konaktan türetilen çözüner faktörlerin dolaylı hasarı ile oluştuğu düşünülmektedir. Erken tanı, hasta tedavisi ve potansiyel nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi için önemlidir. Tanıda, enzime bağlı immünoanaliz ve gerçek zamanlı ters transkriptaz PCR kullanılır. Destekleyici tedavi vaka yönetiminin en önemli kısmıdır. Bu çalışmada birinci bölümde KKKA hastalığının nedenleri, epidemiyolojisi ve neden olan virüsün mikrobiyolojik özellikleri hakkında bilgi verilmiştir. İkinci bölümde KKKA hastalığının ekolojisi incelenerek patogenezi hakkında bilgi sunulmuştur. Üçüncü bölümde hastalık hakkında elde edilen klinik bulgular, dördüncü bölümde laboratuvar bulguları incelenerek beşinci bölümde tedavi yöntemleri hakkında bilgi verilmiştir. Sonuç ve öneriler bölümünde

hastalığın başlangıcı, seyri ve alınabilecek önlemler hakkında görüşler ve araştırma sonuçları bildirilmiştir.

1.KKKA VİRÜSÜ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu bölgelerinde tanımlanan ölümcül viral bir enfeksiyondur (Hoogstral, 1979; Watts et.al., 1989). KKKA virüsünün coğrafi aralığı, tıbbi olarak önemli kene kaynaklı virüsler arasında en yaygın olanıdır. Hastalığa neden olan virüs Bunyaviridae familyasındaki Nairovirüs cinsine aittir ve mortalite oranı %3-30 olup insanlarda ciddi hastalıklara neden olmaktadır (Ergonul et al., 2004). KKKA virüsü negatif kutuplu tek sarmallı RNA genomuna sahip zarflı bir partiküldür. Ailedeki diğer cinsler arasında Orthobunyavirüs, Hantavirüs, Phlebovirüs ve Tosopovirüs bulunur. Nairovirüs cinsi, tarif edilen 34 virüs içerir ve yedi serogruba bölünmüştür. En önemli gruplar, KKKA virüsü, Hazara virüsü ve Nairobi koyun hastalığı virüsü ve Dugbe virüslerini içeren gruplardır. KKKA virüsünün nükleik asit sekansı analizlerinin büyük kısmı S-segment RNA'nın fragmanlarına dayanmaktadır. Son zamanlarda bir dizi suş üzerinde genom analizleri yapılmıştır. Salgınlardan sorumlu olan suşların filogenetik analizi, virüsün bulaşma dinamiklerinin anlaşılması açısından çok önemlidir (Whitehouse, 2004).

KKKA virüsü doğada bir enzootik kene-omurgalı-kene döngüsünde dolaşır ve virüsün insanlar ve yeni doğan fareler dışındaki hayvanlarda hastalığa neden olduğuna dair bir kanıt yoktur. KKKA

virüs enfeksiyonu, kene vektörlerinin olgunlaşmamış aşamalarına ev sahipliği yapan tavşan ve kirpi gibi daha küçük yaban hayatı türleri arasında daha yaygın olarak görülmüştür (Bakir et al., 2005). KKKA virüsü, Hyalomma cinsi keneler, özellikle Hyalomma marginatum tarafından bulaşır. Bunlar, larvaları küçük memeliler ve yerde beslenen kuşlar üzerinde, yetişkinleri ise çiftlik hayvanları ve yaban domuzu gibi büyük memeliler üzerinde bulunan ve beslenen konakçı kenelerdir. KKKA virüsü ilk olarak 1960'larda erişkin Hyalomma kenelerinden izole edilmiştir. Viral izolatlar ayrıca toplanan yumurtalardan ve H. marginatum'un beslenmemiş, olgunlaşmamış aşamalarından elde edilmiş, transovariyal (enfekte olmuş anneden yumurtalara kadar) ve transstadial (yani larvalardan nimfden yetişkine) bulaşma kanıtları göstermiştir. Avrupa, Asya ve Afrika'da bilinen KKKA oluşumu, Hyalomma cinsinin kenelerinin dünyadaki dağılımıyla örtüşmektedir. H. marginatum, Akdeniz Hyalomma olarak da bilinmektedir. İnsanlar kene ısırıkları yoluyla, enfeksiyonun akut fazı sırasında KKKA virüsü taşıyan bir hasta ile temas yoluyla veya viremik hayvanlardan alınan kan veya dokularla temas ederek enfekte olurlar (Karti et al., 2004).

1970'ten önce salgın vakaların çoğu eski Sovyetler Birliği (Kırım, Astrahan, Rostov, Özbekistan, Kazakistan ve Tacikistan), Bulgaristan, Afrika'nın Demokratik Kongo Cumhuriyeti ve Uganda gibi bazı bölgelerinden bildirilmiştir. Çin'de ilk salgın 1965'te bildirilmiş, Afrika'da Kongo, Tanzanya, Moritanya, Burkina Faso ve Senegal'den hemorajik vakaların bildirilmesi 1960'larda artmış ve Güney Afrika

Cumhuriyeti'nde virüsle ilgili bir dizi çalışma yapılmıştır. 1970'lerin sonlarından bu yana Irak, Pakistan, Birleşik Arap Emirlikleri (BAE), Suudi Arabistan, Umman Sultanlığı ve Çin'in batı bölgelerinde vakalar görülmüştür. 2000 yılından bu yana Pakistan, İran, Senegal, Arnavutluk, Yugoslavya, Bulgaristan, Kenya, Moritanya ve Türkiye'den yeni salgınlar bildirilmiştir. Hindistan, Mısır, Portekiz, Macaristan, Fransa ve Benin gibi ülkelerde sadece KKKA enfeksiyonunun serolojik kanıtı vardır. Yunanistan'da, insanlar arasında serolojik enfeksiyon kanıtı saptanmış ve 1975'te Selanik ve yakınlarındaki keçilerden toplanan Rhipicephalus bursa kenelerinden yapılan tek bir viral izolat (AP92) elde edilmiştir. Bununla birlikte, AP92 ve diğer KKKA virüs suşları arasındaki genetik farklılıkların farklı kene türlerinin, farklı coğrafi konumların veya başka bir nedenin sonucu olup olmadığı araştırılmaktadır (Ergonul, 2006).

KKKA virüsü bulaşmış vakalar Türkiye'de ilk olarak 2002 yılında tespit edilmiştir. İlk olarak Ege Bölgesinde %9 oranında serolojik pozitif vaka belirlenmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı'na 2002 yılından itibaren; Yozgat, Tokat, Sivas, Çorum, Çankırı, Karabük, Giresun, Samsun, Kastamonu, Erzurum, Gümüşhane ve Amasya'dan 4448 vaka bildirilmiş ve bu vakaların 218' i (%4,9) ölümle sonuçlanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019; Ozkur et al., 2006). KKKA hastalığı Türkiye'de genellikle sporadik ve salgınlar şeklinde seyretmektedir. Hastalık son 10 yılda daha fazla yayılım göstermiştir ve mortalitesi %2-80 arasında tespit edilmiştir. KKKA hastalığının genel semptomları; ateş, ishal, baş ve vücut ağrısı, döküntü, atralji,

ensefalopati, öksürük ve kanama şeklindedir. Ayrıca hastalık belirtilerinde, akut başlangıçlı trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme (LDH (laktat dehidrogenaz), AST (aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), CPK (kreatin fosfokinaz)) ile birlikte protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanlarında uzama belirtileri yer almaktadır. Tedavi yöntemleri arasında uygulanan Ribavirin ile tedavi henüz birçok ülkede onaylanmamıştır. KKKK virüsünün yaygın coğrafi dağılımı, yüksek ölüm oranları bu virüsü önemli bir insan patojeni haline getirmektedir. Ayrıca, vektör kaynaklı hastalıkların ekolojik karmaşıklığı, terapötik tartışmalar ve zoonotik bir enfeksiyonun insandan insana bulaşması KKKK enfeksiyonunu önemli bir araştırma konusu haline getirmektedir (Whitehouse, 2004).

1.1. Epidemiyoloji

12. Yüzyılda Tacikistan'da hemorajik bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Tespit edilen en önemli belirtiler; diş etleri, karın boşluğu, idrar, rektum, kusmuk ve balgamda kan bulunmasıdır. Hastalığa neden olan eklem bacaklıların sert, küçük bir bit veya kene ile ilişkili olup genellikle siyah kuş türlerinde görülen Hyalomma türü kene larvasının bir türü olduğu tahmin edilmektedir (Ergonul, 2006). Yakın geçmişte KKKK hastalığı ilk olarak 1944-45 yıllarında, 2. Dünya Savaşı sonrasında Kırım'da köylülere yardım ederken yaklaşık 200 Sovyet askeri personeline bulaşan klinik antite olarak tanımlanmıştır. Kırım kanamalı ateşinden sorumlu virüsün daha sonra, Kongo virüsünden antijenik olarak ayırt edilemez olduğu anlaşılmıştır (Bodur, 2009). Kongo virüsü ise 1956'da Belçika Kongo'daki Zaire'de

(Kongo Demokratik Cumhuriyeti) ateşli bir hastadan izole edilmiştir. Virüs, 1967'de yeni doğan beyaz farelerin intraserebral aşılması kullanılarak kan ve hastaların dokularından izole edilmiştir. İzole edilen Drosdov suşu adı verilen bu suş deneysel çalışmalarda prototip olarak kullanılarak serolojik araştırmalar için antikör ve antijen üretimi ve de farklı coğrafyalarda görülen virüslerin tanımlanması için kullanılmıştır. Araştırmalar sonucunda Kırım ve Kongo'da izole edilen bu virüslerin aynı virüsler olduğu tespit edilmiştir. Avrasya Kırım Kanamalı Ateş suşları ile Asya ve Afrika Kongo Virüsü suşları arasındaki ortak antijenik yapı nedeniyle virüs Kırım Kanamalı Ateşi-Kongo Virüsü ve daha sonra Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü olarak adlandırılmıştır (Whitehouse, 2004; Ergonul, 2006). Bildirilen salgınların geçmişi Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1) (Bodur, 2009; Ergonul and Whitehouse, 2007; Leblebicioğlu, 2010).

Türkiye'de ilk KKKA vakası Doğu Karadeniz bölgesinde yalnızca serolojik kanıtlarla bir salgın olarak bildirilmiş ve yapılan virüs izalasyonu çalışmasında, M segmentinin filogenetik analizi sonucunda, virüsün iki farklı genetik soyunun bulunduğu tespit edilmiştir. Bu genetik soy Güneydoğu Rusya ve Kosova'da belirlenen soylarla benzerlik, 2002'de İran'daki salgında izole edilen suşlardan ise farklılıklar göstermektedir. Ancak 2007'de KKKA virüsünün segmentinin filogenetik analizi sonucunda belirlenen sınıflamada beşinci takımın birinci koluna Drostov suşu, ikinci koluna Türkiye, Kosova ve İran suşları yerleştirilmiştir (Mardani et al., 2003; Wolfel et al., 2007; Dunster et al., 2002).

1.2. Seroepidemiyolojik Bulgular

KKKA vakalarında insan ve hayvanlar (özellikle keneler) üzerinde yapılan çalışmalarda KKKA virüsüne özgü antikorların varlığı incelenmiştir. Yapılan araştırmalarda KKKA virüsünün omurgalılar arasında yalnızca insanlarda fatal ve şiddetli enfeksiyona neden olduğu tespit edilmiştir (Al-Nakib, et al.,1984; Bodur et al., 2012).

Tablo 1. Coğrafi açıdan KKKA salgınları (Ergonul and Whitehouse, 2007)

Bölgeler	Yıllar	Vaka Sayısı	Vaka ölüm oranı (%)	Meslek çeşitleri
Güneydoğu Avrupa				
Kırım	1944-45	200	10	Asker
Astrahan	1953-63	104	17	Tarımla uğraşanlar
Rostov	1963-69	323	15	Tarımla uğraşanlar
Bulgaristan	1953-74	1105	17	Tarımla uğraşanlar, sağlık personeli
	1975-96	279	11	Tarımla uğraşanlar
	1997-03	138	21	Tarımla uğraşanlar
Arnavutluk		2001	7	0
Kosova	2001	18	33	Tarımla uğraşanlar
Türkiye	2002-06	1100	5	Tarımla uğraşanlar

1.3. Virüsün Mikrobiyolojisi ve Yaşam Döngüsü

KKKA, Bunyaviridae familyasının Nairovirüs cinsinin bir üyesidir. Ailedeki diğer cinsler arasında Orthobunyavirüs, Hantavirüs, Phlebovirüs ve Tospovirüs bulunur. Nairovirüs cinsi, 34 alt virüs

grubunu içerir ve yedi farklı serogruba ayrılmıştır. En önemli gruplar, KKKA virüsü ve Hazara virüsünü içeren KKKA grubu ve Nairobi Koyun Hastalığı grubudur. Bunyavirüsler, negatif polariteye sahip tek sarmallı bir RNA genomuna sahip zarflı partiküllerdir (Whitehouse, 2004).

1.4. Filogenetik Çalışmalar ve Dünya Çapında Çeşitlilik

Virüs ilk olarak 1970 yılında KKKA virüsü olarak adlandırılmıştır. Bununla birlikte çeşitli coğrafi bölgelerde tespit edilen virüslerin antijenik yapılarının ayırt edilemez olduğu düşüncesi hâkimdi.

Fakat nükleik asit sekansı analiz tekniklerinin geliştirilmesi geniş genetik çeşitliliği ortaya çıkarmıştır. Çoğu nükleik asit sekansı analizi, genomun S segmentine dayanmaktadır, ancak M RNA segmentinde bazı yeni çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara göre, genetik olarak farklı sekiz grup vardır (Casals et al., 1969). Düşük genetik farklılıklar nedeniyle Avrupa suşları Yunan suşu (AP92 hariç) ile birlikte gruplandırılmıştır. Güneydoğu Rusya'dan gelen suşlar Avrupa suşlarıyla yakından ilişkilidir. Son zamanlarda meydana gelen salgının Türk KKKA virüsü izolatları, güneybatı Rusya ve Kosova KKKA viral suşları ile birlikte kümelenmiştir. Bootstrap analizi, Rus, Balkan ve Türk KKKA virüslerini içeren grubun iyi desteklendiğini (%99) gösterdi. Bu virüsler, 2002 yılında İran'da KKKA salgını içinde tespit edilen virüsü içeren grup da dâhil olmak üzere diğer virüs gruplarındaki virüslerden farklıdır (Papa et al., 2004). Yunanistan'dan Rhipicephalus Bursa kenelerinden izole edilen AP92 suşu, Avrupa suşlarından farklıdır ve bağımsız bir grup oluşturur. Bu genetik fark,

farklı keneler vektörü türlerine ve / veya bitişik dağ sıralarıyla genetik izolasyona bağlanabilir (Karti et al., 2004; Papadopoulos and Koptopoulos, 1980). Üçüncü grup Orta Asya (Kazakistan, Tacikistan, Özbekistan ve Çin) suşlarıyla yakından ilişkili suşlardan oluşur. M segmentinin filogenetik analizi, Çin KKKA virüsü izolatlarının, biri Nijeryalı izolatla daha yakından ilişkili olan üç gruba ayrıldığını göstermiştir. Dördüncü grup İran, Madagaskar ve Pakistan'dan gelen izolatların yakından ilişkili olduğu gruptur. Kısmi S-segment nükleotid dizileri, İran viral izolatlarının, ayrı bir soyda Pakistan ve Madagaskar suşlarıyla birlikte kümeleştiğini göstermiştir. Filogenetik analiz ayrıca bu çalışmada incelenen İran izolatları ve KKKA virüs suşu ArTeh193-3'ün farklı genetik gruplara ayrılarak, KKKA virüsünün en az iki genetik soyunun İran'da birlikte dolaşabileceğini göstermiştir. İran'dan gelen ikinci suş grubu, birlikte beşinci bir grup oluşturan Senegal ve Moritanya suşlarıyla yakından ilişkilidir. Son olarak, Afrika'da üç farklı grup vardır: Birincisi, Senegal, Moritanya ve Güney Afrika'dan suşlarından, ikincisi Nijerya ve Orta Afrika Cumhuriyeti suşlarından, üçüncüsü Uganda ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti suşlarından oluşmaktadır (Tablo 2) (Chinikar et al., 2004; Morikawa et al., 2002; Papa et al., 2004; Seregin et al., 2004).

Tablo 2. Ülkelere göre taksonomik gruplar (Papa et al., 2004).

Taksonomik Grup	ÜLKELER
Avrupa 1	Türkiye, Kosova, Rusya, Arnavutluk, Bulgaristan
Avrupa 2	Yunanistan (AP92)
Orta Asya	Özbekistan, Tacikistan, Çin, Kazakistan
Asya 2	Birleşik Arap Emirlikleri (BAE), Pakistan, Irak, İran, Umman, Madagaskar
Afrika, Asya	Senegal, İran, Moritanya,
Afrika 1	Senegal, Moritanya, Güney Afrika
Afrika 2	Nijerya, Orta Afrika Cumhuriyeti
Afrika 3	Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Uganda

2. EKOLOJİ

2.1. Omurgalı Rezervuar Taşıyıcılar

KKKA virüsü bir enzootik kene-omurgalı (vertebral)-kene döngüsünde dolaşır ve virüsün hayvanlarda hastalığa neden olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. KKKA viral enfeksiyonu, kene vektörlerinin olgunlaşmamış aşamalarına ev sahipliği yapan keçi, sığır, koyun, evcil köpekler ve tavşan, kirpi, fare gibi daha küçük yabani yaşam türleri arasından izole edilmiştir. Avrupa, Asya ve Afrika'nın çeşitli bölgelerindeki sığır, koyun, domuz, at, eşek ve keçilerin serumunda, KKKA virüsüne karşı antikorlar tespit edilmiştir. Ayrıca Tacikistan'da virüs ile enfekte olmuş bir kurbağa ve sürüngen belirlenmiştir. Antikor çalışmalarının, özellikle prevalans düşükse, gerçek virüs izolatları elde etmek kadar anlamlı olmamaktadır. Topraktan beslenen kuşlarda çok az viremi saptanmış olsa da göçmen kuşların farklı ülkeler arasında KKKA virüsü bulaşmış kenelerin taşınmasında ve virüsün ekolojisinde etkili olabildiği tahmin edilmektedir. (Hoogstraal, 1979; Watts et al., 1988; Zeller et al.,

1994). Yapılan araştırmalarda deneysel ortamda kuşlara KKKA virüsü inokülasyon edilmesine rağmen viremi ve antikör oluşmamıştır. Yine bu çalışmaya ek olarak 600'den fazla kuş üzerinden alınan kenelerde KKKA virüsü izole edilmesine rağmen kuşlarda herhangi bir serolojik antikora rastlanmamıştır. Yine kümes tavukları üzerinde yapılan patagonez çalışmalarında tavukların KKKA virüsü enfeksiyonuna dayanıklı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Sonuç olarak kuşların KKKA virüsüne karşı dayanıklı olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Bununla birlikte; Kazakistan'da bulunan bir çiftlikte az da olsa bazı kaz ve tavuk türlerinde KKKA virüsü antikörüne rastlanmıştır (Leblebicioğlu, 2010; Ergonul, 2006). Araştırmalar sonucunda KKKA virüsünün yalnızca süt emen farelerde ve insanlarda hastalığa neden olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde viremik dönemdeki hayvanların virüsün bulaşmasında etkili oldukları düşünölmektedir (Whitehouse, 2004).

2.2. Kene Vektörleri

KKKA virüsleri Hyalomma cinsi keneler, özellikle Hyalomma marginatum vektör keneleri tarafından taşınır ve zoonotik enfeksiyon oluşmasına sebep olurlar. KKKA virüsü 1960'larda yetişkin Hyalomma cinsi kenelerden izole edilmiştir. Viral izolatlar, transovarial (yani enfekte olmuş anneden yumurtaya) ve transstadial (yani larvalardan nimfaya ve sonrasında yetişkine) iletimin kanıtlarını sağlayan, toplanan yumurtalardan ve H. marginatumun beslenmemiş olgunlaşmamış aşamalarından da elde edilmiştir (Hoogstraal, 1979).

Avrupa, Asya ve Afrika'da bilinen KKKA oluşumu, hyalomma kenelerinin küresel dağılımıyla çakışmaktadır. *H marginatum*, Akdeniz Hyalomması olarak bilinir ve Avrupa'da KKKA virüsünün ana vektörü olabilir. Genel olarak Hyalomma cinsi keneler KKKA virüsünün epidemiyolojisi ve ekolojisinde daha etkindir. 1945 yılında yapılan klinik çalışmalarda bir kişiye Hyalomma marginatum süspansiyonundan subkutan enjekte edildiğinde kişide KKKA hastalığının semptomları hafif de olsa gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda hastalığın viral etyolojisi belirlenmiş ve de Hyalomma türündeki kenelerin vektör keneler olduğu kanıtlanmıştır (Ergonul, 2006; Whitehouse, 2004). KKKA virüsü ayrıca Hyalomma anaticum, Hyalomma spp., ve diğer kene cinslerinden (*Rhipicephalus*, *Ornithodoros*, *Boophilus*, *Dermacentor* ve *Ixodes* spp) ve bir tatarcık türünden izole edilmiştir. Yumuşak kene (*Argasidae*) ailesinin iki türü ve sert kene (*Ixodidae*) ailesinin yedi türünde viral izolasyonu yapılmıştır. Bununla birlikte Nijerya'da sığır üzerindeki bir tatarcıktan virüs izole edilmiştir fakat bu antropodların virüs için bir vektör olduğunu kanıtlamak için yeterli değildir. Laboratuvar ortamında KKKA virüsü ile enfekte edilen kenelerde üreme organlarında ve tükürük bezlerinde en yüksek titrelerde bağırsaklar, kaslar, malpigi tüpleri ve sinir sisteminde düşük titrelerde tespit edilmiştir. Aynı zamanda kanla beslenmemiş kenelerde de KKKA virüsü görülmüştür. Bu da virüsün anneden yumurtalarına geçtiğini hatta KKKA virüsünün larva seviyesinden direkt nimf ve erişkin seviyelere geçtiğini düşündürmektedir. Genel olarak Hyalomma cinsi keneler KKKA virüs epidemiyolojisinde en önemli vektör kene türü

olup farklı türlerde de virüs saptanmıştır. Bu nedenle KKKA hastalığı geniş bir coğrafyada görülebilmektedir. Bu durumda keneler hem virüs vektörü hem de virüs rezervuarı olarak doğada yer almaktadır (Hoogstraal, 1979).

2.3. İklim Değişikliği

İklim koşullarındaki değişikliklerin kene popülasyonunun üremesini kolaylaştıran faktörlerden biri olduğu ve bunun sonucunda kene kaynaklı bulaşıcı hastalıkların insidansının arttığı öne sürülmüştür (Gubler, 2001). Kuzey yarımkürede, *H. marginatum*, genellikle ilkbaharda özellikle Nisan veya Mayıs aylarında ve olgunlaşmamış aşamalar ise yaz aylarında, Mayıs ve Eylül ayları arasında aktiftir. Türkiye’de ise nisan ayında günlük ortalama sıcaklığın artması sonucunda yeni vakaların artacağı bildirilmiştir. Bununla birlikte, iklim değişikliği, son yirmi yılda Avrupa'nın pek çok bölgesinde çeşitli kene kaynaklı hastalıkların görülme sıklığının belirgin bir nedeni değildir (Leblebicioğlu, 2010; Ergonul, 2006). Genel olarak KKKA salgınları, olumlu iklim faktörleri ve çevresel değişikliklerden etkilenerek hem immatür hem de yetişkin seviyelerdeki *Hyalomma* spp kenelerinin hayatta kalması ile daha da artmıştır. Eski Sovyetler Birliği'nde tarım arazilerinin savaş zamanı ihmali, askeri personelin veya yeni yerleşimcilerin enfekte bir bölgeye girmesi, geniş çaplı tarım kolektivizasyonu, mera modellerinin değiştirilmesi, taşkın yataklarının tarım arazilerine dönüştürülmesi çevresel değişikliklere neden olmuştur Türkiye’de 1995-2001 yılları arasında güvenlik sorunları nedeniyle tarım uygulamaları ve avlanma durma noktasına

geldiği için bu bölgelerde kene popülasyonu ile KKKA vaka sayısında artış gözlemlenmiştir (Karti et al., 2004; Williams et al., 2000).

Yapılan araştırmalarda enfekte hastalarla temas ettikten sonra gerçekleşen nozokomiyal epidemik vakalar tespit edilmiştir. Araştırmalar göstermiştir ki; genel olarak kene ısırması ile bulaşan KKKA virüsü enfekte hastaların kanları ve kanlı sekresyonlarıyla doğrudan temas etmekle de bulaşabilmektedir. Kene ısırığından sonra gelişen vakalara göre bu şekilde gelişen epidemilerde mortalite seviyeleri daha yüksek tespit edilmiştir (Elaldi, 2004).

2.4. İnsanlar Arasında Enfeksiyon İçin Risk Faktörleri

KKKA vakaları epidemiyolojik olarak kene popülasyonlarına maruz kalarak çalışan yaş grupları arasında sık görülmektedir. Risk altındaki başlıca grup endemik bölgelerde yaşayan çiftçilerdir; etkilenen vakaların çoğu tarım ve / veya hayvancılıkla ilgilidir. Türkiye'deki son salgındaki vakaların yaklaşık %90'ını çiftçiler oluşturmaktadır (Ergonul, 2006; Whitehouse, 2004). Büyük evcil hayvanlarla çalışan veteriner hekimler ve mezbaha işçileri de risk altında olan bir gruptur; virüsle temas genellikle hayvanlar kesilirken gerçekleşir. Klinik olarak enfekte olmuş hayvanlardan viremik kan bulaşı en olası enfeksiyon kaynağıdır, ancak bazı durumlarda bu işlemler sırasında kenelere birebir maruz kalma da olasıdır. Enfekte olmuş hayvanın etinin yenmesi bir risk değildir, çünkü virüs kesim sonrası hayvanların dokularında oluşan asitlerle etkisiz hale gelmekte ve ayrıca pişirme işleminden sonra aktivitesini yitirmektedir (Karti et al., 2004).

Yürüyüş, kamp ve diğer kırsal faaliyetler de kene bulaşı için bir risk faktörüdür (Dunster et al., 2002).

Güney Afrika'da son zamanlarda kene ile enfekte olmuş devekuşlarının kesilmesi sonrasında salgınlar bildirilmiştir. Enfeksiyonun devekuşunun kanıyla temasa bağlı olarak veya devekuşlarını keserken enfekte olmuş keneleri yanlışlıkla ezerek oluştuğu bildirilmiştir. Salgın sırasında kuşlar arasında antikor saptanmamasına rağmen, devekuşu deneysel olarak enfekte olmuş ve enfeksiyondan 1-4 gün sonra viremi gözlenmiştir. Halk sağlığı önlemi olarak, kesimden önce hayvanların 14 gün boyunca kenelerden uzak tutulması önerilmiştir (Ergonul, 2006; Whitehouse, 2004). Sağlık çalışanları en fazla etkilenen ikinci gruptur. Hastane sağlık çalışanları burun, ağız, diş etleri, vajina ve enjeksiyon bölgelerinden kanamaları olan hastalarla ilgilenirken KKKA enfeksiyonunun nozokomiyal bulaş riski altındadır. KKKA enfeksiyonlarının genel popülasyondaki salgınlara paralel olarak sağlık çalışanları arasında bulaştığı rapor edilmiştir (Saijo et al, 2004). Bir hastanede, salgın sırasında enfekte olmuş kana maruz kalansağlık çalışanlarının %7,8'inde ve iğne hasarı yaralanmalarının %33'ünde hastalık tespit edilmiştir. KKKA virüsü, yüksek mortalite ile nozokomiyal salgınlara neden olmuştur ve perkütanöz bulaşma yolu en yüksek riski taşımaktadır. KKKA virüsü salgınında en tehlikeli ortamlar gastrointestinal kanamalara müdahale ve henüz KKKA tanısı konmamış hastalarda acil operasyon yapılan alanlardır (Ergonul, 2006; Whitehouse,2004). Genel olarak, bu hastalara operasyondan sonra tanı konmuş ve operasyon sırasında

ameliyat ekibi yaralanmaları genellikle rapor edilmemiştir (Ergonul, 2006).

3. ENFEKSİYONUN SEYRİ VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Bilindiği kadarıyla insan KKKA virüsünün hastalığa neden olduğu tek virüs konağıdır. İnsanlarda KKKA gelişme olasılığı 0,215 yani enfekte olmuş her beş kişiden biri KKKA geliştirir. KKKA enfeksiyonunun tipik seyrinin dört farklı aşaması vardır: Bunlar inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme (konvelesan) periyotlarıdır. Bu periyotların seyri, süresi ve belirtilerinde kişiye ve coğrafi konuma göre farklılıklar görülebilir (Ergonul, 2006).

1) İnkübasyon dönemi: Kene ısırmasını takip eden inkübasyon süresi genellikle kısadır (3-7 gün) ancak bu konuda kesin veri elde etmek zordur. İnkübasyon süresi, viral doz ve maruz kalma yolu gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir. Örneğin, kan yoluyla bulaşanlarda inkübasyon süresi daha kısa olabilir. Güney Afrika'da, yapılan deneysel çalışmalarda kene ısırığına maruz kaldıktan sonra hastalığın başlama süresi 3,2 gün olarak tespit edilmiştir. İnkübasyon süresi kan veya hayvan dokusuna maruz kaldıktan sonra 5 gün ve enfekte olmuş insanların kanına maruz kaldıktan 5-6 gün olarak saptanmıştır (Bodur, 2009; Whitehouse, 2004).

2) Prehemorajik dönem: Ateşin aniden başlaması (39-41°C), baş ağrısı, kas ağrısı, titreme, döküntü, fotofobi ve baş dönmesi ile karakterizedir. Ortalama olarak ateş 4-5 gün devam eder. Bazı durumlarda ek olarak ishal, bulantı ve kusma semptomları da görülür.

Yüz, boyun ve göğüste hiperemi, sklera ve konjonktivit yaygın olarak görülür. Prehemorajik dönem ortalama 3 gün sürebilir (aralık: 1-7 gün). KKKA vakalarının bazılarında agresif konfüzyon ve nöbet gibi nöropsikiyatrik değişiklikler saptanmıştır. Bununla birlikte düşük kan basıncı ve bradikardi gibi kardiyovasküler gelişmeler de görülebilmektedir (Bodur, 2009; Ergonul, 2006).

3) Hemorajik dönem: Bu dönem kısa seyreden bir aşamadır (genellikle 2-3 gün). Hızla gelişir ve genellikle hastalığın üçüncü ile beşinci günü arasında başlar. Ateşli hastanın sıcaklığı ile kanama başlangıcı arasında bir ilişki yoktur. Hemorajik belirtiler ve kanama; deride peteşilerle başlayıp geniş ekimozlara dönüşebilmektedir. Vajina, dişeti kanaması ve serebral hematoma gibi diğer bölgelerden kanama bildirilmiştir. En yaygın görülen kanama alanları burun, gastrointestinal sistem, rahim, idrar yolu ve solunum yolu şeklindedir. Ayrıca atipik kanama şekilleri de görülebilir. Hepatomegali ve splenomegalinin, hastaların üçte birinde meydana geldiği bildirilmiştir. Bununla birlikte ağır seyreden vakalarda beyin kanaması tespit edilmiştir. Ayrıca masif karaciğer nekrozu ve beyin kanaması görülen hastalarda prognoz kötü durumdadır. KKKA vakalarında belirlenen mortalite oranları %2-80 arasında olup geniş spektruma sahiptir (Ergonul, 2006; Leblebicioğlu, 2010; Whitehouse, 2004).

4) İyileşme (konvelesan) dönemi: Hastalık başlangıcından 10-20 gün sonra başlar. Hastalar yaklaşık 9-10 gün hastanede tedavi altında kalabilirler. İyileşme döneminde değişken nabız, halsizlik, geçici saç dökülmesi, polinörit, nefes darlığı, kserostomi, zayıf görme, işitme

kaybı ve hafıza kaybı bildirilmiştir. Ancak bu bulguların hiçbiri Türkiye'de son dönemde meydana gelen salgında kaydedilmemiştir. Enfeksiyonun bilinen bir nüksetmesi yoktur (Ergonul, 2006; Karti et al., 2004).

3.1. Biyokimyasal Testler

Trombositopeni KKA enfeksiyonunun tutarlı bir özelliği gibi görünmektedir. Hastalarda lökopeni ve yüksek düzeyde aspartat transferaz (AST), alanin transferaz (ALT), laktit dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin fosfokinaz (CPK) saptanmıştır. Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı gibi pıhtılaşma testleri uzamaktadır. Fibrinojen seviyesi DİK gelişirse azalabilir veya akut fazda artabilir (fibrin bozunma ürünleri artabilir). Tam kan sayımı ve diğer laboratuvar testleri ve biyokimyasal testler hayatta kalan hastalar arasında yaklaşık 5-9 gün içinde normal seviyelere döner (Çelikbaş et al., 2005; Schwarz et al., 1997; Watts et al., 1989).

3.2. Mortalite Belirleyicileri

Swanepoel ve arkadaşları 1989 yılında, hastalık seyrinin başlangıcında (ilk 5 gün boyunca) ölçülebilen ve bu bulgulardan herhangi birine sahip ise %90'ında ölümcül seyreden klinik ve laboratuvar kriterlerini tanımlamıştır (Swanepoel et al.,1989): Lökosit sayısı> 10.000/mm³ ya da trombosit sayısı <20.000/mm³ ya da AST> 200 U / L ya da ALT>150 U / L ya da aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı)> 60 saniye ya da fibrinojen <110 mg/dL olarak belirlenen hastalar ciddi seyirli olarak kategorize edilmiştir. Ağır vakalarda

aspartat transferaz ve alanin transferaz düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu doğrulamıştır ($p < 0,05$) (Bakir et al., 2005; Çelikbaş et al., 2005). Türkiye'den yapılan bir çalışmada, şiddetli vakalarda daha yüksek aspartat transferaz ve alanin transferaz düzeylerinin (sırasıyla > 700 ve > 900 IU / L) daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır (Ergonul et al., 2006). Swanepoel ve arkadaşları (1989) tarafından kaydedilen aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen anormalliklerinin prognostik önemine uygun olarak, diğer serilerde ölümcül sonuçları olan hasta, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği tarafından tanımlanan kriterlere göre yaygın damar içi pıhtılaşma (dissemine intravasküler koagülasyon- DİK) değerleri açık bir şekilde daha yüksek olarak belirlenmiştir. Hematez, melena ve uyku hali ölümcül sonuçlanan vakalarda anlamlı olarak daha sık görülen semptomlardır (sırasıyla $p = 0,009$, $p = 0,001$ ve $p = 0,022$) ve özellikle önemlidir. Ölümcül durumlarda bir antikor cevabı olduğuna dair çok az kanıt vardır (Bakhtiari et al., 2004; Swanepoel et al., 1989).

3.3. Patogenez

KKKA'nin patogenezi net bir şekilde tanımlanamamıştır. Hemorajik ateş virüslerinin yaygın patojenik özelliği, antiviral yanıtı başlatan hücrelere saldırarak ve manipüle ederek konakçı bağışıklık sistemini devre dışı bırakmasıdır. Bu hasar, virüsün vasküler sistem ve lenfoid organların düzensizliği ile birlikte belirgin replikasyonu ile karakterizedir. Endotel enfeksiyonunun KKKA patogenezinde önemli bir rolü vardır. Endotel iki yolla hedeflenebilir: Birincisi doğrudan

virüsün enfeksiyonu ve endotel hücrelerinde replikasyonudur, ikincisi dolaylı olarak viral faktörler veya virüs aracılı konaktan türetilen çözünür faktörlerin endotel aktivasyonlarına ve işlev bozukluğuna neden olmasıdır (Geisbert and Jahrling, 2004; Schnittler and Feldman, 2004). Endotel hasarı, trombosit agregasyonunu ve degranülasyonunu uyararak içsel pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu sağlayarak hemostatik yetmezliğe neden olmaktadır. Ölümcül KKKA vakalarında, hastalığın erken evresinden itibaren pıhtılaşma sistemi fonksiyonunun büyük ölçüde anormal göstergeleri (koagülasyon bozukluğu) vardır ve yaygın intravasküler pıhtılaşma (DİK) hastalık sürecinin erken bulgularındandır, çünkü ölümlerle sonuçlanan vakalarda DİK daha belirgin olarak tespit edilmiştir (Ergonul et al., 2006).

4.TEŞHİS

Erken tanı hem hastanın hayatta kalması hem de toplumda potansiyel nozokomiyal enfeksiyonların ve bulaşmanın önlenmesi için önemlidir.

Tablo 4. Vakaların değerlendirme algoritması (Ergonul, 2006).

Hastalık	Belirleyici Tanı
Enfeksiyonlar	
Bruselloz	Pansitopeni, Wright aglütinasyonu
Q ateşi	Seroloji (ELISA ya da IFAT)
Riketsiya	Weil-felix testi
Erlhiyoz	Seroloji (ELISA)
Hanta	Pulmoner ya da renal tutulum, seroloji, PZR
Diğer kanamalı ateşler	
Ebola	Coğrafi bölge
Marburg	Coğrafi bölge
Leptospira	Aglutinasyon
Salmonella	Widal testi
Enfeksiyon dışı etkenler	
Vitamin B12 eksikliği	Pansitopeni ve serumda vitamin B12
Febril nötropeni	Altta yatan hastalık – İlaç yan etkileri
Metamizole	Öykü

Şüpheli vakalar değerlendirilmeli ve destekleyici bakım, özellikle hematolojik destek dikkatle planlanmalıdır.

Tablo 5. KKKA için ayırıcı tanı (Ergonul, 2006)

<p>Şüpheli vaka ve değerlendirilmesi</p> <p>Klinik belirtiler (Ateş, miyalji, kanamalar)</p> <p>Öykü</p> <ol style="list-style-type: none">Endemik bölgelerde aktiviteler (tarım ve hayvancılıkla uğraşma, gezi, piknik gibi)Kene ısırması <p>Koruyucu tedbirler</p> <ol style="list-style-type: none">Hastanın izolasyonuSağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi ve eğitimiBariyer önlemlerinin kullanılması <p>Tanının belirlenmesi</p> <p>PZR ve ELISA için serum</p> <ol style="list-style-type: none">IgM ya da PZR pozitifliği tanıyı kesinleştirir.Ayırıcı tanı için serum <p>Tedavi yöntemleri</p> <ol style="list-style-type: none">Ciddiyet kriterlerinin tanımlanması ve ribavirin verilir verilmeyeceğine karar verilmesiTanı kesin değilse diğer olası etkenlerin incelenmesi ve Doksisisiklin ya da eşdeğeri ilaca başlanması.Hematolojik destek<ol style="list-style-type: none">Hemostazın iyileştirilmesi için taze donmuş plazmaTrombosit solüsyonlarıSolunum desteği <p>İzlem</p> <ol style="list-style-type: none">Hastalığın relapse yoktur. Bu nedenle hastalığı geçirmiş kişilerin özel olarak takibi gerekmez.Virüse maruz kaldığından kuşku edilen sağlık çalışanları her gün tam kan sayımı ve biyokimyasal testlerle 14 gün boyunca izlenmelidirler.
--

Tanı listesi coğrafi konuma göre farklılık göstermekte, bakteriyel, viral ve enfeksiyöz olmayan nedenleri içermektedir. Bununla birlikte ateş ve hastalığın seyri akut fazlı olduğu için belirtilerin iki haftadan fazla görüldüğü vakalarda teşhisten uzaklaşılabilir (Tablo 4 ve Tablo 5).

4.1. Virüs İzolasyonu

Virüs izolasyon çalışmaları, genellikle biyogüvenlik seviyesi dört olarak tavsiye edilen yüksek kapsama alanlı laboratuvarlarda yapılmalıdır. Hücre kültüründe virüs izolasyonu bir numunenin yeni doğan farelere intrakraniyal veya intraperitoneal aşılması gibi geleneksel yöntemlere göre daha basit ve daha hızlı, ancak daha az hassastır. Virüs izolasyonu 2-5 günde sağlanabilir ancak hücre kültürlerinde duyarlılık daha azdır ve genellikle hastalığın ilk 5 gününde karşılaşılan nispeten yüksek vireminin saptanmasına izin vermektedir. Virüs çok az sitopatik etki üretebilir veya hiç üretmeyebilir, ancak spesifik monoklonal antikorlarla immünofloresan testler yapılarak tanımlanabilmektedir.

Ters transkriptaz PCR hızlı teşhis için son derece yararlı olmasına rağmen, sadece virüs izolasyonu için daha fazla biyolojik ve sıralama çalışmaları gerektirmektedir. Antijen yakalamada ELISA'nın da faydalı olduğu gösterilmiştir. Göreceli duyarlılık eksikliğine rağmen, bu süreç antiviral tedavi gerektiren en ciddi vakaları tespit edebilir veya bir antiviral ilacın denenmesi için aday olabilir (Burt et al. 1994; Shepherd et al., 1986; Whitehouse, 2004).

4.2. Moleküler Yöntemler ve Seroloji

KKKA virüsü enfeksiyonunun hızlı laboratuvar teşhisi için ters transkriptaz- polimeraz (RT-PCR) zincir reaksiyonu tercih edilen yöntemdir. Yöntem oldukça spesifik, hassas ve hızlıdır. Bu konudaki başka bir gelişme, daha düşük bir kontaminasyon oranına sahip otomatik gerçek zamanlı testlerin geliştirilmesi olmuştur, bu yöntem daha yüksek hassasiyet ve özgüllük ile birlikte geleneksel ters transkriptaz- polimerazdan daha hızlıdır.

IgM ve IgG antikorları, ELISA ve immünofloresan araştırmaları ile hastalığın başlamasından 7 gün sonra tespit edilebilir. Spesifik IgM, enfeksiyondan 4 ay sonra tespit edilemez seviyelere düşer, ancak IgG en az 5 yıl boyunca tespit edilebilir (Shepherd, et al., 1989). ELISA yöntemi, immünofloresan analizlerinden ve nötralizasyon testlerinden oldukça spesifik ve çok daha hassastır. Son zamanlarda, KKKA virüsü enfeksiyonlarının serolojik tanısı için rekombinant nükleoprotein bazlı IgG ELISA geliştirilmiştir (Charrel et al., 2004; Whitehouse, 2004).

5. TEDAVİ

Günümüzde KKKA hastalığı için European Medicines (EMA) ve Food and Drug (FDA) tarafından onaylanmış antiviral bir ilaç henüz mevcut değildir. Bu nedenle KKKA hastalığı için destek tedavisi ve titizlikle yapılması gereken monitörizasyon vaka yönetiminin en önemli parçasıdır. Dikkat edilmesi gereken en önemli nokta her durumda hastaların izolasyonudur. Vaka monitörizasyonu tanısı kesinleşen hastalar için yapılmaktadır. Bununla birlikte tam kan, ALT,

AST, LDH, aPTT, INR ve CPK seviyeleri kontrol edilmelidir. Bu tür vakalarda AST ve ALT'nin normale dönmesi birkaç hafta sürebilir. İhtiyaç halinde hastalara kan verilebilir. Vakaların aPTT, INR VE PT değerlerinin seviyeleri tedavinin seyri için çok önemli olup özellikle kanamalı hastalarda hemostaz paneli ve hemogram sık sık ölçülmelidir. Hatta trombosit oranı $40.000/\text{mm}^3$ seviyesini altında olan vakalarda hemogram testi günde birkaç kez tekrarlanmalıdır. Ayrıca kreatin, kan üre azotu (BUN), AST, ALT, sarılık varsa bilirubin testleri organ yetmezliği durumuna göre incelenmelidir. Eğer vakada DİK durumu söz konusu ise fibrinojen, D-dimer, fibrin yıkım ürünleri, arteriyel kan gazı, idrar ve gaitada kan testi istenmelidir. İnvaziv ve intramüsküler yöntemler gerekmedikçe uygulanmamalıdır. Sonuç olarak hemoraji semptomları gözlemlenmeyen vakalarda hastanın trombosit $100000/\text{mm}^3$ seviyesine ulaşınca hasta taburcu edilebilir

5.1. Destek Tedavi Yöntemleri

KKKA tedavisinde uygulanan destek tedavisi yöntemi kapsamında Trombosit süspansiyonu, intravenöz sıvı, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, hemodiyaliz, solunum desteği gibi yöntemler uygulanabilir. Kan ürünleriyle replasman tedavisi, hastanın günde bir veya iki defa yapılması gereken tam kan sayımı kontrol edildikten sonra yapılmalıdır. Potansiyel kanama odakları düşünülmeli ve peptik ülser hastaları için histamin reseptör blokerlerinin kullanımı, kas içi enjeksiyonlardan kaçınma ve pıhtılaşma sistemi üzerinde etkili olan aspirin veya diğer ilaçların kullanılmaması gibi konservatif önlemler

alınmalı, sıvı ve elektrolit dengesi de titizlikle takip edilmelidir (Ergonul et al., 2004; Smego et al., 2004).

Trombosit Süspansiyonu: Trombosit seviyesi $50000/\text{mm}^3$ değerinden düşük olan ve hematemez, epistaksis, melena gibi kanama görülen vakalarda hastaya replasman tedavisi uygulaması gerekmektedir. Özellikle kanamalı hastada trombosit seviyesi $50000/\text{mm}^3$ üzerinde olmalıdır. Eğer hastanın trombosit düzeyi $20000/\text{mm}^3$ 'ün altında, hemostatik bozuklukları ve yüksek ateşi varsa, trombosit seviyesi $10000/\text{mm}^3$ 'den düşük, koagülasyon değerlerinde anormallik ve ateşi yoksa ve de trombosit seviyesi $50000/\text{mm}^3$ 'ten düşük invaziv girişim yapılacaksa trombosit süspansiyon desteği gerekmektedir. Bu uygulamadan sonra hasta klinik olarak sıkı takip edilmeli, kan değerleri uygulamanın ilk günü özellikle kanamalı hastalarda sık ölçülmelidir. Eğer transfüzyon sonucunda hastanın kan değerleri artmıyorsa trombosit süspansiyonu transfüzyonundan bir saat sonra kontrol yapılmalıdır. Sonuç olarak tekrarlı transfüzyonlarda alloimmunizasyonu engellemek için uygulama öncesinde trombosit konsantrasyonlarının lökosit filtresinden geçirilmesi gerekmektedir. Beş günlük raf ömrü olan bu ürünler kapalı sistemlerde havuzlanmaktadır. Aynı zamanda trombosit süspansiyonu transfüzyonun ilk 15 dakikasında, dakikada 5 ml hız aşılmamalıdır (Leblebicioğlu et al., 2012).

İntravenöz Sıvı: KKKKA vakasında hastanın durumu iyi değilse hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklara dikkat edilerek izotonik sıvı (ringer laktat ve izotonik sodyum) verilmelidir.

Oral yolla sıvı alamayan hastalarda nutrisyon desteği sağlanmalıdır. Ayrıca vakalarda hipotenik sıvılar damarlarda kalmadığı için tercih edilmemektedir (Leblebicioğlu et al., 2012).

Eritrosit Süspansiyon: Eritrosit_süspansiyon; hemodinamik instabilite meydana getiren akut kanamalarda, yetersiz doku oksijenasyonu olan durumlarda ve hemorajik şoktaki vakalarda uygundur. Eğer toplam kan hacminin %30'undan fazla kanama varsa hızlıca eritrosit süspansiyon transfüzyonu ve sıvı verilir. Ayrıca kanamanın olmadığı, hemoglobin değer 7 g/dL altında olan hastalarda da eritrosit süspansiyon transfüzyonu uygulanmalıdır. Solunum ve kalp yetmezliği olan yaşı hastalarda hemoglobin değer olarak 8 g/dL baz alınmalıdır. Bununla birlikte kanama bölgesi uygunsa öncelikle kanama bölgesine tampon uygulanmalıdır (Leblebicioğlu et al., 2012).

Taze Donmuş Plazma: Taze donmuş plazma (TDP); DİK, masif kanama, karaciğer yetmezliği, dlüsyonel koagülopati, K vitamini eksikliği ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) varlığında uygulanmaktadır. INR veya PT değerleri normalden en az 1,5 kat ve de aPTT değer normalden yüksekse TDP verilmelidir. Ayrıca bu değerler normal ve kanama varsa TDP replasmanı endikasyonu mevcuttur. Uygulanacak TDP dozu yetişkin hastalarda günlük bölünmüş iki doz olarak 15 mL/kg veya 2-4 ünite/gün olarak belirlenmiştir. Ancak kanaması olan hastalarda bu doz artırılabilir, sonuçlar laboratuvar testleri ile kontrol edilmelidir. Bununla birlikte konjestif kalp yetmezliğinde, K vitamini desteği ile düzelebilecek koagülopati durumlarında ve kontrol edilememiş pulmoner ödem

varlığında plazma genişletici olarak TDP kullanılması önerilmemektedir. TDP çözüldükten sonra 4-6 saat içinde kullanılmalıdır. TDP transfüzyonu uygulamasında yan etki olarak üşüme, ateş, akut akciğer hasarı ve alerji görülebilmektedir (Leblebicioğlu et al., 2012).

Hemodiyaliz: KKKA hastalığından dolayı böbrek yetmezliği gelişebilir ve buna bağlı olarak diyaliz gerekebilmektedir. Böyle bir durumda genellikle kanama rölatif kontrendikasyon oluşturabileceği için periton diyaliz uygulanmaktadır (Leblebicioğlu et al., 2012).

Solunum Desteği: KKKA'da fatal vakalarda plevral efüzyon, pulmoner ve serebral alveoler hemorajiler gözlemlenebilmektedir. Post-mortem histopatolojik değerlendirmede alveoler hemorajiler, diffüz alveoler hasar, interstisyel bölgede mononükleer hücre infiltrasyonu ve hyalen membran tespit edilmiştir. Ayrıca serebral ödem oluşumunda solunum yetmezliği görülebilmektedir. Uygulama esnasında kanama ihtimaline dikkat edilmeli ve solunum değerleri sık sık kontrol edilmelidir (Leblebicioğlu et al., 2012).

Destekleyici Diğer Tedavi Yöntemleri: KKKA vakalarında dökümanite edilen bir enfeksiyon yokluğunda, akut dönemde gelişen nötropeni gibi durumlarda, intrapulmoner kanamalı vakalar ve entübe hastalarda antibiyotik tedavisi uygulanabilir. Ateşi yüksek hastalarda parasetamol tedavisi periferik soğuk uygulama kullanılabilir. Oral veya intravenöz proton pompa inhibitörü gastrointestinal sistem kanaması profilaksisi için uygulanabilir. Menstrüel kanama

profilaksisi için tromboemboli geçmişi olmayan vakalarda oral progesteron verilebilir (Leblebicioğlu et al., 2012).

5.2. Antiviral Tedavi Yöntemi

Ribavirin, etki mekanizması açık olmasa da enfekte hastalar için önerilen antiviral tek ajandır. Bir in vitro çalışmada ribavirinin viral aktiviteyi inhibe ettiği kanıtlanmış ve bazı KKKA viral suşlarının diğerlerinden daha duyarlı olduğu görülmüştür. Farelerde yapılan deneysel bir çalışmada, ribavirin tedavisinin bebek fare mortalitesini önemli ölçüde azalttığı ve ortalama yaşam süresini uzattığı gözlemlenmiştir. İnsan KKKA hastalığını tedavi etmek için ribavirin kullanımına yönelik randomize klinik çalışmalardan herhangi bir kanıt bulunmadığına dikkat edilmelidir, etkinliği sadece gözlemsel çalışmalarda tanımlanmıştır (Chio et al., 2005; Fisher et al., 1995; Knowles et al., 2003; Tignor and Hanham, 1993; Watts et al., 1989; WHO, 2006). Hafif vakaların ribavirin ile tedavi edilmesine gerek yoktur. Olgu yönetimi durumunda ciddi vakalar tanımlanmalı ve hastalar 10 gün boyunca tedavi edilmelidir (başlangıç yükleme dozu olarak 30 mg / kg, daha sonra 4 gün boyunca her 6 saatte bir 15 mg / kg ve sonra 6 gün boyunca her 8 saatte 7,5 mg / kg). Hemolitik anemi ve şiddetli akut solunum sendromunu tedavi etmek için ribavirin verilen hastalarda hipokalsemi ve hipomagnezemi gelişmiştir. Bununla birlikte, Türkiye'de KKKA hastalarında ribavirin tedavisi ile ilgili herhangi bir yan etki görülmemiştir. Ribavirin kullanımı hamile kadınlarda kontraendikedir (Vassilenko et al., 1990; Paragas et al., 2004). Bir çalışmada, iyileşen olguların plazmasını

enfekte hastalara aktaran pasif immünoterapi kullanılarak tedavi yöntemi denenmiştir, fakat çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır. Bir başka çalışmada Paragas ve meslektaşları, KKKA virüsüne karşı potansiyel aktivite için dört ilacın etkilerini araştırmıştır. Bunun sonucunda ribavirinin KKKA virüsünün replikasyonunu inhibe ettiğini, ribamidinin ribavirinininkinden 4, 5 veya 8 kat daha az antiviral aktiviteye sahip olduğunu ve diğer üç ilacın (6-Azauridin, Selenazofurin ve Tiazofurin) anlamlı bir antiviral aktiviteye sahip olmadığını saptamışlardır. Dinamin süper familyasına ait interferon kaynaklı GTPazların bir üyesi olan MxA olarak bilinen yeni tanımlanmış bir molekül, hücre içinde KKKA viral RNA'nın çoğalmasını önleyerek ve bir nükleokapsid bileşenle etkileşime girerek yeni bulaşıcı virüs parçacıklarının üretimini engellemiştir (Anderson et al., 2004; Paragas, et al., 2004).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Biyoterörizm Tehlikesi

Biyoterörizm ajan hastalıklar listesinde Bunyaviridae ailesi "C" kategorisinde öncelikli patojen sınıfında yer almıştır. Bununla birlikte KKKA virüsü mortalite oranı yüksek bulaşıcı bir virüsdür. Ancak A veya B kategorisinde değildir. Çünkü solunum yoluyla küçük partiküller bulaşabilir fakat hücre kültüründe yüksek konsantrasyonlarla replike edilmemesi biyoterörizm silahı olarak kullanılma ihtimalini düşürmektedir (CDC/NIAID).

Önlemler ve Öneriler

Endemik bölgelerde yaşayan insanlar, kene vektörlerinin bol olduğu alanlardan özellikle uzak durmalıdır. Bu alanlarda yaşayan bireyler giysilerinin değiştirilmesine, cildin düzenli olarak incelenmesine ve kene-böcek kovucuların kullanılmasına dikkat etmelidirler. Vücudunda kene tespit edilen kişilerde kene kontrollü bir şekilde sağlık uzmanı tarafından çıkarılmalıdır (Ergonul, 2006). Potansiyel olarak viremik hayvan kanına maruz kalan insanlar cildin enfekte olmuş doku veya kanla temasını önlemek için eldiven veya başka koruyucu kıyafetler giyilmesi gibi kendilerini korumak için pratik önlemler almalıdırlar (Watts et al., 1988). Sağlık çalışanları için önerilen güvenlik önlemleri arasında bariyer hemşireliği ve izolasyonunda, hastalarla veya kirli çevresel yüzeylerle temas ettiğinde eldiven, önlük, yüz siperi ve yan siperli gözlük kullanmaları önerilmektedir (Simpson et al., 1967). Son salgın sırasında Türkiye'deki hastanelerde evrensel bariyer önlemlerine bağlı kalındığı, salgından sonra risk altındaki sağlık çalışanlarında serolojik tarama yapıldığında KKKA virüsüne karşı antikor bulunmadığı tespit edilmiştir (Swanepoel et al., 1989).

Son zamanlarda yapılan bir araştırmada, iğne deliği yaralanması olan bir sağlık çalışanına profilaktik ribavirin verilmiş ve sonrasında sağlık çalışanında KKKA antikorunun gelişmediği görülmüştür. Oral ribavirin profilaksisinin uygulanması temas veya iğne deliği yaralanması yoluyla doğrudan KKKA hastalarının kanına maruz kalanlar gibi yüksek enfeksiyon riski olan herkese önerilmektedir.

Bununla birlikte, maruziyetten sonra en az 14 gün boyunca beyaz kan hücresi sayımları ve biyokimyasal testler kontrol edilerek bireyin günlük olarak sıkı takibi yapılmalıdır ve ribavirin sadece ateş gelişirse uygulanmalıdır (Shepherd, et al., 1986; Van Eeden, et al., 1985). 1974 yılında, KKKA açısından endemik bölgelerdeki tıbbi çalışanlar ve askeri personel için bir aşı programı başlatılmıştır. Aşı, kloroform ile etkisiz hale getirilmiş, 58°C'de ısıtılmış ve alüminyum hidroksit üzerine absorbe edilmiş bir fare beyni preparasyonundan oluşturulmuştur. Deneyde Bulgaristan'da 583 gönüllü kişiye aşı yapılmış ve bu bireylerin %96,6'sında antikor üretiminin sağlandığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, KKKA virüsüne karşı aşılarda ilgili deneyimler süre ve yer ile sınırlıdır. Aşı, hazırlama yöntemi nedeniyle birçok ülkede kullanım için uygun olmamaktadır (Dunster, 2002; Papa et al., 2004; WHO, 2005). KKKA viral enfeksiyonunu ve diğer viral hemorajik ateş mekanizmalarını anlamak, yeni terapötik moleküllerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Yaygın intravasküler pıhtılaşmayı tedavi etmek için kullanılan ajanlar örneğin heparin veya diğer pıhtılaşma blokerleri KKKA'nın klinik seyrinin kontrolünde denenebilir. Sonuç olarak; Türkiye'de KKKA vakaları genellikle bahar aylarında görülmeye başlamakta olup yaklaşık %4-5 oranında ölümlerle sonuçlanmaktadır. Bugüne kadar tespit edilen en yüksek vaka 2009 yılında 1318 olarak belirlenmiştir. 2017 yılında ise 343 KKKA vakası saptanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019). Özellikle Hyalomma cinsi kenelerin Nisan-Ekim ayları arasında daha aktif olduğu bilinmektedir. Buna göre kenelerin bulunduğu bölgelerden kaçınmak ve bu bölgelerde bulunması zorunlu olan kişilerin sık sık

muayene edilmesi önemli tedbirlerdendir. Bir başka önlem keneler üzerinde etkili olan repellent gibi kimyasal ilaçların kullanılması, kenelerin yoğun olduğu alanlara insektisit gibi maddelerin uygulanması şeklindedir. Hayvancılık yapılan bölgelerde hayvanlarda ve çalışanlarda sık sık kene kontrolü yapılmalıdır. Epidemik dönemlerinde vücuda yapışan kenenin uygun sağlık kuruluşunda uzmanlar tarafından çıkarılması gerekmektedir. KKKA virüsü bulaşan kişilerle temastan kaçınmalı, özellikle sağlık çalışanları koruyucu elbise, eldiven ve gözlük gibi bariyer yöntemleri kullanılmalıdır. Kırsal yerleşim alanlarında T.C. Sağlık Bakanlığı, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, WHO, FAO, OIE Kuruluşları, Bulaşıcı Hastalıklar Salgın İzleme ve İnceleme ekipleri ile birlikte koordineli çalışarak KKKA hastalığının salgına dönüşmesini engellemeli ve uygun tedavi yöntemleri uygulayarak hastalıkla mücadele etmelidir.

KAYNAKÇA

- Al-Nakib, W., Lloyd, G., et al. (1984). Preliminary report on arbovirus-antibody prevalence among patients in Kuwait: Evidence of Congo/Crimean virus infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*;78(4):474-6.
- Andersson, I., Bladh, L., Mousavi-Jazi, M., et al. (2004). Human MxA protein inhibits the replication of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV). *J Virol*; 78: 4323–29.
- Bakir, M. (2004). KKKA. *Ankem Dergisi*;18(Ek-2):90-3.
- Bakir, M., Ugurlu, M., et al. (2005). Crimean Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 54: 385-9
- Bakhtiari, K., et al. (2004). Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*; 32: 2416
- Bodur, H. (2009). KKKA, *Flora Dergisi*;14(1):1-9.
- Bodur, H., Akinci, E., et al. (2012). Subclinical Infections with CCHFV Turkey. *Emerg Infect Dis*;18(4):640-2
- Burt, F.J., Leman, P.A., et al. (1994). Serodiagnosis of CCHF. *Epidemiol Infect*; 113: 551-62.
- Casals, J. (1969). Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 131: 233-6.
- Casals, J., Henderson, B.E., et al. (1969). A review of Soviet viral hemorrhagic fevers, *J Infect Dis* 1970;122: 437-53.
- Celikbas, A., Ergonul, O., et al. (2005). CCHF infection simulating acute appendicitis. *J Infect*; 50: 363-5.
- Charrel, R.N., Attoui, H., et al. (2004). Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect*; 10: 1040-55.
- Chinikar, S., Persson, S.M., Johansson, M., et al. (2004). Genetic analysis of CCHFV in Iran. *J Med Virol*; 73: 404–11.

- Chiou, H.E., Liu, C.L., et al. (2005). Adverse effects of ribavirin and outcome in severe acute respiratory syndrome: experience in two medical centers. *Chest*; 128: 263–72.
- Drosten, C., Minnak, D., Emmerich, P., et al. (2002). CCHF in Kosovo. *J Clin Microbiol*; 40:1122-3.
- Drosten, C., Kummerer, B.M., et al. (2003). Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res* 57: 61-87.
- Dunster, L., Dunster, M., et al. (2002). First documentation of human CCHF, Kenya. *Emerg Infect Dis* 2; 8: 1005-6.
- Elaldi, N. (2004). Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi. *Klimik Dergisi*; 3:151-6.
- Ergonul, O. (2006). CCHF. *Lancet Infect Dis*; 6(4): 203-14.
- Ergonul, O. (2007). Clinical and Pathologic Features of CCHF.
- Ergonul, O., Whitehouse, C.A. (2007). eds. CCHF: A Global Perspective. Dordrecht (NL): Springer, 207-280.
- Ergonul, O., Whitehouse, C.A. (2007). Introduction. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. CCHF: A Global Perspective. Dordrecht (NL): Springer, 3-11.
- Ergonul, O., Celikbas, A., et al. (2004). Characteristics of patients with CCHF in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 39: 284-7.
- Ergonul, O., Zeller, H., (2006). The lack of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus antibodies among health care workers in an endemic region. *Int J Infect Dis*.
- Fisher-Hoch, S.P., et al. (1995). Khurshid, Mc Cormick JB. CCHF treated with oral ribavirin. *Lancet*; 396: 472-475.
- Geisbert, T.W. and Jahrling, P.B. (2004). Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med* 10: S110-21.
- Gubler, D.J., Reiter, P., et al. (2001). Climate Variability and Change in the United States: Potential Impacts on Vector- and Rodent-Borne Diseases. *Environ Health Perspect*; 109: 223-233.

- Hoogstraal, H. (1979). The epidemiology of tick-borne CCHF in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 15: 307-417.
- Hewlett, M.J., Pettersson, R.F., et al. (1977). Circular forms of Uukniemi virion RNA: an electron microscopic study. *J Virol* ;21(3)1085-93.
- Karti, S.S., Odabasi, Z., et al. (2004). CCHF in Turkey. *Emerg Infect Dis*; 19: 1379.
- Knowles, S.R., Phillips, E.J., et al. (2003). Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada. *Clin Infect Dis*; 37:1139
- Leblebicioğlu, H. (2010). CCHF in Eurasia. *Int J Antimicrob Agents*;36 Suppl 1:43.
- Leblebicioğlu, H., Bodur, H., et al. (2012). Case Management and Supportive Treatment for Patients with CCHF. *Vector Borne Zoonotic Dis*;12(20):1-7.
- Mardani, M., Jahromi, M.K., et al. (2003). The efficacy of oral ribavirin in the treatment of CCHF in Iran. *Clin Infect Dis*; 36: 1613-8.
- Morikawa, S., Qing, T., et al. (2002). Genetic diversity of the M RNA segment among CCHFV isolates in China. *Virology*; 296: 159.
- Ozkurt, Z., Kiki, I., et al. (2006). CCHF in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 52: 207-15.
- Papa, A., Christova, I., et al. (2004). CCHF in Bulgaria. *Emerg Infect Dis*; 10: 1465.
- Papadopoulos, O. and Koptopoulos, G. (1980). CCHF in Greece: Isolation of the virus from *Rhipicephalus bursa* ticks and a preliminary serological survey. *Zentbl Bakteriol Hyg* 1:189-193
- Paragas, J., Whitehouse, C.A., et al. (2004). A simple assay for determining antiviral activity against CCHF. *Antiviral Res*; 62: 21-25.
- Saijo, M., Tang, Q., Shimayi, B., et al. (2004). Possible horizontal transmission of CCHFV from a mother to her child. *Jpn J Infect Dis*; 57: 55-7.
- Sanchez, A.J., et al. (2002). Characterization of the glycoproteins of CCHFV. *J Virol*;76(14):7263-75.
- Schnittler, H.J. and Feldman, H. (2003). Viral hemorrhagic fever- a vascular disease? *Thromb Haemost*; 89: 967-972.
- Schwarz, T.F., Nsanze, H., et al. (1997). Clinical features of CCHF in the United Arab Emirates. *Infection* 25:364-367

- Seregin, S.V., Samokhvalov, E.I., et al. (2004). Genetic characterization of the M RNA segment of CCHFV strains isolated in Russia and Tajikistan. *Virus Genes*; 28: 187–93.
- Shepherd, A.J., Swanepoel, R., et al. (1986). Comparison of methods for isolation and titration of CCHFV. *J Clin Microbiol*; 24: 654
- Smego, R.A., Sarwari, A.R., et al. (2004). CCHF: Prevention and control limitations in a resource poor country. *Clin Infect Dis*; 38: 1731-5.
- Swanepoel, R., Gill, D.E., et al. (1989). The clinical pathology of CCHF. *Rev Infect Dis*; 11: 794- 800.
- T.C. Sağlık Bakanlığı THSK (2019). Faaliyet Raporu. http://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2016/04/thsk_2019_faaliyet_raporu.pdf
- Tignor, G.H. and Hanham, C.A. (1993). Ribavirin efficacy in an in vivo model of CCH infection. *Antiviral Res*; 22: 309-25.
- Van Eeden, P.J., et al. (1985). A nosocomial outbreak of CCHF at Tygerberg Hospital. Part II. Management of patients. *S Afr Med J* 1985; 68: 718-21.
- Vassilenko, S.M., et al. (1990). Specific intravenous immunoglobulin for CCHF. *Lancet* 335: 791-2.
- Watts, D.M., Ussery, M.A., et al. (1989). Inhibition of CCHF viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg*; 41: 581-5.
- Whitehouse, C.A. (2004). CCHF, *Antiviral Res*, 64: 145-60.
- Whitehouse, C.A. (2007). Risk Groups and Control Measures for CCHF.
- WHO.(2005-2006).CCHF.<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/> (accessed Feb 17, 2006).
- Williams, R.J., et al. (2000). CCHF: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. *Trop Med Int Health*; 5: 99-106.
- Wolfel, R., Paweska, J.T., et al. (2007). Virus detection and monitoring of viral load in CCHFV patients. *Emerg Infect Dis*;13(7):1097-100.
- Zeller, H.G., Cornet, J.P., et al. (1994). Experimental transmission of CCHFV by West African wild ground-feeding birds to *Hyalomma marginatum rufipes* ticks. *Am J Trop Med Hyg* 50:676–681

BÖLÜM 2

DOĞAL ANTIOKSİDANLARIN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Arş. Gör. Nazik Meziyet DİLEK¹, Prof. Dr. Mustafa KARAKAYA²

¹ Selçuk Üniversitesi, Akşehir Kadir Yallagöz Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik, Konya, Türkiye, meziyetteemel@hotmail.com.

Orcid 0000-0003-2506-2067

² Selçuk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Konya, Türkiye, karakayam@hotmail.com, Orcid 0000-0001-6663-9008

GİRİŞ

Antioksidanlar diğer bileşiklerin oksidasyonunu önleyen maddeler olarak tanımlanmaktadır. Oksidasyon için klasik tanımlamalardan biri “bir element veya bileşiğin oksijen ile yaptığı kombinasyon” şeklinde olup oksidasyon kelimesi, 1787 yılında Fransız kimyagerler Guyton de Morveau ve Antoine Lavoisier tarafından Fransızca “oxygene” ve “acide” terimlerinden türetilen “oxider” kelimesinden gelmektedir (Embuscado, 2015).

Antioksidanların oksidanları etkisiz hale getirmek için izledikleri dört yol mevcuttur. Bunlar;

1. Süpürme etkisi (Scavenging): Oksidanları daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirirler. Antioksidan enzimler (superoksit dismutaz-SOD, katalaz-CAT, glutatyon peroksidaz-GP, glutatyon redüktaz, sitokrom-C-oksidad, hidroksiperoksidaz) ve mikromoleküller (β -karoten, A vitamini, C vitamini, E vitamini, tokoferoller, tiol içerenler, glutatyon (GSH), N-asetil sistein, metionin, kaptopril, ubiguinon) bu yolla etkili olurlar.
2. Söndürme etkisi (Quenching): Oksidanlara bir hidrojen aktararak inaktive edilir. Vitaminler, flavanoidler, timetazidin ve mannitol bu şekilde etkili olurlar.
3. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi (Chain Breaking): Hemoglobin, serüloplazmin ve ağır mineraller bu yolla antioksidan özellik gösterirler.

4. Onarma etkisi (Repairing): Oksidatif hasar görmüş biyomolekölü onarırlar (Gökpınar ve ark., 2006).

Genellikle yapısında fenolik bileşen bulunduran antioksidan moleküller, serbest radikal oluşumunu önleyerek veya mevcut radikalleri uzaklaştırarak hücrenin zarar görmesini engellemektedirler (Nagai ve ark., 2005).

Antioksidanların savunma mekanizmaları;

- Radikal metabolit üretiminin önlenmesi,
- Üretilmiş radikallerin temizlenmesi (detoksifikasyon),
- Hücre deformasyonunun onarılması,
- Sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulması,
- Endojen antioksidan kapasitesinin artırılması şeklindedir (Sarıkaya ve ark., 2009).

Bu bölümde doğal kaynaklardan elde edilen antioksidanların çeşitli özellikleri üzerinde durulmuş ve söz konusu bu doğal antioksidan maddelerin insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri verilmeye çalışılmıştır.

1. ANTİOKSİDANLARIN SINIFLANDIRILMASI

Antioksidanlar doğal antioksidanlar ve yapay (sentetik) antioksidanlar olarak sınıflandırılmıştır (Shahidi ve Zhong, 2010). Gıdalarda daha az katkı maddesi kullanımı, temiz içerik ve tüketicilerin doğal ürünleri daha fazla tercih etmesine ek olarak sentetik antioksidanlar ile ilgili güvenlik kaygıları doğal antioksidanlara olan talebi arttırmaktadır. Öte

yandan sentetik antioksidanların insanlar üzerinde olumsuz etkilere sebep olabilmesi ve doğal antioksidanlar gibi sağlık üzerinde faydalı etkilerinin olmaması doğal antioksidanların daha fazla tercih edilmesini sağlamaktadır (Skrede ve ark., 2004; Embuscado, 2015).

Gıdaların hazırlanması ve tüketilmesi sırasında ortaya çıkan en önemli değişikliklerden biri olan oksidasyonun neden olduğu bozulmaları önlemek amacıyla antioksidan maddelerin kullanımı bir gereklilik haline gelmiş olup fenolik bileşikler, askorbik asit, karotenoidler, bazı proteinli bileşikler, Maillard reaksiyonu ürünleri, fosfolipidler ve steroller aynı zamanda gıdalarda bulunan doğal antioksidanlardır (Choe ve Min, 2009). Oksidasyonun zararlarının önlenmesi amacıyla uzun yıllar gıda sektöründe BHA (butilat hidroksianisol), BHT (butilat hidroksitoluen), propil gallat (PG), tersiyer hidroksiquinon (TBHQ) gibi sentetik antioksidanlar ve α - tokoferol asetat, β -karoten ve C vitamini gibi doğal antioksidanlar kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda sentetik antioksidanların sağlık üzerine olumsuz etkilerinin ortaya çıkması ve buna karşılık doğal antioksidanların ise sağlık otoriteleri tarafından güvenilir ürünler olarak açıklanması, günümüzde doğal kaynaklardan elde edilen antioksidanlara ilginin artışına yol açmıştır (Saldır, 2015).

Doğal antioksidan kullanımının birçok avantajı vardır. Bunlar;

- Tüketiciler tarafından kolaylıkla kabul edilirler,
- Güvenli olduğuna inanılır,
- “Kimyasal” değildirler,

- Kullanılan gıda bileşeni GRAS (Generally Recognized As Safe) olarak tanımlandıysa güvenlik testlerine gereksinim duyulmaz.
- Doğal antioksidan kullanımının avantajları olduğu gibi bazı dezavantajları da vardır. Bunlar;
- Saf formda pahalıdırlar,
- Ürün rengini olumsuz yönde etkileyebilirler,
- Ürün tadını olumsuz yönde etkileyebilirler (Pokorny, 1991).

1.1. Doğal Antioksidanlar

İnsan antioksidan sistemi; enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere başlıca iki gruba ayrılmaktadır. Enzimatik antioksidanlar da birincil ve ikincil enzimatik koruyucular olarak sınıflandırılmaktadır. Birincil enzimatik korumalar, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikalleri nötralize eden oldukça önemli üç enzimden oluşmaktadır. Bu enzimler glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz'dır. İkincil enzimatik koruyucular ise; glutatyon redüktaz ve glikoz-6-fosfat dehidrogenazdan oluşmaktadır. Bu iki enzim serbest radikalleri doğrudan nötralize etmez, ancak diğer endojen antioksidanları destekleyici rol oynarlar. Enzimatik olmayan endojen antioksidanlar ise; vitaminler ve türevleri, enzim kofaktörleri (Q10), mineral maddeler, azotlu protein olmayan bileşikler (ürik asit), karotenoidler, fenolik asitler ve peptidler (glutatyon) şeklinde sınıflandırılmışlardır (Carocho ve Ferreira, 2013). A vitamini (retinol), karaciğerde β -karotenin parçalanması ile üretilen bir karotenoiddir. A vitamininin izole edilebilen çok sayıda formu mevcut olup deri, göz ve iç organlar

üzerinde faydalı etkilere sahip olduğu bilinmektedir. A vitamini, yağlar peroksidasyona uğramadan önce peroksil radikalleri ile birleşerek antioksidan aktivite gösterebilmektedirler (Jee ve ark., 2006).

Solunum zinciri ve diğer hücresel metabolizmalarda önemli rol oynayan “Koenzim Q10”, tüm hücre ve membranlarda bulunmaktadır. Koenzim Q10’un lipid peroksil radikallerinin oluşumunu önlediği veya oluşumlarından sonra bu radikalleri nötralize ettiği bildirilmiştir. Koenzim Q10’un bir diğer önemli fonksiyonu ise; E vitaminini yenileyebilme kabiliyetidir (Turunen ve ark., 2004).

Ürik asit, insanlarda pürin nükleotid metabolizmasının son ürünü olup insan gelişimi süresince miktarı artmaya devam etmektedir. Böbrekte filtrasyona uğrayan ürik asidin yaklaşık %90’ının vücut tarafından geri emilmesi, vücutta önemli fonksiyonlara sahip olduğunu göstermektedir. Ürik asitin, hemoglobinin peroksitlerle reaksiyonu sonucu oluşan oxo-hem oksidantların fazla üretilmesini önlediği bilinmektedir. Ayrıca ürik asit, eritrositlerin hücre yıkımını önlemesinin yanı sıra singlet oksijen ve hidroksil radikallerin temizlenmesinde de görev yapmaktadır (Kand’ar ve ark., 2006).

Glutasyon, bir hidrojen atomu veya elektron vererek serbest radikallere karşı hücreyi koruyan bir endojen tripeptiddir. Ayrıca glutasyonun, askorbat gibi diğer antioksidanların yenilenmesinde de oldukça önemli olduğu bildirilmiştir (Steenvoorden ve Henegouwen, 1997).

Endojen antioksidan sistemi; oldukça önemli etkilere sahip olmasına rağmen yeterli değildir. Bu nedenle insanlar, serbest radikal konsantrasyonunu düşük seviyelerde tutmak için diyetleri ile birlikte çeşitli antioksidanları vücutlarına almak durumundadırlar (Pietta, 2000).

Kimyasal adı askorbik asit olan C vitamininin, cilt ve bağ dokularının yapısında yer alan proteinlerin ve kollagenin oluşumu için gerekli olduğu bildirilmiştir. Başta turunçgiller olmak üzere, çeşitli meyve ve sebzelerde bol miktarlarda bulunan C vitamininin, hayvansal gıdalardan sadece süt ve karaciğerde çok düşük konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmiştir (Kalt ve ark.,1999). Askorbik asit antioksidan aktiviteye sahip, gastrointestinal sistemde absorbe edilen ve enzimatik olarak *in vivo* şartlarda birbirine dönüştürülebilen L-askorbik asit ve L-dehidroaskorbik asit adı verilen iki bileşiği içermektedir. Askorbik asitin süperoksit radikal anyonları, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, singlet oksijen ve reaktif nitrojen oksidin temizlenmesinde ve çeşitli hücrel faaliyet bozukluklarının önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (Lehr ve ark., 1995; Barros ve ark., 2011). Askorbik asidin vücutta gereken seviyelerde bulunmaması durumunda ise; kapillar duvarların kırılabilirliği, dişlerin gevşemesi ve çeşitli eklem hastalıkları gibi anormallikler görülebilmektedir (Cemeroğlu, 2009).

E vitamini, 4 tokoferol (α , β , γ ve δ -tokoferol) ve 4 tokotrienol (α , β , γ ve δ -tokotrienol) olmak üzere toplam 8 izoformdan oluşmaktadır. Bu izoformlar arasında α -tokoferol biyolojik sistemlerde en fazla bulunan

ve en aktif formudur (Burton ve Traber, 1990; Can ve ark., 2005). Tokoferol izoformlarının antioksidan aktiviteleri arasında farklar olduğu ve singlet oksijeni süpürme kapasitesi bakımından $\alpha > \beta > \gamma > \delta$ şeklinde sıralanabilecekleri bildirilmiştir (Kazanç, 1997). Alfa tokoferolün ısı ve aside karşı oldukça dayanıklı olmasına karşın, diğer izoformların gıdaların ısıtılması, pişirilmesi ve dondurulması esnasında tahribata uğradıkları bildirilmiştir (Saldır, 2015). E vitamini, plazma, kırmızı hücreler ve dokularda bulunan ve yağda çözünebilen güçlü bir antioksidandır (İşleroğlu ve ark., 2005). Tereyağı, margarin, sıvı yağlar, tavuk, yumurta, kırmızı et, fasülye, tahıllar ve meyve-sebzeler, E vitaminin doğal kaynaklarını oluşturmaktadır (Öz ve Kılıçarslan, 2012).

E vitamini, yapısında bulunan fenolik hidrojeni peroksil radikallerine vererek radikal grup olmasına rağmen oksidatif zincir reaksiyonlarını sürdüremeyen ve aktif olmayan tokoferoksil radikalleri oluşturarak lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve böylece antioksidan özellik göstermiş olur (Burton ve Traber, 1990).

K vitamini yağda çözünebilir yapıda bileşikler olup çok çeşitli hedef proteinlerde, proteine bağlı glutamatların γ -karboksilglutamatlara posttranslasyonel dönüşümü için esansiyel özellik göstermektedir. K_1 ve K_2 olmak üzere iki doğal izoformu olan K vitaminin 1,4-naphthoquinone yapısı antioksidan etki göstermektedir (Vervoort ve ark., 1997).

Flavonoidler; flavonoller, flavanoller, antosiyaninler, izoflavonoidler, flavanonlar ve flavonlar adı verilen alt gruptan oluşan bir

antioksidan grubudur ve tüm alt gruplar difenilpropan ($C_6C_3C_6$) iskelet yapısına sahiptir (Rice-Evans ve ark., 1996; Prochazkova ve ark., 2011). Bitki polifenollerinin en sık karşılaşılan grubunu oluşturan flavonoidler, meyve ve sebzelere renk verirler. Yapılan çalışmalar sonucunda 5000'den fazla sayıda flavonoid tanımlanmış olup flavonoidlerin antioksidan etkilerinin yanı sıra antiviral, antialerjik, antiplatelet, antiinflamatuvar, antitümör ve antikanser etkiler gösterdiği de rapor edilmiştir (Gorinstein ve ark., 2004; Tanwar ve Modgil, 2012). Flavanonlar ve flavonlar, genellikle aynı meyvelerde bulunur ve spesifik enzimlerle bağlantılıdır. Buna karşılık flavonlar ve flavonollerin nadiren birlikte bulunduğu bildirilmektedir. Bu bileşikler yapılarında bulunan fenolik hidroksil gruplarının sayısına ve pozisyonuna bağlı olarak farklı düzeylerde antioksidan aktivite göstermekte olup, indirgeyici ajan, hidrojen verici, singlet oksijen söndürücü, süperoksit radikal süpürücü ve hatta metal bağlayıcı özelliklere sahiptirler (Miller ve Rice-Evans, 1997). Flavonoidlerin ayrıca antioksidan enzimleri aktive etme, α -tokoferol radikalleri (tokoferoksilleri) azaltma, oksidazları inhibe etme, nitrozatif stresi azaltma ve ürik asit ve düşük molekül ağırlıklı moleküllerin seviyesini arttırma gibi fonksiyonları gerçekleştirdiği belirtilmiştir. Kateşin, kateşin-gallat, kuersetin ve kaemferol en önemli flavonoidlerden bazılarıdır (Rice-Evans ve ark., 1996; Prochazkova ve ark., 2011).

Fenolik asitler; hidroksibenzoik ve hidroksisinnamik asitleri içeren bir grup olup bitkilerdeki en basit fenolik bileşenlerdir. Hidroksibenzoik asit, C_6-C_1 fenilmetan yapısına sahip olup bitkisel gıdalarda az

miktarlarda bulunur. Gallik asit ve vanilik asit hidroksibenzoik asitlere örnek olarak verilebilir. Hidroksisinnamik asit ise C₆-C₃ fenilpropan yapısına sahiptir ve bu gruba örnek olarak kafeik asit, ferulik asit, *p*-kumarik asit ve *o*-kumarik asit verilebilir (Yavaşer, 2011). Fenolik asitler hidroksil ve peroksil radikalleri, süperoksit anyonları ve peroksinitritler üzerinde özel etkileri sayesinde şelat oluşturu ve serbest radikal süpürücü gibi antioksidan aktiviteye sahiptirler (Majsood ve Benjakul, 2010; Krimmel ve ark., 2010; Terpinc ve ark., 2011).

Karotenoidler yalnızca bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenebilen doğal pigmentlerdir. Bu bileşikler, likopen ve β-karoten gibi spesifik son grup içeren karotenler olarak bilinen "karotenoid hidrokarbonlar" ve zeaksantin, lütein gibi ksantofiller olarak bilinen "oksijenlenmiş karotenoidler" olarak iki geniş gruba ayrılmaktadırlar (Paiva ve Russell, 1999). Karotenoidlerin yapısı oldukça kompleks olup sekiz tane beş karbonlu izoprenoid içeren 40 C'lu polienlerdir (Çöllü, 2007). β-karoten, α-karoten, likopen, lütein ve β-kriptoksantin, gıdalarda bulunan en önemli karotenoidler olarak bildirilmişlerdir (Can ve ark., 2005).

Hayvanlarda yalnızca iz miktarlarda bulunan mineraller, metabolizmada önemli rol oynamaktadır. Antioksidan aktivite sözü konusu olduğunda en önemli minerallerin selenyum ve çinko olduğu, selenyumun insan vücudunda organik (selenosistein ve selenometionin) ve inorganik (selenite) yapıda bulunduğu bildirilmiştir. Selenyum serbest radikaller üzerinde doğrudan etki

göstermemekle birlikte çoğu antioksidan enzimin (metalloenzymes, glutatyon peroksidaz, tioredoksin redüktaz) aktivite gösterebilmesi için vazgeçilmez bir unsur olarak görev yapmaktadır (Tabassum ve ark., 2010). Çinko ise; metabolizmada birçok patway için elzem olan bir mineral olup serbest radikaller üzerine doğrudan etki edememesine karşın, serbest radikal oluşumunu engellediği için önem arz etmektedir. Çinko ayrıca NADPH oksidaz enzimini inhibe eder, hidroksil radikalleri süpürücü özellikte olan metallothionein üretimini teşvik eder ve hücre duvarı yapısında bakır ile bağ yaparak hidroksil radikallerin üretimini azaltır (Prasad ve ark., 2004).

1.2. Prooksidanlar

Prooksidanlar, genellikle antioksidan sistemi inhibe ederek veya reaktif maddelerin oluşumu vasıtasıyla oksidatif stresi teşvik eden kimyasallar olarak tanımlanmakta olup serbest radikallerin prooksidanlar olduğu düşünülmektedir (Puglia ve Powell, 1984). Aynı zamanda antioksidanların da şaşırtıcı bir şekilde prooksidan davranışlara sahip olabileceği bildirilmiştir (Carocho ve Ferreira, 2013).

Güçlü bir antioksidan olan C vitamininin de bir prooksidan olabileceği düşünülmektedir. C vitamini, demir (Fe) ve bakır (Cu) ile bileşik yaptığında (Fe^{+3} Fe^{+2} , ye, Cu^{+3} Cu^{+2} , ye indirgendiğinde) hidrojen peroksit, hidroksil radikallere indirgenir (Duarte ve Lunec, 2005).

α -tokoferol güçlü bir antioksidan olup antioksidan mekanizması sebebiyle yüksek konsantrasyonlarda prooksidan özellik gösterebilmektedir (Cillard ve ark., 1980).

Karotenoidler (Young ve Lowe, 2001), flavonoidler (Galati ve O'Brien, 2004) ve fenolik asitlerin (Yordi ve ark., 2012) belirli şartlar altında prooksidan özellik gösteren diğer bileşikler olduğu bildirilmiştir.

1.3. Yapay Antioksidanlar

Doğal antioksidanlarla kıyaslandığında standart bir antioksidan aktivite sağlamak ve gıdalarda kullanmak amacıyla yapay (sentetik) antioksidanlar geliştirilmiştir. Bu saf bileşikler, ilave edildikleri gıdanın raf ömrünü uzatmalarının yanı sıra çeşitli işlemlere ve koşullara karşı dayanıklı olmaları sebebiyle gıdalara ilave edilmektedirler. Günümüzde neredeyse tüm işlenmiş gıdalar, yapay antioksidanları içermektedir. Yapay antioksidanların güvenli oldukları bildirilmiş olmasına karşın bu konuda yapılan bazı çalışmalarda bu durumun aksi iddia edilmiştir (Carocho ve Ferreira, 2013; Silva ve Lidon, 2016).

En yaygın kullanılan yapay antioksidanlar butillenmiş hidroksi anisol (BHA), butillenmiş hidroksi toluen (BHT) ve üçüncü dereceden butillenmiş hidroksikinon (TBHQ)'dur (Türkoğlu ve ark., 2006).

BHA; 2-terciyer-bütül-4-hidroksianisol ve 3-terciyer-butül-4-hidroksianisol karışımı olup beyaz katı bir yapıya sahip, hem hayvansal hem de bitkisel yağlarda çözünebilen buna karşılık suda

çok az çözünen bir antioksidandır. Yapısında bulunan hidroksil grubuna karşı orto veya meta pozisyonunda yer alan tersiyer bütül grup nedeni ile BHA'ya "engelleyici fenol" adı verildiği bildirilmektedir. BHA'nın yapısında bulunan bu tersiyer bütül grubunun, fenolik yapının antioksidatif aktivitesi ile girişim yaptığı ve bunun sonucunda da BHA'nın bitkisel yağlarda etkisinin nispeten az olduğu ileri sürülmüştür (Anonim, 2014).

BHT; erime noktası 70°C olan, oda sıcaklığında katı formda bulunan ve hayvansal ve bitkisel yağlarda çözünebilmesine karşın suda çok az çözünme özelliğine sahip bir maddedir. BHT'nin kullanım alanları gıda, hayvan yemleri, petrol ürünleri, sentetik kauçuklar, plastikler, hayvansal ve bitkisel yağlar ve sabunlar olarak sıralanabilmektedir (Pardee, 1944; Chang ve Maurey, 1985).

2011 ve 2012 yıllarında EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi) tarafından BHT ve BHA hakkında mevcut tüm bilgiler tekrar değerlendirilmiş ve yapılan çalışmalar sonucunda günlük kabul edilebilir alım miktarları BHT ve BHA için sırasıyla 0.25 mg/kg ve 1.0 mg/kg olarak revize edilmiştir (Anonim, 2011; Anonim, 2012).

TBHQ; hayvansal gıdalarda renk, tat, besleyici değer ve tazeliğin stabilize edilmesini ve korunmasını sağlamaktadır. EFSA bu antioksidanın insan sağlığı üzerinde karsinojenik etkisi olduğuna dair bilimsel kanıt olmadığını ve günlük kabul edilebilir alım miktarının 0.7 mg/kg olduğunu bildirmiştir (Anonim, 2004).

Oktil gallat; kullanımının güvenli olduğu düşünölen bir diğer gıda katkı maddesidir. Oktil gallat, tüketildikten sonra birçok bitkide bulunan ve insan sağlığı açısından tehlike oluşturmeyan gallik asit ve oktanola hidrolize olmaktadır (Joung ve ark., 2004).

Nortohydroguatiareic asit (NDGA) gıdalarda kullanılan antioksidan olmasına karşın, kemirgenlerde böbrek kistik hastalığına neden olduğu bilinmektedir (Evan ve Gardner, 1979).

2. DOĞAL ANTIOKSİDANLARIN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Birçok epidemiyolojik çalışma sonucunda, ölçölü miktarlarda kırmızı şarap tüketiminin, koroner kalp hastalığından kaynaklanabilecek ölümleri azaltabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir. Bu durum üzümde bulunan fenoliklere özellikle de mevcut antosiyaninlere atfedilmektedir (Rimon ve ark., 1991; Frankel ve ark., 1993; Graziano ve ark., 1993; Kanner ve ark., 1994; Klatsky, 1994). Risk faktörünün azaltılmasından sorumlu mekanizmaların; trombositlerin pıhtılaşabilirliğinin azaltılması, HDL kolesterolün yükselmesi, lipoprotein oksidasyonunun inhibe edilmesi, serbest radikallerin temizlenmesi ve eicosanoid metabolizmasının düzenlenmesi şeklinde olduğu bildirilmiştir (Elwood ve ark., 1991; Renaud ve ark., 1992; Esterbauer ve ark., 1992; Graziano ve ark., 1993; Klatsky, 1994; Mazza, 2007).

Rusya, Japonya ve Çin’de geleneksel bir ilaç olan hanımelinin (*Lonicera caerulea*), serum kolesterolü ve triaçilgliserol seviyelerini düşürdüğü belirlenmiştir. Bu nedenle, alkole bağlı olmayan yağlanmış karaciğer hastalığı, obezite ve hiperlipidemiye karşı sağlıklı bir fonksiyonel gıda ve farmakolojik ajan olabileceği bildirilmiştir. Kim ve ark. (2018), aşırı yağlı rasyonla beslenen fareler üzerinde yaptıkları çalışmada; 84 gün boyunca hanımeli uygulamasının alkole bağlı olmayan yağlanmış karaciğer hastalığı ve obeziteyi önemli düzeyde engellediğini bulmuşlardır. Sonuçta; hanımelinin bu hastalıkların tedavisinde fonksiyonel gıda veya ilaç olarak kullanılabilceği bildirilmiştir.

%70 kakao içeren 2 g bitter çikolata veya 2 g sütlü çikolata, 6 ay boyunca 84 gönüllü katılımcıya tükettirilmiş ve sonuçta bitter çikolatadaki kakaodan gelen flavonoidlerin önemli düzeyde DNA hasarını önlediği ve hücrelerin çekirdek sağlamlığını geliştirdiği bildirilmiştir. Bu etkinin, bitter çikolatanın hücresel stresi azaltan antioksidan kapasitesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. 6 ay boyunca günlük %70 kakao içeren 2 g bitter çikolata tüketiminin kanda toplam kolesterol, trigliserid ve LDL-kolesterol seviyeleri gibi biyokimyasal parametreleri ve bel çevresi gibi antropometrik ölçümleri iyileştirdiği de belirtilmiştir (Leyva-Soto ve ark., 2018).

Bir diğer çalışmada antioksidan takviyesi içeren veya içermeyen Akdeniz tipi beslenmenin, obez ve alkole bağlı olmayan yağlanmış karaciğer hastalığına sahip 50 birey üzerinde etkileri araştırılmıştır. Antioksidan takviyesi içeren veya içermeyen Akdeniz tipi

beslenmenin antropometrik parametreleri ve lipid profili iyileştirdiği, karaciğer yağlanması ve sertliğini ise azalttığı bildirilmiştir. Antioksidan takviyeli diyetle beslenen hastalar antioksidan içermeyen diyetle beslenenlerle karşılaştırıldığında, insülin hassasiyetlerindeki istatistik olarak önemli gelişmenin yanı sıra antropometrik parametrelerindeki düşüşün daha tutarlı olduğu gözlenmiştir. Sonuçta; obez ve alkole bağlı olmayan yağlanmış karaciğer hastalığı olan hastalarda, antioksidan takviyesinin faydalı olduğu rapor edilmiştir (Abenavoli ve ark., 2017).

Benchekroun ve ark. (2016); Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere, ferulik asit veya lipoik asit-tacrine-melatonin hibritler içeren çoklu bileşen sentezlemişlerdir. Sonuçta elde edilen bileşenin, mükemmel antioksidan özellik, güçlü kolinesteraz inhibitör aktivitesi, tacrine ile kıyaslandığında karaciğere daha az zarar verme ve en iyi sinir hücresi koruyucu kapasite gibi özellikler gösteren geçirgen bir ajan olarak umut verici olduğu bildirilmiştir.

Song ve ark. (2018), 131 günlük doğan kuzular üzerinde yaptıkları çalışmalarında, erken doğum nedeni ile solunum yetersizliği için gerekli olan mekanik ventilasyonun diyafram üzerindeki olumsuz etkilerinin, A vitamini takviyesi ile ortadan kaldırıldığını bildirmişlerdir.

Keçiboynuzu ekstraktı ve keçiboynuzu ürünlerinin içerdiği polifenoller sayesinde insan sağlığı üzerinde olumlu etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Rtibi ve ark., 2017a).

Silanikove ve ark. (2006), memeli hayvanlar keçiboynuzundan zengin rasyonla beslendiğinde normal kan kolesterol seviyelerinin hipokolesterolemi seviyelerine düştüğü, tanin bakımından zengin keçiboynuzu posası tüketiminin insanlarda substrat kullanımını etkileyen oreksijenik (iştah artırıcı) bir hormon olan asetillenmiş ghrelin (açlık hormonu) hormonunun, trigliseridlerin ve esterleşmemiş yağ asitlerinin tokluk yanıtını azalttığı ve bazal metabolizma seviyesinin ölçümünde kullanılan bir sayı olan, solunum sayısını değiştirdiği ve böylece keçiboynuzu posasının vücut ağırlığı üzerinde faydalı etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır.

Keçiboynuzunun içerdiği polifenoller sayesinde, mide mukozasını akut mide mukozal zarardan koruduğu ve kronik mide ülseri hastalığında iyileşmeye yardımcı olduğu bildirilmiştir (Rtibi ve ark., 2015). Flavanoidler, gallotaninler ve diğer polifenollerin; *Diyabetis mellitus* üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu ve bu nedenle keçiboynuzunun iyi bir kaynak olabileceği bildirilmiştir (Gupta ve ark., 2015; Hasan ve ark., 2016). Diyabetik tavşanlarda; olgunlaşmamış keçiboynuzu tüketiminin, biyokimyasal profilde ve kan glikozunda önemli düzeyde azalmaya neden olduğu görülmüştür (Rtibi ve ark., 2017b).

SONUÇ

Gıdalarda kalite kayıplarına ve ekonomik zararlara sebep olması nedeniyle oksidatif ve mikrobiyal bozulmalar oldukça büyük önem taşımaktadır. Başta oksidasyona yatkın gıdalar olmak üzere birçok gıdanın üretim sürecinde bu olumsuzlukları önlemek veya geciktirmek amacıyla BHA, BHT gibi sentetik katkı maddeleri kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda tüketicilerin söz konusu sentetik katkı maddelerinin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin farkına varması ile doğal kaynaklardan elde edilen katkı maddelerinin kullanımı ve bu maddeler üzerinde yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Bu çalışmada; doğal kaynaklardan elde edilen antioksidan maddelerin çeşitli özellikleri ve insan sağlığı üzerine olumlu etkileri üzerinde durulmuştur. Yapılan literatür çalışmaları sonucunda, sentetik katkı maddeleri kullanımının tamamen önlenmesi, oksidasyonun engellenmesi veya geciktirilmesi amacıyla doğal ürünlerin kullanımının yaygınlaştırılması için daha fazla bilimsel çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abenavoli, L., Greco, M., Milic, N., Accattato, F., Foti, D., Gulletta, E., Luzza, F., 2017, Effect of mediterranean diet and antioxidant formulation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized study, *Nutrients*, 9, 870.
- Anonim, 2004. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the commission related to tertiary-butylhydroquinone (TBHQ). EFSA J. 84, 1–50. Available from: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/84.pdf>>.
- Anonim, 2011. Panel on food additives and nutrient sources added to food (ANS); Scientific opinion on the reevaluation of butylated hydroxyanisole–BHA (E 320) as a food additive. EFSA J. 9(10), 2392. doi: 10.2903/j.efsa.2011.2392. Available from: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2392.pdf>>.
- Anonim, 2012. Panel on food additives and nutrient sources added to food (ANS); Scientific opinion on the reevaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive. EFSA J. 10(3), 2588. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2588. Available from: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2588.pdf>>.
- Anonim, 2014, “<http://www.kimyaevi.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF679A66406202CCB0B91ED266899D29A1>.”
- Barros, A.I.R.N.A., Nunes, F.M., Gonçalves, B., Bennett, R.N., Silva, A.P., 2011. Effect of cooking on total vitamin C contents and antioxidant activity of sweet chestnuts (*Castanea sativa* Mill.). *Food Chem.* 128, 165–172.
- Benchekroun, M., Romero, A., Egea, J., Leon, R., Michalska, P., Buendia, I., Jimeno, M., L., Jun, D., Janockova, J., Sepsova, V., Soukup, O., Bautista-Aguilera, O., M., Refouvelet, B., Ouari, O., Marco-Contelles, J., Ismaili, L., 2016, The antioxidant additive approach for alzheimer’s disease therapy: new ferulic (lipoic) acid plus melatonin modified tacrines as cholinesterases inhibitors, direct antioxidants, and nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 activators, *Journal of Medicinal Chemistry*, 59, 9967-9973.
- Burton, G.W., Traber, M.G., 1990. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annu. Rev. Nutr.* 10, 357–382.

- Can A., Özçelik B., Güneş G., 2005, Meyve sebzelerin antioksidan kapasiteleri”, *GAP IV. Tarım Kongresi Bildirileri*.
- Carocho, M., Ferreira, I., C., F., R., 2013, A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives, *Food and Chemical Toxicology*, 51, 15-25.
- Chang, S. S., and Maurey, J. R., 1985, Solubilities of BHT in various solvents, *Journal of Chemical and Engineering Data*, 30(4).
- Cillard, J., Cillard, P., Cormier, M., Girre, L., 1980. a-Tocopherol prooxidants effect in aqueous media: increased autoxidation rate of linoleic acid. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 57, 252–255.
- Cemeroğlu, B., 2009, Meyve ve sebze işleme teknolojisi, 1.cilt, 3.baskı: *Gıda Teknolojisi Dergisi Yayınları Bizim Grup Basım Evi*, 38, Ankara.
- Choe, E., Min, D., B., 2009, Mechanisms of antioxidants in the oxidation of foods, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 8, 345–358.
- Çöllü, Z., 2007, *Urtica pilulifera* L. bitkisinin antioksidant aktivitesinin araştırılması, *Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Samsun.
- Duarte, T.L., Lunec, J., 2005. Review: when is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radic. Res.* 39, 671–686.
- Elwood, P., C., Renaud, S., Sharp, D., S., Beswick, A., D., O’Brien, J., R., Yarnell, J., W., G., 1991, Ischemic heart disease and platelet aggregation, *Circulation*, 83:38-44.
- Embuscado, M., E., 2015, Spices and herbs: Natural sources of antioxidants-a mini review, *Journal of Functional Foods*, 18, 811-819.
- Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H., Jurgens, G., 1992, The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL, *Free Radic Biol Med.*, 13:341-390.
- Evan, A.P., Gardner, K.D., 1979. Nephron obstruction in nordihydroguaiaretic acidinduced renal cystic disease. *Kidney Int.* 15, 7–19.

- Frankel, E., N., Kanner, J., Kinsella, J., E., 1993, Inhibition in vitro of oxidation of human low density lipoproteins by phenolic substances in wine, *Lancet*, 341: 454-457.
- Galati, G., O'Brien, P.J., 2004. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic. Biol. Med.* 37, 287–303.
- Gorinstein, S., Cvikrova, M., Machackova, I., Haruenkit, R, Park, Y.S., Jung, S.T, Yamamoto, K., Ayala, A.L.M., Katrich, E., Trakhtenberg, S., 2004, Characterization of antiozidant compounds in Jaffa sweeties and white grapefruits, *Food Chemistry*, 84, 503-504.
- Gökpınar, Ş., Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T., Durmaz, Y., 2006, Algal antioksidanlar, *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, 23, 85-89.
- Graziano, J., M., Buring, J., E., Breslow, J., L., 1993, Moderate alcohol intake: increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions and decreased risk of myocardial infarction, *N Engl J Med.*, 329:1829-34.
- Gupta, A., Singh, S., Yadav, A., 2015, Pharmacological evaluation of antidiabetic activity of *Urginea indica* in laboratory animals, *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 5(2), 63- 68 .
- Hasan, M., Mohieldein, A., 2016, In vivo evaluation of anti diabetic, hypolipidemic, antioxidative activities of Saudi date seed extract on streptozotocin induced diabetic rats, *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10 (3), FF06.
- İşleröğlü, H.,Yıldırım, Z., Yıldırım, M., 2005, Fonksiyonel bir gıda olarak keten tohumu”, *GOÜ. Ziraat Fakültesi Dergisi*, 22 (2).
- Jee, J., Lim, S., Park, J., Kim, C., 2006. Stabilization of all-trans retinol by loading lipophilic antioxidants in solid lipid nanoparticles. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 63, 134–139.
- Joung, T., Nihei, K., Kubo, I., 2004. Lipoxygenase inhibitory activity of octyl gallate. *J. Agric. Food Chem.* 52, 3177–3181.

- Kalt, W., Forney, C. F., Martin, A. and Prior, R. L., 1999, Antioxidant capacity, Vitamin C, phenolics, and anthocyanins after fresh storage of small fruits, *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 47.
- Kand'ár, R., Z'áková, P., Muz'áková, V., 2006. Monitoring of antioxidant properties of uric acid in humans for a consideration measuring of levels of allantoin in plasma by liquid chromatography. *Clin. Chim. Acta* 365, 249–256.
- Kanner, J., Frankel, E., Granit, R., German, B., Kinsella, J., E., 1994, Natural antioxidants in grapes and wines, *J Agric Food Chem.*, 42:64-9.
- Kazanç, M., B., 1997, Antioksidan vitaminler, *Sendrom*, 14-22.
- Kim, J., W., Lee, Y., S., Seol, D., J., Cho, I., J., Ku, S., K., Choi, J., S., Lee, H., J., 2018, Anti-obesity and fatty liver-preventing activities of *Lonicera caerulea* in high-fat diet-fed mice, *International Journal of Molecular Medicine*.
- Krimmel, B., Swoboda, F., Solar, S., Reznicek, G., 2010. OH-radical induced degradation of hydroxybenzoic- and hydroxycinnamic acids and formation of aromatic products – a gamma radiolysis study. *Radiat. Phys. Chem.* 79, 1247– 1254.
- Klatsky, A., L., 1994, Epidemiology of coronary heart disease-influence of alcohol, *Alcohol Clin Exp Res.*, 18:88-96.
- Lehr, H. A., Frei, B., Olofsson, A. M., Carew, T. E. and Arfors, K. E., 1995, Protection from oxidized LDL-induced leukocyte adhesion to microvascular and macrovascular endothelium in vivo by vitamin C but not Vitamin E, *Circulation*, 91.
- Leyva-Soto, A., Chavez-Santoscoy, R., A., Lara- Jacobo, L., R., Chavez- Santoscoy, A., V., Gonzalez-Cobian, L., N., 2018, Daily consumption of chocolate rich in flavonoids decreases cellular genotoxicity and improves biochemical parameters of lipid and glucose metabolism, *Molecules*, 23, 2220.
- Majsood, S., Benjakul, S., 2010, Comparative studies of four different phenolic compounds on in vitro antioxidative activity and the preventive effect on lipid oxidation of fish oil emulsion and fish mince, *Food Chemistry*, 119, 123-132.

- Mazza, G., 2007, Anthocyanins and heart health, *Ann Ist Super Sanita*, 43(4), 369-374.
- Miller, N., J., Rice-Evans, C., A., 1997, The relative contributions of ascorbic acid and phenolic antioxidants to the total antioxidant activity of orange and apple fruit juices and blackcurrant drink, *Food Chemistry*, 60, 331-337.
- Nagai, T., Myoda, T., Nagashima, T., 2005, Antioxidative activities of water extract and ethanol extract from field horsetail (tsukushi) *Equisetum arvense*, *Food Chemistry*, 91.
- Öz, Ş., G., Kılıçarslan, A., 2012, Vitaminlerin yaşamımızdaki yeri nedir, Ne olmalıdır?”, *İç Hastalıkları Dergisi*, 19.
- Paiva, S.A.R., Russell, R.M., 1999. b-Carotene and other carotenoids as antioxidants. *J. Am. Coll. Nutr.* 18, 426–433.
- Pardee, W.A., Weinrich, W., 1944, Physical properties of alkylated phenols, *Ind. Eng. Chem.*, 36.
- Pietta, P., 2000. Flavonoids as antioxidants. *J. Nat. Prod.* 63, 1035–1042.
- Pokorny, J. 1991. Introduction. Antioxidants in Food, Practical Applications. Edited by J. Pokorny, N. Yanislhlieva, and M. Gordon. Woodhead Publishing Ltd., Cambridge, England.
- Prasad, A.S., Bao, B., Beck, F.W.J., Kuck, O., Sarkar, F.H., 2004. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic. Biol. Med.* 37, 1182–1190.
- Procházková, D., Boušová, I., Wilhelmová, N., 2011. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia* 82, 513–523.
- Puglia, C.D., Powell, S.R., 1984. Inhibition of cellular antioxidants: a possible mechanism of toxic cell injury. *Environ. Health Persp.* 57, 307–311
- Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Paganga, G., 1996. Structure–antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med.* 20, 933– 956.
- Renaud, S., C., Beswick, A., D., Fehily, A., M., Sharp, D., S., Elwood, P., C., 1992, Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly prospective heart disease study, *Am J Clin Nutr.*, 55:1012-1017.

- Rimon, E., B., Giovanucci, E., L., Willett, W., C., 1991, Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men, *Lancet*, 338:464-468.
- Rtibi, K., Jabri, M. A., Selmi, S., Souli, A., Sebai, H., El-Benna, J., Marzouki, L., 2015, Gastroprotective effect of carob (*Ceratonia siliqua* L.) against ethanol-induced oxidative stress in rat, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15 (1), 292.
- Rtibi, K., Selmi, S., Grami, D., Amri, M., Eto, B., El-Benna, J., Marzouki, L., 2017a, Chemical constituents and pharmacological actions of carob pods and leaves (*Ceratonia siliqua* L.) on the gastrointestinal tract: A review, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 93, 522- 528 .
- Rtibi, K., Selmi, S., Grami, D., Saidani, K., Sebai, H., Amri, M., Marzouki, L., 2017b. *Ceratonia siliqua* L. (immature carob bean) inhibits intestinal glucose absorption, improves glucose tolerance and protects against alloxan-induced diabetes in rat, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(8), 2664-2670.
- Saldır, Y., 2015, Bazı mantarların antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinin araştırılması, *Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Denizli.
- Sarıkaya, A. O., Ulusoy, E., Öztürk, N., Tuncel, M., Kolaylı, S., 2009, Antioxidant activity and phenolic acid content and chestnut honey and propolis, *Journal of Food Biochemistry*, 33.
- Shahidi, F., Zhong, Y., 2010, Novel antioxidants in food preservation and health promotion, *European Journal of Lipid Science and Technology*, 112, 930–940.
- Silanikove, N., Landau, S., Or, D., Kababya, D., Bruckental, I., Nitsan, Z., 2006, Analytical approach and effects of condensed tannins in carob pods (*Ceratonia siliqua*) on feed intake, digestive and metabolic responses of kids. *Livestock Science*, 99(1), 29- 38.

- Silva, M., M., Lidon, F., C., 2016, An overview on applications and side effects of antioxidant food additives, *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 28 (12), 823-832.
- Skrede, G., Bryhn Larsen, V., Aaby, K., Skivik Jorgensen, A., Birkeland, S., E., 2004, Antioxidative properties of commercial fruit preparations and stability of bilberry and black currant extracts in milk products, *Journal of Food Science*, 69, 351-356.
- Song, Y., Dahl, M., J., Leavitt, W., Alvord, J., Bradford, C., Y., Albertine, K., H., Pillow, J., 2018, Vitamin a protects the preterm lamb diaphragm against adverse effects of mechanical ventilation, *Frontiers in Physiology*, 9, 1119.
- Steenvoorden, D.P.T., Henegouwen, G.M.J.B., 1997. The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection. *J. Photochem. Photobiol.*, B 41, 1–10
- Tabassum, A., Bristow, R.G., Venkateswaran, V., 2010. Ingestion of selenium and other antioxidants during prostate cancer radiotherapy: a good thing? *Cancer Treat. Rev.* 36, 230–234.
- Tanwar, B., Modgil, R., 2012, Flavonoids: Dietary occurrence and health benefits, *Spatula DD*. 2(1).
- Terpinc, P., Polak, T., Šegatin, N., Hanzlowsky, A., Ulrih, N.P., Abramovic ˇ, H., 2011. Antioxidant properties of 4-vinyl derivatives of hydroxycinnamic acids. *Food Chem.* 128, 62–68.
- Turunen, M., Olsson, J., Dallner, G., 2004. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim. Biophys. Acta* 1660, 171–199.
- Türkoğlu A., Duru M.E., Mercan N., Kıvrak İ., Gezer K., 2006, Antioxidant and antimicrobial activities of *Laetiporus sulphureus* (Bull.) Murrill, *Food Chemistry*, 101, (1).
- Vervoort, L.M.T., Rondan, J.E., Thijssen, H.H.W., 1997. The potent antioxidant activity of the vitamin K cycle in microsomal lipid peroxidation. *Biochem. Pharmacol.* 54, 871–876

- Yavaşer, R., 2011, Doğal ve sentetik antioksidan bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin karşılaştırılması, *Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Adana.
- Yordi, E.G., Pérez, E.M., Matos, M.J., Villares, E.U., 2012. Antioxidant and prooxidant effects of polyphenolic compounds and structure–activity relationship evidence. In: Jaouad Bouayed, Torsten Bohn (Ed.), *Nutrition, Well-Being and Health*. ISBN: 978-953-51-0125-3, InTech.
- Young, A.J., Lowe, G.M., 2001. Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Arch. Biochem. Biophys.* 382, 20–27.

BÖLÜM 3
GÜNCEL DOĞAL POLİMER SENTEZİ
YAKLAŞIMLARI: BİYOPOLİMER ÜRETİMİNDE
MANTARLARIN KULLANIMI

Doç. Dr. Ülküye Dudu GÜL¹

¹Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Bilecik, Türkiye.
ulkuyedudugul@gmail.com, ulkuyedudu.gul@bilecik.edu.tr
<https://orcid.org/0000-0001-6443-1633>

GİRİŞ

Polimerler sahip oldukları bazı özellikler dolayısıyla avantajlıdır ve yaygın kullanım alanına sahiptirler. Avantaj sağlayan bu özellikler ise düşük maliyetli olma, kolay işlenebilme, istenilen özellikte sentezlenebilme ve hafif olma şeklinde listelenebilmektedir. Bu avantajlar sayesinde polimerler, endüstride birçok kullanım alanı bulmuştur ve bu alanlar gün geçtikçe artmaktadır (Board, 2012). Tüm dünya genelinde yaklaşık 140×10^6 ton sentetik polimer üretilmektedir. Öte yandan bu sentetik polimerlerin hem kararlılıkları hem de biyolojik bozunmaları oldukça sınırlıdır ve dolayısıyla çevre kirliliğine neden olmaktadır. Sentetik polimerlerin bu olumsuz etkilerinden dolayı günümüzde artık doğa ile uyumlu biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerin üretimine ilgi artmıştır. Öte yandan yüksek kullanım potansiyeli ve özelliklerine rağmen endüstriyel polimerler doğal süreçlerle yok edilemediği için kirlilik unsuru olmakta ve bunların bertarafı için maliyeti yüksek işlemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenlerden dolayı petrol kaynakları gibi tükenir kaynaklardan elde edilebilen, polimer sektöründe süreklilik ve çevre uyumu gösterebilen yeni arayışlar ortaya çıkmıştır.

Endüstriyel polimerlerin tükenir kaynaklardan elde edilebilmesi ve bertarafının zor olması gibi dezavantajlarından dolayı biyopolimerler başta ambalaj sektörü olmak üzere birçok alanda alternatif materyal olarak ön plana çıkmıştır (Armentano ve ark., 2013). Biyopolimerler sürdürülebilir ve doğal kaynaklardan elde edilebilmelerinin yanı sıra mekanik ve termal özellikleri sayesinde endüstriyel polimerlerin

taşıdığı özelliklere eşdeğer özelliklerdedir. Bu özelliklerinden dolayı biyopolimerlerin ilerleyen yıllarda polimer endüstrisinde önemli bir yere sahip olacağı öngörülmektedir. Kitosan ve kitin biyopolimerlerinin en önemli türevlerinden birisi olarak teknolojik ve ticari büyük öneme sahiptir. Antibakteriyel, biyoyumlu ve biyobozunur olması gibi biyolojik özelliklerinin yanında iyi bir absorbent olması gibi özellikleri sebebiyle sayısız alanda kullanılabilir.

Önemli biyopolimerler olan kitin ve kitosana olan ilgi bunların biyoilaç, tarım, gıda ve tekstil edüstrisi gibi çok çeşitli alanlarda kullanım potansiyeline sahip olmasından dolayı çok daha fazladır. Bunlara ilaveten kitin ve kitosanın toksik olmaması ve biyolojik olarak kolayca parçalanabilmesi onların biyopolimer olarak üretimine olan ilginin artışına katkı da bulunmaktadır (Islam ve ark., 2017). Tarihsel olarak mukopolisakkaritlerde bol miktarda bulunan kitin ilk defa 1811 yılında Braconnot tarafından mantarların hücre duvarından izole edilmiştir. Braconnot'un izole ettiği ve 'Fungine' adını verdiği bu madde daha sonra 1823'te Odier tarafından 'Kitin' olarak adlandırılmıştır (Odier, 1823). Kabukluların temel kabuk bileşenini oluşturan kitin böcek ve yumuşakçaların dış iskeletini de oluşturmakla beraber bazı mantar türlerinin hücre duvar yapısında bulunmaktadır (Yeul ve Rayalu, 2013; Bhuiyan ve ark., 2014).

Kitosan ise ilk olarak 1859 yılında Rouget tarafından keşfedilmiştir (Novak ve ark., 2003). Kitosan keşfinden hemen sonra çok yönlü biyolojik, kimyasal ve fiziksel özelliklerinin olması ve bir çok

uygulamada kullanılabilir olması gibi özellikleri nedeniyle bir çok çalışmanın odak noktasında yerini almıştır (Bhuiyan ve ark., 2014). Kitosan birçok mantar türünde bulunmasına rağmen daha çok kitinin deasetilasyonu ile elde edilmektedir.

Başlangıçta kitin ve kitosan karides ve yengeç kabuklarının atıklarından elde edilmekteydi. Mantar hücre duvarında doğal olarak bulunan kitin ve kitosanda alarjenik maddelerin bulunmaması ve daha az atık üretimi söz konusu olması gibi nedenlerden dolayı mantar kökenli kitin ve kitosan üretimi üzerine daha fazla araştırma yapılmasına ve bunların biyoteknolojik uygulamalarda kullanılmasına olanak sağlamıştır (Chien ve ark., 2016). Dahada önemlisi, mantar kitin ve kitosan mevsimsel olmayan ve daha kararlı bir hammadde kaynağı olma özelliklerine sahiptir.

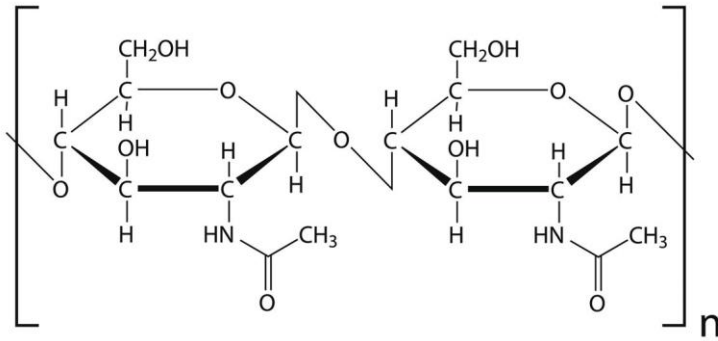
Bu kitap bölümünde mantarlar kullanılarak kitin ve kitosan üretimi ve biyosentezi etkileyen faktörler incelenecektir. Ayrıca, mantarlardan elde edilen kitin ve kitosanın kullanıldığı biyoteknolojik uygulamalara da örnekler verilecektir.

1. KİTİN VE KİTOSAN

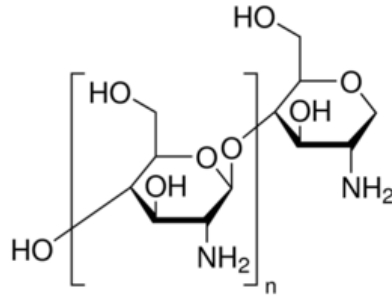
Kitin; 2-asetamido-2-deoksi- β -D-glukoz monomerlerinin β -(1,4) bağı ile birbirine bağlanmasından oluşmuş bir biyopolimerdir (Şekil 1). Doğada selülozdan sonra en çok bulunan ikinci yenilenebilir biyopolimer olarak kabul edilen kitin mukopolisakkarit yapısındadır. Doğal olarak 100 milyar tondan daha fazla kitin sentezlendiği bildirilmiştir (Tharanathan ve Kittur, 2003). Biyosferde yaklaşık 10 G

ton (1013 kg) kitin bulunduğu da rapor edilmiştir (Synowiecki ve Al-Khateeb, 2003). Kitinin enzimatik olarak doğal sentezi üridindifosfat-N-asetil-D-glukozaminden kitodekstrin alıcısına bir N-GlcNAc glikozilin transferi ile gerçekleşmektedir (Sitanggang ve ark., 2012).

Doğal bir polimer olan kitosan kitinin deasetillenmiş formu olup, [poli[β -(1,4)-2-amino-2-deoksi-D-glukoz]], N-asetilglukoz amin ve glukozamin birimlerinin β -(1,4) bağları ile bağlanması sonucu oluşan lineer bir polisakkarittir (Şekil 2). Kitosan zayıf asitlerde çözünebildiğinden yüksek yük yoğunluğa sahip, katyonik bir polimer oluşmaktadır. Bu özelliğinden dolayı kitosan, birçok anyonik polimerle polielektrolit kompleksler oluşturabilmektedir.



Şekil 1. Kitinin Yapısı



Şekil 2. Kitosanın yapısı

Hem kitin hem de kitosanın kimyasal yapıları birkaç yüz birim β - (1-4) bağlı D-glikoz monomerlerinden oluşan polimerler şeklindedir ve bu yapıları selüloz ile benzerlik göstermektedir. Yaygın olarak bulunan kitin ve kitosan genellikle katı homopolimerler şeklinde değilde kopolimerler şeklinde bulunurlar (Akila, 2014). Hem kitin hem de kitosanda bulunan amin grupları ayırt edici biyolojik fonksiyonların yanısıra modifikasyon reaksonlarının uygulamalarında da etkinleştirme rolü oynamaktadır (Kumar, 2000).

Hem kitin hem de kitosan biyolojik olarak yenilenebilir olmanın yanı sıra biyobozunur ve biyoyumlu, antijenik ve toksik olmaması gibi özelliklerinden dolayı sentetik polimerlere karşın en uygun alternatif olarak kabul edilmektedir (Tan ve ark., 2009; Croisier ve Jerome, 2013). Öte yandan kitosanın yapısında herbir deasetil biriminde amin ve hidroksil gruplarının bulunması kimyasal olarak kitosanın kitine göre daha aktif olmasını sağlamıştır. Ayrıca kitosan polimeri ya da bu polimer kullanılarak elde edilen kompleksler biyomedikal uygulamalarda yara örtü malzemesi yapımında veya ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılabilir (Kim ve Rajapakse, 2005).

2. FUNGAL KİTİN VE KİTOSAN

Kitin ilk olarak Braconnot tarafından *Agaricus volvaceus*, *Agaricus acris*, *Agaricus cantarellus*, *Agaricus piperatus*, *Hydnum repandum*, *Hydnum hybridum* ve *Boletus viscidus* gibi farklı mantar türlerinden izole edilmiştir (Braconnot, 1811). Odier ise 19. yy'da böceklerin kütikulasından ve mantarlardan kitin ve kitosan izolasyonunu ve üretimini başarmıştır (Odier, 1823). Rouget kitosanda (C-2) pozisyonunda bir amin grubu varlığını (Rouget, 1859) ve kitosanın formasyonunun açıklamıştır. Kitosan ismi ise ilk olarak Hoppe-Seyler tarafından önerilmiştir (Hoppe-Seyler, 1894). Mantar miselyumundan kitosan izolasyonu ise ilk kez White ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş olup (White ve ark., 1979), daha sonrasında verimi artırma ve iyileştirme için birçok araştırma yapılmıştır (Rane ve Hoover, 1993; Crestini ve ark., 1996; Synowiecki ve Al-Khateeb, 1997). Bu çalışmalar doğrultusunda Hu ve ark. fungal kitozan ekstraksiyon protokolünü geliştirmiştir (Hu ve ark., 1999). Bu protokol başarılı bir kültivasyon ve ekstraksiyonun gerçekleştirilebilmesi için takip edilmesi gereken adımları açıklamaktadır. Araki ve Ito ilk defa *Mucor rouxii* (Zigomiset) isimli mantarın hücre duvarındaki kitosan sentez mekanizmasını açıklamıştır (Araki ve Ito, 1974). Bu işlev mantar hücre duvarındaki kitinin biyodönüşümünü katalizleyen kitin deasetilaz (EC 3.5.1.41) enzim aktivitesi neticesinde gerçekleşmektedir (Batista ve ark., 2018). Bu çalışma diğer farklı mantar türlerinin hücre duvarında kitosan varlığının araştırılmasına yönelik olarak başlangıç olmuştur (Kendra

ve ark., 1989; Sudarshan ve ark., 1992; Synowiecki ve Al-Khateeb, 2003).

2.1. Mantar kitin ve kitosan üretiminin özellikleri

Son yıllarda, mantar kaynaklarından kitin ve kitosanın endüstriyel üretimi güncel uygulama süreçlerindeki önemli avantajlarından dolayı birçok ülkenin dikkatini çekmektedir. Tablo 1’de kabuklu kaynaklara göre fungal misel kaynaklardan kitin ve kitosan üretiminin avantajları sunulmuştur (Knorr, 1984; Rane, 1993; Wu, 2004; Wu ve ark., 2005). Bunlara ilaveten, kabuklularından elde edilenle karşılaştırıldığında fungal miselden elde edilen kitin ve kitosanda asetilasyon seviyesi, moleküler ağırlık ve yüklü grupların dağılımı gibi fonksiyonel özellikleri yöneten ve biyoaktiviteyi sağlayan özellikler açısından da farklılıklar bulunmaktadır (Wu, 2004).

Öte yandan mantar miselinden kitin türevi malzemelerin eldesi için daha ekonomik yolların bulunması üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Mantarlardan kitin ve kitosan üretimi sonucu oluşan atıklar mantar kaynaklı atıklardan değerli ürünler üreten biyoteknolojik endüstrilere kaynak sağlaması açısından karlı bir çözüm olabilecektir (Wu ve ark., 2005). Dünya çapında *Agaricus bisporus* isimli mantarın üretimi sonucunda yılda yaklaşık 50000 ton atık yararsız atık oluştuğu bildirilmiştir. Diğer taraftan *Aspergillus niger* isimli mantar kullanılarak sitrik asit üretimi sonucunda yıllık 80000 ton miselli atık materyal oluştuğu rapor edilmiştir (Ali ve ark., 2002). Bu tür fungal atıklar kitin ve kitosan üretimi için maliyeti düşük doğal kaynaklardır.

Tablo 1. Fungal Misel ve Kabuklu kaynaklardan kitin/kitosan üretiminin karşılaştırılması

Fungal Misel Kaynağı	Kabuklu Kaynaklar
Mevsimsel ve coğrafik sınırlamaları olmayan bulunabilirliği kolay kaynaktır.	Sadece denizcillik endüstrisi olan ve belirli mevsimlerde bulunabilen kaynaktır.
Düşük seviyede inorganik materyal içerir.	Yüksek seviyede inorganik materyal içerir.
Kolayca ekstraksiyona kitin/kitosan elde edilebilir.	Ekstraksiyon için sert çözücüler gereklidir.
İşlev sonu atık miktarı azdır ve atık bertaraf maliyeti düşüktür.	İşlev sonucunda atık miktarı fazladır ve bertarafı maliyeti yüksektir.
Mineralsizleştirme uygulamasına ihtiyaç duymaz.	Mineralsizleşme uygulamasına ihtiyaç duyar.
Fiziko-kimyasal özellikleri tutarlıdır.	Fiziko-kimyasal özellikleri çeşitlilik gösterir.

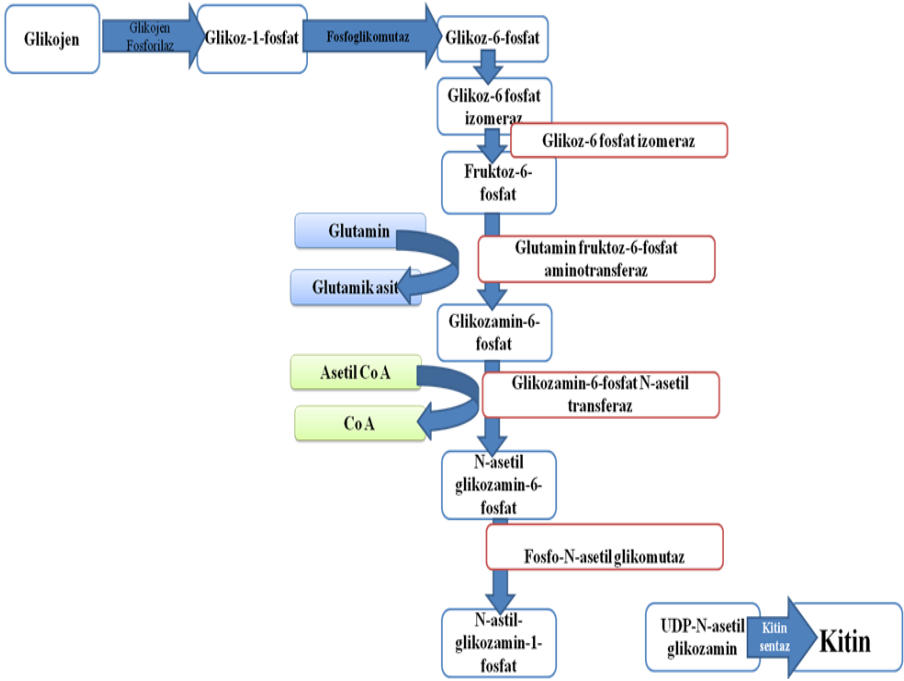
2.2. Kitin ve Kitosanın Fizyolojik Fonksiyonları

Genel olarak mantar hücre duvarı kitin, kitosan, nötral polisakkaritler ve glikoproteinler ile çok az miktarlarda poliüronidaz, galaktozamin polimerleri, lipidler ve melaninden oluşmaktadır (Wu ve ark., 2005). Kitin mantar sporları ve hifsel hücre duvarında mikrofibrilleri oluşturan glukon molekülleri ile bağlantı halinde bulunmaktadır. Amorf bir matriks içine gömülü olarak bulunan bu mikrofibriller hücre iskeleti ile hücre duvarı morfolojisi ve sertliğini sağlamaktadır. Kitosan sadece hayvansal kaynaklı olarak düşünülmemelidir, aynı zamanda *Mucor* sp., *Absidia* sp., ve *Rhizopus* sp. gibi birçok mantar türünün hücre duvar yapısında da bulunmaktadır (Ruiz-Herrera,

1992). Kitin ve kitosanın hücre duvarı bütünlüğünü arttırdığı ve mantarın maruz kalabileceği hücre inhibitörleri ve yüksek sıcaklık gibi olumsuzluklara karşı koruma sağladığı bilinmektedir (Adams, 2004; Banks ve ark., 2005; Baker ve ark., 2007).

2.3. Kitin ve Kitosanın Biyosentezi

Kitin sentezinin başlangıç materyali glikojendir. İlk basamakta glikojeni glikoz-1-fosfata çevirmeişlemine yapatan fosforilaz enziminin glikojeni katalizlemesidir. Fosfomutaz varlığında glikoz-6-fosfat oluşur ve daha sonra hekzokinaz tarafından fruktoz-6-fosfata dönüştürülür. Fruktoz-6-fosfatta aminasyon (glutaminden glutamik asit sentezi) ve asetilasyonda (Asetil CoA'dan CoA oluşumu) rol alan N-asetilglikozamine dönüştürülür. Bu basamakları fosfo-N-asetil glikozamin mutaz tarafından katalizlenen izomerizasyon basamağı izlemektedir. Devamında Üridintrifosfat (UTP) kullanılarak Üridindifosfat (UDP) N-asetil glikozamin oluşur. Son basamakta ise kitin sintaz varlığında UDP N-asetilglikozaminden kitin üretilir. Kitin deasetilasyonu sonucunda da kitosan üretimi gerçekleşir. Mantar hücre duvarında kitin deasetilasyonu kitin deasetilaz (EC 3.5.1.41) enzimi tarafından katalizlenir (Batista ve ark., 2018). Kitinin Biyosentetik yolağı Şekil 1'de yer almaktadır.



Şekil 3: Kitin biyosentezi yolu

2.4. Kitin ve Kitosan Üreten Mantar Türleri

Basidiyomiset, Askomiset, Zigomiset ve Deuteromiset sınıflarında bulunan birçok mantar türünün hücre duvarı ve septa kısmında sertlik, direnç ve şekil vermek için temel olarak kitin maddesi bulunmaktadır (Kirk ve ark., 2008). Kitin hücre duvarı yapısında ikinci derecede en çok bulunan polimerdir. Ayrıca kitosanda bu mikroorganizmalardan kolaylıkla elde edilebilmektedir (Yokoi ve ark., 1998; Synowiecki ve Al-Khateeb, 2003). *Absidia coerulea*, *Absidia glauca*, *Absidia blakesleeana*, *Mucor rouxii*, *Aspergillus niger*, *Phycomyces blakesleeanus*, *Trichoderma reesei*, *Colletotrichum lindemuthianum*,

Gongronella butleri, *Pleurotus sajo-caju*, *Rhizopus oryzae* ve *Lentinus edodes* türlerini de içine alan bu mantar sınıflarının kitin ve kitosan ürettiği tespit edilmiş olup (Hu ve ark., 1999; Teng ve ark., 2001; Chatterjee ve ark., 2005), üretim için kabuklular yerine alternatif kaynaklar olarak önerilmiştir (Nwe ve ark., 2002; Pochanavanich ve ark., 2002; Suntornsuk ve ark., 2002). Mantar hücre duvarındaki kitin miktarı türe, çevresel koşullara ve mantarın yaşı gibi faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Mayalarda ve Euascomisetlerde mantar hücre duvarındaki kitin miktarı kuru ağırlığının sırasıyla %2 ila %42'sine kadar çeşitlilik göstermektedir. Hücre duvarının yapısal elemanları arasında yer alan kitosanda mantar taksonomisine bağlı olarak değişiklik gösterir. Örneğin, Euascomisetler, Homobasidiyomisetler ve Deuteromisetlerde hücre duvarı kitin-glukan kompleksi içerirken Zigomisetlerde kitosan-glukan kompleksi içermektedir (Ruiz-Herrera, 1992). Tespit edilen türlerden Zigomisetler sınıfında yer alan *M. rouxii* üzerinde en çok çalışılan türdür çünkü bu türde hücre duvarının kuru ağırlığındaki kitin ve kitosan miktarı %35'ine kadar ulaşmaktadır (Wu, 2004). Kitosan ise daha çok *Absidia* ve *Mucor* cinslerinde çalışılmış, üretilmiş ve karakterize edilmiştir (Pochanavanich ve ark., 2002). Öte yandan sitrik asit endüstrisi sonrası açığa çıkan *A. niger* ile *Agaricus bisporus* gibi atık materyallerde kitin ve kitosan üretimi için bol miktarda kaynak oluşturabilmektedir (Wu, 2004). *A. bisporus* hücre duvarındaki kitin miktarı %13,3 ila %17,3 ve %20 ila %38 olarak rapor edilmiştir. Bu şekildeki kitin miktarındaki geniş aralık mantar

hücre döngüsündeki mantar ömrünün yanısıra hasat sonrası depolama gibi faktörlerden kaynaklabilmektedir (Wu, 2004).

2.5. Mantar Kitin ve Kitosanının Fermantasyon Sistemleri

Mantar türleri içindeki kitin ve kitosan içeriği mantar yetiştirme yöntemine ve fermantasyon sistemine bağlı olarak değişebilir. Mantarlardan kitin ve kitosan üretiminde Katı Hal ve Batık Fermantasyon sistemleri olmak üzere ik, tip fermantasyon sistemi kullanılabilmektedir. Katı hal fermantasyon sistemlerinde mikrobiyal biyime serbest akan su bulunmayan nemli katı yüzeylerde gerçekleşmektedir (Pandey ve ark., 2000; Gabiatti ve ark., 2006). Diğer taraftan, batık fermantasyon sisteminde sıvı besiyeri kullanılmaktadır. Genel olarak, mantar hücre duvarındaki kitin ve kitosanın üretim sistemleri mantarın biyokütle miktarı ile ilişkilidir. Biyokütle miktarındaki ve dolayısıyla kitin ve kitosan miktarındaki değişim kültür tekniklerindeki farklılıklara bağlıdır. Örneğin, bir mantar türü olan *Lentinus edodes* Batık Fermantasyonla karşılaştırıldığında katı hal fermantasyonu ile 12 günlük inkübasyon süresi sonrasında en yüksek (50 kat artış) biyokütle miktarına ulaşmaktadır (Crestini ve ark., 1996). Bir çalışma Katı Hal Fermantasyonunun Batık Fermantasyona göre daha verimli mantar biyokütlesi üretimini sağladığı gösterilmiştir. Ancak bazı durumlarda Batık Fermantasyonla biyokütle üretimi Katı Hal Fermantasyonu ile üretimi aşmaktadır. Mazumder ve ark. yaptıkları çalışmada *Pleurotus ostreatus* isimli mantarın Katı Hal ve Batık Fermantasyonla üretimini karşılaştırmıştır (Mazumder ve ark., 2009). Sonuçlar göstermiştir ki

başlangıç büyüme periyodu esnasında biyokütle miktarında belirgin bir fark bulunmamaktadır. Ancak iki günlük inkübasyon sonunda Batık Fermantasyonla elde edilen biyokütle miktarının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Fermantasyon sistemleri ile ilgili bu çalışmalardan da anlaşılacağı gibi, katı hal ve batık fermantasyonla üretilen biyokütle miktarlarının karşılaştırılması açısından kesin olarak hangisinin daha iyi olduğuna dair bir sonuç oluşmamaktadır. Bu bağlamda kitin ve kitosan üretiminde kullanılacak en uygun fermantasyon sistemi kullanılacak mantar türüne göre değişiklik göstermektedir. Kitin ve kitosan verimliliğindeki değişiklik substrat, çevre koşulları ve besiyeri kompozisyonu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Bhargav ve ark., 2008). Katı Hal Fermantasyon sistemlerinde homojen (poliüretan köpük gibi) ya da heterojen (pirinç kepeği, buğday samanı, soya fasulyesi veya diğer tarımsal yan ürünler) substratlar kullanılabilir. Homojen substrat kullanımının avantajları; oksijen transferi, besleme hızı, ortam kontrolüne izin vermesinin yanı sıra mantar biyokütlesinin miktar artışına fayda sağlaması şeklindedir. Diğer taraftan katı hal fermantasyon sistemi özellikle de heterojen substrat kullanıldığında mantar biyokütlesinin ölçümünde zorluk çekilmesi en büyük dezavantajdır (Zhu ve ark., 1994; Sparringa ve ark., 1999). Kısaca belirtmek gerekirse Katı Hal Fermantasyon işlevinin karakterizasyonu, optimizasyonu ve standartizasyonu oldukça zordur. Substratın fiziksel özellikleri oksijen ve besin difüzyon oranını, su aktivitesini ve sonuç olarak da metabolik aktiviteyi baskın bir şekilde etkilemektedir. Katı hal Fermantasyon sisteminde mantar biyokütlesinin gerikazanımındaki güçlü çitin ve

kitosanın ekstraksiyon işlevini de etkilemektedir. Bu durumlar da Katı Hal Fermantasyonu yerine Batık Fermantasyon kullanımını teşvik etmektedir (Sitanggang ve ark., 2012). Batık fermantasyonda mantar biyokütlesini ayırma basamağındaki kolaylık nedeniyle kitin ve kitosan üretiminde bu tip fermantasyonun kullanımı tercih edilmektedir. Öte yandan, aseptik koşullar korunmadığı takdirde daha yüksek kontaminasyon olasılığı, biyokütle gerikazınımından sonra çok fazla atık su üretimi ve yeterli karıştırmayı sağlamak için çalkalama esnasında yüksek enerji harcanması gibi engeller batık fermantasyon yönteminin kullanımını olumsuz etkilemektedir (Sitanggang ve ark., 2012).

2.6. Mantar Kitin ve Kitosan Üretimini Etkileyen Faktörler

Mantar Hücre duvarındaki kitin ve kitosanın miktarı ve kalitesi çevre ve beslenme koşulları ile üretim yapan türün karakteristik özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir (Campos-Takaki ve ark., 1983; Tanaka, 2001). Son yıllarda birçok araştırmacı ticari olarak kabukluların kabuğundan elde edilenlerle rekabet edecek şekilde en düşük üretim maliyetinde ve aynı zamanda en yüksek verimle mantar kitin ve kitosan üretimini hedeflemektedir (Batista ve ark., 2018). Mantar hücrelerindeki biyosentez mekanizmasına dayanarak, birçok faktör batık kültürle kitin ve kitosan üretimini etkilemektedir. Bu faktörler sadece üretim için değil fizikokimyasal karakteristiklerin manipülasyonu içinde önemlidir (Tanaka, 2001; Jaworska ve ark., 2001; Chatterjee ve ark., 2005; Chatterjee ve ark., 2008). Bu faktörler

katabolik baskı yoluyla sonuçta mantarların metabolik aktivitesini etkilemektedir (de Azeredo ve ark., 2007).

Birçok araştırmacı mantar misel gelişimini ve biyopolimer üretimi verimliliğini arttırmak için geleneksel fermantasyonda kullanılan besiyerine takviye edici ek besin maddesi kaynakları eklemeyi denemiştir. Gonggronella butleri isimli mantarın kitosan üretimi üzerine ürenin etkisini araştıran Nwe ve Stevens mantarın toplam kitosan üretiminde önemli bir artış gerçekteğiğini göstermiştir (Nwe ve Stevens, 2004). Bu çalışmanın sonuçlarına göre azot kaynağı olarak ürenin ilavesi sadece daha yüksek miktarda kitosan üretimi ile sonuçlanmamış aynı zamanda kitosanın moleköl ağırlılığında da farklılıklara neden olmuştur. Mishra ve Kumar maya ekstraktı, üre, amonyum sülfat ve *Anacystis nidulans* isimli siyanobakterinin biyokütlesi gibi farklı azot kaynaklarının *Pleurotus ostreatus* gelişimine etkisini incelemiş ve yüksek besinsel değere sahip olan siyanobakteri biyokütlesinin bulunduğu ortamda en yüksek oranda biyopolimer elde edildiğini bildirmiştir (Mishra ve Kumar, 2007). Benjamin ve Pandey substrat olarak hindistan cevizi yağı kekini kullanmış ve farklı mineral, azot ve karbon kaynaklarının *Candida rugosa* üzerine etkisini araştırmıştır (Benjamin ve Pandey, 1997). Bu çalışma azot ve karbon kaynakları ve optimum parametrelerin kombinasyonunun optimizasyonunu içermektedir. Solis-Pereira batık fermantasyonla *A. niger* isimli mantarın biyokütle üretimi üzerine glikoz, sükroz ve pektinli galaktronik asit gibi farklı karbon kaynaklarının etkisini araştırmıştır (Solis-Pereira ve ark., 1999). Bu

tür takviye edici karbon kaynaklarının eklenmesiyle biyokütle miktarında artış meydana gelmiştir. Ayrıca bu çalışmada ek olarak azot ve karbon kaynaklarının kullanımıyla birlikte etanol, fofat veya farklı nem içeriklerine sahip maddelerle muamele edilmiş katı substratlar üzerinde *A. niger*'in biyokütle içeriği incelenmiştir. Xie ve West ise asitle muamele edilmiş katıların biyokütle miktarını belirgin bir şekilde arttırdığını göstermiştir (Xie ve West, 2009).

Batık fermantasyonda bitki büyüme hormonlarının mantar misel gelişimine etkisinin tespit edilmesi önemli bir gelişme olmuştur. Chatterjee ve ark. *M. rouxii* ve *R. oryzae*'nin sırasıyla melaslı-tuz besiyeri ve peyniraltı suyu besiyerlerinde kitosan üretimine kinetin, oksin ve gibberellik asit etkisini araştırmıştır (Chatterjee ve ark., 2008). Bu bitki hormonlarının düşük konsantrasyonlarının her iki mantar türünde misel gelişiminde ve kitosan içeriğinde artışa neden olduğu belirlenmiştir. Ancak daha yüksek konsantrasyonlardaki bitki hormonlarının her iki yöndeki artışı engellediği tespit edilmiştir (Chatterjee ve ark., 2008; Chatterjee ve ark., 2009). En yüksek kitin ve kitosan verimini elde etmek için mantar biyokütlesinin eksponansiyel büyüme fazının geç evrelerinde hasat edilmesi gerektiği rapor edilmiştir (Akila, 2014).

3. KİTİN VE KİTOSANIN UYGULAMA ALANLARI

Kitin ve kitosan sahip oldukları yapısal özellikler sayesinde çeşitli alanlardaki çok yönlü uygulamalarda kullanıma uygundur. Bu özellikler arasında biyoyoumluluk, biyobozunurluk, güçlü antibakteriyel etki, toksik olmama ve yüksek nem emme özelliği

bulunmaktadır (Aranaz ve ark., 2009). Bunlara ilaveten, araştırmacılar tarafından kitin ve kitosanın analjezik, hemostatik, antitümör, hipokolesterolemik, antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerinin olduğuda bildirilmiştir (Islam ve ark., 2017). Kitin ve kitosan biyolojik özelliklerinin çoğu fizikokimyasal özellikleri ile de doğrudan ilişkilidir. Bu özellikler deasetilasyon derecesi moleküler kütle ve nem içeriği miktarı gibi özellikleri içermektedir (Aranaz ve ark., 2009). Örneğin, kitosan aracılı fungal ve bakteriyel büyüme inhibisyonu kitosanın fonksiyonel gruplarına ve moleküler ağırlığına dayanmaktadır. Kitosanın antimikrobiyal aktivitesini açıklamak için iki teori önerilmiştir. Moleküler ağırlığa dayanmakta olan ilk teoriye göre daha küçük oligomerik yapıya sahip olan kitosan hücre zarından kolayca geçebilir ve RNA transkripsiyonunu inhibe etmek suretiyle hücre büyümesini önler (Klaykruayat ve ark., 2010). İkinci teori ise polikasyonik doğaya sahip olan kitosanın hücre geçirgenliğini değiştirerek hücre içi bileşenlerin hücre zarındaki anyonik bileşenlerle etkileşimine neden olması ve bunun sonucunda da hücre ölümüne yol açması şeklindedir (Lim ve ark., 2004). Ayrıca kitosan proteinler gibi elektronegatif substartların emilmesine neden olarak mikrobiyal hücrenin fizyolojik aktivitesini bozabilir ve bunun sonucunda da hücre ölümüne neden olabilir (Zheng ve Zhu, 2003). Kitin ve kitosandaki polimer zincirinin uzunluğu ve asetil gruplarının dağılımı onların biyodegradasyon kinetiklerini etkilemektedir (Zhang ve Neau, 2001). Yüksek deasetilasyon derecesine (yaklaşık % 97.5) sahip olan kitosan daha yüksek pozitif yük yoğunluğuna sahiptir ve daha güçlü antibakteriyel etki göstermektedir (Kong ve ark., 2010). Kitinin zayıf

çözünürlüğünün olması kullanımında temel sınırlayıcı faktördür. Öte yandan, kitosan yapısında bulunan serbest amino gruplarının seyreltilmiş asit içinde çözünürlükle birlikte polikasyonik, şelatlama aktivitesi ve dispersiyona katkıda bulunması nedeniyle potansiyel bir biyopolimer olarak kabul edilmektedir¹². Kitosan olağanüstü biyolojik, kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip olması nedeniyle endüstriyel, tarımsal, tıbbi ve eczacılık gibi çok çeşitli uygulama alanlarında kullanılabilir.

3.1. Endüstriyel Uygulama Alanları

Kitosan endüstride özellikle endüstriyel biyoteknolojide içeren birçok alanda kullanılmaktadır. Kitosanın endüstriyel uygulama alanlarına enzim immobilizasyonu, kozmetik, kağıt üretimi, tekstil, yarı geçirgen zarlar, atıksu arıtımı ve gıda işleme gibi alanları örnek olarak verebiliriz (Bashar ve Khan, 2013).

3.2. Tarımsal Uygulama Alanları

Kitin ve kitosan bakteriyel ve fungal bitki patojenlerinin gelişmesini engellemektedir. Bunun sonucu olarak yüksek bitkilerin savunma reaksiyonlarında rol almaktadır (Shibuya ve Mimami, 2001). Kitosan dolmalık biber patojeni olan *Botrytis cinerea*'da polygalakturonaz aktivitesini etkin bir şekilde düşürerek istilacı hiflere sitolojik olarak zarar verir (Glaouth ve ark., 1997). Benzer şekilde, patojen B ile aşılama öncesi salatalık bitkisi yüzeyine kitosan veya kitin püskürtülmesiyle peroksidad ve kitosanaaz aktivitesinin artarak *B. cinerea*'nın inhibisyonuna neden olmaktadır (Ben-Shalom ve ark.,

2014). Ayrıca son yıllarda mantar kitosanın başarılı bir biyolojik gübre olduğunu gösteren çalışmalarda yapılmıştır (Batista ve ark., 2018).

3.3. Biyomedikal ve Farmasötik Uygulama Alanları

Kitin ve kitosan biyopolimerleri toksik olmayan ve biyoyumlu materyaller oldukları için doku, organ veya vücut fonksiyonlarının tamirinde veya tedavisinde kullanılan birçok tıbbi cihazda kullanılabilir. Ayrıca kitosan ve türevleri doku mühendisliği uygulamalarını destekleyen umut verici materyallerdir³. Kitosan, sinir rejenerasyonu, yara iyileştirici yönetim ürünleri ve yara örtüsü, yanık tedavisi, kanser tedavisi, yapay böbrek zarı, biyo-yapay karaciğer, suni deri, suni tendon, eklem kıkırdağı, örneğin aşı verilmesi durumunda taşıyıcı veya gen terapisi gibi ilaç verme sistemleri, kan antikoagülasyonu, kemik hasarı, ve antimikrobiyal uygulamalarda potansiyel olarak kullanılacak bir materyaldir. Bunlara ilaveten kitosan antioksidan, antitümör, antidiyabetik ve antiülser aktivitelerde göstermektedir. Kitosanın bazı maddelerle oluşturduğu kombinasyonlar farklı tescilli isimler altında kilo kaybı için diyet takviye edici olarak kullanılmaktadır (Candlish, 1999). Japonya ve Avrupa'da yağ emilimi engelleyici reçetesiz ürün olarak satılmaktadır¹². Bir amino monosakkarit olan kitosan hidrolizatın (glukozamin) osteoartritli hastalarda eklem yapısındaki değişiklikleri önleme potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Reginster ve ark., 2001; Richy ve ark., 2003). Son yıllarda Kitin göbek fıtığı için umut verici bir tedavi olarak kabul edilmektedir (Islam ve ark., 2017).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Mantarların hücre duvarlarının önemli miktarlarını ihtiva eden kitin ve kitosan ekonomik ve düşük maliyetli üretimi açısından değerlendirilebilir. Son yıllarda, mantarlar, kitin ve kitosan üretimi için ucuz ve çevre dostu olmaları nedeniyle alternatif kaynak olarak oldukça dikkat çekmektedirler. Bol miktarda üretilen kültür mantarlarının yanında çeşitli endüstrilerde biyoteknolojik pişlevler sonucu açığa çıkan atık mantar biyokütlesi önemli bir kaynak olarak kabul edilmektedir. Kabukluların kullanıldığı geleneksel kaynaklarla kitosan üretimi karşılaştırıldığında ve atık mantar miselyumundan elde edilen kitosan ekstraksiyonu yeşil sentez yöntemi olarak kabul edilmektedir. Geleneksel yöntemlerin asit ve alkali açısından zengin olan atıkların oluşması gibi dezavantajlarına sahip olmaları nedeniyle mantarların kullanıldığı alternatif sentez yöntemlerinin mevcut sentez yöntemlerinin yerini alabileceği düşünülmektedir. Bunlara ilaveten üretimde kullanılması için yüksek verimde kitin ve kitosan üretimine sahip mantar türlerinin tespiti de önem arz etmektedir. Bu bağlamda gelecekteki çalışmalarda etkin ve verimli kitin ve kitosan üretimi yapabilen yeni türlerin keşfinin yanısıra moleküler genetik ve biyoteknolojik yöntemlerle modifiye edilmiş mantar türlerinin üretimine yönelik çalışmalara yönelimin artması beklenmektedir.

KAYNAKÇA

- Adams, D. J. (2004) Fungal cell wall chitinases and glucanases. *Microbiology*, (150), 2029–2035.
- Akila, R. M. (2014) Fermentative production of fungal chitosan, a versatile biopolymer (perspectives and its applications). *Adv Appl Sci Res*, (5), 157–170.
- Ali, S., Haq, I-U., Qadeer, M. A., Iqbal, J. (2002) Production of citric acid by *Aspergillus niger* using cane molasses in a stirred fermentor. *Electron J Biotechnol*, (5), 1-4.
- Araki, Y., Ito, E. (1974) A pathway of chitosan formation in *Mucor rouxii*. Enzymatic deacetylation of chitin. *Eur J Biochem*, (55), 71–78.
- Aranaz, I., Mengibar, M., Harris, R., Panos, I., Miralles, B., Acosta, N., Gemma, G., Heras, A. (2009) Functional characterization of chitin and chitosan. *Curr Chem Biol*, (3), 203–230.
- Armentano, I., Bitinis, N., Fortunati, E., Mattioli, S., Rescignano, N., Verdejo, R., Lopez-Anchado, M. A., Kenny, J. M. (2013) Multifunctional nanostructured PLA materials for packaging and tissue engineering. *Progress in Polymer Sci*, (38), 1720-47.
- Baker, L. G., Specht, C. A., Donlin, M. J., Lodge, J. K. (2007) Chitosan, the Deacetylated form of chitin, is necessary for cell wall integrity in *Cryptococcus neoformans*. *Eukaryot Cell*, (6), 855–867.
- Banks, I.R., Specht, C.A., Donlin, M.J., Gerik, K.J., Levitz, S.M., Lodge, J.K. (2005) A chitin synthase and its regulator protein are critical for chitosan production and growth of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Eukaryot Cell*, (4), 1902–1912.
- Bashar, M. M., Khan, M. A. (2013) An overview on surface modification of cotton fiber for apparel use. *J Polym Environ*, (21), 181–190.
- Batista, A. C. , Souza, L., Neto, F. E., Paiva, W. S. (2018) Review of fungal chitosan: past, present and perspectives in Brazil. *Polimeros*, (28), 275–283.

- Ben-Shalom, N., Ardi, R., Pinto, R., Aki, C., Fallik, E. (2003) Controlling gray mould caused by *Botrytis cinerea* in cucumber plants by means of chitosan. *Crop Prot*, (22), 285–290.
- Benjamin, S., Pandey, A. (1997) Coconut cake—a potent substrate for the production of lipase by *Candida rugosa* in solid-state fermentation. *Acta Biotechnol*, (3), 241–251.
- Bhargav, S., Panda, B. P., Ali, M., Javed, S. (2008) Solid-state fermentation: an overview. *Chem Biochem Eng Q*, (22), 49–70.
- Bhuiyan, M. A. R., Shaid, A., Khan, M. A. (2014) Cationization of cotton fiber by chitosan and its dyeing with reactive dye without salt. *Chem Mater Eng*, (2), 96–100.
- Board, N. (2012). *Polymers and Plastics Technology Handbook*. In.: ISBN 81-78-33076-8.
- Braconnot, H. (1811) Sur la nature des champignons. *Ann Chim Phys*, (79), 265–304.
- Campos-Takaki, G. M., Beakes, G. W., Dietrich, S. M. (1983) Electron microscopic X-ray microprobe and cytochemical study of isolated cell walls of mucoralean fungi. *Trans Br Mycol Soc*, 80(3), 536–541.
- Candlish, J.K. (1999) What you need to know: over the counter slimming products—their rationality and legality. *Singap Med J*, (40), 550–552.
- Chatterjee, S., Adhya, M., Guha, A. K., Chatterjee, B. P. (2005) Chitosan from *Mucor rouxii* production and physico-chemical characterization. *Process Biochem*, (40), 395–400.
- Chatterjee, S., Chatterjee, B. P., Guha, A. K. (2008) Enhancement of growth and chitosan production by *Rhizopus oryzae* in whey medium by plant growth hormones. *Int J Biol Macromol*, (42), 120–126.
- Chatterjee, S., Chatterjee, B. P., Guha, A. K. (2009) Influence of plant growth hormones on the growth of *Mucor rouxii* and chitosan production. *Microbiol Res*, (164), 347–351.

- Chien, R., Yen, M., Mau, J. (2016) Antimicrobial and antitumor activities of chitosan from shiitak estipes, compared to commercial chitosan from crab shells. *Carbohydr Polym*, (138), 259–264.
- Crestini, C., Kovac, B., Giovannozzi-Sermanni, G. (1996) Production and isolation of chitosan by submerged and solidstate fermentation from *Lentinus edodes*. *Biotechnol Bioeng*, (50), 207–210.
- Croisier, F., Jerome, C. (2013) Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. *Eur Polym J*, (49), 780–792.
- de Azeredo, L. A. I., Gomes, P. M., Sant'Anna, G. L., Castilho, L. R., Freire, D. M. G. (2007) Production and regulation of lipase activity from *Penicillium restrictum* in submerged and solid-state fermentations. *Curr Microbiol*, (54), 361–365.
- Gabiatti, C., Vendruscolo, F., Piaia, J. C. Z., Rodrigues, R. C., Durrant, L. R., Costa, J. A. V. (2006) Radial growth rate as a tool for the selection of filamentous fungi for use in bioremediation. *Braz Arch Biol Technol*, (49), 29–34.
- Glaouth, E. A., Arul, J., Wilson, C., Benhamor, N. (1997) Biochemical and cytochemical aspects of the interactions of chitosan and *Botrytis cinerea* in bell pepper fruit. *Postharvest Biol T*, (12), 183–194.
- Hoppe-Seyler, F. (1894). *Ueber chitosan und zellulose*. Ber. Deutsche Chemische Gesellschaft, Germany.
- Hu, K. J., Yeung, K. W., Ho, K. P., Hu, J. L. (1999) Rapid extraction of high-quality chitosan from mycelia of *Absidia glauca*. *J Food Biochem*, (23), 187–196.
- Islam, S., Bhuiyan, M. A. R., Islam, M. N. (2017) Chitin and chitosan: structure, properties and applications in biomedical engineering. *J Polym Environ*, (25), 854–866.
- Jaworska, M. M., Konieczna, E. (2001) The influence of supplemental components in nutrient medium on chitosan formation by the fungus *Absidia orchidis*. *Appl Microbiol Biotechnol*, (56), 220–224.
- Kendra, D. F., Christian, D., Hadwiger, L. A. (1989) Chitosan oligomers from *Fusarium solani*/pea interactions, chitinase/ β glucanase digestion of sporelings

- and from fungal wall chitin actively inhibit fungal growth and enhance disease resistance. *Physiol Mol Plant Pathol*, 35(3), 215–230.
- Kim, S. K., Rajapakse, N. (2005) Enzymatic production and biological activities of chitosan oligosaccharides (COS): a review. *Carbohydr Polym*, (62), 357–368.
- Kirk, P. M., Cannon, P. F., Minter, D. W., Stalpers, J. A. (eds). (2008). *Dictionary of the Fungi*, 10th edn. CAB International, Wallingford.
- Klaykrueyat, B., Siralermukul, K., Srikulkit, K. (2010) Chemical modification of chitosan with cationic hyperbranched dendritic polyamidoamine and its antimicrobial activity on cotton fabric. *Carbohydr Polym*, 80(1), 197–207.
- Knorr, D. (1984) Use of chitinous polymer in food –a challenge for food research and development. *Food Technol*, (38) 85–97.
- Kong, M., Chen, X. G., Xing, K., Park, H. J. (2010) Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review. *Int J Food Microbiol*, (144), 51–63.
- Kumar, M. N. R. (2000) A review of chitin and chitosan applications. *React Funct Polym*, (46) 1–27.
- Lim, S. H., Hudson, S. M. (2004) Synthesis and antimicrobial activity of a water-soluble chitosan derivative with a fiber-reactive group. *Carbohydr Res*, (339), 313–319.
- Mazumder, S., Basu, S. K., Mukherjee, M. (2009) Laccase production in solid-state and submerged fermentation by *Pleurotus ostreatus*. *Eng Life Sci*, (9), 45–52.
- Mishra, A., Kumar, S. (2007) Cyanobacterial biomass as N-supplement to agro-waste for hyper-production of laccase from *Pleurotus ostreatus* in solid state fermentation. *Process Biochem*, (42), 681–685.
- Novak, K., Cupp, M. J., Tracy, T. S. (2003) Chitosan. In: Cupp MJ, Tracy TS (eds) *Dietary supplements: toxicology and clinical pharmacology*. Humana Press, Totowa, 33-40.
- Nwe, N., Chandkrachang, S., Stevens, W. F., Maw, T., Tan, T. K., Khor, E., Wong, S. M. (2002) Production of fungal chitosan by solid state and submerged fermentation. *Carbohydr Polym*, (49), 235–237.

- Nwe, N., Stevens, W.F. (2004) Effect of urea on fungal chitosan production in solid substrate fermentation. *Process Biochem*, (39), 1639–1642.
- Odier, A. (1823) Memoir sur la composition chimique des parties cornees des insectes. *Memoirs de la Societe d’Histoire Naturelle*, (1), 29–42.
- Pandey, A., Soccol, C., Mitchell, D. (2000) Mitchell new developments in solid state fermentation: I-bioprocess and products. *Process Biochem*, (35) 1153–1169.
- Pochanavanich, P., Suntornsuk, W. (2002) Fungal chitosan production and its characterization. *Lett Appl Microbiol*, (35) 17–21.
- Rane, K. D., Hoover, D. G. (1993) Production of chitosan by fungi. *Food Biotechnol*, (7), 11–33.
- Reginster, J. V., Deroisy, R., Rovati, L. C., Lee, R. L., Lejeune, E., Bruyere, O., Giacovelli, G., Henrotin, Y., Dacre, J. E., Gossett, C. (2001) Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, (357), 251–256.
- Richy, F., Bruyere, O., Ethgen, O., Cucherate, M., Reginster, J. Y. (2003) Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. *Arch Int Med*, (163), 1514–1522.
- Rouget, C. (1859) Des substances amylacees dans les tissus des animaux, specialement des Articles (chitine). *Comptes Rendus*, (48), 792 —795.
- Ruiz-Herrera, J. (1992). *Fungal cell walls: structure, synthesis, and assembly*. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida
- Shibuya, N., Mimami, E. (2001) Oligosaccharide signaling for defense responses in plant. *Physiol Mol Plant P*, (59), 223–233.
- Sitanggang, A. B., Sophia, L., Wu, H. S. (2012) MiniReview: aspects of glucosamine production using microorganisms. *Int Food Res J*, (19), 393–404.
- Solis-Pereira, S., Favela-Torres, E., Viniegra-Gonzalez, G., Gutierrez-Rojas, M. (1993) Effects of different carbon sources on the synthesis of pectinase by *Aspergillus niger* in submerged and solid state fermentations. *Appl Microbiol Biotechnol*, (39), 36–41.

- Sparringa, R. A., Owens, J. D. (1999) Glucosamine content of tempe mould *Rhizopus oligosporus*. *Int J Food Microbiol*, (47), 153–157.
- Synowiecki, J., Al-Khateeb, N. A. A. (1997) Mycelia of *Mucor rouxii* as a source of chitin and chitosan. *Food Chem*, (60), 605–610.
- Synowiecki, J., Al-Khateeb, N. A. A. (2003) Production, properties, and some new applications of chitin and its derivatives. *Crit Rev Food Sci Nutr*, (43), 145–171.
- Sudarshan, N. R., Hoover, D. G., Knorr, D. (1992) Antibacterial action of chitosan. *Food Biotechnol*, (6), 257–272.
- Suntornsuk, W., Pochanavanich, P., Suntornsuk, L. (2002) Fungal chitosan production on food processing by-products. *Process Biochem*, (37), 727–729.
- Tanaka, H. (2001). Scale-up for fermentative production. Kyoritu Shuppan, Japan.
- Tan, H., Chu, C. R., Payne, K. A., Marra, K. G. (2009) Injectable in situ forming biodegradable chitosan-hyaluronic acid based hydrogels for cartilage tissue engineering. *Biomaterials*, (30), 2499–2506.
- Teng, W. L., Khor, E., Tan, T. K., Lim, L. Y., Tan, S. (2001) Concurrent production of chitin from shrimp shells and fungi. *Carbohydr Res*, (332), 305–316.
- Tharanathan, R. N., Kittur, F. S. (2003) Chitin—the undisputed biomolecular of great potential. *Crit Rev Food Sci*, (43), 61–87.
- White, S. A., Farina, P. R., Fulton, I. (1979) Production and isolation of chitosan from *Mucor rouxii*. *Appl Environ Microbiol*, (38), 323–328.
- Wu, T. (2004) Production and characterization of fungal chitin and chitosan. Master's Thesis. Tennessee: University of Tennessee
- Wu, T., Zivanovic, S., Draughon, F.A., Conway, W. S., Sams, C. E. (2005) Physicochemical properties and bioactivity of fungal chitin and chitosan. *J Agric Food Chem*, (53), 3888–3894.
- Xie, G., West, T. P. (2009) Citric acid production by *Aspergillus niger* ATCC 9142 from a treated ethanol fermentation co-production using solid-state fermentation. *Lett Appl Microbiology*, (48), 639–644.
- Yeul, V. S., Rayalu, S. S. (2013) Unprecedented chitin and chitosan: a chemical overview. *J Polym Environ*, (21), 606–614.

- Yokoi, H., Aratake, T., Nishio, S., Hirose, J., Hayashi, S., Takasaki, Y. (1998) Chitosan production from Shochu distillery wastewater by funguses. *J Ferment Bioeng*, (85), 246–249.
- Zhang, H., Neau, S. H. (2001) In vitro degradation of chitosan by a commercial enzyme preparation: effect of molecular weight and degree of deacetylation. *Biomaterials*, (22), 1653–1658.
- Zheng, L. Y., Zhu, J. F. (2003) Study on antimicrobial activity of chitosan with different molecular weights. *Carbohydr Polym*, (54), 527–530.
- Zhu, Y., Knol, W., Smits, J. P., Bol, J. (1994) A novel solid-state fermentation system using polyurethane foam as inert carrier. *Biotechnol Lett*, (16), 643–648.

BÖLÜM 4

DOĞAL ANTİMİKROBİYAL MADDELERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Arş. Gör. Nazik Meziyet DİLEK¹, Prof. Dr. Mustafa KARAKAYA²

¹Selçuk Üniversitesi, Akşehir Kadir Yallagöz Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik, Konya, Türkiye, meziyetteemel@hotmail.com
Orcid 0000-0003-2506-2067

² Selçuk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Konya, Türkiye, karakayam@hotmail.com, Orcid 0000-0001-6663-9008

GİRİŞ

Gıda kaynaklı hastalıklar tüm dünyada en yaygın sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmesinin yanında gıda endüstrisi ve dolayısıyla ekonomik açıdan da büyük bir sorun teşkil etmektedirler (Bajpai ve ark., 2012; Rodriguez-Garcia ve ark., 2016). Hastalar, yaşlılar, çocuklar ve hamileler gibi özellikle bağışıklık sistemi zayıf olan ve risk grubu olarak tanımlanan bireylerin gıda kaynaklı hastalıklardan daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (Şengün ve Öztürk, 2018). Gıdaların raf ömrü süresince kalite ve güvenliğini sağlamak amacıyla gıda endüstrisinde çok çeşitli koruyucu yöntemler mevcut olup doğal ve/veya sentetik kaynaklı antimikrobiyal maddelerin kullanımı en yaygın uygulamalardan biridir (Tajkarimi ve ark., 2010).

Antimikrobiyal maddeler genel olarak mikrobiyal gelişmeyi kontrol etmek amacıyla kullanılan maddeler olarak tanımlanmakta olup kullanılan antimikrobiyal maddelerin etkisi, ortamda bulunan mikroorganizmaların cinsi, fizyolojik durumu ve sayısı, gıdanın kimyasal yapısı, ortam pH'sı ve sıcaklığı, kullanılan antimikrobiyal maddenin yapısı ve konsantrasyonu gibi çok çeşitli etmenlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Gıdalarda koruyucu amaçla antimikrobiyal madde kullanılması durumunda seçilen maddenin düşük dozlarda etkili olması, toksik özellik göstermemesi, geniş bir etki spektrumuna sahip olması, ucuz ve kolay temin edilebilir olması gibi faktörlere dikkat edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Antimikrobiyal maddeler doğal ve sentetik antimikrobiyal maddeler olarak iki gruba ayrılmaktadırlar. Doğal antimikrobiyal maddeler; hayvansal, bitkisel,

mikrobiyal ve alg ve mantar kökenli antimikrobiyal maddeler şeklinde sınıflandırılmaktadır (Özen, 2014).

Bu çalışmada doğal kaynaklardan elde edilen antimikrobiyal maddelerin çeşitli özellikleri ve insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri verilmeye çalışılmıştır.

1.DOĞAL ANTİMİKROBİYAL MADDELERİN SINIFLANDIRILMASI

1.1. Bitkisel Kökenli Antimikrobiyal Maddeler

Bitkisel kökenli antimikrobiyal maddeler fenolik bileşenler, terpenoidler-uçucu yağlar, alkaloidler, lektinler-polipeptidler ve poliasetlenler olmak üzere beş gruba ayrılmakta olup bu gruplar arasından en geniş olanı fenolik bileşenlerdir (Erdoğan ve Everest, 2013).

Biyoaktif fitokimyasalların en basitleri olan ve çoğunluğunu kafeik asit, ferrulik asit ve kateşinlerin oluşturduğu fenolik bileşenlerin mikroorganizmalara karşı inhibisyon veya inaktivasyon etkileri mevcut olup bu etkinin konsantrasyon ve bileşime bağlı olduğu bildirilmiştir (Aksoy, 2010).

İki keton ile birlikte aromatik bir zincir yapısında olan ve doğada yaygın bulunan kinonların, antimikrobiyal etkiye sahip oldukları bildirilmiştir (Meazza ve ark., 2003; Inouye ve ark., 2006; Aksoy, 2010).

Antosiyanidinler, flavonoller, flavanoller, izoflavonoidler, flavonlar ve flavononlar olmak üzere altı gruba ayrılan flavonoidler, bitkilerde doğal olarak oluşmakta ve antimikrobiyal aktivite göstermektedirler (Peterson ve Dwyer, 1998; Ahmad ve Beg, 2001; Machado ve ark., 2003; Cushnie ve Lamb, 2005; Naz ve ark., 2007; Shan ve ark., 2007; Vaquero ve ark., 2007).

Çay, şarap, meyve ve çikolata başta olmak üzere birçok gıdada bulunan kateşin, epikateşin ve epikateşin gallat, antimikrobiyal ajan olarak kullanılan flavanollerdir (Yılmaz, 2006).

Polifenol yapısında olan tanenler, bitkilerin birçoğunda bulunmakta olup yapılan çalışmalarda antimikrobiyal etkiye sahip oldukları belirtilmiştir (Ahmad ve Beg, 2001; Machado ve ark., 2003; Naz ve ark., 2007; Shan ve ark., 2007; Aksoy, 2010).

Bir diğer fenolik bileşen olan kumarinler, benzen ve alfa piron halkalarının birleşmesinden oluşmakta ve yapılan çalışmalarda antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir (Fernandez ve ark., 1996; Aksoy, 2010).

Alkoloidler, heterosiklik nitrojen bileşikleri olup mikroorganizmalar üzerinde inhibitör etki göstermektedir. Arpa ve buğdayda yoğun olarak bulunan thionin peptidlerin, Gram (+) ve Gram (-) bakteriler ile mayalara karşı toksik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Aksoy, 2010).

1.2. Mikrobiyal Kökenli Antimikrobiyal Maddeler

Gıdaların muhafazasında kullanılan doğal antimikrobiyal ajanlardan olan mikrobiyal kökenli antimikrobiyal maddeler; organik asitler, bakteriyosinler ve hidrojen peroksit şeklinde gruplandırılabilirler (Lavermicocca ve ark., 2003).

Gıdalarda antimikrobiyal etkiye sahip olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan organik asitler; laktik asit, asetik asit, sitrik asit ve benzoik asittir. Bu organik asitlerin kimyasal yapı ve bakteriler üzerindeki etkileri bakımından oldukça farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (Begin ve Calsteren, 1999; Nakai ve Siebert, 2003).

Turşu, sirke gibi fermente ürünlerde doğal olarak bulunan asetik asit, *Acetobacter* cinsi bakteriler ve heterofermentatif laktik asit bakterileri tarafından üretilmektedir (Doores, 2005; Gonzales, 2005). Asetik asitin gıdalarda antimikrobiyal özellik göstermesinin yanı sıra lezzet ve diğer katkı maddelerinin etkinliğini artırıcı etkiler gösterdiği de bildirilmiştir (Şimşek ve ark., 2006). Asetik asitin, sodyum ve kalsiyum tuzlarının da asetik asite benzer şekilde antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Wederquist ve ark., 1994; Kim ve ark., 1995; AlSheddy ve ark., 1999).

Sitrik asit ve başta sodyum sitrat olmak üzere çeşitli tuzlarının antimikrobiyal aktiviteye sahip olmaları nedeniyle gıdalarda yaygın kullanım alanına sahip oldukları bildirilmiştir (Virto ve ark., 2004; Sallam, 2005; Couto ve Sonroman, 2006; Hun-Gu ve ark., 2011).

Comes ve Beelman (2002) elma suyu üzerinde yaptıkları çalışmalarında, zayıf organik asitlerden biri olan fumarik asidin, *E. coli* O157:H7 suşunun gelişmesini inhibe ettiği ve böylece antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu belirlemişlerdir.

FDA tarafından GRASS sınıfında değerlendirilen laktik asit; tamponlayıcı, aroma verici, asitliği düzenleyici ve doğal koruyucu özellikleri sayesinde en geniş uygulama alanına sahip organik asittir (Fite ve ark., 2004; Valli ve ark., 2006).

Doğal olarak gıdalarda bulunmamasına karşın turşu, zeytin gibi fermente gıdalarda fermantasyon sırasında laktik asit bakterileri tarafından üretilen laktik asit ve tuzlarının, diğer mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu yapılan çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (Barbosa- Canovas ve ark., 2003; Özdemir ve ark., 2004).

Bakteriyosinler; laktik asit bakterileri de dahil olmak üzere birçok bakteri cinsi tarafından üretilen ve özellikle Gram (+) ve gıdalarda bozulmaya yol açan ve patojen mikroorganizmaların birçoğu üzerinde bakterisid etkiye sahip proteinlerdir. Birçok bakteriyosinin gıdalarda antimikrobiyal ajan olarak kullanılabileceği bildirilmesine karşın çalışmalar daha çok nisin (Szabo ve Cahill, 1998), pediosin (Bennik ve ark., 1997; Kalchayanand ve ark., 1998), sakasin (Katla ve ark., 2001) ve natamisin (Stark, 1999) bakteriyosinleri üzerine yoğunlaşmıştır.

Nisin; dünyada 50'den fazla ülkede antimikrobiyal ajan olarak kullanımı kabul edilen tek bakteriyosindir. *Lactococcus lactis* tarafından üretilen nisinin, *S. aureus*, *M. luteus* ve *B.cereus* gibi gıda kaynaklı Gram (+) patojen ve bozucu bakterilere karşı bakterisid etki gösterdiği bildirilmiştir (Arques ve ark., 2011; Lucera ve ark., 2012; O'Sullivan, 2012; Rajendran ve ark., 2013). Nisinin natamisin ile birlikte kullanılmasının yumuşak Galotyri peynirlerinde fungal gelişmeyi önemli ölçüde inhibe etmesinin yanı sıra kontrol grubu ile kıyaslandığında raf ömrünü de arttırdığı (14-15 günden >28 güne kadar) belirlenmiştir (Hondrodimou ve ark., 2011; Kallinteri ve ark., 2013).

Pediosin; *Pediococcus acidilactici* ve *Pediococcus pentosaceus* gibi bazı *Pediococcus* türleri tarafından üretilen bir bakteriyosin olup, *L. monocytogenes*, *E. faecalis*, *S. aureus* ve *C. perfringens* gibi bozucu ve patojen mikroorganizmalar üzerinde etkilidir (Papagianni ve ark., 2009; Tiwari ve ark., 2009; Juneja ve ark., 2012; Diez ve ark., 2012). *Lactobacillus reuteri* tarafından salgılanan reuterin (β -hidroksipropionaldehit), gıda kaynaklı patojen ve bozucu mikroorganizmalar üzerinde geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Vollenweider ve ark., 2003; Arques ve ark., 2011). Bian ve ark. (2011), *L. reuteri* DPC16 suşundan elde edilen reuterin uygulamasının, Gram (+) (*L. monocytogenes* ve *S. aureus*) ve Gram (-) (*S. typhimurium*, *E. coli*) bakterilerin gelişimini önemli derecede azalttığı bildirilmiştir.

Hidrojen peroksit (H_2O_2) üretiminin, bazı laktik asit bakterilerinin antimikrobiyal etki mekanizmalarından biri olduğu bildirilmiştir (Dahiya ve ark., 1968; Juuffs ve ark., 1975; Juven ve ark., 1991). H_2O_2 ; laktik asit bakterileri gibi katalaz (-) mikroorganizmalar tarafından aerob şartlarda üretilmektedir. Özellikle birçok laktobasil ve streptokok türünün aerobik şartlar altında önemli miktarlarda H_2O_2 üretebildiği bildirilmiştir (Reiter, 1984). H_2O_2 ; tek başına inhibitör bir madde olmasının yanında çiğ sütlerde oluşan laktoperoksidaz inhibitör sisteminde de fonksiyon gösterdiği için önem arz etmektedir (Davidson ve ark., 1993). Laktoperoksidaz sistemi, inek sütlerinde doğal olarak oluşan bir inhibitör sistemdir ve bu sistemin laktoperoksidaz, tiyosiyanat ve H_2O_2 olmak üzere 3 temel bileşeni bulunmaktadır. Bu sistemde görev yapan H_2O_2 'in kaynağı da glukoz oksidaz enzim sistemine sahip olan laktik asit bakterileridir (Jay, 1992).

1.3. Alg ve Mantar Kökenli Antimikrobiyal Maddeler

Son yıllarda alg ve mantarlardan elde edilen bioaktif bileşiklerin antibiyotik, antiviral, antioksidan, antiinflamatuvar, antimikotik, çürüme önleyici, sitotoksik gibi sağlığı destekleyici etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Willis ve ark., 2007; Demirel ve ark., 2009; Plaza ve ark., 2010; Bhagavathy ve ark., 2011).

Alglerin bakterisidal ajan olarak etki göstermesinde yapılarında bulunan terpenoidler, phlorotanninler, akrilik asit, fenolik bileşenler, steroidler, halojenlenmiş keton ve alkanlar, siklik polisülfidler ve yağ

asitleri gibi bileşenlerin rol oynadığı bildirilmiştir (Watson ve ark., 2003; Catarina ve ark., 2011; Galal ve ark., 2011).

Gıda olarak tüketilebilen mantarların antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu birçok araştırmacı tarafından bildirilmiş olup bu antimikrobiyal özellikler mantarların yapısında bulunan ikincil metabolitler, uçucu bileşikler, bazı fenoller, gallik asitler, serbest yağ asitleri ve türevleri gibi çok çeşitli bioaktif bileşenlerle ilişkilendirilmektedir (Ishikawa ve ark., 2001; Gao ve ark., 2005; Türkoğlu ve ark., 2006; Willis ve ark., 2009; Kalyoncu ve ark., 2010; Ramesh ve ark., 2010; Bala ve ark., 2012).

Karragenan; alglerden elde edilen ve insanlar tarafından sindirilemeyen bir polisakkarittir. Karragenan; sitozan ve alil isotiosiyanatlarla veya ısı ile muamele edilmiş doğu hardalı ekstraktları ile kombine edildiğinde, vakum paketlenmiş çiğ tavuklarda *Campylobacter jejuni* gelişimini önemli ölçüde inhibe ettiği belirlenmiştir (Olaimat ve ark., 2014). Bir başka çalışmada ise EDTA ilave edilerek antimikrobiyal film elde edilmiş ve çiğ tavuk göğüs etlerinde *Salmonella* gelişiminin azaltılması sağlanmıştır (Olaimat ve ark., 2015).

1.4. Hayvansal Kökenli Antimikrobiyal Maddeler

Hayvansal kökenli antimikrobiyal sistemlerin çoğu konakçı canlının savunma sisteminin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Pleurocidin, laktoferrin, defensin ve protamin gibi antimikrobiyal peptidler,

hayvansal kökenli antimikrobiyal ajanların geniş bir grubunu oluşturmaktadır. Bu bileşiklerin bazılarının, hızlı gelişim gösteren mikroorganizmaların hücresel lipid membranlarını hızla yok edebildikleri ve Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel etkilerinin yanında antifungal ve antiviral aktivite de sergiledikleri bildirilmiştir (Tiwari ve ark., 2009).

Bu derlemede hayvansal kökenli antimikrobiyal maddelerden laktoferrin, sitozan ve lizozim hakkında detaylı bilgi verilecektir. Laktoferrin, sütte bulunan ve demir bağlama özelliğine sahip bir glikoprotein olup oldukça fazla sayıda bakteri ve virüs için antimikrobiyal etkiye sahiptir (Lönnerdal, 2011). Laktoferrinin; *Carnobacterium*, *L. monocytogenes*, *E. coli* ve *Klebsiella* gibi mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (Murdock ve ark., 2002; Al-Nabulsi ve ark., 2005; Murdock ve ark., 2007).

Laktoferrin, ortamdaki demiri bağlayarak mikroorganizmaların demire dolayısıyla besin maddesine erişimini sınırlandırmaktadır (Gonzalez ve ark., 2009). Laktoferrinin aynı zamanda, Gram (-) bakterilerin dış membranlarında destabilizasyon meydana getirerek lipopolisakkaritlerin ayrılmasına ve dolayısıyla membran geçirgenliğinin artmasına yol açtığı bildirilmiştir (Orsi, 2004; Jensen ve ark., 2009).

Laktoferrinin, *Bifidobacterium* spp. gelişimi için ihtiyaç olan demiri sağlayarak antimikrobiyal etki gösterdiğini belirten çalışmalar da mevcuttur. Bu mekanizmada, laktoferrin tarafından sağlanan demir, bifidobakterilerin gelişimini teşvik etmekte ve gelişen bifidobakteriler demiri bağlayarak patojen mikroorganizmaların demirden yararlanmasını dolayısıyla gelişmesini inhibe etmektedir (Bezkorovainy ve ark., 1989; Gyawali ve ark., 2012). Demir yetersizliğinde ise; bifidobakterilerin “bifidojenik bileşikler” üreterek diğer zararlı mikroorganizmaların gelişimi inhibe ettikleri bildirilmiştir (İbrahim, 2005; Gyawali ve ark., 2012).

Kitosan, kitinin tamamen veya kısmen deastilasyonu ile elde edilen değişik moleküler ağırlıktaki bileşikler olup doğada yaygın ve bol miktarda bulunması, yüksek canlılara karşı zararsızken mikroorganizmalara karşı ise antimikrobiyal etki göstermesi (Yang ve ark., 2005; Du ve ark., 2009; Cao ve ark., 2009), biyo-uyumlu olması ve biyolojik olarak parçalanması gibi olumlu özellikleri sayesinde gıdalarda ticari uygulamalar için diğer birçok doğal antimikrobiyal ajandan daha fazla tercih edilmektedir (Tikhonov ve ark., 2006; Yıldırım ve ark., 2016). Kitosanın nötral veya yüksek pH şartlarında çözünmemesi, gıda koruyucusu olarak kullanımını sınırlandırmaktadır (Du ve ark., 2009). Chung ve ark. (2011), Maillard reaksiyonunda üretilen, suda çözünebilir kitosan türevlerinin *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *B. cereus*, *E. coli*, *Shigella dysenteriae* ve *S. typhimurium*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ve asitte çözünebilir kitosanın yerini alabileceğini göstermişlerdir.

Lizozim, kanatlı yumurtalarında ve memelilerin sütlerinde doğal olarak bulunan bir enzimdir. Gıdalara doğrudan ilave edilebildiği için GRASS şeklinde sınıflandırılır (FDA, 1998). Tavuk yumurtalarının akında bulunan lizozimin, et ve et ürünleri, su ürünleri, süt ve süt ürünleri, meyve ve sebzeler gibi gıdalarda antimikrobiyal olarak yaygın bir şekilde uygulandığı bildirilmiştir (Tiwari ve ark., 2009; Cegielska-Radziejewska ve ark., 2009). Lizozimin antimikrobiyal aktivitesi, mikrobiyal hücre duvarının peptidoglikan yapısında bulunan N-asetilmuramik asit ve N-asetilglukozamin arasında β -1,4 bağınyı hidrolize edebilme yeteneğine atfedilmekte olup lizozimin en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi *Listeria innocua* ve *Saccharomyces cerevisiae* 'ye (inhibisyon bölgesi 19.75 ve 17.37 mm, sırasıyla) karşı gösterdiği bildirilmiştir (Juneja ve ark., 2012; Rawdkuen ve ark., 2012).

Kazein ve peyniraltı suyu proteinleri gibi süttten elde edilen bioaktif bileşenlerin antimikrobiyal özellikler de dahil olmak üzere, multifonksiyonel özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir (Schanbacher ve ark., 1998; Phelan ve ark., 2009). Bu peptidlerin *E. coli*, *Helicobacter*, *Listeria*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, mayalar ve filamentli funguslar gibi patojenik mikroorganizmalara karşı etkili olduğu bulunmuştur (Fadaei, 2012).

Toplam süt proteinlerinin %80'ini oluşturan kazein, bioaktif peptidler bakımından iyi bir kaynak olarak kabul edilmektedir. Bu biyoaktif peptidlerden α _{S1}-kazein ve α -S₂ kazein antimikrobiyal peptidler olarak

tanımlanmaktadır (McCann ve ark., 2006). α -s₂ kazeinin kimozin tarafından hidrolize edilmesi sonucunda *Staphylococcus spp.*, *Sarcina spp.*, *B. subtilis*, *Diplococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes* 'e karşı antimikrobiyal aktivite gösteren "casocidin" adı verilen bileşen açığa çıkar (Szwajkowska ve ark., 2011). Kazein türevi bir diğer antimikrobiyal peptid olan "isracidin" *S. aureus*, *L. monocytogenes* ve *C. albicans* 'a karşı etkili bulunmuştur (Korhonen ve ark., 2010).

İnek sütünün peyniraltı suyu fraksiyonu çoğunlukla β -laktoglobulin ve α -laktalbuminden meydana gelmekte olup β -laktoglobulinin tripsin tarafından parçalanması sırasında gıda kaynaklı patojenlere karşı biyolojik olarak aktif antimikrobiyal peptidler meydana gelmektedir (Pellegrini ve ark., 1999; Pihlanto-Leppala ve ark., 1999; Korhonen ve ark., 2010; Szwajkowska ve ark., 2011; Demers-Mathieu ve ark., 2012). Antimikrobiyal peptidlerin gerçek etki şekli henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte, hücre membran yüzeyindeki peptid birikiminin hücre zarı geçirgenliğinin artmasına ve nihayetinde hücrenin ölümüne neden olan sitoplazmik bileşenlerin hücre dışına çıkmasına yol açabildiği rapor edilmiştir (Cheng ve ark., 2013).

2. DOĞAL ANTİMİKROBİYAL MADDELERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Peptik ülser ve gastrik kanserlerden sorumlu mikroorganizma olan *Helicobacter pylori* üzerine zeytinyağında bulunan bileşenlerin antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir (Cavallaro ve ark., 2006).

Hastalarda gastrik ülserin görülme sıklığının azaltılmasında diyetle hayvansal yağlar yerine zeytinyağı tüketiminin etkili olduğu ve zeytinyağı tüketiminin mide suyu salgılanması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Taits, 1986; Serrano ve ark.,1997). *H. pylori*'ye karşı antimikrobiyal etki gösteren fenolik bileşiklerden özellikle HyEDA ve TyEDA, çay, şarap ve bitkisel ekstraktlardaki miktarlarından oldukça düşük olan 1.3 µg/mL gibi düşük konsantrasyonlarda dahi güçlü bakterisidal etki göstermiştir. *H. pylori*'nin antibiyotik tedavisine karşı dirençli olması nedeniyle saf zeytinyağı, peptik ülser veya gastrik kanser tedavisi için gıda takviyesi olarak kabul edilebilmektedir. Castro ve ark. (2012) Valme Üniversite Hastanesinde yürüttükleri in vivo çalışmaların in vitro çalışmalar ile uyumlu sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

Yaban mersinin belirli çeşitlerinin içerdiği fenolik maddeler sayesinde üriner sistem sağlığına olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Howell ve Williamson, 2005). Benzer sonuçlar tannin içeren diğer üzümü meyveler ile yapılan çalışmalarda da elde edilmiştir (Kontiokari ve ark., 2001; 2003). Yaban mersini proantosiyanidinlerinin 36 mg tüketildiğinde, üriner sistemde bulunan *E. coli*'nin adhezyonunun azaltılmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir (Heinonen, 2007).

Balın antimikrobiyal madde olarak kullanılması çok eski zamanlara dayanmakta olup Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerindeki etkilerinin belirlendiği birçok çalışma yapılmış ve sonuçta Gram (+) bakterilerin bala karşı daha hassas oldukları bildirilmiştir (Manisha ve

ark., 2011). Tek bir çiçekten elde edilen balların, çok çiçekten elde edilen ballara kıyasla daha fazla antibakteriyel etkiye sahip olduğu ve bu antibakteriyel etkilerin düşük su aktivitesi, yüksek ozmotik basınç, düşük pH ve düşük protein içeriği gibi bakteri gelişimini engelleyen balın bazı fiziksel özelliklerine bağlı olduğu belirtilmiştir. Bu fiziksel özelliklere ek olarak balın antimikrobiyal aktivitesi; glikoz oksidaz, H₂O₂ ve pinocembrin, syringic asit gibi bazı fenolik bileşenlerden kaynaklanmaktadır (Agbaje ve ark., 2006; Kumar ve ark., 2010).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, balın antibakteriyel aktivitesinden sorumlu olduğuna inanılan metilglioksalın (CH₃-CO-CH=O) rolü üzerine yoğunlaşmıştır (Mavric ve ark., 2008).

Balın antibakteriyel kapasitesi ile bağlantılı olarak yaraları iyileştirici özellikleri bulunmaktadır. Balın yaraları sterilize etme, yeniden doku gelişimini uyarma ve ödem ve yara izi oluşumunu azaltması basit yaralar, yanıklar, diyabetik ayak ve basınç ülserlerine etkili olan özellikleridir (Saha ve ark., 2012; Mohamed ve ark., 2015; Alvarez-Suarez ve ark., 2016). Balın antiviral aktivitesi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Manuka ve Clover balının, Zoster veziküllerinden izole edilen su çiçeği Zoster virüsü (VZV) ile enfekte olmuş insanlardaki kötü huylu melanom hücreleri değerlendirilmiş ve sonuç olarak hücrelerin her iki bal türü ile tedavisinden sonra viral plaklarda azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Shahzad ve ark., 2012).

Grip virüsü (H1N1) ile enfekte olmuş Madin-Darby cinsi köpeklerin böbrek hücreleri; Manuka, Renge ve Acacia balları ile muamele edilmiştir. Sonuçta; diğer ballarla kıyaslandığında Manuka balının, daha yüksek antiviral etki gösterdiği ve bazı antiviral ilaçlarla sinerjist olduğu bildirilmiştir (Watanabe ve ark., 2014).

Balın; *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. dubliniensis* gibi değişik Candida küf türlerine karşı da antifungal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Irish ve ark., 2006; Moussa ve ark., 2012).

Balın yüksek antimikrobiyal kapasitesi, prebiyotik mikroorganizmaların gelişimi için substrat özelliği taşıyan oligosakkarit içeriğinin yüksek olması ile ilişkilendirilmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, farklı çeşit balların ilavesi ile barsak mikrobiyotasında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsi gibi esansiyel mikroorganizmaların gelişim oranının arttığı görülmüştür (Mohan ve ark., 2017).

Yaban mersini, mürver meyvesi, ahududu tohumları ve çileğin bir araya gelmesinden oluşan ve OptiBerry olarak bilinen, seçili üzüksü meyve ekstraktlarının kombinasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada, OptiBerry'nin yüksek antioksidan aktivitesinin yanı sıra onikiparmak barsağı ülseri ve mide kanseri de dahil olmak üzere çeşitli gastrointestinal rahatsızlıklardan sorumlu olan *Helicobacter pylori*'ye karşı sitotoksosite özelliği gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca OptiBerry'nin; antianjiojenik ve antiaterosklerotik özellikler

gösterdiği ve böylece sağlığı iyileştirici olduğu bildirilmiştir (Zafrastone ve ark., 2007).

Literatürde yaban mersini meyvesinin içerdiği delphinidin, malvidin ve petunidin glikozidleri sayesinde, antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu ve bununla birlikte siyah ahududu ve chokeberry gibi yüksek siyanidin ve peonidin içeriğine sahip meyvelerin de antiinflamatuvar etkiler gösterebileceği bildirilmiştir (Bhagwat ve ark., 2013; Joseph ve ark., 2014).

Norveç böğürtleninin (Nordic berry) insanlarda gastrointestinal sağlığı olumsuz etkileyen bakteriler üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi araştırılmış, Norveç böğürtleninin yapısında bulunan fenolik asitlerin, yalnızca Gram (-) bakteriler üzerinde etkili olduğu ve flavonol ve flavonlardaki hidroksil gruplarının sayısının artmasının, laktik asit bakterilerine karşı antimikrobiyal aktiviteyi arttıracığı bildirilmiştir. Fenolik ekstraktların *Salmonella*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Helicobacter*, *Bacillus*, *Clostridium* ve *Campylobacter* türlerinin gelişimini inhibe ettiği ancak *Lactobacillus* ve *Listeria* türleri üzerinde ise etkili olmadığı belirlenmiştir (Puupponen-Pimi ve ark., 2005).

Yapısında bulunan; kateşin, epikateşin, kafein, proantosiyanidin, tanin, ksantin türevleri, teobromin, teofilin gibi bileşenler sayesinde sinir ve kardiyovasküler sistem üzerinde uyarıcı etkilere sahip olduğu bildirilen “Guarana tohumu” ekstraktlarının; *Aspergillus niger*, *Trichoderma viride*, *Penicillium cyclopium*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens* ve *Bacillus cereus* gibi gıda kaynaklı

mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir (Majhenic ve ark., 2007). Guarana bitkisinin ayrıca diyare önleyici, diüretik, ağrı kesici, ateş düşürücü ve migreni tedavi edici olarak kullanıldığı da bildirilmiştir (Henman, 1982; Seidemann, 1998; Bruneton, 1999).

Botanik olarak Zambakgiller familyasına dahil olan soğanın (*Allium cepa* L.) yapısında bulunan proteinler, saponinler ve fenolik bileşenler sayesinde antifungal ve antibakteriyel özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Kim, 1997; Yin ve Tsao, 1999). Soğan yağı ve sulu ekstraktlarının birçok Gram (+) bakteri, maya türleri, dermatofitik mantarlara ve diş çürükleri oluşumundan sorumlu oral bakterilere karşı etkili olduğu ileri sürülmüştür (Elnima ve ark., 1983; Zohri ve ark., 1995; Kim, 1997). Soğan tohumlarından izole edilen ve antimikrobiyal bir protein olan “Ace-AMP1”in, düşük konsantrasyonlarda dahi patojenik mantarlara karşı etkili olduğu belirtilmiştir (Cammue ve ark., 1995).

Sarımsak; Gram (+) ve Gram (-) bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlere karşı antimikrobiyal etki göstermektedir (Murray, 1995; Yoshida ve ark., 1999a; 1999b). Konuyla ilgili az sayıda destekleyici klinik çalışma bulunmasına rağmen sarımsağın; sindirim, solunum ve dermatolojik enfeksiyonlar başta olmak üzere enfeksiyonlar, siğiller, soğuk algınlığı, vajinit ve diyarenin tedavisinde geleneksel olarak kullanıldığı belirtilmiştir (Ellen Tattelman ve ark., 2005).

3. SONUÇ

Günümüzde sentetik kaynaklı maddelere karşı tüketicilerin olumsuz tutumları ve söz konusu bu maddelerin insan sağlığı üzerinde çeşitli istenmeyen etkilere sahip olması gibi nedenlerle doğal kaynaklardan elde edilen ve gıdaların korunmasında yararlanılmasının yanı sıra insan sağlığı üzerinde de olumlu etkilere sahip olduğu belirlenen antimikrobiyal maddelerin kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Bu çalışmada; doğal kaynaklardan elde edilen antimikrobiyal maddelerin çeşitli özellikleri ve insan sağlığı üzerine olumlu etkileri üzerinde durulmuştur. Yapılan literatür çalışmaları sonucunda, sentetik katkı maddeleri kullanımının tamamen önlenmesi, gıdaların doğal kaynaklardan elde edilen antimikrobiyal maddeler sayesinde korunması amacıyla söz konusu bu doğal ürünlerin kullanımının yaygınlaştırılması için daha fazla bilimsel çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Agbaje, E., O., Ogunsanya, T., Aiwerioba, O., I., R., 2006, Conventional use of honey as antibacterial agent, *Ann. Afr. Med.*, 5, 79–81.
- Ahmad, I. and Beg, A.Z. 2001, Antimicrobial and phytochemical studies on 45 Indian medicinal plants against multi-drug resistant human pathogens, *Journal of Ethnopharmacology*, 74, 113–133.
- Aksoy, A., 2010, Bazı Bitki Ekstraktlarının Kanatlı Etlerinin Raf Ömrü Üzerine Etkisinin Araştırılması. *Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, 161s, Kars.
- Al-Nabulsi, A., A., Holley, R., A., 2005, Effect of bovine lactoferrin against *Carnobacterium viridans*, *Food Microbiology*, 22(2), 179-187.
- Al-Sheddy I. Al-Dagal MM. Bazaraa WA., 1999, Microbial and sensory quality of fresh camel meat treated with organic acid salts and/or Bifidobacteria. *J. Food Sci.*, 64:336-339.
- Alvarez-Suarez, J., M., Giampieri, F., Cordero, D., Gasparrini, M., Forbes-Hernandez, T., Y., Mazzoni, L., Afrin, S., Beltran-Ayala, P., Gonzales-Paramas, A. M., Santos-Buelga, C., 2016, Activation of AMPK/Nrf2 signaling by Manuka honey protects human dermal fibroblasts against oxidative damage by improving antioxidant response and mitochondrial function promoting wound healing, *J. Funct. Foods*, 25, 38–49.
- Arques, J. L., Rodríguez, E., Nuñez, M., Medina, M., 2011, Combined effect of reuterin and lactic acid bacteria bacteriocins on the inactivation of food-borne pathogens in milk, *Food Control*, 22(3), 457-461.
- Bajpai V., K., Baek, K., H., Kang, S., C., 2012, Control of Salmonella in foods by using essential oils: A review, *Food Res Int*, 45(2): 722-734.
- Bala, N., Aitken, E. A., Cusack, A., Steadman, K. J., 2012, Antimicrobial potential of australian macrofungi extracts against foodborne and other pathogens, *Phytotherapy Research*, 26(3), 465-469.
- Barbosa-Canovas GV. Fernandez-Molina JJ. Alzamora SM. Tapia MS. Lopez Malo A. Chanes JW., 2003, General considerations for preservation of fruits and

- vegetables. In: Handling and Preservation of Fruits and Vegetables by Combined Methods for Rural Areas. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations.
- Bégin, A., Van Calsteren, M., R., 1999, Antimicrobial Films Produced from Chitosan, *Int. J. Food Microbiology*, 26:63–67.
- Bennik MHJ. Smid EJ. Gorris LGM., 1997, Vegetable associated *Pediococcus parvulus* produces pediocin PA-1, *Appl. Environ. Microbiol*, 63:2074.
- Bezkorovainy, A., Miller-Catchpole, R., 1989, Biochemistry and physiology of bifidobacteria, *Boca-Raton, FL: CRC Press*.
- Bhagavathy, S., Sumathi, P., JancyShereneBell, I., 2011, Greenalgae *Chlorococcum humicola* a new source of bioactive compounds with antimicrobial activity, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1(1), 1-7..
- Bhagwat, S., Haytowitz, D., B., Wasswa-Kintu, S., I., Holden, J., M., 2013, USDA develops a database for flavonoids to assess dietary intakes, 36th Annual National Nutrient Databank Proceedings, *Procedia Food Science*, 2:81–86.
- Bruneton, J., 1999, Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants (2nd ed.), Paris, *Lavoisier Publishing*.
- Cammue, B., P., A., Thevissen, K., Hendriks, M., 1995, A potent antimicrobial protein from onion seeds showing sequence homology to plant lipid transfer proteins, *Plant Physiol*, 109, 445-455.
- Cao, R., Xue, C.-h., Liu, Q., 2009, Changes in microbial flora of Pacific oysters (*Crassostrea gigas*) during refrigerated storage and its shelf-life extension by chitosan, *International Journal of Food Microbiology*, 131(2), 272-276.
- Castro, M., Romero, C., de Castro, A., Vargas, J., Medina, E., Millán, R., Brenes, M., 2012, Assessment of *Helicobacter pylori* eradication by virgin olive oil, *Helicobacter*, 17 :305-311.
- Catarina Guedes, A., Barbosa, C. R., Amaro, H. M., Pereira, C. I., Xavier Malcata, F., 2011, Microalgal and cyanobacterial cell extracts for use as natural antibacterial additives against food pathogens, *International Journal of Food Science & Technology*, 46(4), 862-870.

- Cavallaro, L., Egan, B., O'Morain, C., Di Mario, F., 2006, Treatment of *Helicobacter pylori* infection, *Helicobacter*, 11:36-39.
- Cegielska-Radziejewska, R., Lesnierowski, G., Kijowski, J., 2009, Antibacterial activity of hen egg white lysozyme modified by thermochemical technique, *European Food Research and Technology*, 228(5), 841-845.
- Cheng, X., Tang, X., Wang, Q., Mao, X., 2013, Antibacterial effect and hydrophobicity of yak k-casein hydrolysate and its fractions, *International Dairy Journal*, 13, 111-116.
- Chung, Y.-C., Yeh, J.-Y., Tsai, C.-F., 2011, Antibacterial characteristics and activity of water-soluble chitosan derivatives prepared by the Maillard reaction, *Molecules*, 16(10), 8504-8514.
- Comes, J., E., Beelman, R., B., 2002, Addition of fumaric acid and sodium benzoate as an alternative method to achieve a 5-log reduction of Escherichia coli O157:H7 populations in apple cider, *Journal of Food Protection*., 65:476483.
- Couto SR. Sanroman MA., 2006, Application of solidstate fermentation to food industry, A review. *Journal of Food Engineering*, 76:291302.
- Cushnie, T. T., Lamb, A. J., 2005. Antimicrobial Activity of Flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(5), 343-356.
- Dahiya R., S., Speck, M., L., 1968, Hydrogen peroxide formation by *Lactobacilli* and its effect on *Staphylococcus aureus*, *J. Dairy Sci.*, 51: 1568.
- Davidson P., M., Hoover, D., G., 1993, Antimicrobial components from lactic acid bacteria. "Salminen, S. and von Wright, a. (ed): Lactic Acid Bacteria", *Marcel Dekker Inc.*, 127, New York.
- Demers-Mathieu, V., Gauthier, S. F., Britten, M., Fliss, I., Robitaille, G., Jean, J., 2012, Antibacterial activity of peptides extracted from tryptic hydrolyzate of whey protein by nanofiltration, *International Dairy Journal*, 28(2), 94-101.
- Demirel, Z., Yilmaz-Koz, F. F., Karabay-Yavasoglu, U. N., Ozdemir, G., Sukatar, A., 2009, Antimicrobial and antioxidant activity of brown algae from the Aegean Sea, *Journal of the Serbian Chemical Society*, 74(6), 619-628.

- Díez, L., Rojo-Bezares, B., Zarazaga, M., Rodríguez, J. M., Torres, C., Ruiz-Larrea, F., 2012, Antimicrobial activity of pediocin PA-1 against *Oenococcus oeni* and other wine bacteria, *Food Microbiology*, 31(2), 167-172.
- Doores, S., 2005, Organic Acids, Antimicrobials in food third Edition, Edited by P. Michael Davidson, John N. Sofos and A. L. Branen CRC Press Taylor & Francis Group.
- Du, Y., Zhao, Y., Dai, S., Yang, B., 2009, Preparation of water-soluble chitosan from shrimp shell and its antibacterial activity, *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 10(1), 103-107.
- Ellen Tattelman, M., D., 2005, Health effects of garlic, *American Family Physician*, 72(1), 103-106.
- Elnima, E., Ahmed, S. A., Mekkawi, A., G., Mossa, J., S., 1983, The antimicrobial activity of garlic and onion extracts, *Die Pharmazie*, 38, 747-748.
- Erdoğan, E. A., Everest, A., 2013. Antimikrobiyal Ajan Olarak Bitki Bileşenleri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 6(2), 27-32.
- Fadaei, V., 2012, Milk proteins-derived antibacterial peptides as novel functional food ingredients, *Annals of Biological Research*, 3(5), 2520-2526.
- FDA, 1998, Direct food substances affirmed as generally recognized as safe: egg white lysozyme, *Federal Register*, 63(4), 12421-12426.
- Fernández, M., A., Garcia, M., D., Saenz, M., T., 1996, Antibacterial activity of the phenolic acids fractions of *Scrophularia frutescens* and *Scrophularia sambucifolia*, *Journal of Ethnopharmacology*, 53(1), 11-14.
- Fite A. Dykhuizen R. Litterick A. Golden M. Leifert C., 2004, Effects of ascorbic acid, glutathione, thiocyanate, and iodide on antimicrobial activity of acidified nitrite. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*, 48:655-658.
- Galal, H. R. M., Salem, W. M., El-Deen, F. N., 2011, Biological control of some pathogenic fungi using marine algae extracts, *Research Journal of Microbiology*, 6(8), 645-657.
- Gonzalez-Chavez, S. A., Arevalo-Gallegos, S., Rascon-Cruz, Q., 2009, Lactoferrin: structure, function and applications, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33(4), 301-308.

- Gyawali, R., Ibrahim, S., A., 2012, Impact of plant derivatives on the growth of foodborne pathogens and the functionality of probiotics, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 95(1), 29-45.
- Heinonen, M., 2007, Antioxidant activity and antimicrobial effect of berry phenolics – a Finnish perspective, *Mol.Nutr. Food Res.*, 51,684–691.
- Henman, A., R., 1982, Guarana (*Paullinia cupana var. Sorbilis*): ecological and social perspectives on an economic plant of the central amazon basin, *Journal of Ethnopharmacology*,6, 311–338.
- Hondrodimou, O., Kourkoutas, Y., Panagou, E., 2011, Efficacy of natamycin to control fungal growth in natural black olive fermentation, *Food Microbiology*, 28(3), 621-627.
- Howell, A., B., Reed, J., D., Krueger, C., G., Winterbottom, R., 2005, A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity, *Phytochemistry*, 66, 2281–2291.
- Hun-Gu S. Sun Young L. Pahn-Shick C. Sunggi H. Sangryeol R. Young-Jin C. Dong-Hyun K., 2011, Combined effect of ultrasound and organic acids to reduce Escherichia coli O157:H7, Salmonella Typhimurium, and Listeria monocytogenes on organic fresh lettuce, *International Journal of Food Microbiology*, 145.1 287-292.
- Ibrahim, S., A., 2005, Composition and method for inhibition of harmful bacteria, *US Patent* 6,932-992.
- Inouye, S., Uchida, K., Takizawa, T., Yamaguchi, H., Abe, S., 2006, Evaluation of the effect of terpenoid quinones on trichophyton mentagrophytes by solution and vapor contact, *Journal of Infection and Chemotherapy*, 12(2), 100-104.
- Irish, J., Carter, D., A., Shokohi, T., Blair, S., E., 2006, Honey has an antifungal effect against Candida species, *Med. Mycol.*, 44, 289–291.
- Jay J., M., 1992, *Modern Food Microbiology*. p. 701, Fourth Edition, Chapman & Hall One Peen Plaza New York, NY 10119, USA.
- Jenssen, H., Hancock, R., E., 2009, Antimicrobial properties of lactoferrin, *Biochimie*, 91(1), 19-29.

- Joseph, S., V, Edirisinghe, I., Burton-Freeman, B., M., 2014, Berries: anti-inflammatory effects in humans, *J Agric Food Chem.*, 62:3886–3903.
- Juneja, V., K., Dwivedi, H., P., Yan, X., ,2012, Novel natural food antimicrobials, *Annual Review of Food Science and Technology*, 3, 381-403.
- Juuffs, H., S., Babel, F., J., 1975, Inhibition of psychrotrophic bacteria by lactic cultures in milk stored at low Temperatuer, *J. Dairy Science*, 58: 1612.
- Juven B., J., Meinersmann, R., J., Stern, N., J., 1991, Antagonistic effects of *Lactobacilli* and *Pediococci* to control intestinal colonization by human enteropathogens in live poultry, *J. Appl. Bact.*, 70:95.
- Kalchayanand N. Sikes A. Dunne CP. Ray B., 1998, Interaction of hydrostatic pressure, time and temperature of pressurization and pediocin AcH on inactivation of foodborne bacteria. *J. Food Prot.*, 61:425-431.
- Kallinteri, L., Kostoula, O., Savvaidis, I., 2013, Efficacy of nisin and/or natamycin to improve the shelf-life of Galotyri cheese, *Food Microbiology*, 36(2), 176-181.
- Kalyoncu, F., Oskay, M., Saglam, H., Erdogan, T. F., Tamer, A., Ü., 2010, Antimicrobial and antioxidant activities of mycelia of 10 wild mushroom species, *Journal of Medicinal Food*, 13(2), 415-419.
- Katla T. Möretö T. Aasen IM. Holck A. Axelsson L. Naterstad K., 2001, Inhibition of *Listeria monocytogenes* in cold smoked salmon by addition of sakacin P and/or live *Lactobacillus sakei* cultures *Food Microbiology*, 18:431-439
- Kim, C., R., Hearnberger, J., O., Vickery, A., P., White, C., H., Marshall, D., L., 1995, Extending shelf life of refrigerated catfish fillets using sodium acetate and monopotassium phosphate, *J. Food Prot.*, 58:644-647.
- Kim, J., H., 1997, Antibacterial action of onion (*Allium cepa* L.) extracts against oral pathogenic bacteria, *J Nihon University School Dentistry*, 39, 136-141.
- Kontiokari, T., Sundqvist., K., Nuutinen, M., Pokka, T., 2001, Randomized trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus* GG drink for the prevention of urinary tract infections in women, *Br. Med. J.*, 322,1571–1573.
- Kontiokari, T., Laitinen, J., Pokka, T., 2003, Dietary factors protecting women from urinary tract infections, *Am.J. Clin.Nutr.*, 77,600–604.

- Korhonen, H., J., Rokka, S., 2010, Properties and applications of antimicrobial proteins and peptides from milk and eggs, *In Bioactive food proteins and peptides: Applications in human health*, 49.
- Kumar, P., Sindhu, R., K., Narayan, S., Singh, I., 2010, Honey collected from different floras of Chandigarh Tricity: A comparative study involving physicochemical parameters and biochemical activities, *J. Diet. Suppl.*, 7, 303–313.
- Lavermicocca, P., Valerio, F., Visconti, A., 2003, Antifungal activity of phenyllactic acid against molds isolated from bakery products, *Appl. Environ. Microbiol.*, 69:634–640.
- Lönnerdal, B., 2011, Biological effects of novel bovine milk fractions, *Nestle Nutrition Workshop Series, Paediatric Programme*, 67, 41-54.
- Lucera, A., Costa, C., Conte, A., Del Nobile, M., A., 2012, Food applications of natural antimicrobial compounds, *Frontiers in Microbiology*, 3, 287.
- Machado, T., Pinto, A., Pinto, M., Leal, I., Silva, M., Amaral, A., Kuster, R., Netto dosSantos, K., 2003, In vitro activity of Brazilian medicinal plants, naturally occurring naphthoquinones and their analogues, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 21, 279–284.
- Majhenic, L., Skerget, M., Kinez, Z., 2007, Antioxidant and antimicrobial activity of guarana seed extracts, *Food Chemistry*, 104, 1258–1268.
- Manisha, D., B., Shyamapada, M., 2011, Honey: Its medicinal property and antibacterial activity, *Asian Pac. J. Trop. Dis.*, 154–160.
- Mavric, E., Wittmann, S., Barth, G., Henle, T., 2008, Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand, *Mol. Nutr. Food Res.*, 52, 483–489.
- McCann, K., Shiell, B., Michalski, W., Lee, A., Wan, J., Roginski, H., 2006, Isolation and characterisation of a novel antibacterial peptide from bovine α_{S1} -casein, *International Dairy Journal*, 16(4), 316-323.

- Meazza, G., Dayan, F. E., Wedge, D. E., 2003. Activity of Quinones on Colletotrichum Species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(13), 3824-3828.
- Mohamed, H., Salma, M., A., Al Lenjawi, B., Abdi, S., Gouda, Z., Barakat, N., Elmahdi, H., Abraham, S., Hamza, A., H., Al Khozaei, D., 2015, The efficacy and safety of natural honey on the healing of foot ulcers: A case series, *Wounds*, 27, 103–114.
- Mohan, A., Quek, S.-Y., Gutierrez Maddox, N., Gao, Y., Shu, Q., 2017, Effect of honey in improving the gut microbial balance, *Food Qual. Saf.*, 1, 107–115.
- Moussa, A., Noureddine, D., Saad, A., Abdelmelek, M., Abdelkader, B., 2012, Antifungal activity of four honeys of different types from Algeria against pathogenic yeast: *Candida albicans* and *Rhodotorula* sp., *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, 2, 554–557.
- Murdock, C., Matthews, K., 2002, Antibacterial activity of pepsin-digested lactoferrin on foodborne pathogens in buffered broth systems and ultra-high temperature milk with EDTA, *Journal of Applied Microbiology*, 93(5), 850-856.
- Murdock, C., Cleveland, J., Matthews, K., Chikindas, M., 2007, The synergistic effect of nisin and lactoferrin on the inhibition of *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli* O157:H7, *Letters in Applied Microbiology*, 44(3), 255-261.
- Murray, M., T., 1995, The healing power of herbs: the enlightened person's guide to the wonders of medicinal plants, *Prima*.
- Nakai, S., A., Siebert K., J., 2003, Validation of bacterial growth inhibition models based on molecular properties of organic acids, *Int. J. Food Microbiol.*, 86:249–255.
- Naz, S., Siddiqi, R., Ahmad, S., Rasool, S. and Sayeed, S. 2007. Antibacterial activity directed isolation of compounds from *Punica granatum*. *Journal of Food Science*, 72, 341–345.
- Orsi, N., 2004, The antimicrobial activity of lactoferrin: current status and perspectives, *Biometals*, 17(3), 189-196.

- O'Sullivan, D., J., 2012, Developing antimicrobial dairy ingredients, *Food Technology*, 66(6), 44-50.
- Özdemir H. Yıldırım Y. Küplülü Ö. Koluman A. Göncüoğlu M. İnat G., 2004, Effects of lactic acid and hot water treatments on Salmonella Typhimurium and Listeria monocytogenes on beef., *Food Control*, 17:299-303.
- Özen, B., Ö., 2014, Soğukta Ve Dondurularak Depolanan Uskumru Balığında (Scomber Scombrus) Lipidlerdeki Ve Proteinlerdeki Değişmelere Bitkisel Ekstraktların Etkisi: Antioksidan Ve Antimikrobiyal Aktivite, *Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, Ankara.
- Papagianni, M., Anastasiadou, S., 2009, Pediocins: the bacteriocins of *Pediococci*. Sources, production, properties and applications, *Microbial Cell Factories*, 8(1), 3.
- Pellegrini, A., Thomas, U., Bramaz, N., Hunziker, P., von Fellenberg, R., 1999, Isolation and identification of three bactericidal domains in the bovine a-lactalbumin molecule, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1426(3), 439-448.
- Peterson, J., Dwyer, J., 1998. Flavonoids: Dietary Occurrence and Biochemical Activity. *Nutrition Research*, 18(12), 1995-2018.
- Phelan, M., Aherne, A., FitzGerald, R., J., O'Brien, N., M., 2009, Casein-derived bioactive peptides: biological effects, industrial uses, safety aspects and regulatory status, *International Dairy Journal*, 19(11), 643-654.
- Pihlanto-Leppala, A., Marnila, P., Hubert, L., Rokka, T., Korhonen, H., Karp, M., 1999, The effect of a-lactalbumin and b-lactoglobulin hydrolysates on the metabolic activity of *Escherichia coli* JM103, *Journal of Applied Microbiology*, 87(4), 540-545.
- Plaza, M., Santoyo, S., Jaime, L., García-Blairsy Reina, G., Herrero, M., Senorans, F., 2010, Screening for bioactive compounds from algae, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51(2), 450-455.
- Puupponen-Pimia, R., Nohynek, L., Alakomi, H., L., Oksman-Caldentey, K., M., 2005, The action of berry phenolics against human intestinal pathogens, *BioFactors*, 23, 243-251.

- Ramesh, C., Pattar, M., G., 2010, Antimicrobial properties, antioxidant activity and bioactive compounds from six wild edible mushrooms of western ghats of Karnataka, India, *Pharmacognosy Research*, 2(2), 107.
- Rajendran, K., Nagappan, R., Ramamurthy, K., 2013, Short Communication A study on the bactericidal effect of nisin purified from *Lactococcus lactis*, *Ethiopian Journal of Biological Sciences*, 10(1).
- Rawdkuen, S., Suthiluk, P., Kamhangwong, D., Benjakul, S., 2012, Antimicrobial activity of some potential active compounds against food spoilage microorganisms, *African Journal of Biotechnology*, 11(74), 13914-13921.
- Reiter, B., Harmulu, G., 1984, Lactoperoksidase antibacterial system: Natural occurrence, biological functions and practical applications, *Food Protect.*, 47: 724.
- Rodriguez-Garcia I., Silva-Espinoza B., A., Ortega-Ramirez L., A., Leyva J., M., Siddiqui M., W., Cruz-Valenzuela M., R., Gonzalez-Aguilar G., A., Ayala-Zavala J., F., 2016, Oregano essential oil as an antimicrobial and antioxidant additive in food products, *Crit Rev Food Sci Nutr*, 56(10): 1717-1727.
- Saha, A., Chattopadhyay, S., Azam, M., D., Sur, P., K., 2012, The role of honey in healing of bedsores in cancer patients, *South Asian J. Cancer*, 1, 66–71.
- Saldır, Y., 2015, Bazı mantarların antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinin araştırılması, *Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Denizli.
- Sallam, K., I., 2005, Antimicrobial and antioxidant effects of sodium acetate, sodium lactate, and sodium citrate in refrigerated sliced salmon, *Food Control*, 18:566:575.
- Schanbacher, F., Talhouk, R., Murray, F., Gherman, L., Willett, L., 1998, Milk-borne bioactive peptides, *International Dairy Journal*, 8(5-6), 393-403.
- Seidemann, J., 1998. Guarana (*Paullinia cupana HB.K.*) – an active agent from the tropical rain forest, *Tropenlandwirt*, 49–63.
- Serrano, P., Yago, M., D., Mañas, M., Calpeña, R., Mataix, J., Martínez-Victoria, E., 1997, Influence of type of dietary fat (olive and sunflower oil) upon gastric

- acid secretion and release of gastrin, somastostatin, and peptide YY in man, *Dig. Dis. Sci.*, 42:626-633.
- Shahzad, A., Cohrs, R., J., 2012, In vitro antiviral activity of honey against varicella zoster virus (VZV): A translational medicine study for potential remedy for shingles, *Transl. Biomed.*, 3, 2.
- Shan, B., Cai, Y.-Z., Brooks, J. and Corke, H. 2007. The in vitro antibacterial activity of dietary species and medicinal herb extracts. *International Journal of Food Microbiology* 117, 112–119.
- Stark J., 1999, Permitted preservatives — natamycin. In *Encyclopaedia of Food Microbiology*, Academic Press, New York., p. 1780.
- Szabo EA. Cahill ME., 1998, The combined affects of modified atmosphere, temperature, nisin and ALTA 2341 on the growth of *Listeria monocytogenes*. *Int. J. Food Microbiol.*, 43:21-31.
- Szwajkowska, M., Wolanciuk, A., Barłowska, J., Krol, J., Litwi-nczuk, Z., 2011, Bovine milk proteins as the source of bioactive peptides influencing the consumers' immune system: a review, *Animal Science Papers and Reports*, 29(4), 269-280.
- Şengün, İ., Y., Öztürk, B., 2018, Bitkisel kaynaklı bazı doğal antimikrobiyaller, *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi C- Yaşam Bilimleri ve Biyoteknoloji*, 7(2), 256-276.
- Şimşek, O., Çön, A., H., 2006, Tulunoğlu S. Isolating lactic starter cultures with antimicrobial activity for sourdough processes, *Food Control*, 17:263-270.
- Taits, N., S., 1986, Use of olive oil in the treatment of ulcer patients, *Urach Delo*, 7:67-70.
- Tajkarimi M., M., Ibrahim S., A., Cliver D., O., 2010, Antimicrobial herb and spice compounds in food, *Food Control*, 21(9): 1199-1218.
- Tikhonov, V., E., Stepnova, E., A., Babak, V. G., Yamskov, I. A., Palma-Guerrero, J., Jansson, H.-B., 2006, Bactericidal and antifungal activities of a low molecular weight chitosan and its N-(2(3)-(dodec-2-enyl) succinoyl)-derivatives. *Carbohydrate Polymers*, 64(1), 66-72.

- Tiwari, B., K., Valdramidis, V., P., O'Donnell, C., P., Muthukumarappan, K., Bourke, P., Cullen, P., 2009, Application of natural antimicrobials for food preservation, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(14), 5987-6000.
- Türkoğlu A., Duru M.E., Mercan N., Kıvrak İ., Gezer K., 2006, Antioxidant and antimicrobial activities of *Laetiporus sulphureus* (Bull.) Murrill, *Food Chemistry*, 101, (1).
- Valli, M., Sauer, M., Branduardi, P., Borth, N., Porro, D., Mattanovich, D., 2006, Improvement of lactic acid production in *Saccharomyces cerevisiae* by cell sorting for high intracellular pH, *Applied and Environmental Microbiology*, 72:5492-5499.
- Vaquero, M. J. R., Alberto, M. R., de Nadra, M. C. M., 2007. Influence of Phenolic Compounds from Wines on The Growth of *Listeria monocytogenes*. *Food Control*, 18(5), 587-593.
- Virto, R., Sanz, D., A'lvarez, I., Condo'n Raso, J., 2004, Inactivation kinetics of *Yersinia enterocolitica* by citric and lactic acid at different temperatures, *International Journal of Food Microbiology*, 103:251-257.
- Vollenweider, S., Grassi, G., Konig, I., Puhán, Z., 2003, Purification and structural characterization of 3-hydroxypropionaldehyde and its derivatives, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(11), 3287-3293.
- Watanabe, K., Rahmasari, R., Matsunaga, A., Haruyama, T., Kobayashi, N., 2014, Anti-influenza viral effects of honey in vitro: Potent high activity of Manuka honey, *Med. Res. Arch.*, 45, 359–365.
- Watson, S. B., Cruz-Rivera, E., 2003, Algal chemical ecology: an introduction to the special issue, *Phycologia*, 42(4), 319-323.
- Wederquist, H., J., Sofos, J., N., 1994, Schmidt GR. *Listeria monocytogenes* inhibition in refrigerated vacuum packaged turkey bologna by chemical additives, *J. Food Sci.*, 59:498-500.
- Williamson, G., Manach, C., 2005, Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans, I. Review of 93 intervention studies, *Am. J. Clin. Nutr.*, 81,243–255.

- Willis, W., L., Isikhuemhen, O., S., Ibrahim, S., A., 2007, Performance assessment of broiler chickens given mushroom extract alone or in combination with probiotics, *Poultry Science*, 86(9), 1856-1860.
- Yang, T.-C., Chou, C.-C., Li, C.-F., 2005, Antibacterial activity of alkylated disaccharide chitosan derivatives, *International Journal of Food Microbiology*, 97(3), 237-245.
- Yıldırım, Z., Öncül, N., Yıldırım, M., 2016, Kitosan ve antimikrobiyal özellikleri, *Niğde Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 5(1), 19-36.
- Yılmaz, Y., 2006, Novel Uses of Catechins in Foods. Trends in Food Science and Technology, 17(2), 64-71.
- Yin, M., C., Tsao, S., M., 1999, Inhibitory effect of seven *Allium* plants upon three *Aspergillus* species, *Int J Food Microbiol*, 49, 49-56.
- Yoshida, H., Katsuzaki, M., Ohta, R., 1999a, An organosulfur compound isolated from oil-macerated garlic extract and its antimicrobial effect, *Biosci Biotechnol Biochem*, 63, 588-590.
- Yoshida, H., Katsuzaki, M., Ohta, R., 1999b, Antimicrobial activity of the thiosulfates isolated from oil-macerated garlic extract, *Biosci Biotechnol Biochem*, 63, 591-594.
- Zafra-Stone, S., Yasmin, T., Bagchi, M., Chatterjee, A., Vinson, J. A., Bagchi, D., 2007, Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention, *Mol. Nutr. Food Res.*, 51,675–683.
- Zohri, A., N., Abdel-Gawad, K., Saber, S., 1995, Antibacterial, antidermatophytic and antioxidigenic activities of onion (*Allium cepa* L.) oil, *Microbiol Res*, 150, 167-172.

BÖLÜM 5

**MEME KANSERİNDE POZİTRON EMİSYON
TOMOGRAFİSİ/BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (PET/BT)'NİN
ROLÜ**

Dr.Öğr. Üyesi Serdar ALTINDAĞ¹

¹ İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO,
ORCID No:0000-0003-1409-9956

GİRİŞ

Amerikan Kanser Derneğinin (American Cancer Society) 2008 verilerine göre meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup akciğer kanserinden sonra ikinci ölüm nedenidir. Genellikle erken dönemde lenfatik yol ile geç dönemde ise hematojen yol ile metastaz yapma eğilimi gösteren meme kanseri hastalarının lokal nüks ve uzak metastaz açısından rutin takibinde klinik muayene ile birlikte akciğer grafisi, ultrasonografi, kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve serum tümör marker seviyeleri en sık kullanılan yöntemlerdir. Bu hastalarda en önemli prognostik faktörlerden biri tanı anında hastalığın yaygınlığını saptamaktadır [1]. Bilateral mamografi (MMG), meme ultrasonografisi (USG), meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) primer meme lezyonlarının tanısında ve aksiller fossadaki olası metastazların saptanmasında kullanılmaktadır. Yanı sıra “National Comprehensive Cancer Network” kılavuzuna göre kemik sintigrafisi, abdominal ve/veya pelvik bilgisayarlı tomografi (BT), USG, MRG hastalığın evrelemesinde kullanılabilir.

18F-FDG PET/BT

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) son zamanlarda tek başına diğer yöntemlerin birlikte kullanımına eşit veya daha üstün doğruluğa sahip bir yöntem olarak ümit vermektedir [2,3].

Türkiye’de yaklaşık yirmi yıl önce PET cihazları ile güncel uygulamamıza giren, sonrasında daha iyi bir anatomik lokalizasyon sağlamak ve PET görüntülerinin atenüasyon düzeltilmesi amacıyla BT

ile kombine edilmiş hali olan PET/BT yaygınlaşarak kullanılmaya başlamıştır. 18F-FDG ile yapılan PET/BT çalışmalarının kullanım alanları; en yaygını onkolojik çalışmalar (bazı tümörlerin tanısı için metabolik karakterizasyon, ilk ve yeniden evrelendirmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve radyoterapi planlaması) [4] olmak üzere miyokardiyal viabilite değerlendirilmesi ve nörolojik çalışmaları kapsamaktadır.

PET pozitif yüklü parçacıklar yayan radyonüklidlerin kullanıldığı görüntüleme yöntemidir. Pozitronlar vücutta rastladıkları elektronlarla çarpıştıklarında oluşan reaksiyon sonucunda iki gamma ışını oluşur (aninilation) ve bunlar birbirine tam zıt doğrultuda hareket ederek vücuttan uzaklaşır. Bu ışınlar PET dedektörleri ile karşılıklı olarak saptanır ve çeşitli işlemlerden sonra kesitsel görüntüler oluşturulur. En yaygın kullanılan radyofarmasötik olan 18Flor ile işaretli FDG, bir glukoz analogudur. Dokuda FDG tutulumu glukoz kullanımı ile orantılı olup, glikoz gibi hücre içine girmekte ancak metabolize olmamaktadır. F-18 Fluorodeoksiglukoz (FDG) hücreye glikoz gibi girer, heksokinaz enzimi yardımıyla fluorodeoksi glukoz-6-fosfataza dönüşür ve metabolize olmadan hücrede kalır.

EVRELEME VE PROGNOZ

Birçok onkolojik hastalığın tanı ve takibinde olduğu gibi meme kanserinde de, PET/BT onkologlara büyük kolaylıklar sağlamıştır. Meme karsinomunda primer lezyonun tespitine yönelik 18F-FDG PET/BT ile yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır [5-7].

Erken evre meme tümörlerinde ileri evreli meme kanserlerine göre daha az glikoliz olur [8]. Bu nedenle FDG PET'in erken tanı değeri düşük olup seçilmiş hastalarda kullanılmalıdır [9]. Boyutu 1 cm'den küçük tümörlerde duyarlılık %57 iken, büyüklerde %90'ı geçer. İyi differansiye tümörlerde FDG tutulumu azalır [10]. Bazı vakalarda (örneğin düşük 18F-FDG tutulumu gösteren grade 1 kanserler ve/veya lobuler karsinom gibi) 18F-FDG tutulumu düşük olabilir [11,12]. Duktal adenoma, fibroadenoma ve enflamasyon gibi benign lezyonlarda yanlış pozitiflik görülür. Genel olarak %89 sensitiviteye ve %80 spesifiteye sahiptir [13].

FDG-PET'in bir diğer üstünlüğü de multifokal hastalığı gösterebilmesidir. Enflamatuar meme karsinomu olgularında ilk evreleme için 18F-FDG PET/BT kullanılarak yapılan bir çalışmada; 2/44 olguda enflamatuar granüloamatöz mastit yanlış pozitif sonuç sebebi olarak bulunmuştur [14]. Ayrıca, lezyonu ayırt etmek için PET/BT'nin BT kısmı da meme karsinomunda ek bilgi vermemektedir. Kumar ve ark. [15] özgülüğü arttırmak için 18F-FDG enjeksiyonundan yaklaşık 2 saat sonra meme bölgesinden ek bir görüntülemeyi önermektedirler. Malignensilerde zamanla 18F-FDG tutulumu artarken bazı inflamatuvar lezyonlarda stabil kalmakta veya azalmaktadır [15]. 18F-FDG PET/BT meme kanserinin tanısı için biopsinin yerine geçmez, bununla birlikte başka bir sebeple 18F-FDG PET/BT yapılmış kişilerde memede beklenmeyen 18F-FDG tutulumu saptanması durumunda yüksek malignite riski nedeniyle mutlaka

konvansiyonel görüntüleme ve biyopsi ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Pozitron emisyon mammografisi (PEM), yani konvansiyonel mammografiye entegre edilmiş iki planar dedektör küçük ve az FDG tutan lezyonları saptayabilir. PET gibi 18F-FDG kullanılarak yapılan PEM görüntülemelerinde, 2.4 mm'ye kadar olan meme lezyonları bile dedekte edebilmektedir.

Hastanın tanı anındaki durumu tedavi yaklaşımını belirlemede önemli rol oynar. Meme kanseri kemoterapiye sensitif bir solid tümör olup 18F-FDG PET/BT incelemeleri ile hastanın o andaki durumunu saptadıktan sonra tedavinin gidişini anlamak için kullanıldığında büyük faydalar sağlanır.

18F-FDG PET/BT prognozu saptamak için de kullanılabilir. Yüksek FDG tutan tümörler daha agresif davranış sergiler. İnternal mamarian ve mediastinal alanda izlenen lenf bezlerindeki FDG tutulumu kötü prognoz ile ilişkilidir. PET taramasında moleküler sürecin kantifikasyonu SUVmax'ın hesaplanmasıyla yapılabilir. SUVmax lezyondaki maksimum aktivite yoğunluğunun kilo başına hastaya enjekte edilen FDG dozuna oranıdır. Primer tümörün SUV değeri tümörün alt grupları, proliferasyon endeksi, histolojik grade ve erken nüks ile doğru orantılıdır.

Daha önce cerrahi veya radyoterapi uygulanmış olgularda 18F-FDG PET/BT önemli bilgiler sağlar. Konvansiyonel görüntülemenin yetersiz veya negatif olduğu durumlarda hastalığın yaygınlığını

gösterir. Lezyon başına değerlendirildiğinde PET/BT ile konvansiyonel görüntülemelere kıyasla daha fazla kemik lezyonu ve lenf bezi saptayabilir. Lokal nüks ile tedaviye bağlı skar dokusunu ayırtetmede MR'a göre daha değerlidir.

18F-FDG PET/BT, biyokimyasal parametrelerde değişim ve konvansiyonel görüntülemelerde şüphe oluşunca yeniden evrelemeye yarar. Nüksün gerçek sınırlarının saptanması, metastatik nüks ve brakiyal pleksopatının ayırıcı tanısında kullanılabilir. Tümör markerlarında yükselme saptanan asemptomatik hastalarda 18F-FDG PET/BT kullanıldığında sensitivite ve spesifite artar.

Meme kanserinin en sık metastaz yaptığı yer kemik yapılarıdır (Genelde %8, ileri hastalıkta %70). Lezyonlar çoğunlukla osteolitik ve osteoblastik metastazlara kıyasla daha fazla FDG tutulumu gösterirler. 18F-FDG PET/BT, kemik sintigrafisini tamamlayıcı rol oynar. Litik lezyonların artması kötü prognoz göstergesidir. Kemik sintigrafisi ile 18F-FDG PET/BT'yi kıyaslayan bir çalışmaya göre meme kanserinin kemik metastazlarını saptanmasında için PET/BT daha duyarlı bulunmuştur [16].

TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bölgesel nüks şüphesi ile agresif tedavi düşünülen %44 hastada ve metastazları bilinen ve tedaviye yanıtı değerlendirilen %33 hastada 18F-FDG PET/BT sonuçları tedavi planını değiştirmiştir [17]. Neoadjuvan kemoterapi, tümöral dokunu daha etkin rezeksiyonu ve kemoterapiye cevabın in-vivo değerlendirilmesi amacının taşıır. Erken

yanıt alınmışsa etkili kemoterapiye devam edilir, alınmamışsa tedavi planında değişikliğe gidilir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılan fizik muayene ile morfolojiye dayalı mamografi veya ultrasonografi gibi konvansiyonel yöntemler, olup malign değişiklikleri saptamada az değerli ve yetersizdir. 18F-FDG PET/BT ile metabolik görüntülemenin bu amaçla başarı ile kullanılabileceğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Tedaviye iyi yanıt verenlerde SUV değerleri yaklaşık bir haftada belirgin azalırken, yanıt vermeyenlerde aynı kalır veya hafifçe artabilir. Neoadjuvan kemoterapi ile uzak metastazlarda SUV değerlerinde düşüş izlenmesi iyi prognozun göstergesidir. Karaciğer, akciğer ve yumuşak doku lezyonlarında SUV değerleri tedaviye yanıt alınanlarda %72 azalırken, yanıt alınmayanlarda belirgin değişim göstermez.

Anti-östrojen (Tamoxifen) tedavide erken dönemde (7-10 gün gibi) yanıt verenlerde: SUV değerleri artarken (Flare belirtisi), vermeyenlerde anlamlı değişiklik görülmez.

Meme tümörlerinin birçoğunda östrojen reseptörü bulunur. Östrojen reseptörleri prognostik göstergelerden olup anti-östrojen tedaviye yanıt açısından önemlidir. İn-vitro ölçüm ile fonksiyonel, non-fonksiyonel ayrımı yapılamadığı gibi heterojen dağılım örneklemede hataya yol açabilir. 18F-fluoroestradiol (FES) ile yapılan PET/BT östrojen reseptörü durumunu niceliksel olarak saptar, metastazları saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir. Hormonal tedaviye yanıt için onkologlara fikir verir. Primer lezyonda östrojen reseptörü blokajı (SUV %50 azalması) iyi prognoz göstergesidir.

HER2 salınması hormon tedavisine direnç göstergesidir. Bu amaçla 124I-anti-HER2 antikorları ile PET/BT görüntüleme yapılır. Doxorubicine ve taxan'lara karşı gelişen P-gp direnci ise 11C Verapamil PET/BT ile gösterilir.

Hipoksik tümörler kemoterapiye ve radyoterapiye dirençli agresif tümörler olup ileri evre meme kanserlerinin %30'u hipoksik özelliktedir. Hipoksik tümörlerin görüntülenmesinde [18F] fluoromisonidazole (FMISO) daha spesifiktir. Bu sayede tümörün tedaviye dirençli olup olamayacağı önceden saptanabilir [18].

Tedavi seçenekleri arttıkça tedaviye yanıtın erken değerlendirilmesi önem kazanmıştır. Bu amaçla FDG kullanımı ümit vermektedir. Ayrıca 18F-timidin ile hücre çoğalmasını gösterilebilir. Etkin tedavi apoptozu arttırır. Bu da annexin ile işaretli pozitron yayıcılar ile gösterilir.

Anlaşılmaktadır ki PET/BT günümüzde etkin olarak kullanıldığı evreleme dışında aynı zamanda tedavinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Yakın gelecekte ise yeni radyofarmasötiklerin yaygınlaşması ile tümör biyolojisinin anlaşılmasında ve böylece kişiye özgü tedavi yöntemlerinin seçiminde de kullanılabilir.

SONUÇ

Son zamanlarda klinik kullanıma girmesiyle moleküler görüntülemeye çığır açan 18F-FDG PET/BT görüntülemesi, meme kanseri evrelemesinde özellikle lokal ileri evre ve metastatik hastalık durumlarında güncel kılavuzlarca da önerilmektedir [19]. Patolojik olarak kanıtlanmış meme karsinomunda preoperatif 18F-FDG PET/BT tarama tümör biyolojisi, prognoz, hastalısız sağkalım ve hastanın yönetimi konusunda yeterli bilgi verebildiği görülmektedir. Bu nedenle PET/BT, yakın gelecekte yeni radyofarmasötiklerin yaygınlaşması ile tümör biyolojisinin anlaşılmasında, meme kanseri tedavisinde yeni ilaç ve tedavilerin etkinliğinin araştırılmasında ve böylece kişiye özgü tedavi yöntemlerinin seçiminde kullanabileceği yönünde ümit vaat etmektedir.

KAYNAKÇA

- Alberini JL, Lerebours F, Wartski M, Fourme E, Le Stanc E, Gontier E, et al. (2009). 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer* 2009;115(21):5038-47.
- Avril N, Rosé CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al. (2000). Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations, *J Clin Oncol* 2000;18(20):3495-502.
- Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, Buys S, Daly MB, Dempsey PJ, et al. (2009). Breast cancer screening and diagnosis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2009;7(10):1060-96.
- Cho D, Ahn B, Lee S, et al. (2007). Assessment of bone metastasis in breast cancer: comparison between F-18 FDG PET-CT and Tc-99m MDP bone scan, Program and Abstracts of the Society of Nuclear Medicine 54th Annual Meeting; June 3-6, 2007; Washington, DC. Abstract 1575. *J Nucl Med*. 2007;48(Suppl 2):368P.
- Choi YJ, Shin YD, Kang YH, Lee MS, Lee MK, Cho BS, et al. (2012). The effects of preoperative (18)F-FDG PET/CT in breast cancer patients in comparison to the conventional imaging study. *J Breast Cancer* 2012;15(4):441-8.
- Garami Z, Hascsi Z, Varga J, Dinya T, Tanyi M, Garai I, et al. (2012). The value of 18-FDG PET/CT in early-stage breast cancer compared to traditional diagnostic modalities with an emphasis on changes in disease stage designation and treatment plan. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(1):31-7.
- Hawkins RA, Hoh CK. (1994). PET FDG studies in Oncology, *Nucl Med Biol* 1994;21:739-47.
- Hoh Ck, Hawkins RA, Glaspy JA, et al. (1993). Cancer detection with whole body PET using 2-(18-F) fl uoro-2-deoxy-d-glucose. *JCAT* 1993;17:582-9.
- Isidoro A, Casado E, Redondo A, Acebo P, Espinosa E, Alonso A M, Cejas P, Hardisson D, Vara J A F, Belda-Iniesta C, González-Barón M, Cuezva J M.

- (2005). Breast carcinomas fulfil the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancer prognosis. *Carcinogenesis* 2005; 26(12):2095-2104.
- Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. (2006). Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98(3):267-74.
- Kumar R, Loving VA, Chauhan A, Zhuang H, Mitchell S, Alavi A. (2005). Potential of dual-time-point imaging to improve breast cancer diagnosis with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46(11):1819-24.
- McDonough M D, DePeri E R, Mincey B A. (2004). The role of positron emission tomographic imaging in breast cancer. Volume 6, Number 1 / February, 2004.
- Nieweg O E, Kim E E, Wong W, Broussard W F, Singletary S E, Hortobagyi G N, Tilbury R S (1993). Positron Emission Tomography with Fluorine-18Deoxyglucose in the Detection and Staging of Breast Cancer. *Cancer* 1993, Volume 71, Issue 12 (p 3920-3925)
- Rajendran, J.G. (2006). Hypoxia imaging-directed radiation treatment planning. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 33(s1).
- Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, et al (1996). Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med* 1996;23(12):1641-74.
- Segaert I, Mottaghy F, Ceyskens S, De Wever W, Stroobants S, Ongeval CV, et al (2010). Additional value of PET-CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer. *Breast J* 2010;16(6):617-24.
- Singletary SE, Connolly JL (2006). Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2006;56(1):37-47.
- Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, et al (2001). Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2001;42:1334-7.

BÖLÜM 6
İTERSTİSYEL SİSTİT TEDAVİSİNDE YENİ
YAKLAŞIMLAR

Başasistan Uzm. Dr. Efe ÖNEN¹

¹Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye. efe17@yahoo.com. ORCID ID: 0000-0001-9898-7808

GİRİŞ

Ürojinekolojik bir patolojinin saptanamadığı durumda, mesanenin idrarla dolması ile şiddetlenen suprapubik bölgede ağrının olması ve buna ek olarak gündüz veya gece sık idrara çıkma durumlarından en az birinin eşlik etmesi Mesane Ağrısı Sendromu (MAS) veya interstisyel sistit (İS) olarak tanımlanmaktadır. Bu duruma ek olarak pelvik veya üriner bir enfeksiyonun eşlik etmemesi gereklidir. MAS/İS genelde cinsel, duygusal problemlerle ve ayrıca alt üriner sistem semptomları, intestinal veya jinekolojik işlev bozukluğu ile seyreder. Ayırıcı tanıda karışabilecek hastalık spektrumu genişliğinden bu hastalara teşhis koymak zordur. Diğer hastalıkların dışlanarak ekarte edilmesi ve sistoskopi ile mesanenin endoskopik incelenmesi önerilmektedir.

İnterstisyel sistit prevalansı net olmasa da, %0,01 ile %2,3 arası değişim gösterdiği farklı birçok çalışmanın sonucu olarak düşünülmüştür. Kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. Böylece küçümsenemeyecek bir popülasyonun bu hastalıktan sıkıntı çektiği ortaya konmuştur. Hastaların çoğunun çalışma hayatının, günlük işlerinin ve uyku gibi aktivitelerinin olumsuz etkilendiği görülmüştür. Teşhisinin zorluğundan kaynaklı hastaların büyük bir kısmı doğru tanıya kadar birçok etkisiz tedavi almışlar ve farklı hekimler tarafından değerlendirilmişlerdir. Yapılan bazı çalışmalarda MAS/İS hastalarının doğru tanı almaları ortalama 2-4.5 yıl arası olduğu, ayrıca hastaların bu süreçte 2-10 arası farklı doktor tarafından değerlendirildikleri bildirilmiştir.

MAS/İS ın etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak multifaktöryel olduğu düşünölmekte olup kişiden kişiye etyolojik faktörler değışebilmektedir. Olası nedenler arasında kronik sistemik inflamasyon, subklinik enfeksiyon, ürotelyal disfonksiyon, otoimmünite, genetik ve merkezi sinir yollarındaki disfonksiyon sayılabilir.

İnterstisyel sistit tanısı için temel değeriendirmede detaylı öykü, fizik inceleme, tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve işeme günlüğü yapılmalıdır. Ek olarak diğeri tanıları dışlama kriterlerini de içeren semptom skoru anketleri doldurulmalı ve sistoskopi yapılmalıdır. Sistoskopide mesane glomerölasyonları ve idrar kesesinde ürotheliumunun ülseratif bölgesi olan Hunner lezyonu olarak adlandırılan tipik bulgular görölebilir. Hunner ülseri olmayan vakalarda mukoza başlangıçta normal görünömdedir. Hidrodistansiyon ile beraber glomerölasyonların görölmesi prognostik önem arz eder.

Semptomlara göre diğeri hastalıklar dışlandıktan ve tanı doğrulandıktan sonra tedavi yönetiminde hasta eğitime odaklanmalı, olabilecek sıkıntılardan kaçınmalı ve işlevi en üst düzeye çıkarmalıdır. Hastalara tedavi aşamaları ve beklenilecek sonuçlar hakkında danışmanlık kapsamında detaylı bilgi verilmelidir. Yaşam değışikliği için verilen hasta eğitiminin kesin bir tedavi edici özelliğı yoktur, ancak yaşam kalitesini iyileştirmek için semptomlar yönetilebilir; sonuçta bu tip hastalar plasebo etkisinden belli oranda fayda görebilirler.

1. KENDİ KENDİNE YÖNETİM STRATEJİLERİ

1.1. Diyet Değişiklikleri:

Bazı yiyecek ve içeceklerin MAS/İS'de semptomları tetiklediği ancak bunun nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Hastaların %90'ı semptomlarının diyetleriyle değiştiğini bildirmektedir. Asidik gıdalar, narenciye ve meyve suları, domates, sirke, turşu, fermente gıdalar (örneğin, lahana turşusu), baharatlı yiyecekler, c vitamini, yapay tatlandırıcılar, kahve (hem kafeinli hem de kafeinsiz), çay, gazlı içecekler, alkol MAS/İS'de semptomları tetikleyebilir. Bu tarz besinlerden uzak durmak tedavinin bir parçası haline gelebilir.

1.2. Stresten uzaklaşma ve psikoterapi:

Gevşeme egzersizleri gibi ağrı ile ilişkili stresi yönetme stratejilerini öğrenmek için hastaların psikolojik danışmanlık almasında fayda olduğu görülmüştür. Hastalığın başlangıç etyolojisinde psikosomatik kökeni olanlar için psikolojik hizmetler daha da önemli olacaktır.

1.3. Sıvı alımının düzenlenmesi:

Hastalara ayrıca mesanelerini düzenli olarak boşaltmak için yeterli miktarda su içmeleri konusunda danışmanlık yapılmalıdır. Bu durum sık sık tuvalete gitmekten kaçınmak için hastaların şikayetlerine göre düzenlenmelidir. Hatta yeterli hidrasyon, MAS/İS'deki semptomları şiddetlendiren kabızlığı önlemeye de yardımcı olabilir.

1.4. Mesane eğitimi:

Bilindiği gibi mesane eğitimi, işemeler arasındaki süreyi artırarak idrar sıklığının tedavisine yardımcı olur. MAS/İS 'lı hastalar rahatsızlığı gidermek için sıklıkla işediklerinden, mesane eğitimi ağrı düzelinceye kadar ertelenmelidir.

2. FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİLER

2.1. Pelvik taban fizik tedavisi ve miyofasiyal gevşeme:

Pelvik taban fizik tedavisi bu hasta grubunda etkili olabilmektedir ve çoğu hasta için önerilmelidir. Fizik tedavi hipertonic pelvik taban kaslarını tedavi etmeyi amaçlamaktadır. Kılavuzlar, pelvik taban kaslarını güçlendiren yöntemlerden kaçınılmasını savunmaktadır, çünkü bu pelvik taban kaslarının sıklığını arttırmaktadır. Lukban ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada manuel fizik tedavi ve miyofasyal salınım tedavi programı ile semptomatolojide % 94'lük bir azalma gösterilmiştir.

2.2. Akupunktur:

Birçok çalışmada akupunkturun MAS/İS semptomlarını azalttığı gösterilmiştir ancak çoğu çalışma bu konuda kalitesiz veya yetersiz kalmaktadır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, akupunktur güvenli ve nispeten ucuz olduğundan, bir seçenek olarak önerilir.

2.3. Elektriksel stimölasyon ve biyofeedback:

Elektriksel stimölasyon, pelvik taban kaslarını doğrudan vajinaya veya rektuma yerleştirilen küçük bir proba uyarır. Bu sınırları duyarsızlaştırmaya veya hatta kasların kasılmasına ve gevşemesine neden olabilir. Vücudunuza yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla stimölasyon ağrı ve spazmları sakinleştirmek için kullanılabilir. Biofeedback ise perine ve / veya anüs çevresindeki bölgeye yerleştirilen elektrotları veya vajina veya rektuma yerleştirilen problemleri, pelvik taban kaslarının ne kadar gergin veya rahat olduğunu algılamak ve sonuçları bir cihazda görüntülemek için kullanır. Bu ipuçları o kasları gevşetmeyi öğrenmenize yardımcı olabilir. Elektriksel stimölasyon ve biyofeedback evde kişinin kendisinin yapabileceği non-invaziv yöntemlerdir.

2.4. Sakral Nöromodölasyon

Nöromodölatörler olarak da bilinen elektriksel sinir stimölatörleri, beldeki sınırlara hafif elektrik darbeleri gönderir ve idrar fonksiyonunun yönetilmesine yardımcı olur veya kronik ağrının giderilmesini sağlar. Nöromodölatörler, diğer terapilerden yeterince rahatlamayan birçok IC hastası için yardımcı olmuştur. Çalışmalarda sakral sinir köklerine cerrahi olarak yerleştirilen kalıcı implantların bağlı bulunduğu nöromodölasyon cihazından düzenli elektriksel uyarıların alınması ile gündüz ve gece işeme sıklığında ve hastalığa özgü ağrıda anlamlı azalma olduğu görölmüştür.

3. ORAL FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Anti-histaminikler, amitriptilin, kortikosteroidler, siklosporin A, pentosan polisülfat sodyum, simetidin, üroloji kılavuzlarında belirli kanıt düzeyi ile önermesi olan ilaçlardır. Ancak oral tedaviler arasında FDA onayı alan tek tedavi Pentosan polisülfat sodyumdur. Ayrıca oksibutin, gabapentin, nifedipin, tizanidin, quercetin, analjezikler, antidepresanlar ve çeşitli antibiyotikler de oral tedavi kapsamında kullanılmakta olup etkinliklerinin efektif olduğunu gösteren uzun süreli takip sonrası yapılmış randomize kontrollü çalışmalar yoktur.

4. İNTRAVEZİKAL FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Dimetil Sülfoksit (DMSO), hiyaluronik asit, kondroitin sülfat, heparin, pentosan polisülfat sodyum, lidokain, oksibutin, resiniferatoksin/capsaisin ve BCG intravezikal tedaviler arasında üroloji kılavuzlarında yerini alan ilaçlardır. DMSO intravezikal tedaviler içinde oral tedavilerden başarı sağlanamayan hastalar için FDA onayı alan tek moleküldür.

5. CERRAHİ TEDAVİLER

5.1. Sistoskopi Eşliğinde Hidrodistansiyon

Belirli bir basınç altında ortalama 20-30 dakika gibi bir sürede sistoskopi altında yapılan mesane içi tansiyonunun artışı ile hastalar 4-6 aylık dönemde %40-60 oranında semptomatik rahatlama tariflemektedirler. Ancak literatürde veriler tam yeterli değildir.

5.2. Transüretal Hunner Ülseri Rezeksiyonu, Koterizasyonu veya Lazer Fulgarizasyonu

Birçok çalışmada Hunner ülseri olan hastalarda semptomatik düzelme ve ağrıda azalma gösterilmiştir.

5.3. İntradetrüsör Botox Enjeksiyonu

Botoks, nörotransmisyonu seçici olarak bozar ve modüle eder, detrüsör aşırı aktivitesini bastırır. Botoksun duyuşal inhibe edici etkilere ve anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiş olup, bölgesel inflamasyonu, duyuşal sinir fonksiyonunu ve glandüler aktiviteyi modüle eder. Hidrodistsansiyonla beraber uygulandığında ve tekrarlayan botox enjeksiyonlarıyla beraber etkinliği daha fazladır. Halen FDA onayı yoktur.

5.4. Üriner Diversiyon ve/veya Sistektomi

Ancak diğer tedavi methodlarından fayda göremeyen ileri derecede semptomatik hastalara önerilmelidir. Bu teknikler cerrahiye bağlı komplikasyonları da içerebilen majör operasyonlardan olup, bunlar arasında sistektomi yapılmadan üriner diversiyon, supratrigonal sistektomi (augmentasyonla beraber) veya subtrigonal sistektomi (augmentasyon ve üreter re-implantasyonu ile beraber) yöntemleri kullanılmaktadır. Ortotopik üriner diversiyon önerilmemektedir.

6. TEDAVİDE YENİ YAKLAŞIMLAR

6.1. Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO)

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin, yaklaşık 20 yıldır siklofosamid kaynaklı hemorajik sistit ve kronik radyasyon sistiti olan hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Kronik radyasyon sistitinin patolojisi, iskemiye ve mesane duvarının fibrozisine bağlı olarak mesane kapasitesinde azalma olmasıyla MAS/İS'ye benzer. Bu benzerlik klinisyenleri bu konu üzerinde araştırma yapmaya sevk etmiştir.

Ophoven Av ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, araştırmacılar MAS/İS hastalarının bir kısmına 2.4 atmosfer basınç altında %100 oksijen verilen tankta her seansı 90 dakikalık ve 30 seans HBO tedavisi vermişler, bu hastalarda MAS/İS semptomlarının bazılarında gerileme ve bazılarında da iyileşme gözlemlemişler. Ayrıca tedavi hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve en az 12 ay boyunca pelvik ağrı ve urgencyde sürekli azalma, işeme sıklığının düzene girmesi ve fonksiyonel mesane kapasitesinin artması ile sonuçlanmış.

Tanaka T. ve arkadaşlarının yayınladıkları bir çalışmalarının sonucuna göre, HBO'nun klasik tedavilere dirençli MAS/İS hastaları için güçlü bir tedavi olduğunu, iyi tolere edildiğini ve en az 12 ay boyunca ağrı, aciliyet ve idrar sıklığında düzelme sağlandığını belirtmişler.

Bosco G. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada sistoskopik görünümde hafif bir iyileşme dışında, hastaların semptomlarında, yaşam kalitelerinde ve ürodinamik parametrelerinde

iyileşme görülmemiş. HBOT önemini vurgulayan daha önceki çalışmalardaki sonuçları gösterememişler. Bu durum HBOT'un MAS/İS'yi tedavi edip edemeyeceğini daha iyi anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

6.2. Platelet-rich-plazma (PRP) enjeksiyonu:

Trombositten zengin plazma kolayca üretilen ve nispeten ucuz bir biyolojik malzemedir. Doğrudan hastanın kanından üretilir ve potansiyel olumsuz etkiler açısından sentetik malzemelerden üstündür. PRP daha önceden birçok farklı medikal alanda rejeneratif tıp tedavisi seçeneği olarak kullanılmıştır. PRP, yara iyileşme sürecinde iltihaplanma ve rejenerasyon sürecini modüle eden birçok büyüme faktörü ve sitokin açısından zengindir. Hasarlı doku hücrelerinin onarımında rol oynar ve erken yara iyileşmesine yol açar.

Dönmez Mİ ve arkadaşlarının interstisyel sistit ve hemorojik sistit modeli oluşturdukları tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada, PRP'nin intravezikal uygulamasının gruptaki mitotik indeksi artırırken, makroskopik kanamayı da azalttığı gösterilmiştir.

Jia-Fong Jhang ve arkadaşlarının 2 yıl arayla yaptıkları çalışmalarda, otolog PRP'nin tekrar tekrar intravezikal enjeksiyonlarının mesane kapasitesini artırabildiği ve geleneksel tedaviye dirençli MAS/İS'li hastalarda semptomlarda iyileşme sağlayabildiğini gösterilmiştir. Otolog PRP enjeksiyonu seçilmiş hastalarda güvenli ve etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

6.3. Mezenkimal kök hücre enjeksiyonu (MSC):

Mezenkimal kök hücrelere (MSC) dayanan kök hücre terapisi, birçok mesane hastalığının tedavisi için değerli bir terapötik çalışma konusu olarak kabul edilmiştir, çünkü kök hücreler, hasarlı dokuları hedef hücrelere farklılaştırarak ve doku onarımına elverişli bir mikro ortamı düzenleyerek yeniden üretirler.

Kim ve arkadaşları 2016 yılında yayınladıkları bir makalede, MSC tedavisinin epitel denüdasyonu ve mast hücresi infiltrasyonunun, sinir ağının ve mesane dokularındaki anjiyogenezin anormal değiştirilmesi dahil olmak üzere interstisyel sistitin birçok karakteristik patolojisini iyileştirebileceği görüşü üzerinde durmuşlardır. Daha sonrasında birçok araştırmacı bu konu üzerinde yoğunlaşmış ve çalışmalar başlamıştır.

Fruta A ve arkadaşlarının deneysel interstisyel sistit hayvan modelinde yaptıkları bir çalışmada rat mesane dokusunda oluşan fibrozis ve enflamasyonunun kök hücre enjeksiyonu sonrasında iyileştiği gösterilmiştir.

Chung JW ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları çalışmalar sonucunda, insan dokusundan türetilmiş mezenkimal hücrelerin hasarlanmış mesane dokusunu yeniden yapılandırıldığını, fonksiyonel iyileşmeyi desteklediğini ve bir interstisyel sistit rat modelinde enflamatuar hücre birikimini inhibe ettiğini; özellikle üriner sistemden üretilen kök hücrelerin, inflamasyon üzerinde en yüksek inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Bunlar gibi daha fazla araştırmaya ihtiyaç

vardır. Özellikle hayvan deneylerinde olumlu sonuçlarıyla kendini kanıtlamış kök hücre enjeksiyonunun birçok randomize kontrollü klinik araştırmada da çalışılacağı ve yakın gelecekte MAS/İS tedavisinde yerini alacağı aşıkardır.

6.4. Ekstrakorporeal şok dalga (ESWT) veya düşük enerjili şok dalga tedavisi (LESW):

1980'lerde litotripsi için ilk tıbbi kullanımından bu yana, ekstrakorporeal şok dalgasının (ESWT) doku onarımını ve rejenerasyonunu teşvik ettiği bulunmuştur. Kesin mekanizmalar hala belirsiz olsa da, yara iyileşmesinin doğrudan uyarılması, neovaskülarizasyon ve ağırlı hislerin inhibisyonunu içeren biyolojik etkileri olduğu izlenmiştir.

Wang HJ ve arkadaşlarının 2017 de yaptıkları bir çalışmada, dişi ratlardaki sistit modelinde siklofosfomidle oluşturulan mesane ağrısı, inflamasyon ve overaktiviteyi LESW tedavisi ile baskılayabildiği gösterilmiştir.

Yi-Ling Chen ve arkadaşlarının 2018 yılında 30 dişi rat ile yaptıkları bir çalışmada deneysel interstisyel sistit modeli oluşturulmuş ratların ESWT tedavisi sonrasında mesanelerinde inflamasyonun ortadan kalktığı ve yağ asidi reseptörü GPR120'yi upregüle ederek ürotelyal bariyer bütünlüğünün yeniden sağlandığını göstermişlerdir.

Li H. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada 40 dişi rat kullanılmış. 4 gruba ayırdıkları bu ratların 1 grubu kontrol, 1 grubuda sadece LESW alan olmak üzere diğer 2 grupta deneysel

interstisyel sistit modeli oluşturulmuş. Deneysel interstisyel sistit modeli oluşturulmuş gruplardan birine LESW tedavisi verilmiş. Gruplar 17 hafta boyunca izlenmişler. LESW tedavisi alan grupta idrar sıklığı azalmış ve ortalama idrar çıkışı artmış. Ayrıca LESW tedavisi ağrı eşiğini yükseltmiş ve mesane fonksiyonunda iyileşme görülmüş. Ratlar 17 hafta sonra sakrifiye edilerek histopatolojik olarak incelenmişler. Deneysel interstisyel sistit modeli oluşturulmuş ratlarda artmış olan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve sinir büyüme faktörü (NGF) dahil olmak üzere lokal ve sistemik enflamatuar belirteçlerin ekspresyonu ve salgılanması LESW tedavisinden sonra istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlenmiş.

Chen YT 2020 yılında uzun süreli ESWT tedavisinin etkileri ile ilgili yayınladıkları bir çalışmada dişi ratlarda radyasyonun indüklediği kronik sistitlerde şok dalgasının mesane üzerine koruyucu etkilerini göstermişlerdir.

Şok dalga tedavisinin invaziv olmaması ve daha önceki çalışmalarda da bahsedildiği gibi inflamasyonun önüne geçebileceğinin gösterilmesi önemli avantajlarından. Ancak uluslararası literatürde gösterilebilmiş yayınlar hem az hem de hayvan modelleri üzerinde yapılmışlardır. Daha fazla klinik destekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Berry, S.H. (2011). Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol.*, Vol. 186, No. 2 (2011), pp. 540–544.
- Bosco, G. (2019). Clinical and morphological effects of hyperbaric oxygen therapy in patients with interstitial cystitis associated with fibromyalgia. *BMC Urol.*, Vol. 19, No. 1 (Nov., 2019), pp. 108.
- Bosch, P.C. (2014). Examination of the significant placebo effect in the treatment of interstitial cystitis / bladder pain syndrome. *Urology*, Vol. 84, No. 2 (2014), pp. 321–326.
- Chen, J.L. (2020). Clinical application of intravesical botulinum toxin type A for overactive bladder and interstitial cystitis. *Investig Clin Urol.*, Vol. 61, Suppl. No. 1 (Feb., 2020), pp. 33-42.
- Chen, Y.L. (2018). Extracorporeal shockwave against inflammation mediated by GPR120 receptor in cyclophosphamide-induced rat cystitis model. *Mol Med.*, Vol. 24, No. 1 (Nov., 2018), pp. 60.
- Chen, Y.T. (2020). Long-term effect of extracorporeal shock wave therapy on attenuating radiation-induced chronic cystitis in rat. *Am J Transl Res.*, Vol. 12, No. 3 (Mar., 2020), pp. 999-1015.
- Ching-Chung Liangab Yi. (2018). Urinary and psychological outcomes in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome following hyaluronic acid treatment. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol. 57, No. 3 (June 2018), pp. 360-363.
- Comiter, C.V. (2003). Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol.*, Vol. 169, No. 4 (Apr., 2003), pp. 1369-1373.
- Chung, J.W. (2019). Verification of mesenchymal stem cell injection therapy for interstitial cystitis in a rat model. *PLoS One*, Vol. 14, No. 12 (Dec., 2019), pp. e0226390.

- Dönmez, M.İ. (2016). The Early Histological Effects of Intravesical Instillation of Platelet-Rich Plasma in Cystitis Models. *Int Neurourol J.*, Vol. 20, No. 3 (Sep., 2016), pp.188-196.
- Fall, M. (1980). Electrical stimulation in interstitial cystitis. *J Urol.*, Vol. 123, No. 2 (1980), pp. 192–195.
- Friedlander, J.I. (2012). Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions: Diet And Its Role In Ic/Bps And Comorbid Conditions. *BJU Int.*, Vol. 109, No. 11 (2012), pp. 1584–1591.
- Furuta, A. (2018). Bladder wall injection of mesenchymal stem cells ameliorates bladder inflammation, overactivity, and nociception in a chemically induced interstitial cystitis-like rat model. *Int Urogynecol J.*, Vol. 29, No. 11 (Nov., 2018), pp. 1615-1622.
- Hader, J.E. (1993). Hyperbaric oxygen treatment for experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol.*, Vol. 149, No. 6 (1993), pp. 1617–1621.
- Held, P.J. (1990) Epidemiology of Interstitial Cystitis: 2. In: Hanno P.M., Staskin D.R., Krane R.J., Wein A.J. (eds) *Interstitial Cystitis*. Springer, London, pp. 29-48.
- Jhang, J.F. (2019). Intravesical injections of platelet-rich plasma is effective and safe in treatment of interstitial cystitis refractory to conventional treatment-A prospective clinical trial. *Neurourol Urodyn.*, Vol. 38, No. 2 (Feb 2019), pp. 703-709.
- Jhang, J.F. (2016). Pathomechanism of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and mapping the heterogeneity of disease. *Int Neurourol J.*, Vol. 20, Suppl. No. 2 (2016), pp.95–104.
- Kim, A. (2016). Stem cell therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Curr Urol Rep.*, Vol. 17, No. 1 (Jan., 2016), pp. 1.
- Li, H. (2019). Treatment with low-energy shock wave alleviates pain in an animal model of uroplakin 3A-induced autoimmune interstitial cystitis/painful

- bladder syndrome. *Investig Clin Urol.*, Vol. 60, No. 5 (Sept., 2019), pp. 359-366.
- Lukban, J. (2001). The effect of manual physical therapy in patients diagnosed with interstitial cystitis, high-tone pelvic floor dysfunction, and sacroiliac dysfunction. *Urology*, Vol. 57, Suppl. No. 1 (2001), pp. 121–122.
- Moldwin, R.M. (2007). Rational approaches to the treatment of patients with interstitial cystitis. *Urology*, Vol. 69, Suppl. No. 4 (2007), pp. 73–81.
- Parsons, C.L. (1991). Interstitial cystitis: successful management by increasing urinary voiding intervals. *Urology*, Vol. 37, No. 3 (1991), pp. 207–212.
- Peeker, R. (2000). Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.*, Vol. 11, No. 5 (2000), pp. 290-295.
- Rofeim, O. (2001). Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol.*, Vol. 166, No. 1 (July, 2001), pp. 134.-136.
- Tanaka, T. (2011). Hyperbaric oxygen therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis resistant to conventional treatments: long-term results of a case series in Japan. *BMC Urol.*, Vol. 24, No. 11 (May, 2011), pp. 11.
- Van de Merwe, J.P. (2008). Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.*, Vol. 53, No. 1 (Jan., 2008), pp. 60-67.
- Van Ophoven, A. (2006). Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *J Urol.*, Vol. 176, No. 4 (Oct., 2006), pp. 1442-1446.
- Verghese, T.S. (2016). Complementary therapies for bladder pain syndrome: a systematic review. *Int Urogynecol J.*, Vol. 27, No. 8 (Aug., 2016), pp. 1127–1136.
- Volkmer, B.G. (2004). Cystectomy and orthotopic ileal neobladder: the impact on female sexuality. *J Urol.*, Vol. 172, No. 6 (Dec., 2004), pp. 2353-2357.

- Wang, H.J. (2017). Effects of low energy shock wave therapy on inflammatory moleculars, bladder pain, and bladder function in a rat cystitis model. *Neurourol Urodyn.*, Vol. 36, No. 6 (Aug., 2017), pp. 1440-1447.
- Warwick, R.T. (1967). The functional results of partial, subtotal and total cystoplasty with special reference to ureterocaecocystoplasty, selective sphincterotomy and cystocystoplasty. *Br J Urol.*, Vol. 39, No. 1 (Feb.,1967), pp. 3-12.
- Webster, G.D. (1989). The management of chronic interstitial cystitis by substitution cystoplasty. *J Urol.*, Vol. 141, No. 2 (Feb., 1989), pp. 287-291.
- Whitmore, K.E. (2002). Complementary and alternative therapies as treatment approaches for interstitial cystitis. *Rev Urol.*, Vol. 4, No. Suppl. No. 1 (2002), pp. 28–35.
- Yamada, T. (2003). Adjuvant hydrodistension under epidural anesthesia for interstitial cystitis. *Int J Urol.*, Vol. 10, No. 9 (Sept., 2003), pp. 463-468.

BÖLÜM 7

ÇOKLU SKLEROZUN FARKLI HASTALIK TİPLERİNDE, CXCL8 VE RESEPTÖRLERİ (CXCR1/ CXCR2) İLE ACKR2, ACKR3 GEN İFADELERİNİN ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öğretim Üyesi Nilgün KUŞÇULU¹

¹ Kayseri Üniversitesi, Mustafa Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksekokulu, Kimya
Teknolojisi Programı, Kayseri, Türkiye. nguler@erciyes.edu.tr.
ORCID : 0000-0003-3022-4876

GİRİŞ

Hücredeki etkileşimler ve reseptörler

Hücreler arasındaki doğrudan etkileşimler, hücre ile hücre dışı matris arasındakiler gibi, çok hücreli canlıların gelişim ve fonksiyonları için son derece önemlidir. Bu etkileşimler sinyal iletim molekülleri ile sağlanır. Sitokinler, büyük polipeptid yapısında büyüme faktörü grubudurlar. Kan hücrelerinin gelişim ve farklılaşmasını düzenlerler, polipeptid yapısı hücre dışı sıvılara salınmaktan çok plazma zarı ile bağlantılı kalırlar (Mayer, 2015). Bundan dolayı doğrudan hücre-hücre etkileşimleri sırasında spesifik olarak sinyal iletimi molekülleri olarak fonksiyon görürler. Kemokinler ise, heparin bağlayıcı küçük sitokinlerdir. İnflamasyon sırasında lökosit kemotaksisini uyarma yetenekleriyle tanımlanan kemokinler, fizyolojik koşullar altında homeostatik lökosit trafiği, immün hücrelerin canlılığı ve farklılaşması gibi pek çok biyolojik süreçte rol alırlar (Pacifico, 2017; Çağlar ve Kansu, 2004).

Hücredeki etkileşimler ve görüntülemenin moleküler değerlendirilmesi

Bir hücrede gen ifadesi, moleküllerin hücrede ki sayısal durumlarındaki değişimi ifade etmektedir. Bu sayısal veriler hücrede pek çok hastalığın seyrini, metabolizmadaki reaksiyonların verim durumlarını değiştirmektedir. Canlı ya da cansız materyallere uygulanan spektroskopik analizlerin çoğunda moleküllerin dönme, yer değiştirme, titreşim gibi hareketleri temel alınarak ölçümler

yapılmaktadır. Hatta hücredeki molekül sayısı çözültideki madde konsantrasyonu gibi düşünüldüğünde, ışık yolunda incelenen örnek yapısındaki molekül sayısı örneğin ışık absorpsiyonunun bir ölçüsüdür. İnsan beyin hücrelerini ele alan f(MRG) görüntüleme sistemide aynı şekilde çalışmakta, buradaki beyaz ve gri bölge oluşumunda ifade olunan ya da olunamayan moleküllerin sayılarının etkili olabileceği düşünülebilir. Molekül sayılarında kantitatif PCR yöntemi ile tespit edilmektedir. MS, Alzheimer, Parkinson gibi pek çok hastalığın teşhis ve tanısında moleküler düzeyde yapılacak çalışmalar gerekli ve önemli olmaktadır. Hassas bir terazideki su ayarı gibi sağlıklı bir insan vücudunda da ifade olunması gereken reseptör, düzenleyici, yapıcı gibi pek çok rollerdeki genlerin var olması gereken bir ayarı (ifade miktarı) vardır. Bu ayar bozulduğu zaman metabolizmadaki pek çok faaliyet aksadığında, beyinde nörodejenerasyon, nöroinflamatuvar etkiler, immün sistemde sorunlar ortaya çıkacaktır.

Kemokin ve atipik kemokinler ile yapılmış gen ifade çalışmaları

Beyin metastazı gelişiminde kemokinler ve reseptörleri de önemlidir. Melanom hücrelerinin CCR3, CCR4, CXCR3, CXCR7, CX3CR1 ve membran-CX3CL1 dâhil tüm kemokin reseptörlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bunların arasında özellikle metastatik melanom hücresindeki CCR4 reseptörünün CCL22 ile aktivasyonunun beyin metastazı gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir (Graves and Jiang, 1995). Kemokinler özgül işlevsel reseptörleri dışında sinyal iletmeyen tuzak reseptörlere de sahiptir. Bu reseptörler ACKRs (a tipik kemokin

reseptörler) olarak adlandırılan yeni kemokin reseptörleridir. Bu reseptörler hücre göçüne neden olmazlar (Bonecchi and Graham, 2016). Herbir a tipik kemokin reseptörüne pek çok kemokin bağlanabildiği bilinmektedir. Bu reseptörler bağladıkları kemokinleri internalize eder ve hücre içinde yıkılmalarına neden olabilir. Ayrıca bazı kemokinleri internalize ettikten sonra yine hücre dışına salıverebildikleri de gösterilmiştir (Salvi et al., 2017). Reseptörlerin ligand ile etkileşimini yapısındaki monositler ile internalize ederek engelleyen yapılar olan atipik kemokinlerdir. Bu monosit yapısı sayesinde ACKR2, CCR2 kemokinini sindirir, parçalar. Atipik kemokin reseptörleri, kemokin reseptörlerinin aksine eritrosit, lenfatik veya damar endotel hücrelerinde bulunurlar. Özellikle ACKR2 ve ACKR3 lökositlerde saptanırlar. ACKR kemokinlere yüksek affinite ile bağlanırlar ve G protein aracılığı ile çalışmadıklarından hücre göçünü indüklemeyebilirler. Gerçekte B-arrestin ilişkili pathway ile kemokinleri modüle ederler. ACKR ekspresyon düzenleyerek kemokinleri yada diğer kemokin reseptörlerini modüle ederler. ACKR'nin nöroinflamasyondaki rolü işaret edilmekte olup bu kontrol oldukça kompleks görünmektedir. ACKR ailesi 4 farklı protein içermektedir. ACKR1, ACKR2, ACKR3, ACKR4. Diğer proteinler CCRL2 ve PITPNM3 de ACKR5 ve ACKR6 olarak adlandırılmaktadır. Son birkaç yılda ACKR'lerin inflamasyondaki rolü de daha fazla anlaşılmaya başlanmıştır. Bu rolü netleştirmek için gen ifade çalışmaları yapılmalıdır. Daha önce İranlı ms hastaları için ifadesi alınmış CXCL8 ve reseptörleri dışında protein yapıda olan a tipik kemokin reseptörleri ile gen ifadesi çalışmalarına literatürde

fazla rastlanmamıştır. Daha çok kemokinler (CC) ve ligandları ile ilgili gen ifade çalışmaları bulunmaktadır (Bonecchi et al., 2016; Bodduluri et al., 2018; Woodcock et al., 2017; Aswad et al., 2017; Mabuchi and Hwang, 2017; Shams et al., 2017; Bachelierie et al., 2015).

Kemokin ve atipik kemokinlerin deney hayvanları üzerindeki çalışmaları

Hansel ve ark. (2015) tarafından yapılan hayvan deneyi çalışmasında, ACKR2 delesyonu iki farklı model ile immünizasyona verdiği yanıtlar açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada farelerin immünize edildiği yöntemler MOG35-55 (peptid), MOG1-125 (protein) olmak üzere farklılaştırılmıştır. Sonuçta T cell cevabını baskılanmamış yani otoimmünite açısından koruma sağlamamıştır. Hatta IL-17 üretimi ile, B lenfosit yanıtı protein ile immünizasyon sonrasında (MOG1-125) artış gösterdiği görülmüştür. Peptid immünizasyonunda (MOG35-55) bu sonuç görülmemiştir. Çalışmada ACKR2 eksikliği olan farelerde lenfatik konjesyona neden olmuş ve antijen sunucu hücreler tarafından MOG35-55 ile immünize edilmesi sonrasında deriden lenf kanallarına drenaj oluşmuştur (Ford et al., 2014). Bu çalışma daha önceden yapılan Liu ve ark. (2006) da yaptığı çalışmadan farklı sonuçlar vermiştir. Liu ve ark ACKR2 eksikliği olan farelerde antijen ile muamaleden sonra yaptığı çalışmada ex vivo değerlendirme ile immunizasyon açısından yetersizlik olduğu görülmüştür. Yani bu hayvanlarda daha az spinalor inflamasyonu ve demiyelinizasyon olduğu görülmüştür. Demiyelinizasyon cevabı ise anti MBP antikoru

ve anti CD-45 antikoru ile değerlendirilmiştir. Bu iki alışma ACKR2 eksikliği olan farelerde farklı sonuçlar vermiştir. Her iki çalışmada EAE (an animal model of brain inflammation modeli) başarılı bir şekilde oluşturulmuştur. Hansell ve ark larının yaptığı çalışmada otoimmün hastalıklardaki fare modellerinde patojenik T hücre gelişiminde anlamlı denilecek farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bu alışmada; ACKR2 ekspresyonu deneysel EAE ve Arthritis modelinde upregüle olduğu görölmüştür. Bu ekspresyon artışının inflame dokular kaynaklı olduğu düşünölmüştür. MOG35-55 ile oluşturulan hayvan modelinde peptidimmünizasyonu sonrasında ACKR2 eksikliği olan hayvanlarda herhangi bir koruma verisi oluşmamıştır. Kontrol grubuna göre daha fazla IL-17 oluşmamıştır. Böylece ACKR2 kaybı olan modelde immünizasyon sonrasında lenf drenajında artış olmadığı düşünölmüştür.

Çalışmaların MS ile değerlendirilmesi

Yukardaki örnek araştırmalar ve diğerlerinde göröldüğü üzere, daha çok fareler ile gen ifade çalışmaları yapılmıştır (Zheng et al., 2016; Teoh et al., 2014; Qi et al., 2015). A tipik kemokinlerin gen ifadelerinin nöroinflammatik etkiye neden olduğu sadece deneysel hayvan modelinde açıklanmıştır. Ayrıca, MS birincil olarak genç erişkinleri etkileyen santral sinir sisteminin demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak bilinmektedir. Ayrıntılı klinik ve patolojik özellikleri geçtiğimiz yüzyılda tanımlanmasına rağmen patogenezi bugün için bile net bilinmemektedir. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamışsa da

kan beyin bariyer bozukluğu, lökositlerin MSS'e göçü ve lezyon oluşumuna ilişkin birçok faktör konusunda önemli adımlar atılmıştır (Işık ve ark., 2014). Yapılan araştırmalara göre MS'in farklı tipteki hastalarında Real time RT-PCR yöntemi ile ACKR2, ACKR3 gen ifadesi takibi ve karşılaştırması ile ilgili çalışma olmadığı tespit edilmiştir (Derveaux et al., 2010; Bayram ve Yiğiter, 2015; Kashani and Aduli, 2014).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olan Multiple skleroz (MS) hastalığında, kemokin reseptörlerinin kantitatif gen ifadesi hastalığın teşhis ve tedavisinde oldukça önem arz etmektedir. Kemokin reseptörlerinin çoğunun gen ifade çalışmaları flow sitometri yöntemi ve biyopsi örnekleri kullanılarak yapılmıştır. Fakat a tipik kemokin reseptörlerin (ACKR ailesi) farklı tip MS hastalarında kantitatif gen ifadesi ile ilgili yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Oysa kemokin reseptörlerini internalize eden ACKR2 ve ACKR3 gibi a tipik kemokin reseptörlerdir. Moleküler düzeyde kemokin reseptörlerin miktarlarında kantitatif değişime neden olan a tipik kemokin reseptörlerin de MS hastalığının seyri ve MS hastalık tiplerindeki dönüşümü dolaylı etkileyebileceği düşünülebilir. A tipik kemokin reseptörlerin de protein yapıda olması gen ifade çalışmalarına yol açmaktadır. Başka hastalık tiplerinde de olabilir ama bu çalışmada MS hastalığı için yapılan gen ifade çalışmaları araştırılmış ve buna göre farklı tipte MS hastalarında a tipik kemokin reseptörlerin gen ifade çalışmalarının RT-PCR yöntemi ile yapılmadığı tespit edilmiştir.

Böylece, gen ifade sonuçlarının, klinik EDS değeri ve fMRG sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi ile kantitatif olarak moleküler düzeyde meydana gelecek değişikliklerin birbirlerini etkilediği ortaya çıkacaktır. Bu durumun hastalığın seyri ve tipleri arası geçişte açıklama sağlayacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, MS hastalığı ile ilgili yapılmış çalışmalara göre özellikle ACKR2 ve ACKR3 gibi a tipik kemokin reseptörlerin RT-PCR ile gen ifadesi gibi moleküler düzeyde az çalışma yapıldığı tespit edilmiştir. MS hastalığının seyrinin moleküler düzeyde takibi, RRMS, SPMS gibi dört farklı tipte MS hastaları üzerinden yapılırsa hastalık tiplerinin arasındaki dönüşümde gen ifadesinin etkin olacağı görülebilecektir. Bu düşüncelerin ortaya çıkmasında, yorumlanmasında desteğini esirgemeyen Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Mehmet Fatih Yetkin'e teşekkürlerimi sunarım.

KAYNAKÇA

- Aswad, M., Assi, S., Schiff-Zuck, S., Ariel, A. (2017). CCL5 Promotes Resolution-Phase Macrophage Reprogramming in Concert with the Atypical Chemokine Receptor D6 and Apoptotic Polymorphonuclear Cells. *J. Immunol*, Vol.199, No. 4, pp 1393-1404 doi: 10. 4049/jimmunol.1502542. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28674178.
- Bachelierie, F., Graham, G.J., Locati, M., et al. (2015). A typical addition to the chemokine receptor nomenclature: IUPHAR Review 15. *Br. J Pharmacol*, Vol. 172, No.16, pp 3945-9 doi: 10. 1111/bph.13182.
- Bayram A., Yiğiter, R. (2015). Nörodejenerasyonda Forkhead BOX O1 Gen Ekspresyonunun RT-PCR ile Araştırılması, *Fırat Tıp Dergisi*, Vol. 20, No.3, pp 139-142.
- Bodduluri, S. R., Mathis, S., Maturu, P., et al. (2018). Mast Cell-Dependent CD8+ T-cell Recruitment Mediates Immune Surveillance of Intestinal Tumors in *ApcMin/+* Mice. *Cancer Immunol Res*. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0424. [Epub ahead of print]. PMID: 29382671.
- Bonecchi, R., Graham, G.J. (2016). A typical Chemokine Receptors and Their Roles in the Resolution of the Inflammatory Response. *Front Immunol*, Vol. 10, No.7, pp 224 doi: 10. 3389/fimmu.2016. 00224.
- Bonecchi, R., Garlanda, C., Mantovani, A., Riva, F. (2016). Cytokine decoy and scavenger receptors as key regulators of immunity and inflammation. *Cytokine*, Vol. 87, pp 37-45 doi: 10. 1016/j.cyto.2016.06.023.
- Çağlar, M., Kansu, E. (2004). Kemokinler, Kemokin Reseptörleri ve İnflamasyon. *ANKEM Derg.* Vol.18, No.2, pp164-168.
- Derveaux, S., Vandesompele, J., Hellemans, J. (2010). How to do succesful gene expression analysis using real-time PCR, *Methods*, Vol. 50, pp 227-230.
- Ford, L.B., Cerovic, V., Milling, S.W., Graham, G.J., Hansell, C.A., Nibbs, R.J. (2014). Characterization of conventional and a typical receptors for the chemokine CCL2 on Mouse leukocytes, *J. Immunol*, Vol. 193, No.1, pp 400-11 doi: 10. 4049/jimmunol.1303236.

- Graves, D.T., Jiang, Y. (1995). Chemokines, a family of chemotactic cytokines, Crit Rev Oral Biol. Med, Vol. 6, No. 2, pp 09-18.
- Hansell, C.A., MacLellan, L.M., Oldham, R.S., et al. (2015). The a typical chemokine receptor ACKR2 suppresses Th17 responses to protein autoantigens, Immunol Cell Biol, Vol. 93, No.2, pp 167-76 doi: 10.1038/icb.2014.90.
- Işık, N., Manukyan, Yıldız, N., Cantürk, Aydın, İ., Candan, F., Çakmak, Ünsal, A., Direskeneli, Saruhan, G. (2014). Multiple Skleroza Genetik Yatkınlık: FOXP3 Gen Polimorfizmin Rolü, Nöropsikiyatri Arşivi, Vol. 51, pp 69-73
- Kashani, A., Aduli, O.M.E. (2014). Real-Time PCR and Real-Time RT-PCR applications in food labelling and gene expression studies, International Journal of Genetics and Genomics, Vol. 2, No.1, pp 6-12.
- Liu, L., Graham, G.J., Damodaran, A., et al. (2006). Cuttingedge: the silent chemokine receptor D6 is required for generating T cell responses that mediate experimental autoimmune encephalomyelitis, J. Immunol, Vol.177, No.1, pp 17-21.
- Mabuchi, T., Hwang, S.T. (2017). ACKR2: Nature's Decoy Receptor Lures Unsuspecting Chemokines in Psoriasis. J. Invest Dermatol, Vol. 137, No.1, pp 7-11 doi: 10.1016/j.jid.2016.09.035. Review. PMID: 28010760.
- Mayer, G. (2015). Sitokinler ve immünoregülasyon. İmmünoloji- Bölüm 13. Microbiology and Immunology On-line. Department of Pathology, Microbiology and İmmünology. University of South Carolina School of Medicine.
- Pacifico, F., Lepore, A., Mellone, S., et al. (2017). The chemokine scavenging receptor D6/ACKR2 is a target of miR-146a in thyroid cancer. Genes Cancer. Vol.5, No. (6), pp 577-588 doi: 10.18632/genesandcancer.141. PMID: 28740576.
- Salvi, V., Sozio, F., Sozzani, S., Del, Prete. A. (2017). Role of A typical Chemokine Receptors in Microglial Activation and Polarization, Front Aging Neurosci, Vol. 9, pp 148 doi: 10.3389/fnagi.2017.00148.

- Shams, K., Wilson, G.J., Singh, M., et al. (2017). Spread of Psoriasiform Inflammation to Remote Tissues Is Restricted by the Atypical Chemokine Receptor ACKR2, *J. Invest Dermatol*, Vol. 137, No.1, pp 85-94 doi: 10.1016/j.jid.2016.07.039. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27568525.
- Teoh, P.J., Menzies, F.M., Hansell, C.A., et al. (2014). Atypical chemokine receptor ACKR2 mediates chemokine scavenging by primary human trophoblasts and can regulate fetal growth, placental structure, and neonatal mortality in mice, *J. Immunol*, Vol. 193, No.10, pp 5218-28 doi: 10.4049/jimmunol.1401096. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25297873.
- Qi, Z., Jiang, Y., Holland, J.W., Nie, P., Secombes, C.J., Wang, T. (2015). Identification and expression analysis of a typical chemokine receptor-2 (ACKR2)/CC chemokine binding protein-2 (CCBP2) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), *Fish Shellfish Immunol*, Vol. 44, No.2, pp 389-98 doi: 10.1016/j.fsi.2015.02.038. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25747793.
- Woodcock, T. M., Frugier, T., Nguyen, T. T., et al. (2017). The scavenging chemokine receptor ACKR2 has a significant impact on acute mortality rate and early lesion development after traumatic brain injury. Vol.12, No. 11, *PLoS One*. 12(11), e0188305. doi: 10.1371/journal.pone.0188305. e Collection 2017. PMID: 29176798.
- Zheng, S., Coventry, S., Cai, L., et al. (2016). Renal Protection by Genetic Deletion of the Atypical Chemokine Receptor ACKR2 in Diabetic OVE Mice, *J Diabetes Res*, doi: 10.1155/2016/5362506. Epub 2015 Dec 20. PMID: 26798651.

BÖLÜM 8

YAĞI AZALTIKMIŞ SÜT VE ÜRÜNLERİNİN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Öğr. Gör. Gökçe ÇAKMAK¹
Öğr. Gör. Zeynep Ece GÜNAYDI²
Dyt. Oğuzhan KESKİN³

¹Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırklareli, gokcecmk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0364-1546>

²Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırklareli, zeynepece.kulaksiz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1126-9051>

³Diyetisyen, Yüksek Lisans Programı, Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Yüksek Lisans Programı, Kırklareli, dytoguzhankeskin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4462-6411>

GİRİŞ

Son yıllarda yağı ve şekeri azaltılmış besinler için artan talep dikkati çekmektedir (Sacchi ve ark. 2018). Yağı azaltılmış besinler arasında ise yağı azaltılmış süt ürünleri ve özellikle yağı azaltılmış veya yağsız peynir talepleri önemli derecede artmıştır (Anvari ve Joyner. 2019).

Yağı azaltılmış süt ürünleri, insanların günlük enerji alımlarını kontrol altına almaları için iyi bir alternatif olarak gösterilmektedir (Deegan ve ark. 2014). Yapılan bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite yaygınlığı göz önüne alındığında, tüketicilerin porsiyon büyüklüğünü azaltmak ve tam yağlı gıdalar tüketmek yerine az yağlı gıdaları tercih etmek gibi daha sağlıklı beslenme stratejilerini benimsedikleri belirtilmektedir (Anvari ve Joyner. 2019). Benzer bir çalışmada da, aşırı yağ tüketiminin özellikle hayvansal yağ tüketiminin koroner kalp hastalıkları ve obezite riskini artırdığı için tüketicilerin ilgilerinin düşük yağ oranına sahip ürünlere yöneldiği ifade edilmektedir (Ryhänen ve ark. 2001, Akbari ve ark. 2019). Mirmiran ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada ise; süt ve ürünlerinin bireysel ve bölgesel tüketim farklılığı nedeniyle bu ürünlerin sağlık üzerine olan etkileri üzerine yapılan çalışmaların sınırlı ve tutarsız olduğunu belirtmiştir.

Bu bölümde; yağı azaltılmış süt ve ürünlerinin sağlık üzerine etkilerini ve bu ürünlerde meydana gelebilecek duyuşal ve yapısal kusurların önlenmesi için yapılan uygulamaları incelemek amaçlanmıştır.

1. SÜTÜN BİLEŞİMİ VE BESİN DEĞERİ

Diyet kılavuzları, hayati bir besin kaynağı olduğu için süt ve ürünlerine önemli bir yer vermektedir. Küresel olarak, süt ve ürünleri tüketiminin günlük enerji alımının yaklaşık % 10'unu oluşturduğu belirtilmektedir (Bhupathi ve ark. 2020). Dünya çapında diyet tedavilerinin temel parçası olarak süt ve ürünleri kullanılmaktadır; ayrıca bu ürünler günlük diyetin ana bileşenleri olan karbonhidrat, protein, yağ, vitaminler (B grubu vitaminleri, A ve E vitaminleri) ve mineraller (Kalsiyum, Magnezyum, İyot vb.) gibi besin öğelerini de bol miktarda içermektedir (Feeney ve ark. 2017, Gómez-Cortés ve ark. 2018).

Kalsiyum mineralinden zengin süt ve ürünleri, özellikle çocuk ve adolesanlarda kemik ve diş sağlığı için önemlidir. Bunun yanında, abdominal obezite, obezite, inme, dislipidemi, artmış kan basıncı, kalp-damar hastalıkları, Tip II diyabet, kolon kanseri gibi çeşitli kanser türleri gibi hastalıklardan korunma ve hastalıkların tedavisi için de önemli bir besin grubudur (Cadogan. 1997, Park ve ark. 2014, Rizzoli. 2014, Astrup. 2014). Yapılan bir çalışmada; sütte bulunan antikorların, rotavirüs, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Streptococcus mutans*, *Clostridium difficile*, *Cryptosporidium parvum* ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki gösterdiği ifade edilmiştir (Demirgöl ve Sağdıç. 2018).

Tablo 1’de (Muehlhoff ve Bennett Anthony. 2013) farklı süt kaynaklarının besin kompozisyonu verilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi; inek sütü ve keçi sütünün sağladığı enerji miktarı koyun sütünden farklıdır. Bunun temel sebebi ise içerdikleri yağ miktarının farklılık göstermesidir.

Tablo 1. Farklı Tür Sütlerin Ortalama Besin Bileşimi (100 g Süt İçin)

İçerik	İnsan	İnek	Keçi	Koyun
Enerji (kJ)	291	262	270	420
Enerji (kcal)	70	62	66	100
Su (g)	87,5	87,8	87,7	82,1
Toplam protein (g)	1,0	3,3	3,4	5,6
Toplam yağ (g)	4,4	3,3	3,9	6,4
Laktoz (g)	6,9	4,7	4,4	5,1

Süt yağı miktarı ve bileşimi, süt ve ürünlerinin kalitesi açısından da oldukça önemlidir. Büyükbaş hayvanların süt yağında ortalama %70 doymuş yağ asidi, %25 tekli doymamış yağ asidi, %5 oranında ise çoklu doymamış yağ asidi bulunmaktadır (Zhao ve ark. 2013). Süt yağı yağda çözünebilen vitaminleri içerdiği için de önemlidir. Sütün kompozisyonu üzerine çok sayıda faktör etki etmektedir (Schwendel ve ark. 2015).

Süt verim ve bileşimini etkileyen faktörleri iki ana gruba ayrılabilir. Bunlar;

1. Genetik yapı ya da ırk,
2. Diğer faktörlerdir.

Bir başka sınıflandırma ise;

- A. Besleme ile ilgili faktörler
- B. Besleme dışındaki faktörler olarak tanımlanabilir (Özek. 2015).

2. SÜT VE ÜRÜNLERİ TÜKETİMİ

Günlük diyetin büyük bir ögesi olan süt ve ürünleri, sağlık üzerine olan koruyucu ve iyileştirici etkileri nedeniyle araştırmacıların dikkatini çekmektedir (Lu ve ark. 2016).

Avrupa ülkelerinde yoğurt tüketimi, süt ve ürünleri tüketiminin% 32'sini oluşturmaktadır. ABD'de, özellikle sağlığı geliştirmenin bir yolu olarak yoğurt tüketim sıklığı her geçen gün artmaktadır (Rifkin ve ark. 2020). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)-2010'a göre yetişkin bireylerin yaklaşık %60'ı sütü ya hiç tüketmemektedir ya da seyrek tüketmektedir. Sütü her gün veya haftada 5-6 kez tüketen bireylerin sıklığı ise yaklaşık %15 gibi düşük bir orandır. Her gün süt tüketen yetişkin bireylerin tüketim miktarı ise 65 mL/gün (yaklaşık ¼ porsiyon) gibi düşük bir miktardır. Bu araştırmaya göre sütün tam tersi şekilde yetişkin bireylerin %62,5'i her gün ya da haftada 5-6 kez %62,5 yoğurt tüketmektedir. Ancak yoğurt tüketimi en sık olan bu grup bile ortalama 111 g/gün (yaklaşık ½ kâse) yoğurt tüketmektedir. Tüketim seyredikçe miktar da azalmaktadır. Yine bu araştırmaya göre yetişkin bireylerin yaklaşık %80'i her gün veya haftada 5-6 kez peynir tüketmekte ve sırasıyla ortalamaları 48 g/gün (yaklaşık ¾ porsiyon) ve 40 g/gün (yaklaşık 2/3

porsiyon) şeklindedir. Bu verilerin ışığında peynir toplumumuz tarafından yoğurt ve süte göre daha çok tercih edilmektedir ve süt ve ürünlerinin yararlı etkilerini sağlayabilmek için peynir iyi bir alternatif olabilir (Pekcan ve ark. 2016).

3. SÜT VE ÜRÜNLERİNDE BULUNAN YAĞIN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİSİ

Süt ve ürünlerinde; toplam yağ miktarı ve yağ asidi çeşitliliğinin insan sağlığı üzerine önemli etkisi vardır (Maamouri ve ark. 2019). Tam yağlı süt, peynir, tereyağı, krema gibi besinler önemli enerji ve doymuş yağ (SFA) kaynakları olarak kabul edilir. Süt ve ürünlerinin(tereyağı hariç) doymuş yağ alımının ABD’de %24’ünü, Avrupa ülkelerinde %25-30’unu karşıladığı tahmin edilmektedir (Liang ve ark. 2018).

Beck ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada, tam yağlı süt tüketiminin vücut ağırlığı üzerine etkisi ile ilgili sonuçların net olmadığını belirtmektedir. Bir başka çalışmada ise yoğurdun, kilo ve vücut yağı üzerinde diğer süt ve ürünlerinden daha güçlü bir etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (Astrup. 2014). Probiyotik yoğurt tüketiminin, yüksek protein ve kalsiyum içeriğinden dolayı kilo kaybını kolaylaştırmak için olumlu etkileri olacağı düşünülmektedir (Razmpoosh ve ark. 2020). Bunun yanında süt ürünlerinin konjugelinoleik asit ve orta zincirli yağ asitleri dahil olmak üzere kendi bileşenlerinin işleviyle obezite riskini azaltabileceği de öne sürülmüştür (Lee ve ark. 2014). Mirmiran ve ark. (2005)

tarafından yapılan çalışmada; beden kitle indeksi (BKI) ve bel çevresinin azalması ile süt tüketimi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmektedir.

Süt ve ürünleri, oligosakkaritler ve sfingolipidler gibi çeşitli diğer biyoaktif bileşikler içermektedir. Bu nedenle süt yağının yüzde %60'ından fazlasının doymuş yağ olmasına rağmen kan lipid profili, hipertansiyon riskinin azalması ve glisemik indeks üzerine pozitif etkileri olduğu belirtilmektedir (Feeney ve ark. 2017). Düşük yağlı süt ve ürünlerinin tüketimi ile T2DM riskinin azalması arasında ilişki olduğunu destekleyen tutarlı kanıtlar bulunmaktadır ancak yağı azaltılmamış süt ve ürünleri de yararlı etkilerinden dolayı tavsiye edilmektedir (Rice ve ark. 2013). Örneğin Tong ve ark. (2011) tarafından yapılan metanaliz çalışmasına göre; günde 1 porsiyon tam yağlı süt ve ürünü tüketimi T2DM riskini %5, 1 porsiyon yağı azaltılmış süt ve ürünü tüketiminin ise %10 oranında azalttığı belirlenmiştir. Díaz-López ve ark. (2016) çalışmalarında, yüksek süt ve ürünleri, özellikle de az yağlı süt ve ürünlerinin tüketiminin T2DM insidansı riskini azalttığını bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise; süt ürünlerinin, özellikle yoğurdun yüksek miktarda tüketilmesinin, yaşlılarda T2DM'ye karşı koruyucu bir etki sağladığı belirlenmiştir ayrıca az yağlı süt ve ürünleri, daha düşük metabolik sendrom riski ile ilişkilendirilmiştir (Camacho-Barcia ve ark. 2019). Avrupa Kanseri ve Beslenme Üzerine Prospektif Araştırma (EPIC) kohortlarındaki verileri kullanan iki büyük prospektif çalışmada, fermente süt ürünleri, özellikle yoğurt ve az yağlı olgunlaşmamış peynir tüketimi,

T2DM riskinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (Sluijs ve ark. 2012, O'Connor ve ark. 2014). Ancak Kummer ve ark. (2019) çalışmasında süt ve ürünlerinin alımının diyabet ile ilişkisinin büyük ölçüde tutarsız olduğu belirtmekte, ayrıca tam yağlı veya yağı azaltılmış süt ve ürünlerinin daha düşük diyabet riski ile ilişkili olmadığı ifade etmektedir.

Süt ve ürünlerinin protein, kalsiyum ve magnezyum vb. besin içeriği nedeniyle kan basıncının düşürülmesinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (Mirmiran ve ark. 2015). Roy ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada, normal diyetle tam yağlı süt ve ürünlerinin miktarının arttırılmasının uzun dönemde hipertansiyon görülme riskini arttırdığı ancak normal diyetle yağı azaltılmış süt ve ürünleri miktarını arttırıldığında hipotansif etkiler görüldüğünü belirtmiştir. Bunun yanında bir başka çalışmada ise, DASH diyeti ile yüksek yağlı süt ve ürünleri tüketilen modifiye edilmiş DASH diyeti arasında hipotansif etki bakımından bir farklılığın olmadığı saptanmıştır (Chiu ve ark. 2016).

Süt ve ürünlerinin düzenli ve yüksek miktarda tüketiminin ateroskleroz riski ile ters ilişkili olduğu belirtilmektedir (Leary ve ark. 2018). Ancak Tapsell (2015); günlük 200 g süt ve ürünleri tüketimi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmiştir.

Thorning ve ark. (2017) ise, süt ve ürünleri tüketiminin doymuş yağ alımını arttırdığını, bu nedenle LDL kolesterolü artırabileceğini belirtmektedir. Süt ve ürünlerinin ağırlık yönetiminde yararlı etkileri

vardır ancak besinsel SFA'yı yükselttiği gerçeği ve bu durumu yüksek LDL seviyeleri ile ilişkilendiren kanıtlar, süt ve ürünlerinin tüketimini artmış bir kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirmektedir (Tapsell. 2015). Bu yüzden doymuş yağın patogenetik rolü son yıllarda oldukça tartışmalı hale gelmiştir, çünkü doymuş yağ alımı, yüksek yoğunluklu lipoproteini (HDL) arttırmaktadır. Ayrıca, süt ve süt yağının plazma kolesterol konsantrasyonlarını olumsuz etkilemediğini gösteren çalışmalar da vardır (Roy ve ark. 2019). Peynir, yüksek SFA içeriğine sahip fermente bir süt gıdasıdır. Süt ürünleri ve kardiyovasküler hastalık riski üzerine yakın zamanda yapılan çalışmalarda; peynirin, düşük SFA diyetine kıyasla LDL-kolesterolü tereyağı ile aynı ölçüde artırmayacağı sonucuna varılmıştır (Tapsell. 2015). Bununla beraber 21 ülkeden ve 5 kıtadan 136.384 bireyi içeren büyük bir kohort çalışmasının bulguları, süt ve ürünleri tüketiminin daha düşük mortalite ve kardiyovasküler hastalıklar riski ile ilişkili olduğunu açıkça göstermiştir (Astrup. 2019). Bhupathi ve ark. (2020) yağsız ve az yağlı süt tüketiminin artmasıyla ilişkili olarak kardiyovasküler hastalık riskinde bir azalma olacağını belirtmiştir.

Ülkemizde süt ürünleri arasında en fazla tercih edilen ve fermente bir süt ürünü olan yoğurdun tüketiminin; sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasını desteklemesi nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar üzerinde önleyici bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (Tapsell. 2015). Yoğurt tüketiminin ve probiyotik kullanımının gastrointestinal faydalarının yanı sıra osteoporoz, obezite ve

metabolik hastalık, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı gibi birden fazla sağlık problemi üzerine faydaları olabileceği belirtilmektedir (Rifkin ve ark. 2020). İnsan diyetindeki ana prebiyotik ve probiyotik kaynakları olan diyet lifi ve yoğurdu değerlendiren epidemiyolojik çalışmalar; metabolik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, gastrointestinal kanserler gibi çeşitli hastalıklar ve erken ölüm riskinin azaltılmasında olumlu etkileri olduğunu bildirmektedir (Yang ve ark. 2019). Probiyotik yoğurt tüketimi üzerine yapılan bir çalışmada; probiyotik yoğurdun kan lipitlerini iyi yönde etkilediği ve NAFLD (non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı) risk faktörlerinin tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmektedir (Kong ve ark. 2019).

Anvari ve ark. (2019)yaptıkları çalışmada, 20 ila 54 yaşlarındaki yetişkinlerin %16'sının diyetlerinde peyniri kısıtladığını saptamıştır. Aynı çalışmada; tam yağlı peynire yakın lezzet ve dokuya sahip az yağlı peynirler mevcut olsaydı, bu bireylerin %29'unun peyniri diyetlerine dâhil etmeye istekli olduğu da belirtilmiştir. Dolayısıyla, bu talebi karşılamak için uygun kaliteye sahip az yağlı süt ürünlerinin geliştirilmesi konusu büyük ilgi çekmektedir.

4.SÜT VE ÜRÜNLERİNDE YAĞ AZALTMA UYGULAMALARI

Toplumlar artan obezite ve aşırı kiloluluk prevalansına bir yanıt olarak tükettikleri besin maddelerindeki yağ oranlarını azaltma eğilimindedirler ancak yağı azaltılmış bu ürünlerin doku, tat ve besin

değerlerinin korunması önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır (Deegan ve ark. 2014).

Gıda endüstrisinde çiğ süte uygulanan işlemlerden biri olan standardizasyonun amacı; sütün yağ oranının artırılması veya azaltılmasıdır. Bu işlem, tüketici pazarı için süt tedariki ve dondurma, peynir, süt tozu gibi süt ürünlerinin üretiminde üründe standart bir süt yağı içeriği oluşturmak için birçok farklı yöntemle yapılmaktadır (Burke ve ark. 2018). Süt yağı azaltma işlemi süt ürünlerinde birtakım problemlere sebep olmaktadır.

Satışa sunulan dondurmalar %10-16 oranında yağ içerir ve yağın azaltılması durumunda dondurmanın şekil alma, pürüzsüzlük, erime direnci gibi birçok önemli özelliği olumsuz etkilenmektedir. Artan yağsız ürün talepleriyle birlikte yağı azaltılmış dondurma formülasyonlarında istenmeyen özelliklerin önüne geçebilecek yağ ikame maddelerinin kullanımına yönelik çalışmalar başlatılmıştır (Tekin ve ark. 2017, Akbari ve ark. 2019). Dondurma formülasyonlarında lipit, protein ve karbonhidrat bazlı yağ ikame maddeleri kullanılmaktadır. Liu ve ark. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada; soya protein hidrolizati ve ksantan gam kombinasyonu yağı azaltılmış dondurma üretiminde kullanılmıştır. Bu değişimin genel olarak dondurma kalitesini bozduğu ancak yağı %50 oranında azaltılmış dondurmada kullanıldığı takdirde %10 yağ içerikli dondurmaya benzer görünüş, tat ve tekstür sağladığı, bu kombinasyonun yağı azaltılmış dondurma üretiminde bir alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Bitkilerin doğal bir

karbonhidratı olan inülinin dondurmada yağ ikame maddesi olarak kullanıldığı bir çalışmada; az yağlı dondurmalara inülin ilavesinin dondurmaların yapışkanlığını ve sertliğini önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir (Akbari ve ark. 2016). İnülinin yağı azaltılmış sütlü tatlı üretiminde kullanıldığı bir çalışmada ise inülin ilavesinin sütlü tatlının duyuşal özelliklerini kabul edilebilir şekilde etkilediği belirlenmiştir (Arcia ve ark. 2011).

Süt yağı, peynirin besinsel değerinin yanı sıra duyuşal, fonksiyonel ve reolojik açıdan kabul edilebilir olmasına da katkı sağlamaktadır (Mioćinović ve ark. 2011). Yağın peynirden uzaklaştırılması; lezzet azalması, lastiksi yapı oluşumu, aroma eksikliği, renk bozukluğu gibi kusurlara yol açtığından yağ ikame maddesi ilave edilmeden arzu edilen özelliklere sahip peynir üretimi oldukça zordur (Karimi ve ark. 2015). Peynir üretiminde yağ ikame maddesi olarak modifiye edilmiş nişasta kullanılan bir çalışmada; nişasta, peynirin su tutma kapasitesini artırarak viskozitenin artmasını sağlamıştır. Reolojik açıdan olumlu sonuçların elde edildiği bu çalışma sonucunda modifiye edilmiş nişastanın peynirde yağ ikame maddesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Diamantino ve ark. 2019). Bařka bir çalışmada ise yağı azaltılmış sürülebilir peynire %5, %7 ve %9 oranında inülin ilavesi yapılmıştır. %5 oranında inülin ilavesi peynirde sertliği azaltarak sürülebilirlik kabiliyetini arttırmış ve duyuşal açıdan kabul edilebilirlik sağlamıştır (El-Assar ve ark. 2019). Bununla beraber β -glukan ve fitosteroller gibi fonksiyonel bileşikler yağ ikame maddesi olarak kullanıldığında sürülebilir peynirin

teksürel özelliklerini geliştirdiği ve prebiyotik özelliklerinden dolayı probiyotik bakterilerin gelişimini artırdığı raporlanmıştır (Ningtyas ve ark. 2019).

Yoğurtta yağ ikame maddesi olarak kimyasal olarak modifiye edilmiş nişastanın kullanıldığı bir çalışmada; nişastanın yoğurdun viskoelastik yapısına katkı sağladığı ve serum ayrılmasını azalttığı belirtilmiştir (Lobato-Calleros ve ark. 2014). Bir başka çalışmada; diyet lifi olarak kabul edilen glukomannan, yağı azaltılmış ve yağsız yoğurt üretiminde kullanılmış; fermantasyon öncesi süte ilave edildiğinde yoğurtların tam yağlı, yağı azaltılmış ve yağsız yoğurttan oluşan kontrol gruplarına oranla daha güçlü ve kararlı jel yapısına sahip olduğu saptanmıştır (Dai ve ark. 2016).

SONUÇ

Süt ve ürünleri besin içerikleri yönüyle obezite ve ilişkili hastalıklardan koruyucu özelliğe sahiptir. Yoğurt, peynir gibi fermente süt ürünleri; son yıllarda işlevi daha iyi anlaşılan bağırsak mikrobiyotasının dengeye ulaşması bakımından önem taşımaktadır. Ancak süt ve ürünlerinin %60-70 oranında doymuş yağ içermesi sebebiyle toplumlar düşük yağ içeren süt ürünlerine yönelmektedir. Birçok çalışma oldukça değerli bir besin grubu olan süt ve ürünlerinin yağı azaltılmış şekilde tüketilmesi ile tüketicilerin hem süt ve ürünlerinde bulunan besin bileşenlerinden yeterli oranda faydalanabileceğini; hem de doymuş yağ tüketimi ile ilişkili hastalıkların görülme riskinin azaltılabileceğini savunmaktadır.

Toplumumuzda hâlihazırda süt ve ürünleri tüketimi oldukça düşük düzeyde iken, düşük yağlı süt ve ürünlerinin çeşitliliğinin artırılması konusunda gıda endüstrisine önemli görev düşmektedir. Yağı azaltılmış süt ve ürünlerinde duyuşal, tekstürel ve besin değeri açısından ortaya çıkabilecek problemlerin önüne geçebilmek amacıyla yapılan birçok çalışma mevcuttur. Bu ürünlerde kullanılan yağ ikame maddelerinin çeşitlendirilerek ürün kalitesinin artırılması ve ürüne fonksiyonel özellik kazandırılması, süt ve ürünlerinin tüketiminin artması bakımından önemli görölmektedir.

KAYNAKÇA

- Akbari, M., Eskandari, M. H., Davoudi, Z. (2019). Application and functions of fat replacers in low-fat ice cream: A review, *Trends in Food Science and Technology*, 86, 34–40.
- Akbari, M., Eskandari M. H., Niakosari, M., Bedeltavana A. (2016). The effect of inulin on the physicochemical properties and sensory attributes of low-fat ice cream, *International Dairy Journal*, 57, 52–55.
- Anvari, M., Joyner (Melito), H. S. (2019). Concentrated emulsions as novel fat replacers in reduced-fat and low-fat Cheddar cheeses. Part 2. Large amplitude oscillatory shear behavior, *International Dairy Journal*, 91, 137–146.
- Arcia, P. L., Costell, E., Tárrega A. (2011). Inulin blend as prebiotic and fat replacer in dairy desserts : Optimization by response surface methodology, *Journal of Dairy Science*, 94(5), 2192–2200.
- Astrup, A. (2014). Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: Epidemiologic and experimental studies, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(5), 1235–1242.
- Astrup, A., Geiker, N. R. W., Magkos, F. (2019) Effects of Full-Fat and Fermented Dairy Products on Cardiometabolic Disease: Food Is More Than the Sum of Its Parts, *Advances in Nutrition*, 10(5), 924-930.
- Beck, A. L., Heyman, M., Chao, C., Wojcicki, J. (2017). Full fat milk consumption protects against severe childhood obesity in Latinos, *Preventive Medicine Reports*, 8, 1–5.
- Bhupathi, V., Mazariegos, M., Cruz Rodriguez, J. B., Deoker, A. (2020). Dairy Intake and Risk of Cardiovascular Disease, *Current Cardiology Reports*, 22(3), 11.
- Burke, N., Zacharski, K. A., Southern, M., Hogan, P., Ryan, M. P., & Adley, C. C. (2018). *The Dairy Industry: Process, Monitoring, Standards, and Quality*. In *Descriptive Food Science*. IntechOpen. Available from: <https://www.intechopen.com/books/descriptive-food-science>

- Cadogan, J., Eastell, R., Jones, N., Barker, M. E. (1997). Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: Randomised, controlled intervention trial, *British Medical Journal*, 315(7118), 1255–1260.
- Camacho-Barcia, L., Bulló, M., García-Gavilán, J. F., Martínez-González, M. A., Corella, D., Estruch, R., et al. (2019). Dairy products intake and the risk of incident cataracts surgery in an elderly Mediterranean population: results from the PREDIMED study, *European Journal of Nutrition*, 58(2), 619–627.
- Chiu, S., Bergeron, N., Williams, P. T., Bray, G. A., Sutherland, B., Krauss, R. M. (2016). Comparison of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and a higher-fat DASH diet on blood pressure and lipids and lipoproteins: a randomized controlled trial 1-3, *American Journal of Clinical Nutrition*, 103(2), 341–347.
- Dai, S., Corke, H., Shah, N. P. (2016). Utilization of konjac glucomannan as a fat replacer in low-fat and skimmed yogurt, *Journal of Dairy Science*, 99(9), 7063–7074.
- Deegan, K. C., Holopainen, U., McSweeney, P. L. H., Alatossava, T., Tuorila, H. (2014). Characterisation of the sensory properties and market positioning of novel reduced-fat cheese, *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 21, 169–178.
- Demirgül, F., Sağdıç, O. (2018). Fermente Süt Ürünlerinin İnsan Sağlığına Etkisi, *European Journal of Science and Technology*, 13, 45–53.
- Diamantino, V. R., Costa, M. S., Taboga, S. R., Vilamaior, P. S. L., Franco, C. M., Penna, A. L. B. (2019). Starch as a potential fat replacer for application in cheese : Behaviour of different starches in casein / starch mixtures and in the casein matrix, *International Dairy Journal*, 89, 129-138.
- Díaz-López, A., Bulló, M., Martínez-González, M. A., Corella, D., Estruch, R., Fiol, M., et al. (2016). Dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk, *European Journal of Nutrition*, 55(1), 349–360.
- El-Assar, M. A., Abou-Dawood, S. A., Sakr, S. S., Younis, N. M. (2019). Low-fat processed cheese spread with added inulin: Its physicochemical, rheological

- and sensory characteristics, *International Journal of Dairy Science*, 14(1), 12–20.
- Feeney, E. L., O’Sullivan, A., Nugent, A. P., McNulty, B., Walton, J., Flynn, A., Gibney, E. R. (2017). Patterns of dairy food intake, body composition and markers of metabolic health in Ireland: results from the National Adult Nutrition Survey, *Nutrition and Diabetes*, 7(2), e243.
- Gómez-Cortés, P., Juárez, M., de la Fuente, M. A. (2018). Milk fatty acids and potential health benefits: An updated vision, *Trends in Food Science and Technology*, 81, 1–9.
- Karimi, R., Azizi, M. H., Ghasemlou, M., Vaziri, M. (2015). Application of inulin in cheese as prebiotic, fat replacer and texturizer: A review, *Carbohydrate Polymers*, 119, 85–100.
- Kong, C. Y., Li, Z. M., Han, B., Zhang, Z. Y., Chen, H. L., Zhang, S. L., Xu, J. Q., Mao, Y. Q., Zhao, Y. P., Wang, L. S. (2019). Diet Consisting of Balanced Yogurt, Fruit, and Vegetables Modifies the Gut Microbiota and Protects Mice against Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Molecular Nutrition and Food Research*, 63(19), 1–13.
- Kummer, K., Jensen, P. N., Kratz, M., Lemaitre, R. N., Howard, B. V., Cole, S. A., Fretts, A. M. (2019). Full-fat dairy food intake is associated with a lower risk of incident diabetes among American Indians with low total dairy food intake, *The Journal of Nutrition*, 149(7), 1238–1244.
- Leary, M. P., Lim, J., Park, W., Ferrari, R., Eaves, J., Roy, S. J., Machin, D. R., Tanaka H. (2018). Non-fat milk attenuates acute hypertriglyceridemia in obese individuals who consume a high fat diet: A randomized control trial, *Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism*, 12, 8–13.
- Lee, H. J., Cho, J. I., Lee, H. S., Kim, C. I., Cho, E. (2014). Intakes of dairy products and calcium and obesity in Korean adults: Korean National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) 2007–2009, *PLoS One*, 9(6), 2007–2009.
- Liang, J., Zhou, Q., KwameAmakye, W., Su, Y., Zhang, Z. (2018). Biomarkers of dairy fat intake and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta

- analysis of prospectivestudies., *Critical reviews in foodscienceandnutrition*, 58(7), 1122-1130.
- Liu, R., Wang, L., Liu, Y., Wu, T., Zhang, M. (2018). Fabricating soy protein hydrolysate/xanthan gum as fat replacer in ice cream by combined enzymatic and heat-shearing treatment, *Food Hydrocolloids*, 81, 39–47.
- Lobato-Calleros, C., Ramírez-Santiago, C., Vernon-Carter, E. J., Alvarez-Ramirez, J. (2014). Impact of native and chemically modified starches addition as fat replacers in the viscoelasticity of reduced-fat stirred yogurt, *Journal of Food Engineering*, 131, 110–115.
- Lu, W., Chen, H., Niu, Y., Wu, H., Xia, D., Wu, Y. (2016). Dairy products intake and cancer mortality risk: A meta-analysis of 11 population-based cohort studies, *Nutrition Journal*, 15(1), 91.
- Maamouri, O., Mahouachi, M., Kraiem, K., Atti, N. (2019).Milkproduction, compositionandmilkfattyacid profile fromgrazingewes fed dietssupplementedwithAcaciacyanophyllleaves as tanninssourceandwholeorextrudedlinseed, *LivestockScience*, 227, 120-127.
- Miočinović, J., Puda, P., Radulović, Z., Pavlović, V., Miloradović, Z., Radovanović, M., Paunovic, D. (2011). Development of low fat UF cheese technology, *Mljekarstvo*, 61(1), 33–44.
- Mirmiran, P., Esmailzadeh, A., Azizi, F. (2005). Dairy consumption and body mass index: an inverse relationship, *International Journal of Obesity*, 29:1, 15–21.
- Mirmiran, P., Golzarand, M., Bahadoran, Z., Mirzaei, S., Azizi, F. (2015). High-fat dairy is inversely associated with the risk of hypertension inadults: Tehran lipid and glucose study, *International Dairy Journal*, 43, 22–26.
- Muehlhoff, E., Bennett, A., & McMahon, D. (2013). Milk and dairy products in human nutrition. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO).
- Ningtyas, D. W., Bhandari, B., Bansal, N., Prakash, S. (2019). Flavour profiles of functional reduced-fat cream cheese: Effects of β -glucan, phytosterols, and probiotic *L. rhamnosus*, *LWT*, 105, 16–22.

- O'Connor, L. M., Lentjes, M. A., Luben, R. N., Khaw, K. T., Wareham, N. J., Forouhi, N. G. (2014). Dietary dairy product intake and incident type 2 diabetes: A prospective study using dietary data from a 7-day food diary, *Diabetologia*, 57(5), 909–917.
- Özek, K. (2015). Süt Sığırlarında Süt Kompozisyonunu Etkileyen Faktörler ve Besleme - Süt Kompozisyonu İlişkisi, *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 4(2), 37–45.
- Park, S-W., Kim, J-Y., Kim, Y-S., Lee, S. J., Lee, S. D., Chung, M. K. (2014). A Milk Protein, Casein, as a Proliferation Promoting Factor in Prostate Cancer Cells, *World J Mens Health*, 32(2), 76.
- Razmpoosh, E., Zare, S., Fallahzadeh, H., Safi, S., Nadjarzadeh, A. (2020). Effect of a low energy diet, containing a high protein, probiotic condensed yogurt, on biochemical and anthropometric measurements among women with overweight/obesity: A randomised controlled trial, *Clinical Nutrition ESPEN*, 35, 194–200.
- Rizzoli, R. (2014). Dairy products, yogurts, and bone health, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99, 1256-1262.
- Rice, B. H., Quann, E. E., Miller, G. D. (2013). Meeting and exceeding dairy recommendations: effects of dairy consumption on nutrient intakes and risk of chronic disease, *Nutrition Reviews*, 71(4), 209-223.
- Rifkin, S. B., Giardiello, F. M., Zhu, X., Hylind, L. M., Ness, R. M., Drewes, J. L., et al. (2020). Yogurt consumption and colorectal polyps, *The British Journal of Nutrition*, 1-12.
- Roy, S. J., Lapierre, S. S., Baker, B. D., Delfausse, L. A., Machin, D. R., Tanaka, H. (2019). High dietary intake of whole milk and full-fat dairy products does not exert hypotensive effects in adults with elevated blood pressure, *Nutrition Research*, 64, 72–81.
- Ryhänen, E. L., Pihlanto-Leppälä, A., Pahkala, E. (2001). A new type of ripened, low-fat cheese with bioactive properties, *International Dairy Journal*, 11(4-7), 441–447.
- Sacchi, R., Paduano, A., Caporaso, N., Picariello, G., Romano, R., Addeo, F.

- (2018). Assessment of milk fat content in fat blends by ¹³C NMR spectroscopy analysis of butyrate, *Food Control*, 91, 231–236.
- Schwendel, B. H., Wester, T. J., Morel, P. C., Tavendale, M. H., Deadman, C., Shadbolt, N. M., Otter, D. E. (2015). Invited review: Organic and conventionally produced milk-An evaluation of factors influencing milk composition, *Journal of Dairy Science*, 98(2), 721–746.
- Sluijs, I., Forouhi, N. G., Beulens, J. W., van der Schouw, Y. T., Agnoli, C., Arriola, L., et al. (2012). The amount and type of dairy product intake and incident type 2 diabetes: results from the EPIC-InterAct Study, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(2), 382–390.
- Tapsell, L. C. (2015). Fermented dairy food and CVD risk, *The British Journal of Nutrition*, 113(2), 131–135.
- TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu. (2016). Türkiye beslenme rehberi 2015. (Eds: Pekcan, G., Şanlıer, N., & Baş, M.). Ankara, 247-249.
- Tekin, E., Şahin, S., Sumnu, G. (2017). Physicochemical, rheological and sensory properties of low-fat ice cream designed by double emulsions, *European Journal of Lipid Science and Technology*, 119(9), 1600505.
- Thorning, T. K., Bertram, H. C., Bonjour, J. P., De Groot, L., Dupont, D., Feeney, E., et al. (2017). Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: Current evidence and knowledge gaps, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(5), 1033–1045.
- Tong, X., Dong, J. Y., Wu, Z. W., Li, W., Qin, L. Q. (2011). Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies, *European Journal of Clinical Nutrition*, 65, 1027–1031.
- Yang, J. J., Yu, D., Xiang, Y. B., Blot, W., White, E., Robien, K., et al. (2019). Association of Dietary Fiber and Yogurt Consumption with Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis, *JAMA Oncology*, 6(2), 1–11.
- Zhao, X., Wang, J., Yang, Y., Bu, D., Cui, H., Sun, Y., et al. (2013). Effects of different fat mixtures on milk fatty acid composition and oxidative stability of milk fat, *Animal Feed Science and Technology*, 185(1–2), 35–42.

BÖLÜM 9

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA MÜZİK TERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: RANDOMİZE ÇALIŞMALARIN SİSTEMATİK DERLEMESİ

Yeşim ZÜLKAR¹, Arş. Gör. Selin SÖYÜNMEZ²
Arş. Gör. Dr. Fatma Dilek TURAN³

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Kırşehir, Türkiye, yesimzulkar@gmail.com. Orcid No: 0000-0003-2226-8799

² Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Kırşehir, Türkiye, selinsoyunmez@gmail.com. Orcid No: 0000-0001-5671-6444

³ Aksaray Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Aksaray, Türkiye, Fatmadilek_32@hotmail.com. Orcid No: 0000-0001-6130-6896

GİRİŞ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) ulusal ve uluslararası çalışmalar ve pek çok kurum (Milli Eğitim Bakanlığı, Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, Türk Dil Kurumu vb.) tarafından farklı yönleri ile ele alınmış olup hastalık, bozukluk, farklılık gibi farklı şekillerde tanımlanmıştır. Erken çocukluk döneminde ortaya çıkan, nöro-gelişimsel bir bozukluk olan, sosyal iletişim ve sosyal etkileşim yetersizliği, içe yönelik olma ve sınırlı yineleyici davranışlar ile karakterize bir durumdur. Dolayısıyla özel eğitim ile destek eğitim hizmetine ihtiyaç duyulan bir durum olarak ifade edilmiştir (Yurteri ve Akdemir, 2019; Özorak, 2017; www.tdk.gov.tr; www.tdk.gov.tr; American Psychiatric Press, 2013). Amerika Birleşik Devletleri'nde 8 yaşında ve okul çağında olan her 68 çocuktan birinin OSB'den etkilendiği belirtilirken Türkiye'de bu alana özgü kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır (Centers for Disease Control (CDC), 2014). Otizm Platformu'nun 2009 Basın Bülteni (Türkiye Tohum Otizm Vakfı, 2009) 0-14 yaş grubunda 125.000 civarında OSB olan çocuk olduğunu ifade etmesine karşın, bu oranın 2012 yılında aynı yaş grubunda 500.000'e ulaşması durumun önemini vurgulamaktadır (Türkiye Tohum Otizm Vakfı, 2012). Sıklığı fazla olan ve ciddi artış gösterdiği belirlenen, kesin tedavisi olmayan, ömür boyu süren ve en önemlisi de erken teşhis sonrasında çocuğa yönelik uygun terapi ve rehabilitasyon programları ile uyum becerilerinin arttırılabildiği bu bozukluğa sahip çocukların asla kaybedilebilir ya da göz ardı edilebilir bir nüfus olarak görülmemesi gerektiği açıkça ortadadır. Kırılgan ama kazanılabilir bu

nüfusta hedef daima OSB olan tüm çocuk ve bireylerin üretken nüfusa dönüştürülmesi olmalıdır. Bu hedefe yönelik çocuca ya da bireye en uygun terapi ve rehabilitasyonlar uygulanmalıdır.

Dünya’da ve ülkemizde OSB tanısı almış çocuklarda tedaviye ek rehabilitasyon amacıyla çeşitli öğrenme ve konuşma vb. sorunlarına yönelik bilişsel ve davranışsal terapiler uygulanmaktadır (Korkmaz, 2010). Uygulanan terapiler arasında; müzik, sanat, drama, ata binme terapisi ve yunuslarla terapi vb. yer almaktadır (Milli Eğitim Bakanlığı Özel Eğitim Rehberlik ve Danışma Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2014). Müzik terapi en sık uygulanan terapilerdendir. Yapılan bir çalışmada katılımcıların %93’ü müzik terapinin OSB’de rutin tedaviye ek olarak kullanılabileceğini düşündüklerini ifade etmişlerdir (Sezer ve ark., 2015).

Müziğin beyine yolculuğu ve ilk beyin-müzik etkileşiminin fetüsün intrauterin dönemde iken müzikal sesleri ayırt etmesi ile başladığı ve hayatın ilerleyen dönemlerinde de bu seslerin daha iyi algılanıp yorumlandığı ifade edilmektedir (Dalkıran ve Nacakcı, 2019; Göncü, 2002). Buradan da anlaşılacağı gibi müziğin insan fizyolojisi üzerine etkileri, müziğin insan beynini etkilemeye başlaması ile açıklanmaktadır. Aslında tarih boyunca müziğin insanların zihinsel ve fiziksel durumları üzerinde düzenleyici ve iyileştirici etkileri olduğuna inanılmış, müzik yüzyıllarca tedavi amacıyla kullanılmıştır. Müzikle iyileştirme akımı, ilk olarak Orta Asya Türklerinde şamanların Türk müziğini tedavi amacıyla kullanmaları ile başlamıştır. Ancak bu dönemde müziğin etki mekanizması bilinmediğinden ve henüz beyin

fonksiyonlarına dayandırılmadığından profesyonel terapi olarak nitelendirilememektedir. Yakın geçmişe bakıldığında ise 19. yy'da Amerika'da müziğin, zihinsel yetersizliği olan bireylerin dil ve motor becerilerine ve sosyal yeteneklerine destek sağlamak amacıyla kullanılması ile İngiltere'de 1958 yılında kurulan Britanya Müzik Terapi Derneği ile yetişkinlerin duygusal ve psikolojik düzensizliklerini engellemede, bedensel ya da zihinsel yetersizliği olan çocukların rehabilitasyonunda tedavi amacıyla kullanılması ve tüm bunları yaparken müziğin etki mekanizmasının beyne dayandırılması; müziğin giderek profesyonel bir terapi yöntemi olarak kullanıldığını göstermektedir (Dalkıran ve Nacakcı, 2019; Koelsch, 2014; Yıldırım ve Albuz 2010). Müzik eğitiminin insan beyni ve bilişsel gelişim üzerindeki etkisi son yıllarda da yoğun bir ilgi konusu olmuştur (Loui ve ark., 2019; Kraus ve Chandrasekaran, 2010).

Günümüzde Avrupa, Amerika ve Avustralya gibi dünya ülkelerinde müzik terapi ile ilgili yüksek lisans ve doktora eğitim programları olup müzik terapi, diploması olan müzik terapistleri tarafından uygulanabilmektedir (Koç ve ark., 2016). Ülkemizde ise müzik terapinin; Sağlık Bakanlığı'nın belirlediği koşulları sağlayan ve müzik terapi uygulama izni verilen sağlık merkezlerinde, belli eğitim ve yeterliliği olup yetkilendirilmiş müzik terapistleri tarafından uygulanması zorunlu kılınmıştır (Yurteri ve Akdemir, 2019). Müzik terapinin OSB olan çocuklardaki etkinliğini kavrayabilmek için öncelikle müziğin beyin üzerine etkilerinin ve etki mekanizmalarının ifade edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu sistematik derlemeye

“OSB olan çocuklara yönelik uygulanan müzik terapinin çocukların sosyal ve gelişimsel özelliklerine etkisi nedir?” sorusu ile başlanmıştır.

Bu sistematik derlemenin amacı;

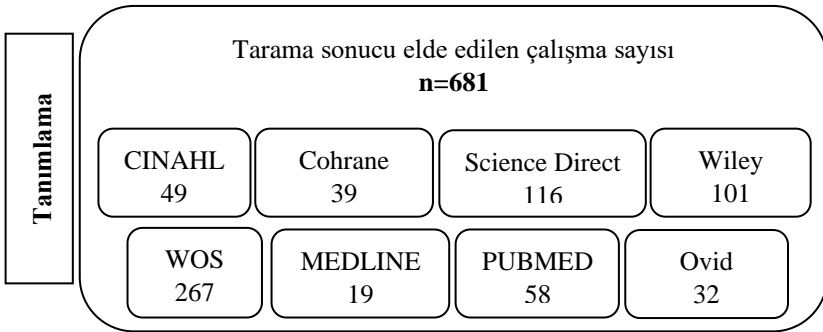
- Dünya’da ve Türkiye’de, Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olan çocuklarda müzik terapinin etkinliği ile ilgili yapılan çalışmaları incelemek
- Etkin bulunması durumunda ise OSB olan çocuklarda müzik terapiden yararlanılması konusunda ebeveynlere ve sağlık profesyonellerine rehberlik etmektedir.

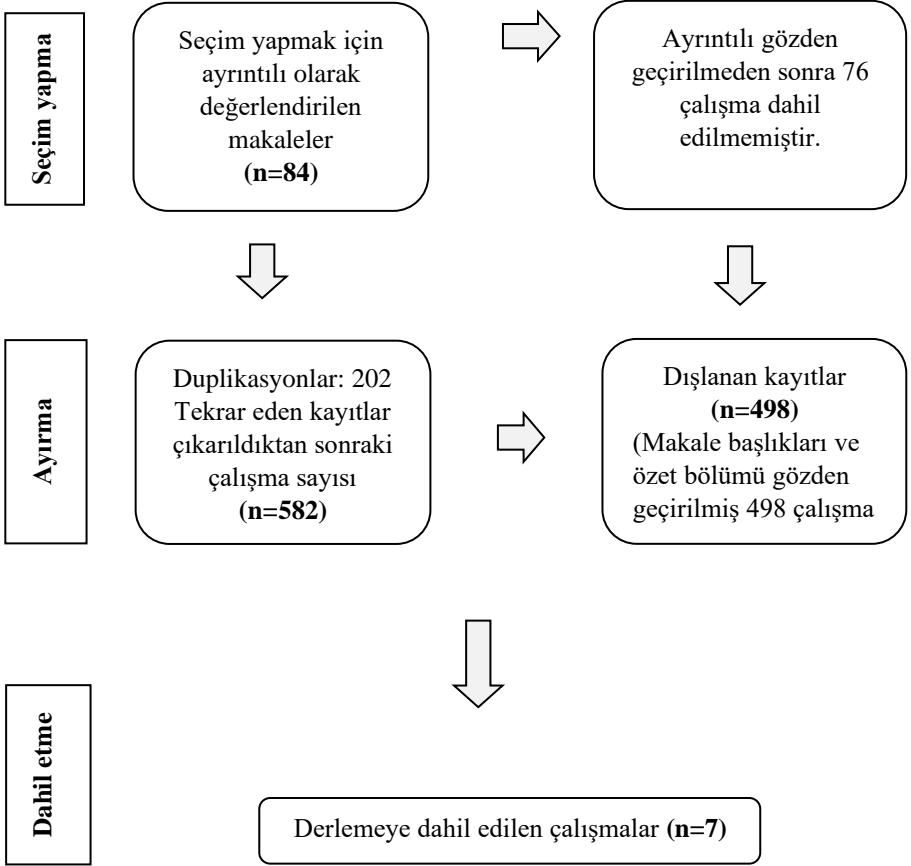
1. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, sistematik derleme ve meta-analiz çalışmaların sunumunu geliştirmede yazarlara rehberlik etmek için kullanılan PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) bildirgesine göre hazırlanmıştır (Prisma-P Checklist, 2015). Literatür taraması yıl sınırlaması yapılmaksızın, Akdeniz Üniversitesi CINAHL, Cochrane Library, Sciencedirect, Web of Science (WOS), Medline, Pubmed, Ovid ve Wiley elektronik veritabanlarından; “çocuk”, “otizm”, “müzik terapi”, “children”, “autism”, “music therapy” anahtar kelimeleri ve ilgili MeSH terimleri ile Temmuz-Ağustos 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

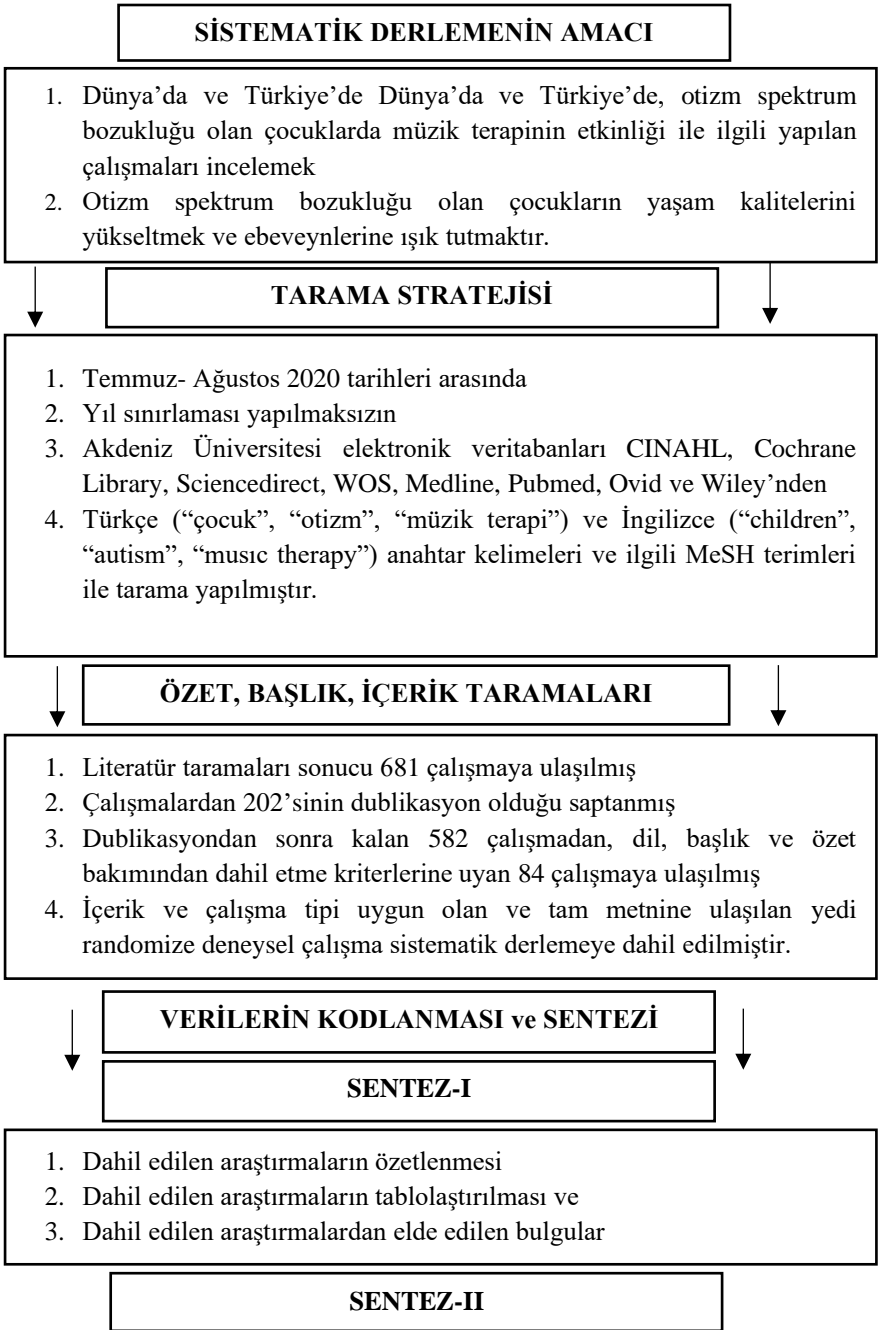
EndNote X7 programı ile tekrar eden çalışmalar (dublikasyonlar) belirlenmiştir. Tarama sonucunda toplam 681 çalışma (CINAHL: 49, Cochrane Library: 39, Sciencedirect: 116, WOS: 267, Medline: 19,

Pubmed: 58, Wiley: 101, Ovid: 32) bulunmuştur. Tüm duplikasyonları kaldırdıktan sonra (manuel ve EndNote X7) başlık ve özetlerin gözden geçirilmesi için 582 çalışma kalmıştır. Bunların içinden özet ve başlıklardan 498 çalışma daha elenerek, kalan 84 çalışma ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Buradan da 76 makale daha çıkarılarak (32: konu olarak doğrudan uymayan, 33: çalışma tipi uymayan ve 12: tam metnine (full-text) ulaşılamayan), çalışmanın amacına ve dahil etme kriterlerine uygun yedi randomize deneysel çalışma derlemeye dahil edilmiştir. Şekil 1 ve Şekil 2’de tarama ve seçim süreci yer almaktadır (Şekil 1, Şekil 2).





Şekil 1: Dahil Edilen Çalışmaların PRISMA Akış Şeması (Prisma-P, 2015)



Şekil 2: Sistematik Derlemenin Yöntem Algoritması

1.1. Dahil Edilme Kriterleri

Yapılan sistematik derlemede dahil edilme kriterleri PICOS'a (P: population-katılımcılar, I: interventions-müdahaleler, C: comparisons-karşılaştırma grupları, O: outcomes-sonuçlar, S: study design- çalışma tasarımı) göre tanımlanmıştır (PRISMA Checklist, 2015).

Katılımcılar: Katılımcılar OSB olan, 0-18 yaş grubu çocuklardan oluşmaktadır. Cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, etnik köken ile ilgili bir sınırlama yapılmamıştır. *Karşılaştırma grupları:* İncelenen çalışmalarda girişim grubu, araştırmacılar tarafından oluşturulan bir müzik terapi uygulamasına dahil edilen, OSB olan 0-18 yaş grubu çocuklardan oluşmakta iken, kontrol grubu aynı özelliklere sahip ancak bir müzik terapi uygulamasına dahil edilmeyen çocuklardan oluşmaktadır. Ek olarak iki girişim grubu olup her bir grupta farklı özellikte müzik terapilerin yapıldığı çalışmalar ve kontrol grubu olmayıp girişim grupları arasında karşılaştırmanın yapıldığı çalışmalar da dahil edilmiştir. Sonuç olarak kontrollü olan ya da olmayan randomize deneysel çalışmalar dahil edilmiştir. *Sonuçlar:* OSB olan çocuklara yönelik hazırlanan müzik terapi uygulamalarının etkinliğini inceleyen çalışmalar dahil edilmiştir. *Çalışma tasarımı:* Kanıt derecesi yüksek olan çalışmalara ulaşmak için İngilizce ve Türkçe olarak yayınlanan konuya uygun randomize deneysel ve tam metnine ulaşılabilen çalışmalar dahil edilmiştir.

1.2. Dahil Edilmeme Kriterleri

Çalışmaya randomize deneysel olmayan (tanımlayıcı, vaka-kontrol, kohort, meta-analiz, sistematik derleme) çalışmalar dahil edilmemiştir.

2. BULGULAR

Tarama sonucunda toplam 681 çalışma (CINAHL: 49, Cochrane Library: 39, Sciencedirect: 116, WOS: 267, Medline: 19, Pubmed: 58, Wiley: 101, Ovid: 32) bulunmuştur. Tüm duplikasyonları kaldırdıktan sonra (manuel ve EndNote X7) başlık ve özetlerin gözden geçirilmesi için 582 çalışma kalmıştır. Bunların içinden özet ve başlıklardan 498 çalışma daha elenerek, kalan 84 çalışma ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Buradan da 76 makale daha çıkarılarak (32: konu olarak doğrudan uymayan, 33: çalışma tipi uymayan ve 12: tam metnine (full-text) ulaşılamayan), çalışmanın amacına ve dahil etme kriterlerine uygun yedi randomize deneysel çalışma derlemeye dahil edilmiştir. Çalışmalardan elde edilen bulgular “Örneklem Özellikleri, Kullanılan Ölçüm Araçları, İncelenen Parametreler ve Sonuçlar” başlıkları altında gruplandırılarak sunulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Çalışma	Gruplar	Metod	Uygulama Biçimi	Örnekler	Ölçüm Araçları	Parametre	İzlem	Sonuç
Rabeyron ve ark. (2020)	Randomize Çalışma	Müzik Terapi	GG ₁ : Grup 1: Müzik terapisti eşliğinde 25 seans "Müzik Terapisi" uygulanmıştır.	OSB tanısı alan 4-7 yaş grubu çocuklar	Clinical Global Impression (CGI)	Klinik Genel İzlenim (CGI)	Ön-test 8. ay	"Müzik Terapi" grubunun CGI puanları "Müzik Dinletisi" grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0.05).
France	(GG ₁ : N=19) (GG ₂ : N= 17)	Müzik Dinletisi	GG ₂ : Grup 2: Müzik terapisti eşliğinde 25 seans "Müzik Dinletisi" uygulanmıştır.		Childhood Autism Rating Scale (CARS) Aberrant Behavior Checklist (ABC)	Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (CARS) Anormal Davranış Kontrol Listesi (ABC)		CARS puanları değerlendirildiğinde "Müzik Terapi" grubunun CARS puanları her iki ölçümde "Müzik Dinletisi" grubundan daha yüksek bulunmuştur. ABC alt ölçeklerinde yer alan uyumsuzluk/laterji ve stereotipi semptomları değerlendirildiğinde ise "Müzik Terapi" grubunun otistik semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür.
Mössler ve ark. (2020)	Randomize Çalışma	Improvizasyon	GG ₁ : Geliştirilmiş Standart Bakıma ek 3/hafta müzik terapi uygulanmıştır.	OSB tanısı alan 4-7 yaş grubu çocuklar	Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)	AQR alt boyutları Kısıtlayıcı ve Tekrarlayıcı	Ön-test 5. ay 12. ay	İzlemlerde tüm popülasyonun ADOS alt gruplarından olan kısıtlayıcı ve tekrarlayıcı hareketler ile karşılıklı sosyal etkileşim puanlarında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde iyileşmeler görülürken (p<0.008) 5. ve 12. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.
ABD Avustralya Avusturya İsrail İtalya Norveç Kore	(GG ₁ : N=51) (GG ₂ : N= 50) Veriler Bieleni olarak toplandı.	Müzik Terapi	GG ₂ : Geliştirilmiş Standart Bakıma ek 1/hafta müzik terapi uygulanmıştır.		Social Responsiveness Scale (SRS)	Hareketler Karşılıklı sosyal etkileşim		Ayrıca girişim grupları arasında istatistiksel fark olup olmadığının değerlendirilmemesi de araştırmanın bir sınırlılığı olarak kabul edilebilmektedir.

Tablo 1 devamı. Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Çalışma	Gruplar	Metod	Uygulama Biçimi	Örneklem	Ölçüm Araçları	Parametre	İzlem	Sonuç
Mössler ve ark., (2019)	Randomize Çalışma	Musical Therapy	Her iki gruba da 30 dk'lık video kayıt şeklinde uygulanmıştır.	OSB tanısı alan 4-7 yaş grubu çocuklar	Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G)	AQR 4 alt boyutu	5. ay	OSB olan çocuklarda uygulanan müzik terapi ile 5. ayda çocuklarda sosyal yansızlığın azaldığı, 12. ayda ise; sosyal etkileşimin arttığı, dil ve iletişimin geliştiği istatistik olarak kanıtlanırken (p<0.05); diğer parametrelerde istatistiksel olarak fark bulunmuştur.
ABD Avustralya Avusturya İsrail İtalya Norveç Kore	(GG ₁ : N=25) (GG ₂ : N= 23)	Müzik Terapi	GG ₁ : 3/hafta müzik terapi uygulanmıştır. GG ₂ : 1/hafta müzik terapi uygulanmıştır.		Assessment of The Quality of Relationships (AQR)	Sosyal etkileşim Kısıtlayıcı ve Tekrarlı Hareketler Karşılıklı sosyal etkileşim (SRS)	5. ay	GG ₁ ve GG ₂ grupları arasında farklılıkların olmadığını belirtmektedir.
Bieleni ve ark., (2017)	Randomize Kontrollü Çalışma	TIM E-A Müzik Terapi	GG ₁ : Geliştirilmiş Standart Bakım GG ₂ : Standart Bakım	OSB tanısı alan 4-7 yaş grubu çocuklar	Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)	Sosyal etkileşim	2. ay	Müzik uygulanan ve uygulanmayan grupların 5.ay izlemlerindeki ADOS puanları ile ön-test puanları karşılaştırılmış, her iki grupta da cevapsızlık düşüş gözlenmiş ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturacak düzeyde olmadığı bulunmuştur (p≥0.05).
Amerika Avustralya Avusturya İsrail İtalya Norveç Brezilya	(GG ₁ : N= 90) (GG ₂ : N= 92) (KG: N= 182)	TIM E-A Müzik Terapi	GG ₂ : Geliştirilmiş Standart Bakım KG: Geliştirilmiş Standart Bakım		Sosyal etkileşim Scale (SRS)	Ailelere yönelik sosyal duyarlılık	5. ay	Diğer tüm parametrelerde müzik terapinin iyileştirmeye yönelik istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı ifade edilmiştir.

Tablo 1 devamı. Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Çalışma	Gruplar	Metod	Uygulama Biçimi	Örnekler	Ölçüm Araçları	Parametre	İzlem	Sonuç
Thompson ve ark., (2014)	Randomize Kontrollü Çalışma	Family Centred Music Therapy (FCMT)	GG: Aile Merkezli Erken Müdahale Programı'na ek "Aile Merkezli Müzik Terapi" uygulanmıştır.	OSB tanısı alan 3-5 yaş grubu çocuklar	Vineland Social Emotional Childhood Scale MacArthur Dates Communicative Development Inventory Social Responsiveness Scale (Preschool Version) Parent-Child Relationship Inventory Music Therapy Diagnostic Assessment	Sosyal etkileşim	Herkesin	OSB olan çocuklarda uygulanan Aile Merkezli Müzik Terapi ile çocuklarda ev ve toplum içerisindeki ebeveyn ve diğer kişiler ile olan sosyal etkileşim istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artarken (p<0.001), dil ve sosyal sorumlulukta istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.
Gattino ve ark., (2011)	Randomize Kontrollü Çalışma	Relational Music Therapy (RMT)	GG: Tıbbi değerlendirme ve konsültasyonu içeren rutin yaklaşıma ek İlişkisel Müzik Terapi uygulanmıştır.	OSB tanısı alan 7-12 yaş grubu erkek çocuklar	The Brazilian version of Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R)	Sözlü iletişim	Herkesin	OSB olan çocuklarda uygulanan İlişkisel Müzik Terapi ile, çocuklarda sözsüz iletişim istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gelişirken (p<0.008), sözlü iletişim ve sosyal iletişimde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (p≥0.05).
Porto Alegre City Brazil	(GG: N= 12) (KG: N= 11)	Aile Merkezli Müzik Terapi	KG: Aile Merkezli Erken Müdahale Programı uygulanmakta olup "Aile Merkezli Müzik Terapi" uygulanmamıştır.			Çocuk etkileşim	Genel yanıt	

Tablo 1 devamı. Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Çalışma	Gruplar	Metod	Uygulama Biçimi	Örnekler	Ölçüm Araçları	Parametre	İzlem	Sonuç
Kim ve ark., (2008)	Randome Çalışma	Improvizasyon	GG ₁ : Müzik terapist eşliğinde 12 hafta boyunca haftada bir kez ve 30 dakika olmak üzere "Improvisational Music Therapy" uygulanmıştır.	OSB tanısı alan 3-5 yaş grubu çocuklar	The Pervasive Developmental Disorder Behavior Inventory-C (PDDBI) DVD kayıt	Sosyal gelişim	1. ay 4. ay 8. ay 12. ay	GG ₁ ve GG ₂ karşılaştırıldığında, çocukların "Improvisational Music Therapy" ile daha çok eğlendikleri, terapiye eş zamanlı olarak duygularını yansıtabildikleri, göz teması kurdukları ve ilişki başlatabildikleri görülmüş, sonuç olarak müzik terapinin oyun terapiye göre sosyal, duygusal motivasyonel gelişimleri güçlendirmede iki kat etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (p<0.001).
Kore	(GG ₁ : N= 10) (GG ₂ : N= 10)	Therapy	GG ₂ : Müzik terapi uygulamasının bir hafta öncesinde/sonrasında uygulanacak şekilde planlanan oyun terapisi uygulanmış, "Improvisational Music Therapy" uygulanmamıştır.					

ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; ADOS-G: Autism Diagnostic Observation Schedule- Generic; ADI-R: The Brazilian version of Autism Diagnostic Interview Revised; AQR: Assessment of The Quality of Relationship; CARS-BR: Childhood Autism Rating Scale; FCMT: Family Centered Music Therapy; GG: Girişim Grubu; GG₁: Girişim Grubu-1; GG₂: Girişim Grubu-2; KG: Kontrol Grubu; N: Olgu sayısı; OSB: Otizm spektrum bozukluğu; PDDBI: The Pervasive Developmental Disorder Behavior Inventory-C; RMT: Relation Music Therapy; SRS: Social Responsiveness Scale

*Derlemeye alınan çalışmaların tamamı randomize deneysel çalışmalardır.

2.1. Örneklem Özellikleri

Sistematik derlemede yıl sınırlaması yapılmamış, incelemeye alınan çalışmaların örneklemini OSB olan çocuklar oluşturmuştur. İncelenen çalışmalarda örneklem sayısının en az 10, en fazla 364 olduğu saptanmıştır (Kim ve ark., 2008; Bieleninik ve ark., 2017). Çalışmalardan dördü çok merkezli iken (Mössler ve ark., 2020, Mössler ve ark., 2019, Bieleninik ve ark., 2017, Gattino ve ark., 2011), diğer dört çalışma ise (Rabeyron ve ark., 2020, Thompson ve

ark., 2014, Kim ve ark., 2008) tek merkezde yürütülmüş çalışmalardır (Tablo 1). Sistematik derlemeye alınan çalışmaların tamamı randomize deneysel çalışmalardır.

2.2. Uygulama Özellikleri

Sistematik derleme kapsamına alınan tüm araştırmaların girişim grubunda OSB olan çocuklara yönelik müzik terapi uygulaması yapılmış ve bu uygulamanın etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Rabeyron ve ark., (2020) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 37 çocuğu gruplara randomizasyon ile atamışlardır (girişim-1 grubu: n=19, girişim-2 grubu: n=18). Çalışmada yöntem randomize klinik çalışma olarak nitelendirilse de farklı bir kontrol grubu bulunmamaktadır. Gruplara ön-test uygulanmıştır. Girişim grubu 1 “Müzik Terapisi” uygulamasına tabi tutulurken, Girişim grubu 2 “Müzik Dinletisi” uygulamasına tabi tutulmuş uygulamalar her iki gruba da 30 dakikalık seanslar şeklinde yapılmıştır. Girişim-1 grubuna uygulanan müzik terapi bir müzik terapisti (kurum içinden veya dışından), bir yardımcı terapist (kurum içinden) ve bir klinik psikolog stajyeri tarafından yönetilmiştir. Terapi seansları sırasında titiz bir programa tabi kalınmıştır (çocukların ve terapistin çalma listesinin ilk bölümünü dinlediği beş dakikalık enstrümantal müzik dinleme ile açılış, çocukların enstrümanlara serbestçe erişebildiği ve diğer çocuklar ve terapistlerle etkileşime girdiği 20 dakikalık enstrümantal bir doğaçlama ve çocukların ve terapistlerin seansın sonundan önce çalma listesinin son bölümünü dinledikleri beş dakikalık bir kapanış).

Girişim-2 grubuna uygulanan müzik dinletisi ise müzik terapi seansları ile aynı ortamda, eşit sürede (30 dakika) ve müzik terapi seanslarında olduğu gibi profesyonel bir eğitim eşliğinde gerçekleştirilmiştir. Bu seanslarda yalnızca belirlenen bir çalma listesindeki şarkılar dinletilmiştir. Sekiz aylık uygulamaların tamamlanması ile iki gruba son-testler uygulanmıştır. Araştırma sürecinde Girişim 2 grubunda bir vaka araştırmayı tamamlayamayarak toplam populasyon 36 kişi olacak şekilde (Girişim-1 Grubu: 19, Girişim-2 Grubu: 17) araştırma tamamlanmıştır. Grup içi ve gruplar arası farklar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Mössler ve ark., (2020) çok merkezli çalışmalarını Bieleninik ve ark., (2017)'nin çalışmalarının bir parçası olarak tamamlamışlardır. Araştırmanın hipotezi ve dahil etme, hariç tutma kriterleri, veri toplama araçları olarak Bieleninik ve ark., (2017)'nin birebir aynısı olan çalışmada kontrol grubuna yer verilmemiş, çalışma randomize deneysel tasarımda iki girişim grubu ile tamamlanmıştır (Girişim-1 Grubu: n=51, Girişim-2 Grubu: n=50). İki çok merkezli araştırmanın değerlendirmelerindeki tek fark ise Mössler ve ark., (2020) çalışmasında Bieleninik ve ark., (2017) çalışmasından farklı olarak ikinci ay değerlendirmesinin yapılmamış olmasıdır. Yöntem detaylarına aşağıda Bieleninik ve ark., (2017)'nin çalışmasında yer verilmiştir.

Mössler ve ark., (2019) yaptıkları çok merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 48 çocuğu gruplara randomizasyon ile atamışlardır (girişim-1 grubu:

n=25, girişim-2 grubu: n=23). Çalışmada yöntem randomize klinik çalışma olarak nitelendirilse de farklı bir kontrol grubu bulunmamaktadır. Gruplara ön-test uygulanmıştır. Girişim grupları “Music Therapy” uygulamasına tabi tutulmuş, terapiler her iki gruba da 30 dk’lık video kayıt şeklinde uygulanmıştır. Girişim-1 grubuna uygulanan müzik terapisi daha yoğun iken (geliştirilmiş standart bakıma ek 3/hafta müzik terapi uygulanmıştır), girişim-2 grubuna uygulanan müzik terapi daha hafiftir (geliştirilmiş standart bakıma ek 1/hafta müzik terapi uygulanmıştır). Beşinci ve 12. ayların sonunda iki gruba son-testler uygulanmıştır. Araştırma sürecinde yaşanan bir kayıptan bahsedilmemiş, girişim-1 ve girişim-2 grubu 48 kişi olacak şekilde araştırma tamamlanmıştır. Ön-test ve son-testler ile grup içindeki farklar değerlendirilirken, gruplar arası farkın değerlendirilmemesi araştırmanın sınırlılığı olarak kabul edilebilir.

Bieleninik ve ark., (2017) yaptıkları çok merkezli çalışmalarında, başlangıçta ulaşılan 702 çocuktan, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 364 çocuğu girişim ve kontrol gruplarına randomizasyon ile atamışlardır (girişim-1 grubu: n=90, girişim-2 grubu: n=92, kontrol grubu: n=182). Daha sonra tüm gruplara ön-testler uygulamışlardır. “TIME-A Music Therapy” ile uygulama tamamlanmıştır. Girişim-1 grubuna uygulanan müzik terapi daha yoğun iken (geliştirilmiş standart bakıma ek 3/hafta müzik terapi uygulanmıştır), girişim-2 grubuna uygulanan müzik terapi daha hafiftir (geliştirilmiş standart bakıma ek 1/hafta müzik terapi uygulanmıştır). Kontrol grubuna ise sadece geliştirilmiş standart

bakım (tedaviye ek 60dk'lık 3 seans müzik terapi) uygulanmıştır. İkinci, beşinci ve 12. ayların sonunda tüm gruplara son-testler uygulanmıştır. Araştırma sürecinde yaşanan kayıplar ile girişim-1 grubu 78, girişim-2 grubu 87 ve kontrol grubu 149 kişi olacak şekilde araştırma tamamlanmıştır. Ön-test ve son-testler ile hem gruplar içinde hem de gruplar arasında terapinin etkinliği değerlendirilmiştir.

Thompson ve ark., (2014) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, araştırma kriterlerine uyan 27 çocuktan dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 23 çocuğu gruplara randomizasyon ile atamışlardır (girişim grubu: n=12, kontrol grubu: n=11). Gruplara ön-test uygulanmıştır. Girişim grubuna “Aile Merkezli Erken Müdahale Programı” na ek “FCMT” uygulanırken, kontrol grubuna sadece “Aile Merkezli Erken Müdahale Programı” uygulanmıştır. Uygulamadan hemen sonra son-test yapılmış, izlem yapılmamıştır. Araştırma sürecinde, girişim ve kontrol gruplarından birer vaka eksilmiş, 21 kişi ile araştırma tamamlanmıştır. Araştırmanın sonunda gruplar arası fark değerlendirilmiştir.

Gattino ve ark., (2011) yaptıkları çok merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 24 erkek çocuğu girişim ve kontrol gruplarına randomizasyon ile atamışlardır (girişim grubu: n=12, kontrol grubu: n=12). Daha sonra tüm gruplara ön-testler uygulamışlardır. Girişim grubuna tıbbi değerlendirme ve konsültasyonu içeren klinik rutin yaklaşıma ek olarak “Relational Music Therapy (RMT)” ile müzik terapi uygulanırken, kontrol grubuna sadece tıbbi değerlendirme ve konsültasyonu içeren klinik

rutin yaklaşım uygulanmıştır. RMT her bir seansı 30 dakika olacak şekilde 16 haftalık programın içinde toplamda üç kez gerçekleştirilmiştir. Son seans değerlendirme seansıdır. Araştırmada son-teste ek izlem yapılmamış ve araştırma boyunca vaka kaybı yaşanmayarak 24 çocuk ile çalışma tamamlanmıştır. Ön-test ve son-test ile hem gruplar içinde hem de gruplar arasında terapinin etkinliği değerlendirilmiştir.

Kim ve ark., (2008) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden çocukları her grupta 10 çocuk olacak şekilde randomizasyon ile atanmışlardır (müzik terapi grubu: n=10, oyun grubu: n=10). Çalışmada yöntem randomize kontrollü çalışma olarak nitelendirilse de araştırmada farklı bir kontrol grubu bulunmamaktadır. Müzik terapi grubunda yer alan çocuklar aynı zamanda oyun grubunu da oluşturmuştur. Hangi çocuğun hangi grup ile başlayacağına randomizasyon ile karar verilmiştir. Bu şekilde çocuklar müzik terapi ya da oyun grubuna atanmış bir hafta aralıkla diğer gruba geçmişlerdir. Ön-test uygulanmamış, her grubun uygulama sonunda değerlendirmesi yapılmıştır. Müzik terapi grubuna, müzik terapisti eşliğinde 12 hafta boyunca haftada bir kez ve 30 dakika olmak üzere “Improvisational Music Therapy” uygulanmıştır. Kontrol grubu olarak kabul edilen oyun grubuna ise oyuncak eşliğinde (ev setleri, mutfak setleri, küçük toplar, kamyonlar arabalar gibi araçların kullanıldığı vb) oyun tedavisi uygulanmıştır. Birinci, dördüncü, sekizinci ve 12. ayların sonunda iki grubunda video kayıtları alınarak incelenmiştir. Araştırma boyunca

vaka kaybı yaşanmayarak 10 çocuk ile çalışma tamamlanmıştır. İzlemlerde alınan kayıtlar ile gruplar arasında terapinin etkinliği değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu sistematik derlemede, “OSB olan çocuklara yönelik uygulanan müzik terapinin çocukların sosyal ve gelişimsel özelliklerine etkisi nedir?” araştırma sorusuna cevap aranmıştır. OSB olan çocuklara yönelik uygulanan müzik terapinin etkinliğini değerlendiren yedi randomize deneysel çalışma derlemeye dahil edilmiştir. Bu sistematik ile farklı özelliklerde geliştirilmiş olan müzik terapilerin çocukların sosyal ve gelişimsel özelliklerine katkı sağlayabilecek bir alternatif yöntem olabileceği ve herhangi bir zararın olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca bahsedilen müzik terapiler ile OSB olan çocukların duygularını yansıtma, ilişki başlatabilme, göz teması kurma düzeylerinin yükseldiği, sosyal etkileşimin arttığı, dil ve sözlü-sözsüz iletişiminin geliştiği, yanıtızlığın azaldığı belirlenmiştir. Yöntemi uygun olmadığı için sistematik derlemeye alınamayan tanımlayıcı ya da kalitatif çalışmalarda da durum benzerdir (Yurteri ve Akdemir, 2019; Koelsch, 2014; Thompson ve Abel, 2018; Yılmaz ve ark., 2014; Moreno ve ark., 2011; Reschke-Hernandez, 2011; Kim ve ark., 2009; Kim ve ark., 2008; Çoban, 2005).

Derleme kapsamında incelenen çalışmaların tümünde sistematik bir müzik terapiden söz edilmektedir. Müzik terapi olarak adlandırılmayan; müzik temelli uygulamalar, ritim temelli uygulamalar, melodi temelli uygulamalar, ya da bunları içeren

girişimlerden yararlanan ancak müzik terapi olmayan çalışmalar sistematik derlemeye dahil edilmemiştir. OSB olan çocukların, bir yandan topluma kazandırılması bakımından çok önemli ve kırılgan bir grup olduğu diğer yandan da terapiler ile rehabilite edilebileceği düşünüldüğünde terapinin ne kadar haklı ve yerinde olduğu ortadadır. OSB olan çocuklarda en sık kullanılan terapilerden olan müzik terapinin insan beyni üzerine etkileri ise bu popülasyonun ruhuna ne kadar uygun olduğu açıkça görülmektedir.

Belirtildiği üzere, müziğin bu şekilde terapi yöntemi olarak kullanımının yaygınlaşması müziğin beyin üzerine etkisinin aydınlanması ile olmuştur (Koelsch, 2014). Açıkça kanıtlanmıştır ki müzik; zihinsel yetersizliği olan ya da zihinsel yetersizliği olmayıp normal gelişim gösteren tüm çocuk ve bireylerde sosyal gelişimi (iletişim, iş-birliği, akran kabulü vb), bilişsel gelişimi (dikkati sağlama, sürdürme, öğrenme ve öğrendiklerini pekiştirme vb) ve fiziksel gelişimi (hareket etme, bedensel farkındalık vb) desteklemektedir (Dayı ve Öztürk, 2019; Zelyurt, 2015; Kırşehirli, 2011; Önal, 2010; Hooper ve ark., 2008; Çadır 2008). Müziğin eğitimde ve hangi gelişim döneminde olursa olsun tüm çocuklarda en etkili araçlardan biri olması “Nörofizyolojik Kuram” ve “Beyin Temelli Öğrenme İlkesi” ile açıklanabilmektedir (Dalkıran ve Nacakcı, 2019; Koelsch, 2014; Yıldırım ve Albuz, 2010). Nörofizyolojik Kuram’da dikkat, uyarıcı düzeyi ile bilişsel fonksiyon arasındaki ilişki olarak açıklanmıştır. Nörofizyolojik Kuram’da Hebb’e göre; çocuk rastgele bir şekilde birbiriyle ilişkilendirilmiş

karmaşık bir nöron ağı donanımı ile doğar. Bu nöron ağı, duyuşal yaşıntılar aracılığı ile organize olur. Çevre ile etkileşim sonucunda, nöronlar arasındaki rastgele bağlantılardan oluşan ağ şekillenir ve gelişir. Çevredeki en önemli etkenlerden birinin ses ve müzik olduğu düşünöldüğünde, kuram müziğın beyin üzerine etkilerini anlatmada oldukça yol göstericidir. Ayrıca Nörofizyolojik Kuram; beynin duyuşal uyarıcılar tarafından uyarılan bir “retiköler aktive edici sistemi”nin olduğundan ve bu sistemin de korteksi uyararak zihnin bu uyarıcıya dikkat etmesini sağladığından bahsetmektedir ki bu durum OSB için çok önemlidir (Cüceloğlu, 1994). Dikkati daha uzun süre aynı noktada tutabilme OSB’de mücadele edilen en önemli noktalardandır. Dikkatin toplanabilmesi ve aynı noktada daha uzun süre korunabilmesi, müziğın OSB için en büyük katkılarından biri olacaktır.

Müziğın beyine etki mekanizmasını aydınlatan “Nörofizyolojik Kuramı” güçlendiren diğeri bir yaklaşım da “Beyin Temelli Öğrenme”dir. Beyin temelli öğrenme; öğrenmenin zihinde nasıl meydana geldiğine dayalı bir öğrenme yaklaşımıdır (Köksal, 2016). Sinirbilime dayalı bu yaklaşımda; beyinde iki ayrı fakat eş zamanlı işlemlerin yapıldığı, lobların hem ayrı ayrı hem de paralel olarak çalışabildiği ileri sürölmektedir. Yaklaşımaya göre; beynin bir lobu bilgiyi parçalara ayırarak öğrenirken, diğeri lob bilgiyi bütün olarak algılamaktadır (Savaş, 2017). Beynin hem sağ hem de sol lobunun uyarılmasını sağlayan müzik; öğrenmede en iyi ve en mucizevi yollarından biridir. Hem sağ lob hem de sol lob faaliyetlerinin müzik

ile kolayca geliştirebildiği daha net hiçbir şekilde açıklanamamaktadır. Beynin bu kadar önemli alanlarını uyarması dolayısıyla müzik; eğitimin her kademesinde yer alan olağanüstü bir terapi yöntemidir (Özorak, 2017). Bu olağanüstü terapi yöntemi ile beynin her iki lobunun da uyarılabilmesi ve beynin farklı yerlerinden köken alan yeteneklerin geliştirilebilmesi devrim niteliğinde görülmelidir. Konu ile ilgili birçok çalışmada buna paralel birçok bulguya rastlanmaktadır. Literatürde OSB olan çocuklarda müzik terapi ile ilgili yapılan pek çok çalışmada müziğin sosyal davranışlar, çevresel bilinç, seslendirme ve dikkat aralığı, vokal taklidi, iletişim, yön takip ve göz kontağı gibi birçok konularda olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Yurteri ve Akdemir, 2019; Koelsch, 2014; Thompson ve Abel, 2018; Yılmaz ve ark., 2014; Moreno ve ark., 2011; Reschke-Hernandez, 2011; Kim ve ark., 2009; Kim ve ark., 2008; Çoban, 2005, Hanser, 1999). Ödül ağlarının olumlu etkileyerek akademik başarıyı artırdığı, bilişsel ve beyin sağlığını iyileştirdiği, konuşma algısı uyandırarak konuşmayı desteklediği, dil gelişimini sağladığı ve beynin geniş bir alanını kontrol ettiği saptanmıştır (Dayı ve Öztürk, 2019; Çoban, 2005; Moossavi ve Gohari; Gardiner ve ark., 1996). Sonuç olarak da rehabilitasyon programlarına ek olarak güvenle kullanılacak eğlenceli bir terapi olduğu ifade edilmiştir (Moossavi ve Gohari, 2019; Reschke-Hernandez, 2011; Çoban, 2005; Trevarthen ve ark., 1996).

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)'nda dil gelişimi, sözlü-sözsüz iletişim, sosyal, duygusal beceriler hastalık yönetiminin çok önemli bir parçasıdır. Dili geliştirmek, sosyalleşmeyi artırmak, izolasyonu azaltmak ve sonucunda da çocukları üretken nüfusa dahil edebilmek bu alanda çalışan sağlık ve sağlık dışı tüm profesyonelinin öncelikli görevlerindedir. Çalışmaların büyük kısmında terapi ve iyileştirme anlamında müziğin OSB'de etkin olduğu ifade edilmiştir. Ancak bu konu multidisipliner ekipler ile, daha büyük gruplarla ve kanıt düzeyi yüksek araştırmalarla daha fazla çalışılmalıdır. Bu sistematik derlemenin daha büyük çalışmalara ışık tutacağı düşünölmektedir.

Sonuç olarak OSB olan çocuklarda etkin bu terapiden yararlanmak öncelikle çocuğun, ardından ailenin ve dolayısıyla kırılđan bir grubun kazanılabilir bir nüfusa döndüröldüğu için tüm ölkenin yaşam kalitesini ve refahını artıracaktır. Bilinmektedir ki dezavantajlı grupların kazandırılmasında, devletlerin o gruplara yönelik olumlu multidisipliner politikaları anahtar rol oynamaktadır. Bu tür doğru ve çözüm niteliği taşıyan terapilerin başta çocuklar olmak üzere ailelere, pediatri hemşirelerinin de yer aldığı sağlık profesyonelleri gruplarına ve tüm literatüre katkı sağlayacağı düşünölmektedir.

KAYNAKÇA

- American Psychiatric Association ‘Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth ed. Arlington: American Psychiatric Press. (2013).
- Bieleninik, L., Geretsegger, M., Mössler, K., Assmus, J., Thompson, G., Gattino, G. (2017) Effects of improvisational music therapy vs enhanced standard care on symptom severity among children with autism spectrum disorder: the TIME-A randomized clinical trial. *Jama*, 318: 525-535.
- Centers for Disease Control (CDC), 2014, CDC Estimates 1 in 68 Children has been Identified with Autism Spectrum Disorder: Erişim Adresi: www.cdc.gov (<https://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0327-autismspectrum-disorder.html>).
- Cüceloğlu, D. (1994). İnsan ve Davranışı: Psikolojinin Temel Kavramları, 5. Basım, Remzi Kitabevi, İstanbul.
- Çadır, D. (2008). Zihinsel Engelli Öğrenciler İçin Müzik Terapi Yöntemine Göre Hazırlanan Sosyal Beceri Öğretim Programının Etkililiğinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Bolu.
- Çoban, A. (2005). Müzik Terapi. İstanbul, Timaş Yay.
- Dalkıran, E., Nacakçı, Z. (2019). Zihin Engelli Özel Eğitim Okullarında Müzik Dersi Uygulamalarının İncelenmesi-Examining The Practice Of Music Lesson In The Schools Of Special Education For Mentally Retarded Pupils. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 8:344-356.
- Dayı, E., Öztürk, F.G. (2019). Türkiye’de Zihinsel Engelli Öğrencilere Hizmet Veren Özel Eğitim Okulları, Müzik Öğretmenleri ve Müzik Sınıflarının Durumunun İncelenmesi. *ESOSDER*, 18:218-231.
- Gardiner, M.F., Fox, A., Knowles, F., Jeffrey, D. (1996). Learning improved by arts training. *Nature*, 381:284.
- Gattino, G.S., Riesgo, R.D.S., Longo, D., Leite, J.C.L., Faccini, L.S. (2011). Effects of relational music therapy on communication of children with autism: a randomized controlled study. *Nordic Journal of Music Therapy*, 20: 142-154.

- Göncü, İ.Ö. (2002). 4-6 Yaş Anaokulu Çocuklarına Uygulanan Müzik Eğitiminin Müziksel Ses ve İşitsel Algı Gelişimlerine Etkileri. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 16 (İpekyolu Özel Sayısı), 2382-2392.
- Hanser, S. B. (1999). The new music therapist's handbook" (2nd edition), Boston: Berkeley.
- Hooper, J., Wigram, T., Carson, D., Lindsay, B. (2008). A Review of the Music and Intellectual Disability Literature (1943–2006) Part Two-Experimental Writing. Music Therapy Perspectives, 26: 80-96.
- Milli Eğitim Bakanlığı, 2020, Erişim Adresi: [www.meb.gov.tr \(http://orgm.meb.gov.tr/alt_sayfalar/otistik_cocuklar_egt_prg.html\)](http://orgm.meb.gov.tr/alt_sayfalar/otistik_cocuklar_egt_prg.html).
- Türk Dil Kurumu, 2020, Erişim Adresi: [www.tdk.gov.tr \(http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&arama=gts&guid=TDK.GTS.575d8d836785b2.46650232\)](http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&arama=gts&guid=TDK.GTS.575d8d836785b2.46650232).
- Kırşehirli, M. (2011). Zihinsel engelli çocuklara öz-bakım becerilerinin şarkı yoluyla öğretilmesi. Yayımlanmış Yüksek Lisans Tezi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Bolu.
- Kim, J., Wigram, T., Gold, C. (2009). Emotional, motivational and interpersonal responsiveness of children with autism in improvisational music therapy. Autism, 13:389.
- Kim, J., Wigram, T., Gold, C. (2008). The effects of improvisational music therapy on joint attention behaviors in autistic children: a randomized controlled study. J Autism Development Disorder, 38:1758-1766.
- Koç, E.M., Başer, D.A., Kahveci, R., Özkara, A. (2016). Ruhun ve bedenin gıdası: Geçmişten günümüze müzik ve tıp. Konuralp Medikal Journal 8:51-55.
- Koelsch, S. (2014). Brain correlates of music-evoked emotions. Nature Reviews Neuroscience, 15:170-180.
- Korkmaz, B. (2010). Otizm: Klinik ve nörobiyolojik özellikleri, erken tanı, tedavi ve bazı güncel gelişmeler. Türk Pediatri Arşivi, 45:37-44.
- Köksal, N. (2016). Beyin temelli öğrenme. Pegem Atıf İndeksi, 111-121.
- Kraus, N., Chandrasekaran, B. (2010). Music training for the development of auditory skills. Nature Reviews Neuroscience, 11:599-605.

- Loui, P., Raine, L., Chaddock-Heyman, L., Kramer, A., Hillman, C. (2019). Music Instrument Practice Predicts White Matter Microstructure and Cognitive Abilities in Childhood. *Frontiers in Psychology*, 10:1198.
- Milli Eğitim Bakanlığı Özel Eğitim Rehberlik ve Danışma Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Tohum Otizm Vakfı. Otizmde Eğitim, Terapi ve Tedavi Yöntemleri, 2014, Erişim Adresi: www.tohumotizmportali.org (<http://www.tohumotizmportali.org/docs/terapi-tedavi-yontemleri.pdf>)
- Moossavi, A., Gohari, N. (2019). The impact of music on auditory and speech processing. *Auditory and Vestibular Research*, 28: 134-145.
- Moreno, S., Bialystok, E., Barac, R., Schellenberg, E.G., Cepeda, N.J., Chau, T. (2011) Short-term music training enhances verbal intelligence and executive function. *Psychological Science*, 22: 1425-1433.
- Mössler, K., Gold, C., Aßmus, J., Schumacher, K., Calvet, C., Reimer, S. (2019). The therapeutic relationship as predictor of change in music therapy with young children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 49: 2795-2809.
- Önal, O. (2010). Otistik Çocuklarda Müzik Eğitimi. Yüksek Lisans Tezi. Kırıkkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Kırıkkale.
- Özörak, Ö. (2017). Otizmlili Çocuklardaki Konuşma Problemlerine Çocuk Şarkılarının Etkilerinin Öğretmenlerin Görüşlerine Göre Değerlendirilmesi. *AKÜ AMADER*, 5: 91-108.
- Prisma-P (Preferred Reporting Items For Systematic Review And Meta-Analysis Protocols) Prisma-P 2015 Checklist: Recommended items to address in a systematic review protocol, 2015, Erişim Adresi: www.prisma-statement.org (<http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA-P-checklist.pdf>).
- Reschke-Hernandez, A. (2011). History of music therapy treatment interventions for children with autism. *Journal of Music Therapy*, 48:169-207.
- Savaş, B. (2017). Beyin temelli öğrenme. *Pegem Atıf İndeksi*, 409-432.
- Sezer, B.T., Sezer, Ö., Toprak, D. (2015). Müzikoterapi hakkında ne biliyoruz? *Konuralp Medikal Journal*, 7:167-171.

- Thompson, G.A., Abel, L.A. (2018). Fostering spontaneous visual attention in children on the autism spectrum: a proof-of-concept study comparing singing and speech. *Autism Research*, 11:732-737.
- Thompson, G.A., McFerran, K.S., Gold, C. (2014) Family-centred music therapy to promote social engagement in young children with severe autism spectrum disorder: A randomized controlled study. *Child: Care, Health and Development*, 40: 840-852.
- Trevarthen, C., Aitken, K., Paoudi, D., Robarts, J. (1996). *Children with Autism*. London: Jessica Kingsley Publishers.
- Türkiye Tohum Otizm Vakfı, Otizm Platformu, 2009, Erişim Adresi: www.tohumotizm.org (<https://www.tohumotizm.org.tr/destekci/otizm-platfor mu>).
- Türkiye Tohum Otizm Vakfı, Otizm Platformu, 2012, Erişim Adresi: www.odfed.org (<http://www.odfed.org/otizm-platformu-2012-basin-duyuru su>).
- Yıldırım, P., Albuz, A. (2010). Zihinsel Engelli Çocuklara Kavram Öğretiminde Müziğin Kullanımına İlişkin Öğretmen Görüşleri, *e-Journal of New World Sciences Academy Fine Arts*, 5: 233-244.
- Yılmaz, F.E., Topaloğlu, G., Akyüzler, M. (2014). Grupla Yapılan Müzik Etkinliğinin Otizmliler Çocukların Sosyal Becerilerine Etkisinin Betimlenmesi, *BÜEFAD*, 3:252-276.
- Yurteri, N., Akdemir, M. (2019). Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda müzik terapinin otizm belirtileri ve yaşam kalitesine etkisi. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 20: 436-441.
- Zelyurt, S. (2015). Zihinsel yetersizliği olan öğrencilere hayat bilgisi dersinin şarkı ile ve doğrudan öğretim yöntemiyle sunulmasının etkililik ve verimliliklerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi. Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Bolu.

BÖLÜM 10

PEDİATRİK HASTALARIN ANKSİYETE DÜZEYLERİNİ DÜŞÜRMEDE SANAL GERÇEKLİK TEKNOLOJİSİNİN KULLANIMI: RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALARIN SİSTEMATİK ANALİZİ

Arş. Gör. Dr. Fatma Dilek TURAN¹

¹ Aksaray Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Aksaray,
Türkiye, Fatmadilek_32@hotmail.com.
Orcid no : 0000-0001-6130-6896

GİRİŞ

Yenilikçi, güncel ve özgün bir teknoloji olan “Sanal Gerçeklik” teknolojisi kendi içinde farklı şekillerde oluşturulabilmektedir (Şimşek ve Can, 2019; Lin ve Lan, 2015). Bunlar; farklı dijital teknolojilerin kullanıldığı sanal gerçeklik, bilgisayar ekranı yardımıyla erişilebilen üç boyutlu sanal gerçeklik (Hsiu-Mei Huang ve Liaw, 2018) ve çeşitli gözlüklerin kullanılması yoluyla bireylerin sanal ortamın içine daldırıldığı ve bu ortam içinde bulunma hissini gerçek gibi algılanmasını sağlayan sanal gerçekliktir. Sanal ortamla etkileşim ve sanal ortamdaki hareket, ilk iki şekilde oluşturulan sanal gerçeklik teknolojilerinde klavye ve fare yoluyla görünür bir biçimde yapılmaktadır. Hareket etmek için tıklama ve yön tuşlarına basmak gereklidir. Ancak bu tuşlama ya da tıklamalar sanal gerçeklik ile uygulama yapan bireyin, ortamın içinde bulunma hissini tam olarak yaşayamamasına yol açmaktadır. Dolayısıyla bu durum tam bir dalma hissi vermemektedir. Kişilerin sanal ortama tam daldırılabilmesi için bir gözlük yardımıyla doğrudan ortamın içine girilmesi gereklidir. Sanal ortamdaki etkileşim, daldırma hissini bozmayan kontrol aletleri ve başın sağa sola ya da yukarı aşağı hareket ettirilmesiyle ve ışınlanma ile olmaktadır. Bu sayede uygulama yapan bireyin ortamda bulunma hissi olabildiğince doğal hale getirilmekte ve gerçek ortamda bulunma algısı artırılmaktadır. Bu özelliği ile sanal gerçeklik teknolojileri içinde, gerçeğe en yakın, en hissedilir ve sağlıklı beceri kazandırma ve değerlendirme yöntemi, sanal gerçeklik gözlükleri ile kurgulanan sanal gerçeklik teknolojileridir. Bu nedenle sanal gerçeklik

teknolojisinin bugün geldiği noktada (özellikle 2016 yılından itibaren) bilgisayar ekranı da ortadan kaldırılmış olup sanal gerçeklik gözlükleri kullanılarak uygulayıcı sanal gerçeklik uygulamalarının içine dalabilmekte ve ortamı gerçekmiş gibi hissedebilmektedir. Görüldüğü üzere sanal gerçeklik teknolojisi, tam daldırma, etkileşim ve güçlü bir şekilde ortamda bulunma algısı için etkili çözümler sunarak sanal ve fiziksel gerçeklik arasındaki farkı en aza indirmeye çalışmaktadır. Bu yenilikçi teknolojik yöntemini değerlendirmek üzere yapılan çalışmalar; sanal gerçeklik teknolojisi ile etkileşim, bağlılık, motivasyon, aktif öğrenme, deneysel öğrenme ve iş birliğinin desteklendiğini ortaya koymuştur (Barab ve ark., 2005; Dickey, 2005; De Jong ve ark., 2005; Minocha ve Roberts, 2008). Ayrıca bu ortamlar güvenli ve gerçekçi bir öğrenme atmosferi sağlayarak (Brasil ve ark., 2011), senkron iletişimi ve sosyal etkileşimi destekleyerek öğrencileri öğrenmeye motive etmektedir (Delucia ve ark., 2009; Barab ve ark., 2005).

Sanal Gerçeklik teknolojisinin en önemli katkısı her tür sosyoekonomik düzeyde olan katılımcı için eş bir durum ve çevrenin oluşturulması olarak görülmektedir. Sosyo-demografik özelliklerden etkilenmeden aynı ortamda uygulama yapılmakta ve olumlu etkileri beklenmektedir. Bu bakımdan eğitimde fırsat eşitliğini getirmektedir. Görme, işitme ve müdahale anında kullanacağı elinde motor bir problemi olmayan her birey yöntemden eşit olarak yararlanmakta ve sosyo-demografik özellikler vb. diğer özellikleri bakımından gruplar arası fark beklenmemektedir.

Anksiyete (bunaltı/kaygı); gözlenebilen var olan bir tehlike olmadan ortaya çıkan tedirginlik hissidir (Müberra ve ark., 2020; Köroğlu, 2013; McClure-Tone ve ark., 2009). Korkuya benzeyen, olumsuz/kötü bir şey olacakmış gibi, aslında nedeni de belli olmayan endişe halidir. Parametreler arasında ise; sağlık bilimleri alanında hastalar tarafından yaşanan en yoğun ve zorlayıcı parametrelerden biridir. Kolaylaştırıcı bir etkisi ve dünya üzerinde en güncel teknoloji olan sanal gerçeklik teknolojisinin özellikle de pediatrik örneklem ile buluşturulması oldukça kıymetli ve gelecek çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.

Bu sistematik analize “sanal gerçeklik teknolojisi hangi pediatrik grupların anksiyete düzeylerini düşürmek amacı ile kullanılmıştır?” sorusu ile başlanmıştır.

Bu sistematik derlemenin amacı;

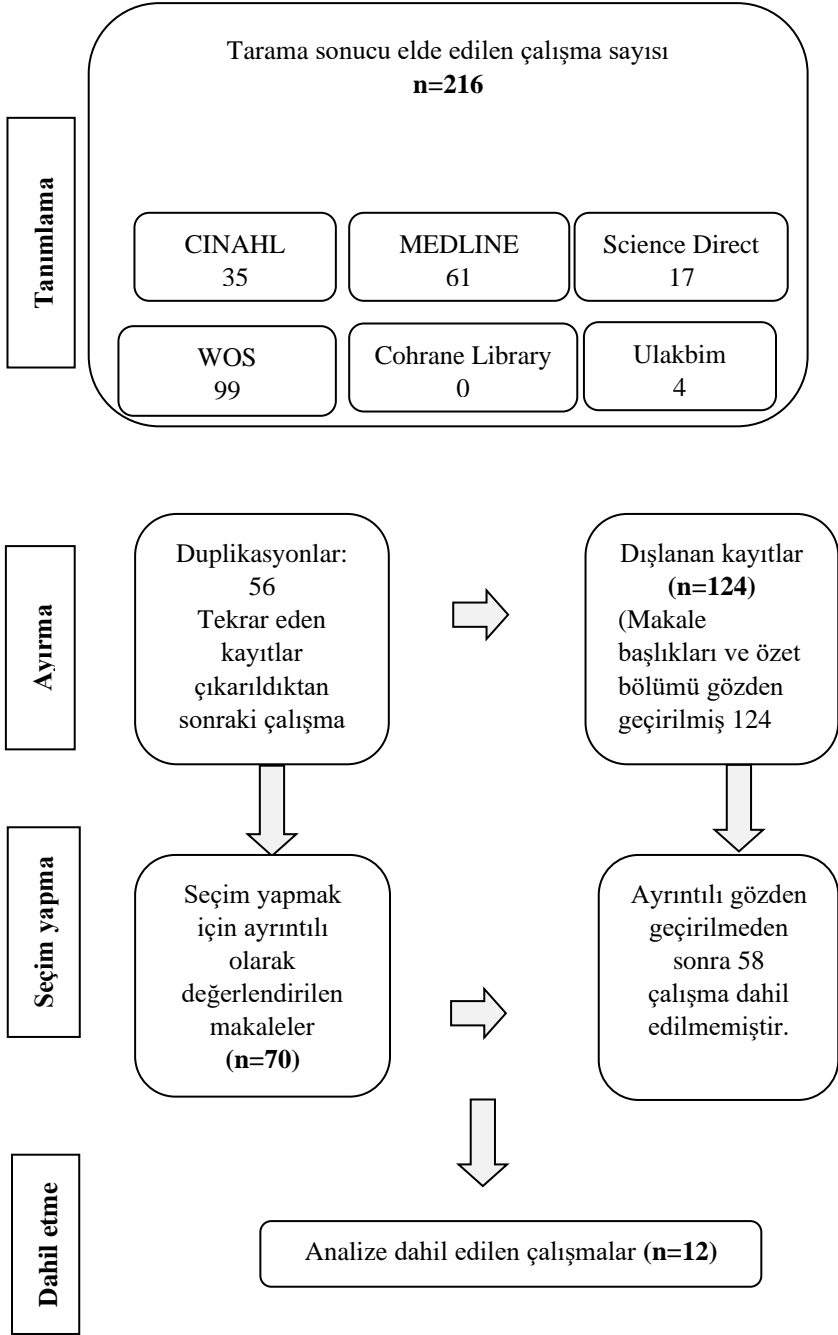
- Ulusal ve uluslararası literatürde sanal gerçeklik teknolojisinin, hangi pediatrik grupların anksiyete düzeylerini düşürmek amacı ile kullanıldığının detaylı incelenmesi
- Uygulanan pediatrik gruplardaki sanal gerçeklik teknolojisinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve
- Sonuçlar doğrultusunda çocuklara, ebeveynlerine, sağlık profesyonellerine ve tüm literatüre ışık tutulmasıdır.

1. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, sistematik derleme ve meta-analiz çalışmalarının sunumunu geliştirmede yazarlara rehberlik etmek için kullanılan PRISMA-P

(Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) bildirgesine göre hazırlanmıştır (Prisma-P Checklist, 2015). Literatür taraması yıl sınırlaması yapılmaksızın, Akdeniz Üniversitesi CINAHL, Medline, Sciencedirect, Ulakbim, Web of Science (WOS) ve Cochrane Library elektronik veritabanlarından; “virtual reality”, “virtual reality education”, “anxiety”, “patient”, “randomized control trial”, “randomized controlled trial” ve “RCT” anahtar kelimeleri ve ilgili MeSH terimleri ile Temmuz-Ağustos 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

EndNote X7 programı ile tekrar eden çalışmalar (dublikasyonlar) belirlenmiştir. Tarama sonucunda toplam 216 çalışma (CINAHL: 35, Medline: 61, Sciencedirect: 17, Ulakbim: 4, Web of Science (WOS): 99 ve Cochrane Library: 0) bulunmuştur. Tüm duplikasyonları kaldırdıktan sonra (manuel ve EndNote X7) başlık ve özetlerin gözden geçirilmesi için 195 çalışma kalmıştır. Bunların içinden özet ve başlıklardan 124 çalışma daha elenerek, kalan 70 çalışma ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Buradan da 58 makale daha çıkarılarak (28: popülasyonu uymayan, 19: çalışma tipi uymayan ve 11: tam metnine ulaşamayan), çalışmanın amacına ve dahil etme kriterlerine uygun 12 randomize deneysel çalışma sistematik analize dahil edilmiştir. Şekil 1 ve Şekil 2’de tarama ve seçim süreci yer almaktadır (Şekil 1, Şekil 2).



Şekil 1: Dahil Edilen Çalışmaların PRISMA Akış Şeması (Prisma-P 2015)

SİSTEMATİK ANALİZİN AMACI

1. Ulusal ve uluslararası literatürde sanal gerçeklik teknolojisinin, hangi pediatrik grupların anksiyete düzeylerini düşürmek amacı ile kullanıldığına detaylı incelenmesi
2. Uygulanan pediatrik gruplardaki sanal gerçeklik teknolojisinin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

TARAMA STRATEJİSİ

1. Temmuz- Ağustos 2020 tarihleri arasında
2. Yıl sınırlaması yapılmaksızın
3. Akdeniz Üniversitesi elektronik veritabanları CINAHL, Medline, Sciencedirect, Ulakbim, Web of Science (WOS) ve Cochrane Library'den
4. “virtual reality”, “virtual reality education”, “anxiety”, “patient”, “randomized control trial”, “randomized controlled trial” ve “RCT” anahtar kelimeleri ve ilgili MeSH terimleri ile tarama yapılmıştır.

ÖZET, BAŞLIK, İÇERİK TARAMALARI

1. Literatür taramaları sonucu 216 çalışmaya ulaşılmış
2. Çalışmalardan 56'sının dublikasyon olduğu saptanmış
3. Dublikasyondan sonra kalan 195 çalışmadan, dil, başlık ve özet bakımından dahil etme kriterlerine uyan 70 çalışmaya ulaşılmış
4. İçerik ve çalışma tipi uygun olan ve tam metnine ulaşılan 12 randomize kontrollü deneysel çalışma sistematik analize dahil edilmiştir.

VERİLERİN KODLANMASI ve SENTEZİ

SENTEZ-I

1. Dahil edilen araştırmaların özetlenmesi ve gruplanması
2. Dahil edilen araştırmaların tablolaştırılması ve grafikleştirilmesi
3. Dahil edilen araştırmalardan elde edilen bulgular

SENTEZ-II

Şekil 2: Sistematik Derlemenin Yöntem Algoritması

1.1. Dahil Edilme Kriterleri

Yapılan sistematik analize dahil edilme kriterleri PICOS'a (P: population-katılımcılar, I: interventions-müdahaleler, C: comparisons-karşılaştırma grupları, O: outcomes-sonuçlar, S: study design- çalışma tasarımı) göre tanımlanmıştır (PRISMA Checklist 2015).

1.1.1. Katılımcılar: Katılımcılar sanal gerçeklik gözlüğü ile sanal gerçeklik teknolojisinin kullanıldığı pediatrik hastalardan oluşmaktadır. Katılımcılar pediatrik grupta yer alan hastalar ile sınırlandırılırken, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, etnik köken ile ilgili bir sınırlama yapılmamıştır.

1.1.2. Karşılaştırma grupları: İncelenen çalışmalarda girişim grubu, sanal gerçeklik gözlüğü kullanılarak sanal gerçeklik teknolojisi uygulamasına dahil edilen pediatrik hastalardan oluşmakta iken, kontrol grubu sanal gerçeklik uygulamalarına dahil edilmeyen pediatrik hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya kanıt düzeyi en yüksek olan randomize kontrollü deneysel çalışmalar dahil edildiğinden, dahil edilen tüm çalışmalarda müdahalenin olmadığı bir kontrol grubu mutlaka yer almaktadır.

1.1.3. Sonuçlar: Sanal gerçeklik gözlüğü kullanılarak uygulanan sanal gerçeklik teknolojisinin hangi pediatrik hasta grubunda yer aldığı detaylı analiz edilmiş, pediatrik grubun anksiyete düzeylerine etkisini inceleyen çalışmalar dahil edilmiştir.

1.1.4. Çalışma tasarımı: Kanıt derecesi yüksek olan çalışmalara ulaşmak için İngilizce ve Türkçe olarak yayınlanan konuya uygun randomize kontrollü deneysel ve tam metnine ulaşılabilen çalışmalar dahil edilmiştir.

1.2. Dahil Edilmeme Kriterleri

Çalışmaya; örnekleme pediatrik hasta grubu dışında kalan hasta gruplarından oluşan, sanal gerçeklik gözlüğü aracılığı ile uygulamada bulunulmayan, pediatrik hasta grubunun anksiyete düzeylerini incelemeyen, kontrol grubunun kullanılmadığı ve randomize kontrollü deneysel olmayan (tanımlayıcı, vaka-kontrol, kohort, meta-analiz, sistematik derleme) çalışmalar dahil edilmemiştir.

2. BULGULAR

Tarama sonucunda toplam 216 çalışma (CINAHL: 35, Medline: 61, Sciencedirect: 17, Ulakbim: 4, Web of Science (WOS): 99 ve Cochrane Library: 0) bulunmuştur. Tüm duplikasyonları kaldırdıktan sonra (manuel ve EndNote X7) başlık ve özetlerin gözden geçirilmesi için 195 çalışma kalmıştır. Bunların içinden özet ve başlıklardan 124 çalışma daha elenerek, kalan 70 çalışma ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Buradan da 58 makale daha çıkarılarak (28: popülasyonu uymayan, 19: çalışma tipi uymayan ve 11: tam metnine ulaşamayan), çalışmanın amacına ve dahil etme kriterlerine uygun 12 randomize kontrollü deneysel çalışma sistematik analize dahil edilmiştir (Tablo 1, Tablo 2, Grafik 1, Grafik 2). Çalışmalardan elde edilen bulgular “Örnekleme Özellikleri, Kullanılan Ölçüm Araçları,

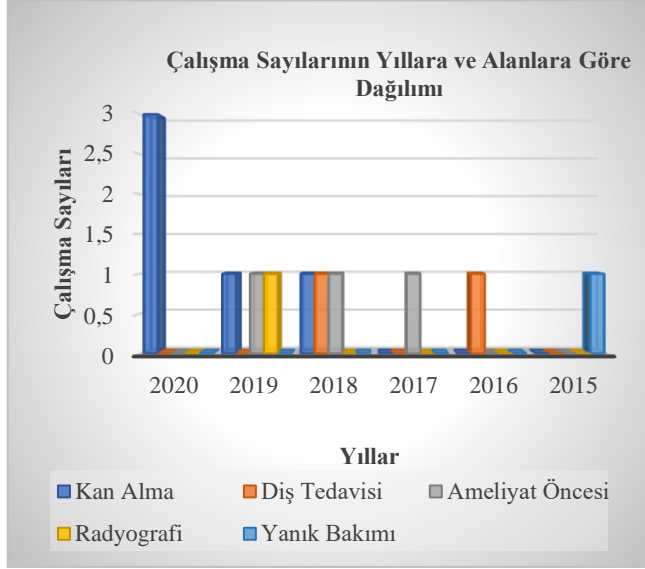
İncelenen Parametreler ve Sonuçlar” başlıkları altında gruplandırılarak sunulmuştur (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo 1. Dahil Edilen Çalışmaların Pediatrik Alanlara Göre Dağılımı

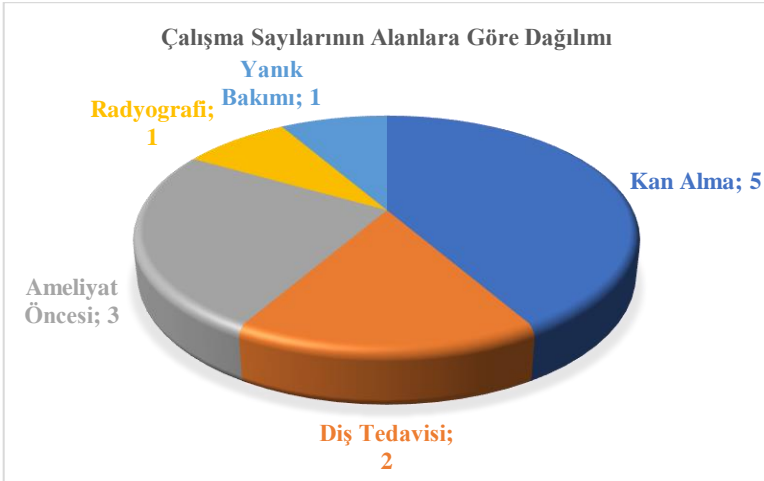
Alanlar	N (%)	Çalışmalar	Yıllara Göre Dağılım					
			2020 (n, %)	2019 (n, %)	2018 (n, %)	2017 (n, %)	2016 (n, %)	2015 (n, %)
Kan Alma Uygulaması	5 (%41.6)	Gerçekler ve ark. 2020						
		İnançil ve ark. 2020						
		Goldman ve ark. 2020	3	1	1	-	-	-
		Dunn ve ark. 2019 Gold ve Mahrer 2018						
Diş Tedavisi	2 (%16.7)	Al-Halabi ve ark. 2018	-	-	1	-	1	-
		Al-Khotani ve ark.2016						
Ameliyat Öncesi Uygulama	3 (%25.1)	Eijlers ve ark. 2019 Ryu ve ark. 2018 Ryu ve ark. 2017	-	1	1	1	-	-
Radyografi	1 (%8.3)	Han ve ark. 2019	-	1	-	-	-	-
Yanık Bakımında Uygulama	1 (%8.3)	Hua ve ark. 2015	-	-	-	-	-	1
TOPLAM	12 (%100)		3 (%25.1)	3 (%25.1)	3 (%25.1)	1 (%8.3)	1 (%8.3)	1 (%8.3)

2.1. Pediatrik Popülasyonda Kullanılan Sanal Gerçeklik Teknolojisinin Yıllara Göre Dağılımı

Yıllara göre dağılım incelendiğinde, pediatrik popülasyonda anksiyete ile başetmek amacıyla yapılan ilk randomize kontrollü deneysel çalışmanın 2015 yılında yapıldığı, yıllar ilerledikçe çalışma sayısının arttığı belirlenmiştir. Toplam çalışma sayısının yaklaşık yarısını (%50.2) son iki yılda yapılan çalışmaların oluşturması durumu açıklamaktadır (Tablo 1, Grafik 1). Çalışmaların yapıldığı yılların alanlara göre dağılımı grafiklerde detaylı olarak gösterilmiştir.



Grafik 1. Çalışma Sayılarının Yıllara ve Alanlara Göre Dağılımı



Grafik 2. Çalışma Sayılarının Alanlara Göre Dağılımı

Tablo 2. Sistematik Analize Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Çalışma	Gruplar	Metod	Uygulama Biçimi	Örneklem	Ölçüm Araçları	Parametre	İzlem	Sonuç
Gerçek er ve ark. 2020	Random ize Gerçek ü Kontrollü Çalışma	Sanal Gerçek lik Gözlüğü ile animasyon gösterimi	GG ₁ : VR-Rollercoaster GG ₂ : VR-Ocean Rift KG: Müdahale edilmeyen grup	Kan alma işlemi yapılan 5-12 yaş grubu çocuklar	Child Fear Scale Children's Anxiety Meter Wong-Baker Faces Pain Rating Scale	Ağrı Korku Anksiyete	Ön-test Son-test	Çocukların kendi değerlendirmeleri, ebeveyn değerlendirmeleri ve araştırmacı değerlendirmeleri fark bulunurken, kontrol grubuna kıyasla girişim grubunda yer alan çocukların ağrı, korku ve anksiyete puanları anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (p<0.05).
İnançil ve ark. 2020	Random ize Kontrollü Çalışma	Sanal Gerçek lik Gözlüğü ve tablet ile animasyon gösterimi	GG ₁ : VR box Grup GG ₂ : Tablet Grup KG: Müdahale edilmeyen grup	Kan alma işlemi yapılan 7-12 yaş grubu çocuklar	Child Fear Scale Wong-Baker Faces Pain Rating Scale	Ağrı Korku Anksiyete	Ön-test Son-test	Sadece çocukların kendi değerlendirmelerinde ağrı ve anksiyete algılanırken ebeveyn ve gözlemci hemşireye göre ağrı ve anksiyete algılanmamıştır. Gruplar karşılaştırıldığında ise VR-box grubunda yer alan çocukların kendi değerlendirmelerine göre ağrı ve anksiyete puanları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük tespit edilmiştir (p<0.05).
Dunn ve ark. 2019	Random ize Kontrollü Çalışma	Sanal Gerçek lik Gözlüğü ile animasyon gösterimi	GG: Başka biri tarafından yönetilen VR gözlüğü grubu KG: Müdahale edilmeyen grup (Standart Bakım Grubu)	Kan alma işlemi yapılan 6-18 yaş grubu hemafili hastası çocuklar	Combined Modified Visual Analog VAS FACES	Ağrı Anksiyete	Ön-test Son-test	Çalışma boyunca girişim grubunda yer alan herhangi bir çocukta istenmeyen bir etki ile karşılaşmadı. Girişim grubunun dikkati farklı yöne çekme durumu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında girişim grubu daha çok dikkatini farklı yöne kanalize edebilmiş ve ağrı ve anksiyete düzeyleri anlamlı ölçüde azalmıştı (p<0.05).

Tablo 2 devamı. Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Çalışma	Gruplar	Metod	Uygulama Biçimi	Örneklem	Ölçüm Araçları	Parametre	İzlem	Sonuç
Gold ve Mahrer 2018	Randomize Kontrollü Çalışma	Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile oyun uygulaması	GG: 10-12 ve 13-21 yaş grubu çocuklarda farklı sanal gerçeklik gözlükleri kullanılarak çevre ile etkileşime girilen Bear Oyununun oynanması KG: Müdahale edilmeyen grup (Standart Bakım Grubu)	Kan alma işlemi yapılan 10-21 yaş grubu çocuklar	VAS Colored Analogue Scale (CAS) FPS-R Faces Pain Scale – Revised Facial Affective Scale (FAS) Childhood Anxiety Sensitivity Index (CASI)	Ağrı Anksiyete Memnuniyet	Ön-test Son-test	Ölçümler hem hastalardan alınan verilerle hem de bakım verenlerin ifadeleri ve kan alanların raporları ile ayrı ayrı tamamlanmıştır. Girişim grubunun ağrı ve anksiyete düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Katılımcılar ve ebeveynlerinin memnuniyet düzeyleri ise oldukça yüksek olarak tespit edilmiştir (p<0.05). Kan alanların raporlarına göre ağrı ve anksiyete bakımından gruplar arası fark bulunmamıştır.
Goldman ve Behboodi 2020	Randomize Kontrollü Çalışma	Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile animasyon gösterimi	GG: VOX + Z3 3D Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile 15 dakika animasyon gösterimi KG: Müdahale edilmeyen grup (Acil servisin rutin uygulamaları)	Acil serviste kan alma işlemi yapılan 6-16 yaş grubu çocuklar	(FPS-R)	Ağrı Anksiyete Memnuniyet	Ön-test Son-test	Girişim grubunun ağrı düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuşken, anksiyete düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmada girişim grubunun memnuniyet düzeylerinin daha yüksek olmasının yanında girişim grubu katılımcıları daha çok eğlendiklerini (p<0.007) ifade etmişlerdir (p<0.024).

Tablo 2 devamı. Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Çalışma	Gruplar	Metod	Uygulama Biçimi	Örneklem	Ölçüm Araçları	Parametre	İzlem	Sonuç
Han ve ark. 2019	Randomize Kontrollü Çalışma	Sanal Gerçeklik Radyo grafi Eğitimi	GG: Üç dakikalık göğüs radyografisi sanal gerçeklik eğitimi KG: Müdahale edilmeyen grup (Standart Bakım Grubu)	Radyografi işlemi uygulan 4-8 yaş grubu çocuklar	Observational Scale of Behavioral Distress Scale	Anksiyete-Distres Ebeveyn Memnuniyeti	Ön-test Son-test	Girişim işlem çocukların ebeveynlerine duydukları ihtiyaç kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (p<0.05). Göğüs radyografisi öncesi sanal gerçeklik eğitimi, ebeveynlerin memnuniyetini artırmış, kaygı, distres, işlem süresini kısaltmış, çocuklarda radyografi deneyimini iyileştirmiştir (p<0.05).
Al-Halabi ve ark. 2018	Randomize Kontrollü Çalışma	Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile animasyon gösterimi	GGb: Sanal gerçeklik gözlüğü ile animasyon gösterimi GGc: Tablet ile animasyon gösterimi KGa: Müdahale edilmeyen grup	Girişimsel bir dış uygulama ası yapılan 6-10 yaş grubu çocuklar	Wong-Baker FACES Pulse rate FLACC behavior rating scale	Ağrı Anksiyete Kalp Atım Hızı	Ön-test Son-test	Tablet cihazda kullanılan dikkat farkı yöne çekme ve anksiyeteyi azaltma daha başarılı bulunmuştur. Çocukların çoğunda sanal gerçeklik gözlüğü kullanımı avantajlı olmasına karşın 8-10 yaş grubu çocuklarda daha etkin olduğu görülmüştür. Çocukların daha iyi uyum sağlayabileceğine yönelik heyecan verici deneyimler yaşatmıştır.

Tablo 2 devamı. Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Çalışma	Gruplar	Metod	Uygulama Biçimi	Örneklem	Ölçüm Araçları	Parametre	İzlem	Sonuç
Al-Khota ni ve ark. 2016	Randomi ze Kontroll ü Çalışma	Sanal Gerçek lik Gözlüğ ü ile animasyon gösterimi	GG: Sanal gerçeklik gözlüğü ile animasyon gösterimi KG: Müdahale edilmeyen grup	Sanal gerçeklik gözlüğü ile animasyon gösterimi	Girişimsel bir dış uygulama sı yapılan 7-9 yaş grubu çocuklar	FIS MVARs	Ağrı Anksiyete Kalp Atım Hızı	İşlem esnasında altı zamanlı ölçüm yapılmıştır Girişim grubunda yer alan çocuklarda girişimsel dış işlemleri boyunca anksiyete düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü (p<0.05). Kalp hızı ise kontrol grubuna analjezik enjeksiyon uygulama esnasında oldukça yüksek iken, girişim grubunda düşük olarak tespit edilmiştir.
Eijlers ve ark. 2019	Randomi ze Kontroll ü Çalışma	Sanal Gerçek lik Gözlüğ ü operasyon ilişkili bilgi veren animasyon gösterimi	GG: Sanal gerçeklik gözlüğü ile operasyon ilişkili animasyon gösterimi KG: Müdahale edilmeyen grup	Sanal gerçeklik gözlüğü ile operasyon ilişkili animasyon gösterimi	Genel anestezi alarak elektif cerrahi uygulanan 4-12 yaş grubu çocuklar	FLACC FPS-r mYPAS PPPM STAI VAS	Ağrı Anksiyete	İşlem esnasında beş zamanlı ölçüm yapılmıştır Girişim grubunda yer alan çocuklarda ağrı ve anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesi sonucunda çocuklardan alınan verilere sanal gerçeklik uygulaması ağrı ve anksiyetenin azaltılması üzerinde etkin olmasında / tonsillektomi operasyonları sonrası girişim grubunda yer alan çocuklarda ameliyat sonrası daha az analjeziye ihtiyaç duyulmuştur (p<0.05).
Ryu ve ark. 2018	Randomi ze Kontroll ü Çalışma	Sanal Gerçek lik Gözlüğ ü operasyon ilişkili bilgi veren animasyon oyunu	GG: Sanal gerçeklik gözlüğü ile operasyon oyunu KG: Müdahale edilmeyen grup	Sanal gerçeklik gözlüğü ile operasyon oyunu	Genel anestezi alarak elektif cerrahi uygulanan 7-18 yaş grubu çocuklar	m-YPAS ICC PBRS	Ağrı Anksiyete	Ön-test Son-test Girişim grubuna uygulanan sanal gerçeklik temelli oyun uygulaması sonucunda, girişim grubunda yer alan çocuklarda kontrol grubuna kıyasla anksiyete düzeyleri daha düşük iken anestezi indüksiyon sırasındaki uyumları kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir (p<0.05).

Tablo 2 devamı. Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Çalışma	Gruplar	Metod	Uygulama Biçimi	Örneklem	Ölçüm Araçları	Parametre	İzlem	Sonuç
Ryu ve ark. 2017	Randomize Kontrollü Çalışma	Sanal Gerçeklik Gözlüğü operasyonuna ilişkin bilgi veren animasyon oyunu	GG: Sanal gerçeklik gözlüğü ile operasyona ilişkin dört dakikalık küçük animasyon oyunu KG: Müdahale edilmeyen grup	Genel anestezi olarak elektif cerrahi uygulan 4-10 yaş grubu çocuklar	m-YPAS ICC PBRs	Anksiyete	Ön-test Son-test	Girişim uygulanan gerçeklik küçük penguen oyun uygulaması sonucunda, girişim grubunda yer alan çocuklarda kontrol grubuna kıyasla anksiyete düzeyleri daha düşük olarak tespit edilmiştir (p<0.05).
Hua ve ark. 2015	Randomize Kontrollü Çalışma	Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile animasyon gösterimi	GG: Sanal gerçeklik gözlüğü ile meşe palamudu toplayan Tembel Sid oyununu uygulaması KG: Müdahale edilmeyen grup	Yanık pansumanın değişimi yapılan 4-16 yaş grubu çocuklar	FLACC VAS FACES	Ağrı Anksiyete Yanık Pansuman Süresi Kalp Atım Hızı	Uygulama öncesi Uygulama sonrası	Girişim uygulanan gerçeklik temelli oyun uygulaması sonucunda, girişim grubunda yer alan çocuklarda kontrol grubuna kıyasla yanık pansuman süresi, pansuman boyunca kalp atım hızı, ağrı ve anksiyete düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmıştır (p<0.05).

VAS: Visual Analogue Scale, FLACC: Face, Legs, Activity, Cry and Consolability, FACES: , PBRs: Procedural Behavior Rating Scale, m-YPAS: modified-Yale Preoperative Anxiety Scale, ICC: Induction Compliance Checklist, PPM: Parents' Postoperative Pain Measure, STAI: State-Trait Anxiety Inventory, FPS-r: Faces Pain Scale revised, FIS: Facial Image Scale, MVARs: Modified Venham's clinical ratings of anxiety and cooperative behaviour scale, CAS: Colored Analogue Scale, FAS: Facial Affective Scale, CASI: Childhood Anxiety Sensitivity Index

*Derlemeye alınan çalışmaların tamamı randomize kontrollü deneysel çalışmalardır.

2.2. Örneklem Özellikleri

Sistematik analizde yıl sınırlaması yapılmamış, incelemeye alınan çalışmaların örneklemine, sanal gerçeklik gözlüğü ile sanal gerçeklik teknolojisinin kullanıldığı pediatrik hastalar oluşturmuştur. Katılımcılar pediatrik grupta yer alan hastalar ile sınırlandırılırken, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, etnik köken ile ilgili bir sınırlama yapılmamıştır.

İncelenen çalışmalarda örneklem sayısının en az 24 (Dunn ve ark. 2019), en fazla 191 olduğu saptanmıştır (Eijlers ve ark. 2019). Çalışmaların tamamı tek merkezde yürütülmüş çalışmalardır (Tablo 1). Sistematik derlemeye alınan çalışmaların tamamı randomize kontrollü deneysel çalışmalardır.

2.3. Uygulama Özellikleri

Sistematik analiz kapsamına alınan tüm araştırmaların girişim grubunda katılımcılara gerçeklik gözlüğü ile sanal gerçeklik teknolojisi teknolojik bir yöntem olarak uygulanmıştır. Sanal gerçeklik uygulamalarının hangi pediatrik hasta populasyonunda yapıldığının detaylı analiz ve gruplamasının yapılması ile bahsedilen teknolojik uygulamanın pediatrik hasta grubunun anksiyete düzeyleri üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gerçeker ve ark. (2020) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 136 çocuğu gruplara randomizasyon ile atamışlardır (girişim-1 grubu: n=45, girişim-2 grubu: n=45, kontrol grubu=46). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Her iki gruba da eşit sürede animasyon gösterimi yapılmıştır. GG₁ lunapark animasyonu izlerken, GG₂ deniz altı hayvanları ile sakin bir müzik eşliğinde gezintiye çıkmıştır. Kontrol grubunda ise herhangi bir müdahale yapılmamıştır. Gruplarda ağrı ve anksiyete düzeyleri hem çocukların kendilerine hem ebeveynlerine sorularak ilgili ölçekler kullanılarak (Child Fear Scale and Children's Anxiety Meter) belirlenmiş hem de araştırmacılar tarafından aynı ölçümler

gerçekleştirilmiştir. Son-testlerde ise başka bir ölçüm aracı ile (Wong–Baker Faces Pain Rating Scale) aynı parametreler tekrar değerlendirilmiştir.

İnançil ve ark. (2020) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 120 çocuğu gruplara randomizasyon ile atamışlardır (girişim-1 grubu: n=40, girişim-2 grubu: n=40, kontrol grubu=40). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Her iki gruba da eşit sürede animasyon gösterimi yapılmıştır. GG₁ animasyonu VR-box ile izlerken, GG₂ tablet ile aynı çizgi filmi izlemiştir. Kontrol grubunda ise herhangi bir müdahale yapılmamıştır. Uygulama sonrası bir hemşire hem çocuk hem de ebeveynleri ilgili ölçüm araçlarını uygulamıştır (Wong-Baker FACES Pain Rating Scale, Children's Fear Scale), diğer bir hemşire ise çocuklarda sadece flebotomi sırasında ağrı skorları gözlemlemiştir.

Dunn ve ark. (2019) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 25 hemofili hastası çocuğu gruplara randomizasyon ile atamışlardır. Girişim grubunda bir çocuğun ayrılması ile çalışma 24 kişi olarak tamamlanmıştır (girişim grubu: n=15, kontrol grubu=9). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Her iki grupta da çocuk dışında bir kişinin kontrol edebileceği bir sanal gerçeklik gözlüğü takılmıştır. Kan alma işlemi girişim grubunda ortalama 10, kontrol grubunda ortalama 9 saniye

sürmüştür. GG animasyonu izlerken, kontrol grubunda herhangi bir müdahale yapılmamış, standart bakım uygulanmıştır.

Gold ve Mahrer (2018) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, kan alma işlemi uygulanan 10-21 yaş grubu 145 çocuk randomizasyon ile gruplara atamışlardır. Kontrol grubundan iki çocuğun ayrılması ile çalışma 143 kişi olarak tamamlanmıştır (girişim grubu: n=70, kontrol grubu=73). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Aynı oyun uygulaması 10-12 yaş grubu (Google Pixel mobile-based Merge VR gözlük) ve 13-21 yaş grubu (Galaxy S6 mobile-based Gear VR gözlük) çocuklara farklı sanal gerçeklik gözlükleri ile tamamlanmıştır. Ancak her iki grupta da çocukların kendilerinin kontrol edebileceği sanal gerçeklik temelli oyunlar oynatılmış, çocuklar oyunlarda müdahale edebilmiş, oyun senaryoları ile etkileşime girebilmişlerdir. Kontrol grubunda ise herhangi bir müdahale yapılmamış, standart bakım uygulanmıştır. Ölçümlerde çocuklardan ve bakım verenlerinden ağrı ve anksiyete ile ilişkili ayrı ayrı veriler toplanırken, kan alanlardan ise durumu raporlamaları istenmiştir.

Goldman ve Behboudi (2020) acil biriminde yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, intravenöz kateter uygulanan 6-16 yaş grubu 66 çocuk randomizasyon ile gruplara atamışlardır (girişim grubu: n=35, kontrol grubu=31). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Girişim grubunda yer alan çocuklara VOX +

Z3 3D Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile 15 dakika animasyon gösterimi yapılmıştır. Kontrol grubunda yer alan çocuklara ise çalışmanın yapıldığı acil birimde uygulanan rutin uygulama yapılmış, sanal gerçeklik teknolojisi uygulanmamıştır. İki grubun uygulamadan önce ve sonra ağrı, anksiyete ve memnuniyet düzeyleri değerlendirilmiştir.

Han ve ark. (2020) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, sanal gerçeklik yöntemi ile göğüs radyografisi eğitimi verilen 4-8 yaş grubu 112 çocuk randomizasyon ile gruplara atamış, çalışmadan ayrılan vakalar sonrası çalışma 99 çocuk ile tamamlanmıştır (girişim grubu: n=49, kontrol grubu=50). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Girişim grubunda yer alan çocuklara 3 dakikalık göğüs radyografisi anında yapılacaklar ile ilgili sanal gerçeklik animasyon gösterisi gerçekleştirilmiştir.

Al-Halabi ve ark. (2018) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, girişimsel dış uygulaması yapılan 6-10 yaş grubu 102 çocuk randomizasyon ile üç gruplara atamış, ancak her bir grupta yer alan çocuk sayısı belirtilmemiştir. Grup A: Kontrol grubu olarak, Grup B: Sanal gerçeklik gözlüğü ile animasyon gösterimi yapılan grup olarak Grup c: Tablet ile animasyon gösterimi yapılan grup olarak tanımlanmıştır. Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Ölçümler ile ağrı, anksiyete ve kalp atım hızı değerlendirilmiştir.

Al-Khotani ve ark. (2016) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, girişimsel diş uygulaması yapılan 7-9 yaş grubu 56 çocuk randomizasyon ile girişim ve kontrol gruplarına atamıştır (girişim grubu: n=28, kontrol grubu=28). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Girişim grubunda yer alan çocuklara sanal gerçeklik animasyon gösterisi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada animasyon içeriğinin net olarak detaylandırılmaması çalışmanın sınırlılığı olarak ifade edilebilmektedir. Çalışmada girişimsel diş uygulaması sürecinde altı ayrı zamanda ölçüm yapılmıştır.

Eijlers ve ark. (2019) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, elektif girişimsel cerrahi uygulaması yapılan 4-12 yaş grubu 191 çocuk randomizasyon ile girişim ve kontrol gruplarına atamıştır (girişim grubu: n=94, kontrol grubu=97). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Girişim grubunda yer alan çocuklara operasyon alanını tanıtan çocuk dostu olarak nitelendirilen sanal gerçeklik animasyon gösterisi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada beş ayrı zamanda ölçüm yapılmıştır.

Ryu ve ark. (2018) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, elektif girişimsel cerrahi uygulaması yapılan 7-18 yaş grubu 69 çocuk randomizasyon ile girişim ve kontrol gruplarına atamıştır (girişim grubu: n=34, kontrol grubu=35). Çalışmada yöntem randomize

kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Girişim grubunda yer alan çocuklara operasyon alanını tanıtan çocuk dostu olarak nitelendirilen sanal gerçeklik oyun uygulaması gerçekleştirilmiştir.

Ryu ve ark. (2017) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, elektif girişimsel cerrahi uygulaması yapılan 4-10 yaş grubu 69 çocuk randomizasyon ile girişim ve kontrol gruplarına atamıştır (girişim grubu: n=34, kontrol grubu=35). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Girişim grubunda yer alan çocuklara operasyon alanını tanıtan çocuk dostu olarak nitelendirilen operasyona ilişkin dört dakikalık küçük penguen sanal gerçeklik oyun uygulaması gerçekleştirilmiştir.

Hua ve ark. (2015) yaptıkları tek merkezli çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden, yanıkta pansuman değişimi uygulaması yapılan 4-16 yaş grubu 65 çocuk randomizasyon ile girişim ve kontrol gruplarına atamıştır (girişim grubu: n=33, kontrol grubu=32). Çalışmada yöntem randomize kontrollü deneysel çalışma olarak nitelendirilmiştir. Girişim grubunda yer alan çocuklara yanık pansuman değişimi esnasında meşe palamudu toplayan Tembel Sid oyunu sanal gerçeklik altyapısı ile uygulanmıştır. Ağrı, anksiyete, kalp atım hızı ve pansuman değişim süresi uygulama öncesinde sırasında ve sonrasında değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu sistematik analizee “sanal gerçeklik teknolojisi hangi pediatrik grupların anksiyete düzeylerini düşürmek amacı ile kullanılmıştır?” sorusu ile başlanmış ve;

- Ulusal ve uluslararası literatürde sanal gerçeklik teknolojisinin, hangi pediatrik grupların anksiyete düzeylerini düşürmek amacı ile kullanıldığının detaylı incelenmesi
- Uygulanan pediatrik gruplardaki sanal gerçeklik teknolojisinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve
- Sonuçlar doğrultusunda çocuklara, ebeveynlerine, sağlık profesyonellerine ve tüm literatüre ışık tutulması hedeflenmiştir.

Pediatrik grupta yer alan hastalara, sanal gerçeklik gözlüğü aracılığı ile uygulanan sanal gerçeklik teknolojisinin, hastaların anksiyete düzeyleri üzerine etkilerini değerlendiren 12 randomize kontrollü deneysel çalışma sistematik analize dahil edilmiştir. Çalışmaların tamamına yakınında sanal gerçeklik teknolojisi anksiyeteyi azaltmada önemli bir alternatif olarak bulunmuştur. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda yer alan araştırmacılar tarafından farklı sanal gerçeklik teknolojisine temellenmiş animasyonların ya da yine aynı teknolojiye temellenmiş oyunların yüklendiği sanal gerçeklik gözlüklerinin, hastaların anksiyete düzeylerini düşürmede bir seçenek olabileceğinin unutulmaması ifade edilmiş ve bu alternatif yöntemin herhangi bir zararın olmadığı belirlenmiştir.

KAYNAKÇA

- Şimşek, İ., Can, T. (2019). Yüksek Öğretimde Sanal Gerçeklik Kullanımı ile İlgili Yapılan Araştırmalara Yönelik İçerik Analizi. *Folklor/Edebiyat*, 25(97), 77-90.
- Lin, T.J., Lan, Y.J. (2015). Language learning in virtual reality environments: Past, present, and future. *Educational Technology and Society*, 18(4), 486-497.
- Huang, Hsiu-Mei, Liaw, S.S. (2018). An Analysis of Learners' Intentions Toward Virtual Reality Learning Based on Constructivist and Technology Acceptance Approaches. *The International Review of Research in Open and Distributed Learning*, 19(1).
- Barab, S., Thomas, M., Dodge, T., Carteaux, R. Hakan, T. (2005). Making learning fun: Quest Atlantis, a game without guns. *Educational Technology Research and Development*, 53(1), 86-107.
- Dickey, M.D. (2005b). Three-dimensional virtual worlds and distance learning: two case studies of active worlds as a medium for distance education. *British Journal of Educational Technology*, 36(3), 439-451.
- De Jong, F.P.C.M., Van Der Meijden, H. ve Von Berg, J. (2005). 3D learning in the workplace and at school: playing, learning, or both? *Educational Technology*, 45, 5, 30-34.
- Minocha, S. ve Roberts, D. (2008). Laying the groundwork for socialization and knowledge construction within 3-d virtual worlds. *Association for Learning Technology Journal*, 16(3), 181-196.
- Brasil, I.S., Neto, F.M.M., Chagas, J.F.S., Lima, R.M.d, Souza, D.F.L., Bonates, M.F. Dantas, A. (2011). An intelligent agent-based virtual game for oil drilling operators training. *2011 XIII Symposium on Virtual Reality*, 9-17. doi: 10.1109/SVR.2011.13.
- Delucia, A., Francese, R., Passero, I. Tortora, G. (2009). Development and evaluation of a virtual campus on Second Life: The case of Second DMI. *Computers & Education*, 52(1), 220-233.

- Kulu, M., Özsoy, F., Korkmaz, M. (2020). Osteoartriti olan hastalarda bedensel belirtileri abartma, anksiyete-depresyon ve durumluk anksiyete düzeyleri. *Cukurova Medical Journal*, 45(2), 688-694.
- Köroğlu E. (2013). Psikiyatri Elkitabı. Ankara, Hekimler Yayın Birliği.
- McClure-Tone, E.B, Pine, D.S. (2009). Clinical features of anxiety disorders. In Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Ninth Edition. Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins, 1844-1855.
- Prisma-P (Preferred Reporting Items For Systematic Review And Meta-Analysis Protocols) Prisma-P 2015 Checklist: Recommended items to address in a systematic review protocol. (2015). <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA-P-checklist.pdf>.
- Özalp, G.G., Ayar, D., Özdemir, E.Z., Bektaş, M. (2020). Effects of virtual reality on pain, fear and anxiety during blood draw in children aged 5–12 years old: A randomised controlled study. *Journal of Clinical Nursing*, 29(7-8), 1151-1161.
- İngil, D., Şendir, M., Büyükyılmaz, F. (2020). Efficacy of Cartoon Viewing Devices During Phlebotomy in Children: A Randomized Controlled Trial. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*.
- Dunn, A., Patterson, J., Biega, J.F., Grishchenko A, Luna J, Stanek J, Strouse R. (2019). A Novel Clinician-Orchestrated Virtual Reality Platform for Distraction During Pediatric Intravenous Procedures in Children With Hemophilia: Randomized Controlled Trial. *Jmir Serious Games*, 7(1):1-11.
- Gold, J., Mahrer, N.E. (2018). Is Virtual Reality Ready for Prime Time in the edical Space? A Randomized Control Trial of Pediatric Virtual Reality for Acute Procedural Pain Management. *Journal of Pediatric Psychology*, 43(3):266–275
- Goldman, R.D., Behboudi, A. (2020). Virtual reality for intravenous placement in the emergency department a randomized controlled trial. *European Journal of Pediatrics*, 1-7.

- Han S.H., Park J.W., Choi S., Kim Y., Lee H., Yoo, H.J., Ryu J.H. (2019). Effect of Immersive Virtual Reality Education Before Chest Radiography on Anxiety and Distress Among Pediatric Patients A Randomized Clinical Trial. *JAMAPediatrics*. 173(11):1026-1031.
- Al-Halabi, M.N, Bshara, N., Al Nerabieah, Z. (2018). Effectiveness of audio visual distraction using virtual reality eyeglasses versus tablet device in child behavioral management during inferior alveolar nerve block. *Anaesth Pain & Intensive Care* 22(1):55-61
- Al-Khotani, A., Bello, A.L., Christidis, N. (2016) Effects of audiovisual distraction on children's behaviour during dental treatment: a randomized controlled clinical trial, *Acta Odontologica Scandinavica*, 74:6, 494-501.
- Eijlers, R., Dierckx, B, Staals, L.M., Berghmans, J.M., Schroeff, M.P., Strabbing, E.M. (2019). Virtual reality exposure before elective day care surgery to reduce anxiety and pain in children A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, 36:728–737.
- Ryu, J.H., Park, J.W., Nahm, F.S., Jeon, Y.T., Oh, A.Y. (2018). The Effect of Gamification through a Virtual Reality on Preoperative Anxiety in Pediatric Patients Undergoing General Anesthesia: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. *J. Clin. Med.* 7, 284
- Ryu, J.H., Park, S.J., Park, J.W., Kim, J.W., Yoo, H.J., Kim, T.W., Han, S.H. (2017). Randomized clinical trial of immersive virtual reality tour of the operating theatre in children before anaesthesia. *British Journal of Surgery*, 104(12), 1628–1633
- Hua, Y., Qiu, R., Yao, W. Y., Zhang, Q., Chen, X. L. (2015). The effect of virtual reality distraction on pain relief during dressing changes in children with chronic wounds on lower limbs. *Pain Management Nursing*, 16(5), 685-691.
- Goldsmith, T.R. (2008). Using virtual reality enhanced behavioral skills training to teach street-crossing skills to children and adolescents with autism spectrum disorders.



IKSAD
Publishing House



ISBN: 978-625-7139-32-8