

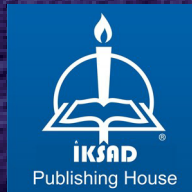
GÜNCEL SAĞLIK SORUNLARI ve YAKLAŞIMLARI

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Mukadder MOLLAOĞLU
Uzm. Dr. Murat Can MOLLAOĞLU

YAZARLAR

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU
Doç. Dr. Figen YARDIMCI
Dr. Öğr. Üyesi Aslı KÖSE
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe İKİNCİ KELEŞ
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Sevim ÜNAL
Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAMARLI ALTUN
Dr. Öğr. Üyesi Merve Şeyda KARAÇIL ERMUMCU
Dr. Öğr. Üyesi Murat ÖZTÜRK
Dr. Öğr. Üyesi Nilgün SEREMET KÜRKLÜ
Uzm. Dr. Atilla SATIR
Uzm. Dr. Murat Can MOLLAOĞLU
Uzm. Dr. ÜNSAL GÜNDOĞDU
Öğr. Gör. Gülşah TOLLU
Arş. Gör. Didem YÜKSEL
Uz. Diyetisyen Cahit ERKUL
Stj. Diyetisyen Dilek TANRIVERDİ



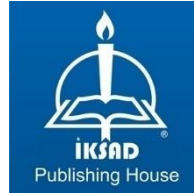
GÜNCEL SAĞLIK SORUNLARI ve YAKLAŞIMLARI

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Mukadder MOLLAOĞLU
Uzm. Dr. Murat Can MOLLAOĞLU

YAZARLAR

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU
Doç. Dr. Figen YARDIMCI
Dr. Öğr. Üyesi Aslı KÖSE
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe İKİNCİ KELEŞ
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Sevim ÜNAL
Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAMARLI ALTUN
Dr. Öğr. Üyesi Merve Şeyda KARAÇIL ERMUMCU
Dr. Öğr. Üyesi Murat ÖZTÜRK
Dr. Öğr. Üyesi Nilgün SEREMET KÜRKLÜ
Uzm. Dr. Atilla SATIR
Uzm. Dr. Murat Can MOLLAOĞLU
Uzm. Dr. ÜNSAL GÜNDOĞDU
Öğr. Gör. Gülşah TOLLU
Arş. Gör. Didem YÜKSEL
Uz. Diyetisyen Cahit ERKUL
Stj. Diyetisyen Dilek TANRIVERDİ



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: 978-625-7279-85-7
Cover Design: İbrahim KAYA
December / 2020
Ankara / Turkey
Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN

ÖNSÖZ

Prof. Dr. Mukadder MOLLAOĞLU

Uzm. Dr. Murat Can MOLLAOĞLU.....1

BÖLÜM 1

COVID-19: SİTOKİN FIRTINASI SENDROMU VE İNERLÖKİN-6

Öğr. Gör. Gülşah TOLLU.....3

BÖLÜM 2

SAĞLIK POLİTİKALARINDA COVID-19 MÜCADELESİ: TÜRKİYE ÖRNEĞİ

Dr. Öğr. Üyesi Aslı KÖSE.....17

BÖLÜM 3

COVID-19 TEDAVİSİ GÖREN HASTALARDA, DEĞİŞEN BİYOKİMYASAL LABORATUAR TESTLERİNİN TEŞHİS VE TANIDAKİ ÖNEMİ:OLASI KÜRESEL ZONOTİK ENFEKSİYONLARLA MÜCADELEDE YENİ YAKLAŞIMLAR

Uzm. Dr. ÜNSAL GÜNDOĞDU.....37

BÖLÜM 4

COVID-19 TEDAVİSİNDE KLOROKİN VE HİDROKSİKLOROKİNİN SON DURUMU

Öğr. Gör. Gülşah TOLLU.....71

BÖLÜM 5

D VİTAMİNİ ve COVID-19

Dr. Öğr. Üyesi Nilgün SEREMET KÜRKLÜ,

Dr. Öğr. Üyesi Merve Şeyda KARAÇIL ERMUMCU,

Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAMARLI ALTUN.....85

BÖLÜM 6

COVID 19 PANDEMİ SÜRECİNDE YENİDOĞANLAR VE HEMŞİRELİK BAKIMI

Arş. Gör. Didem YÜKSEL,

Doç. Dr. Figen YARDIMCI,

Dr. Öğr. Üyesi. Ayşe Sevim ÜNAL.....107

BÖLÜM 7

TİP 3 DİYABET VEYA ALZHEİMER HASTALIĞI: PAYLAŞILAN ÖZELLİKLER VE KORUNMADA BESLENMENİN ETKİLERİ

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU,

Uz. Diyetisyen Cahit ERKUL,

Stajyer Diyetisyen Dilek TANRIVERDİ.....127

BÖLÜM 8

PROSTAT KANSERİ VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Murat ÖZTÜRK.....197

BÖLÜM 9

MEME KANSERİ CERRAHİSİNDE UYGULANAN YÖNTEMLER

Uzm. Dr. Murat Can MOLLAOĞLU.....227

BÖLÜM 10

BÖBREK NAKLİNDE NEREYE GELDİK?

Uzm. Dr. Atilla SATIR.....253

BÖLÜM 11

OTOİMMUN TİROİDİTLERDE , VİT-D VE VİT-B12 DÜZEYLERİ İLE ANTİ-TİROİD PEROKSİDAZ ANTİKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Uzm. Dr. ÜNSAL GÜNDOĞDU.....273

BÖLÜM 12

ELEKTROMANYETİK ALANIN HİPOKAMPUS HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe İKİNCİ KELEŞ.....305

ÖNSÖZ

Sağlık profesyonellerinden sağlık sorunları ve çözüm yaklaşımlarına ilişkin bilgiler kesintisiz olarak gelmeye devam etmektedir. Sağlık çalışanları zaman-zaman kendi çalıştıkları alanlardaki sağlık sorunlarının tedavi ve bakımına yönelik bilgi ve uygulamaları güncelleyerek ya da COVID-19 salgını gibi yeni acil durumların yönetimi ile ilgili bilgi ve yaklaşımları yansıtarak meslektaşlarını desteklemektedirler.

COVID-19 pandemisine ilişkin altı bölümle birlikte kitapta farklı sağlık alanlarında görülen sağlık sorunları ve güncellenmiş çözüm yaklaşımlarının yer aldığı bölümler bulunmaktadır. Toplam 12 bölümden oluşan ve önemli deneyim ve birikimin bir araya getirildiğini düşündüğümüz bu kaynağın sağlık çalışanlarına önemli katkılar sunacağını düşünmekteyiz. Konunun uzmanları tarafından derlenerek sunulan bölümlerden bazıları daha yaygın ve bilinen sağlık sorunlarıdır, bazıları ise yaşadığımız dönemde ortaya çıkan ve hala devam eden sağlık sorunudur.

Temel amacı, sağlık çalışanlarının günümüzde öne çıkan sağlık sorunlarına ilişkin farkındalıklarını arttırmak ve bu sorunları kanıta dayalı bilgi ve uygulamalar kapsamında ele almada rehberlik etmek olan bu kitapta, başta fen bilimleri alanında çalışanlar olmak üzere çalışma alanı ne olursa olursun farklı disiplinlerin de yararlanacağı bölümlerin yer aldığını düşünmekteyiz. Tüm değerli yazarlara ve emeği geçen herkese teşekkür ederiz.

Prof. Dr. Mukadder MOLLAOĞLU
Uzm. Dr. Murat Can MOLLAOĞLU

BÖLÜM 1
COVID-19: SİTOKİN FIRTINASI SENDROMU VE
İNERLÖKİN-6

Öğr. Gör. Gülşah TOLLU¹

¹ Department of Laboratory and Veterinary Health, Mersin University, Mersin-33343, Mersin/TURKEY.gulsahtollu@mersin.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-4866-0855

GİRİŞ

Yeni koronavirüs (SARS-CoV-2), 2019 yılında Wuhan kentinde ortaya çıkan ve birçok yerleşim bölgesinde hızla yayılan yüksek derecede patojenik insan koronavirüsüdür (Lai, Shih, Ko, Tang, & Hsueh, 2020). Oldukça bulaşıcı olan SARS-CoV-2; HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV ve MERS-CoV den sonra insanları enfekte eden yedinci insan koronavirüsü olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalığa COVID-19 ismini vermiştir (Wang, Shi, Zhang, & et al. , 2006; Wu, Zhao, Yu, & et al, 2020). COVID-19'lu hastaların çoğunda ateş, öksürük ve hafif pnömoni gibi semptomlar görülürken, kritik vakalarda dispne, solunum yetmezliği, sepsis, organ disfonksiyonu ve hatta ölüm meydana gelmektedir. Bazı hastaların tedavi süreçleri, hastalığın sonraki aşamalarında veya iyileşme sürecinde aniden kötüleşerek, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliğine bağlı ölümlere neden olmaktadır (Wang, Horby, Hayden, & ve ark, 2020). İlk semptomlardan ARDS'ye kadar geçen ortalama süre 8 gündür (4-12 gün) (Wang, Hu, Hu, & ark, 2020). ARDS'ye geçiş birçok ciddi COVID-19 vakasında meydana gelmektedir. Bu hızlı ve ciddi bozulmanın nedeni olarak, 'sitokin salım sendromu (CRS)' veya 'sitokin fırtınası' düşünülür. Sitokin fırtınası bağışıklık hücrelerinin ve sitokinlerin aşırı çoğalmasına neden olurken, bu durum çoklu organ yetmezliğine, kalp ve akciğer dokularında fetal hasara yol açar (Shimabukuro-Vornhagen, Godel, Subklewe, & ark, 2018). Klinik çalışmalar COVID-19'lu kritik hastalarda sitokin fırtınası tespit etmiştir. İlk

COVID-19 patolojisinde sitoksidoid hücresel fibromiksoid eksüda ile bilateral diffüz alveoler hasar gözlemlenmiştir. Bunu takiben periferik akış sitometri analizinde CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinde bir azalma ve Th17 hücre oranında bir artış bulunmuştur (Xu, Shi, Wang, Zhang, & Huang, 2020). Th17 hücreleri, ağırlıklı olarak interlökin-6 (IL-6) ve IL-23 tarafından uyarılan Th0 hücrelerinden farklılaştırılmış yardımcı T hücreleridir (Miossec & Kolls, 2012). Aktive makrofajlar tarafından üretilen aşırı sitokinler arasında IL-6, anahtar sitokinlerden biridir (Johnson, O'Keefe, & Grandis, 2018). Aşırı IL-6 sinyali, naif T hücrelerini efektör T hücrelerine olgunlaştırma, epitel hücrelerinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu indüklemeye, miyokard kontraktilitesinin azaltma ve damar geçirgenliğini artırma gibi organ hasarına neden olan sayısız biyolojik etkiye yol açar (Tanaka, Narazaki, & Kishimoto, 2016). IL-6'nın COVID-19 ile ilişkili ARDS'yi tedavi etmek için potansiyel bir hedef sitokin olabileceğini düşünülmektedir. Birlikte ele alındığında, şiddetli COVID-19 vakalarında sitokin fırtınalarının önemli bir rol oynadığı konusunda makul hipotezler bulunmaktadır. Bu nedenle, sitokin salım sendromunda temel enflamatuvar faktörlerin nötralize edilmesi, ciddi vakalarda mortalitenin azaltılmasında büyük önem taşır. Sitokin fırtınasının etkili bir şekilde bastırılması, COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların tedavisinin bozulmasını önleyerek, hastaların hayatlarını kurtarmak için önemli bir alternatif olarak görülmektedir (Wan, ve diğerleri, 2020). Birçok güncel ve klinik veri sitokin fırtınasının hastaların ağırlaşması için önemli bir mekanizma olduğunu düşünmektedir (Chen, Wang, & Jiao, 2020). Ayrıca aşı

eksikliği, kanıtlanmış etkili anti-viral tedavi olmayışı ve var olmayan sürü bağışıklığı göz önüne alındığında, bağışıklık tepkisini modüle etmek veya aşırı reaktif sitokin üretimini baskılamak için etkili bir yaklaşım geliştirmek, hastalığın şiddetlenmesini ve mortalite oranını azaltmada çok önemli olacaktır. Dünya olarak sıkıntılı zamanlar geçirilen bu günlerde potansiyel ilaç hedefi olabilecek her olasılığın değerlendirilmesi bir zorunluktur.

1. SİTOKİN FIRTINASININ MEKANİZMASI

Uzun zamandır sitokinlerin viral enfeksiyon sırasında immüno-patolojide önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Hızlı ve iyi koordine edilmiş, doğuştan gelen bir bağışıklık tepkisi viral enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattıdır. Bununla birlikte, düzensiz ve aşırı bağışıklık tepkileri insan vücudunda bağışıklık hasarına neden olabilir (Braciale, Sun, & Kim, 2012; Waffarn & Baumgarth, 2011; Akira, Uematsu, & Takeuchi, 2006). Sitokin fırtınası sendromu, vücudun pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin mikroorganizmalar veya ilaçlar tarafından uyarıldıktan sonra keskin bir şekilde artması ile vücudun bağışıklık sisteminin düzensizleştiği bir olgudur (Jigong, 2013). Normal koşullar altında, vücudun pro-enflamatuar sitokinleri ve anti-enflamatuar sitokinleri nispeten bir dengeyi korur ve virüs vücudu işgal ettiğinde dendritik hücreleri, makrofajları, lenfositleri ve doğal öldürücü hücreleri aktive edebilir. Vücuttaki sitokinler belirli bir eşik değere ulaştıklarında sitokin fırtınalarına neden olabilirler. Böylece hastada ateş, baş ağrısı, yorgunluk, yaygın damar içi pıhtılaşma, şok ve hatta ölüme kadar değişen belirtiler görülür. Ayrıca

vasküler geçirgenlik bu pro-enflamatuar faktörlerle artar ve alveollere büyük miktarda sıvı ve kan hücresi girerek dispne ve solunum yetmezliğine neden olur (Knudsen & Ochs, 2018). SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonunun erken evrelerinde IFN'lerin gecikmeli salınması vücudun antiviral yanıtını engeller (Channappanavar, ve diğerleri, 2019). Daha sonra, hızla artan sitokinler ve kemokinler, nötrofiller ve monositler gibi birçok enflamatuar hücreyi çeker, bu da enflamatuar hücrelerin akciğer dokusuna aşırı sızmasına ve böylece akciğer hasarına neden olur. Bu mononükleer makrofajlar, yüksek seviyelerde pro-inflamatuar sitokinler (TNF, IL-6, IL1-y ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz) üretir, böylece hastalığın şiddetini artırır. Hızlı viral replikasyonun ve güçlü pro-inflamatuar sitokin/kemokin cevabının başka bir sonucuda, akciğer epitel ve endotel hücrelerinde apoptozun indüklenmesidir. Endotel hücrelerinin ve epitel hücrelerinin apoptozu, pulmoner mikrovasküler ve alveoler epitel hücre bariyerlerine zarar verir ve sonunda vücutta hipoksiye yol açan vasküler sızıntı ve alveolar ödemlere neden olur. Bu nedenle, inflammatuar mediatörler ARDS patogenezinde önemli bir rol oynar (Drosten, ve diğerleri, 2013). Bu sonuçlar, enfeksiyonu takiben yüksek virüs titreleri ve sitokin/kemokin cevabının düzensizleşmesinin inflammatuar bir sitokin fırtınasına neden olduğu görüşlerini desteklemektedir. COVID-19 hastalarının klinik seyrindeki hafif ile şiddetli değişime sitokin fırtınasının neden olabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır.

2. COVID-19 VE SİTOKİN FIRTINASI SENDROMU

Sars-CoV-2'li ağır hastalardan elde edilen ilgili kanıtlar pro-inflamatuar yanıtların hastalık patogeneğinde rol oynadığını düşündürmektedir. Huang ve ark. (2020) yoğun bakım ünitesi hastalarının ve yoğun bakım ünitesinde olmayan 41 hastanın bazı sitokinlerini karşılaştırarak yaptıkları çalışmada, yoğun bakım ünitesi hastalarının plazmasındaki IL-2, IL-7, IL-10, granülosit koloni uyarma faktörü ve interferon- γ ile indüklenen protein, monosit, kemo-çekici protein 1, makrofaj enflamatuar protein 1A ve TNF-a düzeyleri yüksek bulurken, IL-6 düzeylerinde anlamlı bir fark bulamamıştır. Başka bir retrospektif, çok merkezli kohort çalışmasında, sağ kalımlara kıyasla COVID-19 hastalarının hayatta kalmayan gruplarında IL-6 düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu bildirmiştir (Zhou, ve diğerleri, 2020). Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışma, COVID-19 şiddetli hastalarda IL-6 seviyesinin hafif hastalarından önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve CD4⁺ T hücreleri, CD8⁺ T hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerin seviyelerinin hafif hastalarından daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu veriler Xu ve ark. (2020) "Lancet Respir Med" de rapor edilen ARDS' li bir COVID-19 hastasının otopsi raporu ile tutarlı sonuçlar vermiştir, hastanın akciğer, karaciğer ve kalp histopatolojik inceleme sonuçları akciğerlerinde tipik ARDS benzeri değişiklikler olduğunu göstermiştir. Çin Bilimler Akademisi ekibi mevcut araştırma sonuçlarını birleştirerek 33 COVID-19 yoğun bakım ünitesi hastası ve yoğun bakım ünitesi olmayan hastanın çoklu immünolojik göstergelerini analiz etmiştir. GM-CSF, IL-6 ve diğer faktörler

monositleri aktive ederek sitokin fırtınalarının oluşumuna yol açarak hastaların ARDS, MOF ve hatta ölüm gelişmesine neden olabileceğini belirlemiştir ve yüksek düzeyde IL-1B, IFN-y, IP-10 ve monosit kemo-çekici protein 1 (MCP-1) ekspresyonu saptanmıştır. Bu inflamatuvar sitokinler T yardımcı tip 1 (Th1) hücre yanıtını aktive edebilir (Huang C. , ve diğerleri, 2020). Th1 aktivasyonu, spesifik bağışıklığın aktivasyonunda anahtar bir olaydır (Marchingo, Sinclair, Howden, & Cantrell , 2020). Bununla birlikte, SARS hastalarının aksine, COVID-19'lu hastalarda, inflamatuvar yanıtı inhibe eden yüksek seviyelerde Th2 hücresi salgılamış sitokinler (IL-4 ve IL-10 gibi) bulunur. COVID-19'lu hastalarda IL-2R ve IL-6'nın serum seviyeleri, hastalığın şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir. Şiddetli yeni tip koronavirüs ve enfekte pnömoni ile ilgili bir rapor, 37 hastanın (%71,2) mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğunu ve 35 hastanın (%67,3) ARDS hastası olduğunu göstermektedir. Ayrıca, ARDS'si bulunan yaşlı hastaların mortalitesi önemli ölçüde fazladır (Yang, ve diğerleri, 2020). COVID-19'da inflamatuvar sitokin fırtınasının ARDS'nin gelişimi ve ilerlemesi ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. ARDS'li hastalarda serum sitokin seviyeleri önemli ölçüde artar ve artış derecesi mortalite oranı ile pozitif korelasyon gösterir (Parsons, Eisner, Thompson, Matthay, & Ancukiewicz, 2005). Sitokin Fırtınası ekstrapulmoner çoklu organ yetmezliğinin klinik seyrinin belirlenmesinde önemli bir faktördür (Wang & Ma, 2008). Özetle, yeni tip koronavirüs enfeksiyonu hastalarda inflamatuvar bir sitokin fırtınasına ile ARDS ve ekstrapulmoner çoklu organ yetmezliğine yol açarak COVID-19

alevlenmesine ve hatta ölüme neden olan en önemli faktörlerden biri olabilir.

3. İNTERLÖKİN-6'nın SİTOKİN FIRTINASINDAKİ ROLÜ

IL-6, hem anti-enflamatuar hem pro-enflamatuar etkileri olan sitokin ağının önemli üyesidir (SchellerRose & John, 2006). IL-6, neredeyse tüm stromal hücreler, B-lenfositler, T-lenfositler, makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, mast hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreler, glomerüler mezenşimal hücreler ve tümör hücreleri üzerine etkilidir (Jones & Jenkins, 2018). IL-6, bir kompleks oluşturmak için IL-6 reseptörüne (IL-6R) bağlanır ve daha sonra hücre içi sinyal iletimini başlatmak için transmembran glikoprotein 130'a (gp130) bağlanır (Johnson, O'Keefe, & Grandis, 2018). IL-6, antikorları çoğaltmak, farklılaştırmak ve üretmek için B hücrelerini indükleyebilir. IL-6, özellikle B-hücreleri antijen tarafından aktive edildiğinde ve immünoglobulin M (IgM), IgG ve IgA antikorları üreten efektör hücrelere farklılaştığında gereklidir. Sitotoksik T lenfositlerin (CTL) aktivitesini indükleyebilen ve olgunlaşmamış timositlerin CTL' lere gelişmesine neden olabilecek CTL'ler terminal yardımcı faktördür. Ek olarak, IL-6, T hücrelerinin pro-enflamatuar bir düzenleyicisidir. Th17 hücre soyunu ve fonksiyonunu teşvik edebilir, düzenleyici T hücrelerinin (Treg'ler) indüksiyonunu inhibe edebilir ve kendi kendine reaktif pro-enflamatuar CD4⁺ T hücresi yanıtının gelişimini teşvik edebilir. Dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGFβ) ile birleştirilen IL-6, Th17 hücrelerinin gelişimini ve işlevini desteklerken, Th17 hücreleri, romatoid artrit, sistemik lupus

eritematozus gibi birçok kendi kendine enflamatuar hastalığın ortaya çıkması ve gelişmesiyle ilişkilidir (Jones , Maerz, & Buckner, 2018). Akut faz reaktif proteinlerin güçlü bir indükleyicisidir. Akut faz reaktif proteini gen transkripsiyon seviyesinde, özellikle serum amiloid A ve C-reaktif proteini (CRP) sentezlemek için hepatositleri indükleyebilir. IL-6, erken kemik iliği kök hücrelerinin büyümesini teşvik etmek, kan hücrelerinin farklılaşmasını arttırmak ve koloni oluşumunu teşvik etmek için diğer sitokinlerle iş birliği yapabilir. Sonuç olarak, önemli bir ölüm nedeni olan şiddetli COVID-19 hastalığına yakalanan çok sayıda hastada sitokin fırtınası görülür. IL-6, CRS' nin anahtar molekülüdür ve birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Bu nedenle IL-6'nın COVID-19 ile ilişkisini anlamak patogeneze katkı sağlayabilir. COVID-19'un patogenezinin anlaşılması hastaların hayatlarını kurtarmak için önemli yeni ilaçların bulunmasına neden olabilir.

SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19 uluslararası bir acil durum ve halk sağlığı sorunu olarak bildirilmiştir. COVID-19 immünopatogenezinde hem virüs partikülünün hem de virüsün uyardığı aşırı bağışıklık yanıtının önemli rol oynadığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Sitokin fırtınası sendromu, vücudun pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin mikroorganizmalar veya ilaçlar tarafından uyarılmasından sonra hızlı bir şekilde artan vücudun bağışıklık sisteminin düzensizleştiği bir olgudur. Normal koşullar altında, vücudun pro-enflamatuar sitokinleri ve anti-enflamatuar

sitokinleri nispeten bu dengeyi korur ve virüs vücutu işgal ettiğinde dendritik hücreleri, makrofajları, lenfositleri ve doğal öldürücü hücreleri anormal olarak aktive edebilir. Pro-enflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi sonucu gerçekleşen sitokin fırtınası hastalığın ciddi evreye ilerlemesinden ve organ hasarlarından sorumlu tutulmaktadır. Yakın tarihli çalışmalarda, ARDS oluşumunun çoğunlukla kronik hastalıkları bulunan COVID-19 ileri yaşlı hastalarda yoğunlaştığını ve mevcut klinik tedavi yöntemlerinin bu hastaların sağkalım oranını etkili bir şekilde artıramayacağını göstermektedir. Bu hastalar için sitokin fırtınası sendromu ile ilgili çalışmalar bir alternatif olabilir. Sitokin fırtınalarını kontrol etmek için kullanılan bazı ilaçlar COVID-19'un klinik çalışmalarına girmiş olsa da vücuda olası advers reaksiyonlar nedeniyle, çok çeşitli klinik tedavilere hızlı bir şekilde yatırım yapılmamıştır. Sitokin fırtınası, COVID-19 kritik hastaların durumunu tersine çevirmek için önemli bir terapötik hedef olabilir. Ancak, ortaya çıkmasının spesifik immünolojik mekanizması tamamen açık değildir. Patogenezin anlaşılması, ARDS veya çoklu organ yetmezliği geliştirme riski yüksek hastalar için prognostik biyobelirteçlerin tanımlanması ve tedavi geliştirme sürecinde yarar sağlayacaktır. COVID-19 sürecinde etkili tedaviler cesurca keşfedilerek insanların hayatlarını kurtarmayı beklemektedir.

KAYNAKÇA

- Akira, S., Uematsu, S., & Takeuchi, O. (2006). Patojen tanıma ve doğuştan gelen bağışıklık. *Cell*, 124 (4): 783-801.DOI: 10.1016 / j.cell.2006.02.015.
- Braciale, T., Sun, J., & Kim, T. (2012). Solunum virüsü enfeksiyonuna uyarlanabilir bağışıklık yanıtının düzenlenmesi. *Nat Rev Immunol*, 12 (4): 295-305.DOI: 10.1038 / nri3166.
- Channappanavar, R., Anthony r, F., Zheng, J., Wohlford, C., Abrahante, J., Mack, M., & et al. (2019). Virüs replikasyonuna göre IFN-I yanıt zamanlaması, MERS koronavirüs enfeksiyon sonuçlarını belirler. *J Clin Invest*, 130 : 3625-3639. PubMed PMID: 31355779.
- Chen, Q., Wang, Y., & Jiao, F. (2020). Yeni bir koronavirüs zatürree "enflamatuar fırtına" oluşum mekanizması ve müdahale stratejileri üzerine tartışma. *Çin Bulaşıcı Hastalıklar Dergisi*, 38 (2020-02-26). <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182703>.
- Drosten, C., Seilmaier, M., Corman, V., Hartmann, W., Scheihle, G., & et al. (2013). Orta Doğu solunum sendromu koronavirüs enfeksiyonu vakasının klinik özellikleri ve virolojik analizi. *Lancet Enfeksiyon Hastalıkları*, 13 (9): 745-751. Yayınlanan PMID: 23782859.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., & Hu, Y. (2020). Wuhan, Çin'de 2019 yeni koronavirüs ile enfekte olmuş hastaların klinik özellikleri. *Lancet*, 395 (10223): 497-506.
- Jigong, B. (2013). Enfeksiyon ve sitokin fırtınası. *Çin Deneysel ve Klinik Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi: Electronic Edition*, 7 (6): 925-926. .06.035.
- Johnson, D., O'Keefe, R., & Grandis, J. (2018). Kanserde IL-6 / JAK / STAT3 sinyal eksenini hedefleme. *Nat Rev Clin Oncol*, 15, s.234 - 248.
- Jones , B., Maerz, M., & Buckner, J. (2018). IL-6: otoimmünitenin kavşak noktasında bir sitokin. *Curr Opin Immunol*, 55, s. 9 - 14.
- Jones, S., & Jenkins, B. (2018). Enflamatuar hastalıklar ve kanserde IL-6 sitokin ailesini hedeflemeye yönelik son görüşler. *Nat Rev Immunol*, 18, s. 773 - 789.

- Knudsen, L., & Ochs, M. (2018). OchsAkciğer alveollerinin mikromekaniği: yüzey aktif madde ve doku bileşenlerinin yapısı ve işlevi. *Histochem Biol Cell*, 150, s:661 - 676.
- Lai, C., Shih, T., Ko, W., Tang, H., Hsueh, P., & ve ark. (2020). Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ve koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19): Salgın ve zorluklar. *Int J Antimikrob Maddeleri*, 2020/02/17.
- Marchingo, J., Sinclair, L., Howden, A., & Cantrell , D. (2020). Myc'nin T hücresi aktivasyonu sırasında T hücresi proteomlarını ve metabolik yolları nasıl kontrol ettiğinin kantitatif analizi. *Elife*, 9 : e53725. 2020/02/05.
- Miossec, P., & Kolls, J. (2012). Kronik inflamasyonda IL-17 ve TH17 hücrelerini hedefleme. *Nat Rev Drug Discov*, s:763 - 776.
- Parsons, P., Eisner, M., Thompson, B., Matthay, M., & Ancukiewicz, M. (2005). Akut akciğer hasarı olan hastalarda düşük tidal hacim ventilasyonu ve plazma sitokin inflamasyon belirteçleri. *Yoğun Bakım Med*, 33 (1): 1-232.
- SchellerRose, J., & John, S. (2006). Interleukin-6 ve reseptörü: tezgahdan başucuya. *Microbiol Immunol*, 195; s: 173 - 183.
- Shimabukuro-Vornhagen, B., Godel , P., Subklewe, M., & ve ark. (2018). Sitokin salım sendromu. *J İmmunother Kanser*, 6: 56.
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2016). Kishimoto Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*, 8,pp. 959-970.
- Waffarn, E., & Baumgarth, N. (2011). Grip için koruyucu B hücresi tepkileri. *J Immunol*, 186 (7): 3823-3829.DOI: 10.4049 / jimmunol.1002090.
- Wan, S., Yi, Q., Fan, S., Lv, J., Zhang, X., Guo, L., & et al. (2020). 2019 yeni koronavirüs pnömonisi (NCP) olan 123 hastanın periferik kanındaki lenfosit alt kümelerinin ve sitokinlerin özellikleri. *medRxiv*, 2020.02.10.20021832.
- Wang, C., Horby, P., Hayden, F., & et al. (2020). Küresel sağlıkla ilgili yeni bir koronavirüs salgını. *Lancet*, 395 (10223): 470-473. DOI: 10.1016 / s0140-6736 (20) 30185-9.

- Wang, D., Hu , B., Hu, C., & ve ark. (2020). Wuhan, Çin'de 2019 yeni koronavirüs enfekte pnömonisi olan 138 hastanede yatan hastanın klinik özellikleri. *JAMA*, doi:10.1001/jama.1585.
- Wang, H., & Ma, S. (2008). Sitokin fırtınası ve çoklu organ işlev bozukluğu sendromunda organ işlev bozukluğunun sırasını ve şiddetini belirleyen faktörler. *J Emerg Med*, 26 (6): 711-715. Yayınlanan PMID: 18606328.
- Wang, L., Shi, Z., Zhang, S., & et al. (2006). Review of batsand SARS. *Emerg Infect Dis*, 12(12): 1834-1840.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., & et al. (2020). A new coronavirus associated with humanrespiratory disease in China. *Nature*, 579(7798):265-269.
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., & et al. (2020 Şubat 18). Akut solunum sıkıntısı sendromu ile ilişkili COVID-19'un patolojik bulguları. *Lancet Respir Med*, 10.1016 / S2213-2600 (20) 30076-X.
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Ja, X., & Liu, H. (2020). gözlemsel çalışma. *Lancet Respirat Med*, S2213-600 (20) 30079-5. Yayınlanan PMID: 32105632.
- Zhou, J., Chu, H., Li, C., Wong, B., Cheng, Z., & Poon, V.-M. (2014). Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsünün aktif replikasyonu ve insan makrofajlarında enflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin anormal indüksiyonu: patogenezi için çıkarımlar. *J Bulaşıcı Hastalık*, 209 (9): 1331-1342.

BÖLÜM 2
SAĞLIK POLİTİKALARINDA COVID-19 MÜCADELESİ:
TÜRKİYE ÖRNEĞİ

Dr. Öğr. Üyesi Aslı KÖSE¹

¹ Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Gümüşhane, Türkiye, asl_kse@hotmail.com 0000-0002-8044-6592

GİRİŞ

İlk olarak Çin'in Wuhan şehrinde, 2019 yılı sonunda ortaya çıkan COVID-19 virüsü dünyada pandemi ilan edilmesine neden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün son verilerine göre salgın yediyüz binden fazla kişinin ölümüne yol açmıştır. Böyle bir pandemi karşısında dünya ülkelerinin kontrollü bir nüfusa doğru yönelme fikrinin benimseneceği tahmin edilmektedir. Pandemi ile birlikte dünya ülkeleri ya sağlığı koruma ya da ekonomik devamlılık için hastalıkla beraber yaşamayı tercih etmek zorunda kalmıştır (Üstün ve Özçiftçi, 2020). Bu kapsamda Mayıs 2020 itibariyle dünyada kontrollü sosyal hayata geçişler başlamıştır. Türkiye'de ise bu geçiş 01 Haziran 2020 tarihi ile gerçekleşmiştir.

COVID-19 toplumsal hayatın ekonomi ve sosyal olmak üzere tüm yönlerini etkilemiş temel hizmetler dışındaki süreçleri durma noktasına getirmiştir (Soylu, 2020). Türkiye'de 10 Mart tarihi itibariyle tespit edilen ilk vaka sonrasında virüs yayılımını önlemeye yönelik tedbirler alınmıştır. Türkiye'de ilk hasta kaybı 17 Mart 2020 tarihinde yaşanmıştır. COVID-19 salgını ile birlikte para ve finans piyasaları, ticaret, eğitim ve hizmet sektörü olmak üzere ekonomik ve sosyal alanlarda önemli yapısal değişim yaşanmıştır (Şeker ve ark., 2020).

Pandemi sınavında 01.06.2020 tarihinden itibaren normal hayata geçiş sürecinde sosyal izolasyona önem vermeyen toplum davranışları nedeniyle vaka sayıları artmıştır. Bu durumun yaşanmasında 16 Mart 2020 tarihinden itibaren uygulanan kısıtlamalar (sokağa çıkma

kısıtlamaları, cafe ve restoranların kapatılması gibi), hava sıcaklıklarının artışı ve hastalığın bittiği algısı etkili olmuştur. Pandemi ile mücadelede kanıta dayalı kararların uygulanma sürecinde kontrol sağlanamadığında salgınla mücadelede hedeflenen başarı sağlanamaz (Özlu ve Öztaş, 2020).

COVID-19 salgını dünyada hemen hemen her ülkede; hastalar, sağlık çalışanları, sağlık sistemleri ve ekonomiler üzerinde yıkıcı sonuçlar yaratarak yayılma sürecine devam etmektedir (Tekin, 2020). Bu çalışmanın amacı Türkiye özelinde 16 Mart ile başlayan 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında pandemi sürecindeki sağlık politikalarını değerlendirmektir. Çalışma kapsamında politika değerlendirmeleri sağlık çalışanları ve sağlık hizmet üretimi alanlarında yapılacaktır.

1. SAĞLIK ÇALIŞANLARINA YÖNELİK DÜZENLEMELER

COVID-19 hasta yükü ve enfeksiyon bulaşma riski açısından negatif etkiye neden olmaktadır (Adams and Walls, 2020). Sağlık çalışanları yüksek sağlık maliyetleri, koruyucu ekipman eksikliği nedeniyle enfeksiyon riskine maruz kalmaktadır (Tanne et.al., 2020).

07-16 Nisan 2020 tarihleri arasında özel sağlık sektörü çalışanın pandemi döneminde karşılaştığı sorunların değerlendirildiği araştırmada sağlık çalışanlarının %50'sinin yoğun iş yükü ve çalışma koşullarından dolayı psikolojilerinin olumsuz etkilendiği belirlenmiştir. Sağlık çalışanları anksiyete, depresyon, stres, tükenmişlik gibi ruhsal belirtileri çalışma süresi ve koşullarına bağlı yaşamaktadır (Tuncay ve ark., 2020). Türkiye'de 81 ilde COVID-19 salgınından dolayı toplum ve sağlık çalışanlarında yaşanan stresi

azaltmak amacıyla Psikososyal Destek Hattı kurulmuştur. 5 ayda 38 bin 266 sağlık çalışanının salgınla mücadelede stres yönetimi ve kaygı bozuklukları konusunda destek istedikleri belirlenmiştir. Üsküdar Üniversitesi tarafından yapılan COVID-19 salgının toplum psikolojisine yansımalarının değerlendirildiği araştırmaya Türkiye'nin 81 ilinden 897 sağlık çalışanı katılmıştır. Araştırmada sağlık çalışanlarının korkuları şiddet olaylarının artış endişesi (%55), koruyucu ekipman bulamama (%44) ve ölümleri halinde aile bireylerinin refahları ile ilgili endişe (%43) olarak gruplanmıştır.

COVID-19 salgını ile dünyada sağlık çalışanlarının binlercesi virüs tarafından enfekte olurken yüzlercesi hayatını kaybetmiştir (Beyazadam ve Alimoğlu, 2020). Bu güne kadar Türkiye'de pandemiden ölen hekim sayısı 28, sağlık çalışanı sayısı ise 52'dir. İş ile koronavirüs arasında doğrudan etkileşimi olan (sağlık çalışanları, laboratuvar görevlileri vb.) mesleklerde çalışanların koronavirüse yakalanması meslek hastalığı olarak tanımlanmalıdır (Korkusuz, 2020). Sağlık meslek örgütlerinin ve sağlık çalışanlarının talebi de bu yönde olmasına rağmen henüz bu alanda bir düzenleme yapılmamıştır.

Sağlık çalışanlarının korunması için alınması gereken önlemler ile ilgili Sağlık Bakanlığı tarafından rehber hazırlanmıştır. Sağlık çalışanlarının virüsten korunmasına yönelik; güncel rehberlere göre eğitim, acil servislerde triyaj planlaması, hastaların izole edilmesi, kişisel koruyucu ekipman temin edilmesi, hasta başına düşen sağlık

çalışanı sayısının azaltılması, maske kullanımının sağlanması gibi önlemler alınmıştır (Taşdoğan, 2020).

Politik aktörler pandemi karşısında sağlık insan gücü motivasyonunu artırmak amacıyla sağlık çalışanları için ücret iyileştirmeleri planlamıştır. IMF, Dünya Bankası ve AB tarafından da sağlık çalışanları için ek ücret uygulaması önerilmektedir. Türkiye’de salgın sürecinde görev yapan sağlık çalışanlarına üç ay boyunca tavandan performans ödemesi yapılmasına karar verilmiştir. Bu süre sağlık çalışanları ve hekimler için 1 Ağustos'tan itibaren uzatılmıştır. Ayrıca aile hekimlerine COVID-19 hastası takibi esas alınarak 1 Ağustos itibariyle 3 aylık bir zaman diliminde ek ödeme yapılması planlanmıştır. Kurum türlerine ve unvanlara bağlı uygulanan ücret farklılıkları sağlık çalışanlarının örgütsel adalet algılarını zedelemektedir. Pandemi ile iş yükü daha da artan sağlık çalışanı için ücret farklılıklarını azaltacak yeni düzenlemelere ihtiyaç vardır. Türkiye’de sağlık istatistiklerine göre bir doktor başına düşen nüfus 498,2 (OECD 341,3), bir hemşire başına düşen nüfus 431,2 (OECD 102)’dir. Bu veriler Türkiye’deki sağlık çalışanlarının OECD ülkelerindeki sağlık çalışanlarına göre daha fazla iş yüküne sahip olduğunu niteler. Bu durum pandemi sürecindeki iş yoğunluğuna göre değerlendirildiğinde kaotik bir duruma dönüşmektedir.

Pandemi döneminde sağlık sistemi kapasitesi ve mevcut sağlık personeli yetersizliği problemlerinin çözümü için tıp ve hemşirelik öğrencilerinin erken mezuniyetleri ile çalışmaları planlanmıştır. Ayrıca son üç yıl içinde emekli olan doktorların işe geri dönmeleri de

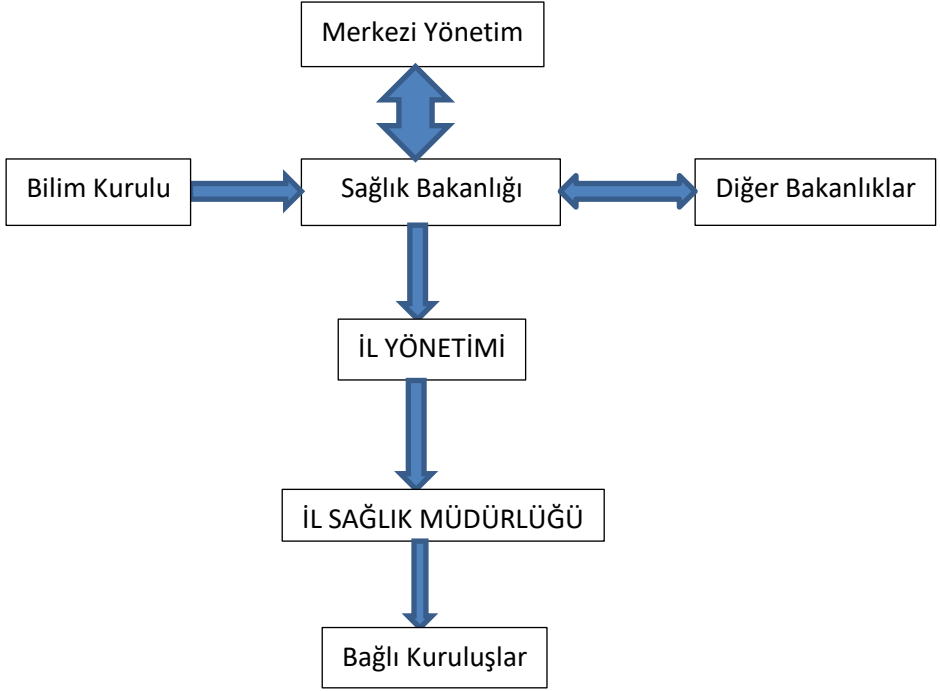
teşvik edilmektedir (Willan et al., 2020). Türkiye’de bu süreçte 32 bin sağlık personeli alımı yapılmıştır. Sağlık ve yardımcı sağlık hizmetleri sınıfına dahil kadrolarda istifa sonrası açıktan atama kurası planlanmıştır.

Pandemi döneminde sağlık çalışanlarının ulaşımı ve konaklaması hakkında düzenlemeler yapılmıştır. Bu konuda 24 Mart 2020 tarihli Cumhurbaşkanı kararı ile belediyeler ve bağlı kuruluşlar tarafından sunulan ulaşım ve konaklama hizmetlerinden personelin ücretsiz yararlanması sağlanmıştır.

2. SAĞLIK HİZMET SUNUMUNA YÖNELİK DÜZENLEMELER

Pandemi ilanı öncesinde Sağlık Bakanı ve ilgili bürokratlar tarafından bilim kurulu oluşturulma kararı alınmıştır. Bakan tarafından üniversitelerde öğretim üyesi olan 26 kişi kurula davet edilmiş ve daha sonra kurul üye sayısı 31 kişiye yükselmiştir. Kurul aldığı kararları tavsiye olarak bakana bildirmekte ve danışma kurulu niteliğinde sorumluluk üstlenmektedir. Türkiye’de pandemi nedeniyle 10 Ocak 2020 tarihinde oluşturulan bilim kurulu okulların kapanması, yurt dışı seyahatlerin yasaklanması, yurt dışından gelenlere 14 gün karantina uygulanması gibi birçok konuda danışmanlık yapmıştır. 16 Mart-1 Haziran arasında Türkiye’deki pandemi süreci yönetimi Şekil 1’de şematize edilmiştir.

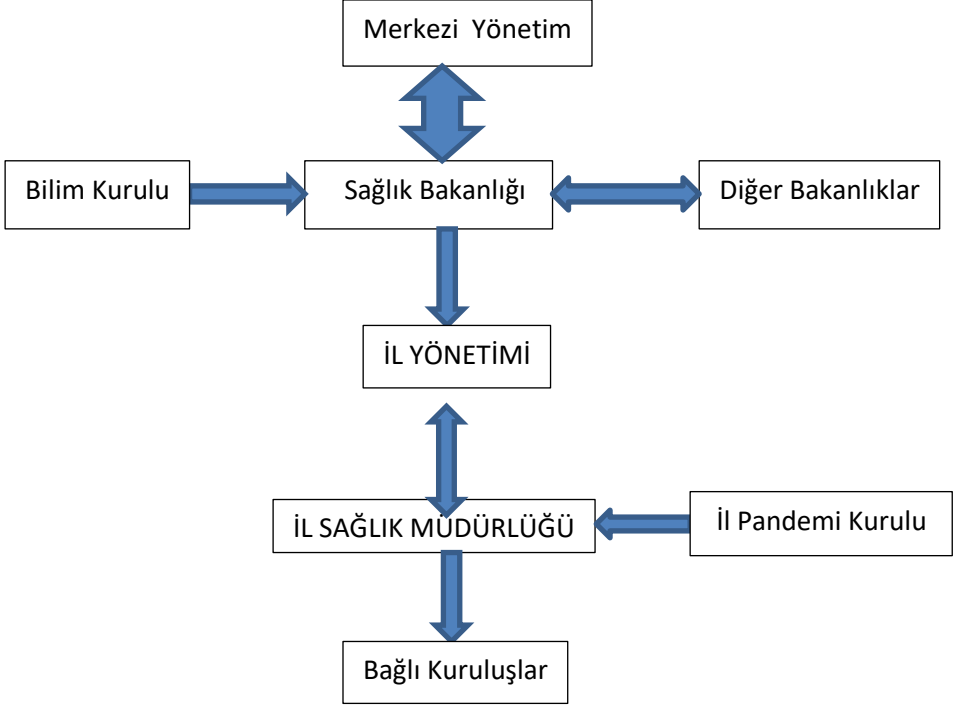
Şekil 1. 16 Mart-1 Haziran Arasında Türkiye’deki Pandemi Süreci Yönetimi



Kaynak: Şekil 1 yazar tarafından şematize edilmiştir

Normal hayata geçiş öncesinde pandemi yönetimine yönelik merkezi yönetimin aldığı kararlar il yönetimleri tarafından uygulanmıştır. 24 Haziran 2018 tarihinde geçilen Cumhurbaşkanlığı Hükümet Sisteminin pandeminin ürettiği kriz sürecinin yönetilmesinde hızlı karar verilmesine katkı sağladığı ancak katılım ve yönetişimin sağlanmasında ise krizin doğası gereği sürecin yönetiminin aksaması bir dezavantaj olarak kabul edilebilir (Turan ve Hamza Çelikyay, 2020). 1 Haziran 2020 tarihinden itibaren başlayan normalleşme süreci sonrasında pandemi süreci yönetimi Şekil 2’de şematize edilmiştir.

Şekil 2. Normalleşme Süreci Sonrasında Pandemi Süreci Yönetimi



Kaynak: Şekil 2 yazar tarafından şematize edilmiştir

Normalleşme sürecinin başlaması ile il yönetimlerinin il pandemi süreç kontrolünde merkezi yönetimin kararlarını uygulama ile beraber karar verici rol üstlenmiştir. Bu yönetsel yaklaşım desantralizasyon olarak nitelendirilir. Desantralizasyon sağlık reformlarının önemli bir parçasıdır (Hayran, 2017). Sağlık hizmeti yönetiminde uygulanan desantralizasyonun amacı yerelde ihtiyaç duyulan kararların merkezi yönetim yerine il yönetimleri tarafından alınarak uygulanması ve denetiminin yapılabilirliğinin sağlanmasıdır.

Pandemi sürecinde alınan ilk kararlardan biri de hastanelerin tümünün pandemi hastanesi olarak ilan edilmesidir. Bu kapsamda ilgili genelge çerçevesinde COVID-19 vaka takibi, salgının yayılımı ve sağlık çalışanlarının iş yükünün azaltılması desteklenmiştir. 9 Nisan 2020 tarihli Sağlık Uygulama Tebliği'nde pandemi acil durum olarak nitelendirilmiştir. Türkiye'de COVID-19 hastalarının tedavilerinin sosyal güvence olmaksızın ücretsiz yapılması kararı verilmiştir. Ancak 4 Nisan 2020 tarihli Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre pandemi sürecinde yoğun bakım ücreti artırılmıştır. Sosyal Güvenlik Kurumu 29 Haziran 2020 tarihinden itibaren özel hastanelere COVID-19 tedavisi alan hastalar için yoğun bakım pandemi ücreti ödemesini iptal etmiştir. Bu durum hastaların kamu hastanelerine başvurularının artmasına ve özel hastaneden kamu hastanelerine sevk sayılarının yükselmesine neden olabilir.

COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenilen hastalarda radyolojik değerlendirmeler önemlidir (Bernheim et al., 2020). Ayrıca tedavi hizmetlerinin kapasitesi de diğer önemli kriterdir. Türk sağlık sistemi radyolojik değerlendirmeler için hastane kapasitesi 1211 olmak üzere bilgisayarlı tomografi cihazına sahiptir. Türkiye'de hastane yatağı sayısı 231.913 ve yoğun bakım yatak sayısı 38.098'dir. 2020 yılında açılan şehir hastaneleri (16.382 yatak) ile toplam 248.295 yatak kapasitesinde sağlık hizmeti üretim gücüne sahiptir. Ayrıca şehir hastanelerindeki tek kişilik 100.000 yatak kapasitesinin gerektiğinde yoğun bakım yatağına dönüştürülüyor olması salgın sürecinde talep yoğunluğunu karşılamada önemli bir kaynaktır. Pandemi gibi

süreçlerde kullanılacak teknoloji ve ekipmanların yerli üretilmesi için Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, TÜBİTAK, KOSGEB gibi kurumlar tarafından hızlı destek proje çağrısına çıkmıştır. Proje çağrılarında üniversite sanayi iş birliği ile kamunun öncelikli taleplerinin karşılanması konusunda teşvik paketleri uygulamaya konulmuştur (Şeker ve ark., 2020). Bu çerçevede solunum destek cihazları, koruyucu ekipman ve ventilatör sanayi iş birliği ile yerli üretilmiştir.

COVID-19 hastalığının ileri yaş ve hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler gibi kronik hastalıklara sahip olan kişilerde ölüm oranını artırmaktadır (Graham et al., 2013). COVID-19'dan ölme riski yaşla birlikte artar ve gözlemlenen ölümlerin çoğu özellikle kardiyovasküler hastalık gibi kronik rahatsızlıkları olan 65 yaşın üzerindeki kişilerde görülür (Llyod-Sherlock et al., 2020). Hastalıktan en çok etkilenen 65 yaş üstü, 20 yaş altı, kronik hastalığı olan ve bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerin Türkiye’de Mart ayından itibaren sokağa çıkması kısıtlanmıştır. Hastalık yayılımının önlenmesi ve riski azaltmak amacıyla seyahat kısıtlaması getirilmiştir. Bu kısıtlama kontrollü sosyal hayata geçiş ile beraber Haziran ayında sonlandırılmıştır. Zorunlu yapılan seyahatlere bağlı olarak 14 Gün Kuralı (sosyal izolasyon) hakkında iletişim kanalları ile toplumun farkındalığına katkıda bulunulmuştur. Böylece COVID-19 salgınına düşman ile savaş olarak nitelendirerek toplumun düşüncelerini, kararlarını ve eylemlerini etkileyen iletişim stratejisinde başarı sağlanmıştır (Bakir, 2020). Bu başarının sağlanmasında kısıtlamaların zorunlu uygulanmasının da katkısı vardır.

Pandemi sağlık hizmeti üretim süreçlerinde değişim etkisi yaşanmasına neden olmuştur. Tele-sağlık ile hasta takibi, bilgilendirme ve danışmanlık iş süreçleri dijitalleşmiştir (Gerke et al., 2020). Bakan Koca'nın, "*Evde tedavide yeni bir uygulamaya geçiyoruz. Hekimlerimiz Teletıp denilen sistem sayesinde hastalarıyla doğrudan görüşme yapacak*" 20.08.2020 tarihli söylemine göre Türkiye'de sağlık hizmeti sunum modeline yeni bir süreç dahil edilmiştir. Bu kapsamda veri güvenliğini sağlayacak kişisel haklar ve sağlık verileri ile ilgili hukuki mevzuat çalışmaları yapılmalıdır. Örneğin özel sağlık sigortalarında tele sağlık hizmetlerinin teminat kapsamında yer alması, sosyal güvenlik sisteminde tele sağlık hizmetlerinin ödeme kapsamına alınması gibi mevzuat düzenlemelerine ihtiyaç vardır. Ayrıca tele-sağlığın ilerlemesi tıp eğitiminin aktif müfredatının yenilenmesini de gerektirir (Rose, 2020).

Türkiye'nin pandemi mücadelesinde uyguladığı yöntemlerden biri de filyasyondur. Filyasyon bulaşıcı hastalık kaynağını belirlemek amacıyla yapılan işlemdir. Bu işlemde hasta ve hasta ile teması olanlar için koruma önlemleri uygulanır. 26.08.2020 tarihine kadar takibi yapılan toplam kişi sayısı 251.028'dir. 9344 kişiden oluşan filyasyon ekibinde doktor (1), hemşire (1) ve yardımcı personel (1) görevlidir. Birinci basamak sağlık hizmetleri sunan aile hekimleri tarafından da filyasyon çalışmalarına destek verilmektedir (Acar ve ark., 2020). Aile hekimleri filyasyon sonrasında COVID-19 ile temas eden vakaların klinik durumlarını ve izolasyon koşullarını 14 gün boyunca telefon ile takip etmektedir. Hayat Eve Sığar Mobil Uygulaması, Sağlık

Bakanlığı tarafından toplumu Covid-19 konusunda bilgilendirmek ve yönlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu uygulama ile vakaların evlerinden takibi yapılmaktadır. “Kontrollü Sosyal Hayat” çerçevesinde vatandaşlar bu uygulama üzerinden alacakları seyahat kodları ile şehirlerarası yolculuk yapabileceklerdir. HES mobil uygulamada riskli alan özelliği ile izolasyonda olması gereken 153 bin kişinin kuralları ihlal ettikleri belirlenmiş ve seyahatleri engellenmiştir. 'Hayat Eve Sığar' uygulamasında kural ihlallerinin bildirimini yapacağı 'ihbarda bulun' sekmesi mevcuttur. Bu da salgının kontrolüne katkı sağlayacak bir uygulamadır.

Bilgilere açık erişim yanlış bilgilendirmeyi önlemek için gereklidir (Sohrabi et al., 2020). Açıklık ve şeffaflık ilkeleri doğrultusunda toplumun bilgilendirilmesi pandemi sürecinin yönetimine katkı sağlamıştır (Turan ve Hamza Çelikyay, 2020). Sağlık Bakanı Dr. Fahrettin Koca'nın krizin ilk günlerinde düzenlenen basın toplantılarındaki davranışları, salgına ilişkin verdiği bilgiler, sakin ve emin duruşuyla medya mensuplarının sorularını yanıtlaması toplumda güven algısı yaratmıştır (Güreşçi, 2020).

Kriz yönetiminin başarısında küresel politikanın entegrasyonu ve bilgi paylaşımı zorunludur (Djalante et al., 2020). Bu kapsamda Dünya Sağlık Örgütü önemli bir role sahiptir. Toplum sağlığı ile ilgili uluslararası çalışmalar yapan bu örgüt sağlık konusunda ülkelere rehberlik etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, uluslararası sağlık yönlendirme ve koordinasyon otoritesi olarak rol üstlenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü ile stratejik ortaklık yürüten Türkiye, Avrupa ve

bu coğrafyada karşılaşılabilecek acil durumlara karşı yanıt verebilecek merkez olarak nitelendirilir. Pandemi sürecinde Dünya Sağlık Örgütü tavsiyelerine göre tanı ve tedavi algoritmaları hazırlanarak sağlık hizmeti sunan kurumlar ile paylaşılmıştır.

COVID-19, dünya tıp topluluğunun işbirliği yapması için bir sınav niteliğindedir. Salgına karşı ortak mücadelede bilgi paylaşımı kritik derecede önemlidir (Wong et al., 2020, Nicolaa et al., 2020). Küresel ölçekte paylaşım yapılan diğer işbirliği ise Türk Konseyi ülkeleri entegrasyonudur. Ağustos ayı sonu itibari ile iki kez video konferans yöntemi ile yapılan toplantılarda COVID-19 ile mücadeleye yönelik bilgi alışverişi yapılmıştır. Salgınla mücadelede ülkelerin aldıkları önlemlerin yeterli olmadığı ve küresel düzeyde tedbirler alınarak iş birliği içinde bulunulması gerektiği, Türk Konseyi üye ülkeler arasında ortak veri tabanı oluşturulması, üye ülke sağlık personeline yönelik online eğitim programları hazırlanması ve Türk Konseyi Sağlık Bilim Kurulu kurulması kararları alınmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19 salgını, yalnızca tıbbi bir problem değil aynı zamanda küresel halk sağlığı krizidir. Bu krizi yönetmek ve izlemek için halk sağlığı, epidemiyoloji, sosyoloji, davranış ve siyaset bilimleri, yönetim ve ekonomi olmak üzere farklı araştırma perspektiflerine ihtiyaç vardır (Kringos et al., 2020). Türkiye'nin pandemi döneminde uyguladığı sağlık politikaları, COVID-19 sınav başarısına belirli bir ivme kazandırmıştır. Bu kazanımda yapısal faktörlerin yanında sağlık

çalışanlarının çabası ve gayreti çok önemli bir kriterdir. Çalışma kapsamında yapılan değerlendirmelere göre öneriler ise şunlardır:

- Sağlık politikalarının etkinliğini sağlamada sadece devletin karar vermesi yeterli olmayıp kararların uygulanabilmesinde toplumun katılımcı olması gereklidir. Normal hayata geçiş ile beraber toplumun bir kısmının koruyucu önlemleri önemsememesi ve uygulamaması vaka sayılarının artışına neden olmuştur. Kamu otoritesi toplumu bilgilendirmenin dışında denetim ve ceza uygulamaları ile de kurallara uyumu sağlamalıdır.
- Pandemi döneminde COVID-19 dışı rahatsızlıklar için hastaneye gitmekten kaçınılması aile hekimliğine başvurularda artışa neden olmuştur. Aile hekimliği uygulamasında toplumun farkındalık düzeyi artmıştır. Bu durum gelecekte sevk zincirinin uygulanabilmesine katkı sağlayacaktır.
- Sağlık insan gücü motivasyonunu sağlamaya yönelik çalışmalar unvan, hastane türü farklılığına göre hedeflenmemeli, örgütsel adaleti sağlayacak planlamalar yapılmalıdır. Pandemi mücadelesinde sağlık çalışanlarının emeği performans ölçüm aracına dönüştürülmemelidir.
- Sağlık çalışanlarının ruh sağlığının korunması için stres ile mücadele stratejilerinin kazandırılması sağlanmalıdır. Bu konuda bilgi teknoloji araçları kullanılarak eğitim programları düzenlenebilir.
- Sağlık çalışanlarının risk ve kriz yönetim becerileri teknoloji araçları kullanılarak eğitim programları ile kazandırılabilir.

- Türkiye'deki sağlık okuryazarlığın düşük olması nedeniyle toplumu bilgilendirme mesajlarının anlaşılmasını zorlaştırmaktadır (zkan ve ark., 2020). Sağlık okuryazarlık düzeyini yükseltmeye yönelik çalışmalar planlanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Acar, H., Gökseven, Y., Öztürk Zeren, G., Arıca, S. (2020). COVID-19 in Primary Healthcare. *Ankara Med J.* 2, 444-467.
- Adams, J.G, Walls, R.M. (2020). Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. *JAMA*, 23(15), 1439-1440.
- Bakir, C. (2020). The Turkish state's responses to existential COVID-19 crisis. *Policy and Society*, 39(3), 424-441.
- Beyazadam, D., Alimoğlu, O. (2020). Tüm dünyada sağlık çalışanları COVID-19 nedeniyle hayatını kaybediyor. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences.* 25, 183-184.
- Bernheim, A., Mei, X., Huang, M., Yang, Y., Fayad, Z.A., Zhang, N. (2020). Chest CT findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*, 295, 685-691.
- Djalante, R., Shaw, R., Dewit, A. (2020). Building resilience against biological hazards and pandemics: COVID-19 and its implications for the sendai framework. *Progress in Disaster Science*, 6, 2-7.
- Hayran, O. (2017). Sağlık reformlarının başarısı açısından desantralizasyon-resantralizasyon döngüsü ve ülkemizdeki durum. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1:1-6.
- Gerke, S., Dora Stern, A., Minsse, T. (2020). Germany's digital health reforms in the COVID-19 era: lessons and opportunities for other countries. *Digital Medicine.* 3(1), 94-100.
- Graham R.L, Donaldson E.F, Baric R.S. (2013). A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 11(12), 836-848
- Güreşçi, M. (2020). COVID-19 salgınında Türkiye'de kriz yönetimi iletişimi. *ASEAD*, 7(5), 53-65.
- Kringos, D., Carinci, F., Barbazza, E., Bos, K., Gilmore, O., Groene, L. (2020). Managing COVID-19 within and across health systems: why we need

- performance intelligence to coordinate a global response. *Health Research Policy and Systems*, 18, 80.
- Korkusuz, A.Y. (2020). Çalışma hayatında COVID-19 pandemisine maruz kalanların sosyal güvenlik açısından değerlendirilmesi. *DEÜ Social Science Journal*, 22(2), 673-693.
- Llyod-Sherlock, P., Ebrahim, S., Geffen, L., Mckee, M. (2020). Bearing the brunt of COVID-19: older people in low and middle income countries. *BMJ*, 368-370.
- Nicolaa, M., Alsafib, Z., Sohrabic, C., Kerwand, A., Al-Jabird, A., Iosifidisc, C. (2020). The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg*, 78, 185–193.
- Özkan, S., Baran Aksakal, F. N, Çalışkan, D., Uğraş Dikmen, A., Tüzün, H., Taşcı, Ö., Ünal, S.C. (2020). Türkiye sağlık okuryazarlığı düzeyi ve ilişkili faktörleri araştırması. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayını.
- Öztlü, A., Öztaş, D. (2020). Yeni Coronavirüs (Covid-19) pandemisi ile mücadelede geçmişten ders çıkarmak. *Ankara Med J*, 2, 468-481.
- Park, S.E. (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and Experimental Pediatrics*, 63(4), 119-124.
- Rose, S. (2020). Medical Student Education in the Time of COVID-19. *JAMA*, 323(21), 2131-2132.
- Soylu, Ö. B. (2020). Türkiye ekonomisinde COVID-19'un sektörel etkileri. *ASEAD*, 7(6), 69-185.
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Hhan, M. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus. *International Journal of Surgery*, 76, 71–76.
- Şeker, M., Özer, A., Tosun, Z., Korkut, C., Doğrul, M. (2020). COVID-19 küresel salgını değerlendirme. Ankara: TÜBA Yayını.
- Tanne, J.H, Hayasaki, E., Zastrow, M., Pulla, P., Smith, P., Rada, A.G. (2020). COVID-19: How doctors and healthcare systems are tackling coronavirus worldwide. *BMJ*, 368-373.

- Taşdoğan, C. (2020). COVID-19 salgınına karşı alınan önlemlerin iktisadi yansımaları. Ankara: TASAV Sosyal ve Kültürel Araştırmalar Merkezi Yayını
- Tekin, B. (2020). COVID-19 pandemisi döneminde ülkelerin COVID-19, sağlık ve finansal göstergeler bağlamında sınıflandırılması: hiyerarşik kümeleme analizi. *Finans Ekonomi ve Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 5(2), 336-349.
- Tuncay Enli, F., Koyuncu, E., Özel, Ş. (2020). Pandemilerde sağlık çalışanlarının psikososyal sağlığını etkileyen koruyucu ve risk faktörlerine ilişkin bir derleme. *Ankara Med J*, 2, 488-501.
- Turan, A., Hamza Çelikyay, H. (2020). Fight against COVID-19 in Turkey: policies and actors. *International Journal of Management Academy*, 3(1), 1-25.
- Üstün, Ç., Özçiftçi, S. (2020). COVID-19 pandemisinin sosyal yaşam ve etik düzlem üzerine etkileri: bir değerlendirme çalışması. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 25, 142-153.
- Wong, J. E. L., Leo, Y.L., Tan, C.C. (2020). COVID-19 in Singapore-current experience: critical global issues that require attention and action. *JAMA*, 323(13), 1243-1244.
- Willan, J., King, A.J., Jeffery, K., Bienz, N. (2020). Challenges for NHS hospitals during COVID-19 epidemic. *BMJ*, 368-370.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395, 1054-1062
- Zumla, A., Hui, D.S, Perlman, S. (2015). Middle east respiratory syndrome. *Lancet*, 386(997), 995-1007.

BÖLÜM 3

COVID-19 TEDAVİSİ GÖREN HASTALARDA, DEĞİŞEN BİYOKİMYASAL LABORATUAR TESTLERİNİN TEŞHİS VE TANIDAKİ ÖNEMİ: OLASI KÜRESEL ZONOTİK ENFEKSİYONLARLA MÜCADELEDE YENİ YAKLAŞIMLAR.

Uzm. Dr. ÜNSAL GÜNDOĞDU¹

¹ SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, TÜRKİYE, e-posta: gundogduunsal@gmail.com ,ORCID ID:<https://orcid.org/0000-0002-6442-6671>

GİRİŞ

1. COVID-19 VE ZONOTİK HASTALIKLAR

2019 yılı aralık ayı, insanlık için çok önemli bir değişimin başlangıcı olmuştur. İnsanlarda ciddi akut solunum sendromu tarzında semptomlara neden olan yeni bir coronavirus pandemisi, tüm ülkelerdeki sağlık sistemi ve ekonomi üzerinde büyük bir etkiye sahip olmakla beraber, aynı zamanda alışkanlıkların ve yaşam tarzlarının değişmesine de yol açmıştır. SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni coronavirus , 2019'un sonunda, 11 milyondan fazla sakiniyle orta Çin'in en kalabalık şehri olan Wuhan'da ağır bir pnömoni salgını sonucunda bildirildi(Lu H ve ark, 2020). WHO'nun verilerine göre COVID-19, birçok ülkede yaklaşık 44.521.522 kişide teşhis edilmiş vaka sayısı ile dünya çapında yayıldı ve 29 EKİM 2020 itibarıyla son verilere göre yaklaşık 1.174.000 kişinin ölümüne neden oldu.

Daha önce 2019-nCoV olarak bilinen SARS-CoV-2, Coronaviridae ailesine ait, muhtemelen yarasalarda SARS benzeri bir koronavirüsten köken alan ve sivri glikoprotein (protein S) mutasyonlarının ortaya çıkmasından sonra insanlara bulaşan yeni bir zoonotik virüstür (Wu Z ve McGoogan, J.M, 2020).

Zoonotik hastalıklar ve diğer adıyla zoonozlar hayvanlardan insanlara bulaşabilen hastalıklar olarak bilinmektedir. COVID-19 salgını ile birlikte zoonozlar ve zoonotik hastalıkların kontrol edilmesi için multidisipliner veya disiplinler arası yaklaşımları destekleyen “Tek Sağlık” kavramı, bilim camiasının tekrar gündemine gelmiştir ((Koçer, 2020; Bakırcı, 2018; CDC, 2018).

Salgınlar, dünya tarihinde yönetim ve yaşam değişikliklerine yol açan küresel etkileri olan sağlık olaylarıdır. Yaşanan birçok örnekleriyle bu etkileri görmek mümkün olmuştur. Geçmişteki büyük salgınlar, tarihi, ekonomik ve siyasi birçok konuda yeni gelişmelerin nedeni olmuştur. Örneğin; Avrupa, Avrasya ve Kuzey Amerika kıtalarında M.S 1300'lerde İtalya'da yaşanan Kara Veba (Black Death) yüzünden 75-125 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. Bu salgın sonuçları ve etkileriyle Avrupa'nın en büyük salgını olarak kabul edilmektedir.

Büyük kitleleri etkileyen ve bazılarının da yüksek ölüm oranlarıyla seyrettiği bu salgınların birçoğunun ortak noktası, hastalık kaynağının hayvanlardan insanlara geçen zoonotik patojen etkenler olmasıdır (Koçer, 2020).

İnsan sağlığı ile hayvan sağlığı arasında bir ilişki olduğu Alman asıllı patolog bir tıp doktoru olan Rudolf Virchow tarafından dikkat çekilmiş ve “zoonoz” terimi 1880'de ilk kez bu araştırmacı tarafından ortaya atılmıştır (Schultz, M. Rudolf Virchow. 2008). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1959 yılında “zoonozların omurgalı hayvanlar ve insanlar arasında doğal yolla bulaşan hastalıklar ve enfeksiyonlar olduğunu” belirtmiştir (Venkatesan, G. ve ark, 2010).

İnsan nüfusu gün geçtikçe artmakta ve yeni coğrafi bölgelere doğru yayılma eğilimi göstermektedir. Bunun doğal bir sonucu olarak birçok insan hem evcil hem de vahşi hayvanlarla yakın temasta bulunmak zorunda kalmaktadır. İnsanların, hayvanların ve hayvansal ürünlerin hareketi; uluslararası seyahat ve ticarete bağlı olarak gittikçe artmaktadır. Sonuç olarak, hastalıklar sınırları aşarak dünya çapında

hızla yayılabilmektedir. Küreselleşen dünyada meydana gelen bu değişimler, hayvanlar ve insanlar arasında mevcut ve endemik hastalıklarla yeni veya yeniden ortaya çıkan (reemerging) zoonotik hastalıkların yayılmasına yol açmaktadır (CDC, 2018).

İnsan enfeksiyon hastalıklarının %90'ından fazlası zoonoz kökenlidir ve birçoğu zoonoz karakterini kaybederek insan hastalığı haline gelmiştir (kızamık, boğmaca, difteri, grip). Yapılan araştırmalarda dünya üzerinde her yıl 2 milyar vaka yaşandığı ve 2.7 milyon insanın zoonotik hastalıklardan öldüğü tahmin edilmektedir (ProMed, 2020).

Yeni oluşan patojenlerin (Ebola, Batı Nil, Covid 19, kuş gribi, domuz gribi) yüzde 75'i hayvanlardan insanlara geçmektedir. Gıda kaynaklı hastalıkların yüzde 90'dan fazlası hayvansal gıdalardan kaynaklanmaktadır. Her yıl ortaya çıkan beş yeni insan hastalığının 3'ü hayvan orijinlidir. Zoonotik hastalıklar grubunda yer alan etkenlerin yüzde 80'i de potansiyel biyoterör etkenleri arasında bulunmaktadır. Örneğin, köpeklerle 65, koyun ve keçilerle 46, domuzlarla 42, atlarla 35 ve kümes hayvanlarıyla 26 ortak enfeksiyon hastalığını paylaşmaktayız(CDC (Centers of Diseases Control and Prevention), 2020).Son yüz yılda insanlarda enfeksiyona yol açabilen 87 yeni mikroorganizma bulunmuştur. Bu mikroorganizmaların 61'i Virus, 11'i bakteri, 9'u mantar, 5'i Parazit (3'ü mikroparazit, 2'si barsak paraziti) ve geri kalan 1'i de prion şeklindedir(OIE (World Organisation for Animal Health), 2020).

Bu virüslerin 25'i yeni olup viral kanamalı ateş etkenidir. Bunlar aniden gelişen ateşli ve kanamalı, ciddi komplikasyonlar veya ölümlerle seyreden hastalıklardır. Yeni görülen salgınlarda, virüslerin ağırlığı ile konak sayısı ve çoklu konak özelliği de artmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda, yarasa, maymun gibi yaban hayvanları geçişli enfeksiyonların da artışı belirtilmektedir (Zhou, P. ve ark, 2020; Wang, L.F ve ark, 2018).

Kısaca zoonozlar, insanlar ve diğer omurgalı hayvanlar arasında nakledilebilen enfeksiyonlardır. İnsanlar genellikle tesadüfi konaktır. Doğal konakçı hayvanlardır. Viral zoonozlar, insanlara direkt (ısıırma, kontakt, sindirim ve solunum) ya da kan emici (insect)vektörlerle (sivrisinek, kene) ile bulaşır.(Tablo 1,2).

Tablo.1 Direkt Bulaşan Viral Zoonozlar (OIE World Organisation for Animal Health), 2020f).

Etken Virus	Ara Konak	Bulaşma şekli
Hanta viruslar	Kemirgen	Contact(Temas yoluyla)
Kuduz	Carnivor(Kedi, köpek,kurt..)	Isırma
Ebola	Maymun	Contact, enjeksiyon
Influenza	Kanathlılar, domuz, at	Solunum
Sars, Mers	Kemirgen, deve	Solunum
Nipah virus	Memeliler	Solunum
Rota ve Noro virüs	Memeliler	Fekal,oral

Tablo.2 Kan Emici Vektörlerle Bulaşan Viral Zoonozlar (OIE World Organisation for Animal Health), 2020f)

Etken Virus	Konak	Bulaşma şekli
At ensefalit virüsleri-	Memeliler	Kanathlı sinekler (insect) kan yoluyla
Batı Nil Virusu	Memeliler	Sinekler (insect) kan yoluyla
Yellow fever virusu	İnsan,maymun	Kanathlı sinekler (insect) kan yoluyla
Louping ill virüsü	Memeliler	Keneler(Kan yoluyla)
Zikavirus	İnsan,maymun	Sinekler (insect) kan yoluyla
Kongo Kanamalı Ateşi	Memeliler	Keneler(Kan yoluyla)

2. CORONAVİRUSLAR VE GENEL ÖZELLİKLERİ

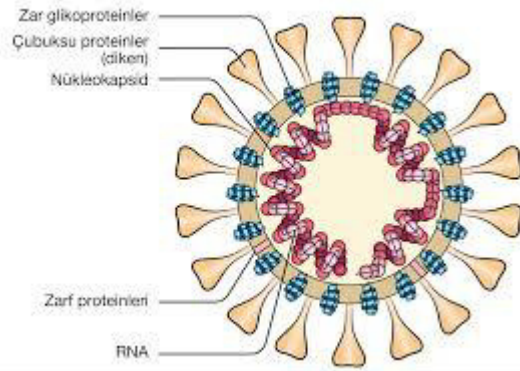
Bu hastalık etkenleri genellikle küçük, tek iplikçikli, lipid zarflı RNA virüsleridir. Bunlardan bugün yaşadığımız pandemi etkeni Covid-19 virusu da (Şekil.1) Coronavirusl (Koronavirüs) olup, Coronaviridae ailesi içinde bulunur.

Coronavirüsler, ilk olarak tavuklarda tespit edildikleri 1930'lu yıllardan (Weiner, 1987) günümüze kadar bir asıra yakın geçmişi olan geniş bir virus ailesi olarak karşımıza çıkmaktadırlar. İnsan, memeli ve kuş türünü enfekte eden birçok viral etkeni içerisinde barındırmakta, bu organizmalarda solunum, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi hastalıklarına neden olmaktadır (Perlman, S ve Netland, J, 2009).

Coronavirus virionları zarf ve sarmal bir kapside sahip olup tek zincirli, pozitif anlamlı bir RNA genomu içerirler. Tüm RNA virüsleri

arasında nispeten büyük olan genomlarının uzunluğu 27-32 kilobase (kb) arasında değişir.

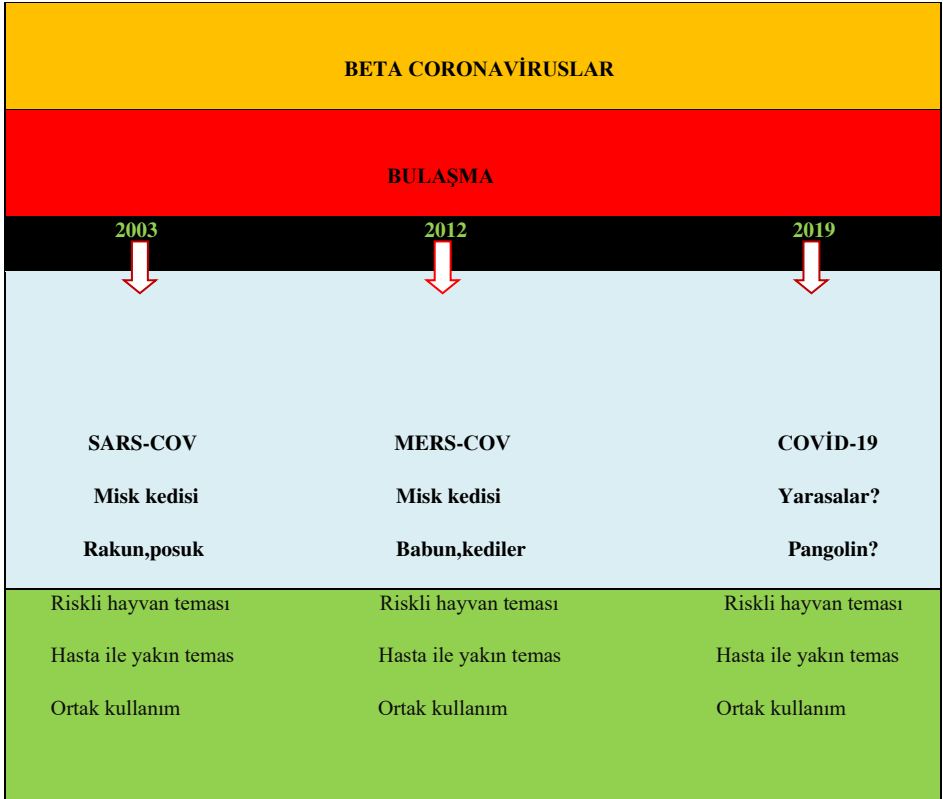
Zarf üzerinde yer alan çıkıntılar virionlara taç benzeri bir şekil verdiği için (Latince'de “corona=taç”) dolayı “coronavirus” olarak adlandırılmışlardır (Maier ve ark, 2015).



Şekil.1 Corona virus yapısı (ICTV International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020).

Bu virusların genetik materyalinin yapısı, nokta mutasyon birikimi ve rekombinasyon kabiliyeti açısından istisnai bir karakter sergilemektedir. Bu genetik varyasyona bağlı olarak virulans düzeyi sürekli olarak değişmekte, organ tropizmi ve konakçı çeşitliliği açısından genetik varyasyonlar farklı viral suşların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Decaro ve ark, 2020). Coronidovirineae alt dizini içerisinde sınıflandırılan Coronaviruslar, Orthocoronavirinae alt ailesi içerisinde Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus olmak üzere 4 cinsi kapsamaktadır (Cui ve Shi, 2019). Alfa ve betacoronavirusların içerisinde insan ve hayvanları enfekte eden etkenler mevcutken, gamma ve deltacoronaviruslar

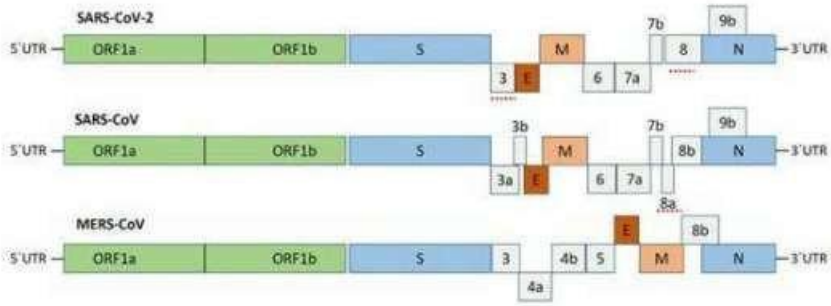
içerisinde genellikle kuşları etkileyen suşlar yer almaktadır. SARS CoV-2 enfeksiyonundan önce alfacoronavirüslerden 229E, NL63; betacoronavirüslerden HKU1, OC43, SARS-CoV ve MERS-CoV virüsleriyle birlikte insanlarda enfeksiyonlara neden olmaktadır (ICTV, (2020). Özellikle betacoronavirüsler SARS-CoV-2, MERS-CoV ve SARS-CoV gibi insanlara karşı en yüksek patojenite gösteren virüsleri içerisinde barındırmalarından dolayı en önemli grup olarak göze çarpmaktadır (Fehr ve Perlman, 2015). Betacoronavirüslerin son yıllarda yapmış oldukları pandemiler aşağıda gösterilmiştir(Şekil 2).



Şekil.2.Betacoronavirüslerin neden olduğu salgınlar(ProMed, 2020a).

Bağlandıkları reseptörler göre coronaviruslar arasında farklılıklar olmasına rağmen SARS-CoV-2 virusu da daha önce pandemiye neden olan SARS-CoV gibi ACE2 (anjiyotensin dönüştürücü enzim 2) adı verilen reseptörü kullanır. İnsanlar ve hayvanlarda ACE2'nin sekans analizleri üzerine yapılan son çalışmaların SARS-CoV-2'nin türler arası reseptör kullanımının anlaşılmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir (Li ve Zhang, 2020).

SARS-CoV-2'nin konakçısı tam olarak bilinmemekle birlikte en son yapılan çalışmalar genom diziliminin yarasalarda tespit edilen edilen SARS benzeri coronaviruslarla (bat-SL-CoVZC45, bat-SL-CoVZXC21 ve bat-CoV-RaTG13) yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Lu H ve ark, 2020; Li ve ark, 2020; Li ve ark, 2020). Filogenetik analizler SARS-CoV-2'nin genetik olarak SARS-CoV ve MERS-CoV'dan farklı olduğunu göstermektedir(Şekil 3).Filogenetik analizler SARS-CoV-2'nin genetik olarak SARS-CoV ve MERS-CoV'dan antijenik olarak farklı olduğunu ortaya koymaktadır(Şekil 3). Bununla birlikte, SARS-CoV2'de 8a proteininin olmaması, 8b ve 3c proteinlerine ait aminoasit sayılarındaki değişimleri de içine alan bazı anahtar bölgelerdeki aminoasit değişikliklerine rağmen reseptör bağlanma bölgelerinin benzerlik gösterdiği bulunmuştur ((Lu H ve ark, 2020).



Şekil 3. Betacoronavirus genomunun yapısı (Shereen ve ark, 2020).

(İnsanlara ait betacoronavirusların (SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV) genomu sırasıyla 5' translate edilmeyen bölge (5'- UTR), replikasyon için yapısal olmayan proteinleri (nsp) kodlayan ORF1a / b (yeşil); yapısal proteinleri kodlayan spike/S (mavi), zarf/E (kahverengi), transmembran/M (pembe) ve nükleokapsid/N (mavi); aksesuar proteinler orf 3, 6, 7a, 7b, 8 ve 9b vs son olarak 3' translate edilmeyen bölge (3'-UTR)'den oluşmaktadır. Kırmızı ile altı çizilen bölgeler SARS-CoV-2 ve SARS-CoV arasında önemli varyasyon gösteren proteinleri kodlar (Shereen ve ark, 2020).

Buna karşılık, primer proteaz geninin, SARS-CoV-2 ve SARS-CoV virüsleri arasında %96 gibi yüksek bir oranda korunduğu belirlenmiştir (Provincial ve ark, 2020). Bazı araştırmacılar, o dönem içerisinde balık ve kabuklu deniz hayvanları ile beraber kirpi, porsuk, yılan, kuş ve kaplumbağalar dahil olmak üzere çeşitli canlı vahşi hayvanların salgın başlamadan önce piyasada satışa sunulduğunu ancak yarasa satışının olmadığı bilgisini paylaşmışlardır (Hasöksüz ve ark, 2020; Ji ve ark, 2020; Lu H ve ark, 2020).

2.1. Betacoronaviruslarda, konakçı ve arakonakçılar.

SARS- CoV ile MERS-CoV'un yarasa kaynaklı olduğu bilinmekte iken yeni ortaya çıkan SARS-CoV-2'nin kökeni konusunda tartışmalar halen olduğu devam etmektedir (Forni ve ark, 2016). Araştırmalar, SARS-CoV enfeksiyonunun arakonakçısı olduğu belirlenen misk (civet) kedilerinde tespit edilen SARS-CoV benzeri suşların,

yarasalardan (horseshoe bat) bulaştığını göstermektedir (Lau ve ark, 2005; Hu ve ark, 2017). Bu virusların filogenetik olarak Çin, Avrupa, Güneydoğu Asya ve Afrika yarasalarındaki SARS-CoV ile ilişkili olduğu bulunmuştur

İnsanlardan izole edilen SARS-CoV suşlarının genom sekanslarının yarasalara ait coronaviruslara oldukça benzer olduğu ortaya konulmuştur (Song ve ark,2005). Bununla birlikte bağlanma proteinini kodlayan S geni, füzyon proteinini kodlayan ORF3 ve replikasyon için zorunlu olmayan proteinleri kodlayan ORF8 gen dizileri arasında bazı varyasyonlar bulunmuştur (Cui ve ark, 2019; Hu ve ark, 2017; Li ve ark, 2006). Develerden elde edilen farklı MERS-CoV suşlarının, S, ORF4b ve ORF3 genomik bölgeleri arasındaki bazı varyasyonlar dışında insanlardan izole edilenlere benzer olduğu bulunmuştur (Chu ve ark, 2018).

Ayrıca, genom dizilemesine dayalı çalışmalar, insanlardan elde edilen MERS-CoV suşlarının filogenetik olarak yarasalardan kaynaklandığını ortaya koymuştur. Suşların, S proteinleri hariç aynı genomik ve protein yapılarına sahip olduğu belirtilmiştir (Lau ve ark, 2013) Ayrıca, orflab ve S'yi kodlayan genlerin rekombinasyon analizi, MERS-CoV'nin, develer ve yarasalardaki coronaviruslar arasındaki genetik alışverişten kaynaklandığını ortaya koymuştur (Chu ve ark, 2018; Lau ve ark, 2018).

Son yirmi yıl içerisinde yukarıda bahsedilen coronavirus enfeksiyonları da dahil olmak üzere yeni ortaya çıkan ve en ölümcül zoonotik virusların yarasa kaynaklı olduğu dikkat çekmektedir. Birçok

çalışma yarasaların virusların doğal rezervuarı olma ve hayvan türü başına çok farklı virusları bir arada barındırabilme kabiliyetleri konusunda istisnai memeliler olduklarını ortaya koymuştur. Bu tespitlerin altında yatan biyolojik mekanizmalar üzerine son yıllarda birçok araştırma yapılmakla birlikte önümüzdeki yıllarda da yarasa kaynaklı virusların sebep olduğu salgınlara tanık olacağımıza kesin gözüyle bakılmaktadır (Zhou ve ark, 2020; Wang ve Anderson, 2019). Ayrıca doğanın dengesinin insanlık tarafından bozulmasının bir neticesi olarak yarasalarla birlikte birçok farklı vahşi hayvanlara temas ihtimalinin kaçınılmaz olacağı açıktır.

2.2. Covid-19'da hastalık belirtileri.

İnsanlarda Coronavirus'un (koronavirüs) neden olduğu hastalık spektrumu, basit soğuk algınlığından ağır akut solunum sendromuna (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) kadar değişkenlik gösterebilmektedir. İnsan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde respiratuar, enterik, hepatik, nefrotik ve nörolojik tutulumlarla seyreden klinik tablolara neden olabilmektedir.

SARS-CoV-2'nin ölüm oranı SARS-Cov ve MERS-Cov'dan daha düşük olmasına rağmen 2 haftaya kadar uzayabilen uzun kuluçka süresi, SARS-CoV-2'nin bulaşma riskini artırır ve yayılmasını kolaylaştırır (Wu Z, 2020).

COVID-19 esas olarak kuru öksürük, nefes darlığı ve ateşle seyreden gizemli bir solunum yolu hastalığı ve sistemik bir sendromdur. Bazı

hastaların bireysel özelliklerine bağlı olarak da yoğun bakım özel bir tedavi gerektiren bir hastalıktır (Xu Z ve ark, 2020).

2.3. Covid-19 hastalığında biyokimya laboratuvarının önemi.

Gerek enfeksiyon hastalıklarında ve gerekse malignitelere, hastalığın tanısı ve prognozunu zamanında ve en doğru şekilde tahmin etmek için birçok biyobelirteçleri bir arada kullanan bütün tıbbi laboratuvar dallarının rolü, her açıdan çok önemlidir.

Bu temel tıp bilim dalı, hasta takibi ve en önemlisi terapötik izlemedeki etkinliği yönünden de çok değerlidir. (Lippi ve Plebani, 2020). Temel laboratuvar bilim dallarından biri olan biyokimya laboratuvarı ise Covid-19 hastalığında, virüsün kalp, karaciğer ve böbrekler gibi birçok hayati organ üzerindeki bozucu etkilerini gösteren rutin biyokimyasal testleri çalışmakta, vermiş olduğu analiz sonuçlarıyla da klinisyenlere, organ fonksiyonlarını değerlendirmede yardımcı olmaktadır (Jian, 2020).

Genel olarak Covid-19 hastaları için istenen temel rutin testler, tam kan sayımı (CBC), koagülasyon testleri (PT, APTT ve D-dimer) ve inflamasyonla ilgili test parametreleri (ESR, CRP, ferritin ve prokalsitonin) olup ayrıca rutin biyokimya testleri de dahil olmak üzere hemen hepsi biyokimya laboratuvarlarında çalışılmaktadır. Covid-19 hastalarında anormal değişim gösteren birçok biyokimyasal parametre ile ilgili olarak pek çok araştırma yapılmıştır. Biz de hastanemizde tedavi gören Covid-19'lu hastaların değişim gösteren test sonuçlarını retrospektif olarak inceleyen bir araştırma yaptık.

3. COVID-19 HASTALARINDA DEĞİŞEN BİYOKİMYA TESTLERİNİN ANLAM VE ÖNEMİNİ İNCELEME.

3.1.Yöntem

S.B.Ü İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma hastanesine , 2020 Mart ve 2020 Haziran tarihleri arasında başvuran, yapılan tetkikler sonucunda Covid-19 tanısı almış, Covid-19 servis ve yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören ve tıbbi biyokimya laboratuvarında testleri yapılmış 250 hastanın, açlık kan glukozu, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH), serum reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), ferritin, albümin, d-dimer, fibrinojen ve INR (International Normalized Ratio) gibi rutin biyokimya ve koagulasyon test sonuçları, retrospektif olarak incelendi.

Yaptığımız çalışmada, 91'i kadın, 159'u erkek olmak üzere toplam 250 hasta bulunuyordu. Bu hastalara ait testler, kadın ve erkek iki ayrı grup altında incelendi. Rutin biyokimyada analiz edilen açlık kan glukozu, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH), serum reaktif protein (CRP) ve albümin testleri AU-2700 (Beckman Coulter Diagnostics, USA) biyokimya otoanalizör cihazında spektrofotometrik metodla, ferritin testi ise , UniCel DxI 800 (Beckman Coulter Diagnostics, USA) immunoassay cihazında kemiluminesans metodla çalışıldı. D-dimer, fibrinojen ve INR gibi koagulasyon testleri ACL TOP 700 (Beckman Coulter Diagnostics, USA) cihazında, prokalsitonin testi de laboratuvarımızdaki AQT 90 FLEX

immunoassay cihazında (Radiometer Copenhagen, Denmark) çalışılmıştır.

İstatistiksel Analizler için IBM SPPP 25 istatistik programı kullanıldı. Verilerimiz, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testi sonuçlarına göre normal dağılım göstermediğinden, Nonparametrik testlerin kullanılmasına karar verildi. Normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grubun karşılaştırılması için Nonparametric Mann-Whitney U testi, iki değişken arasındaki korelasyonların hesaplanması için ise Nonparametric Spearman korelasyon testi kullanıldı.

3.2. Bulgular

Araştırmamızda test sonuçlarını incelediğimiz 250 hastanın 91'i kadın (%36,4), geriye kalan 159'u erkekti (%63,6). Kadın hasta grubunda (Grup A) yaş ortalaması, $60,8 \pm 14,8$, erkek hasta grubundaki (Grup B) yaş ortalaması ise $60 \pm 15,2$ olup birbirine çok yakındır (Tablo 3). AST, LDH, Üre, CRP, PCT, Ferritin, D-dimer, Fibrinojen, APTT ve INR (International Normalized Ratio) testlerine ait ortalamaların, erkek hastalarda kadın hasta grubuna (Grup A) göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 3). ALT ve açlık glukozu gibi testlere ait ortalamalar ise kadın grubunda (Grup A) daha yüksek çıkmıştır.

Tablo.3 Covid - 19 hastalarının demografik verileri ve test parametreleri.

Değişkenler	Kadın Hasta Grubu		Erkek Hasta Grubu		P
	n =91 (%36,4)		n=159(%63,6)		
Yaş	60,8±14,8	59(26-95)	60±15,2	61(22-91)	>0,05
Glukoz (mg/dl)	154.7 ± 80,7	129,5(48-460)	139 ± 68,7	113(69-390)	>0,05
Üre (mg/dl)	50.1 ± 46.3	34.5(14 -290)	62,5 ±59,6	47(15-82)	>0,05
Crea(mg/dl)	1,3 ± 1,0	1,0(0,6- 6,5)	1,5± 1,4	1,1(0,7 -9,2)	>0,05
ALT (U/ml)	64.9 ± 138,2	32,5(9 – 982)	61,4 ± 51,7	42(3 -246)	>0,05
AST(U/L)	53,2 ± 69,2	38(10- 437)	57,6 ± 49,4	41 (7 – 334)	>0,05
LDH(U/L)	273 ± 94,5	256(136-689)	275,7±77,4	262(165-547)	>0,05
Albumin(gr/dl)	3,2 ± 0,4	3,1(2,4- 4,0)	3,0 ± 0,3	3,1(2 - 4,0)	>0,05
CRP(mg/L)	94 ± 93,0	65,5(3,7– 40,7)	94,7±69,3	89,1(1,2-350)	>0,05
PCT(ng/ml)	0,5 ± 0,9	0,2(0,1 -3,1)	0,98±2,52	0,17(0,12-12,7)	>0,05
Ferritin(ng/ml)	522,8 ± 491,8	348,9(13,6-602)	645,2±413,2	581,4(18,1-1509)	<0,05*
D-dimer(ug/ml)	1151,9±1506,2	565,5(24,8-458)	249,1±1757,8	638(90-10991)	>0,05
Fibrinojen(mg/dl)	525,3±173,6	495(245-953)	597,6±189,5	596(186-993)	<0,05*
APTT(sn)	26,9±4,8	26,8(11,8-36,1)	28,1±4,8	28,6(16,6-41,2)	>0,05
INR	1,15±0,16	1,10(0,95-1,76)	1,21±0,14	1,20(0,95-2,03)	<0,005*
Values are given as n (%), mean ± SD or median (min-max).					

Hastaların tümünde alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yüksek olan hasta oranı yaklaşık %43, aspartat aminotransferaz (AST) oranı yüksek olan hasta oranı ise %49.3 bulunmuştur. Yine bütün hastaların %33'nün laktat dehidrojenaz (LDH) enzimleri yüksektir. Covid-19'lu hastaların albümin test ortalamalarına baktığımızda kadın hasta grubunda (Grup A) $3,2 \pm 0,4$ gr/dl, erkek hasta grubunda (Grup B) $3,0 \pm 0,3$ gr/dl olup erkek hastalarda daha düşüktür (Tablo 3).

Serum reaktif protein (CRP) düzeyleri kadın hasta grubunda ortalama $94 \pm 93,0$ mg/L, erkek hasta grubunda ise $94,7 \pm 69,3$ mg/L olup kadınlara göre biraz yüksektir.

Prokalsitonin düzeyleri ise kadınlarda ortalama $0,5 \pm 0,9$, erkeklerde yine daha yüksek olup $0,98 \pm 2,52$ ng/ml bulundu. Serum ferritin düzeyi ise kadınlarda ortalama $522,8 \pm 491,8$ ng/ml iken erkeklerde ise $645,2 \pm 413,2$ ng/ml düzeyinde olup, erkek hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Tüm hastaların %15'inde serum ferritin düzeyleri 1000 ng/ml'den daha yüksektir.

Hastaların koagülasyon test sonuçları baktığımızda D-dimer ve INR (Internationel Normalized Ratio) test ortalamalarının her iki grupta da yüksek olduğunu görmekteyiz. Covid-19'lu kadın ve erkek tüm hastaların %33'nün D-dimer düzeyleri, 1000 ug/ml'nin üzerindedir.

Kadın hastalarda (Grup A) D-dimer ortalaması $1151,9 \pm 1506,2$ ug/ml, erkek hastalarda (Grup B) ise $1249,1 \pm 1757,8$ ug/ml olup erkek hastalarda daha yüksektir (Tablo 3). INR ve APTT test ortalamaları da kadın hastalarda yaklaşık $1,15 \pm 0,16$ ve $26,9 \pm 4,8$ sn) bulunurken erkek hastalarda $1,21 \pm 0,14$ ve $28,1 \pm 4,8$ sn' dir. Erkek hastalarda aynı şekilde kadın hastalara göre INR ve APTT düzeylerinin yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 3).

Bütün hastalarda testler arasındaki korelasyonlar, Nonparametric Spearman korelasyon testi ile incelendi. Bazı testler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulundu (Tablo 4, 5, 6, 7, 8). Covid 19 tedavisi gören bütün hastalarda, yaş ile üre, ALT ve albümin

düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar bulundu (sırasıyla; $r=0,37$; $p<0,001$, $r=-0,16$; $P<0,05$, $r=-0,37$; $p<0,001$)(Tablo 4).

Tablo 4. Yaş ile Diğer Test Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar ve Anlamlılık Düzeyleri

AGE	r ^a	P
URE	0,37	0,000 (<0,001) ^x
ALT	-0,16	0,039 (<0,05) ^x
ALBUMIN	-0,37	0,000 (<0,001) ^x
Correlations is significant (p<0,05) ^x , ^a Spearman rho correlation coefficient.		

Ayrıca üre ile ALT, AST, albümin ve ferritin testleri arasında da anlamlı korelasyonlar olduğu görüldü (sırasıyla; $r=0,23$; $P<0,005$, $r=0,16$; $p<0,05$, $r=0,31$; $p<0,005$, $r=0,38$; $p<0,001$)(Tablo 5).

Tablo 5. Üre ile Diğer Testler Arasındaki Korelasyonlar ve Anlamlılık Düzeyleri.

UREA	r ^a	P
ALT	0,23	0,003 (<0,005) ^x
AST	0,16	0,044 (<0,05) ^x
ALBUMIN	0,31	0,002 (<0,005) ^x
FERRİTİN	0,38	0,000(<0,001) ^x
Correlations is significant (p<0,05) ^x , ^a Spearman rho correlation coefficient.		

LDH ile ALT, AST, D-dimer ve ferritin test düzeyleri arasındaki korelasyonlar da istatistiksel yönden anlamlıydı (sırasıyla; $r=0,38$; $p<0,001$; $r=0,45$; $p<0,001$, $r=0,17$; $p<0,05$, $r=0,33$; $p<0,001$)(Tablo 6).

Tablo 6. LDH ile Diğer Testler Arasındaki Korelasyonlar ve Anlamlılık Düzeyleri.

LDH	r ^a	P
ALT	0,38	0,000 (<0,001)*
AST	0,45	0,000 (<0,001)*
D-DİMER	0,17	0,041 (<0,05)*
FERRİTİN	0,33	0,000(<0,001)*
Correlations is significant (p<0,05)*, ^a Spearman rho correlation coefficient.		

CRP (serum reaktif protein) ile PCT (prokalsitonin), fibrinojen, D-dimer, ferritin ve INR ((international normalized ratio) testleri arasındaki korelasyonlar da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Sırasıyla;r=0,47; p<0,001, r=0,54; p<0,001; r=0,22; p<0,005, r=0,40;p<0,001; r=0,41;p<0,001)(Tablo 7).

Tablo 7. LDH ile Diğer Testler Arasındaki Korelasyonlar ve Anlamlılık Düzeyleri.

CRP	r ^a	P
PCT	0,47	0,000 (<0,001)*
FİBRİNOJEN	0,54	0,000 (<0,001)*
D-DİMER	0,22	0,004 (<0,005)*
FERRİTİN	0,40	0,000(<0,001)*
INR	0,41	0,000(<0,001)*
Correlations is significant (p<0,05)*, ^a Spearman rho correlation coefficient.		

Son olarak ferritin düzeyleri ile kreatinin, fibrinojen, INR ve albümin gibi testler arasındaki korelasyonlar da istatistiksel olarak anlamlıdır

(Sırasıyla; $r=0,29$; $p<0,001$, $r=0,18$; $p<0,05$; $r=0,25$; $p<0,005$; $r= -0,23$; $p<0,05$) (Tablo 8).

Kadın (Grup A) ve erkek (Grup B) hasta gruplarına ait ALT, AST, LDH, CRP, PCT, D-dimer, Albumin, Ferritin, Fibrinojen, APTT ve INR test sonuçları, Nonparametric Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Nonparametric Mann-Whitney U testi sonucuna göre, kadın ve erkek hasta grupları (Grup A ve Grup B) arasında INR, Fibrinojen ve Ferritin testleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir (Sırasıyla; $p<0,005$, $p<0,05$ ve $p <0,05$).

Tablo 8.Ferritin ile Diğer Testler Arasındaki Korelasyonlar ve Anlamlılık Düzeyleri.

FERRİTİN	r ^a	P
CREA	0,29	0,000 (<0,001)*
FİBRİNOJEN	0,18	0,03(<0,05)*
INR	0,25	0,003(<0,005)*
ALBUMİN	-0,23	0,029(<0,05)*
Correlations is significant ($p<0,05$)*, ^a Spearman rho correlation coefficient.		

Diğer testlere baktığımızda ise kadın ve erkek hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmektedir($p>0,05$).

3.3. Tartışma

Daha önce de söylendiği gibi hastalığın tanısında, tedavisinde ve prognozunun belirlenmesinde tıbbi laboratuvarlar her açıdan çok

önemli bir katkı sağlamaktadır. Covid-19 virusu kalp, karaciğer ve böbrekler gibi birçok hayati organı ciddi şekilde bozmakta ve zarar vermektedir. Neticede akciğer, böbrek ve karaciğer gibi önemli birçok organdaki fonksiyon kaybına bağlı olarak hastaların prognozu giderek kötüleşmektedir. Bu yüzden hayati organların fonksiyonlarını ve genel durumlarını gösteren rutin biyokimyasal testlerin analizi ayrı bir önem kazanmaktadır. Çünkü bu test sonuçları klinisyenlere, hastaların genel durumlarını değerlendirmelerinde çok yardımcı olmaktadır (Wang T ve ark, 2020).

Laboratuvar testlerinin Covi19'lu hastalardaki tanısal önemi, sadece basit hemogram testi ile sınırlı değildir. Örneğin bu hastalarda yükselmiş INR ve D-dimer test sonuçları da daha kötü bir prognozun göstergesi olabilir (Huang C. ve ark, 2019; Jian-ya G, 2020).

Tang ve ark. Hayatını kaybeden Covid-19 hastalarında, yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIC) bozukluğunun olduğunu bildirmişlerdir (Jian-ya G, 2020). Araştırma sonucumuza göre aynı şekilde dissemine intravasküler pıhtılaşma bozukluğunun (DIC) en önemli biyobelirteci olan D- dimer düzeyleri, kadın hastalarda ortalama, $1151,9 \pm 1506,2$ ug/L, erkek hastalarda ise $1249,1 \pm 1757,8$ ug/L olarak tüm hastalarda yüksek bulunmuştur. Ayrıca D-dimer test sonuçları, kadın ve erkek tüm hastaların %33'ünde 1000 ug/L'nin üzerindedir. Erkek ve kadın hasta grupları arasında D-dimer testi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Öte yandan Zhang ve arkadaşları, durumu ağır olan 140 Covid-19'lu hastada, yüksek prokalsitonin ve CRP seviyelerinin yanı sıra artan D-

dimer seviyelerinin, durumu ciddi olan COVID-19 vakalarını etkili bir şekilde ayırt etmede yardımcı olabileceğini bildirdiler (Zhang J. ve ark, 2020). Araştırmamızda, Covid-19 'lu hastalarda önemli bir inflamasyon göstergesi olan CRP (serum reaktif protein) ile D-dimer düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulduk($p<0,005$) (Tablo 8). Yani şiddetlenen enfeksiyon ile birlikte hasta serumunda artan CRP düzeyleri ile D-dimer düzeyleri de yükselmektedir. Çalışmamız bu yönüyle Zhang ve arkadaşlarının araştırma sonucuyla uyumludur.

Atieh ve ark. 19 makale ve 2988 hastayı içeren bir meta analiz çalışmasında, Covid-19 hastalığının tanı ve prognozunda patolojik ve anormal olan laboratuvar bulgularını incelediler. Sonuç olarak hastalarda Prokalsitonin ve CRP düzeyleri ile INR ve D-dimer test sonuçlarının birlikte analiz edilmesinin hastalığın prognozunu tahmin etmede çok yararlı olabileceğini belirtmişlerdir (Atieh S. ve ark, 2020). Kadın ve erkek 250 hastanın CRP ile PCT, Fibrinojen, Ferritin ve INR test düzeyleri arasında bulduğumuz korelasyonlar yapılan bu meta analiz çalışmasını desteklemektedir (Tablo 8). Ayrıca, erkek hasta grubunda (Grup B) Fibrinojen ve INR test düzeyleri kadın hasta grubuna göre (Grup A) daha yüksek olmakla beraber, iki grup arasında Fibrinojen, Ferritin ve INR testleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Sırasıyla; $p<0,05$, $p<0,05$ ve $p<0,005$) Tablo 3).

Zhou ve arkadaşlarını yaptıkları ayrı bir çalışmada, IL-6 ve serum ferritin seviyelerinin hastalığın kötüleşmesine bağlı olarak hızla yükseldiğini ifade etmişlerdir (Zhou ve ark, 2020). Özellikle hiperferritinemiye bağlı olarak makrofajların aktive olduğunu bunun da proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu arttırdığını ve sonuç olarak bu sürecin organ hasarından sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (Zhou ve ark, 2020). Araştırmamızda Covid-19' lu tüm hastaların serum LDH test düzeyleri ile Ferritin düzeyleri arasında bulduğumuz korelasyon ($r=0,33$; $p<0,001$) bizi de aynı sonuca götürmektedir (Tablo 6). Ayrıca hastalarda ferritin düzeyleri ile kreatinin, fibrinojen, INR ve albümin gibi testleri arasında da korelasyonlar (Sırasıyla; $r=0,29$; $p<0,001$, $r=0,18$; $p<0,05$; $r=0,25$; $p<0,005$; $r= -0,23$; $p<0,05$) (Tablo 9) bulunmuştur (Tablo 8).

Zhang ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada, Covid-19'lu hastaların %14-53'ünde, hastalığın karaciğer üzerindeki etkilerine bağlı olarak hastalığın progresyonu sırasında ALT ve AST düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir. Araştırmamızda, hastaların %43'ünde ALT düzeylerinin yükseldiğini, AST düzeylerinin ise hastaların %49,3'ünde yükseldiğini gördük (Tablo 3).

Huang ve arkadaşları (Huang ve ark, 2020) ise yapmış oldukları ayrı bir çalışmada, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde hastalardaki LDH, ALT ve total bilirubin artışı ile azalan albümin düzeylerine dikkat edilmesi gerektiğini bildirdiler. Araştırmamızda, bütün hastalarda LDH, ALT ve AST düzeylerinin yüksek, albümin düzeylerinin ise düşük olduğu görüldü.

Bu araştırmayı yaparken amacımız, Covid-19 hastalığında biyokimya testleri ile hastalığın prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmaktı. Ayrıca hastalığı, kadın ve erkek hastalara göre biyokimya testleri üzerindeki etkisini ayrı ayrı incelemekti.

Hastanemizde tedavi gören erkek hasta sayısının kadınlara göre yaklaşık 2,5 kat daha fazla olduğu görüldü. D-dimer, INR, Fibrinojen ve Ferritin test düzeyi ortalamaları, erkek hasta grubunda daha yüksekti (Tablo 4). Kadın ve erkek grupları arasında, INR ($p<0,005$), Fibrinojen ($p<0,05$) ve Ferritin ($p<0,05$) testleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu sonuçlar bize erkek hastaların enfeksiyonu daha ağır geçirdiklerini göstermektedir.

Huang ve arkadaşlarının göre, hastalık şiddetinin belirlenmesindeki faktörlerden biri de hasta serumunda albümin düşüklüğüdür. Özellikle yaşlı hastalarda serum üre düzeylerinin yükseldiğini ve albümin düzeylerinin ise azaldığını gördük.

3.4. Sonuç

Yapmış olduğumuz araştırmanın kısıtlı bir retrospektif bir çalışma olması, sonuçlarını incelediğimiz hastalarda bazı kronik hastalıkların varlığı, ayrıca enfeksiyonun klinik özelliklerinin asemptomatik hastalardan ölümcül hastalara kadar geniş bir varyasyon göstermesi, Covid-19 hastalığının prognozunu tahmin etmede birtakım zorluklar çıkartmaktadır. Bu yüzden sahada yeni laboratuvar biyobelirteçlerinin tanımlanması ve uygulanması çok faydalı olacaktır.

4. COVID-19 GİBİ ZOONOTİK HASTALIKLARLA MÜCADELEDE YENİ BİR YAKLAŞIM, TEK SAĞLIK SİSTEMİ.

Küreselleşen dünyada meydana gelen değişimler, hayvanlar ve insanlar arasında mevcut ve endemik hastalıklara, yeni veya yeniden ortaya çıkan (reemerging) zoonotik hastalıkların yayılmasına yol açmaktadır .Bütün bu sebeplerden dolayı, bulaşıcı hastalıklara odaklanmış, insan, hayvan ve çevre ilişkileri bağlamında toplum sağlığını ön plana alan, zoonotik hastalıklara yönelik multidisipliner veya disiplinler arası yaklaşımları destekleyen “Tek Sağlık” kavramı tüm dünyada ortak bir strateji olarak kabul görmüştür(Bakırcı, 2018 ; Koçer, 2020; CDC, 2018).

“Tek Sağlık” kavramı yüzyılı aşkın bir süredir bilinen bir fikri savunmakla beraber daha çok 2000'li yılların başlarında önem kazanmıştır. Çünkü günümüzde insan sağlığı ve hayvan sağlığının birbirine çok yakından ilişkili olduğu ve bunun da insan ve hayvanların içinde buldukları ekosistemin korunmasına bağlı olduğu çok daha iyi anlaşılmıştır. Sonuç olarak, özellikle insan-hayvan-ekosistem ara yüzünde kilit rol oynayan birçok meslek ve kuruluşun sinerjik olarak iş birliği içerisinde olması gerekliliği ortaya çıkmıştır (OIE, 2020f).

Tek Sağlık kavramı, dünya hayvan sağlığı örgütü (Office International des Epizooties (OIE) tarafından insan ve hayvan sağlığı (evcil hayvanlar ve yaban hayatı dahil) ve bir bütün olarak ekosistem sağlığı açısından riskleri anlamak için işbirlikçi bir küresel yaklaşım olarak öngörülmekte ve uygulanmaktadır. İnsanlarda ortaya çıkan enfeksiyöz

hastalıkların %60'ının, yeni çıkan (emerging) hastalıkların en az %75'inin, her yıl ortaya çıkan beş hastalıktan üç tanesinin hayvan kaynaklı olması ve biyoterörizm potansiyeli olan patojen etkenlerin % 80'inin zoonotik patojenler olması (OIE, 2020ı), en son yaşadığımız 21. yüzyılın en bulaşıcı pandemisi olarak ortaya çıkan COVID-19 enfeksiyonu, bize bu kavramın ne kadar önemli olduğunu gözler önüne sermektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak yapılan araştırmalar, Covid 19 gibi küreselleşen zoonotik hastalıkların küresel tehlike ve tehdit haline geldiğini, her yıl dünya üzerinde 2 milyar vaka yaşandığını, tahmini olarak 2.7 milyon insanın da zoonotik hastalıklardan öldüğünü bize göstermektedir (OIE, 2020j).

Bununla birlikte her yıl zoonotik hastalıklar nedeniyle insan sağlığı için yapılan harcamalar 43 milyar Euro civarında iken Covid 19 ile birlikte bugün tüm dünya siyasi ve ekonomik çok daha ağır bir bilanço ile karşı karşıyadır.

İnsan sağlığı, gıda güvenliği, sürdürülebilir gıda güvencesi için öncelikle hayvan sağlığını güvence altına almak gerekmektedir. Bunun içinde Tıp ve Veteriner hekim işbirliğinin hem insan hem hayvan hem de çevre sağlığının korunması açısından ne derece önemli olduğu açıkça görülmektedir. Özetle bu iki mesleğin işbirliği, dünyanın sağlıklı olması anlamına gelmektedir.

Tek Sağlık, zoonotik hastalıkların insan, hayvan ve çevre sağlığı ile uluslararası ticaret ve ekonomi üzerine oluşturduğu küresel etkilere bağlı olarak gündeme gelmiştir ve ulusal ve küresel alanda çalışan farklı disiplinlerin insan, hayvan ve çevrenin optimal sağlığı için işbirliği faaliyetlerini kapsamaktadır. ‘Korunma tedaviden daha etkili ve daha ekonomiktir’ sloganı ile yola çıkan bu sistem, hayvanlardan insanlara bulaşabilen ve küresel halk sağlığını tehdit eden bulaşıcı hastalıkların kontrolünde, beşeri hekimler, veteriner hekimler, çevre uzmanları ve diğer sağlık personelinin bir arada çalışmasını sağlayan bir çok mevzuat ve kuralları içermektedir. Ülkemizde ve dünyada en son örneğini gördüğümüz Covid 19 ve ileride karşılaşılabileceğimiz pek çok zoonotik hastalığın önlenmesi için Tek Sağlık’ sistemi bir an önce hayata geçirilmelidir.

KAYNAKÇA

- Atieh S., Davood B., Fatemeh F., Hassan A.(2020).Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. Aug 14;510:475-482.
- Bakırcı, S. (2018). Tek Sağlık: Niçin Önemli?. *Turkiye Klinikleri Journal of Public Health-Special Topics*, (2), 99-105.
- CDC (Centers of Diseases Control and Prevention). (2018). www.cdc.gov/onehealth/basics/index.html. Son Erişim Tarihi:07.05.2020.
- CDC (Centers of Diseases Control and Prevention). (2020).
- Chu, D. K. W., Hui, K. P. Y., Perera, R. A. P. M., Miguel, E., Niemeyer, D., Zhaot, J., Peiris, M. (2018). MERSCoronaviruses from camels in Africa exhibit region-dependent genetic diversity. *Proceedings of the NationalAcademy of Sciences of the United States of America*; 115, 3144 –3149. doi:10.1073/pnas.1718769115.
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*,17, 181– 192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9.
- Decaro, N., Martellaa, V., Saif L. J., & Buonavogliaa, C. (2020). COVID-19 from veterinary medicine and one health perspectives: What animal coronaviruses have taught. *Research in Veterinary Science*, 13, 121-123. doi:10.1016/j.rvsc.
- Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*; 1282, 1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7-1.
- Forni, D., Cagliani, R., Clerici, M., & Sironi, M. (2017). Molecular evolution of human coronavirus genomes.
- Hasöksüz, M., Kılıç, S., & Saraç F. (2020). Coronaviruses and SARS-CoV-2, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50, 549-556, doi:10.3906/sag-2004-127.
- Hu, B., Zeng, L-P., Yang, X-L., Ge, X-Y., Zhang, W., Li, B. ... Shi, Z-L. (2017). Discovery of a rich gene pool of bat SARSrelated coronaviruses provides

- new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoSPathogens*;13:e1006698.doi:10.1371/journal.ppat.1006698.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 395(10223):497–506.
- ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses). (2020).
- Ji, W., Wang, W., Zhao, X., Zai, J., & Li X. (2020). Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 433-440. doi: 10.1002/jmv.25682.
- Jian-ya G.(2020) Clinical characteristics of 51 patients discharged from hospital with COVID-19 in Chongqing, China. medRxiv.
- Koçer, Z. A. (2020). Pandemi Oluşumunda Zoonotik Patojenlerin önemi tubitak 27apr2020_0.pdf.
- Lau, S. K. P., Li, K. S. M., Tsang; A. K. L., Lam, C. S. F., Ahmed, S., Chen, H. ... Yuen, K.Y. (2013). Genetic characterization of Betacoronavirus lineage C viruses in bats reveals marked sequence divergence in the spike protein of pipistrellusbat coronavirus HKU5 in Japanese pipistrelle: implications for the origin of the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Virology*, 87, 8638-8650. doi:10.1128/JVI.01055-13.
- Lau, S. K. P., Woo, P. C. Y., Li, K. S. M., Huang, Y., Tsoi, H W., Wong, B. H. L. Yuen, K. Y. (2005). Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 14040-14045. doi:10.1073/pnas.0506735102.22.
- Lau, S. K. P., Zhang, L., Luk, H. K. H., Xiong, L., Peng, X., Li, K. S. M. ... Woo, P. C. Y. (2018). Receptor usage of a novel bat lineage c betacoronavirus reveals evolution of Middle East respiratory syndrome-related coronavirus spike proteins for human dipeptidyl peptidase 4 binding. *Journal of Infectious Disease*; 218, 197–207.doi:10.1093/infdis/jiy018.
- Li, R., Qiao, S., & Zhang, G. (2020). Analysis of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) from different species sheds somelight on cross-species receptor

- usage of a novel coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Infection*, 80(4), 469-496.doi:10.1016/j.jinf.2020.02.013.
- Li, C., Yang, Y., & Ren, L. (2020).Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species.*Infection, GeneticsandEvolution*,10,82,104285.doi:10.1016/j.meegid.2020.104285.
- Li, X., Zai, J., Zhao, Q., Nie, Q., Li, L., Foley, B. T., & Chaillonet, A. (2020). Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*, 1-10. doi: 10.1002/jmv.25731
- Li, W. H., Wong, S. K., Li, F., Kuhn, J. H., Huang, I., Choe, H., & Farzane, M. (2006). Animal origins of the severe acuterespiratory syndrome coronavirus: insight from ACE2-S-protein interactions. *Journal of Virology*; 80, 4211–4219. doi:10.1128/JVI.80.9.4211-4219.
- Lippi G., Plebani M.(2020).A modern and pragmatic definition of Laboratory Medicine. *Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM)* ; [PubMed] [Google Scholar].
- Lu H., Stratton C.W., Tang Y.W.(2020). The Wuhan SARS-CoV-2–What's Next for China. *J. Med. Virol. PMC free article* [PubMed] [Google Scholar].
- Maier, H.J., Mickerton, E., & Britton, P. (2015). *Coronaviruses Methods and Protocols*, Springer science and Business Media,New York.
- OIE (World Organisation for Animal Health). (2020a). www.oie.int/en/for-the-media/onehealth/,SonErişimTarihi:07.05.2020.
- OIE (World Organisation for Animal Health). (2020f).
- OIE (World Organisation for Animal Health). (2020i).
- OIE (World Organisation for Animal Health). (2020j).
- Perlman, S, & Netland, J. (2009). Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 7,439-450. doi:10.1038/nrmicro2147.
- ProMed.(2020a).International Society For Infectious Diseases.
- Provincial, G., Health, P., Hospital, W. J., & Hospital, B. (2020). Full genome NJ tree all CoV families Maximum likelihood tree of all outbreak sequences

- with orf1a region. *Infection, Genetics and Evolution*, (2020).79, 104212. doi: 10.1016/j.meegid.104212.
- Schultz, M. Rudolf Virchow. (2008). *Emerging Infectious Diseases*; 14, 1480–1481.
- Shereen, M.A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91–98. doi:10.1016/j.jare.2020.03.005.
- Song, H-D., Tu, C-C., Zhang, G-W., Wang, S. Y., Zheng, K., Lei, L. C. Zhao, P. G. (2005). Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 2430-2435. doi:10.1073/pnas.0409608102.
- Venkatesan, G., Balamurugan, V., Gandhale, P. N., Singh, R. K., & Bhanuprakash, V. (2010). *Viral Zoonosis: A Comprehensive Review*. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 5(2), 77-92.
- Wang, L.F., & Anderson, D.E. (2019). Viruses in bats and potential spillover to animals and humans. *Current Opinion in Virology*, 34, 79–89. doi:10.1016/j.coviro.2018.12.007.
- Wang T., Du Z., Zhu F., Cao Z., An Y., Gao Y., Jiang B. (2020). Comorbidities and multiple organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*.
- Weiner, L.P. (1987). *Coronaviruses: a Historical Perspective*, *Advances in Experimental Medicine and Biology*; 218, 1-5.
- Wu Z., McGoogan J.M (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L. (2020). Pathological signs of acute-related COVID-19 respiratory difficulty syndrome. *Lancet Respiratory Med.* ; 8 (4): 420–422. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

- Zhang, W., Li, B. ... Shi, Z-L. (2017). Discovery of a rich gene pool of bat SARSrelated coronaviruses provides new insights into the originofSARScoronavirus.PLoSPathogens;13:e1006698.doi:10.1371/j
- Zhang J.-J., Dong X., Cao Y.-Y., Yuan Y.-D., Yang Y.-B., Yan Y.-Q., Akdis C.A., Gao Y.-D.(2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy.
- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu, B., Zhang, L., Zhanget, W., Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579, 270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X. (2020).Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.

BÖLÜM 4

COVID-19 TEDAVİSİNDE KLOROKİN VE HİDROKSİKLOROKİNİN SON DURUMU

Öğr. Gör. Gülşah TOLLU¹

¹ Mersin University, Department of Laboratory and Veterinary Health, Mersin,
TURKEYe-mail: gulsah Tollu@mersin.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-4866-0855

GİRİŞ

Aralık 2019'da Wuhan kentinde ortaya çıkan hastalık (Covid-19) daha sonra dünya geneline yayılan bir pandemiye dönüşmüştür (Huang, ve diğerleri, 2020). İnsandan insana bulaşarak diğer ülkelerde hızla yayılması nedeniyle hastalık için 20 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından acil durum ilan edilmiştir. Etken virüs; önce yeni (novel) koronavirüs-2019 (2019-nCoV) olarak adlandırılmıştır. 11 Şubat 2020 tarihinde Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) olarak isimlendirmiş ve virüsün adı 'International Commitee on Taxonomy of Viruses' tarafından '*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*' olarak belirlenmiştir (WHO, 2020; Gorbalenya AE, 2020). Türkiye de ilk vaka 11 Mart 2020 de görülmüştür. COVID-19 vakalarının sayısı hızla artmaya devam ederken hastalığı tedavi etmek için etkili ve güvenli tıbbi ajanların belirlenmesi acil bir ihtiyaç haline gelmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı etkili bir tedavinin olmaması, klinisyenlerin diğer tıbbi durumlar için etkili olduğu bilinen ilaçların COVID-19'un tedavisinde kullanmalarına neden olmuştur. Bu terapötik ajanlar arasında anahtar ajan olarak, sistematik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan antimalaryal ilaçlar, Klorokin ve Hidroksiklorokin de yer almaktadır (Principi & Esposito, 2020). Klorokin ve Hidroksiklorokin'nin antiviral özelliklere sahip olduğu laboratuvar çalışmalarıyla gösterilmiştir (Liu, Cao, Xu, & et al. , 2020). COVID-19 için bu ilaç sınıfının kullanımı, kontrolsüz gözlem analizlerinde değişken tepkiler gösteren küçük sayıda örnekle, açık etiketli ve randomize çalışmalara

dayanmaktadır (Tang, Cao, Han, & et al, 2020). Hidroksiklorokinin tek başına veya Azitromisin (veya Klaritromisin) gibi ikinci nesil bir Makrolid ile kombinasyon etkinliği sınırlı sayıda çalışmaya rağmen savunulmaktadır (Gautret, Lagier, & Parola P et al., 2020). Fakat birden fazla bölgede, 92.036 hasta ile yapılan son çalışmalarda tek başına veya bir Makrolid ile kullanıldığında Hidroksiklorokin veya Klorokin yararına dair bir kanıt bulunamadığı aynı zamanda COVID-19'lu hastanede yatan hastalarda Hidroksiklorokin veya Klorokin ilaç rejimlerinin kullanımıyla da potansiyel bir zarar olduğunu mortaliteyi ve ventriküler aritmiyi arttırdıkları bulunmuştur (Mehra, Desai, Ruschitzka, & Patel, 2020). Bazı ülkeler ilaçların kullanımı için yeterli çalışma bulunmadığını söyleyerek ilaçların kullanımını güvensiz ve etkisiz olduğunu bildirirken, bazı ülkeler ilaçların kullanımı için onay vererek COVID-19 tedavi rehberlerine almışlardır. Fakat çalışmalardaki bu farklılıklar insanlarda bilgi kargaşası yaşanmasına neden olarak ilaca karşı olan güveni azaltmıştır. Bu sonuçların en kısa süre de daha güncel ve güvenilir verilerle desteklenmesi hastalığın tedavi edilmesi için etkili ve güvenli tıbbi ajanların belirlenmesinde acil bir ihtiyaçtır.

1. COVID-19 GENEL BİLGİLER

COVID-19 enfeksiyonunun inkübasyon süresinin 14 gün olduğu düşünülmekle birlikte, çoğu vakada klinik bulgular temastan 4-5 gün sonra görülmektedir (Li, ve diğerleri, 2020). Çin Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi'nin hastalık şiddetinin kaydedildiği yaklaşık 44.500 enfekte vakanın verilerini içeren raporuna göre; hafif düzeyde

(hastalık yok ya da hafif pnömoni) %81, şiddetli düzeyde (dispne, hipoksi veya ilk 24-48 saat içerisinde akciğer görüntüleme incelemesinde %50'den fazla akciğer tutulumunun olması) %14, kritik durumda (solunum yetmezliği, şok veya multiorgan disfonksiyonu) %5 oranında vaka tespit edilmiştir. Toplam vaka ölüm oranı %2,3 olarak bildirilmiştir (Wu & Mcgoogan, 2020). Komorbid hastalıklar (kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kanser, kronik böbrek hastalığı, kanser, immün yetmezlik durumları), ileri yaş hastalığın şiddetini arttırmakta ve mortalite oranlarını yükseltmektedir (Zhou, ve diğerleri, 2020). Herhangi bir yaşta SARS-CoV-2 enfeksiyonu görülse de orta yaş ve üstü kişiler en sık etkilenen yaş grubunu oluşturmaktadır ve ileri yaş kişilerde hastalığın daha ağır seyrettiği bilinmektedir (Huang, ve diğerleri, 2020). Pnömoni, enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtisidir; ateş, öksürük, nefes darlığı ve akciğer görüntüleme de bilateral infiltrasyon ile karakterizedir. COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından net bir şekilde ayırabilen spesifik bir klinik bulgu yoktur (Chen, ve diğerleri, 2020; Guan, ve diğerleri, 2020). Wuhan'da 138 COVID-19 pnömonili hastanın klinik özelliklerini inceleyen bir çalışmaya göre, hastalığın başlangıcında en sık görülen klinik özellikler; %99 ateş, %70 hâlsizlik, %59 kuru öksürük, %40 iştahsızlık, %35 miyalji, %31 dispne, %27 balgam çıkartmadır (Wang, ve diğerleri, 2020). COVID-19'lu hastalarda koku ve tat bozuklukları (anosmi ve disguzi) da yaygın semptomlar olarak bildirilmiştir (Giacomelli, ve diğerleri, 2020). Baş ağrısı, boğaz ağrısı ve rinore daha az görülen semptomlar arasında yer almaktadır.

COVID-19 tanısı almış gastrointestinal semptomları olan hastalardan yapılan bir derlemede toplam prevalans %18, ishal %13, bulantı/kusma %10, karın ağrısı %9 olarak bildirilmiştir (Huang, ve diğerleri, 2020; Cheung, ve diğerleri, 2020; Wang, ve diğerleri, 2020). COVID-19 tanısı alan hastalarda yapılan çalışmalarda hemogram tekiklerinde lökopeni, lökositoz ve lenfopeni görülmekle birlikte sıklıkla lenfopeni geliştiği raporlanmıştır. Aynı zamanda LDH, ferritin, alanin aminotransferaz, D-dimer yüksekliği ve şiddetli lenfopeni düzeylerinin olması mortalite yüksekliği ile doğru orantılı olduğu raporlanmıştır (Huang, ve diğerleri, 2020; Cheung, ve diğerleri, 2020).

2. COVID-19 TEDAVİSİNDE KLOROKİN/HİDROKSİKLOROKİN SÜRECİ

SARS-CoV-2'nin yol açtığı akut solunum sıkıntısı sendromuna karşı henüz kesin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Birçok antiviral ilaç, hücre kültüründe SARS-CoV-2 replikasyonunun inhibe edilmesinde etkinlik açısından test edilmektedir. Klorokin/Hidroksiklorokinin 2002-2003 yıllarında yaşanmış SARS-CoV pandemisine karşı etkili olmasından yola çıkılarak SARS-CoV-2'e karşı da klinik olarak kullanıma başlanmış ve SARS-CoV-2 pandemisinde uygulanan tedavinin en önemli basamağını oluşturmuştur (TC Sağlık Bakanlığı, 2020). Sıtma ve otoimmün hastalığın tedavisinde etkinliği iyi bilinen ilaçlar olan Klorokin/Hidroksiklorokinin virüsünün hücredeki reseptörü olan anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünün terminal glikolizasyonunu bozarak virüsün konakçı hücreye

bağlanmasını engellemesi, endozom ve lizozomların pH'sını artırarak buralarda akümüle olmuş olan SARS-CoV virüsünün füzyonunu ve hücre içinde replikasyonunu önlemesi gibi immünmodülatör özellikleri ve düşük toksisite ile düşük maliyetli olması nedeniyle viral enfeksiyonlara karşı kullanılması ile gündeme gelmiştir (Yao X, 2020; Dai & Tong, 2020). Bu bileşiklerin antiviral aktivitelerinin anti inflamatuvar etkilerinden kaynaklandığı, T hücreleri tarafından sitokin (İnterlökin (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-18, Tümör Nekrozis Faktör- α ve İnterferonlar) salınımını inhibe edilmesi, CCL2 ve CXCL10 kemokinlerinin seviyelerini azaltılması, timositlerde DNA, RNA ve protein sentezini düşürülmesi gibi birçok faktörün bu etkide rolü olduğu düşünülmektedir (Al-Bari, 2015). Hidroksiklorokin, Klorokine benzer şekilde SARS-CoV-2'yi ettiği ve Klorokinden daha güçlü olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda daha az toksik olması ve gebelerde kullanılabilmesi nedeniyle tedavide daha alternatif bir ilaç olmuştur (Liu, ve diğerleri, 2020). Çin'de Klorokin tedavisi ile yürütülen çok merkezli birden fazla klinik çalışmada 100 hastanın şubat ayına kadar olan verileri yayınlanmış ve Klorokin fosfatın kontrole göre pnömoni alevlenmesini baskılama, akciğer görüntüleme bulgularında düzelme ve hastalığın süresinde kısaltma olduğu bildirilmiştir (Gao, Tian, & Yang, 2020). Fransa'da yapılan kontrollü bir çalışmada COVID-19 tanımlı hastalardan, 20'sine Hidroksiklorokin 200 mg günde üç defa tek başına veya Azitromisin ile kombine olarak uygulanmış ve tedavi almayan 16 kontrol hastasıyla karşılaştırılmıştır. Hastaların günlük nazofarengal virüs tespiti açısından PCR ile nazofarengal örnekleri çalışılmış ve Hidroksiklorokin alan gruptaki

hastalarda tedavinin 3-4-5 ve 6. günlerindeki PCR testleri negatif olma oranı kontrol hastalarından anlamlı olarak farklı bulunmuştur (Gautret, Lagier, Parola, & et al, 2020). SARS-CoV-2 ile ileri derecede enfekte hastalarda yüksek sitokin konsantrasyonu tespit edilmiş ve hastalığın ciddiyetinin sitokin fırtınası ile ilişkili olduğu söylenmiştir. Tedavi de Hidroksiklorokin direkt antiviral etkinliğinin yanında anti-inflamatuar etkisi ile sitokin ve özellikle pro-inflamatuar faktörlerin sentezini baskılayarak da etki gösterdiği belirtilmiştir (Huang, Wang, Li, & diğerleri, 2020). CQ, COVID-19 tedavisinde, Çin Ulusal Sağlık ve Bakım Komisyonu tarafından 19 Şubat 2020'de yayınlanan yeni koronavirüs pnömoni tanı ve tedavi planı altıncı baskısında resmi olarak tıbbi ajan olarak ilan edilmiştir. 28 Mart 2020'de FDA, klinik hastalarda bu ilaçların kullanımı için izin vermiştir (FDA, 2020). Bunun üzerine Çin gibi diğer ülkeler COVID-19'te Klorokin kullanımına izin veren kılavuzlar yayınlamışlardır. COVID-19 tanısı almış hastalarda yürütülen antivirallerle yapılan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları kesinleşmemiş olsa da bu ilaçlarla tedavinin acil olması kullanılmasının önem arz etmesi nedeniyle 14 Nisan 2020 tarihinde ülkemizde de tedavi algoritmalarında ilk sırada önerilen ilaçlardan olmuştur (TC Sağlık Bakanlığı, 2020). Fakat 22 Mayıs 2020 tarihinde birden fazla bölgede ve 92.036 hasta ile yapılan son çalışma tek başına veya bir Makrolid grubu ile kullanıldığında Hidroksiklorokin veya Klorokin yararına dair hiçbir kanıt bulunmadığı aynı zamanda COVID-19'lu hastanede yatan hastalarda ilaç rejimlerinin kullanımıyla potansiyel bir zarar olduğu, mortalite ve ventriküler aritmi sıklığını arttırdıkları yönündedir (Mehra, Desai,

Ruschitzka, & Patel, 2020). Bu sonuçlar kullanılmasında çekinceler bulunan ilaç türleriyle ilgili endişe yaratmıştır. Bu hastalığı tedavi etmek için etkili ve güvenli tıbbi ajanların belirlenmesi ve kontrollü randomize çalışmaların sıklığına acil bir ihtiyaç vardır.

3. SONUÇ

Farklı ülkelerin katılımı ile gerçekleştirilen çok merkezli son çalışmalarda, COVID-19 teşhisinden sonra hastane tedavisi gerektiren hastalarda Hidroksiklorokin veya Klorokin (tek başına veya bir Makrolid ile kombinasyon halinde kullanıldığında) hastane içi sonuçlarda herhangi bir fayda sağlamadığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Tek başına veya bir Makrolid ile kombinasyon halinde Klorokin veya Hidroksiklorokin ilaç rejimlerinin her biri, klinik olarak anlamlı ventriküler aritmilerin ortaya çıkması ve COVID-19 ile hastanede ölüm riskini artırması nedeniyle kullanılmaması gerektiği yer almıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün, COVID-19 tedavisinde kullanılan etken maddesi Hidroksiklorokin olan ilaçların klinik testlerini geçici olarak durdurması gözleri ilacı kullanan ülkelere çevirmiştir. Fransa ilacı kullanmama kararı alırken, Hindistan ilacı kullanmaya devam etmekte ve ilacın olumlu etkileri olduğunu bildirmiştir. DSÖ, kalp rahatsızlıklarına neden olduğu ve ölüm riskini artırdığı gerekçesiyle aldığı bu kararı yeni çalışma sonuçlarına göre yeniden değerlendirmeyi planlayarak yeniden çalışma verilerine yönelmiştir. Özetle, COVID-19 tanısında hastaneye yatırılmayı gerektiren hastalarda Hidroksiklorokin veya Klorokin (Makrolid içeren veya içermeyen) içeren bir rejimin kullanımının hiçbir yararı

olmadığı gibi ventriküler aritmi riskinde artış ve COVID-19 ile hastane içi ölüm için daha büyük bir tehlike yarattığı bulunmuştur. COVID-19 döneminde yayınlanan makalelerin büyük çoğunluğunun küçük serilerden ve farklı hasta gruplarında olduğu gözlenmektedir. Hastalık patogenezi daha iyi anlayarak erken ve geç dönem tedavilerin, hastalık seyir özelliklerine göre planlanması ve mevcut tedavi imkanlarının da doğru zamanda, uygun dozda ve akılcı kullanılması gereklidir. Bu bulgular, bu ilaç rejimlerinin klinik çalışmaların dışında kullanılmaması gerektiğini, randomize klinik çalışmalarla acil olarak onaylanması gerektiğini ve süreçler sonuçlanıncaya kadar ilaçların güvenlik gerekçesiyle kullanılmasının kontradik olduğu görülmektedir. Aşı çalışmalarının son süreçlerinde olduğu bu günlerde alınması gereken en önemli önlem maske kullanmak ve sosyal mesafe kuralına uymaktır.

KAYNAKÇA

- Al-Bari, M. (2015). Chloroquine analogues in drug discovery: New directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother*, 70:1608–21.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., & et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223):507-13. PMID: 32007143.
- Cheung, I., Chan, P., Lung, K., Tso, E., Liu, R., & et al. (2020). gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*., Doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065. Online ahead of print. PMID: 32.
- Dai, S., & Tong, Q. (2020). COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*, doi: 10.1093/jac/dkaa114.
- FDA. (2020). US Food and Drug Administration Emergency use authorization: coronavirus disease 2019 (COVID-19). EUA information. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#covidtherapeuti>.
- Gao, J., Tian, Z., & Yang, X. (2020). Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*, 14(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
- Gautret, P., Lagier, J., Parola, P., & et al. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label nonrandomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Benacchia, D., Siano, M., Oreni, L., & et al. (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients:

- a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*, Doi: 10.1093/cid/ciaa330. Online ahead of print. PMID: 32215618.
- Gorbalenya AE, B. S. (2020). *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group*. bioRxiv.
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Ling, W., Ou, C., He, J., & et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., & et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223):497-506. PMID: 31986264.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., & Tong, Y. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus infected pneumonia. *N Engl J Med*, 382 (13): 1199-207.
- Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., & Hu, H. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*, 6:16.
- Mehra, M., Desai, S., Ruschitzka, F., & Patel, A. (2020). Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The lancet*, DOI:https://doi.org/10.
- Principi, N., & Esposito, S. (2020). Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. *Lancet Infect Dis*, https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30296-6.
- Tang, W., Cao, Z., Han, M., & et al. (2020). Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv*, DOI: 10.1101/2020.04.10.20060558.
- TC Sağlık Bakanlığı. (2020). *T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19(SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması. Ankara; 14 Nisan 2020*. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf.

- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., & al., e. (2020). Clinical characteristics of 138 hospital- ized patients with 2019 novel coronavirus-in- fected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11):1061-9. PMID: 32031570.
- WHO. (2020). *Has Officially Named the Disease Caused by the Coronavirus as COVID-19*. Available online: <https://www.who.int/emergencies/Novel-coronavirus-2019>.
- Wu, Z., & Mcgoogan, J. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 10.1001/jama.2020.2648. Online ahead of print. PMID: 32091533.
- Yao X, Y. F. (2020). In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*, PMID:32150618.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., & al, e. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229):1054-62.

BÖLÜM 5

D VİTAMİNİ ve COVID-19

Dr. Öğr. Üyesi Nilgün SEREMET KÜRKLÜ¹
Dr. Öğr. Üyesi Merve Şeyda KARAÇİL ERMUMCU²
Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAMARLI ALTUN³

¹ Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, Türkiye. nseremetkurklu@akdeniz.edu.tr

² Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, Türkiye.

³ Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, Türkiye.

GİRİŞ

Çin'in Wuhan şehrinde 2019 yılı Aralık ayında etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları tespit edilmiştir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tespit edilen vakaların hastalık etkeninin Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs'e (SARS-CoV) benzerliğinden dolayı virüsü SARS-CoV-2 olarak adlandırmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da hastalığın adı Covid-19 olarak kabul edilmiştir (Özalp ve Kürklü Seremet, 2020). Dünya Sağlık Örgütü tüm dünyada toplamda 200'den fazla ülkede Covid-19 vakası görüldüğünü, toplamda 61 milyondan fazla bireyin Covid-19 enfeksiyonuna yakalandığını ve 1 milyondan fazla Covid-19 kaynaklı ölüm olduğu bildirilmektedir (World Health Organization, 2020). Ülkemiz'de ilk Covid-19 vakası 2020 Mart ayında saptanmış ve 2020 Kasım ayı sonu itibariyle 487.912 doğrulanmış vaka ve 13 binin üzerinde ölü sayısı bulunmaktadır (T. C. Sağlık Bakanlığı, 2020).

Koronavirüsler (CoVs) insanlarda ve hayvanlarda solunum yolunu hedef alan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Soğuk algınlığı gibi hafif enfeksiyonlardan Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyonlara kadar neden olabilmektedir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmektedir. Hastalığı hafif geçiren vakalarda ateş, öksürük, baş ağrısı, boğaz ağrısı, tat ve koku kayıpları görülmektedir. Ciddi vakalarda ise pnömoni, ağır akut solunum yolu

enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilmektedir (T. C. Sağlık Bakanlığı, 2020; Sohrabi et al., 2020).

D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksi D vitamini [1,25(OH)₂D], yapısal ve işlevsel olarak steroid hormonlarına benzediği için bir hormon gibi değerlendirilmektedir. D vitaminin bu endokrin rolüne ek olarak antiinflamatuvar, antioksidan ve immunmodülatör etkilerinin olduğu bilinmektedir (Sassi, Tamone, ve D'Amelio, 2018; Wöbke, Sorg, ve Steinhilber, 2014). Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinde akut solunum yolu enfeksiyonlarına duyarlılığın arttığı (Ginde, Mansbach, ve Camargo, 2009; Jolliffe, Griffiths, ve Martineau, 2013), D vitamini desteğininin ise hem enfeksiyonların semptomlarını hem de antibiyotik kullanımını azaltıcı etki gösterdiği belirtilmektedir (Bergman et al., 2012).

Covid-19 enfeksiyonun en karakteristik özelliği pulmoner fibröz, solunum sıkıntısı ve mortaliteye neden olan proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler ile reaktif oksijen türlerinin artmasıdır. D vitaminin antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi nedeniyle akciğer hasarına ve akut solunum yolu enfeksiyonlarına karşı potansiyel koruyucu etkilerinin olması, aynı zamanda D vitamini eksikliği için belirtilen birçok risk faktörünün (ileri yaş, obezite, kronik hastalık varlığı vb.) Covid-19 enfeksiyonu için de birer risk faktörü olduğunun belirlenmesinin ardından D vitamini ve Covid-19 arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmıştır (Laird, Rhodes, ve Kenny, 2020). Bu çalışmada D vitamininin Covid-19 enfeksiyonundan korunmada ve

tedavisindeki etkinliği potansiyel mekanizmalar ve yapılan son araştırmalar çerçevesinde tartışılacaktır.

D vitamini

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin kolekalsiferol (vitamin D3) ile diyet ve besin desteklerine eklenen ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Kolekalsiferol derinin güneş ışığının ultraviyole B ışınlarına maruz kalması sonucu 7-dehidrokolesterolden endojen olarak sentez edilmektedir. Ergokalsiferol ise bitkilerin, mantar ve mayaların fotosentez sonucu ürettikleri D vitamini analogudur. Hem kolekalsiferol hem de ergokalsiferol D vitaminin biyolojik olarak inaktif öncüleridir. D vitaminin aktif forma dönüşmesi sırasıyla karaciğer ve böbreklerde gerçekleşmektedir. D vitaminin her iki formu da D vitamini bağlayan protein (DBP) ile karaciğere taşınarak, hepatositlerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25(OH) vitamin D'ye ve böbreklerde de 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüştürölmektedir (Özenoğlu, 2016; Seremet Kürklü ve Ayaz, 2015).

D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)₂ vitamin D karaciğer, pankreas, beyin, akciğer, meme, cilt, kas ve adipoz dokuyu içeren birçok hücrede eksprese edilen vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak çok sayıda dokuyu etkilemektedir. Bu nedenle de kalsiyum ve fosfor dengesini sağlayarak iskelet gelişiminde rol almasının yanı sıra; insülin salınımı, kan basıncı regölasyonu, immun fonksiyonlarının düzenlenmesi, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının regölasyonunda rol almaktadır (Seremet Kürklü ve Ayaz, 2015).

D vitamini için en iyi kaynak, derideki 7-dehidrokolesterolden ultraviyole B ışınlarına maruz kaldıktan sonra oluşan endojen kaynaklı D₃ vitaminidir. D vitamininin %90'dan fazlası güneş ışığına maruz kalınması ile sentezlenmektedir ve doğal olarak sınırlı sayıda besinde bulunmaktadır. D vitaminin iyi besinsel kaynakları arasında yağlı balıklar (ringa, uskumru ve ton balığı), balık karaciğeri, yumurta sarısı, sığır karaciğeri ve mantarlar gösterilebilmektedir. D vitamini gereksinmesinin besinlerle yeterli düzeyde karşılanamamasından dolayı besinlerin D vitamini ile zenginleştirilmesine başlanmıştır. Amerika, Kanada ve bazı Avrupa ülkelerinde; süt, yoğurt, portakal suyu ve kahvaltılık gevrekler D vitamini ile zenginleştirilmektedir (Roseland, Phillips, Patterson, Pehrsson, ve Taylor, 2018). Ülkemizde D vitaminin besin zenginleştirmesinde kullanılması ile ilgili herhangi bir zorunluluk olmamasına rağmen, Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği'nde takviye miktarları belirtilmiştir (Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2013).

D vitamini gereksinmesini karşılamak için en iyi kaynak güneş ışınlarıdır. Deride D vitamini oluşabilmesi için vücudun en az %25'lik kısmının (eller, kollar, bacaklar, yüz gibi) 15-20 dakika süre ile güneş ışınlarının dik olarak gelmediği saatlerde güneş ışınları ile temas etmesi gerekmektedir. Kuzey ülkelerinde yaşayanlar, koyu ten rengine sahip bireyler, uzun süre kapalı alanlarda çalışan kişiler, 70 yaş üzeri bireyler, kapalı giyim tarzı olan kadınlar, şişman bireyler ve D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar D vitamini yetersizliği açısından risk altındadır. Hava kirliliği, sisli hava, cam arkasından yapılan güneşlenme ile yüksek koruma faktörü içeren

güneş koruyucu kremlerin kullanılması derideki D vitamini sentezini azaltarak D vitamini eksikliğine yol açabilmektedir. Fazla güneşlenme ile ise vücutta daha fazla D vitamini oluşmamaktadır. Aşırı güneşlenme ile D vitamini etkinliği göstermeyen lumisterol, taçesterol, suprasterol gibi bileşikler oluşmakta ve bu bileşikler cilt kanseri riskini arttırmaktadır (Baysal, 2014; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016).

İnsan vücudunda D vitamini durumu 25(OH) vitamin D düzeyi ile değerlendirilmektedir. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi için 30 ng/mL eşik değer olarak kabul edilmekte ve 30 ng/mL altındaki değerler yetersiz/düşük, 10 ng/mL altı ise eksiklik olarak kabul edilmektedir. Serum 25(OH) vitamin D düzeyinin 30 ng/mL ve üzerinde olmasının D vitaminin kalsiyum kemik ve kas metabolizmasında etkili olması için optimum değer olduğu belirtilmektedir (Rosen et al., 2012). Ülkemizde 2-70 yaş arası 15 mcg/gün, 70 yaş üzeri 20 mcg/gün D vitamini alımı önerilmektedir (Pekcan, Şanlıer, ve Baş, 2016).

D vitamini, Bağışıklık Sistemi ve Enfeksiyon Hastalıkları

D vitamini reseptörlerinin epitelyum, nötrofil, monosit, T ve B lenfositler ile antijen sunan hücrelerde eksprese edilmesinin belirlenmesinin ardından, D vitaminin bağışıklık sistemi regülasyonda önemli bir rolü olduğu düşünülmeye başlanmıştır. Ayrıca bu bağışıklık sistemi hücreleri CYP271'i eksprese ederek 25(OH) vitamin D'yi aktif formu olan 1,25(OH)₂ vitamin D'ye dönüştürebilmektedir (Korf, Decallonne, Mathieu, ve Obesity, 2014). Kısacası D vitamininin bağışıklık yanıt mekanizmalarındaki rolü, 25(OH) vitamin D'nin

varlığı, patojenler tarafından CYP27B1'in indüksiyonu sonucunda bağışıklık sisteminin hedef dokularında 1,25 (OH) 2 D'nin uyarılmasıyla düzenlenmektedir (Bilezikian et al., 2020).

D vitaminin antimikrobiyal etkisi *Mycobacterium tuberculosis* gibi patojenlere karşı savaşan önemli efektör hücreler olan makrofajların ve monositlerin antimikrobiyal etkilerini artırdığını gösterilerek 30 yıl önce kanıtlanmıştır. D vitaminin aktif formu 1,25(OH)₂ vitamin D VDR'ler ile β -defensin ve katelisidin gibi antimikrobiyal peptidlerin transkripsiyonunu aktive etmektedir. (Prietl, Treiber, Pieber, ve Amrein, 2013). β -defensin ve katelisidin monositlerin/makrofajların, doğal öldürücü hücrelerin, nötrofillerin ve T hücrelerinin güçlenmesinde rol oynamakta, antiviral sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu uyararak konak savunmasına katkıda bulunmaktadır. D vitamini ayrıca hücrel demir metabolizmasıyla ilişkili olarak da antimikrobiyal etki göstermektedir. Bakteriler yaşamak için hücrel demire ihtiyaç duymaktadır. Bakteriye bir enfeksiyon sırasında hepsidin ferroportini indüklemek yoluyla hücreler arası demir geçişini sınırlandırarak hücrel demir düzeylerini arttırmaktadır. D vitamini hepsidini baskılayarak ferroportini artırmakta ve hücre içi demir düzeyini azaltarak bakterinin yaşamasını engellemektedir (Bilezikian et al., 2020).

D vitamini, β -defensin ve katelisidin gibi peptidlerin indüksiyonu ile hücrelere virüs girişini engellemekte ve virüsün replikasyonunu önlemektedir. Aynı zamanda D vitamini hücre homeostazını sağlayan temel biyolojik bir süreç olan otofajiyi sağlayarak da antiviral etki

göstermektedir. Viral partiküllerin otofajik kapsüllenmesi, lizozomal degradasyon ve antijen sunumunu sağlayarak adaptif antiviral immün yanıt oluşturulmasına neden olmaktadır (Bilezikian et al., 2020; Mao et al., 2019).

D vitamini immunmodülatör etkisiyle hem doğal bağışıklık hem de adaptif bağışıklığa yanıtta rol almaktadır. Doğal bağışıklık enfeksiyon etkenleri ile karşılaşma söz konusu olmaksızın, konakçıda doğal olan var olan bağışıklıktır. Adaptif bağışıklık ise konakçının enfeksiyon etkeni veya ona ait ürünlerle karşılaşması sonucunda kazandığı bağışıklıktır. Patojenlere ilk yanıt veren doğal bağışıklık fonksiyonların başlamasında etkili olan epitelyumda da CYP271'in eksprese edilmesi, D vitaminin epitelyal antimikrobiyal peptidler olan β -defensin ve katelisidin üretiminde rol alması, monositlerin makrofajlara farklılaşmasını sağlaması ve makrofajların fagositik aktivitesini arttırması ile doğal bağışıklıkta görev almaktadır. Dentritik hücre ve makrofajların T ve B hücrelerine antijen sunarak sitokinler ve yardımcı uyarıcı moleküllerin ekspresyonu gibi immünojenik veya tolerojenik sinyaller modüle ederek de adaptif (kazanılmış) immün yanıtta görev almaktadır (Bilezikian et al., 2020; Büyükdere ve Mutlu Akyol, 2019).

Yukarıda belirtildiği üzere D vitaminin antibakteriyal, antiviral ve immunregülatör etkileri nedeniyle doğal ve adaptif immün yanıtta rol alması Covid-19 enfeksiyonundan korunma ve tedavisinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

SARS-CoV-2 virüsü sonucu oluşan doku hasarı, sitokin fırtınası olarak bilinen makrofaj ve granüositlerin hiperaktivasyonu ve proinflatuar sitokinlerin aşırı üretimine neden olmaktadır (Ayhancı ve Altındış, 2020). Şiddetli Covid-19 vakalarının çoğunda yaşanan sitokin fırtınası Akut Solunum Distres Sendromuna (ARDS), yaygın intravasküler pıhtılaşma ve hipoksiye bağlı olarak arteriyel ve venöz tromboembolizmlere neden olabilmektedir (Zabetakis, Lordan, Norton, ve Tsoupras, 2020). Hollanda’da yapılan bir çalışmada Covid-19 vakalarının üçte birinde hiperkoagülasyon görülürken (Klok et al., 2020), sitokin fırtınası görülen hastaların yaklaşık yarısında ARDS gibi akciğer hasarı olduğu belirlenmiştir (Moore ve June, 2020). Sitokin fırtınasının modülasyonunda D vitamininin potansiyel bir rolü bulunmaktadır. D vitamini tümör nekroz faktör- α ve interferon- γ gibi proinflatuar sitokinlerinin üretimini azaltmakta, makrofajlar tarafından antiinflatuar sitokinlerin ekspresyonunu artırmaktadır (Grant et al., 2020).

D vitamini ve Solunum Sistemi Hastalıkları

D vitamini pek çok kronik hastalıkta olduğu gibi solunum sistemi hastalıkların etiyojisinde de önemli role sahiptir (Hughes ve Norton, 2009). D vitamini, solunum yolunda virüsle enfekte olmuş hücrelerde viral replikasyonda artış olmadan inflamatuvar proteinlerin azalmasında görev almaktadır. Ayrıca solunum sistemi hastalıklarına karşı koruyucu etkisini antimikrobiyal peptitlerin yapımını artırarak da göstermektedir. D vitamini eksikliğinin birçok enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık göstererek risk oluşturduğu ve hastalığın

ilerlemesiyle ilişkili olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır (Jolliffe et al., 2020; Maes, Serré, Mathysen, Janssens, ve Gayan-Ramirez, 2020).

D vitamini eksikliği akciğer fonksiyonlarında ve immunitede azalma, inflamasyonda artış ile ilişkilidir. Düşük D vitamini düzeyleri solunum yolu enfeksiyonlarını artırarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım, pnömoni ve tüberküloz başta olmak üzere ve diğer solunum yolu hastalıklarına neden olmaktadır (Abbas ve Kamel, 2020; Hughes ve Norton, 2009). D vitamini düzeylerindeki her 10 birimlik artışın (nmol/l) enfeksiyon riskini yaklaşık %7 azalttığı belirtilmiştir (Berry, Hesketh, Power, ve Hyppönen, 2011). Yetişkin ve çocuk olmak üzere farklı yaş gruplarında yürütülen randomize kontrollü klinik çalışmalarda D vitamini takviyesinin (400-2000 IU/gün) solunum yolu enfeksiyonlarında anlamlı azalma sağladığı belirtilmiştir ve günlük tez doz D vitamini kullanımının solunum yolu enfeksiyonlarını önlemede daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (Bergman, Lindh, Björkhem-Bergman, ve Lindh, 2013; Martineau et al., 2017a). Son yıllarda yürütülen araştırmalarda D vitamini desteğinin, çocukluk çağında görülen tekrarlayan hırıltı, astım ve pnömoni gibi solunum sistemi enfeksiyonlarının sıklığını ve şiddetini azaltabileceğini ve hastalıkların yönetiminde yardımcı olabileceği belirtilmiştir (DSÖ, 2020, Kaaviyaa, Krishna, Arunprasath, ve Ramanan, 2018; Mirzakhani et al., 2019). D vitamini düzeyi düşük olan astım ve KOAH hastalarında D vitamini desteğinin hastalığın tedavi süresinde faydalı olduğu ileri sürülmüştür (Maes et al., 2020).

D vitamininin antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkilerinden yararlanmak için özellikle solunum sistemi hastalıklarına sahip bireylerde yeterli D vitamini seviyelerini hedeflemek gerekmektedir.

D vitamini ve Covid-19

Yaşanan Covid-19 pandemisinde D vitaminin Covid-19 enfeksiyonu ile ilişkisi en çok tartışılan ve araştırılan konulardan biri olmuştur. Covid-19 görülme prevalansının yüksek olduğu ülkelerde (Çin, İran, İtalya, İspanya vb) genellikle D vitamini yetersizlik/eksiklik prevalansının da yüksek olduğu görülmektedir (Ebadi ve Montano-Loza, 2020). Ülkelerin Covid-19 mortalite oranları ve D vitamini eksikliği verilerinin incelendiği bir çalışmada, Covid-19 enfeksiyonu ve mortalite oranlarının yüksek olduğu Avrupa ülkelerinde serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin düşük olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda Güney Yarım Küre’de COVID-19’a bağlı mortalite oranının Kuzey Yarım Küre’ye göre daha düşük olduğu, Covid-19 enfeksiyonu görülme oranları ve mortalitenin koyu ten rengi olan ırklarda daha yüksek olduğu, Norveç, Finlandiya ve İsveç gibi Kuzey Avrupa ülkelerindeki Covid-19 kaynaklı düşük mortalite oranının bu ülkelerdeki besinlerin D vitamini zenginleştirme ile ilgili ulusal politikalarının olmasından kaynaklanıyorsa diyet ile D vitamini alımlarının yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir (Laird et al., 2020). Yapılan benzer bir çalışmada da kuzey yarım kürede 28° kuzeyin kuzeyindeki her bir derece enlem artışının Covid-19 mortalite oranını %4.4 arttırdığı, bunun da ultraviyole B ışınlarının D vitamini sentezi ile ilişkili

olmasının bir sonucu olduğu belirtilmiştir (Rhodes, Subramanian, Laird, Griffin, ve Kenny, 2020).

Etnik kökene (beyaz ırk, siyah ırk ve Güney Asyalı) göre serum 25(OH) vitamin D konsantrasyonlarının COVID-19 insidansı ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, 37-73 yaş arasındaki 348.598 bireyin 16 Mart-14 Nisan 2020 tarihleri arasındaki Covid-19 test sonuçları ve serum 25(OH) vitamin D düzeyleri Birleşik Krallık ulusal veri bankasından (UK Biobank) elde edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre serum D vitamini konsantrasyonları ile Covid-19 enfeksiyonları arasında ilişki bulunurken (OR 0.99 %95 GA 0.99-0.999, $p<0.05$)), etnik kökene göre uyarılama yapıldığında bu ilişkinin anlamsız olduğu (OR 1.00 %95 GA 0.998-1.01, $p>0.05$) belirlenmiştir (Hastie et al., 2020).

İsviçre’de SARS-CoV-2 için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonucundan sonraki yedi hafta içinde serum D vitamini analizi yapılan bireylerin PCR sonuçlarına göre Covid-19 enfeksiyonu geçirme durumları ve serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 107 bireyin sonuçlarına ulaşılmış olup, 27 bireyin SARS-CoV-2 PCR sonucunun pozitif olduğu saptanmıştır. SARS-CoV-2 PCR-pozitif olan bireylerin 25(OH) vitamin D düzeylerinin ortalamasının 11.1 ng/mL olduğu, SARS-CoV-2 PCR-negatif olan bireylerin ise serum 25(OH)D düzeylerinin ortalamasının 24.6 ng/mL olduğu grlmştir ($p<0.05$) (D’Avolio et al., 2020).

İsrail’de Leumit Sağlık Hizmetleri kayıtlarından hem Covid-19 PCR test sonucu hem de daha önceden yapılmış serum D vitamini düzeyleri olan 7.807 bireyin verileri incelenmiştir. Bireylerinin %10’unun Covid-19 enfeksiyonu geçirdiği saptanmış olup, Covid-19 PCR-pozitif olan bireylerin serum D vitamini düzeylerinin (19.0 ng/ml), Covid-19 PCR-negatif olan bireylerden (20.55 ng/ml) anlamlı olarak daha düşük ($p=0.023$) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca serum 25 (OH) vitamin D düzeyi <20 ng/ml olan bireylerde Covid-19 enfeksiyonu görülme riskinin 1.5 (OR 1.58 %95 GA 1.13-2.09, $p<0.05$) kat yüksek olduğu belirlenmiştir. Covid-19 PCR-pozitif olan vakalar hastaneye yatış durumlarına göre değerlendirildiğinde ise hastanede yatarak tedavi olan hastaların serum D vitamini düzeylerinin hastanede yatmayan hastalara göre (sırasıyla, 8.38 ng/ml ve 20.45 ng/ml) daha düşük olduğu ve serum D vitamini düzeylerinin hastalığın seyri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Merzon et al., 2020).

Kuzey Doğu İngiltere’de Covid-19 vakalarının ($n=134$) serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, Covid-19 vakalarının %37.3’ünde serum D vitamini düzeylerinin <25 ng/ml olduğu, bireylerin % 21.6’sında ise serum D vitamini düzeylerinin ≤ 15 ng/ml olduğu belirlenmiştir. Ayrıca her ne kadar istatistiksel olarak anlamsız olsa da yoğun bakım ünitesinde tedavi olan Covid-19 vakalarının, yoğun bakım ünitesinde tedavi almayan Covid-19 vakalarına göre serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla, 33.5 ± 16.8 ng/ml ve 48.1 ± 38.2 ng/ml, $p>0.05$) (Panagiotou et al., 2020).

Yapılan bir metaanalizde de Covid-19 vakalarında hastalığın şiddeti, yoğun bakım tedavisine ihtiyaç duyma durumları ve mortalite oranları ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 1.368 hastanın ortalama serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin 22.9 nmol/L olduğu, kötü prognozlu hastaların (n=634) serum D vitamini seviyelerinin iyi prognozlu hastalara (n=669) göre önemli ölçüde daha düşük olduğu (OR -5.12 %95 GA - 9.14 ile -1.10, p=0.012) belirlenmiştir (Munshi et al., 2020).

Covid-19 enfeksiyonun en önemli komplikasyonlarından biri olan akut solunum yetmezliği ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, bireylerin büyük bir çoğunluğunun serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin <30 ng/mL olduğu saptanmıştır. On gün hastanede kaldıktan sonra ciddi D vitamini eksikliği (<10 ng/ml) olan hastalarda mortalite oranının %50, serum D vitamini >10 ng/ml olan bireylerde ise %5 olduğu tespit edilmiştir (Carpagnano et al., 2020).

D vitamini desteğinin akut solunum yolları üzerine olan etkisini gösteren çok sayıda randomize kontrollü çalışmanın bulunması, “D vitamini takviyesi Covid-19 enfeksiyonu riskini azaltmada da etkili olabilir mi?” sorusunu akıllara getirmiştir. Toplamda 25 placebo kontrollü çift kör çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde (n=11.321) D vitamini desteğinin, akut solunum yolu enfeksiyonu riskini %12 azalttığı, ancak daha ileri analizlerde D vitamini seviyeleri ≥ 10 ng/mL olan popülasyonda D vitamini desteğinin önemli bir yararı olmadığını bildirmiştir. D vitamini desteğinin enfeksiyonlardan

koruyucu etkisinin ise D vitamini desteği bolus doz olarak verildiğinde değil de günlük ya da haftalık kullanımlarında görüldüğü belirlenmiştir (Martineau et al., 2017b). Yapılan bir çalışmada yüksek doz D vitamini desteği (5 gün süre ile 50,000 IU/gün) uygulanan iki Covid-19 hastasında, standart doz D vitamini destediği uygulanan (1000 IU/gün) iki Covid-19 hastasına göre serum D vitamini düzeylerindeki artışa ek olarak hastanede kalış sürelerinin daha kısa, oksijen gereksinimlerinin daha düşük olduğu ve proinflamatuvar belirteçlerinde ciddi bir azalma görüldüğünü belirtilmiştir (Ohaegbulam, Swalih, Patel, Smith, ve Perrin, 2020).

Covid-19 ve/veya influenza riskini azalmak için serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin 40-60 ng/ml (100-150 nmol/L) olması gerektiği, serum 25(OH) vitamin D düzeylerini bu aralıktaki tutabilmek için yapılacak D vitamini desteğinin serum 25(OH) vitamin D konsantrasyonlarını birkaç hafta içinde hızlıca yükseltmek için 10.000 IU/gün olması ve daha sonra 5000 IU/gün şeklinde devam edilmesi önerilmektedir. Covid-19 vakalarında ise daha yüksek D vitamini desteğinin yararlı olabileceği, fakat bu dozların yapılacak randomize kontrollü çalışmalardan sonra belirlenmesi gerektiği belirtilmektedir (Grant et al., 2020).

SONUÇ

Sonuç olarak, D vitamini antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral ve immunomodölatör etkilerinden dolayı hücreyel bağışıklığı arttırmaktadır. Bu nedenle de Covid-19 ve benzeri viral enfeksiyonlardan korunmak için bireylerde D vitamini yetersizliğinin görülmemesi gerekmektedir. Bunun için;

1. D vitaminin en iyi kaynağı olan güneş ışınları ile vücudun en az dörtte biri (el, kol ve bacaklar) 15-20 dakika süresince güneş ışınlarının dik gelmediği saatlerde temas etmelidir.
2. D vitaminin yumurta sarısı, yağlı balıklar, kırmızı et gibi besinsel kaynaklarına günlük beslenmede yer verilmelidir.
3. Günlük D vitamini alım düzeyi Türkiye Beslenme Rehberi'ne göre (5-69 yaş 600 IU/gün, ≥ 70 yaş 800 IU/gün) karşılanmalıdır.
4. Özellikle D vitamini ve. Covid-19 hastalığı açısından risk grubunda olan bireylerin serum D vitamini düzeylerinin düzenli olarak kontrol edilmesi ve eksiklik/yetersizlik durumunda hekim kontrolünde suplementasyon yapılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Abbas, A. M., Kamel, M. M. (2020). Dietary habits in adults during quarantine in the context of COVID-19 pandemic. *Obesity Medicine*, 19, 100254.
- Ayhancı, T., Altındış, M. (2020). COVID-19 İmmünopatogenezi ve Sitokin Fırtınası. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1, 65-69.
- Baysal, A. (2014). D vitamini ve Sağlığımız. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 42 (2), 89-90.
- Bergman, P., Lindh, Å. U., Björkhem-Bergman, L., Lindh, J. D. (2013). Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, 8 (6), e65835.
- Bergman, P., Norlin, A. C., Hansen, S., Rekha, R. S., & Agerberth, B., (2012). Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open*, 2 (6).
- Berry, D. J., Hesketh, K., Power, C., Hyppönen, E. (2011). Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *British Journal of Nutrition*, 106 (9), 1433-1440.
- Bilezikian, J. P., Bikle, D., Hewison, M., Lazaretti-Castro, M., & Formenti, A. M. (2020). Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *European Journal of Endocrinology*, 1. EJE-20-0665.R1. doi: 10.1530/EJE-20-0665.
- Büyükdere, Y., Mutlu Akyol, A. (2019). D Vitamini ve Enfeksiyon Hastalıkları. Mine Yurttagül (Ed.), *D vitamini içinde* (s.39-45). Ankara: Türkiye Klinikleri
- Carpagnano, G. E., Di Lecce, V., Quaranta, V. N., Zito, A., & Buonamico, E. (2020). Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1-7. doi: 10.1007/s40618-020-01370-x.
- D'Avolio, A., Avataneo, V., Manca, A., Cusato, J., & De Nicolò, A. (2020). 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*, 12 (5), 1359.

- Ebadi, M., Montano-Loza, A. J. (2020). Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74 (6), 856-859.
- Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı. Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği (Tebliğ No 2013/49). Resmi Gazete Tarihi: 16.08.2013 Resmi Gazete Sayısı: 28737
- Ginde, A. A., Mansbach, J. M., Camargo, C. A. (2009). Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*, 169 (4), 384-390.
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., & French, C. B. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12 (4), 988.
- Hastie, C. E., Mackay, D. F., Ho, F., Celis-Morales, C. A., & Katikireddi, S. V. (2020). Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14 (4), 561-565.
- Hughes, D., Norton, R. (2009). Vitamin D and respiratory health. *Clinical & Experimental Immunology*, 158 (1), 20-25.
- Jolliffe, D., Camargo, C. A., Sluyter, J., Aglipay, M., & Aloia, J. (2020). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *medRxiv*.
- Jolliffe, D. A., Griffiths, C. J., Martineau, A. R. (2013). Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 136, 321-329.
- Kaaviyaa, A., Krishna, V., Arunprasath, T., Ramanan, P. V. (2018). Vitamin D deficiency as a factor influencing asthma control in children. *Indian Pediatrics*, 55 (11), 969-971.
- Klok, F., Kruip, M., Van der Meer, N., Arbous, M., & Gommers, D. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191, 145-147.

- Korf, H., Decallonne, B., Mathieu, C. (2014). Vitamin D for infections. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 21 (6), 431-436.
- Laird, E., Rhodes, J., Kenny, R. A. (2020). Vitamin D and inflammation: potential implications for severity of COVID-19. *Irish Medical Journal*, 113 (5), 81.
- Maes, K., Serré, J., Mathysen, C., Janssens, W., & Gayan-Ramirez, G. (2020). Targeting vitamin D deficiency to limit exacerbations in respiratory diseases: utopia or strategy with potential? *Calcified tissue international*, 1-12.
- Mao, J., Lin, E., He, L., Yu, J., Tan, P., & Zhou, Y. (2019). Autophagy and Viral Infection. In *Autophagy Regulation of Innate Immunity* In (pp. 55-78): Springer.
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., & Aloia, J. F. (2017a). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 356.
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., & Aloia, J. F. (2017b). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 356.
- Merzon, E., Tworowski, D., Gorohovski, A., Vinker, S., & Golan Cohen, A. (2020). Low plasma 25 (OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS Journal*, 287(17), 3693-3702.
- Mirzakhani, H., Carey, V. J., Zeiger, R., Bacharier, L. B., & O'Connor, G. T. (2019). Impact of parental asthma, prenatal maternal asthma control, and vitamin D status on risk of asthma and recurrent wheeze in 3-year-old children. *Clinical & Experimental Allergy*, 49 (4), 419-429.
- Moore, J. B., June, C. H. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, 368 (6490), 473-474.
- Munshi, R., Hussein, M. H., Toraih, E. A., Elshazli, R. M., & Jardak, C., Sultana, N. (2020). Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *Journal Medical Virology*, doi.org/10.1002/jmv.26360.

- Ohaegbulam, K. C., Swalih, M., Patel, P., Smith, M. A., & Perrin, R. (2020). Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series. *American Journal of Therapeutics*, 27 (5), 485-490.
- Özalp, B. B., Kürklü Seremet, N. (2020). Obezite ve COVID-19. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(2), 211-214.
- Özenoğlu A. (Ed.) (2016). *Beslenmenin Esasları ve Sağlığın Korunmasında Beslenme (TÜBER)*. Samsun.
- Panagiotou, G., Tee, S. A., Ihsan, Y., Athar, W., & Marchitelli, G. (2020). Low serum 25-hydroxyvitamin D (25 [OH] D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clinical Endocrinology*, doi: 10.1111/cen.14276.
- Pekcan, G., Şanlıer, N., Baş, M. (Ed.) (2016). *Türkiye Besin ve Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER)*. Ankara:Kayhan Ajans.
- Priehl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., Amrein, K. J. N. (2013). Vitamin D and immune function. *Journal of Investigative Medicine*, 5(7), 2502-2521.
- Rhodes, J. M., Subramanian, S., Laird, E., Griffin, G., & Kenny, R. A. (2020). Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity—plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *Journal of Internal Medicine*, doi.org/10.1111/joim.13149.
- Roseland, J. M., Phillips, K. M., Patterson, K. Y., Pehrsson, P. R., & Taylor, C. L. (2018). Vitamin D in foods: an evolution of knowledge. In *Vitamin D* (pp. 41-77): Elsevier.
- Rosen, C.J., Abrams, S.A., Aloia, J.F., Brannon, P.M., Clinton, S.K., Durazo-Arvizu, R.A., et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1146-52
- Sassi, F., Tamone, C., D'Amelio, P. J. N. (2018). Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, 10 (11), 1656.
- Seremet Kürklü, N., Ayaz, A. (2015). D Vitamini Ve Gestasyonel Diyabet. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4 (3), 454-467.

- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., & Kerwan, A. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*, 76, 71-76.
- T.C Sağlık Bakanlığı, Covid-19 Durum Raporu, 2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>.
- World Health Organization, 2020. Coronavirus Disease (Covid-19) Pandemic <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Wöbke, T. K., Sorg, B. L., Steinhilber, D. J. F. (2014). Vitamin D in inflammatory diseases. *Frontiers in Physiology*, 5, 244.
- Zabetakis, I., Lordan, R., Norton, C., Tsoupras, A. J. N. (2020). COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*, 12 (5), 1466.

BÖLÜM 6

COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE YENİDOĞANLAR VE HEMŞİRELİK BAKIMI

Arş. Gör. Didem YÜKSEL¹
Doç. Dr. Figen YARDIMCI²
Dr. Öğr. Üyesi. Ayşe Sevim ÜNAL³

¹ Ufuk Üniversitesi, Hemşirelik Yüksekokulu, Ankara,
Türkiye.didemyuksel5@gmail.com

² Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği
ABD, İzmir, Türkiye. figenyardimci@gmail.com

³ Ufuk Üniversitesi, Hemşirelik Yüksekokulu, Ankara,
Türkiye.aysesevimunal68@gmail.com

GİRİŞ

Aralık 2019 tarihinde ilk kez Çin' in Wuhan kentinde görülen ve kısa sürede tüm dünyaya yayılan yeni tip Coronavirüs (COVID-19) enfeksiyonu, Mart 2020 tarihinden itibaren Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir (Tezer ve Demirdağ, 2020). Bu tarihten itibaren de ülkemizde en önemli sağlık sorunu haline gelmiştir (Ergül, Yavuz, Aşık, Kalay,2020; Ovalı, 2020; World Health Organization [WHO], 2020). 22 Eylül 2020 tarihinden itibaren tüm dünyada 31,3 milyon kişinin COVID-19 testi pozitif gelmiş ve 965.000 kişi COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile yaşamını yitirmiştir. Türkiye'de ise toplamda 304.610 kişinian virus testi pozitif gelmiş, 7.548 yaşamını yitirmiştir. Bu yeni tip virüs beta grubuna bağlı ve SARS ile %89 oranında nükleotid benzerliği gösteren bir virüstür (Fuk-Woo, Yuan, Hang Kok, Want To, Chu, Yang et al., 2020) ve yüksek morbitide ve mortalite hızına sahiptir (Lu ve Shi, 2020).

Bu virüsün ilk kaynağı olarak deniz hayvanları gösterilmiş olsa bile yayılımı insandan insana damlacık enfeksiyonu ve yakın temas ile olmaktadır (Fuk-Woo et al., 2020; De Rose et al., 2020). Akut Solunum Sendromu Coronavirüs (SARS-CoV-2) ile birlikte Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV) ve Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüs (MERS-CoV), Betacoronavirus cinsine aittir (Sohrabi, Alsafi, O'Neill, Khan, Kerwan, Al-Jabir et al, 2020; Wang, Guo, Chen, Liu, Cao, Zhang et al., 2020). Son 20 yılda, SARS-CoV ve MERS-CoV dünya çapında 10.000'den fazla kişiye bulaşmıştır. SARS-CoV enfeksiyonunun mortalite oranı % 10'dur ancak hamile kadınlarda

mortalite oranı % 25'e MERS-CoV enfeksiyonunun mortalite oranı ise % 37'ye kadar çıkmaktadır (Wang et al., 2020). Yeni tip Coronavirüs (COVID-19) ise henüz çok yenidir ve her gün edindiğimiz yeni bilgiler sayesinde yeni gelişmeler yaşanmaktadır. Yeni tip Coronavirüs-19, sıklıkla ileri yaş bireylerde görülmesine karşın gebe kadınlarda ve yenidoğan bebeklerde de görülebilmektedir (Arnaez, Montes, Herranz-Rubia, Garcia-Alix, 2020; Naira ve Laila, 2020; Wu ve McGoogan, 2020; Zimmermann ve Curtis, 2020).

Son yapılan çalışmalarda, COVID-19 testi pozitif olan bir hastanın ortalama 2,6 kişiyi enfekte edebileceği tahmin edilmektedir (Wu, Leung, 2020). COVID-19 virüsünün çocuklarda ve yenidoğanlarda klinik özellikleri, patofizyolojisi, tedavisi ve prognozu hakkında bilgiler çok azdır ve var olan bilgilerin de kanıt düzeyi düşüktür (De Rose et al., 2020; Ovalı, 2020). Çalışmaları incelediğimizde; COVID-19 salgınının başından beri 2143 vaka ile Nisan 2020 tarihine kadar yapılan en büyük pediatrik popülasyon temelli çalışmasında, çocukların % 90'dan fazlasının asemptomatik veya hafif klinik seyir gösterdiğini görmekteyiz (Naira ve Laila, 2020). Şiddetli bulgu gösteren ve kritik vakaların oranı 1 yaşın altında % 10,6 iken, 1–5 yaş arası % 7,3, 6–10 yaş arası % 4,2 , 11–15 yaş arası % 4,3 ve 15 yaş ve üstü için % 3.0 mortalite oranı hesaplanmıştır (Dong, Mo, Hu, Qi, Jiang, et al., 2020). Yapılan başka bir çalışmada ise, 22 Mart 2020 tarihine kadar, dünya genelinde 0-9 yaş arasında ölüm görülmemiş ve 10-19 yaş arasında ise %0,2 ölüm bildirimi yapılmıştır (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2020).

Yenidoğanlar bebekler; bağışıklık sistemlerinin immatür olması, kanıtlanmamış olsa da maternal vertikal geçiş olasılığının bulunması, vajinal doğumlarda gaita ve idrar aracılığı ile perinatal temas olasılığı ve asemptomatik enfekte anne ile doğumdan sonra yakın temas nedeniyle COVID-19 enfeksiyonuna karşı yüksek risk grubuna girmektedir (De Rose et al., 2020; Erdeve, 2020; Türk Neonatoloji Derneği [TND], 2020 ; Ovalı, 2020; Wang ,Shi, Xiao, Fu, Feng, Mu et al., 2020).

COVID-19 enfeksiyonunun fetusa geçiş yolları, yenidoğanlarda ve bebeklerde virüsün klinik özellikleri, laboratuvar değişiklikleri, tedavi ve prognozu hakkında kanıt düzeyi yüksek yeterli veri henüz bulunmamaktadır. Bu kitap bölümünün amacı yenidoğan bebeklerde COVID-19 enfeksiyonu, klinik bulguları, maternal-fetal vertikal geçişi, anne sütü ve tedavisi hakkında güncel bilgileri sunmayı ve hemşirelik bakımını değerlendirmektir.

1. COVID-19 ENFEKSİYONU VE MATERNAL-FETAL VERTİKAL GEÇİŞ

Viral solunum yoluna enfeksiyonlarının anneden bebeğe intrauterin dönemde geçişi bulunmamaktadır (Zhu, Wang, Fang, Peng, Zhang, Chang et et al., 2020). Maternal-fetal vertikal geçiş, bir patojenin doğum öncesi ve doğum sonrası anneden bebeğe geçişini ifade eder. Özellikle patojenler, hamilelik sırasında plasenta aracılığıyla, doğum sırasında doğum kanalı yoluyla ve doğumdan sonra emzirme sırasında anneden bebeğe geçer. Şimdiye kadar COVID-19 enfeksiyonunun anneden bebeğe vertical yol ile geçtiği kanıtlanmamıştır (Arnaez et al.,

2020; Kallem ve Sharma,2020). Ancak hamile kadınlar COVID-19 virüsüne duyarlı bir popülasyondur ve hamilelerde komplikasyonların hatta ciddi hastalıkların ilerlemesi daha olasıdır. COVID-19 enfeksiyonunun fetus üzerindeki etkisini belirlemek için yeterli veri yoktur ve COVID-19'un anneden çocuğa dikey geçişi olup olmadığı ve yenidoğanlar kısa ve uzun vade de zararları hala belirsizdir (Arnaez et al., 2020; Piersigilli,Carkeek, Hocq, Van Grambezen, Hubinont, Chatzis et al., 2020; Wang et al., 2020).

Literatürde doğumdan 36 saat sonara bile COVID-19 testi pozitif olan yenidoğan bulunmasına rağmen, eldeki bilgiler anneden çocuğa vertical geçişin olduğu kanıtlanmamıştır (Wang et al., 2020). Yapılan çalışmalara baktığımızda küçük gruplarla çalışılmış vaka serilerini görmekteyiz..

Li, Zhao, Zheng, Chen, Wang, Sheng ve ark. yapmış oldukları vaka çalışmasında, COVID-19 testi pozitif olan, 35.haftada sezeryan ile doğum yapan gebe kadının yenidoğan bebeğinde COVID-19 negatif gelmiş ve asemptomatik ilerlemiştir (Li, Zhao, Zheng, Chen, Wang, Sheng et al., 2020). Zhu, Wang,Fang,Peng,Zhang,Chang et ve ark. tarafından yapılan vaka serisinde ise COVID-19 testi pozitif olan 10 anneden doğan yenidoğanların bebeklerin genel durumları tanımlanmıştır. Yeni doğan bebeklerin, kan ve aminiyotik tetkiklerinde COVID-19 testi pozitif gelmemiştir ve yenidoğanlar COVID-19 enfeksiyonuna yönelik herhangi bir tedavi almamıştır (Zhu et al., 2020). Başka bir vaka sunumunda ise, şimdiye kadar bildirilen COVID-19 için pozitif test edilen bir anneden doğan en erken ve en küçük yenidoğan

tanımlanmıştır. 30 haftalık hamile olan ve sezaryen ile 1.83 kg doğum kilosuna sahip bebeğin, amniyotik sıvısı, plasenta, kordon kanı ve nazofaringeal sürüntü örnekleri negatif gelmiştir (Wang, Zhou, Zhang, Zhu, Tang, Shen, 2020). Fuk-Woo, Yuan, Hang Kok, Wang To, Chu, Yang, et al., ark. tarafından yapılan vaka sunumunda ise COVID-19 testi pozitif olan 9 gebe kadının yenidoğan bebeklerinin kordon kanı, amniyotik sıvı, anne sütü ve nazofaringeal sürüntü örnekleri negatif gelmiştir (Fuk-Woo et al., 2020). Schwartz' nin çalışmasında ise (2020), COVID-19 testi pozitif olan 38 gebe kadın ve yenidoğan çocukları incelenmiş ve yenidoğanların tümünün kan ve amniyotik tetkiklerinde COVID-19 testi negatif gelmiştir.

Tüm bu çalışmalardan elde edilen veriler yeni tip Corono virus enfeksiyonunda, maternal-fetal vertical geçişin olmadığını kanıtlar niteliktedir. Ancak COVID-19 testi pozitif olan bazı gebe kadınların yenidoğan bebeklerinin doğumdan hemen sonra IgM, IgG ve sitokin düzeylerinin arttığı, nazofaringeal ve polimeraz zincir reaksiyon testleri COVID-19 enfeksiyonu için pozitif gelen vakalarda bildirilmektedir (Boppana, Ross, Shimamura, Palmer, Ahmed, Michaels et al., 2011; Tezer ve Demirdağ, 2020). Yenidoğan bebeklerde, doğumdan hemen sonra IgM, IgG ve sitokin düzeylerinin artmış olması maternal-feto vertical geçişi kanıtlar düzeyinde değildir. Bu yüzden büyük hasta gruplarıyla kohort, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır (Tezer ve Demirdağ, 2020).

Perinatal COVID-19 enfeksiyonunun yenidoğanlarda fetal distress, erken doğum, solunum sıkıntısı, karaciğer fonksiyonlarında bozulma,

trombositopeni gibi sorunlara neden olabilir (De Rose,2020; Piersigilli et al., 2020). Vertikal geçişin olduğuna dair yeterli kanıt olmamasına rağmen COVID-19 testi pozitif olan gebe kadınların ve yenidoğanların izolasyon ortamının sağlanması gerekmektedir (Zhu et al., 2020; Yang, Wang, Liu, Wei, He, Ziheng et.,2020).

2. YENİDOĞANLARDA COVID-19 ENFEKSİYONU

COVID-19 enfeksiyonu henüz çok yeni olduğu için yenidoğan bebekler ile yapılmış büyük ve randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Daha çok küçük vaka bildirim serilerinin olduğunu görmekteyiz (Ovalı, 2020; S. Wang et al., 2020). Prematüre bebekler başta olmak üzere, COVID-19 enfeksiyonu pozitif olan yenidoğanlara ait özel bir klinik bulgu bulunmamaktadır. Genellikle bulgular sepsis bulguları (siyanoz, takipne, taşikardi, solunum sıkıntısı, beslenme intoleransı, letarji, kusma gibi) ile benzerlik göstermektedir (Arnaez et al., 2020; De Rose et al., 2020; Erdeve, 2020; Ovalı, 2020).

COVID-19 enfeksiyonuna yönelik yenidoğan ve çocukların tedavi stratejileri yetişkin hastaların tedavi deneyimine dayanmaktadır . Henüz yenidoğanlar için etkinliği kanıtlanmış anti-viral bir tedavi bulunmamaktadır (Lu ve Shi, 2020). Sağlık Bakanlığı tarafından 14.Nisan.2020 tarihinde yayınlanan COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberinde, Hidroksiklorokin, Azitromisin, Lopinavir 250 mg/ Ritonavir 50mg tedavilerinin 5 gün ile 14 gün süre ile verilebileceği belirtilmektedir (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2020). Hastanın ağır klinik seyirli gitmediği sürece semptomatik tedavi önerilmektedir (Erdeve, 2020).

Yayınlanan çalışmalarda, hafif seyirli COVID-19 pozitif yenidoğanlara herhangi bir tedavi uygulanamamış destekleyici ve hemodinamiyi sürdürmeye yönelik tedaviler uygulandığını görmekteyiz (De Rose et al., 2020). Ayrıca, yeterli oksijen tedavisi, elektrolit dengesinin ve asit-baz dengesinin sürdürülmesi, nutrisyon desteğinin verilmesi, izolasyon şartlarının sağlanması, COVID-19 enfeksiyonu veya şüphesi olan bebeklerde, tedavinin temel noktasını oluşturmaktadır (Li, Zhao, Zheng, Chen, Wang, Sheng et al., 2020; Lu ve Shi, 2020; TND,2020 ; S. Wang et al., 2020; Zhu et al., 2020).

2.1. Anne Sütü

Anne sütünün koruyucu bileşenleri, immunglobulinler ve diğer biyoaktif moleküller genel olarak viral hastalıklara karşı da koruyucudur (Giuliani,Volsi,Chiambretti, Giandalia, Tonutti, Di Bartolo, Napoli , 2020; Ovalı, 2020). Ancak dünyada ve sağlık otoritelerinde, COVID-19 testi pozitif gelen veya şüpheli annelerin bebeklerine anne sütü verilip verilmemesi konusunda net bir görüş bulunmamaktadır.

Wang, Shi, Xiao, Fu, Feng, Mu ve ark. (2020) tarafından şubat ayında yayınlamış oldukları rehberde, COVID-19 enfeksiyonunun anne sütünde bebeğe geçebileceği düşünülmüş ve anne sütünde COVID-19 enfeksiyonu dışlanmadan verilmemesi gerektiğini savunmuşlardır (Wang et al., 2020). Türk Neonatoloji Derneği ise “Covid-19 Enfeksiyonu veya Şüphesi Olan Yenidoğan Bebeklere Neonatal ve Perinatal Dönemde Yaklaşım Önerileri” isimli rehberde şüpheli veya kesin COVID-19 olan gebe kadının bebeğine anne sütü verilmemesi

önerisini getirmiştir (TND,2020). Castagnoli ve ark (2020) ‘nın yapmış oldukları sistematik derleme çalışmasında da, COVID-19 pozitif gelen annelerin bebeklerini emzirmemesi gerektiğini savunan çalışmalara yer vermişlerdir (Castagnoli, Votto, Licari, Brambilla, Bruno, Perlini, et al., 2020). Buna karşın literatürde, bazı çalışmalarda COVID-19 testi pozitif olan gebe kadınların, doğumdan sonra yapılan tetkiklerinde anne sütünde COVID-19 testi negatif gelen ve yenidoğan bebeklerin emzirmemesi gerektiğini savunan çalışmalar ve rehberler de mevcuttur (Aslan, Aslan, Özdemir 2020; Gökçay ve Keskindemirci, 2020; British Association of Perinatal Medicine [BAPM], 2020; Tezer ve Demirdağ, 2020; Wang et al., 2020; Wang et al., 2020; Zhu et al., 2020). Bu rehberlerde ve çalışmalarda, COVID-19 enfeksiyonu pozitif annelerin bebekleri için ilk 6 ay süre içerisinde en iyi beslenme kaynağının anne sütü olduğu vurgulanmıştır (Aslan ve ark., 2020; Gökçay ve Keskindemirci, 2020; Kayacık ve Karabayır, 2020; Ovalı, 2020; BAPM, 2020; Tezer ve Demirdağ, 2020) .

Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu [United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF)] ve DSÖ gibi kuruluşlar da emzirme kararının anneler ile birlikte alınması gerektiğini ve aşağıda belirtilen gerekli önlemleri alarak emzirmeye devam edilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Bu önlemler şöyledir:

1. COVID-19 testi pozitif gelen veya şüpheli olan anne ve yenidoğanın bakımı birlikte yapılmalı ve uygun izolasyon şartları oluşturularak emzirme başlatılmalıdır.

1. Anne emzirirken ya da sütü sağarken cerrahi maske takmalıdır (FFP2 ve FFP3 kullanmasına gerek yoktur).
2. Anne emzirmeden önce ellerin 20 saniye boyunca etkin olarak yıkamalı (eller iç yüzleri, dış yüzleri, parmak araları, baş parmak arası, avuç ortası ve bileklere kadar yıkanarak iyice durulanmalı ve tek kullanımlık havlu ile kurulanmalıdır), temizliğin etkin olması için yüzük ve bilezik kullanmamalıdır.
3. Bulunulan ortamın sık havalandırılması sağlanmalıdır.
4. Anneye bol sıvı tüketmesi, dengeli beslenmesi ve düzenli uykuya dikkat edilmesi hususlarında eğitimler verilmedi
5. Annenin bebeğini emzirirken bulaşmayı en aza indirmek için bebeğini öpmemesi, hijyen kurallarına sıkıca uyması sağlanmalı ve bebeğinin beşiği ile anne yatağı arasında en az 6 feet (yaklaşık 2 metre) mesafe koyulmalıdır.
6. Eğer anne sütü pompa ile alınıyorsa işlemiden önce anne ellerini yıkamalı, her kullanımdan pompa temizliği yapılmalıdır.

2.2. Yenidoğan Bebeğın Bakımı

Mevcut COVID-19 salgını, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin bakım politikasında sadece COVID-19 enfeksiyonu olan bebekleri ve ebeveynlerin değil, aynı zamanda diğer kabul edilen hastalara sunulan bakımı da önemli ölçüde değiştirmektedir (Arnaez et al., 2020).

Bu değişiklikler üç temel noktayı etkilemektedir:

1. Yenidoğan ünitesinin organizasyonu ve iş akışı değişikliği,

2. Ebeveyn-bebek bağlanması ve aile merkezli bakımın kesintiye uğraması ,

3. Sağlık personelinde stresle ilgili sonuçlardır.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde COVID-19 enfeksiyonunu önlemek ve kontrol etmek için enfekte olma potansiyeli yüksek olan çocukların optimal yönetimini sağlamak acil müdahale planı, tanı, tedavi, prognoz,bakım ortamları sağlanmalıdır (Erdeve, 2020; Wang et al., 2020). COVID-19 enfeksiyonu veya şüphesi bulunan yenidoğanların şüphesiz gelişimsel bakım gereksinimi bu süreçte daha çok artmaktadır. Mevcut kanıt düzeyi yüksek bilgiler ışığında yenidoğanın ve ebeveynin ihtiyaçları doğrultusunda bakımın sürdürülebilir olması gerekmektedir (Eras, Atay, Şakrucu, Bingöler, Dilmen,2013)

COVID-19 Enfeksiyonu/Şüphesi Olan Yenidoğan Bebekler için Bakım Önerileri Aşağıda Sıralanmıştır: (Eras ve ark., 2013; Arpacı ve Altay, 2017; De Rose et al., 2020; Lu ve Shi, 2020; Wang,2020 ; Arnaez et., 2020; TND, 2020; Bartolo ve Napoli,2020; BAPM, 2020; Türk Hemşireler Derneği [THD], 2020; Yang et al.,2020; Kallem ve Sharma,2020)

- Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri optimal COVID-19 enfeksiyon yönetimini sağlamak için için acil durum planları hazırlanmalıdır.
- Yoğun bakımlarda çalışan personel, koruyucu ekipmanları (gözlük, eldiven,maske, koruyucu kıyafet) giymelidirler.

- Yenidoğan yoğun bakım hemşiresi, COVID-19 pozitif bebeğin yoğun bakıma yatırılmasını, izolasyonun sağlanmasını ve gerekli bakım ortamını koordine etmelidir.
- COVID-19 pozitif veya şüphesi olan bebeğin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi içerisinde izolasyonu sağlanmalı ve izolasyon odası negative basınçlı özel oda olmalıdır.
- Bebeğin tetkikleri Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi tarafından eğitilmiş ve belirlenmiş personel tarafından alınmalıdır.
- COVID-19 pozitif veya şüphesi olan yenidoğan bebeğin solunum, dolaşım, gastrointestinal ve vital bulguları dikkatle takip edilmelidir.
- Bebeğin anne sütü alıp - almayacağı hususu annenin sağlık durumu göz önüne alınarak ebevyenler ile birlikte karar verilmelidir.
- Annenin emzirebilmesi ve kanguru bakımının sağlanması için temel izolasyon ortamı sağlanmalıdır ve bebeğin bakımına katılması için cesaretlendirilmelidir.
- Aileler pandemi sürecinde desteklenmeli ve evde izolasyon yöntemleri konusunda eğitim verilmelidir.
- Yenidoğan Bireyselleştirilmiş Gelişimsel Bakım ve Değerlendirme Programı [Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP)] çerçevesinde; “çevresel ses-ışık kontrolü, besleyici olmayan emmenin desteklenmesi, bakım programlarının oluşturulması, uyku- uyanıklık düzeninin sağlanması, ailenin katılımının sağlanması “ sürdürülmelidir.

- Asemptomatik olan ve tıbbi müdahale gerektirmeyen bebeklerin, anneleriyle birlikte izolasyon odalarında kalması sağlanmalıdır.

SONUÇ

Yeni tip Coronavirüs-19, sıklıkla ileri yaş bireylerde görülmesine karşın çocuklarda ve yenidoğan bebeklerde de görülmeye başlanmıştır. Yenidoğanlar ile yapılmış büyük vaka veya randomize, kohort çalışmaları bulunmamaktadır. Literatürde bölgesel olarak çalışılmış küçük vaka serilerine ait bilgiler mevcuttur. Bu bilgiler ışığında, yenidoğan enfeksiyonu sinsi başlayabilir ve non-spesifik bulgular verebilir. Tedavi semptomatiktir ve mevcut veya olası komplikasyonların oluşmamasına yöneliktir. Yenidoğan bakımı, NIDCAP programının temel bileşenlerini içermektedir. Pandemi sürecinde, mevcut bilgiler sürekli değişmekte ve deneyimler en önemli bilgi kaynağı olmaktadır. Bu sebepten dolayı, yenidoğan yoğun bakım hemşirelerinin kendilerini sürekli olarak geliştirmeleri ve bilgilerini güncellemeleri, bakımın güvenli ve sürdürülebilir olması açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Arnaez, J., Montes, M. T., Herranz-Rubia, N., Garcia-Alix, A. (2020). The impact of the current sars-cov-2 pandemic on neonatal Care, *Frontiers in Pediatrics*, 8 , 1–4. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00247>
- Arpacı, T., Altay, N. (2017). Individualized developmental care in neonatal intensive care unit: current approaches: Review, *Turkiye Klinikleri Journal of Nursing*, 9(3), 245–254. <https://doi.org/10.5336/nurses.2017-55289>
- Aslan, M. T., Aslan, Ö.İ., Özdemir, Ö. (2020). COVID-19 (yeni tip koronavirüs) günlerinde dahi anne sütü yine çok önemli!, *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research. J* ,2020;1(Özel Sayı):111-115 <https://doi.org/10.34084/bshr.721702>
- Bartolo, D., Napoli, A. Breastfeeding during the COVID-19 pandemic: suggestions on behalf of woman study group of AMD, *Diabetes Res Clin Pract*, 165, 2-6 <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108239>
- British Association of Perinatal Medicine [BAPM]. 2020. COVID-19 guidance for neonatal settings. Erişim Adresi: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/covid-19-guidance-neonatal-settings>
- Boppana, S. B., Ross, S. A., Shimamura, M., Palmer, A. L., Ahmed, A., Michaels, M. G., et . (2011). Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *New England Journal of Medicine*, 364(22), 2111–2118. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006561>
- Castagnoli, R., Votto, M., Licari, A., Brambilla, I., Bruno, R., Perlini, S., et . (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents, *JAMA Pediatrics*, 2. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467>
- De Rose, D. U., Piersigilli, F., Ronchetti, M. P., Santisi, A., Bersani, I., Dotta, A., et . (2020). Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far, *Italian Journal of Pediatrics*, 46(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0820-x>
- Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., et al. (2020). Epidemiological

- characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China, *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- Eras, Z., Atay, G., Şakrucu, E. D., Bingöler, E. B., Dilmen, U. (2013). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gelişimsel destek, *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*, (3), 97–103. <https://doi.org/10.5350/semb2013470301>
- Erdeve, Ö. (2020). Yenidoğan yoğun bakım biriminde COVID-19 yönetimi: Türk Neonatoloji Derneği önergesi, *Türk Pediatri Arşivi*, 86–92. <https://doi.org/10.14744/turkpediatrics.2020.43788>
- Ergül, B., Yavuz, A.A., Aşık, G.E., Kalay, B. (2020). Statistical evaluation of the covid-19 outbreak data as of april around the world and in Turkey, *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*,25(3),130-141
- Fuk-Woo, J., Yuan,S., Hang Kok,K., Wang To,K., Chu,H., Yang,J., et. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, 395(10223), 514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Fuk-Woo, J., Yuan,S., Hang Kok,K., Wang To,K., Chu,H., Yang,J., et (2020). Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, 395(10226), 809–815.
- Giuliani, C., Li Volsi, P., Brun, E., Chiambretti, A., Giandalia, A., Tonutti, L., Di Bartolo, P., Napoli,A. (2020). Breastfeeding during the COVID-19 pandemic : Suggestions on behalf of Woman Study Group of AMD, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 165, 108239 . <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108239>
- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- Gökçay, G., Keskindemirci, G. (2020). Anne sütü ve covid-19, *J Ist Faculty Med*, (2), 1–5. <https://doi.org/10.26650/IUITFD.2020.0025>
- Kayacık, Ç., Karabayır, N. (2020). Koronavirüs 2019 (covid-19) hakkında ABM beyanI. 2019, 1–3. Erişim Adresi <https://www.bfmed.org/abm-statement->

coronavirus

- Kallem,R.V., Sharma,D. (2020). COVID 19 in Neonates, *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*,1-9 <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1759542>
- Lu, Q., Shi, Y. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know, *Journal of Medical Virology*, 92(6), 564–567. <https://doi.org/10.1002/jmv.25740>
- Li, Y., Zhao, R., Zheng, S., Chen, X., Wang, J., Sheng, X.,et. (2020). Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China, *Emerging Infectious Diseases*, 26(6), 1335–1336. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200287>
- Naira, M. N.,Laila,S.M.. (2020). Characterisation of covid-19 pandemic in paediatric age group: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Clinical Virology*, 128 (April), 104395. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104395>
- Ovalı, F. (2020). COVID-19 Infections in newborns., *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 23–45. <https://doi.org/10.21673/anadoluklin.708589>
- Piersigilli, F., Carkeek, K., Hocq, C., Van Grambezen, B., Hubinont, C., Chatzis, O.,et. (2020). COVID-19 in a 26-week preterm neonate., *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 4(June), 476–478. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30140-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30140-1)
- Schwartz, D. A. (2020). An Analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: Maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O’Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A.,et (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19), *International Journal of Surgery*, 76, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsu.2020.02.034>
- Türk Neonatoloji Derneği [TND]. 2020. Covid-19 (sars-cov2) enfeksiyonu veya şüphesi olan yenidoğan bebeklere neonatal ve perinatal dönemde yaklaşım önerileri. Erişim Adresi <https://www.neonatology.org.tr/storage/2020/04/Untitled-attachment 00052.pdf>

- Türk Hemşireler Derneği [THD]. 2020. COVID-19 Hemşire Eğitim Rehberi ve Bakım Algoritmaları. Erişim Dersi: <https://www.thder.org.tr/uploads/files/thd-covid-2020-2.pdf>
- Tezer, H., Demirdağ, B. T. (2020). Novel coronavirus disease (Covid-19) in children, Turkish Journal of Medical Sciences, 50(SI-1), 592–603. <https://doi.org/10.3906/SAG-2004-174>
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2020), COVID-19 Rehberi, Erişim Adresi: <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Yang, P., Wang, X., Liu, P., Wei, C., He, B., Ziheng, J., et al. (2020). Clinical characteristics and risk assessment of newborns born to mothers with COVID-19, Journal of Clinical Virology, 127 : 104356 <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104356>
- Zhu, H., Wang, L., Fang, C., Peng, S., Zhang, L., Chang, G., et al. (2020). Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia, Translational Pediatrics, 9(1), 51–60. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>
- Zimmermann, P., Curtis, N. (2020). Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children, Pediatric Infectious Disease Journal, 39(5), 355–368. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660>
- Wang, L., Shi, Y., Xiao, T., Fu, J., Feng, X., Mu, D., et al. (2020). Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition), Annals of Translational Medicine, 8(3), 47–47. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.20>
- Wang, S., Guo, L., Chen, L., Liu, W., Cao, Y., Zhang, J., et al. (2020). A case report of neonatal COVID-19 infection in China. Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 71;1, 3–7. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa225>
- Wang, X., Zhou, Z., Zhang, J., Zhu, F., Tang, Y., Shen, X. (2020). A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery, Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society

- of America,71, (1 August),844-846. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa200>
- World Health Organization. [WHO] (2020). Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Erişim Adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>
- Wu, J. T., Leung, K., Leung, G. M. (2020). Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study, *The Lancet*, 395(10225), 689–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30260-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9)
- Wu, Z., McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention., *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

BÖLÜM 7

TİP 3 DİYABET VEYA ALZHEİMER HASTALIĞI: PAYLAŞILAN ÖZELLİKLER VE KORUNMADA BESLENMENİN ETKİLERİ

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU¹
Uz. Diyetisyen Cahit ERKUL²
Stajyer Diyetisyen Dilek TANRIVERDİ³

¹ Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye. aliye.ozenoglu@uskudar.edu.tr <https://orcid.org/0000-0003-3101-7342>

² Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı, İstanbul, Türkiye. dyt.cahit@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-0940-1129>

³ Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye. dilek.tanriverdi@st.uskudar.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0002-6522-5804>

GİRİŞ

Diyabet, insülin direnci ve / veya insülin disfonksiyonuna bağlı hiperglisemi ile karakterize karmaşık bir metabolik bozukluktur. Küresel olarak, 2017 yılında yaklaşık 425 milyon yetişkinin Diyabetes Mellitus (DM) hastası olduğu bilinmekte iken 2045 yılına kadar, bu sayının dünya genelinde 629 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (National Diabetes Statistics Report, 2020).

Tip 1 diyabette pankreasın beta hücrelerinin otoimmün yıkımının bir sonucu olarak hiperglisemi ortaya çıkarken tip 2 diyabette ise insülin direnci ve pankreasın beta hücrelerinin yetersizliği sonucu hiperglisemi görülmektedir. Diyabet, nefropati, retinopati, nöropati ve ateroskleroz gibi çeşitli komplikasyonlarla ilişkilidir. Bundan başka tüm diyabetli bireylerin yaklaşık %60 ila %70'inde hastalığın son aşamasında periferik nöropati gelişmesi beklenen bir komplikasyondur.

Artan epidemiyolojik kanıtlar, diyabetik nöropatinin ve tip 2 diyabetin artmış Alzheimer Hastalığı (AH) riski ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Chatterjee ve Mudher, 2018). Bir çalışmada diyabetik hastalarda AH gelişme riskinin iki katına çıktığını gösterilirken diğer bir çalışma diabetes mellituslu bireylerin diyabeti olmayanlara göre %65 daha yüksek AH gelişme riskine sahip olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde yakın zamanda yapılan bir kohort çalışmada da AH ve T2DM arasında yakın bir ilişki olduğu ortaya koyulmuş ve AH hastalarının T2DM'ye karşı daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (Mushtaq, vd., 2015).

AH, bir kişinin hafızasını, öğrenme, iletişim kurma ve günlük aktiviteleri gerçekleştirme becerisini yavaş yavaş bozan ilerleyici bir beyin bozukluğudur. AH'lerin beyinlerinde olgunlaşma evrelerini yansıtan üç tip plak bulunur. Diffüz plak, nöritik plak ve aşınmış plak. Bu plaklar beyinde asosiasyon alanları, paralimbik ve merkezi limbik bölgelerde birikirler. Bu plaklar AH'lere özgüdür. AH'li postmortem beyinlerin histopatolojik incelemesi, hücre dışı nöritik plakların, hücre içi nörofibriler yumakların ve nöron kaybının varlığını ortaya çıkarmıştır. AH, ayrıca sinaps kaybı, oksidatif stres ve mitokondriyal yapısal ve fonksiyonel anormallikler, inflamatuvar yanıtlar, kolinerjik nörotransmisyonadaki değişiklikler, hormonal değişiklikler ve hücre döngüsü anormallikleriyle de ilişkilidir (Kandimalla ve Reddy, 2016).

Hipergliseminin hafif kognitif bozukluk (MCI) veya AH'nin gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır (Duarte, 2015; Gaspar, vd., 2016). Hiperglisemi, beyin lezyonlarında amiloid beta birikimini artırır, oksidatif stresi, nöroinflamasyonu ve mitokondriyal disfonksiyonu şiddetlendirir, nöronal bütünlüğü bozar ve nörodejenerasyona neden olur. Bu değişiklikler, diyabetle ilişkili demansın altında yatan potansiyel mekanizmalardır (Garcia-Serrano ve Duarte, 2020).

Günümüzde AH ve T2DM arasındaki mekanizmaların ve temel terapötik hedeflerin belirlenmesine ek olarak, hipergliseminin neden olduğu bilişsel işlevin bozulmasını önlemek için beslenme stratejilerinin geliştirilmesine de odaklanılmıştır.

Tip 1 Diyabet (T1DM), T2DM ve AH arasında paylaşılan mekanizmalar nedeniyle; araştırmacılar bir süredir AH'nı "Tip-3-Diyabet" olarak adlandırmaktadırlar (Kandimalla, vd., 2017). Bu derlemenin amacı, Tip-3-Diyabet olarak adlandırmak için diyabet ve AH arasındaki paylaşılan hücrenel ve moleküler bağlantıları tartışmak ve optimal beslenmenin bu mekanizmalar üzerinde tedavi edici etkilerini ortaya koymaktır.

1. ALZHEİMER HASTALIĞI

Alman psikiyatrist ve nöropatolog Prof. Alois Alzheimer tarafından 1906'da teşhis edilen Alzheimer hastalığı, yaşlanan popülasyonda görülen demansın en yaygın şeklidir (van der Flier ve Scheltens, 2005). İstatistikler, dünya çapında 30 milyondan fazla insanın AH'dan muzdarip olduğunu ve bu sayının her 20 yılda bir iki katına çıkacağını, 2030'da 66 milyona ve 2050'de yaklaşık 115 milyona ulaşacağını göstermektedir (World Alzheimer Report, 2020).

Klinik olarak AH başlangıç yaşına göre iki alt tipe ayrılmaktadır. AH hastalarının yaklaşık %95'i 65 yaş ve üzerinde olup bunlara "geç başlangıçlı" veya "sporadik AH" (sAH) teşhisi konurken, AH hastalarının %5'i "erken başlangıçlı" veya "ailesel AH" (aAH) ile ilişkili nadir genetik mutasyonlar taşırlar (De Strooper, 2007). Erken başlangıçlı hastalık patolojisinde üç gen mutasyona neden olur; Amiloid Prokürsör Protein (APP), Presenilin-1 (PS-1) ve Presenilin-2(PS-2). Bunların çoğunu PS1 mutasyonları oluştursa da bu üç genin dışında henüz bilinmeyen mutasyonlar vardır. Aksine, sAH genetiği daha karmaşıktır (Dorszewska, vd., 2016).

AH'nin erken belirtileri, sinir devreleri arasındaki bağlantıyı bozan ve böylece kademeli hafıza kaybını başlatan sinaptik disfonksiyon ile de ilişkilidir. Nöropatolojik olarak AH, çözünmeyen amiloid- β proteininin hücre dışı plakları ve hiperfosforile tau proteininin hücre içi nörofibriller yumakları (NFTs) ile karakterizedir (Iqbal, vd., 2010; Serrano-Pozo, vd., 2011).

AH'de, APP'nin anormal bölünmesi, senil plakların çekirdeğini oluşturan beta tabakaları ile yoğun bir şekilde paketlenmiş çözünmeyen amiloid- β proteininin oluşumuna neden olur (Serpell vd., 2000).

Tau proteini, fizyolojik bir durumda bir mikrotübül bağlayıcı protein olarak işlev görür, aksonal ve veziküler taşınmada önemli bir rol oynar. Hayvan modellerinde, sitoskeletal bütünlüğün fosfo-tau aracılı bozulması, sinaptik ve davranışsal bozukluklarda kendini gösterir (Quraishe vd., 2013; Gilley vd., 2016; Lathuilière vd., 2017)..

A β ve tau, sAH'ı karakterize eden patolojik işaretler olmasına rağmen, bu iki faktörün AH'nı tetikleyip tetiklemediği veya hastalığın etkisi olarak ortaya çıkıp çıkmadığı henüz belli değildir. AH'nin ilaç tedavisi halen semptomatik rahatlama sağlayan ancak, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayan yeni bir aşamadır. Bu tür tedaviler arasında FDA onaylı kolin esteraz inhibitörleri ve NMDA (glutamat) reseptör agonistleri bulunur. Bu nedenle, AH, önümüzdeki yıllarda 5 kat artması beklenen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu bağlamda, erken teşhis ve etkili tedaviye duyulan ihtiyaç acil bir önceliktir (Yiannopoulou ve Papageorgiou, 2013).

Son zamanlarda, çeşitli risk faktörlerinin AD'de klinik semptomların başlamasından önce A β ve tau ile ilişkili patolojik değişiklikleri teşvik ettiği varsayılmıştır (Li, vd., 2015). Yirmi birinci yüzyılın zorlu uğraşlarından birisi, bu risk faktörlerini tanımlamak, hücrel ve biyokimyasal seviyedeki patofizyolojik değişikliklerin erken tespit edilmesini sağlamaktır. Böylece bu yıkıcı hastalığa karşı etkili tedavilerin tasarlanması mümkün olabilir. Son zamanlarda dikkat çeken SAH ile ilişkili önemli bir risk faktörü Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ' dir.

2. DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus (DM), dünya çapında endişe verici bir oranda artan kronik bir metabolik bozukluktur. Dünyadaki diyabetli hasta sayısı 2013 yılında 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (IDF, 2013). Diyabet tedavisinin maliyeti dünyadaki herhangi bir ülke için önemli bir sağlık yükü oluşturmaktadır. Diyabetin en yaygın alt tipi, bu hastalığın %95'ini oluşturan T2DM ' dir. T2DM'nin belirgin özellikleri yüksek kan şekeri seviyeleri (hiperglisemi), hiperinsülinemi ve insülin direncidir. İnsülin direnci, kas, karaciğer ve yağ hücrelerinin insüline duyarlılığının azalması nedeniyle ortaya çıkar. T2DM'nin bir diğer önemli özelliği, pankreatik β -hücre disfonksiyonuna neden olan adacık amiloid polipeptidinin oluşumudur (Garcia-Serrano ve Duarte, 2020).

İnsülin direnci ve eksikliğinin her ikisi de T2DM'ün temel özelliklerindedir. Alzheimer hastalığında insülin direnci beyindeki insülin reseptörlerinin bozulmuş duyarlılığı nedeniyle gelişir. Ek olarak, A β oligomerlerinin hipokampal nöronlara bağlandığı ve dendritik insülin reseptör substratlarının plazma membranından kaldırılmasını tetiklediği gözlenmiştir. Bu durum, Alzheimer hastalığının patogenezinde temel oluşturur. Bu nedenlerle günümüzde AH, "beyin diyabeti" olarak anılmakta ve tip 3 diyabet (T3DM) olarak adlandırılmaktadır (Leszek, 2017).

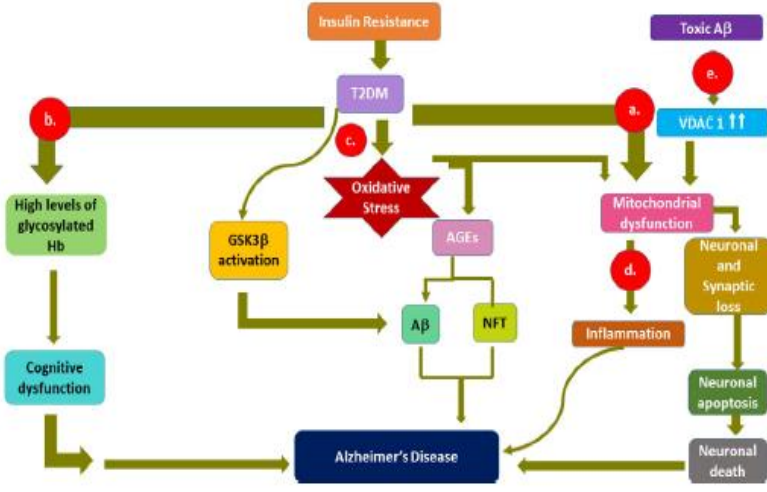
Asetilkolin sinir sisteminin motor nöronlarından salgılanan kimyasal bir nörotransmitterdir. Asetilkolin, kolin asetil transferaz (CHAT) enzimi tarafından sentezlenir. Ekspresyonu ise insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) tarafından uyarılır. CHAT enzimi, insülin veya IGF-1 reseptörünün eş lokalizasyonu pozitif nöronların ve asetilkolin üretiminin azalmasına, böylece Alzheimer hastalığının ilerlemesine yol açar. İnsülinin ve IGF-1'in katabolize olmasına ek, insülin degrade edici enzim (IDE) etkin bir şekilde A β 'i indirgeyerek çökeltir. Ancak, insülin direncinde insülin rekabetçi bir şekilde IDE'yi engeller, A β 'in proteolizini bozar ve Alzheimer hastalığını teşvik eder. Dahası, insülin direnci ve eksikliği tau protein hiperfosforilasyonuna neden olur ve bu yolla glikojen sentaz kinaz-3 β aktiveleştirir ve bu da Alzheimer hastalığının gelişmesine yol açar (Çetinalp, vd., 2014).

2.1. Beyinde İnsülin Direnci

İnsülin, artmış kan glikozunu normal aralığa düşürerek glikoz homeostazını sürdüren önemli bir polipeptit hormondur. T2DM'deki insülin direnci “vücut dokularında insülinin etkisine karşı azalmış duyarlılık” olarak tanımlanmıştır. Benzer şekilde beyin insülin direnci, beyin hücrelerinin insüline yanıt verememesi olarak tanımlanabilir. Mekanik olarak, bu yanıt eksikliği, insülin reseptörlerinin aşağı regülasyonundan, insülin reseptörlerinin insüline bağlanma yetersizliğinden veya insülin sinyalleme kademesinin hatalı aktivasyonundan kaynaklanıyor olabilir (Arnold, vd., 2018). Hücresel düzeyde, bu disfonksiyon, nöronlarda nöroplastisite, reseptör regülasyonu veya nörotransmitter salınımının bozulması veya insülin metabolizmasına daha doğrudan dahil olan süreçlerin bozulması veya insüline homeostatik veya inflamatuvar yanıtlar olarak ortaya çıkabilir. Fonksiyonel olarak, beyin insülin direnci, metabolizmayı düzenleyen - beyinde ya da periferde - veya bozulmuş biliş ve ruh hali olarak ortaya çıkabilir.

Her ne kadar beyin başlangıçta insülin olmayan bir hedef organ olarak düşünülse de çeşitli çalışmalar, beyindeki insülin reseptörlerinin (IR) yaygın dağılımını, özellikle de koku soğancığı, korteks, hipokampus ve hipotalamusta insülin için karmaşık bir “nöroregülatör” rolü olduğunu göstermektedir (Kim ve Feldman, 2015). Beyindeki insülin reseptörleri, glia ile karşılaştırıldığında nöronlarla zenginleştirilir ve sinapsta yoğunlaşır. Bununla birlikte, periferik dokularda bulunan IRs'nin aksine, beyin IRs'nin birincil işlevi glikoz taşınması ve

metabolizması değildir. Bunun yerine, beyin insülin reseptörleri homeostatik düzenleme, sinaptik plastisitenin modülasyonu, nörotransmisyon ve yaşa bağlı nörodejenerasyon gibi çeşitli işlevleri yerine getirir. Beyindeki glikoz alımının ve kullanımının önemli işlevi, glikoz taşıyıcı 4 (GLUT4) tarafından gerçekleştirilir. İnsülin, beyindeki glikoz homeostazını düzenlemek ve çeşitli nöronal fonksiyonlar için enerji gereksinimlerini korumak amacıyla GLUT4 gen ekspresyonunu ve sitozolden plazma membranına translokasyonu aktive eder. GLUT4'ün sinapslardaki aktivitesinin, hücre içi kaynaklardan aksonal plazma membranlarına mobilizasyonunu tetiklediği gösterilmiştir (Reno ve ark., 2017). Bu, metabolik sensör AMPK tarafından aracılık edilen bir süreçtir ve öğrenme sırasında olduğu gibi yüksek metabolik talep dönemlerinde nöronlara glikoz akışını arttırmak için gereklidir (Ashrafi, vd, 2017).. İlginç bir şekilde, toksik A β oligomerlerinin insülin sinyalini bozduğu ve hipokampusta insüline duyarlı GLUT4'ün plazma membran translokasyonunu azalttığı ve bunun da aktif sinapslarda enerji taleplerinin zayıf desteğiyle sonuçlanabileceği gösterilmiştir (Fernandez, vd., 2017).



Şekil 1: Alzheimer Hastalığında Tip2DM/İnsülin Direncinin Şematik Gösterimi (Kandimalla, vd., 2017).

- a) sırayla sinaptik hasara ve nöronal ölüme neden olan mitokondriyal disfonksiyon,
- b) nöronlar için glikoz taşınmasındaki başarısızlık nedeniyle bozulmuş bilişsel işlevde glikozile edilmiş hemoglobin,
- c) oksidatif stresin neden olduğu amiloid beta ve gelişmiş glikasyon son ürünleri yoluyla fosforile tau oluşumları,
- d) mitokondriyal disfonksiyon ile inflamasyon ve amiloid beta ve glikasyon son ürünlerinin toksisiteleri,
- e) nöron kaybında amiloid beta indüksiyonu ile voltaja bağımlı anyon kanalının aktivasyonu.

2.2. Beyinde İnsülin Sinyali

Beyinde, insülin ve IGF sinyal mekanizmaları, sinaptik plastisiteyi ve bilişsel işlevleri sürdürmek için çok önemlidir (Boucher, vd., 2012). İnsülin IR'ye bağlandığında, fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) yoluyla bir dizi aşağı akış sinyalleme kaskadlarını başlatan insülin reseptör substratları 1 (IRS-1) ve 2'yi aktive eden birkaç tirozin kalıntısının oto-fosforilasyonu ile aktive edilir. PI3K daha sonra, GSK-3 β 'yi serin 9 kalıntısında fosforile eden, böylece aktivitesini inhibe eden ve glikojen senteziyle sonuçlanan AKT'yi aktive eder (Avila vd., 2012). GSK-3 β 'nin AD patogeneğinde merkezi bir rol oynayan anahtar tau kinazlarından biri olduğuna dair çok sayıda rapor vardır (Chatterjee, vd., 2009; Hernandez, vd., 2013).

Fizyolojik olarak GSK-3 β , sinaptik plastisitenin korunmasında rol oynar ve sinapslarda NMDA reseptör aracılı uzun vadeli güçlendirme (LTP) ve uzun vadeli depresyon (LTD) etkilerini düzenler. Bununla birlikte, hastalık durumunda, GSK-3 β hiperaktif ve patolojik epitoplarda tau'yu fosforiler. Hiperfosforile tau daha sonra nörofibriler yumakları oluşturmak için toplanır. GSK-3 β ayrıca, A β 'nin artan üretimi ile dejeneratif hastalıklarda nöronal kaybı aktive edebileceğini düşündüren apoptozun önemli bir aracısıdır. Ortaya çıkan veriler PI3K/AKT yolunun, uyarıcı ve inhibitör hücre zarı reseptörlerini uyararak sinaptik plastisiteyi düzenlediğini, nörotransmitter aktivitelerini arttırdığını ve öğrenme ve hafıza için önemli olan beyin bölgelerinde kortikal glikoz metabolizmasını arttırdığını da göstermektedir. Paralel olarak, insülin, plazma

membranında RAS proteini aktivasyonuna ve RAF proteini, MEK ve ERK'İN sıralı aktivasyonuna yol açan MAPK (Mitojen aktive protein kinaz) yollarını aktive eder. MAPK yolunun bileşenlerinin AH patolojisine aracılık etmede doğrudan bir rolünün olup olmadığı henüz aydınlatılmamış olmasına rağmen, son raporlar ERK'İN sinaps oluşumunda ve öğrenme/hafıza fonksiyonlarında önemli bir rol oynadığını ve ek nöroprotektif fonksiyonlara sahip olabileceğini göstermektedir (Garcia-Serrano ve Duarte, 2020). Alzheimer hastalığında ortaya çıkan bir özellik olan otofajik disfonksiyon, toksik proteinlerin ilerleyici birikimine neden olur ve sonunda nöronal ölüme yol açar (Orr ve Oddo, 2013). Epidemiyolojik ve beyin nörogörüntüleme çalışmalarından, Alzheimer hastalığında tehlikeye giren öğrenme ve hafıza süreçlerinin korunması ve sürdürülmesi için insülin ve IGF sinyal yollarının önemli olduğu açıktır. Bunu destekleyen intranazal insülin uygulaması, AH hastalarında öğrenme ve hafıza fonksiyonlarını geliştirir ve her iki hastalıkta da paylaşılan patofizyolojiyi vurgular (Chatterjee ve Mudher, 2018).

2.3. Tau Hiperfosforilasyonu ve Amiloidogenez

Alzheimer hastalığının başlıca patolojik özellikleri, beyinde nörodejenerasyona neden olan senil plakların ve nörofibriller yumakların varlığıdır. Senil plakların ve nörofibriller yumakların ana bileşenleri sırasıyla amiloid beta ve tau'dur. Amiloid beta, beta ve gama sekretazları ile bölünme yoluyla amiloid öncü proteininden (APP) üretilir. Presenilin 1, gama-sekretaz kompleksinin temel bir bileşenidir. Ayrıca, Tau hiperfosforilasyonu toplanmayı uyararak,

nörofibriler yumaklar oluşturur. Yüksek glikoz seviyesi, nöronal ve nöronal olmayan hücrelerde APP sentezini arttırarak değil, APP bozulmasını inhibe ederek amiloid beta üretimini arttırır (Yang, vd., 2013). Beyin insülin direncinde anormal insülin sinyali, Tip 1 ve Tip 2 diyabetli kemirgen modellerinde amiloid beta birikimini ve tau fosforilasyonunu arttırır (Currais, vd., 2012; Wang, vd., 2014). Streptozotosin (STZ) kaynaklı tip 1 diyabet, hızlandırılmış yaşlanma ile farelerin hipokampusunda amiloid beta, APP ve tau fosforilasyon seviyelerinin arttığını göstermektedir (Currais, vd., 2012). Alzheimerli transgenik fare modellerinde, STZ enjeksiyonuna bağlı tip 1 diyabet, Beta-site amiloid öncü protein parçalama enzimi 1 ve tam uzunlukta APP ' nin yukarı regülasyonu ile birlikte beyindeki amiloid beta birikimini şiddetlendirebilir. Benzer şekilde, STZ kaynaklı diyabetik sıçanların hipokampus atrofisi, amiloid beta agregasyonu, beyindeki sinaps kaybı, hafıza ve öğrenme performansının bozulduğunu göstermektedir (Wang, vd., 2014).

İnsülin ve IGF- 1'in, sinir hücresi kültürlerinde anahtar kinaz fosforile edici tau proteini GSK-3'ü inhibe ederek tau fosforilasyon sürecini düzenlediği gösterilmiştir. Beyindeki bozulmuş insülin sinyallemesi, AKT aktivitesinde bir azalmaya yol açar ve bu da GSK-3 aktivitesinde bir artışa neden olur. Bu fenomen tau hiperfosforilasyonuna ve dolayısıyla daha yüksek bir Ntf (Nörofibriler yumak) oluşumuna neden olur (de la Monte, vd., 2018). Ek olarak, periferik hiperinsülinemi, in vivo Tau fosforilasyonunu teşvik eder. IGF-1 ve IRS-2 genlerinden yoksun farelerde tau fosforilasyonunun önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. IGF- 1 için gen eksikliği aşırı GSK-3

aktivitesine neden olur ve bu enzim için spesifik hedef noktalar fosforile edilir. Fizyolojik koşullar altında insülin ve IGF-1'in beyindeki Tau fosforilasyonunu önlediği görülmektedir (Cheng, vd., 2005). T2DM'nin insülin direnci, hiperinsülinemi ve bozulmuş insülin sinyalleme ile karakterize olduğu göz önüne alındığında, T2DM'deki artan GSK-3 aktivitesinin A β üretiminde ve Tau fosforilasyonunda bir artışa neden olabileceği şaşırtıcı değildir. Azalmış insülin sinyalleme, Tau geninin ekspresyonunun bozulmasına neden olabilir, bu da çözünür tau seviyelerinde bir azalmaya ve ardından nöronal iskeletin deformasyonuna, nörit çökmesine ve sinapslardaki anormalliklere yol açan hiperfosforile tau'nun birikmesiyle sonuçlanır. Planel ve ark. (2007), streptozotosin kaynaklı T2DM ile c6bl/2NJCL farelerini incelediklerinde aksonlarda ve nöropil hücrelerde bulunan masif tau hiperfosforilasyonunu fark etmişlerdir. Bu durum, proteinin mikrotübüllere bağlanmasını engellemiştir. Ek olarak, aşırı tau fosforilasyonuna katkıda bulunan potansiyel bir mekanizma olabilecek önemli ölçüde azaltılmış bir 2A protein fosfataz seviyesi tanımlanmıştır. Öte yandan, Rodriguez-Rodriguez ve ark. (2017), Tau hiperfosforilasyonunun insülin direncinin gelişmesine yol açabileceğini gözlemlemişler ve insülinin hiperfosforile tau proteini ile yüklenen nöronlarda biriktiğini öne sürmüşlerdir. İnsülinin biriktiği hücreler, insülin direnci belirtileri göstermiş ve insülin reseptörlerinin seviyelerini düşürmüştür. Bu çalışmalar, Tau ve insülin direnci arasında karmaşık bir ilişki olduğunu göstermektedir, çünkü sadece insülin direncinin tau patolojisini şiddetlendirebileceği değil, aynı

zamanda tau'nun patolojik fosforilasyonunun veya tau'nun yokluğunun nöronal insülin direncini etkileyebileceği açıktır.

2.4. Hipergliseminin A β Üzerindeki Etkisi

Yüksek plazma glikoz seviyeleri, T2DM'den etkilenen bireylerin yaygın bir patolojik özelliğidir. Transgenik APP/PS1 fare modellerinde yapılan bir çalışmada glikoz metabolizması ve AH arasında bir bağlantı kurulmuştur (Macauley, vd., 2015). Araştırmacılar, genç farelerde akut hiperglisemi indüksiyonunun hipokampal interstisyel sıvıda A β ve laktat üretimini arttırdığını ve bunun nöronal aktivitede bir artış ile ilişkili olduğunu gözlemişlerdir (Minkeviciene, vd., 2009). Bu bulgular, T2DM ile ilişkili geçici hipergliseminin A β plaklarının oluşumunu başlatabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada, araştırmacılar ayrıca hipokampal ATP'ye duyarlı potasyum (KATP) kanallarının, elektriksel aktivitedeki değişiklikler ve hücre dışı A β birikimi ile glikoz konsantrasyonundaki değişikliklerin metabolik sensörleri olarak hareket ettiğini göstermektedir. Ek olarak, anormal glikoz metabolizması glikasyon reaksiyonlarını aktive ederek ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumuna yol açar. Kan dolaşımında ve beyindeki yüksek AGE seviyeleri, AH hastalarında bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Li, vd., 2013). AGE'ler, aynı zamanda A β için varsayılan bir reseptör ileri glikasyon son ürünleri için reseptör (RAGE) ekspresyonunu artırır. Son raporlar, Alzheimerli bireylerin astrositlerinde ve mikroglia da RAGE ekspresyonunun arttığını göstermiştir (Solito ve Sastre, 2012). Zararlı

inflamatuvar yanıtların bir sonucu olarak, RAGE; AH ve T2DM'de vasküler komplikasyonlara neden olur. Dominant negatif RAGE'nin nöronspesifik aşırı ekspresyonu, bilişsel işlevlerin restorasyonuna yol açar ve AH'li farelerde nöropatolojik değişikliklerin ilerlemesini durdurur. Transgenik AH farelerinin RAGE inhibitörü ile tedavisi mikrogial aktivasyonu ve A β üretimini azaltır (Criscuolo, vd., 2017).

İlginç bir şekilde, çözünür RAGE formu (sRAGE) nöroprotektiftir (Lee ve Park, 2013). O-bağlantılı N-asetilglukozaminilasyon (O-GlcNAcylation), nöronlarda bol miktarda bulunan ve A β aracılı nöronal toksisiteye karşı koruyan nükleositoplazmik post-translasyonel bir modifikasyondur. Son çalışmalar, orta düzeyde O-bağlantılı N-asetilglukozaminilasyon (O-GlcNAcylation) nöroprotektif olduğunu ve γ -sekrataz aktivitesini inhibe ederek A β üretiminin oluşumunu azalttığını göstermektedir. İnsülin direnci ve hiperglisemi O-bağlantılı N-asetilglukozaminilasyon (O-GlcNAcylation) seviyesini arttırır, ancak γ -sekretaz aktivitesinin iyileştirilmesi, nihayetinde nöronlar için toksik olan glikozlu son ürünlerin birikimi ile dengelenir.

3. İNFLAMASYON: ALZHEİMER HASTALIĞI VE TİP 2 DİYABETİN PAYLAŞILAN PATOFİZYOLOJİSİ

Vücut dokularının yaralanma veya enfeksiyona gösterdiği reaksiyon (kızarıklık, fonksiyon kaybı, şişme, ağrı ve sıcaklık) olarak tanımlanana inflamasyon, organizma için koruyucu bir mekanizma gibi görünmektedir. Kısa süreli inflamasyon doku onarımı için yararlı olmasına rağmen, kronik inflamasyon vücut üzerinde zararlı etkilere neden olabilir.

Birçok nörodejeneratif hastalıkla ilişkilendirilen nöro-inflamasyon, proinflamatuvar sitokinlerin, reaktif oksijen türleri ve lipid peroksidasyon ürünleri gibi diğer inflamatuvar ürünlerin salınmasına neden olan mikrogliya ve astrositlerin varlığına işaret eder. Beyinde nöro-inflamasyon nöronlara zarar verir ve kolinerjik disfonksiyona neden olur. Bu durum, sinir terminallerine zarar veren ve sinaptik işlevi bozan oksidatif strese yol açar. Sinaptik işlevin bozulması, bilişsel bozulmaya neden olur. Nöro-inflamasyon, AH, enfeksiyon, yaralanma, Multipl Skleroz (MS) ve inme de dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminin (MSS) çeşitli bozukluklarında görülür (Guzman-Martinez, vd., 2019).

3.1. İnflamasyon ve AH Patolojisi

Son zamanlarda prelinik, genetik ve biyoinformatik çalışmalar, bağışıklık sistemi aktivasyonunun AH patolojisine eşlik ettiğini göstermiştir (Guerriero, 2017). Alzheimer hastalığı ile miyeloid hücreler 2 ve miyeloid hücre yüzey antijeni CD33 üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptörü kodlayan genlerdeki nadir mutasyonlar arasındaki genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), bağışıklık sistemindeki değişiklikler ile AH patolojisinin ilerlemesi arasında güçlü bir bağlantı olduğuna dair açık kanıtlar sunmaktadır (Ulrich, vd., 2017). Amiloid kaskad hipotezine dayanarak, A β birikimi, mikrogliya ve astrositler gibi glial hücrelerin aracılık ettiği bağışıklık sistemi aktivasyonu ile takip edilir. Bu, AH'li beyindeki amiloid plak birikintilerini çevreleyen glial hücrelerin artan birikimini gösteren elektron mikroskobu çalışmaları ile desteklenir. Bununla

birlikte, minimal kognitif bozulma (MCI) semptomları olan hastalardan alınan beyin omurilik sıvısı analizinin son verileri, inflamatuvar belirteçlerde belirgin bir değişiklik olduğunu göstermiştir (Zotova, vd., 2010; Wyss-Coray, 2012). Bilim insanları, vahşi tip fare modellerinde poliriboinosinik-poliribositidilik asidin viral taklitlerini enjekte ederek ortaya çıkan sistemik immün zorluğun sporadik AH benzeri özelliklere yol açtığını, A β birikimi, tau patolojisi, mikroglia aktivasyonu ve reaktif gliosis eşliğinde bağışıklık sistemindeki değişikliklerin AH patolojisinden önce gelebileceğini ve hastalığın kendisini yönlendirebileceğini bildirmişlerdir (Michalowicz, vd., 2015). Ek olarak, AH de dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkları olan hastalardan gelen doku mikroçipleri, inflamatuvar bileşenlerin yukarı yönlü regülasyonunu ortaya çıkarmış ve patojenik kaskadın başında inflamatuvar belirteçler ve AH arasında yakın bir bağlantı olduğunu düşündürmüştür (Sekar, vd., 2015).

3.2. A β ve İnflamasyon

AH'li beyinlerinde, mikroglia ve astrositlerin nöritik plakların etrafında biriktiği ve AH'de meydana gelen doku hasarlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. A β oligomer ve fibrilleri CD14, CD36, reseptörleri gibi CD47, a β 1 integrin, RAGE ve Toll-reseptörleri gibi mikroglia tarafından üretilen reseptörlere bağlanma yeteneğine sahiptirler (Doens ve Fernandez, 2014). İn vitro çalışmalar, A β 'nin RAGE reseptörlerine bağlanmasının, mikroglia'nın A β birikintilerine yönlendirilmesine yardımcı olduğunu ve bu etkinin anti-RAGE antikoları tarafından inhibe edildiğini göstermiştir (Wyss-Coray ve

Rogers, 2012). Diğer yandan A β 'nin CD36 veya TLR4'e bağlanması, AH'li beynin savunmasız bölgelerinde artan nöronal hasara yol açan inflamatuvar kemokinlerin ve sitokinlerin üretimiyle sonuçlanır. İnflamatuvar sitokinlerin salgılanmasının yanı sıra, mikroglia'nın çözünebilir A β oligomerlerini neprilisin ve insülin parçalayıcı enzim (IDE) gibi hücre dışı proteazlar yoluyla fagositoz yaptığı bulunmuştur (Koenigsknecht ve Landreth, 2004). Bununla birlikte, AD fare modellerinde A β 'ya bağlı mikroglial fagositoz fonksiyonlarının bozulduğuna dair kanıtlar vardır. Son çalışmalar, AH'li transgenik fare modellerinden izole edilen mikroglia'nın A β -bağlayıcı çöpçü reseptörü ve A β -degrade enzim seviyelerinde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (Zhao vd., 2017). İlginç bir şekilde, disfonksiyonel mikroglia'nın geçici olarak tükenmesinin, AH'nin bir hayvan modelinde A β birikimi üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bunun nedeni, mikroglial bozukluğun, AH patolojisini şiddetlendirebilecek bir negatif geri besleme döngüsü içeren TNF, IL-1, IL-12 ve IL-23 gibi inflamatuvar sitokinler tarafından telafi edilebilmesidir. Ek olarak, AH'nin hayvan modellerinde veya AH hastalarının beyinlerinde veya serebrospinal sıvılarında (CSF) inflamatuvar belirteç seviyelerinde bir yukarı regülasyon gösterilmiştir (Moro, vd., 2018).

Son zamanlarda büyük bir GWAS çalışmaları derlemesi, mikroglia'da eksprese edilen bağışıklık reseptörlerini (TREM2, CD33 ve CR1) kodlayan genlerin yapısal değişkenlerinin daha yüksek AH riski sağladığını göstermektedir (Tosto ve Reitz, 2013). Bununla birlikte, Alzheimer hastalığının ilerlemesinde TREM2 eksikliğinin işlevi

tartışmalıdır. Örneğin, APP / PS1 farelerindeki TREM2 eksikliği hipokampal A β birikimini iyileştirirken; 5XFAD farelerinde zıt bir sonuç göstermiştir. Bu farelerde A β patolojisinin APP/PS1 farelerinden daha yavaş geliştiği bulunmuş ve TREM2 yokluğunda hipokampal A β 'nin artmış birikimi gözlenmiştir (Bemiller, vd., 2017; Jay, vd., 2017). Erken AH hastalarının CSF'sinde, nöronal ölüme yanıt olarak mikroglial aktivasyonda bir değişiklik olduğunu gösteren yüksek çözünürlük TREM2 seviyeleri tespit edilmiştir. Kesin mekanizma hala çözülmeye devam etse de bulgular, bozulmuş TREM2 fonksiyonunun, A β aracılı AH patogenezinde hayati bir rol oynadığını göstermektedir. Transmembran protein CD33'ün yapısal varyantları AH riskinin artmasına neden olan başka bir mikroglial reseptördür. Post mortem AH'li beyinlerde yapılan önemli bir çalışma, yaşa uygun kontrollere kıyasla CD33'ün yukarı regülasyonunu göstermiştir (Jiang, vd., 2014). Başka bir çalışmada, CD33 varyantının, yani koruyucu CD33 (SNP) rs3865444'ün sentezi, AH'li beyinlerde aşağı regüle edilmiş ve çözünmeyen A β birikintileri azalmıştır (Li, vd., 2015). Astrositler, reaktif glioz ile Alzheimer hastalığında patojenik uyarılara cevap verirler. Serebral amiloidoz sergileyen transgenik AH fare modellerinde astrositlerin aktivasyonu patogenezin erken evrelerinde ortaya çıkar. Bu transgenik hayvanlarda astrositler, A β plak aracılı gliozdan önce şiddetli atrofi geçirmişlerdir (Verkhatsky, vd., 2010). Bir başka çalışmada ise, aşırı A β sentez eden transgenik fare modelinde astrositlerin azaltılması AH patolojisini iyileştirmiştir (Garwood, vd., 2017). Astrositlerin nöroinflamasyona katılımı, nöronları doğrudan veya mikroglial aktivasyon yoluyla etkileyen

sitokinlerin üretimini artmasına neden olur (Van Eldik, vd., 2016). Örneğin, Astrositlerin NF κ B aracılı aktivasyonu, nöronal c3ar'a bağlanabilen ve nöronal hasarı tetikleyebilen kompleman proteini C3'ü serbest bırakır. Başka bir astrosit sinyal molekülü, mikroglial hücre yüzey reseptörüne bağlanan çözünür CD40 ligandıdır. Bu bağlanma etkileşimi, AH'de doku hasarına katkıda bulunduğu yaygın olarak bildirilen pro-inflamatuar TNF- α salgılar (Van Eldik, vd., 2016). Astrositler ayrıca, nöroprotektif bir rol oynamaktadır. Son çalışmalar, A β plaklarını çevreleyen reaktif astrositlerin A β 'yi tuttuğunu ve bozduğunu göstermiştir. Örneğin, tg2576 transgenik farelerde, bunun A β bozulmasında önemli bir rol oynayan IDE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. IDE'nin A β maruziyeti, nöritik plakları çevreleyen aktive edilmiş astrositlerin sayısını arttırdığı bildirilmiştir (Wyss Coray ve Rogers, 2012). Diğer çalışmalar, astrositlerin ex-vivo A β özleri ile tedavisinin, A β degrade edici enzimlerin salgılanmasını arttırdığını göstermiştir. Bu nedenle, Alzheimer hastalığında A β patogenezi, normal astrosit fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilir, bu da daha sonra AH'de daha fazla nöronal hasara neden olan aşağı yönde inflammatuar kaskadları tetikleyebilir.

3.3. Tau ve İnflamasyon

Daha az rapor olmasına rağmen, in vitro çalışmalar, A β veya lipopolisakkaritler (LPS) tarafından uyarılan mikroglial hücrelerin interlökin-1 β gibi proinflammatuar sitokinleri serbest bıraktığını ve MAPK yolu ile patolojik fosfo-epitoplarda tau fosforilasyonunu aktive ettiğini göstermiştir. Bu hem A β hem de tau patolojilerini gösteren

3xTg fare modelinde in vivo çalışmalarla doğrulanmıştır (Mushtaq, vd., 2015). Bu hayvanlar yüksek dozda LPS tedavisine tabi tutulduğunda, GSK-3 β , CDK5, JNK ve MAP kinazların aracılık ettiği patolojik epitoplarda Tau hiperfosforilasyonu tetiklenmiş (Barron, vd., 2017). Diğer bazı çalışmalar, CDK5 ve GSK-3 β anahtar kinazlarının aktivasyonunun, tau hiperfosforilasyonu ve proinflamatuvar belirteçler arasında yakın bir bağlantı anlamına gelen IL-1 β mikroglial aktivasyonuna ve salgılanmasına yol açtığını göstermiştir. P301L mutasyonunu ifade eden bir fare tauopati modelinde (rTg4510) gen ekspresyon profili analizi, LPS ile tedavide kompleman 4B, glial fibriller asidik protein (GFAP) ve osteopontin (Spp1) gibi proinflamatuvar belirteçlerin yukarı regülasyonunu ortaya çıkardı. Bu sonuç, nöroinflamasyonun A β plaklarının yokluğunda tau patolojisini modüle ettiğini doğrulamaktadır (Wes, vd., 2014). Ek olarak, bu transgenik fare modellerinde trem2 seviyeleri azalmış ve mikroglial fonksiyonlarda bir değişiklik olduğunu göstermiştir (Maphis, vd., 2015). Ayrıca, bir P301S mutant insan tau transgenik faresinde yapılan çalışmalar, bu hayvanların, nöro-fibriler yumak oluşumunun başlangıcından önce sinaptik patoloji ve mikrogliaz sergilediğini göstermiş ve mikroglial aktivasyonun hastalık yolunda erken gerçekleştiğini doğrulamıştır (Yoshiyama, vd., 2007). Bu çalışmalar, nöroinflamasyonun erken AH ilerlemesine eşlik ettiği ve nöroinflamatuvar yolların bloke edilmesinin tauopatilerin iyileştirilmesinde yararlı olabileceği sonucuna varmıştır. Bu nedenle, Alzheimer hastalığının ilerlemesini önlemek için klinik çalışmalarda anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılmıştır. Hollanda popülasyonunda

(Rotterdam çalışması) steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) üzerine yapılan bir çalışma, NSAID'lerin artan kullanımı ile AH riskinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Breitner ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada 2-3 yıllık bir süre boyunca NSAID Naproksen uygulaması AH insidansını azaltmıştır (Breitner, vd., 2011). Buna karşılık, Marjerova ve ark. in vitro olarak ölümsüzleştirilmiş mikrogial hücrelerin LPS ile muamelesinin hücre içi ve hücre dışı tau'yu ortadan kaldırdığını bulmuşlardır. Bu gözlemler c57bl/6 farelerinde in vivo olarak doğrulanmıştır. Farelere çözünür ve çözünmez insan tau agregatları enjekte edildiğinde, farelerde her iki tau türünün aktif mikrogial fagositozu görülmüştür (Barron, vd., 2017). Bu nedenle, bağışıklık sisteminin anti-inflamatuar ilaçlarla bastırılması, Tau oligomerlerinin sağlıklı nöronlara yayılmasını artırabileceğinden, uzun vadede AH tedavisi için yararlı olmayabilir.

3.4. Tip 2 Diabetes Mellitusta Nörodejenerasyonu Etkileyen İnflamasyon

Tip 2 diyabet, proinflamatuvar sitokinlerin, özellikle de beyindeki mikrogia ekspresyonunu arttıran aşırı bağışıklık sistemi aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Swaroop ve ark. diyabetik hayvanların hipokampusunda yüksek TNF- α , IL-1 β , IL-2 ve IL-6 seviyeleri gözlemişler. (Swaroop, vd., 2012). Önceki çalışmalar, TNF- α veya yüksek serbest yağ asidi (FFA) seviyelerine sahip hücrelerin inkübasyonunun, IRS-1'in serin kalıntılarının inhibitör fosforilasyonunu teşvik ettiğini göstermiştir. Bu, IRS-1'in insülin

reseptörü ile etkileşime girme yeteneğini bozar ve A β ve tau patolojik kaskadlarını tetikleyebilen insüline dirençli bir durum oluşturur. Ayrıca, T2DM'deki obezite ve hipergliseminin, reaktif oksijen türleri (ROS) üreten endoplazmik retikulum (ER) ve mitokondriyal strese katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Chatterjee ve Mudher, 2018). Yüksek ROS daha sonra inflamatuvar yolların artmış aktivasyonuna neden olur (Kaneto ve ark., 2010). Oksidatif stres ve inflamasyonu diyabetin patofizyolojisi ile ilişkilendiren kanıtların yanı sıra, çeşitli hücrel ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, NF- κ B aktivasyonunun hastalık patobiyolojisinde ve komplikasyonlarında önemli olduğunu göstermektedir (Back ve Kaufman, 2012). Bazı çalışmalar NF- κ B'nin hiperglisemi ve nöronal hasar koşullarında indüklendiğini göstermiştir (Wellen ve Hotamisligil, 2005). NF- κ B'nin aktivasyonunu, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu takip eder. Bu durum beyin inflamasyonunu ve nöronal apoptozu birlikte tetikler ve sonuçta bilişsel gerilemeye yol açar. Örneğin, STZ ile tedavi edilen sıçanların hipokampusunda güçlü bir ROS artışı ve ardından NF- κ B aktivasyonu vardır (Locke ve Anderson, 2011). Aktif NF- κ B sitotoksiteyi indükleyebilir, inflamasyonu tetikleyebilir ve apoptozu teşvik edebilir (Jaeschke, vd., 2004). STZ kaynaklı retinopatili sıçan modellerinde, NF- κ B aktivasyonu, kaspaz 1'in gelişmiş ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (Yin, vd., 2017). Son raporlar, NF- κ B'nin pankreatik beta hücrelerinde glikoz sekresyonu ve taşınması için önemli olan GLUT2 reseptörünün ekspresyonunu kontrol ederek T2DM'de insülin duyarlılığının önemli bir düzenleyicisi olabileceğini göstermektedir (Patel ve Santani, 2009). İnsülin direncini ve T2DM'yi

teşvik eden metabolik stresler, bu kinazların hastalık patogeneğinde önemli bir rol oynadığını düşündüren inflamasyon ve strese bağlı kinaz I κ B kinaz- β (IKK β) ve JUN N-terminal kinazları da aktive eder. Hem JNK hem de IKK β , serin 307 inhibitöründe IRS-1'i fosforile edebilir, böylece insülin etkisini bozabilir (Morel, vd., 2010). İnsülin direncindeki oksidatif stres, glukotoksisiteye ve insülin sinyalinin bozulmasına neden olan FFA ve AGE ürünlerini üretir. Bu ligandlar, nörodejeneratif hastalıklarda da aktive olan AGE reseptörü, toll benzeri reseptörler yoluyla hareket ederler (Özcan, vd., 2004). RAGE özellikle varsayılan bir A β reseptörü olarak işlev görür ve AH patogeneğinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, stres faktörlerinin kümülatif etkisinin, her ikisi de AH dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların belirgin özellikleri olan nöronal apoptoz ve beyin iltihabına yol açabileceği tahmin edilmektedir. Takeda ve ark., inflamatuvar yolların Alzheimer hastalığı ve T2DM arasında potansiyel bir bağlantı olarak hareket edip etmediğini araştırmak için, insan amiloid öncü proteinini leptin eksikliği olan ob/ob farelerine veya poligenik NSY farelerine aşırı eksprese eden bir APP23 transgenik fareyi geçerek bir çift Alzheimer hastalığı ve T2DM modeli üretmiş. App + /ob / ob ikili transgenik, serebral amiloid anjiyopatinin ortaya çıkmasından önce bile beyin mikrodamarları etrafında artmış amiloid birikimi ve artmış serebrovasküler inflamasyon göstermiştir (Takeda, vd., 2010). Araştırmacılar ayrıca bu hayvanların beyin mikro damar sisteminde TNF- α ve IL-6 seviyelerinin yükseldiğini bildirmektedir. Progresif bilişsel eksiklikler ve artmış serebrovasküler inflamasyon, aynı diyetle yetiştirilen NSY farelerine kıyasla yüksek yağlı diyetle

yetiştirilen APP+-NSY çift transgeniklerinde de kaydedilmiş. Knight ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetin benzer bir etkisi, insan APP/MAPT-P301L/PSEN1 ve transgenik olmayan farelerde üçlü mutasyonları aşırı eksprese eden 3xTg AH farelerinde gözlenmiştir. Yüksek yağlı bir diyetle yetiştirildiğinde hem transgenikler hem de kontrol hayvanları önemli kilo alımı ve hafıza bozuklukları göstermiştir. Bununla birlikte, hafıza bozuklukları 3xTg farelerde kontrollere kıyasla daha şiddetli olduğu bulunmuştur. İlginç bir şekilde, amiloid plaklarda ve tau-yumak yüklerinde anlamlı bir fark gözlenmemesine rağmen, 3xTg hayvanlarının beyinlerine yaşa uygun kontrollerde gözlenmeyen ciddi mikroglioz eşlik etmiştir. Bu, özellikle anormal diyet koşullarına maruz kaldığında, AH patogenezinin gelişiminde nöroinflamasyonun rolünü güçlü bir şekilde ifade etmektedir (Knight, vd., 2014). Ortaya çıkan çalışmalar, inflamatuvar mediatörlerin kaybının insülin direncini önlediğini, bu nedenle inflamatuvar yolların farmakolojik hedeflenmesinin insülin etkisini artırdığını göstermiştir. Örneğin, salisilat hücre içinde inflamatuvar kinazı engelleyerek insülin sinyalini etkinleştirir. Benzer şekilde, sentetik bir inhibitör kullanarak JNK'yi hedeflemenin obez farelerde insülin sinyalini arttırdığı ve ApoE mutant kemirgen modelinde ateroskleroza azalttığı bildirilmiştir (Lee, vd., 2003). Tiazolidindionların, PPAR γ 'nin yüksek afiniteli ligandlarının insülin hassaslaştırıcı ajanlar olarak hareket ettiğini, lipid metabolizmasını aktive ederek ve TNF- α gibi inflamatuvar moleküllerin üretimini azaltarak insülin etkisini geliştirdiğini gösteren başka çalışmalar da vardır. Bu çalışmalar hiperglisemi, bozulmuş insülin direnci, oksidatif

stres ve inflamasyon arasında anlamlı bir korelasyonu desteklemektedir. Tüm bu faktörler, A β ve tau patolojilerini doğrudan etkileyebilir ve sonuçta Alzheimer hastalığında gözlenen nörodejenerasyona yol açabilecek bir inflamatuvar stres zincirini tetikleyebilir.

4. OKSİDATİF STRES

Hücrelerde üretilen serbest radikallerin sayısı hücrenin antioksidan kapasitesini aştığında ortaya çıkan oksidatif stres, T2DM ve AH'de mevcuttur. Oksidatif stres durumlarında biyolojik moleküller zarar görür ve hücreler ölür. T2DM'de ortaya çıkan hiperglisemi, serbest radikallerin üretimine ve oksidatif strese yol açar. AH'de oksidatif stresin amiloid plakların gelişmesinden önce meydana geldiği bilinmektedir (Yang ve Song, 2013).

Karaciğerde anormal glukoz metabolizmasının olması beyini de olumsuz yönde etkiler. Reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini arttırabilir. ROS ve RNS'lerin aşırı üretimi ileride hücrelerin antioksidan kapasitesini zorlar ve protein ve/veya lipidlerin peroksidasyonu üzerinden T2DM ve AH'ye yol açabilir (Jang vd., 2011).

Oksidatif stres, T2DM'deki inflamasyonun başka bir temel nedenidir. Endotel disfonksiyonu genellikle diyabetli kişilerde görülür. Endotel fonksiyonundaki bu bozulma, diyabetin neden olduğu vasküler hastalığın ortak nedenidir. Oksidatif stres, T2DM'de β -hücreleri disfonksiyonu ve insülin direncine yol açan en yaygın patojenik faktörlerden biridir (Ceriello ve Motz, 2004). Deneysel olarak indüklenmiş hiperglisemik sıçanların beyinlerinde oksidatif hasarın

artışı gözlenmiştir (Aragno vd., 1997). Oksidatif stres, inflamasyona ve ardından inflamatuvar mediatörlerin artışına neden olur. İleri dönemde ise AH'nin patogenezinde rol oynar.

Pek çok araştırma, A β 'nin neden olduğu nörotoksisitede oksidatif stresi işaret etmektedir (Mattson, 1997). Hücre modellerini kullanan in vitro deneyler, A β tedavisinin hidrojen peroksit ve lipid peroksit seviyelerini artırabileceğini göstermiştir (Behl vd., 1994). Sürekli olarak, APP ve PS-1 mutantlarını taşıyan çeşitli AH'li transgenik fare modellerinde, artmış hidrojen peroksit ve nitrik oksit üretiminin yanı sıra proteinlerin ve lipidlerin yükseltilmiş oksidatif modifikasyonları, Abeta'nın oksidatif stresi arttırdığını doğrulayarak, yaşa bağlı A β birikimi ile ilişkilendirilmiştir (Matsuoka vd., 2001).

Çok sayıda çalışma, oksidatif stresin A β 'nin neden olduğu nörotoksiteye aracılık etmesinin yanı sıra, Abeta üretimini teşvik ettiğini de öne sürmüştür. Antioksidan savunma sistemindeki kusurların, yüksek oksidatif strese neden olduğu ve APP mutantını aşırı eksprese eden transgenik farelerde A β birikimini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (Nishida vd., 2006).

Bu bulgular doğrultusunda, APP mutantını aşırı eksprese eden Tg19959 transgenik farelerde manganez süperoksit dismutazın (MnSOD) aşırı ekspresyonu, protein oksidasyonunu azaltmış, beyinde antioksidan savunma kapasitesini artırırken Abeta plak yükünü azaltmış ve hafızayı büyük ölçüde geri getirmiştir (Dumont vd., 2009).

Ayrıca, Tg2576 APP aşırı ifade eden AH'li fare modelinde sitoplazmik bakır / çinko süperoksit dismutazın (Cu-Zn-SOD, SOD1)

yok edilmesinin, A β oligomerizasyonunu artırırken, kontrol AH farelerine kıyasla uzamsal öğrenme ve hafıza kaybını hızlandırdığı bulunmuş, bu da A β oligomerizasyonunda oksidatif hasarın olası rolünü göstermiştir (Murakami vd., 2011).

Bu sonuçlar, A β üretimi / plak oluşumunun artmasının yanı sıra oksidatif stres ile Abeta oligomerizasyonunun AH'nin başlaması ve gelişmesi için önemli olduğunu göstermektedir.

Oksidatif stresin Abeta üretimini nasıl arttırdığına ilişkin çalışmalar, oksidatif stresin, APP'den Abeta oluşumu için kritik olan beta ve gama sekretaz enzimlerinin ekspresyonunu ve aktivasyonunu teşvik ederken alfa sekretazın aktivitesini düşürdüğünü ortaya çıkarmıştır (Tamagno vd., 2002; Quiroz-Baez vd.,2009).

BACE1 ve PS1 ekspresyonunun indüksiyonu ve gama sekretazının oksidatif stres tarafından aktivasyonunun, oksidatif stres tarafından uyarılan majör bir hücre sinyalleme kaskadı olan c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yolağının aktivasyonuna bağlı olduğu bulunmuştur (Tamagno vd.,2008; Shen vd., 2008).

AH'li beyinlerinde, hem JNK sinyal zincirinin aktivasyonu (Zhu vd., 2001; Lagalwar vd., 2006) hem de BACE1 ve PS1 ekspresyonu / aktivitesinin yükselmesi tespit edilmiştir (Fukumoto vd., 2002; Matsui vd., 2007). Bu nedenle, AH olan beyinlerdeki artmış oksidatif stresin, BACE1 ve PS1'in ekspresyonunu destekleyen JNK dahil olmak üzere redoksa duyarlı hücre sinyal yollarının bir zincirinin aktivasyonunu başlatması ve sonunda A β üretimini ve bilişsel işlevde bozulmayı artırması mümkündür.

JNK, Abeta ile indüklenen nöronal apoptozda da rol aldığından (Matsui vd.,2007), oksidatif stres Abeta üretimini artırabilir ve JNK gibi redoksa duyarlı sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla Abeta kaynaklı nörotoksisiteye aracılık edebilir.

Alternatif olarak, Abeta üretiminin oksidatif stres ile arttırılması, oksidatif strese karşı telafi edici bir reaksiyon olabilir. Nöronal oksidatif hasarın, daha az miktarda Abeta birikimi olan AH deneklerinde veya daha kısa hastalık süresi olan AH deneklerinde daha belirgin olduğu bulunmuştur (Yao, vd., 2005; Nunomura, vd., 2001).

Bu beklenmedik gözlemler, Abeta'nın potansiyel olarak nöronal oksidatif strese karşı koruyucu bir rol oynayabileceği hipotezine yol açmıştır (Nunomura, vd.,2004).

Gerçekte, kanıtlar, pikomolar veya düşük nanomolar Abeta seviyelerinin nörotrofik veya nöroprotektif olabileceğini öne sürmektedir (Plant, vd., 2003).

Abeta'nın fizyolojik konsantrasyonlarının, BOS ve plazmada lipoproteinlerin otooksidasyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiği (Kontush, vd., 2001) ve hipokampal uzun vadeli potansiyasyonu belirgin şekilde artırdığı (Puzzo, vd., 2008) A β 'nin yüksek nanomolar konsantrasyonlarının ise iyi bilinen toksik etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, Abeta'nın ikili etkilerinin, toplanma durumuna bağlı ve boyut-biçimine özgü olduğu ortaya çıkmış (Zou, vd., 2002).

Birlikte ele alındığında, düşük A β seviyeleri nöronal hücrelerin normal işlevinde bir role sahip olabilir ve hücrel redoks durumunu faydalı bir şekilde etkileyebilirken, oksidatif stres ile arttırılabilen A β 'nin spesifik formlarının anormal birikimi ve toplanması nöronal hücreyi bozabilir. Bu durum AH'nin patolojik gelişimine katkıda bulunan nöronal oksidatif hasarı daha da kötüleştirir.

Abeta'nın fizyolojik rolünün yanı sıra patolojik rolünün daha iyi anlaşılması, AH müdahaleleri için daha etkili stratejilere yol açabilir. Hiperfosforile tau proteini, nörodejenerasyon ve bilişsel gerileme ile ilişkili olan AH patolojisinin bir başka ayırt edici özelliği olan nörofibriler yumakların ana bileşenidir (Goedert ve Spillantini, 2006). Tau'nun anormal hiperfosforilasyonu, tübülün ile bağlanmasını ve mikrotübül birleşmesini teşvik etme kapasitesini bozarak filamentler halinde kendi kendine toplanmasına neden olur (Iqbal vd., 2009).

Daha az çalışılmış olmasına rağmen, kanıtlar oksidatif stresin tau patolojisi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca tau proteinini aşırı eksprese eden hücrelerin, belki de peroksizomların tükenmesine bağlı olarak oksidatif strese karşı artan duyarlılığa sahip olduğu da gösterilmiştir (Stamer vd., 2002).

Artan kanıtlar ayrıca, oksidatif stresin tau'nun hiperfosforalizasyonunda ve polimerizasyonunda rol oynayabileceğini göstermiştir. AH'li beyinlerde yüksek olduğu bulunan yağ asitlerinin oksidasyonunun tau'nun polimerizasyonunu kolaylaştırdığı ve bu nedenle AH'de oksidatif stres ile fibriler patolojinin oluşumu arasında olası bir bağlantı görevi görebileceği bildirilmiştir (Gamblin vd., 2000).

Tg2576 AH transgenik farelerde mitokondriyal SOD2'deki eksiklik veya sitoplazmik SOD1'in azalması tau fosforilasyonunu indüklemiş, bu da ROS'un tau'nun hiperfosforilasyonunda kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Melov vd., 2007).

5. HİPERGLİSEMİYE BAĞLI BİLİŞSEL İŞLEV BOZUKLUĞU İÇİN BESLENME MÜDAHALESİ

Genel olarak, anti-diyabetik stratejinin diyabetle ilişkili demansın gelişimine karşı koruyabileceği düşünülmektedir. Bu doğrultuda bazı biyoaktif besin bileşenlerinin diyabetle ilişkili demans riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.

Biyoaktif bileşikler, insanlarda veya hayvanlarda metabolik süreçleri düzenleyebilen ve sağlığı iyileştirebilen gıda bileşenleri olarak tanımlanır. Çoğunlukla sebzelerde, meyvelerde ve tam tahıllarda bulunurlar ve günlük olarak tüketilebilirler (Galanakis, 2017). Biyoaktif bileşiklerin yararlı etkileri, inflamasyonu azaltmak, serbest radikalleri temizlemek ve hücre sinyal yollarını düzenlemek dahil olmak üzere hem hücre hem de hayvan çalışmalarında tanımlanmıştır (Mahmoud vd., 2013). Zengin bulunabilirlikleri, güvenlikleri ve az yan etkileri nedeniyle, biyoaktif bileşiklerin kullanımı, T2DM ve AH dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların görülme sıklığını azaltmak veya ilerlemesini geciktirmek için önerilmiştir. (McAnany ve Martirosyan, 2016).

5.1. Resveratrol

Resveratrol, üzüm kabuklarında, tohumlarında ve kırmızı şaraplarda bulunan, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikler sergileyen polifenolik bir bileşiktir. Aynı zamanda mitokondriyal fonksiyonu artırır ve elektrolit homeostazını sağlar (Granzotto ve Zatta, 2014). Hem hücre hem de hayvan çalışmaları, resveratrolün T2DM tedavisinde terapötik potansiyele sahip olabileceğini ileri sürmüştür (Szkudelski ve Szkudelska, 2015). NAD⁺ bağımlı deasetilaz olan SIRT1'in T2DM'yi etkileyen birçok faktörü düzenlediği gösterilmiş ve resveratrolün SIRT1'in bir aktivatörü olduğu bildirilmiştir. Dahası, resveratrolün hiperglisemiye normalleştirdiği, insülin duyarlılığını artırdığı ve SIRT1'in aktivasyonu yoluyla hepatik glukoz üretimini düşürdüğü gösterilmiştir (Kitada ve Koya, 2013). Resveratrol tedavisi insülin salgılayan hücrelerde, glukozla uyarılan insülin salgılanmasını, glikoz metabolizmasını ve ayrıca mitokondriyal aktiviteyi güçlendirmiştir. Bu etkiler, hücre fonksiyonu için anahtar genlerin yukarı regülasyonunu indükleyen aktif SIRT1'e bağımlıdır (Vetterli, vd., 2011). Son çalışmalar, resveratrolün nöroprotektif etkilerinin amiloid beta klirensini uyarmak, kan-beyin bariyerinin ve nöronal yapının bütünlüğünü korumak olduğunu göstermiştir (Hong, vd., 2016). Bilişsel performansta resveratrol aracılı iyileşme, oksidatif stres, inflamasyon ve sinaptik kaybın inhibisyonu ile ilişkilidir (Tian, vd., 2016). Mangan süperoksit dismutaz (Mn-SOD), mitokondride önemli bir antioksidan enzimdir. Mn-SOD disfonksiyonu ROS üretimini artırabilir ve doku hasarına neden olabilir. Bir çalışmada (Kitada, vd, 2011), resveratrol tedavisinin, tip 2 diyabetin iyi kabul

edilmiş bir fare modeli olan obez leptin reseptörü eksikliği olan farelerin (db / db) böbreklerdeki fonksiyonel ve histolojik anormallikleri ve mitokondri biyogenezini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu etkiler, esas olarak Mn-SOD fonksiyonunun normalleşmesi ve resveratrol tarafından glikoz-lipid metabolizması yoluyla oksidatif stresin iyileştirilmesi sonucu görülmüştür (Kitada, vd., 2011). Beyindeki mikroglial aktivasyonu, nöronal inflamasyonu ve hücre ölümünü tetikler ve A β , TLR4 gibi toll benzeri reseptörler (TLR) ile etkileşime girerek mikroglial aktivasyonu tetikleyebilir. Resveratrolün, lipopolisakkarit- (LPS-, bir TLR4 ligandı), TLR4 / NF-K β / STAT (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivasyonu) sinyal zincirini inhibe ederek murin RAW 264.7 makrofajlarının ve mikroglial BV-2 hücrelerinin aktivasyonunu indüklediği bildirilmiştir. Bu nedenle resveratrolün anti-inflamatuar etkileri, mikroglia'yı A β ile indüklenen inflamasyona karşı korumaktadır. Ayrıca, resveratrolün antioksidan etkileri, iNOS ve lipid peroksidasyonunu azaltıp, hem oksijenaz-1 (HO-1) üretimini artırarak, A β 'nin neden olduğu nörotoksisiteye karşı sıçanları korumuştur (Huang, vd., 2011).

5.2. Kurkumin

Kurkumin, zerdeçal bitkisinin kurutulmuş köklerinden elde edilen polifenolik bir bileşiktir. Anti-inflamatuar ve anti-oksidatif aktiviteleri sayesinde, insülin direncinin ve diyabetin iyileştirilmesinde etkilidir. Ayrıca kan-beyin bariyerini geçebilir ve insan nöronal SH-SY5Y hücrelerinde amiloid beta agregatlarının toksisitesini azaltabilir (Thapa, vd., 2016). Hepatik stellat hücreleri (HSC'ler), T2DM ile

ilişkili hepatik fibrojeniz sırasında ana efektörlerdir. AGE'lerin HSC'lerde RAGE'nin gen ekspresyonunu indükler, bu da HSC'lerin aktivasyonunu uyarabilir (Lin, vd., 2012). Lin ve arkadaşları (2012), kurkuminin, muhtemelen RAGE'nin gen ekspresyonunu zayıflatan ve oksidatif stresi hafifleten PPAR γ 'nın gen ekspresyonunu artırarak AGE stimülasyonunu ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir. Dahası, kurkumin serbest radikalleri temizleyerek pankreas adacıklarını STZ kaynaklı oksidatif strese karşı korumuştur (Meghana, vd., 2007). Kurkumin, adacık canlılığını ve insülin sekresyonunu artırmış, ROS konsantrasyonunu ve NO oluşumunu azaltmıştır. Ayrıca poli ADP-riboz polimeraz-1'in aşırı aktivasyonunu önlemiştir. Db / db farelerde, oral kurkumin, NO sentezini ve lipid peroksidasyonunu baskılayarak mitokondriyal fonksiyonun normalleştirilmesi yoluyla hipergliseminin neden olduğu karaciğer ve böbrek hasarını hafifletmiştir (Soto-Urquieta, vd., 2014). Başka bir çalışma, kurkumin ile oral tedavinin vücut ağırlığını ve kan glikoz seviyelerini düşürdüğünü, plazma insülin seviyelerini yükselttiğini göstermiştir. Ek olarak, kurkumin hipergliseminin neden olduğu oksidatif stresi, ER stresini ve bununla ilgili inflamasyonu hafifletmiş ve β hücrelerini apoptotik hasardan korumuştur (Rashid ve Sil, 2015). Artan kanıtlar, kurkuminin A β 'ya bağlanabileceğini ve toplanma yolunu değiştirebileceğini göstermektedir. Bir çalışma, kurkuminin yüksek düzeyde kümelenmiş A β 'ye ve yaşlı AH'li hayvanların beyindeki anormal tau proteinine bağlanabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, kurkuminin, A β tespiti için spesifik bir belirteç olarak kullanılabilirliği ileri sürülmüştür (Mutsuga, vd., 2012).

5.3. Rutin

Rutin, elma, incir, karabuğday ve kuşkonmaz gibi birçok sebze ve meyvede bulunan bir flavonoiddir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antihiperglisemik ve nöroprotektif gibi geniş biyolojik etkilere sahiptir (Ghorbani, 2017). Tüm bu özellikler, rutin diyabeti ve komplikasyonlarını önleme veya tedavi etme potansiyelini destekler. Örneğin nikotinamid- (NA-) STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda rutin uygulaması glukoz toleransını ve oksidatif stresi önemli ölçüde iyileştirmiştir (Ahmed, vd., 2010). Rutinin, glukoz-6 fosfataz ve glikojen fosforilaz aktivitesini azalttığı, ayrıca hepatik heksokinaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle rutin, hepatik glukoz çıkışını azaltabilir. Dahası, glikoz seviyesindeki azalma, dokular tarafından glikoz alımını iyileştirerek sağlanabilir (Ahmed, vd., 2010). Hsu ve arkadaşları (2014), rutin insüline dirençli farelerde insüline bağımlı reseptör kinaz (IRK) aktivitesini ve GLUT4 translokasyonunu arttırarak kan glikoz seviyesini düşürdüğünü bildirmiştir. Yağ dokusu ve iskelet kasında rutin, insülin direncini daha da artıran, insülin duyarlılığını etkileyen ve glukoz alımını iyileştiren PPAR γ ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Hevener, vd., 2003). Ayrıca rutin tedavisi, AMPK ve IRS2 sinyalizasyonunu aktive ederek β hücre canlılığını artırmış ve glukotoksisiteyi azaltmıştır. Ayrıca, rutin izole sıçan pankreas adacıklarında insülin sekresyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Cai, ve Lin, 2009). Birlikte ele alındığında, rutin antihiperglisemik etkisi, periferik doku tarafından glukoz alımını ve insülin direncini arttırarak, karaciğerde glukoneogenezi baskılayarak ve insülin sekresyonunu uyarak sağlanabilir.

Rutin AH için terapötik potansiyeli hem hücre hem de hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. İlgili olası mekanizmalar, nörodejenerasyonun inflamatuvar bileşenini ortadan kaldırmak, nöronal hücre kaybıyla ilişkili oksidatif stresi azaltmak ve A β kümelenmesini önlemektir (Habtemariam, 2016). Örneğin, APP^{swe} (APP İsveç mutasyonu) hücrelerinde rutin tedavisi A β 25-35 fibril oluşumunu önlemiş ve BACE aktivitesini inhibe etmiştir. Ayrıca rutin, APP^{swe} hücrelerinde APP'nin aşırı ekspresyonu ile indüklenen azalmış hücre canlılığı ve azalmış GSH seviyeleri dahil olmak üzere nörotoksik etkiyi iyileştirmiştir (Jiménez-Aliaga, vd., 2011). Benzer şekilde Wang ve ark. (2012), rutin A β 42 fibrilizasyonunu inhibe ettiğini ve SH-SY5Y hücrelerinde A β 42'nin neden olduğu sitotoksiteyi iyileştirdiğini göstermiştir. Ek olarak, rutin mitokondriyal hasarı zayıflatmış, ROS, GSSG, NO, iNOS ve proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu azaltmış, ayrıca SOD ve katalaz aktivitelerini artırmıştır (Wang, vd., 2012). A β enjekte edilmiş sıçanlarda, rutin uygulaması, muhtemelen MAPK yolunun aktivasyonu ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gen ekspresyonunun aktivasyonu ve A β tarafından indüklenen oksidatif stres ve nörotoksitenin azaltılması yoluyla, kontrol grubuna kıyasla hafıza kazanımını önemli ölçüde artırmıştır (Moghbelinejad, vd., 2014).

5.4. Naringin

Çoğunlukla greyfurt meyvesinde ve turunçgil türlerinde bulunan bir flavonoid olan Naringinin, antioksidan, antiinflamatuvar ve antihiperlipidemik özellikleri bildirilmiştir (Mamdouh ve Monira,

2004). Son zamanlarda, birkaç yeni araştırma naringinin T2DM'yi iyileştirebileceğini ve T2DM komplikasyonlarının şiddetini azaltabileceğini göstermiş. NA / STZ ile uyarılan tip 2 diyabetik sıçanlarda naringin, serum glikoz seviyesinde önemli bir iyileşme sağlamıştır. Bu etkilere, karaciğer glukoz-6-fosfataz ve glikojen fosforilaz aktivitelerinin yükselmesi, insülin salgılama yanıtını iyileştirmesi ve GLUT4, insülin reseptörü ve adiponektin ekspresyonunu artırmanın yanı sıra oksidatif stresi azaltması aracılık edebilir (Ahmed, vd., 2017). Ayrıca Li ve ark., naringinin insan endotel hücrelerini oksidasyonun inhibisyonu, kemokin (C-X3-C motifi) ligand 1'in (CX3CL1) aşağı regülasyonu ve mitokondriyal fonksiyonun iyileştirilmesi yoluyla yüksek glikoz kaynaklı hasara karşı koruduğunu belirtmiştir (Li, vd., 2017). Naringinin güçlü nöroprotektif etkileri iyi karakterize edilmiştir ve AH üzerindeki koruyucu etkilerine odaklanılmıştır. Bir APP / PS transgenik fare modelinde, naringin tüketimi farelerin öğrenme ve hafıza kabiliyetini arttırmış, bilişsel eksiklikleri iyileştirmiş ve ayrıca, beyinde yamaya bağlı plak oluşumunu tersine çevirip glikoz alım kusurunu azaltmıştır (Wang, vd., 2012). Başka bir çalışma, Kalsiyum/kalmoduline bağımlı kinaz II (CaMKII) aktivitesinin artmasının, AH fare modelinde bilişsel işlevi iyileştiren mekanizmalardan birisi olabileceğini öne sürmüştür (Wang, vd., 2013). Dahası, naringin tedavisi sıçanlarda intraserebroventriküler STZ ile indüklenen bilişsel eksiklikleri düzeltilmiştir. Mitokondriyal disfonksiyon aracılı oksidatif stresin hafifletilmesi, asetilkolinesteraz aktivitesinin ve TNF- α seviyesinin naringin tarafından baskılanması, bilişsel bozukluk üzerindeki

fonksiyonuna katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (Sachdeva, vd., 2014). APP / PS1 transgenik farelerde naringin dihidrokalkonun (NDC) nöropatoloji üzerindeki etkileri araştırıldığı bir çalışmada (Yang, vd., 2018), NDC'nin A β birikimini ve nöroinflamasyonu hafiflettiği, nörojenezi artırdığı, ayrıca AH farelerinde bilişsel eksiklikleri iyileştirdiği ortaya koyulmuştur. NDC, bir naringin türevidir. Beslenmede ve tıpta antioksidan aktiviteye sahip yapay bir tatlandırıcı görevi yapmaktadır.

5.5. Kuersetin

Kuersetin, kırmızı soğan, brokoli, çay ve elma gibi çeşitli yiyeceklerde doğal olarak bulunan bir flavonoiddir. Antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkiler sergileyen kuersetin'in, diyabet ve komplikasyonlarının tedavisi için bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, kuersetin tedavisinin glukoz ve lipid metabolizmasını iyileştirdiğini ve ayrıca STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda hepatik histomorfolojik hasarı hafiflettiğini göstermiştir ki bu, muhtemelen kuersetin tarafından SIRT1 aktivitesinin artması ve bunun Akt sinyal yolu üzerindeki etkisi ile ilişkilidir (Peng, vd., 2017). Kuersetin, hem karaciğer hem de iskelet kasında glikoz homeostazını etkileyebilir; özellikle, iskelet kası hücrelerinde, AMPK'yi aktive ederek GLUT4 translokasyonunun uyarılması yoluyla glikoz alımını arttırmıştır. Benzer şekilde, hepatositlerde kuersetin, glukoz-6-fosfatın baskılanması ile ilişkili olan AMPK'yi de aktive etmişve sonunda hepatik glukoz üretimini azaltmıştır (Eid, vd., 2015). Diyabet hastalarında morbidite ve

mortalitenin çoğundan vasküler komplikasyonlar sorumludur. STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda, kuersetin uygulaması diyabete bağlı hipertansiyonun ilerlemesini ve diyabete bağlı vazokonstriksiyonu ortadan kaldırmıştır (Mahmoud, vd., 2013). Bu etkiler, kursetinin, NF- κ B'nin inhibisyonu ve diyabetik sıçanların aortundaki serum TNF- α ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin iyileştirilmesi yoluyla inflamatuvar yollar üzerindeki inhibe edici etkilerine bağlı olabilir. Birkaç in vivo ve in vitro çalışma, kuersetin'in diyabetik nöropatide nöroprotektif etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Qu ve arkadaşları (2014), yüksek glikoz konsantrasyonlarının sıçan RSC96 hücrelerinin ve birincil sıçan Schwan hücrelerinin proliferasyonunu bozduğunu bildirmiş; otofaji için biyolojik belirteçler olan beclin-1 ve LC3 ekspresyonunu inhibe etmiş ve her iki hücre tipinde de otofagozomların sayısını azaltmıştır. Xia ve ark. (2015), kuersetin takviyesinin, muhtemelen Nrf2 sinyalini değiştirerek ve sonunda bilişsel işlevi iyileştirerek, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde bilişsel düşüşü tersine çevirebileceğini bildirmiştir. Ek olarak, son zamanlarda yapılan bir çalışma, kuersetin'in oksidatif stresi azalttığını, diyabetik sıçanların beyindeki inflamasyonu ve protein glikasyonunu hafiflettiğini göstermiştir (Zhu, vd., 2018). Bu etkiler, glikolizin sitotoksik yan ürününün detoksifikasyonuna katılan ve diyabetik ensefalopatinin patogeneğinde rol oynayan, gliksalazın yukarı regülasyonu ile ilişkili olabilir. Khan ve ark. (2019) kuersetin uygulamasının in vitro modeller kullanılarak AChE ve sekretaz enzimlerinin inhibisyonu ile sonuçlandığı, dolayısıyla sırasıyla asetilkolinin degradasyonunu önlediği ve A β üretimini azalttığı

sonucuna varmıştır. Sabogal-Guáqueta ve ark. (2015), quercetin uygulamasının hücre dışı β -amiloidozu tersine çevirdiği ve hipokampus ve amigdalaadaki tauopatileri, astrogliozu ve mikroglियोzu azalttığı, böylece üçlü transgenik Alzheimer hastalığı modeli farelerde bilişsel ve duygusal işlevi koruduğu bildirilmiştir.

5.6. Genistein

Genistein, nohut, bakla ve soya fasulyesi dahil olmak üzere çeşitli bitkilerde bulunan bir izoflavondur. Son kanıtlar, genisteinin diyabet ve AH için potansiyel bir önleyici ve tedavi edici olabileceğini düşündürmektedir (Weng, vd., 2019). İnsülin sekresyonunu azaltan fonksiyonel β hücre kütlesi kaybı, T2DM gelişimi için çok önemlidir. β hücrelerinin kütlesi neogenez, farklılaşma, proliferasyon ve apoptoz arasındaki denge tarafından kontrol edilir. Fu ve ark. (2010), genistein inkübasyonunun cAMP / PKA-bağımlı ERK1 / 2 sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla hem INS-1 hem de insan adacık β hücresi proliferasyonunda artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Hayvan çalışmaları ayrıca genisteinin antidiyabetik bir etkisi olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada, STZ ile diyabet indüksiyonunun β hücre kütlesini azalttığını ve hücre yapısını bozduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, genisteinin diyetle takviyesi, β hücre proliferasyonunu artırıp apoptozu azaltarak hücre kütlesini iyileştirmiştir. Buna göre, genistein ile takviye, STZ'nin neden olduğu hiperglisemiye hafifletmiş, glukoz toleransı ve insülin seviyelerini iyileştirmiştir (Fu, vd., 2010). Genisteinin, T2DM'li fareler üzerindeki antidiyabetik etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada (Ae Park, vd., 2006), genistein

gruplarında kan glukozu ve HbA1c anlamlı olarak daha düşükken, glukoz toleransı ve insülin / glukagon oranı da kontrol grubuna kıyasla genistein grubunda iyileşmiştir. Ek olarak, genistein takviyeleri, bu farelerde plazma trigliserit, HDL-kolesterol, serbest yağ asidi ve toplam kolesterol seviyelerini iyileştirmiş. Bu etkiler, artmış hepatik glukokinaz aktivitesi ve azalmış hepatik yağ asidi sentezi, β -oksidasyon ve G6Paz aktiviteleri ile ilişkili olabilir. Bu nedenle genistein, lipid ve glikoz metabolizmasını iyileştirerek T2DM'de antidiyabetik bir rol oynayabilir. Genisteinin antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptoz özellikleri AH için de geçerli olabilir. Bir çalışma, genistein ile ön tedavinin, kültürlenmiş astrositlerde A β tarafından uyarılan COX-2, iNOS, IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar ve oksidan mediyatörlerin artışını engellediğini ve bu etkilere peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptörlerin (PPAR'lar) ekspresyonunun artmasıyla aracılık edilebileceğini göstermiştir (Valles, vd., 2010). PPAR'ların aktivasyonunun AH'da inflamasyonu baskıladığı, ayrıca genistein, ölüm indükleyici Fas ligandının transkripsiyonunu uyarabilen JNK aktivasyonuna müdahale ederek PC12 hücrelerini A β 25-35 ile indüklenen nörotoksiteden ve nöron ölümünden koruduğu bildirilmiştir (Heneka and Landreth, 2007). Son çalışmalar, genisteinin P12 hücrelerini Ap25-35 ile indüklenen hasara karşı koruduğunu ve kalsiyum / kalmodüline bağımlı protein kinaz IV (CaMCKIV) ve tau protein ekspresyonunu düzenleyerek AH sıçanlarını hipokampal nöron hasarına karşı koruduğunu göstermiştir (Cai, vd., 2018).

5.7. Epigallokateşin-3-Gallat

Epigallokateşin-3-gallat (EGCG), çeşitli bitkilerden, özellikle yeşil çaydan türetilen polifenolik bir bileşiktir. Son yıllarda, yeşil çayın yararlı etkileri araştırılmış ve sağlık yararları, en bol bileşeni olan EGCG'ye atfedilmiştir (Higdon ve Frei, 2003). EGCG, güçlü antioksidan aktivite sergiler. İmmün hücreler tarafından üretilen sitokinler, insüline bağımlı diabetes mellitusta β hücre hasarına neden olabilir ve hücre içinde iNOS ve NO oluşumu ile ilişkilidir. Han (2003), EGCG'nin RINn5F hücrelerini sitokin kaynaklı β hücre yıkımına karşı koruduğunu ve moleküler mekanizmanın, NF- κ B aktivasyonunun inhibisyonu yoluyla iNOS ekspresyonunun baskılanmasını içerebileceğini bildirmiştir. Hayvan çalışmaları ayrıca EGCG'nin diyabet gelişimini ve komplikasyonlarını önlemede bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir, ancak kanıtlar tutarlı değildir. Bir db / db fare modelinde, EGCG tüketimi, doza bağlı bir şekilde glikozla uyarılan insülin salgılanmasını, oral glikoz toleransını ve kan şekerini iyileştirmiştir. İnsülin sekresyonundaki artış, EGCG'nin pankreas üzerindeki koruyucu etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışma, EGCG takviyesinin, örneğin glukoz kinazın mRNA ekspresyonunu artırarak ve PEPCK, G6Pase ve yağ asidi sentazın mRNA ekspresyonunu azaltarak, karaciğerde glikoz ve lipid metabolizmasında rol oynayan genlerin ekspresyonunu etkilediğini belirtmiştir (Wolfram, vd., 2006). Oršolić ve ark (2013), EGCG uygulamasının diyabetik farelerde artmış hayatta kalma, lipid peroksidasyonunda azalma ve DNA hasarında azalma ile sonuçlandığını ve EGCG'nin faydalı etkilerinin antioksidan ve

antiinflamatuvar potansiyeli ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Aksine, Yun ve ark. (2006), EGCG'nin, oksidatif stresi artırarak hücre fonksiyonunu ve insülin sekresyonunu bozan, hücrelerinde bir prooksidan görevi gördüğünü bildirmiştir. Biyolojik sistemlerde, EGCG'nin prooksidan aktivitesi, konsantrasyonuna, hücre ortamına, kırmızı kan hücrelerinin veya metal iyonlarının varlığına ve araştırılan hücre hattının özelliklerine bağlı olarak farklı olabilir. Bu nedenle EGCG'nin farklı hücre dizilerinde ve patofizyolojik koşullarda olumsuz etkilerini belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. EGCG, bilişsel işlevi ve AH'nin ayırt edici özelliklerini geliştirme potansiyeline sahip olabilir. Örneğin, kültürlenmiş hipokampal nöronal hücrelerin EGCG ile tedavi edildiği bir in vitro çalışmada, muhtemelen ROS'taki azalmanın bir sonucu olan azalmış malonildaldehit (MDA) ve kaspaz seviyeleri ile kanıtlandığı üzere, A β ile indüklenen nöron hasarına ve ölüme karşı koruyucu bir etki bulunmuştur (Ehrnhoefer, vd., 2008). EGCG ayrıca AH patolojisinin biyobelirteçlerinin oluşumunu inhibe ederek AH'nin gelişimini önleyebilir. EGCG'nin varlığı, katlanmamış polipeptidleri doğrudan bağlayabilir ve daha sonra bunları β -yaprak bakımından zengin agregatlar yerine yapılandırılmamış, toksik olmayan A β -oligomerler halinde bir araya getirerek A β 'nin fibrillogenezini inhibe edebilir. Ayrıca, Bieschke ve ark. (2010), EGCG'nin büyük, olgun β fibrilleri daha küçük, toksik olmayan amorf protein agregalarına dönüştürerek hücre toksisiteyi daha da azaltabileceğini bildirmiştir. AH'li transgenik farelerde, kronik EGCG enjeksiyonları, A β seviyelerini ve plakları düşürmüştü ve α -sekretaz aktivitesini artırarak amiloidojenik

olmayan APP işlemeyi teşvik etmiştir. Dahası, içme suyunda (50 mg / kg, 6 ay) oral yoldan uygulanan EGCG, A β birikimini azaltmış, tau profilini düzenlemiş ve AH transgenik farelerde fosforile tau izoformlarını bastırmıştır (Rezai-Zadeh, vd., 2008).

5.8. Hesperidin

Son zamanlarda, in vitro ve in vivo çalışmalardan elde edilen kanıtlar, hesperidin'in antioksidan, antiinflamatuvar ve antidepresan özellikleri yoluyla T2DM'nin komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisi için yararlı etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Sıçan pankreas adacık hücrelerinde hesperidin, IL-1 β tarafından indüklenen oksidatif strese karşı koruyucuymuş, böylece adacık hücrelerinin işlevini iyileştirmiş ve insülin biyosentezini ve salgılanmasını yeniden sağlamış. Yüksek yağlı diyet (HFD) / STZ ile indüklenen diyabetik sıçanların hesperidin ile tedavisi, GLUT4 mRNA ekspresyonunun yukarı regülasyonu ile ilişkili olabilecek periferik glukoz alımını artırarak hiperglisemiyi azaltmıştır (Mahmoud, vd., 2015). HFD / STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda hesperidin'in oral uygulaması, glukoz ve HbA1c düzeylerini önemli ölçüde azaltmış ve serum insülin, C vitamini ve E vitamini düzeylerini artırmıştır. Bu etkiler muhtemelen oksidanların ve TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimindeki düşüşe bağlanmıştır (Mahmoud, vd., 2012). Ek olarak, birkaç çalışma, hesperidin'in AD tedavisi için yeni bir terapötik ajan olabileceğine dair kanıtlar sağlamıştır. PC12 hücrelerinde hesperidin, mitokondri disfonksiyonunu hafifleterek hücreleri A β 25-35 ile indüklenen sitotoksite ve apoptoza karşı korumuştur (Wang, vd., 2013). Huang

ve ark. (2012), hesperidin uygulamasının, kısmen nöro-2A hücrelerinde A β ile indüklenen hücrel otofajiyi azaltarak A β 1-42 ile bozulmuş glukoz kullanımını iyileştirdiğini bildirmiştir. APP / PS1 farelerinde, hesperidin intragastrik uygulaması, RAGE / NF- κ B sinyalinin inhibisyonu ve Akt / Nrf2 sinyalinin aktivasyonu yoluyla inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak öğrenme ve hafıza eksikliklerini iyileştirmiştir (Hong ve An, 2018). Dahası, transgenik APP / PS1-21 farelerinde, hesperidin tedavisi, farelerin beyinlerinde yuvalama ve sosyal etkileşimlerdeki açıkları önemli ölçüde onarmış ve A β birikimi, mikrogial aktivasyon ve TNF- α , iNOS ve IL-1 seviyelerini azaltmıştır. Bu sonuçlar, hesperidin ile azalmış A β birikiminin ve nöroinflamatuvar reaksiyonların hafifletilmesinin davranışın iyileşmesine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür. Birlikte ele alındığında, araştırmalar hesperidin'in T2DM ve AH'nin tedavisi ve önlenmesi için potansiyel bir aday olabileceğini göstermektedir; ancak, hesperidin'in klinik etkileri üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Li, vd., 2015).

5.9. Antosiyaninler

Antosiyaninler (ANT'ler) sebzelerin, meyvelerin ve çiçeklerin mavi, kırmızı ve mor renklerinden sorumlu olan flavonoidlerdir. Çoğu ANTler, antidiyabetik olarak görev yapan güçlü antioksidanlar içerirler. Zhang ve ark. (2011), Çin defne meyvelerinden elde edilen ANT'lerin, INS-1 hücrelerinde PI3K / Akt ve ERK1 / 2 sinyallerinin aktivasyonu yoluyla HO-1 ekspresyonunu yukarı doğru düzenlediğini bildirmiştir. Sonuç olarak, ANT'ler hücreleri H₂O₂ kaynaklı β hücre

hasarına karşı korurlar. Ayrıca, Zhang ve ark. (2013), ANT'lerle ön tedavinin, antioksidan transkripsiyon faktörü Nrf2'yi aktive ederek H₂O₂ aracılı β hücresi otofajisini zayıflattığını bulmuşlardır. Ek olarak, HepG2 hücrelerinde dut ANT özütünün PI3K / Akt yolaklarının aktivasyonu yoluyla insülin direncini azalttığı bildirilmiştir (Yan., vd., 2016). STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda, ANT pelargonidin enjeksiyonu, serum insülin seviyelerini normalleştirmiş, yüksek kan glikoz seviyelerini ve glikoz toleransını iyileştirmiştir. Ayrıca, Hb'den demiri serbest bırakarak ve Hb glikasyonunu azaltarak hemoglobin- (Hb-) ile indüklenen demir aracılı oksidatif reaksiyon dahil olmak üzere oksidatif stresi hafiflettiği bilinmektedir (Roy, vd., 2008). Siyah soya fasulyesi tohumunun kabuğundan elde edilen ANT'ler, STZ ile indüklenen diyabetik farelerde kan glukoz seviyelerini düşürmek ve hemodinamik parametreleri ve insülin seviyelerini iyileştirmek gibi antidiyabetik etkiler de sağlarlar. Bu etkiler kısmen GLUT4 taşıyıcısının düzenlenmesi, insülin reseptörünün fosforilasyonunun aktivasyonu ve pankreas apoptozunun önlenmesinden kaynaklanmıştır. Son zamanlarda, Luna-Vital ve ark. (2018), mor mısırdan ANT'nin, serbest yağ asidi reseptörü-1 (FFAR1) ve glukokinazın aktivitesini artırarak, in vitro insülin sekresyonunu ve hepatik glukoz alımını iyileştirdiğini göstermişlerdir. Artan kanıtlar, ANT'lerin AH üzerinde yararlı etkileri olabileceğini göstermektedir. Shih ve ark., A β 1-40 ve A β 25-35'in nöro-2A hücrelerine maruz kalmasının ROS oluşumuna, kalsiyum dengesinin bozulmasına neden olduğunu ve apolipoprotein E (ApoE) metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu etkilediğini

bildirmiştir. Tüm bu etkiler ANT tedavisi ile bloke edilebilir ve sonunda A β ile indüklenen nörotoksisitenin azalmasına yol açar. Ek olarak, nöro-2A hücrelerinin heterojen bir ANT karışımı olan *Vaccinium myrtillus* antosiyanosid ile tedavisi, toksik amiloid fibriller yerine A β kümelerinin toksik olmayan formlarının oluşumunu teşvik etmiştir (Yamakawa, vd., 2016). Moleküler mekanizma, EGCG'ninkine benzer bir işlev olan amiloid fibril oluşumunu baskılamak için ANT ve A β molekülleri arasında doğrudan bağlanmayı içerebilir. Spesifik olarak hem yaban mersini hem de siyah frenk üzümü özleri, kontrol diyeti ile beslenen hayvanlara kıyasla serebral kortekste APP-C terminal fragman seviyelerini düşürmüştür. Yaban mersini ile beslenen farelerde çözünür A β 40 ve A β 42 seviyeleri azalmış, ancak kuş üzümü ile beslenen farelerde azalmamıştır. Bunun aksine, çözünmez A β 42 / A β 40 oranı, kuş üzümü ile beslenen farelerde önemli ölçüde azalmış, ancak yaban mersini ile beslenen farelerde azalmamıştır (Vepsäläinen, vd, 2013).

SONUÇ

Daha önceki dönemlerde T2DM ve AH, iki bağımsız metabolik bozukluk olarak kabul edilmekteydi. Ancak klinik ve temel araştırmalarla ilgili son yayınlar, iki patoloji arasındaki ortak patofizyolojik değişiklikler ve sinyal yolları olduğunu göstermiş ve Tip 3 diyabet olarak adlandırmıştır. T2DM ve AH, yüksek yaygınlığa, ağır sosyal ve ekonomik yüklerle sahip karmaşık bozukluklardır. AH'nin ve uzun vadeli diyabet komplikasyonlarının yönetiminde mevcut terapötik ajanların etkisizliği, güvenilir ve etkili tamamlayıcı

yaklaşımların geliştirilmesini gerektirmektedir. Resveratrol, kurkumin ve antosiyaninler gibi çeşitli biyoaktif bileşenlerin terapötik potansiyeli araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Yayınlanmış veriler, bu bileşenlerin hipergliseminin azaltılması, insülin salgılanmasının artırılması, pankreasın β hücre fonksiyonunun iyileştirilmesi, A β birikiminin azaltılması ve bilişsel fonksiyonun iyileştirilmesi üzerinde faydalı etkileri olabileceğini göstermektedir. Etki mekanizmaları, antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özellikleri içerebilir. Dahası, bu bileşenlerin bazı çalışmaları, incelenen farklı deneysel tasarımlara, dozajlara ve biyoaktif bileşik türlerine atfedilebilecek tartışmalı sonuçlar vermiştir. Bu nedenle, biyoaktif bileşiklerin T2DM ve AH tedavisinde potansiyel terapötik uygulaması için daha fazla sayıda ve kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Ae Park, S., Choi, M.S., Cho, S.Y., et al. (2006). "Genistein and daidzein modulate hepatic glucose and lipid regulating enzyme activities in C57BL/KsJ-db/db mice," *Life Sciences*, 79 (12), 1207–1213.
- Ahmed, O.M., Moneim, A.A., Yazid, I.A. and Mahmoud, A.M., (2010). Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects and the probable mechanisms of action of *Ruta graveolens* infusion and rutin in nicotinamide-streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia Croatica*, 39 (1), 15–35.
- Ahmed, O. M., Hassan, M. A., Abdel-Twab, S. M. and Abdel Azeem, M. N. (2017). "Navel orange peel hydroethanolic extract, naringin and naringenin have anti-diabetic potentials in type 2 diabetic rats," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 197–205.
- Alba M. Garcia-Serrano, A.M. and Duarte, J.M.N. 2020. Brain Metabolism Alterations in Type 2 Diabetes: What Did We Learn From Diet-Induced Diabetes Models? *Frontiers in Neuroscience*, 14, 229:1-11.
- Aragno, M., Brignardello, E., Tamagno, E., Gatto, V., Danni, O., Boc-cuzzi, G., (1997) Dehydroepiandrosterone administration prevents the oxidative damage induced by acute hyperglycemia in rats. *Journal of Endocrinology*. 155, 233-240.
- Ashrafi, G., Wu, Z., Farrell, R. J., and Ryan, T. A. (2017). GLUT4 mobilization supports energetic demands of active synapses. *Neuron* 93, 606–615.e3. doi: 10.1016/j.neuron.2016. 12.020
- Avila, J., Leon-Espinosa, G., García, E., García-Escudero, V., Hernández, F., and Defelipe, J. (2012). Tau phosphorylation by GSK3 in different conditions. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2012:578373. doi: 10.1155/2012/578373
- Barron, H., Hafizi, S., Andreazza, A. C., and Mizrahi, R. (2017). Neuroinflammation and oxidative stress in psychosis and psychosis risk. *Int. J. Mol. Sci.* 18:651. doi: 10.3390/ijms18030651

- Behl, C., Davis, J.B., Lesley, R. and Schubert, D., (1994). Hydrogen peroxide mediates amyloid β protein toxicity, *Cell*. 77(6), 817–827.
- Bemiller, S. M., McCray, T. J., Allan, K., Formica, S. V., Xu, G., Wilson, G., et al. (2017). TREM2 deficiency exacerbates tau pathology through dysregulated kinase signaling in a mouse model of tauopathy. *Mol. Neurodegener.* 12:74. doi: 10.1186/s13024-017-0216-6
- Bieschke, J., Russ, J., Friedrich, R.P., et al. (2010). “EGCG remodels mature α -synuclein and amyloid- β fibrils and reduces cellular toxicity,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107 (17), 7710– 7715.
- Busche, M. A., Chen, X., Henning, H. A., Reichwald, J., Staufenbiel, M., Sakmann, B., et al. (2012). Critical role of soluble amyloid-b for early hippocampal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer’s disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 8740–8745. doi: 10.1073/pnas.1206171109
- Cai, E.P. and Lin, J.K. (2009). Epigallocatechin gallate (EGCG) and rutin suppress the glucotoxicity through activating IRS2 and AMPK signaling in rat pancreatic β cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57 (20), 9817–9827.
- Cai, B., Ye, S., Wang, Y. et al. (2018). “Protective effects of genistein on A β 25–35-induced PC12 cell injury via regulating CaMKIV signaling pathway,” *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 43 (3), 571–576.
- Ceriello, A., Motz, E., (2004). Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 24, 816-823.
- Cetinkalp, Ş., Simsir, I.Y., Ertek, S. (2014). Insulin resistance in brain and possible therapeutic approaches. *Curr Vasc Pharmacol*, 12(4):553-64. doi: 10.2174/1570161112999140206130426.
- Chatterjee S and Mudher A (2018). Alzheimer’s Disease and Type 2 Diabetes: A Critical Assessment of the Shared Pathological Traits.*Front. Neurosci.* 12:383. doi: 10.3389/fnins.2018.00383

- Chatterjee, S., Sang, T. K., Lawless, G. M., and Jackson, G. R. (2009). Dissociation of tau toxicity and phosphorylation: role of GSK-3 β , MARK and Cdk5 in a *Drosophila* model. *Hum. Mol. Genet.* 18, 164–177. doi: 10.1093/hmg/ddn326
- Cheng, C.M.; Tseng, V.; Wang, J.; Wang, D.; Matyakhina, L.; Bondy, C.A. (2005). Tau is hyperphosphorylated in the insulin-like growth factor-I null brain. *Endocrinology*.
- Crisuolo, C., Fontebasso, V., Middei, S., Stazi, M., Ammassari-Teule, M., Yan, S. S., et al. (2017). Entorhinal cortex dysfunction can be rescued by inhibition of microglial RAGE in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci. Rep.* 7:42370. doi: 10.1038/srep42370
- Currais A, Prior M, Lo D, Jolival C, Schubert D, Maher P. Diabetes exacerbates amyloid and neurovascular pathology in aging-accelerated mice. *Aging Cell* 2012;11:1017-26.
- De la Monte SM, Tong M, Wands JR. The 20-year voyage aboard the journal of Alzheimer's disease: docking at 'Type 3 Diabetes', environmental/exposure factors, pathogenic mechanisms, and potential treatments. *J Alzheimers Dis* 2018;62:1381-90.
- De Strooper, B. (2007). Loss-of-function presenilin mutations in Alzheimer disease. talking point on the role of presenilin mutations in Alzheimer disease. *EMBO Rep.* 8, 141–146. doi: 10.1038/sj.embor.7400897
- Doens, D., and Fernandez, P. L. (2014). Microglia receptors and their implications in the response to amyloid b for Alzheimer's disease pathogenesis. *J. Neuroinflammation* 11:48. doi: 10.1186/1742-2094-11-48
- Dorszewska, J., Prendecki, M., Oczkowska, A., Dezor, M., and Kozubski, W. (2016). Molecular basis of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 13, 952–963. doi: 10.2174/1567205013666160314150501
- Duarte, J. M. N. (2015). Metabolic alterations associated to brain dysfunction in diabetes. *Aging Dis.* 6, 304–321.
- Dumont, M., Wille, E., Stack, C., Calingasan, N.Y., Beal, M.F. and Lin, M.T., (2009). Reduction of oxidative stress, amyloid deposition, and memory

- deficit by manganese superoxide dismutase overexpression in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease, *The FASEB Journal*. 23(8), 2459–2466.
- Ehrnhoefer, D.E., Bieschke, J., Boeddrich, A. et al. (2008). “EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, offpathway oligomers,” *Nature Structural & Molecular Biology*, 15 (6), 558–566.
- Eid, H. M., Nachar, A., Thong, F., Sweeney, G. and Haddad, P. S. (2015). “The molecular basis of the antidiabetic action of quercetin in cultured skeletal muscle cells and hepatocytes,” *Pharmacognosy Magazine*, 11 (41), 74–81.
- Fernandez, A. M., Hernandez-Garzón, E., Perez-Domper, P., Perez-Alvarez, A., Mederos, S., Matsui, T., et al. (2017). Insulin regulates astrocytic glucose handling through cooperation with IGF-I. *Diabetes* 66, 64–74. doi: 10.2337/db16-0861
- Fu, Z., Zhang, W., Zhen, W., et al. (2010). “Genistein induces pancreatic β -cell proliferation through activation of multiple signaling pathways and prevents insulin-deficient diabetes in mice,” *Endocrinology*, 151 (7), 3026–3037.
- Fukumoto, H., Cheung, B.S., Hyman, B.T. and Irizarry M.C., (2002). β -secretase protein and activity are increased in the neocortex in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 59(9), 1381–1389.
- Galanakis, C. M. (Ed), (2017). *Nutraceutical and Functional Food Components*, Academic Press. 1st edition. Greece. pp. 10-382.
- Gamblin, T. C., King, M. E., Kuret, J., Berry, R.W. and Binder, L.I., (2000). Oxidative regulation of fatty acid-induced tau polymerization. *Biochemistry*. 39(46),14203–14210.
- Garwood, C. J., Ratcliffe, L. E., Simpson, J. E., Heath, P. R., Ince, P. G., and Wharton, S. B. (2017). Review: Astrocytes in Alzheimer's disease and other age-associated dementias: a supporting player with a central role. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 43, 281–298. doi: 10.1111/nan.12338
- Gaspar, J. M., Baptista, F. I., Macedo, M. P., and Ambrósio, A. F. (2016). Inside the diabetic brain: role of different players involved in cognitive decline. *ACS Chem.Neurosci.* 7, 131–142. doi: 10.1021/acchemneuro.5b00240

- Ghorbani, A. (2017). Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 96,305–312.
- Gilley, J., Ando, K., Seereeram, A., Rodriguez-Martin, T., Pooler, A. M., Sturdee, L., et al. (2016). Mislocalization of neuronal tau in the absence of tangle pathology in phosphomutant tau knockin mice. *Neurobiol. Aging* 39, 1–18. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.028
- Goedert, M. and Spillantini, M. G., (2006). “A century of Alzheimer’s disease. *Science*. 314(5800), 777–781.
- Granzotto, A. and Zatta, P. (2014). Resveratrol and Alzheimer’s disease: message in a bottle on red wine and cognition. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 95.
- Guerriero, F., Sgarlata, C., Francis, M., Maurizi, N., Faragli, A., Perna, S., Rondanelli, M., Rollone, M., Ricevuti, G. (2017). Neuroinflammation, immune system and Alzheimer disease: searching for the missing link. *Aging Clin Exp Res*, 29:821–831.
- Guzman-Martinez L, Maccioni RB, Andrade V, Navarrete LP, Pastor MG and Ramos-Escobar N (2019) Neuroinflammation as a Common Feature of Neurodegenerative Disorders. *Front. Pharmacol.* 10:1008. doi: 10.3389/fphar.2019.01008
- Habtemariam, S. (2016). Rutin as a natural therapy for Alzheimer’s disease: insights into its mechanisms of action. *Current Medicinal Chemistry*, 23(9), 860–873.
- Han, M. K. (2003). “Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, suppresses cytokine-induced pancreatic β -cell damage,” *Experimental & Molecular Medicine*, 35 (2), 136– 139.
- Heneka, V. and Landreth, G. (2007). “PPARs in the brain,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1771 (8), 1031–1045.
- Hernandez, F., Lucas, J. J., and Avila, J. (2013). GSK3 and tau: two convergence points in Alzheimer’s disease. *J. Alzheimers Dis.* 33(Suppl. 1), S141–S144. doi: 10.3233/JAD-2012-129025
- Hevener, A.L., He, W., Barak, Y. et al. (2003). Muscle-specific Pparg deletion causes insulin resistance, *Nature Medicine*, 9(12), 1491–1497.

- Higdon, J. V. and Frei, B. (2003). "Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions," *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43 (1), 89–143.
- Hsu, C. Y., Shih, H. Y., Chia, Y. C. et al. (2014). Rutin potentiates insulin receptor kinase to enhance insulin-dependent glucose transporter 4 translocation. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(6), 1168–1176.
- Hong, Y. and An, Z. (2018). "Hesperidin attenuates learning and memory deficits in APP/PS1 mice through activation of Akt/Nrf2 signaling and inhibition of RAGE/NF- κ B signaling," *Archives of Pharmacal Research*, 41 (6), 655–663.
- Hong, J.H., Lee, H., Lee, S.R., (2016). Protective effect of resveratrol against neuronal damage following transient global cerebral ischemia in mice. *J Nutr Biochem*, 27, 146-52.
- Huang, T.C., Lu, K.T., Wo, Y.Y.P., Wu, Y.J. and Yang, Y.L., (2011). Resveratrol protects rats from A β -induced neurotoxicity by the reduction of iNOS expression and lipid peroxidation. *PLoS One*. 6(12), article e29102.
- Huang, S. M., Tsai, S. Y., Lin, J. A., Wu, C. H. and Yen, G. C. (2012). "Cytoprotective effects of hesperetin and hesperidin against amyloid β -induced impairment of glucose transport through downregulation of neuronal autophagy," *Molecular Nutrition & Food Research*, 56 (4), 601–609.
- International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6th edition, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Erşim tarihi: 25.11.2020
- Iqbal, K., Liu, F., Gong, C. X., and Grundke-Iqbal, I. (2010). Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Curr. Alzheimer Res*. 7, 656–664. doi: 10.2174/156720510793611592
- Iqbal, K., Liu, F., Gong, C.X., del Alonso, A. C. and GrundkeIqbal, I., (2009). Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathologica*. 118(1), 53–69.
- Jay, T. R., Hirsch, A. M., Broihier, M. L., Miller, C. M., Neilson, L. E., Ransohoff, R. M., et al. (2017). Disease progression-dependent effects of TREM2 deficiency in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci*. 37, 637–647. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2110-16.2016

- Jiang, T., Yu, J. T., Hu, N., Tan, M. S., Zhu, X. C., and Tan, L. (2014). CD33 in Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 49, 529–535. doi: 10.1007/s12035-013-8536-1
- Jiménez-Aliaga, K., Bermejo-Bescós, P., Benedí, J. and Martín-Aragón, S. (2011). Quercetin and rutin exhibit antiamyloidogenic and fibril-disaggregating effects in vitro and potent antioxidant activity in APP^{swe} cells. *Life Sciences*, 89 (25-26), 939–945.
- Khan, H., Ullah, H., Aschner, M., Cheang, W. S., & Akkol, E. K. (2019). Neuroprotective Effects of Quercetin in Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 10 (1), 59.
- Kandimalla, R., and Reddy, P.H. (2016). Multiple faces of dynamin-related protein 1 and its role in Alzheimer's disease pathogenesis, *Biochim. Biophys. Acta* 1862: 814–828.
- Kandimalla, R., Thirumala, V., Hemachandra Reddy, P. (2017). Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1863, 1078–1089
- Kim, B., and Feldman, E. L. (2015). Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Exp. Mol. Med.* 47: e149. doi: 10.1038/emm.2015.3
- Kitada, M. and Koya, D., (2013). SIRT1 in type 2 diabetes: Mechanisms and therapeutic potential. *Diabetes & Metabolism Journal*, 37(5), 315–325.
- Kitada, M., Kume, S., Imaizumi, N. and Koya D., (2011). Resveratrol improves oxidative stress and protects against diabetic nephropathy through normalization of Mn-SOD dysfunction in AMPK/SIRT1-independent pathway. *Diabetes*. 60(2),634–643.
- Knight, E. M., Martins, I. V., Gumusgoz, S., Allan, S. M., and Lawrence, C. B. (2014). High-fat diet-induced memory impairment in tripletransgenic Alzheimer's disease (3xTgAD) mice is independent of changes in amyloid and tau pathology. *Neurobiol. Aging* 35, 1821–1832. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.010

- Koenigskecht, J., and Landreth, G. (2004). Microglial phagocytosis of fibrillar β -amyloid through a β 1 integrin-dependent mechanism. *J. Neurosci.* 24, 9838–9846. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2557-04.2004
- Kontush, A., Berndt, C., Weber, W. et al., (2001). Amyloid- β is an antioxidant for lipoproteins in cerebrospinal fluid and plasma. *Free Radical Biology and Medicine.* 30(1), 119–128.
- Lagalwar, S., Guillozet-Bongaarts, A.L., Berry, R.W. and Binder, L.I., (2006). Formation of phospho-SAPK/JNK granules in the hippocampus is an early event in Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 65(5),455–464.
- Lathuilière, A., Valdes, P., Papin, S., Cacquevel, M., Maclachlan, C., Knott, G. W., et al. (2017). Motifs in the tau protein that control binding to microtubules and aggregation determine pathological effects. *Sci. Rep.* 7:13556. doi: 10.1038/s41598-017-13786-2
- Lee, Y. H., Giraud, J., Davis, R. J., and White, M. F. (2003). c-Jun N-terminal kinase (JNK) mediates feedback inhibition of the insulin signaling cascade. *J. Biol. Chem.* 278, 2896–2902. doi: 10.1074/jbc.M208359200
- Lee, E. J., and Park, J. H. (2013). Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE), its ligands, and soluble RAGE: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets for human renal diseases. *Genomics Inform.* 11, 224–229. doi: 10.5808/GI.2013.11.4.224
- Leszek, J., Trypka, E., Tarasov, V.V., Ashraf, G.M., and Aliev, G. (2017). Type 3 Diabetes Mellitus: A Novel Implication of Alzheimers Disease. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 17 (12): 1331-1335
- Li, X., Song, D., and Leng, S. X. (2015). Link between type 2 diabetes and Alzheimer’s disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clin. Interv. Aging* 10, 549–560. doi: 10.2147/CIA.S74042
- Li, X. H., Du, L. L., Cheng, X. S., Jiang, X., Zhang, Y., Lv, B. L., et al. (2013). Glycation exacerbates the neuronal toxicity of beta-amyloid. *Cell Death Dis.* 4:e673. doi: 10.1038/cddis.2013.180

- Li, G., Xu, Y., Sheng, X., et al. (2017). "Naringin protects against high glucose-induced human endothelial cell injury via antioxidation and CX3CL1 downregulation," *Cellular Physiology and Biochemistry*, 42 (6), 2540–2551.
- Li, C., Zug, C., Qu, H. Schluesener, H. and Zhang, Z. (2015). "Hesperidin ameliorates behavioral impairments and neuropathology of transgenic APP/PS1 mice," *Behavioural Brain Research*, 281 (15), 32–42.
- Lin, J., Tang, Y., Kang, Q., Feng, Y. and Chen, A., (2012). Curcumin inhibits gene expression of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) in hepatic stellate cells in vitro by elevating PPAR γ activity and attenuating oxidative stress. *British Journal of Pharmacology*, 166 (8), 2212– 2227.
- Luna-Vital, D.A. and Gonzalez de Mejia, E. (2018). "Anthocyanins from purple corn activate free fatty acid-receptor 1 and glucokinase enhancing in vitro insulin secretion and hepatic glucose uptake," *PLoS One*, 13 (7), article e0200449.
- Macauley, S. L., Stanley, M., Caesar, E. E., Yamada, S. A., Raichle, M. E., Perez, R., et al. (2015). Hyperglycemia modulates extracellular amyloid-beta concentrations and neuronal activity in vivo. *J. Clin. Invest.* 125, 2463–2467. doi: 10.1172/JCI79742
- Mahmoud, M.F., Hassan, N. A., El Bassossy, H. M. and Fahmy, A. (2013) Quercetin protects against diabetes-induced exaggerated vasoconstriction in rats: effect on low grade inflammation. *PLoS One*. 8(5), article e63784.
- Mamdouh, M. A. and Monira, A. A. E. K. (2004). "The influence of naringin on the oxidative state of rats with streptozotocin- induced acute hyperglycaemia," *Zeitschrift für Naturforschung C*, 59 (9-10), 726–733.
- Mahmoud, A. M., Ahmed, O. M., Ashour, M. B. and AbdelMoneim, A. (2015). "In vivo and in vitro antidiabetic effects of citrus flavonoids; a study on the mechanism of action," *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 35 (3), 250–263.
- Mahmoud, A. M., Ashour, M. B., Abdel-Moneim, A. and Ahmed, O. M. (2012). "Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin

- induced type 2 diabetic rats,” *Journal of Diabetes and its Complications*, 26 (6), 483–490.
- Maphis, N., Xu, G., Kokiko-Cochran, O. N., Jiang, S., Cardona, A., Ransohoff, R. M., et al. (2015). Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain. *Brain* 138, 1738–1755. doi: 10.1093/brain/awv081
- Mattson, M.P., (1997). Cellular actions of β -amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives, *Physiological Reviews*, 77(4), 1081–1132.
- Matsui, T., Ingelsson, M., Fukumoto, H. et al., (2007). Expression of APP pathway mRNAs and proteins in Alzheimer’s disease. *Brain Research*. 1161(1), 116–123.
- Matsuoka, Y., Picciano, M., La Francois, J. and Duff, K., (2001). Fibrillar β -amyloid evokes oxidative damage in a transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. *Neuroscience*. 104(3), 609–613.
- McAnany, B. and Martirosyan D., (2016). The effects of bioactive compounds on Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment, *Functional Foods in Health and Disease*, 6(6), 329–343.
- Meghana, K., Sanjeev, G. and Ramesh, B. (2007). Curcumin prevents streptozotocin-induced islet damage by scavenging free radicals: a prophylactic and protective role. *European Journal of Pharmacology*, 577(1–3), 183–191.
- Melov, S., Adlard, P.A., Morten, K. et al. (2007). Mitochondrial oxidative stress causes hyperphosphorylation of tau. *PLoS ONE*. 2(6), article e536.
- Michalovicz, L. T., Lally, B., and Konat, G. W. (2015). Peripheral challenge with a viral mimic upregulates expression of the complement genes in the hippocampus. *J. Neuroimmunol.* 285, 137–142. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.06.003
- Minkeviciene, R., Rheims, S., Dobszay, M. B., Zilberter, M., Hartikainen, J., Fulop, L., et al. (2009). Amyloid b-induced neuronal hyperexcitability triggers

progressive epilepsy. *J. Neurosci.* 29, 3453–3462. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5215-08.2009

- Moghbelinejad, S., Nassiri-Asl, M., Naserpour Farivar, T., et al. (2014). “Rutin activates the MAPK pathway and BDNF gene expression on beta-amyloid induced neurotoxicity in rats,” *Toxicology Letters*, 224 (1), 108–113.
- Moro, M., Phillips, A. S., Gaimster, K., Paul, C., Mudher, A., Nicoll, J., et al. (2018). Pyroglutamate and isoaspartate modified amyloid-beta in ageing and Alzheimer’s disease. *Acta Neuropathol. Commun*, 6 (3): doi: 10.1186/s40478-017-0505-x
- Mushtaq, G., Khan, J. A., Kumosani, T. A., Kamal, M. A. (2015). Alzheimer’s disease and type 2 diabetes via chronic inflammatory mechanisms. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 22(1), 4–13.
- Murakami, K., Murata, N., Noda Y. et al., (2011) SOD1 (copper/zinc superoxide dismutase) deficiency drives amyloid β protein oligomerization and memory loss in mouse model of Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*. 286(52), 44557–44568.
- Mutsuga, M., Chambers, J.K., Uchida, K. et al., (2012). “Binding of curcumin to senile plaques and cerebral amyloid angiopathy in the aged brain of various animals and to neurofibrillary tangles in Alzheimer’s brain. *Journal of Veterinary Medical Science*. 74(1), 51–57.
- National Diabetes Statistics Report, 2020. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>. Erişim tarihi: 23.11.2020
- Nishida, Y., Yokota, T., Takahashi, T., Uchihara, T., Jishage, K.I. and Mizusawa, H., (2006). Deletion of vitamin E enhances phenotype of Alzheimer disease model mouse. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 350(3), 530–536.
- Nunomura, A., Perry, G., Aliev, G. et al. (2001). Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 60(8), 759–767.

- Nunomura, A., Chiba, S., Lippa, C.F. et al. (2004). Neuronal RNA oxidation is a prominent feature of familial Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*. 17(1), 108–113.
- Orr, M. E., and Oddo, S. (2013). Autophagic/lysosomal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 5:53. doi: 10.1186/alzrt217
- Oršolić, N., Sirovina, D., Gajski, G., Garaj-Vrhovac, V., Jazvinščak Jembrek, M. and Kosalec, I. (2013). "Assessment of DNA damage and lipid peroxidation in diabetic mice: effects of propolis and epigallocatechin gallate (EGCG)," *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 757 (1), 36–44.
- Peng, J., Li, Q., Li, K. et al. (2017). "Quercetin improves glucose and lipid metabolism of diabetic rats: involvement of Akt signaling and SIRT1," *Journal of Diabetes Research*, vol. 2017, Article ID 3417306, 1-10.
- Planel, E., Tatebayashi, Y., Miyasaka, T., Liu, L., Wang, L., Herman, M., et al. (2007). Insulin dysfunction induces in vivo tau hyperphosphorylation through distinct mechanisms. *J. Neurosci.* 27, 13635–13648. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3949-07.2007
- Plant, L.D., Boyle, J.P., Smith, I.F., Peers, C. and Pearson, H. A. (2003). The production of amyloid β peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. *Journal of Neuroscience*. 23(13), 5531–5535.
- Puzzo, D., Privitera, L., Leznik, E. et al. (2008). Picomolar amyloid- β positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 28(53), 14537–14545.
- Qu, L., Liang, X., Gu, B. and Liu, W. (2014). "Quercetin alleviates high glucose-induced Schwann cell damage by autophagy," *Neural Regeneration Research*, 9 (12), 1195–1203.
- Quiroz-Baez R., Rojas, E. and Arias, C., (2009). Oxidative stress promotes JNK-dependent amyloidogenic processing of normally expressed human APP by differential modification of α -, β - and γ -secretase expression. *Neurochemistry International*. 55(7), 662–670.

- Quraisha, S., Cowan, C. M., and Mudher, A. (2013). NAP (davunetide) rescues neuronal dysfunction in a *Drosophila* model of tauopathy. *Mol. Psychiatry* 18, 834–842. doi: 10.1038/mp.2
- Rashid, K. and Sil, P.C., (2015). Curcumin enhances recovery of pancreatic islets from cellular stress induced inflammation and apoptosis in diabetic rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 282(3), 297–310.
- Reno, C. M., Puente, E. C., Sheng, Z., Daphna-Iken, D., Bree, A. J., Routh, V. H., et al. (2017). Brain GLUT4 knockout mice have impaired glucose tolerance, decreased insulin sensitivity, and impaired hypoglycemic counterregulation. *Diabetes* 66, 587–597. doi: 10.2337/db16-0917
- Rezai-Zadeh, K., Arendash, G.W., Hou, H., et al. (2008). “Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces β -amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice,” *Brain Research*, 1214 (12), 177–187.
- Rodriguez-Rodriguez, P., Sandebring-Matton, A., Merino-Serrais, P., Parrado-Fernandez, C., Rabano, A., Winblad, B., et al. (2017). Tau hyperphosphorylation induces oligomeric insulin accumulation and insulin resistance in neurons. *Brain* 140, 3269–3285. doi: 10.1093/brain/awx256
- Roy, M., Sen, S., and Chakraborti, A. S. (2008). “Action of pelargonidin on hyperglycemia and oxidative damage in diabetic rats: implication for glycation-induced hemoglobin modification,” *Life Sciences*, 82 (21-22), 1102–1110.
- Sabogal-Guáqueta, AM., Muñoz-Manco, JI., Ramírez-Pineda, JR., Lamprea-Rodriguez, M., Osorio, E., Cardona-Gómez, GP. (2015). The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacology*, 93, 134-45. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.01.027.
- Sachdeva, A. K., Kuhad, A. and Chopra, K. (2014). “Naringin ameliorates memory deficits in experimental paradigm of Alzheimer’s disease by attenuating

- mitochondrial dysfunction,” *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 127, 101– 110.
- Serpell, L. C., Blake, C. C., and Fraser, P. E. (2000). Molecular structure of a fibrillar Alzheimer’s A beta fragment. *Biochemistry* 39, 13269–13275. doi: 10.1021/bi000637v
- Sekar, S., McDonald, J., Cuyugan, L., Aldrich, J., Kurdoglu, A., Adkins, J., et al. (2015). Alzheimer’s disease is associated with altered expression of genes involved in immune response and mitochondrial processes in astrocytes. *Neurobiol. Aging* 36, 583–591. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.027
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., and Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 1:a006189. doi: 10.1101/cshperspect.a006189
- Shen C., Chen, Y., Liu H. et al., (2008). Hydrogen peroxide promotes A β production through JNK-dependent activation of γ -secretase. *Journal of Biological Chemistry*. 283(25), 17721– 17730.
- Shreyasi Chatterjee, S. and Mudher, A. (2018). Alzheimer’s Disease and Type 2 Diabetes: A Critical Assessment of the Shared Pathological Traits. *Frontiers in Neuroscience*, 12: 1-22.
- Solito, E., and Sastre, M. (2012). Microglia function in Alzheimer’s disease. *Front. Pharmacol.* 3:14. doi: 10.3389/fphar.2012.00014
- Soto-Urquieta, M.G., López-Briones, S., Pérez-Vázquez, V., Saavedra-Molina, A., González-Hernández, G.A. and Ramírez-Emiliano, J., (2014). Curcumin restores mitochondrial functions and decreases lipid peroxidation in liver and kidneys of diabetic db/db mice. *Biological Research*. 47(1), 74.
- Stamer, K., Vogel, R., Thies E., Mandelkow, E. and Mandelkow, E.M. (2002). Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress, *Journal of Cell Biology*, 156(6), 1051–1063.
- Swaroop, J. J., Rajarajeswari, D., and Naidu, J.N. (2012). Association of TNF-a with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Med. Res.* 135, 127– 130. doi: 10.4103/0971-5916.93435

- Szkudelski, T. and Szkudelska K., (2015). Resveratrol and diabetes: from animal to human studies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1852(6), 1145–1154.
- Tamagno, E., Guglielmotto, M., Aragno, M. et al., (2008). Oxidative stress activates a positive feedback between the γ - and β - secretase cleavages of the β -amyloid precursor protein. *Journal of Neurochemistry*. 104(3), 683–695.
- Tamagno, E., Bardini, P., Obbili A. et al., (2002). Oxidative stress increases expression and activity of BACE in NT2 neurons. *Neurobiology of Disease*. 10(3), 279–288.
- Takeda, S., Sato, N., Uchio-Yamada, K., Sawada, K., Kunieda, T., Takeuchi, D., et al. (2010). Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and A β deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 7036–7041. doi: 10.1073/pnas.1000645107
- Thapa, A., Jett, S.D., Chi, E. Y., (2016). Curcumin attenuates amyloid- β aggregate toxicity and modulates amyloid- β aggregation pathway. *ACS Chem Neurosci*, 7, 56-68.
- Tian, X., Liu, Y., Ren, G., Yin, L., Liang, X., Geng, T., Dang, H., An, R., (2016). Resveratrol limits diabetes-associated cognitive decline in rats by preventing oxidative stress and inflammation and modulating hippocampal structural synaptic plasticity. *Brain Res*, 1650,1-9.
- Tosto, G., and Reitz, C. (2013). Genome-wide association studies in Alzheimer's disease: a review. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 13:381. doi: 10.1007/s11910-013-0381-0
- Ulrich, J. D., Ulland, T. K., Colonna, M., and Holtzman, D. M. (2017). Elucidating the role of TREM2 in Alzheimer's Disease. *Neuron* 94, 237–248. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.042
- Valles, S. L., Dolz-Gaiton, P., Gambini, J. et al. (2010). "Estradiol or genistein prevent Alzheimer's disease-associated inflammation correlating with an increase PPAR γ expression in cultured astrocytes," *Brain Research*, 1312, 138–144.

- Van Eldik, L. J., Carrillo, M. C., Cole, P. E., Feuerbach, D., Greenberg, B. D., Hendrix, J. A., et al. (2016). The roles of inflammation and immune mechanisms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2, 99–109. doi: 10.1016/j.trci.2016.05.001
- Van der Flier, W. M., and Scheltens, P. (2005). Epidemiology and risk factors of dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 76 (Suppl. 5), v2–v7. doi: 10.1136/jnnp.2005.082867
- Vepsäläinen, S., Koivisto, H., Pekkarinen, E. et al. (2013). “Anthocyanin-enriched bilberry and blackcurrant extracts modulate amyloid precursor protein processing and alleviate behavioral abnormalities in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease,” *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24 (1), 360–370.
- Verkhatsky, A., Olabarria, M., Noristani, H. N., Yeh, C. Y., and Rodriguez, J. J. (2010). Astrocytes in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 7, 399–412. doi: 10.1016/j.nurt.2010.05.017
- Vetterli, L., Brun, T., Giovannoni, L., Bosco, D. and Maechler, P., (2011). Resveratrol potentiates glucose-stimulated insulin secretion in INS-1E β -cells and human islets through a SIRT1-dependent mechanism, *Journal of Biological Chemistry*, 286(8), 6049–6060.
- Wang, D., Gao, K., Li, X., et al., (2012). “Long-term naringin consumption reverses a glucose uptake defect and improves cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease,” *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 102 (1), 13–20,
- Wang, D.M., Yang, Y.J., Zhang, L., Zhang, X., Guan, F.F. and Zhang, L.F. (2013). “Naringin enhances CaMKII activity and Improves long-term memory in a mouse model of Alzheimer's disease,” *International Journal of Molecular Sciences*, 14(3), 5576–5586.
- Wang, D. M., Li, S. Q., Zhu, X. Y., Wang, Y., Wu, W. L. and Zhang, X. J. (2013). “Protective effects of hesperidin against amyloid- β (A β) induced neurotoxicity through the voltage dependent anion channel 1 (VDAC1)-

- mediated mitochondrial apoptotic pathway in PC12 cells,” *Neurochemical Research*, 38 (5), 1034–1044.
- Wang JQ, Yin J, Song YF, Zhang L, Ren YX, Wang DG, Gao LP, Jing YH. Brain aging and AD-like pathology in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes Res* 2014;2014:796840.
- Wang, S.W., Wang, Y. J., Su, Y. J. et al. (2012). Rutin inhibits β -amyloid aggregation and cytotoxicity, attenuates oxidative stress, and decreases the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines. *NeuroToxicology*, 33(3), 482–490.
- Weng, L., Zhang, F., Wang, R., Ma, W., Song, Y. (2019). A review on protective role of genistein against oxidative stress in diabetes and related complications. *Chemico-Biological Interactions*. 310, 108665. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.05.031>
- Wolfram, S., Raederstorff, D., Preller, M. et al. (2006). “Epigallocatechin gallate supplementation alleviates diabetes in rodents,” *The Journal of Nutrition*, 136 (10), 2512–2518.
- World Alzheimer Report, 2020. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2020/> Erişim tarihi: 26.11.2020
- Wyss-Coray, T., and Rogers, J. (2012). Inflammation in Alzheimer disease—a brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2:a006346. doi: 10.1101/cshperspect.a006346
- Xia, S. F., Xie, Z. X., Qiao, Y. et al. (2015). “Differential effects of quercetin on hippocampus-dependent learning and memory in mice fed with different diets related with oxidative stress,” *Physiology & Behavior*, 138, 325–331.
- Yamakawa, M. Y., Uchino, K., Watanabe, Y. et al. (2016). “Anthocyanin suppresses the toxicity of A β deposits through diversion of molecular forms in in vitro and in vivo models of Alzheimer’s disease,” *Nutritional Neuroscience*, 19 (1), 32–42.
- Yang, W., Zhou, K., Zhou, Y. et al., (2018). “Naringin dihydrochalcone ameliorates cognitive deficits and neuropathology in APP/ PS1 transgenic mice,” *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 169-180.

- Yan, F., Dai, G., and Zheng, X. (2016). "Mulberry anthocyanin extract ameliorates insulin resistance by regulating PI3K/AKT pathway in HepG2 cells and db/db mice," *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 36, 68–80.
- Yang, H., Jin X., Lam, K., Wai, C., Yan, S.K., (2011). Oxidative stress and diabetes mellitus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 49, 1773-1782.
- Yang, Y., and Song, W. (2013). Molecular links between Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neuroscience*, 250: 140-150.
- Yang, Y., Wu, Y., Zhang S., Song W., (2013). High glucose promotes A β production by inhibiting APP degradation. *PLoS One*;8:e69824.
- Yao, M., Nguyen, T.V.V. and Pike, C.J., (2005). β -Amyloid-induced neuronal apoptosis involves c-Jun N-terminal kinasedependent downregulation of Bcl-w. *Journal of Neuroscience*. 25(5),1149–1158.
- Yiannopoulou, K. G., and Papageorgiou, S. G. (2013). Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 6, 19–33. doi: 10.1177/1756285612461679
- Yoshiyama, Y., Higuchi, M., Zhang, B., Huang, S. M., Iwata, N., Saido, T. C., et al. (2007). Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron* 53, 337–351. doi: 10.1016/j.neuron.2007.01.010
- Yun, S.Y., Kim, S.P. and Song, D.K. (2006). "Effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on pancreatic beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats," *European Journal of Pharmacology*, 541 (1-2), 115–121.
- Zhang, B., Kang, M., Xie, Q. et al. (2011). "Anthocyanins from Chinese bayberry extract protect β cells from oxidative stressmediated injury via HO-1 upregulation," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59 (2), 537–545.
- Zhang, B., Buya, M., Qin, W. et al., (2013). "Anthocyanins from Chinese bayberry extract activate transcription factor Nrf2 in β cells and negatively regulate oxidative stress-induced autophagy," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61 (37), 8765–8772.

- Zhao, R., Hu, W., Tsai, J., Li, W., and Gan, W. B. (2017). Microglia limit the expansion of beta-amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 12, 47-55. doi: 10.1186/s13024-017-0188-6
- Zhu, X., Cheng, Y.Q., Lu, Q., du, L., Yin, X. X. and Liu, Y.W. (2018). "Enhancement of glyoxalase 1, a polyfunctional defense enzyme, by quercetin in the brain in streptozotocin-induced diabetic rats," *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 391 (11), 1237–1245.
- Zhu, X., Raina, A.K., Rottkamp, C.A. et al., (2001). Activation and redistribution of c-Jun N-terminal kinase/stress activated protein kinase in degenerating neurons in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. 76(2), 435–441.
- Zou, K., Gong, J.S., Yanagisawa, K. and Michikawa, M., (2002). A novel function of monomeric amyloid β -protein serving as an antioxidant molecule against metal-induced oxidative damage. *Journal of Neuroscience*. 22(12), 4833–4841.
- Zotova, E., Nicoll, J. A., Kalaria, R., Holmes, C., and Boche, D. (2010). Inflammation in Alzheimer's disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Alzheimers Res. Ther.* 2:1. doi: 10.1186/alzrt24

BÖLÜM 8
PROSTAT KANSERİ VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ
Dr. Öğr. Üyesi Murat ÖZTÜRK¹

¹Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye. muratozturkdr@hotmail.com ORCID ID: 0000-0002-5660-2022

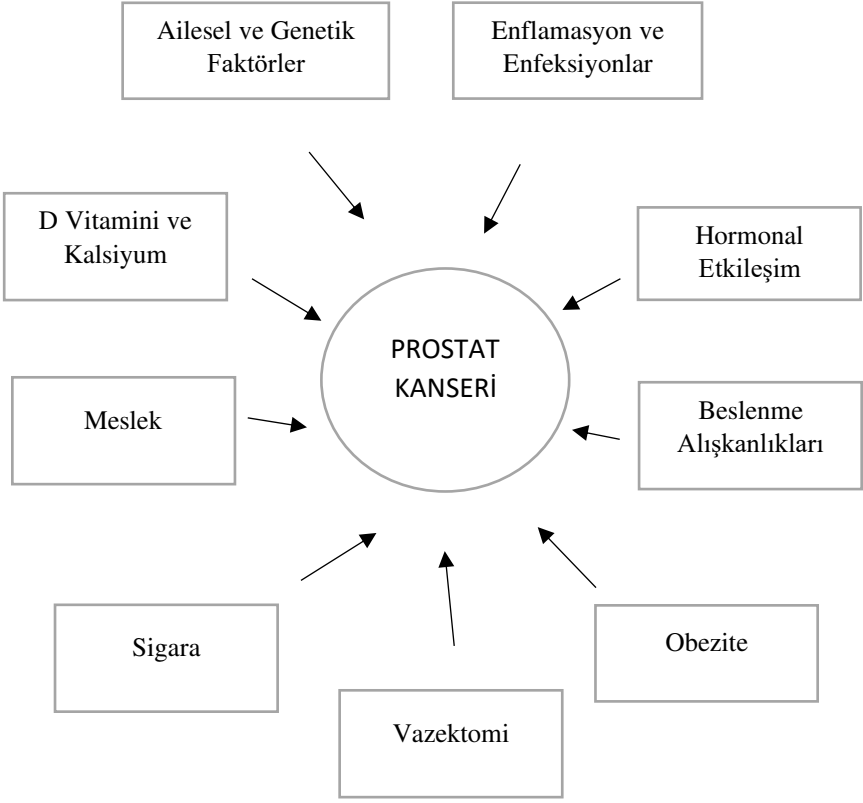
GİRİŞ

Prostat kanseri tüm dünyada erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen malignitedir (Rawla, P. 2019). İnsidansı ve ölüm oranı ilerleyen yaşla birlikte doğru orantılı olarak artmaktadır. Afro-Amerikalı erkeklerde beyaz erkeklere göre daha sık görülmektedir. Ölüm oranları da beyaz erkeklerin iki katıdır. Uzakdoğu ülkelerinde ise insidans en düşük seviyelerdedir. Afrika'da ve Asya'da yaşayan erkeklerde Amerika'da yaşayan Afrika ve Asya'lı erkeklere göre prostat kanseri görülme insidansı daha düşüktür. Bu durum diyet, yaşam şekli ve çevresel faktörleri ön plana çıkarmaktadır. Genetik yapıda önemli bir etken olarak düşünülmektedir (Rawla, P. 2019; (Carroll, P. H. 2018)).

Prostat kanserinin son yıllarda daha genç yaştaki erkeklerde de görülme sıklığı artmasına rağmen 50 yaş altında daha az görülmektedir. Vakaların %85'i 65 yaşından sonra tanı almaktadır (Rawla, P. 2019). Prostat spesifik antijenin (PSA) tanıda kullanılmasıyla birlikte hastalığın organa sınırlı iken saptanma ihtimali artmış, metastatik hastalık insidansında azalma ve hastalığa bağlı yaşam süresinde uzama görülmüştür (Pernar, C. H. 2018).

ETYOLOJİ

Prostat kanserine yol açan nedenler tam olarak anlaşılmamasına rağmen etyolojide multifaktöryel bir etkileşim olduğu düşünülmektedir. En önemli faktörler olarak genetik ve çevresel faktörler düşünülmektedir (Pernar, C. H. 2018). Çok sayıda risk faktörü prostat kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. (Şekil 1)



Şekil 1. Prostat kanserinde etiyolojik faktörler

Kaynak: Wein, A. J.(2011). Campbell-Walsh Urology

Ailesel ve Genetik Faktörler:

Prostat kanserinde hem ailesel hem genetik komponentlerin etkili olduğu gösterilmiştir. Prostat kanserli akraba sayısı, bu kişilerin hastalığa yakalanma yaşı ve akrabalık derecesi hastalık riskini artırmaktadır. Birinci derece akrabada prostat kanseri varken risk 2 katına çıkarken, bu sayı arttıkça risk 5-11 kata kadar artmaktadır. 50

yaş altında prostat kanseri tanısı konmuş akrabası olan erkekler için risk yüzdesi artarken, daha ileri yaşlarda bu ihtimal daha düşük seyretmektedir (Wein, A.J. 2011; Pernar, C. H. 2018).

Prostat kanseri poligenik bir hastalıktır. Prostat kanserini tetikleyebilecek bazı genler saptanmıştır. Ailede prostat kanseri olması en önemli risk faktörüdür. Bu kişilerin PSA taramalarına diğer bireylere göre daha erken yaşta başlamaları önerilmektedir (Wein, A.J. 2011; Pernar, C. H. 2018.)

Enflamasyon:

Kronik enflamasyon hücresel çoğalma ile birlikte hasarlanmış dokunun yerini alarak bazı organlarda kansere neden olabilmektedir. Bu ilişkinin kronik prostat enflamasyonu ile prostat kanseri arasında olma ihtimali de mevcuttur. Hücreler yaygın proliferasyon yeteneği ile prostatik intraepitelyal neoplaziye (PİN) dönüşebilmektedir. Oksidatif hasar, hipoksi ve otoimmünitelye bağlı gelişen mutasyon, apoptozisin kaybı, hızlı hücre bölünmesinin artması ile birlikte prostat kanserine dönüşebileceği öne sürülmektedir (Wein, A.J. 2011; Pernar, C. H. 2018).

Cinsel yolla bulaşan hastalıkların prostat kanserine neden olabileceğine dair bağlantılarda mevcuttur. Gonore ve human papillom virüs ile prostat kanseri arasında anlamlı ilişki olduğu düşünülmektedir (Wein, A.J. 2011; Pernar, C. H. 2018).

Hormonal Etkileşim:

Prostat kanserinde androjenler, östrojenler ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) rol almaktadır. Androjenler luminal epitelin diferansiasyonu ve büyümesini etkileyerek normal prostat oluşumu yanında prostat kanseri gelişiminde de rol oynamaktadır. Testosteron, 5 alfa redüktaz enzimi aracılığıyla prostatın primer androjeni olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşür (Thompson, I. M. 2003). Tip1 5 alfa redüktaz daha çok deri, karaciğer ve daha az olarak prostatta bulunur. Tip2 5 alfa redüktaz daha çok prostat ve genital organlarda bulunur. Prostat DHT'a maruz kalmadığında prostat kanseri gelişmez. Puberteden önce kastrasyon gelişenlerde, konjenital enzim anomalisinde de prostat kanseri gelişmemektedir (Wein, A.J. 2011; Pernar, C. H. 2018).

Östrojenler testosteronun aromatisasyonu sonucu üretilir ve prostatın büyüme ve gelişiminde etkilidirler. Östrojenler ilerlemiş prostat kanseri tedavisinde kullanılmasına rağmen hayvan çalışmalarında yüksek östrojen düzeyi prostatta karsinogenezisi tetiklemektedir (Wein, A.J. 2011; Pernar, C. H. 2018).

IGF-1 prostat epitelinde apoptozisi önleyerek hücre çoğalmasında etki gösterir. Ayrıca androjen reseptörleri etkilerinin bir kısmında etki gösterir. IGF-1 seviyesi yüksek erkeklerde prostat kanseri insidansının arttığı ve ileri evre hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer bir peptid hormon olan leptin de prostat kanserinde proliferasyona ve hücre göçüne yol açarak patogeneze rol oynarlar (Wein, A.J. 2011; Pernar, C. H. 2018).

Beslenme Alışkanlıkları:

Tüketilen besinlerde yağ oranının yüksek olması seks hormonu ve androjen yüksekliğinde artışa katkı sağlayarak prostat kanseri oluşumunda rol oynayabilmektedir. Japonya ve Çin'de daha düşük prostat kanseri insidansı olmasına rağmen bu ülkelerden Amerika'ya göç edenlerde prostat kanseri insidansının artmasının diyet ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Yüksek oranda doymamış yağ ve kırmızı et tüketimi ile prostat kanseri oluşumu ve mortalite arasında artış saptanmıştır (Wein, A.J. 2011; Pernar, C. H. 2018).

Obezite:

Leptin, tümör nekrozis faktör alfa ve adiponektin gibi sitokinler adipöz dokuda üretilmektedir. Bu sitokinler obezite ile kanser arasındaki bağlantının nedeni olabilmektedir. Bazı çalışmalarda vücut kitle indeksinin artışı ile prostat kanserinin mortalite ve agresifliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Wein, A.J. 2011; Pernar, C. H. 2018).

Vazektomi:

Bazı çalışmalar vazektominin prostat kanserini artırdığını göstermesine rağmen halen tartışmalı bir konudur. Özellikle erken yaşlarda vazektomi olan erkeklerde risk daha fazla artmaktadır. Vazektomi sonrası her 10 yıl için riskin 10 kat arttığı saptanmıştır (Wein, A.J. 2011; Rawla, P. 2019).

Sigara:

Sigara içenlerde vücutta kadmiyum miktarı artmaktadır. Kadmiyum dolaşımdaki androjen seviyelerini yükselterek oksidatif stres yolu ile prostat kanseri nedeni olabilmektedir. Sigaranın prostat kanserine yol açma nedeni net olarak açıklanmamasına rağmen genlerde delesyon, DNA hasarı ve hipermetilasyon yolu ile olabileceği bildirilmiştir (Wein, A.J. 2011; Pernar, C. H. 2018).

Meslek:

Böcek ilaçlarına maruz kalan çiftçiler, petrol endüstrisinde çalışanlar ve yüksek elektromanyetik alana maruz kalanlarda risk artışı saptanmıştır (Wein, A.J. 2011).

D Vitamini:

Tartışmalı bir konu olmakla birlikte güneş ışığı ile daha az temasın olduğu Kuzey ülkelerinde yaşayan erkeklerde prostat kanseri mortalitesinin yüksek olduğu, Afro-Amerikalı erkeklerin ciltlerindeki melanin pigmentinin ultraviyole ışığı bloke etmesi ile D vitamini sentezinin azalması nedeniyle prostat kanseri insidansının arttığı düşünülmektedir. Yüksek D vitamini içeriği olan balıkla beslenen Japonlarda prostat kanseri insidansının düşük olması yine bu ilişkiyi güçlendirmektedir (Wein, A.J. 2011; Pernar, C. H. 2018).

TANI VE EVRELEME

Tanı:

Prostat kanserinde tanı, serum PSA seviyesi yüksek ve/veya parmakla rektal muayenede anormal bulgu saptanan hastalara transrektal ultrasonografi eşliğinde prostatın farklı yerlerinden alınan biyopsilerin incelenmesiyle histopatolojik olarak konur (Kasivisvanathan, V. 2018). Ayrıca benign prostat hiperplazisi tedavisi için uygulanan transüretral prostatektomi (TUR-P) veya açık prostatektomi materyallerinin incelenmesiyle konur.

Prostat kanseri çoğunlukla prostatın periferik zonunda ve kapsülde yerleşir. Parmakla rektal muayene ile prostatta nodül endürasyon, sertlik ve asimetri saptanması prostat kanseri lehine bulgulardır ve biyopsi yapılmalıdır. Parmakla rektal muayenede bu bulguların olması patolojik incelemede gleason skoru yüksek ve ileri evre prostat kanseri saptanması ihtimalini artırmaktadır (Bill-Axelson, A. 2008).

PSA:

Prostat epitel hücrelerinden salgılanan insan kallikrein grubundan human kallikrein-3 (hk3) olarak bilinen glikopeptid yapıda bir serin proteazdır. %65-95'i kompleks PSA, %5-35'i ise serbest PSA'dan oluşur. Yaklaşık 40 yıldır prostat kanseri tanı ve takibinde çok önemli bir yere sahiptir. Kansere spesifik değil, organ spesifik bir moleküldür. Yarı ömrü yaklaşık 2,2 gündür. Birçok neden PSA yüksekliğine yol açmaktadır (Wein, A.J. 2011). (Tablo 1).

Tablo1: PSA'yı yükselten nedenler

1-Benign Prostat Hiperplazisi	7-Prostat Kanseri
2-Parmakla Rektal Muayene	8-Üretral Kateterizasyon
3-Ejakulasyon	9-Sistoskopi
4-Bakteriyel Prostatit	10-Transrektal Girişimler
5-Prostat Biyopsisi ve TUR-P	11-Prostat Masajı
6-Akut Üriner Retansiyon	12-Perineal Travma

Kaynak: Wein, A. J.(2011). Campbell-Walsh Urology

Benign prostat hiperplazisinde prostat hacmi büyükse serumda PSA yüksek çıkabilmektedir. PSA'nın prostat dokusuna oranı ile hesaplanan PSA dansitesi (PSAD), benign prostat hiperplazisi-prostat kanseri ayırımında tanıya yardımcı olabilmektedir. 0,26-0,46 ng/ml'lik bir artış yapabileceğinden parmakla rektal muayene sonrası PSA ölçümlerinde bu minimal artış gözönünde bulundurulmalıdır. Ejakulasyon sonrası ise PSA düzeyi 0,8 ng/ml kadar artabileceğinden normale dönmesi 2 günü bulabileceğinden PSA ölçümü öncesi seksüel aktivite mutlaka sorgulanmalıdır (Wein, A.J. 2011).

Bakteriyel prostatit geçiren erkeklerde PSA düzeyi çok yükselebilir. Antibiyotik tedavisi ile 6-8 haftada PSA normal seviyelerine gelebilir. Kronik prostatit ve asemptomatik inflamasyon da PSA seviyelerini yükseltebilmektedir. Prostat biyopsisi ve TUR-Prostatektomi operasyonu sonrası PSA düzeylerinin yükseldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Biyopsi sonrası 7,9 ng/ml, TUR-P sonrası 5,9 ng/ml

yükselebildiği ve normal seviyesine dönmesinin 3 haftayı bulabileceği belirtilmiştir. Bu işlemlerden sonra tekrar PSA düzeyi bakmak için 6 haftalık bir sürenin geçmesi önerilmektedir. Akut üriner retansiyon sonrası PSA yüksekliğinin normal düzeylerine gelmesi için 2 hafta gereklidir (Wein, A.J. 2011).

PSA değerini yükselten sebeplerin gözardı edilmemesi çok önemli iken, benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılan dutasterid ve finasterid gibi 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin 6 aylık kullanımda serum PSA düzeyini ortalama %50 (%20-80) azalttığı unutulmamalıdır

Prostat Biyopsisi:

Prostat kanseri tanısı için standart yöntem transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde biyopsi yapılmasıdır. Çoğunlukla transrektal yoldan yapılırken transperitoneal yolda tercih edilebilmektedir. Prostat kanseri tanısında tek başına PSA yüksekliği ve tek başına anormal parmakla rektal muayene kesin endikasyonlardır (Kasivisvanathan, V. 2018). PSA yüksekliği nedeniyle biyopsi yapılmadan önce PSA yüksekliğine yol açan ve düzeltilebilir nedenler ekarte edilmelidir. Sınırdaki PSA yüksekliği olanlarda ise birkaç birkaç hafta sonra ölçüm tekrarlanmalıdır. Avrupa Üroloji Birliği klavuzuna göre herhangi bir limit belirtilmeden yükselen ve sonrasında yüksek kalan PSA değerleri biyopsi endikasyonu iken NCCN ve ESMO klavuzlarında 3 ng/ml üzerinde PSA düzeyi biyopsi endikasyonudur. Bu klavuzlarda TRUS eşliğinde biyopsinin 10-12 odaktan yapılması önerilmektedir. 18 odak biyopsinin prostat kanseri tanısında duyarlılığı artırmadığı,

daha çok kanser saptansada önemsiz kanser tanısının arttığı belirlendi. Günümüzde 12 kor biyopsi protokolü sıklıkla uygulanmaktadır. Kor sayısının 10'dan az 18'den fazla olmaması önerilmektedir (Carroll, P. H. 2018).

Biyopsi sonucu negatif gelen hastalara tekrar biyopsi yapılmalıdır. İkinci biyopside kanser yakalanma oranları %10-35 arasındadır. Tekrarlanan biyopsilerde kanser yakalanma oranları azalmaktadır. İlk biyopside kanser yakalanma oranı %34-22 iken tekrarlayan biyopsilerde %19-10, %8-5, %7-4 düzeyindedir. Biyopsi tekrarı ise ilkinden 3 ay sonra önerilmektedir. İlk biyopsisi negatif gelen riskli hastalara 24 odaktan satürasyon biyopsisi yapılabilir (Wein, A.J. 2011).

Prostat biyopsisi ağırlı bir işlem olduğundan dolayı intrarektal jel ile birlikte periprostatik sinir blokajı iyi bir yöntemdir. Prob girişine bağlı çoğu hastada rahatsız edici bir ağrı olduğu için bu yaklaşım önemlidir. İntrarektal jel olarak lidokain ve prilokain kombinasyonlu jel uygulamasından 15 dakika sonra biyopsi yapılabilir. İşlem oral veya parenteral antibiyoterapi altında yapılmalıdır. Kinolonlar ilk tercih ajanlardır. Hematospermi, hematüri ve rektal kanama en sık görülen komplikasyonlardır. Biyopsi sonrası akut üriner retansiyon ve akut prostatit gelişimine dikkat edilmelidir (Wein, A.J. 2011).

Prostat Kanseri Patolojisi:

Gleason Sınıflaması:

Prostat kanserinin invazyon ve metastaz yapma ihtimalini ortaya koymada çok önemli bir sınıflamadır. Kanserin biyolojik davranışını belirlemektedir. TRUS eşliğinde biyopsi, TUR-Prostatektomi ve açık prostatektomi sonrası cerrahi örneklerde asinilerin birbirleriyle uzaysal konumları, şekil ve boyutları incelenerek prostat kanserinin derecelendirilmesinde kullanılan standart yöntemdir (Wein, A.J. 2011).

Gleason paterni 1 ile 5 arasında değerler almaktadır. En yaygın ve ikinci en yaygın gleason grade toplanarak gleason skoru belirlenir. En düşük 2, en yüksek 10 olabilir. Gleason skoru arttıkça prostat kanserinin agresifliği artmakta ve prognozu kötüleşmektedir. Raporda birincil ve ikincil grade belirtilmektedir (Kasivisvanathan, V. 2018).

Patoloji raporunda intraduktal karsinom, lenfovasküler invazyon, ekstraprostatik yayılım, pozitif odak sayısı ve odaklardaki karsinom yüzdesi mutlaka belirtilmelidir. Bu bulgular patolojik evrenin belirlenmesi açısından önemlidir. Gleason skoru 6 veya daha az ise düşük, 7 orta, 8 ve üzeri ise yüksek gleason skorudur (Kasivisvanathan, V. 2018).

D'Amico Risk Sınıflaması:

Uygun kişilere uygun tedaviyi vermek için prostat kanserini risk gruplarına ayırmak çok önemlidir. Tedavi öncesi PSA, klinik T evresi ve biyopsi gleason skoru bilgilerine dayanarak lokalize prostat kanseri

düşük, orta ve yüksek risk gruplarına göre 3 sınıfta değerlendirilmiştir (Mohler, J. L. 2016). Bu sınıflamayı temel alarak Avrupa Üroloji Birliği risk sınıflaması oluşturmuştur. (Tablo 2)

Tablo 2: Prostat kanserinde Avrupa Üroloji Birliği risk sınıflaması

Düşük Risk	PSA<10 ng/ml Gleason skoru < 7, cT1-2a	Lokalize PCa
Orta Risk	PSA:10-20 ng/ml Gleason skoru:7, T2b	
Yüksek Risk	PSA>20 ng/ml Gleason skoru >7, T2c	Lokal İleri PCa
	Herhangi bir PSA veya Gleason skoru cT3-4 ya da cN+	

Kaynak: Wein, A. J.(2011). Campbell-Walsh Urology

Radikal prostatektomi, eksternal radyoterapi ve brakiterapi gibi farklı küratif tedaviler uygulanan hastalarda bu risk grupları kullanılarak PSA nüksü ve prostat kanserine özgü mortalite gibi tedavi başarısızlığı tahmin edilebilir. Radikal prostatektomiden 10 yıl sonra hastaliksız sağkalım oranları düşük risk grubundan yüksek risk grubuna göre sırayla %83, %46 ve %29'dur (Wein, A.J. 2011).

D'Amico risk sınıflaması sayesinde hastalardaki progresyon risk oranları belirlenmektedir. Bu sayede düşük riskli hastalarda gereksiz tedavinin önüne geçilerek maliyetin azaltılması sağlanır. Yüksek riskli hastalarda ise agresif tedavi seçenekleri tercihini kolaylaştırır. Düşük riskli hastalarda radikal prostatektomi, eksternal radyoterapi ve brakiterapi tedavi seçeneklerinden bir tanesi ile biyokimyasal ve klinik kontrol sağlanabilmektedir. Orta ve yüksek riskli gruplarda ise brakiterapinin tedavide yeterli olmadığı görülmektedir (Wein, A.J. 2011).

EVRELEME

Prostat kanseri evrelemesinde 2009 TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sınıflaması kullanılır. 'T' tümörün prostat dokusundaki yayılım durumunu, 'N' bölgesel lenf nodu tutulumunu, 'M' uzak metastaz yapma durumunu tanımlar. Klinik evrelemede parmakla rektal muayene, PSA, iğne biyopsi bulguları, radyolojik ve nükleer tıp incelemeleri gerekmektedir. Patolojik evreleme ise radikal prostatektomi sonrası prostat, seminal vezikül ve pelvik lenf nodlarının histopatolojik incelemesi sonrası yapılır (Bill-Axelson,A.2008). Prostat kanser evrelemesinde AJCC (American Joint of Committee on Cancer) sınıflaması kullanılır. (Tablo 3)

Tablo 3: AJCC Prostat Kanseri TNM Evreleme Sistemi

TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
T1	Klinik olarak saptanamayan, görüntülenemeyen veya palpe edilmeyen tümör
T1a	Rezeksiyon materyalinin %5 veya daha azında insidental tümör
T1b	Rezeksiyon materyalinin %5'inden çoğunda insidental tümör
T1c	PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde saptanmış tümör
T2	Prostata sınırlı tümör
T2a	Bir lobun yarısı veya daha azını tutan tümör
T2b	Bir lobun yarısından daha fazlasını tutan tümör
T2c	Her iki lobu tutan tümör
T3	Prostat kapsülü dışına yayılım gösteren tümör
T3a	Tek veya iki taraflı kapsül dışına uzanan tümör
T3b	Tek veya iki taraflı seminal vezikül tutulumu
T4	Tümör fikse veya mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, pelvik duvar gibi seminal vezikül dışı yapılara invazyon varlığı
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	Bölgesel lenf düğümü metastazı mevcut
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut
M1a	Bölgesel olmayan, kemik pelvis dışı lenf bezi metastazı
M1b	Kemik metastazı
M1c	Diğer uzak metastaz

Kaynak: Wein, A. J.(2011). Campbell-Walsh Urology

PROSTAT KANSERİ LOKAL HASTALIKTA TEDAVİ

Lokal hastalıkta en çok uygulanan ve en etkili tedavi yöntemleri radikal prostatektomi ve radyoterapidir. Ayrıca brakiterapi, aktif izlem, bekle gör tedavisi, primer hormonal tedavi, kriyoblasyon, radyofrekans ablasyon ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) tedavisi de uygun hastalarda tercih edilebilmektedir (Mohler, J. L. 2016).

Radikal Prostatektomi:

Lokalize prostat kanseri için uygulanan tedaviler içinde altın standart tedavi olarak düşünülmektedir. Son yıllarda teknolojinin ilerlemesiyle birlikte prostat kanserinde radyoterapi benzer sonuçları ile çok tercih edilen bir tedavi olmasına rağmen ürologlar tarafından ilk tercih edilen yöntemdir. Diğer tedavi yöntemlerinde bütün tümör hücrelerinden tamamen mümkün olmadığı düşünülmektedir. Tüm prostat dokusu ile birlikte seminal veziküllerde eksize edilmektedir. Risk durumuna göre iki taraflı pelvik lenfadenektomi de yapılarak tümör evrelemesi daha doğru yapılmaktadır. Radikal prostatektomide hastalık eradikasyonunun yanında kontinans ve potensin korunması da amaçlanmalıdır. İlerleyen yaş ile birlikte artan komorbid hastalıklara bağlı ölüm riski de artmaktadır. Bu yüzden radikal prostatektominin yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan hastalara uygulanması önerilmektedir. Bu hastaların komorbidite nedeniyle ameliyat ameliyat risklerinin de minimum düzeyde olması istenmektedir. Yaş sınırı olmamakla birlikte 75 yaş üstü hastalarda ameliyat önerilmemektedir. Ameliyat sonrası üriner inkontinans ve erektil

disfonksiyonun yanında oluşabilecek komplikasyonlar hakkında hasta bilgilendirildikten sonra onamları onamları alınarak opere edilmelidirler (Wein, A.J. 2011).

Radikal prostatektomi ameliyatı açık cerrahi, laparoskopik ve robot yardımlı olarak yapılabilmektedir (Hamdy, F. C. 2016). Açık cerrahi, total perineal prostatektomi veya retropubik yaklaşımla yapılabilir. Perineal yaklaşımın avantajları kan kaybının az olması ve operasyon süresinin kısa olmasıdır. Ancak bu yöntemle pelvik lenfadenektomi yapılamamakta ve rektal yaralanma çok yüksek olmaktadır. Bu yüzden açık prostatektomi daha çok retropubik olarak yapılmaktadır. Bu yöntemle pelvik lenfadenektomi ve sinir koruyucu cerrahi daha kolay yapılmaktadır. Rektal yaralanma ve fekal inkontinans daha az görülmektedir.

Laparoskopik radikal prostatektomi tecrübeli cerrahlar tarafından yapıldığında açık cerrahiye göre bazı avantajları olmasına rağmen negatif yönleri de mevcuttur. Ekstraperitoneal ve transperitoneal yolla yapılabilir. Mikroskopik büyütme ile daha iyi görüntü sağlanması, kanama miktarının, ağrının ve hastanede yatış süresinin az olmasına rağmen rektal, üretral, vasküler yaralanmalar ve anastomoz kaçaqları daha fazla olabilmektedir. Bu yüzden cerrahın laparoskopik deneyimi çok önemlidir.

Robotik cerrahi tüm dünyada artan, üç boyutlu görüntü avantajı, robotik kolların fleksibilitesi, hareket kabiliyeti ile özellikle veziko-üretral anastomoz sırasındaki avantajlarıyla lokalize prostat kanseri tedavisinde altın standart tedavi olma yolunda hızla ilerlemektedir.

Radikal prostatektomi ameliyatında rutin ilerleme çok önemlidir. Bu sıra pelvik lenfadenektomi, endopelvik fasyanın açılması, puboprostatik ligamanların kesilmesi, dorsal ven kompleksinin dikişli olarak bağlanması ve kesilmesi, üretranın prostat apeksinden ayrılması ve kesilmesi, prostatın nörovasküler yapıdan ayrılarak korunması, prostat pediküllerinin bağlanarak kesilmesi, mesane boynunun ayrılarak rekonstrüksiyonu, vezikula seminalislerin ve vas deferensin diseksiyonu sonrasında vesiko-üretal anastomozun sağlanması şeklindedir.

Pelvik lenfadenektomi düşük riskli vakalarda yapılmayabilir. Gleason skoru yüksek ise lenfadenektomi genişletilerek yapılmalıdır. Endopelvik fasya açılırken prostata çok yakın olmamasına dikkat edilmelidir. Prostata çok yakın açılırsa prostattaki venlerden kanama olabilmektedir. Dorsal ven kompleksinin bağlanmasında ven sınırları iyi bir şekilde görülmelidir. Böylece hemoraji engellenmiş olur. Aksesuar pudental arterin korunması, penise giden kan akımının devamı ve potensin korunmasında çok önemlidir. Nörovasküler kompleks prostatın hemen dışında, lateral pelvik fasyanın iki tabaka arasındadır. Dikkatli bir cerrahi ile her iki sinir de korunabilmektedir. Mesane boynu prostata çok yakın olmayacak şekilde ayrılmalıdır. Mesane boynu mutlaka korunmaya çalışılmalıdır. Mesane boynu rekonstrüksiyonu sonrası ise üretraya daha önce konulmuş olan dikişlerle vesiko-üretal anastomoz yapılır (Wein, A.J. 2011).

Radikal prostatektomi sonrası hemoraji, rektal vasküler, üretal veya sinir yaralanmalarının yanında inkontinans, üriner fistül, tromboem-

boli, kardiyovasküler olaylar, idrar yolu enfeksiyonları, lenfösel ve yara yeri ile ilgili problemler görülebilir. Daha geç dönemlerde ise erektil disfonksiyon, üriner inkontinans, üretral darlık ve inguinal herni görülebilmektedir. Bu yüzden ameliyat sonrası takip ve bakım çok önemlidir. İdrar sondası veziko-üretral anastomozun durumuna göre 7-21 günde çekilebilir. Sonda çekiminden sonra kegel egzersizleri mutlaka yapılmalıdır. Radikal prostatektomiden 1 ay sonra PSA seviyeleri ölçülemeyecek seviyede olmalıdır (Hamdy, F. C. 2016) Stanford, J. L. 2000).

Radyoterapi:

Eksternal radyoterapi radyasyon ışınlarının değişik alanlardan direk olarak hedef dokuya verilmesiyle yapılır. Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte son yıllarda konvansiyonel radyoterapi yerine üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-KRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve görüntüleme eşliğinde radyoterapi (IGRT) gibi radyasyon ışınlarını prostat üzerine odaklayan, mesane ve rektum gibi çevre dokuları koruyan yöntemlerle tedavi uygulanmaktadır. Böylece sağlıklı dokular korunarak yan etkiler azalmakta, hedef dokulara uygulanan doz güvenli bir şekilde artırılarak etkin tümör kontrolü sağlanabilmektedir (Hamdy, F. C. 2016).

Radyoterapi öncesinde hormonal tedavi verilmesiyle prostat üzerindeki tümör hücrelerini azaltması ve prostatta bir küçülme sağlayarak radyoterapi için daha küçük bir hedef volüm sağlayarak tedavide avantaj sağlamaktadır. LHRH analoglarının radyoterapi ile birlikte kullanımı tek başına hormon tedavisine göre daha iyi sonuçlar

vermektedir. Androjen baskılama tedavisinin adjuvan amaçlı olarak radyoterapi başlangıcından 2-3 ay önce başlanması tedaviyi güçlendirmektedir (Shahinian, V. B. 2005).

Radyasyon dozu risk gruplarına göre ayarlanmaktadır. Düşük risk grubunda (cT1-2a, Gleason skoru < 7, PSA <10 ng/ml) 70 -72 Gy, orta risk grubunda (cT2b, Gleason skoru : 7, PSA: 10-20 ng/ml arası) 75-76 Gy, ve yüksek riskli hastalarda (cT2c, Gleason skoru > 7, PSA >20 ng/ml) 80 Gy ve üstü doz uygulanmaktadır. Lokalize hastalığı olan orta risk grubuna kısa dönem hormonoterapi önerilirken lokal ileri hastalığı olan veya lokalize yüksek riskli hastalarda uzun dönem hormon tedavisi ve eksternal radyoterapi kombinasyonu önerilmektedir.

Lokalize prostat kanserinde risk gruplarına göre radyoterapi önerilmektedir. Düşük risk prostat kanserinde androjen baskılama tedavisi olmadan doz eskalasyonu ile IMRT uygulaması Brakiterapiye alternatif tedavidir. Orta risk prostat kanserinde kısa dönem (4-6 ay) androjen baskılama tedavisi IMRT ile birlikte verilebilir. Hasta androjen baskılama tedavisi istemiyorsa ya da uygun olmayan hastalarda IMRT (76-80 Gy) veya IMRT ve brakiterapi kombinasyonu uygulanabilir. Yüksek riskli prostat kanserinde relaps risk yüksekliğinden dolayı kombine tedavi şarttır. Pelvik lenf nodlarını içeren IMRT ile birlikte uzun dönem androjen baskılama tedavisi önerilmektedir. Androjen baskılama tedavi süresi kötü prognoz faktör sayısına göre belirlenir (Wein, A.J. 2011).

Radyoterapi kısa ve uzun dönemde gastrointestinal ve genitoüriner yan etkilere neden olmaktadır. Bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler, diyare, muköz akıntı, analjezik tedavisi gerektiren rektal ve abdominal ağrı, kanama, abdominal distansiyon, obstrüksiyon, fistül ve perforasyon gibi gastrointestinal yan etkilere yol açabilir. Genitoüriner sistemde ise idrar yapma sıklığında artış, dizüri, urge, mikroskopik hematüri, mesane spazmı, gros hematüri, pıhtıya bağlı obstrüksiyon ile uzun dönemde mesane kapasitesinde azalma, üretral darlıklar ve nekroza kadar giden yan etkiler oluşabilmektedir.

Radyoterapi sonrası 5 yıl süre ile yılda 2 kez, daha sonra yılda 1 kez PSA ölçümü yapılır. Radyoterapi sonrası PSA düzeyi 2-3 yıl içinde giderek azalır. Her yıl PSA nadir seviyesine gelene kadar parmakla rektal muayene yapılır. Biyokimyasal rekürrens tanısı için 6 ayda bir ölçülen PSA değerlerinde peş peşe 3 kez PSA yükselmesi gerekir. Rekürrenste ayrıca hormon kullanımı olsun veya olmasın radyoterapi sonrası ulaşılan PSA nadir düzeyinden 2 ng/ml üzerinde artış olur. Parmakla rektal muayene bulgusunun pozitifliği de rekürrens lehine bulgudur (Hamdy, F. C. 2016).

Brakiterapi:

Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat içine radyoaktif kaynaklar yerleştirilerek tümöre yüksek doz radyasyon verilmesini sağlar. Mesane ve rektum gibi çevre dokular korunurlar. Prostat kanseri küratif tedavisinde düşük doz hızlı brakiterapi (LDR) ve yüksek doz hızlı brakiterapi (HDR) tek başına veya eksternal radyoterapi ile birlikte uygulanabilir. İşlemden 2-3 hafta öncesinde BT veya TRUS

ile ön planlama, işlemin hemen öncesinde intraoperatif planlama yapılarak hedef doku belirlenir. Ürolog, radyolog, radyasyon onkoloğu ve radyofizik uzmanının gerektiği multidisipliner bir yaklaşımdır.

LDR düşük riskli prostat kanserinde güvenli ve etkili bir tekniktir. İşlem sonrası erken dönemde dizüri, pollaküri ve hematüri oluşabilir. Uzun dönemde ise inkontinans ve üretral striktür gelişebilir. Gastrointestinal ve seksüel yan etkilerde yapabilmektedir. HDR ise genellikle orta ve yüksek riskli hastalıkta eksternal radyoterapi ile kullanılsa da erken dönemde orta riskli prostat kanserinde tek başına oldukça etkilidir. Diğer pelvik organlar düşük radyasyondan dolayı daha iyi korunurlar. Lokal ve biyokimyasal kontrol de oldukça iyidir. Günübürlük bir işlem olması nedeniyle hastalar çok kısa bir sürede günlük aktivitelerine dönebilmektedirler (Wein, A.J. 2011).

Aktif İzlem:

Hastanın küratif tedavi şansını kaybetmeden tedavisinin ertelenerek yakın takip altına alınmasıdır. 70 yaş üzerindeki hastalar aktif izlem sayesinde hiç tedavi almayabilirler. Genç hasta grubu ise radikal tedavilerin yan etkilerini birkaç yıl ertelemektedirler. Aktif izlem hastalarında her zaman progresyon riski vardır. Bu yüzden hasta seçimi çok önemli bir kısıtlayıcı basamaktır (Bill-Axelsson, A. 2008; Hamdy, F. C. 2016). Klinik olarak organa sınırlı T1c-T2a hastalara, Gleason skoru 7'nin altında, PSA değeri 10 ng/ml'den küçük, biyopside pozitif kor sayısı 3'ün altında ve her birindeki kanser

tutulumu %50'nin altında olan hastalara önerilmektedir (Carroll, P. H. 2018).

Aktif izlemdeki hastaların takibinde parmak rektal muayene, PSA ve yılda bir tekrarlanan biyopsi yapılmaktadır. Küratif tedaviye geçiş kararı verirken PSA yükselmesi, Gleason derecesinde artma veya palpe edilen tümörün boyutunda artış ve 3 yıldan daha kısa bir sürede PSA ikiye katlanma zamanı önemlidir. Aktif izlemdeki hastaların %10-18'i anksiyeteye bağlı olarak kendi istekleriyle küratif tedaviye geçmektedirler (Carroll, P. H. 2018).

Bekle Gör Tedavisi:

Ertelenmiş ya da semptomaya yönelik tedavidir. Prostat kanserinde progresyonun hızlı olmaması nedeniyle komorbiditesi olan ve bu hastalıklara bağlı ölüm riski daha yüksek olan yaşlı hastalarda uygulanabilir. Bekle gör tedavisinin amacı mümkün olan en uzun süre tedaviden uzak durmak ve gerektiği zaman hastanın palyatif tedavisinin yapılmasıdır. Yaşam beklentisi kısa, yaşlı, agresif olmayan tümörlerde uygulanabilir (Bill-Axelson, A.2008).

PROSTAT KANSERİ METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİ

Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) asıl tedavi sonrası metastatik hastalıkta standart tedavidir. Hastaların büyük çoğunluğunda tedaviye olumlu yanıt alınmakla birlikte hastalık 2-3 yıl içinde kastrasyona dirençli hale gelmektedir (Carroll, P. H. 2018).

Günümüzde PSA ölçümlerinden dolayı metastatik aşamada hasta saptanması %5'in altındadır. Hastaların çoğu lokal evrede yakalanmaktadır. Küratif tedavi sonrası PSA nüksü gelişen hastalarda metastaz olmadan ADT tedavisi başlanmakta ve PSA normal seviyelere düşmektedir. Bu aşama metastazsız hormon duyarlı prostat kanseri dönemidir. ADT almasına rağmen bir süre sonra hastalığın nüksü ile PSA yükselişi olmakta ve metastazsız kastrasyon dirençli prostat kanseri dönemine geçilmektedir. Bu dönem uygulanacak net bir tedavi bulunmamaktadır. Bir süre sonra ise uzak metastaz gelişmektedir.

Androjenler ve testosteronun prostat kanseri gelişimindeki etkisi bilinmektedir. Testosteronun %90-95 kadarı testislerden, %5-10 kadarı ise adrenallerden dolaşıma salınırlar. Hipotalamustan salınan LHRH ve kortikotropin salgılatan hormon (CRH), ön hipofizi uyararak LH, FSH ve ACTH salınımına yol açarlar. LH testislerden testosteron, ACTH adrenallerden androstendion, dihidroepiandrostendion (DHEA) ve dihidroepiandrostendion (DHEAS) salınımını uyarır. Testosteron 5 alfa redüktaz enzimi ile daha potent olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşür. Dolaşımdaki testosteron ise aromataz enzimleri ile östrojene dönüşerek diğer androjenlerle birlikte hipotalamusa negatif feed-back etki göstererek LH salınımını baskılar (Wein, A.J. 2011).

ADT ile serum testosteron seviyeleri kastre düzeylere indiği için kastrasyon duyarlı metastatik kanser tedavisinde ilk başvurulacak seçenektir. ADT cerrahi yöntemle bilateral orşiektomi yapılarak veya

medikal olarak LHRH agonistleri, antagonistleri ve östrojen tedavisi ile yapılabilir. Ayrıca adrenal kaynaklı androjenleri baskılamak için antiandrojenler kullanılabilir (Sweeney, C. J. 2015)

Cerrahi Kastrasyon:

ADT için altın standart yöntemdir. Bilateral orşiektomi maliyetinin düşük olmasının yanında uygulanabilirliği kolay bir cerrahi yöntemdir. Total olarak yapılabileceği gibi subkapsüler olarakta yapılabilir. Ameliyat sonrası 24 saatte serum testosteron seviyeleri kastre düzeye iner. Medikal tedaviye uyum sağlayamayacağı düşünülen hastalar ile şiddetli kemik ağrısı ve spinal kompresyonlu hastalarda önerilmektedir. Maliyet düşüklüğü önemli bir avantajdır. Testislerin alınması hastaları psikolojik olarak olumsuz etkilemektedir (Wein, A.J. 2011).

Medikal Kastrasyon:

Östrojenler, LHRH agonistleri ve antagonistleri kullanılmaktadır. Diethylstilbestrol (DES) testosteron baskılanmasında kullanılan bir östrojen olmasına rağmen kalp yetmezliği, venlerde, akciğer ve kalp damarlarında tromboz ve emboli risklerinden dolayı primer olarak kullanımı terk edilmiştir. Androjen aktivasyonunu baskılayarak hipotalamusa negatif feed-back etki yaparak testisteki Leydig hücrelerini baskılar. Böylece testosteron üretimi baskılanır. Ancak adrenal kaynaklı androjenleri bloke edemezler.

LHRH agonistleri olarak kullanılan başlıca ajanlar goserelin, leuprolide, triptorelin, histrelin ve buserelindir. Çoğunlukla subkutan enjeksiyon şeklinde üç ayda bir uygulanmaktadır. Doğal LHRH'a göre çok daha güçlü bir etki göstermelerinin yanında reseptör afiniteleri de oldukça yüksektir. Hipofizin gonadotropin üreten hücre reseptörlerine bağlanarak önce LH ve FSH artışı ile testosteron artışı sağlarlar. Bu artış yaklaşık 7 gün sürmektedir. Bu durum flare-up veya alevlenme fenomeni olarak adlandırılır. Bu yüzden LHRH analogları başlamadan 7-10 gün önce antiandrojen tedavisi başlanmalıdır. LHRH tedavisinin birinci haftasından itibaren GNRH reseptörleri aracılığı ile LH ve FSH salınımı baskılanır. Sonuçta 3-4 hafta sonra testosteron kastre düzeylere düşmektedir (Wein, A.J. 2011).

LHRH antagonistleri direk reseptörlere bağlanarak LH, FSH ve testosteronu düşürürler. LHRH agonistlerinde görülen alevlenme fenomeni yapmazlar. LHRH antagonisti olarak abareliks, degareliks ve cetoreliks kullanılmaktadır.

Antiandrojenler androjen reseptörlerini bloke ederek adrenal kaynaklı androjen seviyesini de düşürürler. Kan-beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sisteminde LH inhibisyonu yapan steroid yapıda antiandrojenlerle, periferde androjen blokajı yapan nonsteroidal antiandrojenler mevcuttur. Başlıca nonsteroidal antiandrojenler flutamid, nilutamid ve bikalutamiddir. Bilinen en önemli yan etkileri sıcak basmaları ve jinekomastidir.

Hormonal tedaviler seksüel disfonksiyon, osteoporoz ve kemik kırıkları, sıcak basmaları gibi vazomotor semptomlar, vücut ağırlığında ve kas kitlesinde azalma, kardiyovasküler problemler, anemi ve jinekomastiye yol açabilirler (Wein, A.J. 2011).

Kastrasyon dirençli hastalık gelişmesi durumunda tedavi alternatifleri olarak docataxel, abirateron, enzolutamid, cabazitaxel, sipuleucel-T ve radium-223 kullanılmaktadır. Standart tedavi olarak docataxel verilmektedir. Bu gruptaki hastalar için yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (Carroll, P. H. 2018; Hussain, M. 2018).

SONUÇ:

Prostat kanseri erkekler arasında oldukça sık görülen bir kanser türü olmasına rağmen tedavi edilebilirlik düzeyi ve sağ kalım oranları da oldukça yüksektir. PSA'nın hastalık için iyi bir belirteç olması nedeniyle erken evrede hastalığın saptanması ve tedavinin planlanması mümkündür. Bu yüzden hiçbir şikayeti ve ailesinde prostat kanseri olmayan 50 yaş üzerindeki erkeklerin mutlaka yılda bir kez PSA düzeylerine baktırması önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Albertsen, P. C. (2005). 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *Jama*, Vol.293 No.17, pp 2095-2101.
- Andriole, G. L. (2009). Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *New England Journal of Medicine*, Vol.360, No.13, pp 1310-1319.
- Bill-Axelsson, A.(2005). Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, Vol.352, pp 1977-1984.
- Bill-Axelsson, A.(2008). Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol.100 No.16, pp 1144-1154.
- Carroll, P. H. (2018). NCCN guidelines updates: prostate cancer and prostate cancer early detection. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, Vol.16, No.5S, (Apr,2018), pp 620-623.
- Hamdy, F. C. (2016). 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, Vol.375, pp 1415-1424.
- Hussain, M. (2018). Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, Vol.378 No.26, pp 2465-2474.
- Kasivisvanathan, V. (2018). MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *New England Journal of Medicine*, Vol.378, No.19, pp 1767-1777.
- Mohler, J. (2010). Prostate cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, Vol.8 No.2, (Apr 2010), pp 162-200.
- Mohler, J. L. (2016). Prostate cancer, version 1.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, Vol.14 No.1, pp 19-30.
- Pernar, C. H. (2018). The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, Vol.8, No.9, (Nov,2018) pp 1-18
- Rawla, P. (2019). Epidemiology of prostate cancer. *World journal of oncology*, Vol.10 No.2, (Apr 2018), pp 63.

- Shahinian, V. B. (2005). Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, Vol.352 No.2, pp 154-164.
- Stanford, J. L. (2000). Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *Jama*, Vol.283 No.3, pp 354-360.
- Sweeney, C. J. (2015). Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, Vol.373 No.8, pp 737-746.
- Thompson, I. M. (2003). The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *New England journal of medicine*, Vol.349 No.3, pp 215-224.
- Wein, A. J.(2011). *Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set*. Elsevier Health Sciences.

BÖLÜM 9

MEME KANSERİ CERRAHİSİNDE UYGULANAN YÖNTEMLER

Uzm. Dr. Murat Can MOLLAOĞLU¹

¹ Sivas Numune Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Sivas, Türkiye.
muratcanmollaoglu@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-7623-081X

GİRİŞ

Meme kanseri Avrupa’ da kadınlarda en sık görülen kanserlerden biridir. Kanser nedeniyle kadınlarda meydana gelen ölümlerin bir çoğu da meme kanseri dolayısıyla olmaktadır (Ferlay ve ark., 2018). Aynı zamanda tüm dünyada kadınlarda mortalite ve morbiditenin ikinci en sık nedenidir (Siegel ve ark., 2019).

Meme kanseri tedavisinde yıllar içerisinde teknolojik ve bilimsel çalışmalar ile beraber büyük bir ilerleme ve gelişme kaydedildi. Tüm bu gelişmelere rağmen meme kanseri tedavisindeki ana hedef, hastanın anatomik yapısına en az zarar verecek yöntemi seçerek tümörün çıkarılması yaklaşımı güncelliğini korumaktadır.

Günümüzde meme kanserinin tedavisi için kullanılan cerrahi yöntemler eksizyonel biyopsi, sentinel lenf nodu disseksiyonu, memenin koruyucu cerrahi, mastektomi ve aksiller disseksiyon, modifiye radikal mastektomi, memenin ve göğüs duvarının rekonstrüksiyonu şeklinde sıralanabilir.

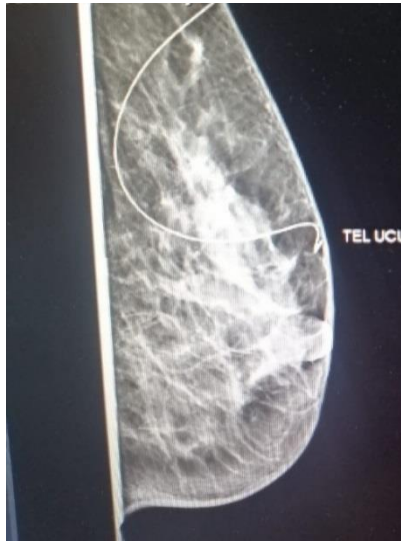
Telle İşaretleme ile Eksizyonel Biyopsi

Radyolojik tetkikler ve klinik muaneler sonrası yeterli bilgi sahibi olunamayan şüpheli bir meme lezyonuna ilk yapılması gereken yöntem kalın iğne biyopsisidir. Kalın iğne biyopsisi uygulanamayan veya sonucu yetersiz gelen durumlarda cerrahi tanı yöntemlerine başvurulur. Yani cerrahi biyopsi yapılır (Autier & Boniol, 2018).

Meme lezyonunun çevresinde normal meme dokusuyla beraber, parçalanmadan blok şeklinde bütün olarak çıkarılmasına eksizyonel biyopsi denir. Hastanın kozmetik sorunlar yaşamaması için doğru insizyon tercihleri önemlidir. Periareolar kesilerle yapılan ameliyatlardan sonrası daha iyi kozmetik sonuçlar elde edilmiştir (Nisar ve ark., 2013). Cerrahi biyopsi yapılırken areolaya yakın lezyonlarda periareolar, areoladan uzak üst kadran lezyonlarında curvilineer (areolaya paralel kesi), alt kadran lezyonlarında radial kesiler kullanılmalıdır. Memenin üst yarısında radyal insizyonlar önerilmemektedir. Çünkü meme başı yara sitrüküründen dolayı yer değiştirip yukarı kayabilmektedir. Aynı sebepten dolayı memenin alt kısmında curvilineer insizyonlar meme başı areola kompleksini aşağı yöne kaydıracağı için tercih edilmemelidir. İnsizyonlar genellikle meme başı areola kompleksiyle aynı eksene sahip olan cilt gerilim çizgilerinde yer almalıdır. Tercih edilen kesilerde estetik kaygıların yanı sıra olası bir mastektomi zorunluluğu göz önünde bulundurulur. Mastektomi yapılması gerekli durumlarda yapılan insizyonunun mastektomi sınırları içerisinde kalması istenir.

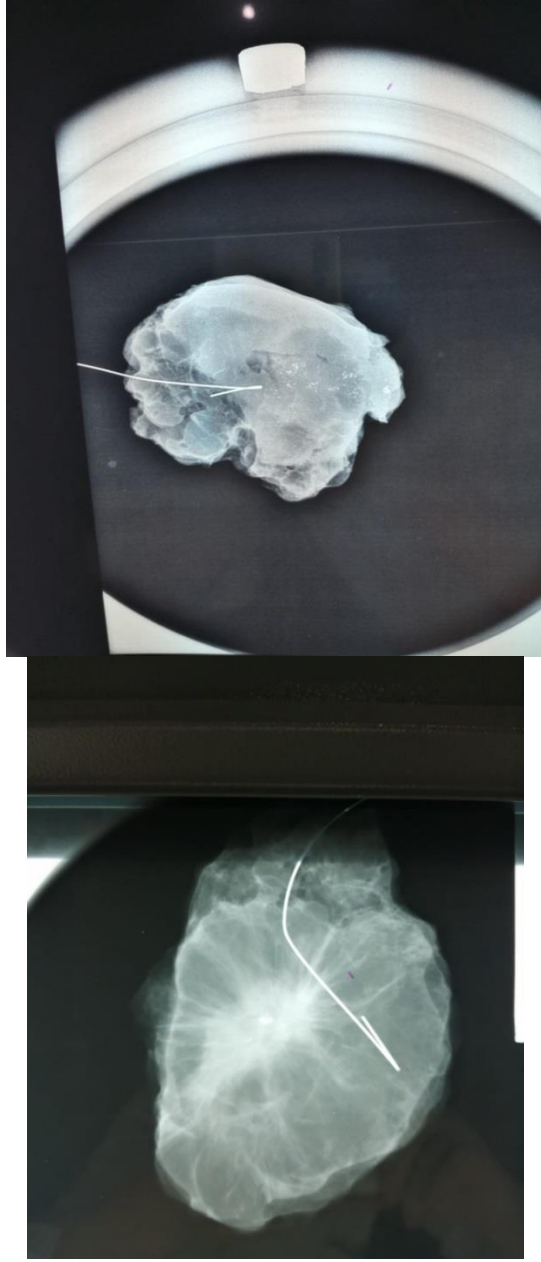
Eksizyonel biyopsi yapılırken sentinel lenf nodu (SLN) değerlendirilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Aksiller lenf nodları değerlendirilerek eksizyonun tedavi için yeterli olup olmadığına karar verilir. Sadece tanı amaçlı biyopsi yapılırken, cerrahın ameliyatındaki kararına göre küratif bir tedavi de planlanabilir. Bunun için patolog ve radyologlarla beraber multidisipliner bir çalışma gerekir.

Şüpheli mikrokalsifikasyonlarda ve sadece mamografide vizualize edilebilen lezyonların eksizyonunda telle işaretleme kullanılır. Planlanan eksizyondan önce mamografi ile lezyonun yeri tespit edilir. Operasyondan önce radyoloji ünitesinde mamografi eşliğinde tel memeye yerleştirilir. İnce telin bir ucu lezyonun yakınına yerleştirilirken diğer ucu cildin dışında bırakılır ve telin çıkmaması için genelde cilde bir yapışkan ile tespit edilir. Tercihen bu işlem operasyondan saatler önce yapılır. Cerrah bu teli kılavuz olarak telin ucuna kadar ulaşır ve telin çevresini geniş bir şekilde çepeçevre çıkarır (Resim -1).



Resim 1. Mamografik görüntüsü malign görümlü meme dokusunun telle işaretlenmesi Kaynak: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Cerrahi Onkoloji Kliniği Olgu Arşivi.

Telle işaretlen lezyonların eksizyonu sonrası çıkarılan spesmenin uygun sınırlarla eksize edildiğini doğrulamak için spesmen x raydan geçirilmelidir (Resim-2).



Resim 2. Tel ile işaretlenen dukunun eksize edildikten sonra x-ray görüntüsü
Kaynak: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Cerrahi Onkoloji Kliniği Olgu Arşivi.

Spesmen sınırları doğrulandıktan sonra cerrahi sınırları işaretlenmiş spesmen patolojiye gönderilir. Superior, inferior,medial, lateral, anterior, posterior şeklinde sınırları suture, boya klip gibi meteryaller kullanılarak işaretlenen spesmen radyolojik görüntüleme ile doğrulandıktan sonra cerrahi sınırlar değerlendirilmek üzere patolojiye iletilir. Cerrahi sınırlardan birinde tümör hücreleri görülürse sınırlar genişletilerek tekrar değerlendirilir. Cerrahi sınırlar negatif olana kadar sınırlar genişletilir. Dokuda kanama kontrolü yapılır ve hemostazı sağlamak için elektrokoter veya klipler kullanılır, bazen de emilebilen suturelar ile vasküler yapılar bağlanabilir. Defektin kenarları 3/0 emilebilir suture ile yaklaştırılabilir. cilt tercihen subkütiküler ve continü, olarak 4/0 veya 5/0 emilebilir monoflaman bir dikiş meteryali ile yaklaştırılabilir. Genellikle drenaj materyaline ihtiyaç duyulmamaktadır. Ameliyattan sonra patoloji raporuna göre hastanın cerrahi tedavisinin yeterli olup olmadığı yeni bir cerrahiye ihtiyaç duyup duymadığı tekrar değerlendirilmelidir.

Sentinel Lenf Nodu Disseksiyonu

Fizik muayene ile ve radyolojik olarak aksiller lenf nodu tespit edilmeyen erken meme kanserli hastalarda rejyonel lenf nodlarının değerlendirilmesi için sentinel lenf nodu biyopsisi yapılır. Koltuk altında palpe edilemeyen lenf nodu olduğunda görüntüleme yöntemlerinin gereksiz olduğu belirtilmektedir (Pilewskie ve ark., 2016). Fakat buna rağmen PET-CT (Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi) ve USG (ultrasonografi) ile aksiller bölgede lenf nodu taramasının her hastada yapılması önerilmektedir. USG ile

aksiller bölgede üçten fazla anormal lenf nodu tespit edilmesi patolojik lenf nodu olasılığını arttırmaktadır (Lim ve ark., 2018). Aksiller lenf nodu tutulumu değerlendirilmesinde preoperatif PET-CT önemli bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. PET-CT ile aksiller tutulumun gösterildiği durumlarda aksiller disseksiyon SLN biyopsisi yapmadan yapılır. PET-CT ile aksiller lenf nodu tutulumunun negatif olması lenf nodu tutulumunu dışlamaz muhakkak SLNB yapmak gerekir (Veronesi ve ark., 2007).

Erken Duktal ve lobüler meme karsinomlarının evrelemesinde Sentinel lenf nodülü (SLN) biyopsisi kullanılır. Epitelyal kökenli olan bu tümörler aksillaya metastas yaparlar. USG mamografi MR (Manyetik Rezonans) gibi tetkiklerle ve klinik muayene ile aksillada lenf nodu tespit edilmemiş erken evre tümörlerde SLN biyopsisi en uygun yöntemdir. Fakat sarkomatöz kanserler genellikle akciğere metastas yaptığından aksiller lenf nodlarını tutmadığından memenin sarkomatöz kanserlerinde SLN kullanılmaz SLN disseksiyonu, inflamatuvar meme kanserli, aksillada palpabl lenf nodu olan, histopatolojik olarak malign lenf nodu doğrulanmış daha önce aksiller cerrahi geçirmiş hastalarda ve mastektomi planlanmayan DCIS (Duktal Karsinoma Insitu) hastalarında önerilmez. Sadece radyoizotop kullanıldığında gebelikte de güvenli olduğu bilinmektedir (Pilewskie ve ark., 2016).

İlk değerlendirmesinde klinik olarak lenf nodu tespit edilemeyen neoadjuvan tedavi almış hastaların aksilla evrelemede, T3N0 hastalarda SLN biyopsisi yapılabilir. Fakat T3NO hastaların genellikle aksiller lenf nodları pozitif tespit edilmektedir. Bu nedenle operasyon öncesi aksiller lenf nodlarının doğrulanıp operasyona öyle alınmalarında fayda vardır. Bu şekilde hem zamandan kazanılıp hem de hastaya ikinci bir işlemin yapılması engellenmiş olur (Wang, Wu, & Chen, 2011). Neoadjuvan kemoterapi almış hastalarda SLN biyopsisinin yanlış negatif oranı %10'nun üzerindedir. Bu yüzden neoadjuvan tedaviden önce lenf nodu biyopsisi yapmak daha doğru olacaktır (Boughey ve ark., 2013).

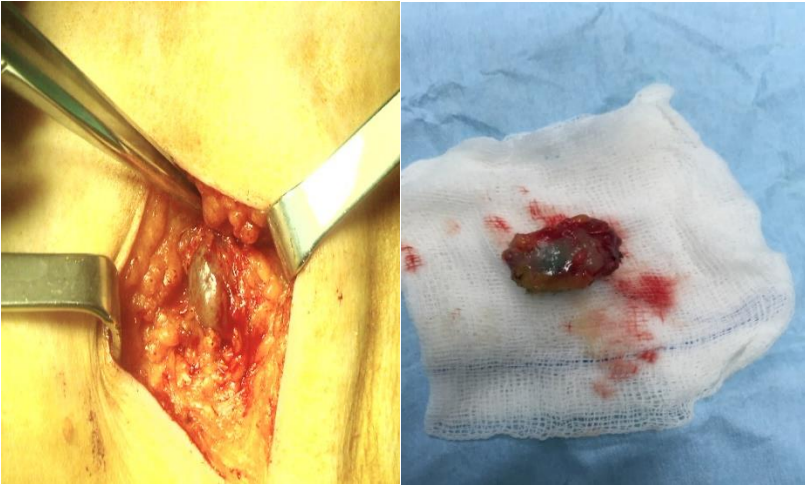
Proflaktik mastektomi planlanan hastalarda SLN biyopsisi tartiřmalı olmakla beraber, MRG dan daha az maliyetli ve daha güvenilir olduęundan proflaktik mastektomi dūřünölen yüksek riskli hastalara SLN biyopsisi yapmak gereklidir (Black ve ark., 2007).

Normal koşullarda SLN biyopsisi ile tespit edilmiş bir malign lenf nodu aksiller disseksiyon yapmak için yeterlidir. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda T1 ve T2 tümörlerde üçten az lenf nodu tutulumu varsa aksiller disseksiyon yapmanın gerekli olmadığı savunulmuştur (Giuliano ve ark., 2010). Aksiller disseksiyonun lenf ödem, sinir yaralanması, şiddetli ağrı, lenfanjiosarkom gibi klinik komplikasyonları mevcuttur. Bu sebeple gerekmedikçe aksiller disseksiyondan kaçınmak gereklidir (Giuliano ve ark., 2010).

Gamma prob ile intraoperatif olarak radyoaktif maddenin tespiti veya mavi boya (izosülfan mavi boya veya metilen mavisi) nın dokuya enjeksiyonu yöntemiyle SLN tespit edilir. Fakat yapılan çalışmalar bu iki yöntemin bir arada kullanılması ile daha başarılı sonuçlar elde edildiğini göstermiştir (Straver ve ark., 2010). Çok bir faydası olmasa da bazı cerrahlar sintigrafi de yapmaktadır.

Radyoaktif izotop olarak Tc99 ile işaretlenmiş sülfür kolloid kullanılır. Radyokolloid yarı ömrüne göre ameliyattan bir gün önce veya ameliyat günü uygulanabilir. Nonpalpabl kanserlerde radyolojik görüntüleme yöntemleriyle yapılır. Tümör çevresindeki meme parankimine, areola çevresine (subdermal-intradermal) uygulanabilir. mavi boya ameliyathanede 3-5 ml subareolar bölgeye enjekte edilir. Mavi boyanın intradermal yapılması daha uygundur. Subdermal enjeksiyon yapılırsa cilt nekrozuna neden olabilir. Daha önce doku tanısı için eksizyonel biyopsi yapılmış hastalarda boya kavite çevresindeki meme parankimine yapılır. Literatürde isosülfan boyasına karşı anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (Parvaiz & Isgar, 2012). Bu nedenle hastaların allerjik reaksiyon öyküleri iyi araştırılmalı ve allerjik öyküsü olan hastalara allerjik reaksiyon türü ve şiddetine göre steroid, h2 reseptör antagonisti, antihistaminikler verilebilir. Radyoaktif kolloidin radyasyon maruziyeti çok düşük ve kullanımı güvenlidir. Bu sebeple gebelerde SLN tespiti sadece radyoaktif iyot ile yapılır.

Aksiller disseksiyona kıl çizgisininin hemen altında 3-4 cm' lik transvers bir insizyon ile başlanır. Cilt altı geçilir lenfatik kanallar takip edilerek aksiller fasya disseke edilir. Lenfatik kanalların takibi sentinel lenf nodunu bulmaya yardımcı olur. Boyanan lenf kanalları SLN na çıkar. SLN nun lokalizasyonunu tespit etmek için bazen gamma prob kullanılır. Gamma probun sinyalleri SLN na yaklaştıkça artar. Bazen gamma proba hiç gerek kalmadan boyanmış lenf nodu direk karşımıza çıkabilir. SLN çıkarılmadan ve çıkarıldıktan sonra 10 saniyelik radyoaktivite ölçümü yapılır. En yüksek aktivitenin %10 ve üstü aktivite gösterdiği tüm nodlar sentinel lenf nodu olarak patolojiye gönderilir. Buna %10 kuralı adı verilir. Radyoaktivite ölçümü %10 un altına düşene kadar lenf nodları aranmaya devam edilir. Ölçüm %10 un altına düşene kadar tespit edilen tüm mavi lenf nodları çıkarılır (Resim-3).



Resim 3. Meme dokusuna İsosülfan boyası uygulandıktan sonra aksiller bölgeden sentinel lenf nodu eksizyonu.

Kaynak: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Cerrahi Onkoloji Kliniği Olgu Arşivi.

NSABP B-32 çalışması tümörün yerleşim yerinin, daha önce yapılan biyopsinin ve çıkarılan SLN sayısının yanlış negatiflik oranı üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Çıkarılan lenf nodu sayısının 2 den az olması, tümörün lateral yerleşimli olması, önceden eksizyonel biyopsi öyküsü olması yalancı negatiflik oranını arttıran sebeplerdendir. Yine aynı çalışmada SLN seviye 1,2 dışında %1,4 bulunmuştur. Bu sonuç radyoizotopun nasıl enjekte edildiğine bağlıdır. Subareolar ve paraareolar enjeksiyonda 1 ve 2 dışında SLN görülmezken peritümöral enjeksiyonda %20 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (Krag ve ark., 2007).

Meme Koruyucu Cerrahi

Meme koruyucu cerrahi (MKC) lumpektomi, tilektomi, segmental mastektomi, parsiyel mastektomi, geniş lokal eksizyon gibi mümkün olan en az meme dokusu kaybıyla gerçekleştirilen ameliyat tekniklerini kapsar. MKC, aksiller lenf nodu durumunun değerlendirilmesi, çevresinde normal meme dokusuyla birlikte tümör kitlesinin rezeksiyonunu ve adjuvan radyasyon tedavisini kapsayan multidisipliner bir tedavi prosedürünü içerir.

Onkolojik prensiplere uygun olarak yapılan MKC total mastektomiye güvenle tercih edilebilir. Aynı zamanda memenin bütünlüğünü bozmadan ve herhangi bir duyu kaybı yaşatmadan hastanın estetik kaygılarını giderecek psikolojik rahatlığını sağlayacak bir tekniktir.

Bugün artık evre 0,1 ve 2 invaziv meme kanserli hastalarda total mastektomi tercih edilmemektedir. Altın standart tedavi olarak MKC uygulanmaktadır.

DCIS' de SLN örneklemesine gerek duyulmaz, negatif cerrahi sınır elde edilmek koşuluyla tümör rezeke edilir ve neoadjuvan tedavi uygulanır.

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar evre 1 ve 2 meme kanserinde MKC ile total mastektomi arasında sağkalım farkı olmadığını göstermiştir (NIH, 1991). MKC nin evre 1 ve 2 için total mastektomi ile eşit sağkalım oranlarının olduğu göz önünde bulundurulduğunda hastaların kozmetik kaygılarını da gidermek adına bu hastaların hepsine muhakkak MKC önerisinde bulunmak hekimin meme kanseri tedavisi sırasında primer sorumluluklarındandır. Artık MKC total mastektomiyle neredeyse eşit değerlendirilebilecek duruma gelmiştir. EBCTCG meta analizi; MKT amaçlı yapılan meme cerrahisinden sonra adjuvan tedavinin eklenmesinin nüks oranını yarıya indirdiğini ve sağkalımın 15 yılda %16.6 arttığını göstermiştir (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2011).

Meme kanserinin lokal rekürrensinde cerrahi sınır yeterliliğinin büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Anterior cerrahi sınırda tümör yoksa cildi çıkarmaya gerek yoktur. Cerrahi sınır ölçüsü konusunda bir fikir birliği sağlanamamıştır fakat birçok kuzey Amerikalı ve Avrupalı cerrahlar sınır olarak 2 mm' yi belirlemektedir. 2 mm ve altında bir mesafede tümör hücresi tespiti cerrahi sınır pozitifliğini işaret eder. kesin olan bir şey vardı ki, tümör dokusu negatif cerrahi sınır elde

edebilmek için sınırlarında normal meme dokusu olacak şekilde çıkarılmalıdır. Gerekirse birkaç kez frozen section çalışılmalıdır. Negatif cerrahi sınır elde edilemediğinde tedavi seçeneği olarak mastektomi tercih edilmelidir. SLN örnekleme operasyonu sırasında uygulanır ve operasyon devam ederken patolojik inceleme yapılır (Houssami ve ark., 2010). Tümör hücrelerinin büyüklüğü ve cilt eksizyonunun genişliği lokal rekürrens oranları ile bağlantılı değildir. Tümör memenin üst kısmında ise kürvilineer insizyon alt kısmında ise radial bir insizyon tercih edilir.

Son zamanlarda hastaların estetik kaygıları ve hekimlerin bu talebi karşılamaya yönelik çabaları doğrultusunda MKC ile beraber bazı onkoplastik teknikler geliştirilmiştir. Bilimsel ve teknolojik gelişmeler ışığında bu teknikler de gün geçtikçe yaygınlaşmakta ve pediküllü fleplerin kullanımından meme redüksiyon tekniklerine, meme dokusunun basitçe yeniden şekillendirilmesinden lokal dokunun yeniden düzenlenmesine kadar geniş bir aralıkta şekillendirilmektedir. Hastanın vücut şekli, meme büyüklüğü, tümörün lokalizasyonu eksizye edilecek meme dokusu gibi faktörler onkoplastik meme cerrahisi uygulanacak hastaların tercihinde önem arz etmektedir. Cerrahi teknik tercihi sırasında hastanın estetik kaygılarını giderecek en uygun seçenek uygulanır. Meme dokusunun önemli bir kısmının rezeke edildiği, tümörün inframamarian katlantı ve meme başı arasında yerleştiği, operasyon sonrası meme başının yer değiştirdiği, anterior cerrahi sınırda negatif cerrahi sınır elde edilemeyip cildin çıkarılması

gerektiği durumlarda , onkoplastik cerrahi uygulanması önerilmektedir (Kaufman, 2019).

Mastektomi ve Aksiller Disseksiyon

Mastektomi teknikleri; Deri koruyucu mastektomi, cilt korunmadan uygulanan mastektomi, genişletilmiş basit mastektomi, modifiye radikal (patey) mastektomi, Halsted' in radikal mastektomisi şeklinde sınıflandırılabilir.

Mastektomi, negatif cerrahi sınır elde edilemeyen ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinde yaygın mikrokalsifikasyonları bulunan, tümörün meme merkezine yerleştiği, büyük boyutlu, multisentrik olduğu hastalarda ilk tercih olmalıdır. Adjuvan tedavilerin primer meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlaması ile radikal mastektomiye olan ihtiyaç hemen hemen bitmiştir. Bazı hastalarda mastektomiden kaçmak imkansızdır (Resim-4).



Resim 4. Meme dokusunun büyük bir bölümünü kaplamış ileri meme kanseri
Kaynak: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Cerrahi Onkoloji Kliniği Olgu Arşivi.

Deri koruyucu mastektomi’ de tüm meme dokusu meme başı areola kompleksi ve memeye ilgili önceden uygulanmış tüm skar dokuları ile birlikte çıkarılır. Cilt korunmadan uygulanan basit mastektomide deri koruyucu mastektomiye ek olarak deri de çıkartılır. Genişletilmiş basit mastektomide cilt korunmadan uygulanan basit mastektomiye ek olarak level 1 aksiller lenf nodları da alınır. Modifiye radikal mastektomi (Patey)’de genişletilmiş mastektomide yapılan rezeksiyona ek olarak level 2,3 lenf nodları da çıkartılır bu teknikte

pektoralis minör kası kesilip level 3 lenf nodlarına ulaşılır (patey pektoralis minör kasını da çıkararak yapmıştır). Halsted' in radikal mastektomisinde Patey tekniğinde rezeke edilen dokulara ilaveten pektoralis minör ve pektoralis major kasları da çıkartılır (Simmons & Adamovich, 2003).

Son on yıl içerisinde meme kanseri risk faktörleri taşıyan kadınlara meme başı areola koruyucu mastektomi uygulanması birçok cerrah tarafından tercih edilmeye başlamıştır. Küçük meme boyutlu, pitozu olmayan, areolaya uzaklığı en fazla 2-3cm olan, paraaerolar insizyonla daha önceden operasyon geçirmemiş, vücut kitle indeksi 40kg/m^2 'den küçük, sigara kullanımı öyküsü olmayan, herhangi bir kollojen doku hastalığı bulunmayan meme dokusuna ışın maruziyeti olmayan hastalarda bu tekniğin uygulanması daha uygundur

Mastektomi kötü bir seçenek gibi görünse de kozmetik problemi sorun etmeyen bazı kadınlar tarafından, takip sürecinin uzamasının, meme koruyucu cerrahi sonrası neoadjuvan radyoterapi ihtiyacının olmasının, stresi ve ekonomik külfeti arttırdığı düşünülmekte ve meme koruyucu cerrahiye tercih edilmektedir.

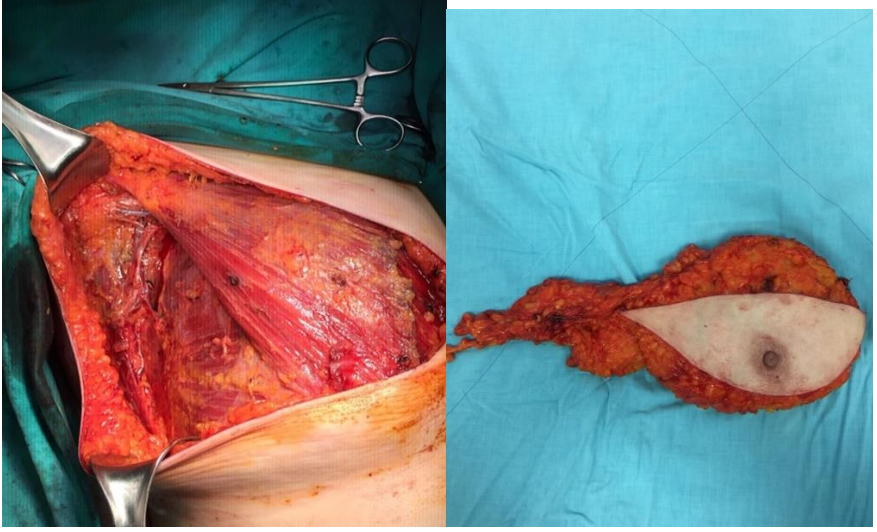
Modifiye Radikal Mastektomi

Meme kanseri dolayısıyla uygulanan modifiye radikal mastektomi (MRM) ilk defa David Patey tarafından Londra'daki St Bartholomew' s Hastanesi'nde yaptığı seri ameliyatlardan sonrası tanımlanmıştır. MRM' de pektoralis major kası korunur level 1,2,3 lenf nodları çıkartılır (Bland & Chang, 1998). Patey' in tanımladığı MRM de pektoralis

minör kası da çıkartılmıştır. Fakat günümüzde cerrahlar MRM sırasında genellikle pektoralis minör kasını korakoid proçes üzerindeki insersiosunun yakınındaki tendinöz kısımdan keser ve kas çıkartılmadan aksillanın apeksine erişimin sağlanması kolaylaşmış olur.

MRM' nin anatomik sınırları; medialde sternum orta hattı, lateralde latissimus dorsi kasının anterior sınırı, süperiorda subklavius kası ve inferiorda memenin inframamarian katlantısının 2-3 cm altına doğru kaudal uzantısıdır. MRM sırasında cilt flebi oluşturulurken cilt flebi kalınlığı meme dokusuna göre değişmekle beraber 7-8 mm lik kalınlık ideal görünmektedir. Cilt flebi oluşturulduktan sonra pektoralis major kasının fasyası meme dokusunun tamamını çıkaracak şekilde kastan sıyrarak çıkartılır. Pektoralis major kası tamamen çıplaklaşır. Üzerindeki tüm dokular temizlenir. Daha sonra aksiller lenf nodu disseksiyonuna geçilir. Aksiller çukura girerken aksiller ven vizualize edilir. Aksiller venin lateral sınırı belirlenir, venin üst ve alt yüzü belirlenerek aksiller bölgedeki dokular kaldırılır. Aksiller ven ve latissimus dorsi kasının ön kenarının kesişimindeki areolar dokuları içeren level-1 lenf nodları çıkartılır (lateral ve subkapsüler lenf nodları). Burada torakodorsal nörovasküler yapılar bulunur, bu yapılar korunarak disseksiyon titizlikle yapılır. Lateral disseksiyon tamamlandıktan sonra medial disseksiyona geçilir. Level -2 lenf nodları (santral aksiller lenf nodu grubu) temizlenir. Bu bölge disseksiyonu yapılırken Bell' in long torasik siniri korunmalıdır. Bu sinir seyri boyunca serratus anterior kasının fasyasına doğru uzanır.

Son olarak pektoralis minör kası çıkartılarak veya kesilerek aksillanın apeksine ulaşılır. Bu şekilde aksilladaki tüm lenf nodları aksiller dokularla birlikte çıkarılmış olur. Aksiller bölge meme dokusuyla beraber patolojiye gönderilir (**Resim-5**).



Resim 5. Meme kanseri dolayısıyla Modifiye Radikal Mastektomi yapılan hastanın operasyon sonrası görüntüsü.

Kaynak: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Cerrahi Onkoloji Kliniği Olgu Arşivi.

Genellikle biri aksiller bölgeye biri pektoralis major kasının üstüne konulacak şekilde iki diren konulur. Operasyondan sonra cildin gerginliksiz kapanabilmesi cilt kesisinin uygun yapılmasına bağlıdır. Cilt tercihen subkütiküler emilebilen sütürlüyle yaklaştırılır (**Resim-6**).



Resim 6. Modifiye Radikal Mastektomi öncesinde yapılan insizyon ve operasyonun bitmiş görüntüsü.

Kaynak: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Cerrahi Onkoloji Kliniği Olgu Arşivi.

Operasyon bölgesinde oluşacak en önemli komplikasyon seromadır. Obezite, geniş aksiller lenf nodu disseksiyonu, patolojik lenf nodları varlığı, radyoterapi uygulanması lenfödem oranını arttırır. Nadirde olsa bazı durumlarda hemoraji ve hematoma oluşabilir. Bu durumlar cildin beslenmesini bozup cildin yara kenarlarından nekroze olmasına sebep olabilir. Cilt altında oluşan seroma drenaj tarafından absorbe edilir. Fakat bazen seromanın miktarı fazla ve kıvamı yoğun olduğundan absorpsiyonu mümkün olmaz. Hemoraji hematoma ve seroma kontrol altına alınamadığı durumlarda yara yeri lokal veya genel anestezi altında tekrar açılıp temizlenebilir. Lenfödem kolda hareket kısıtlılığına yol açabilir bu sebeple hastalar fizik tedaviye yönlendirilir ve uygun tedaviler planlanır. Kompresyon kollukları ve dekonjestif tedavi uygulanması gerekebilir. Enfekte olan yara yeri ve sıvılardan kültür gönderilir uygun antibiyotikler kullanılır. Nekroze dokular debride edilir (Kuroi ve ark., 2006).

Memenin ve Göğüs Duvarının Rekonstrüksiyonu

Rekonstrüktif cerrahinin amacı, meme kanseri dolayısıyla uygulanan mastektomi sonrası yaranın kapatılmasıdır (McCraw & Papp, 1998). Bu işlem operasyon sırasında veya operasyondan sonra uygulanabilir. Neoadjuvan tedavi almayacak erken evre meme tümörleri için memenin rekonstrüksiyonu mastektomiyle eş zamanlı uygulanabilir.

Mastektomi sonrası birçok hastada yara kenarları basitçe yaklaştırılabilir. Yara kenarlarının bir araya gelmediği durumlarda cilt grefti kullanılır. Cilt greftinin radyasyon tedavisini tolere etmesine rağmen tercihen adjuvan radyoterapi alacak hastalara cilt grefti yapılmaması önerilir. Greft reaksiyonu tedaviyi geciktirebilir. Sonrasında adjuvan radyoterapi verileceği için lokal ileri meme kanserinde rekonstrüksiyon, adjuvan radyasyon tedavisi tamamlandıktan sonra verilmesi daha uygun olacaktır. Radyasyon alan rekonstrüktif cerrahi alanının kozmetik görüntüsü daha kötü olacaktır.

Meme kanseri dolayısıyla opere olan hastaların büyük doku kayıpları sonrası göğüs duvarının örtülmesi gerekir. Göğüs duvarını örten kostalardan ikiden fazlası rezeke edilmek zorunda kalırsa rekonstrüksiyon gerekir. İki veya daha az kosta kayıplarında genellikle ihtiyaç duyulmaz. Rekonstrüksiyon pediküllü myokutenöz flep gibi bir otolog dokuyla, ekspandır/implant rekonstrüksiyonuyla, ve mikrovasküler tekniklerin kullanıldığı serbest fleple uygulanabilir.

Rekonstrüksiyon için birçok myokutenöz flep kullanılabilir. En sık Latissimus dorsi ve rektus abdominis myokutenöz flepleri (TRAM)

kullanılır. Latissimus dorsi flebi latissimus dorsi kasından oluşur. Torakodorsal arter ve posterior interkostal arterden beslenir. TRAM ise rektus abdominis kasından oluşur, derin inferior epigastrik arterden beslenir (Hartrampf ve ark., 1982; Mendelson & Masson, 1977).

SONUÇ

Tüm dünyada kadınlarda mortalite ve morbiditenin ikinci en sık nedeni olan meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserlerin başında gelmektedir. Teknolojik ve bilimsel çalışmalar sonucunda, meme kanseri tedavisinde özellikle son yıllarda önemli gelişmeler ve ilerlemeler olmaktadır. Bu bilimsel ve teknolojik ilerlemelerle, günümüzde meme kanserinin tedavisi için eksizyonel biopsi, sentinel lenf nodu disseksiyonu, memenin koruyucu cerrahisi, mastektomi ve aksiller disseksiyon, modifiye radikal mastektomi, memenin ve göğüs duvarının rekonstrüksiyonu gibi cerrahi teknikler kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Autier, P., & Boniol, M. (2018). Mammography screening: A major issue in medicine. *European Journal of Cancer*, *90*, 34–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.002>
- Black, D., Specht, M., Lee, J. M., Dominguez, F., Gadd, M., Hughes, K., Rafferty, E., & Smith, B. (2007). Detecting Occult Malignancy in Prophylactic Mastectomy: Preoperative MRI Versus Sentinel Lymph Node Biopsy. *Annals of Surgical Oncology*, *14*(9), 2477–2484. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9356-1>
- Bland, K., & Chang, H. (1998). Modified Radical Mastectomy and total (simple) mastectomy. İçinde K. Bland & E. Copeland (Ed.), *The Breast: Comprehensive Management of benign and Malignant diseases* (s. 881). Philadelphia: WB Saunders.
- Boughey, J. C., Suman, V. J., Mittendorf, E. A., Ahrendt, G. M., Wilke, L. G., Taback, B., ... Alliance for Clinical Trials in Oncology. (2013). Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*, *310*(14), 1455—1461. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932>
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2011). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*, *378*(9804), 1707–1716. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O., & Bray, F. (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*, *103*, 356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
- Giuliano, A. E., McCall, L., Beitsch, P., Whitworth, P. W., Blumencranz, P., Leitch, A. M., Saha, S., Hunt, K. K., Morrow, M., & Ballman, K. (2010). Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or

- Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Annals of surgery*, 252(3), 426–433. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f08f32>
- Hartrampf, C. R., Schefflan, M., & Black, P. W. (1982). Breast Reconstruction with a Transverse Abdominal Island Flap. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 69(2), 216–224. <https://doi.org/10.1097/00006534-198202000-00006>
- Houssami, N., Macaskill, P., Marinovich, M. L., Dixon, J. M., Irwig, L., Brennan, M. E., & Solin, L. J. (2010). Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *European Journal of Cancer*, 46(18), 3219–3232. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.07.043>
- Kaufman, C. S. (2019). Increasing Role of Oncoplastic Surgery for Breast Cancer. *Current Oncology Reports*, 21(12), 111. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0860-9>
- Krag, D. N., Anderson, S. J., Julian, T. B., Brown, A. M., Harlow, S. P., Ashikaga, T., Weaver, D. L., Miller, B. J., Jalovec, L. M., Frazier, T. G., Noyes, R. D., Robidoux, A., Scarth, H. M., Mammolito, D. M., McCready, D. R., Mamounas, E. P., Costantino, J. P., Wolmark, N., & National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (2007). Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *The Lancet Oncology*, 8(10), 881–888. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70278-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70278-4)
- Kuroi, K., Shimozuma, K., Taguchi, T., Imai, H., Yamashiro, H., Ohsumi, S., & Saito, S. (2006). Evidence-Based Risk Factors for Seroma Formation in Breast Surgery. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 36(4), 197–206. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyl019>
- Lim, G. H., Upadhyaya, V. S., Acosta, H. A., Lim, J. M. A., Allen, J. C., & Leong, L. C. H. (2018). Preoperative predictors of high and low axillary nodal burden in Z0011 eligible breast cancer patients with a positive lymph node

- needle biopsy result. *European Journal of Surgical Oncology*, 44(7), 945–950. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.04.003>
- McCraw, J., & Papp, C. (1998). Breast reconstruction following mastectomy. İçinde K. Bland & E. Copeland (Ed.), *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease* (s. 96). Philadelphia: WB Saunders.
- Mendelson, B. C., & Masson, J. K. (1977). Treatment of chronic radiation injury over the shoulder with a latissimus dorsi myocutaneous flap. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 60(5), 681–691. <https://doi.org/10.1097/00006534-197711000-00002>
- NIH. (1991). NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA*, 265(3), 391–395.
- Nisar, W., Zarin, M., Muslim, M., Mushtaq, M., & Khan, S. (2013). Fibroadenoma excision through periareolar incision versus an overlying incision. *Pakistan Journal of Surgery*, 29(3), 165–168.
- Parvaiz, M. A., & Isgar, B. (2012). Anaphylaxis and blue urticaria associated with Patent Blue V injection. *Anaesthesia*, 67(11), 1275–1276. <https://doi.org/10.1111/anae.12008>
- Pilewskie, M., Jochelson, M., Gooch, J. C., Patil, S., Stempel, M., & Morrow, M. (2016). Is Preoperative Axillary Imaging Beneficial in Identifying Clinically Node-Negative Patients Requiring Axillary Lymph Node Dissection? *Journal of the American College of Surgeons*, 222(2), 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.11.013>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1), 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- Simmons, R. M., & Adamovich, T. L. (2003). Skin-sparing mastectomy. *Surgical Clinics of North America*, 83(4), 885–899. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(03\)00035-5](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(03)00035-5)
- Straver, M. E., Meijnen, P., van Tienhoven, G., van de Velde, C. J., Mansel, R. E., Bogaerts, J., Duez, N., Cataliotti, L., Klinkenbijn, J. H., Westenberg, H. A., van der Mijle, H., Snoj, M., Hurkmans, C., & Rutgers, E. J. (2010). Sentinel

Node Identification Rate and Nodal Involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Annals of Surgical Oncology*, 17(7), 1854–1861. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0945-z>

Veronesi, U., De Cicco, C., Galimberti, V. E., Fernandez, J. R., Rotmensz, N., Viale, G., Spano, G., Luini, A., Intra, M., Veronesi, P., Berrettini, A., & Paganelli, G. (2007). A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Annals of Oncology*, 18(3), 473–478. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl425>

Wang, Z., Wu, L.-C., & Chen, J.-Q. (2011). Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 129(3), 675–689. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1665-1>

BÖLÜM 10
BÖBREK NAKLİNDE NEREYE GELDİK?
Uzm. Dr. Atilla SATIR¹

¹Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye. atillasatir@gmail.com. ORCID ID: 0000-0001-7628-1935

GİRİŞ

Bu bölümde günümüzde her geçen gün görülme sıklığı artan, buna bağlı olarak da tüm hekimlerin bilmesi gereken böbrek nakli hakkında genel bilgiler, ülkemizde organ bağışına bakış ve böbrek naklinin son hali, böbrek alıcısı/vericisi seçimi, böbrek nakli öncesinde yapılması gereken immünolojik işlemler, Son Dönem Böbrek Yetmezlikli (SDBY) hastaların Ulusal Organ Nakli bekleme listesine kaydı gibi konular anlatılacaktır.

Böbrek nakli, hemodiyaliz ve periton diyalizi renal replasman tedavileri arasında yer almaktadır (Seyyahi, 2015). Böbrek nakli, SDBY’de en iyi yaşam kalitesini sunması, uygun hastalarda en uzun yaşam beklentisini sağlaması nedeniyle en seçkin renal replasman tedavi yöntemidir (Çoban ve ark. 2016). Böbrek nakli günümüzde, canlı veya kadaverik vericiden sağlanan organlarla yapılmaktadır. Hemodiyaliz ve periton diyaliz yöntemleri hasta açısından hastaneye bağımlılık, diyalize bağı komplikasyonlar gibi çeşitli sorunlar getirebilir. SDBY olan hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi % 42 iken, böbrek nakli olan hastalarda bu oran % 91 olarak tespit edilmiştir (Doğan ve ark., 2019). Sonuç olarak böbrek nakli hasta yaşam kalitesini ve süresini artırmaktadır.

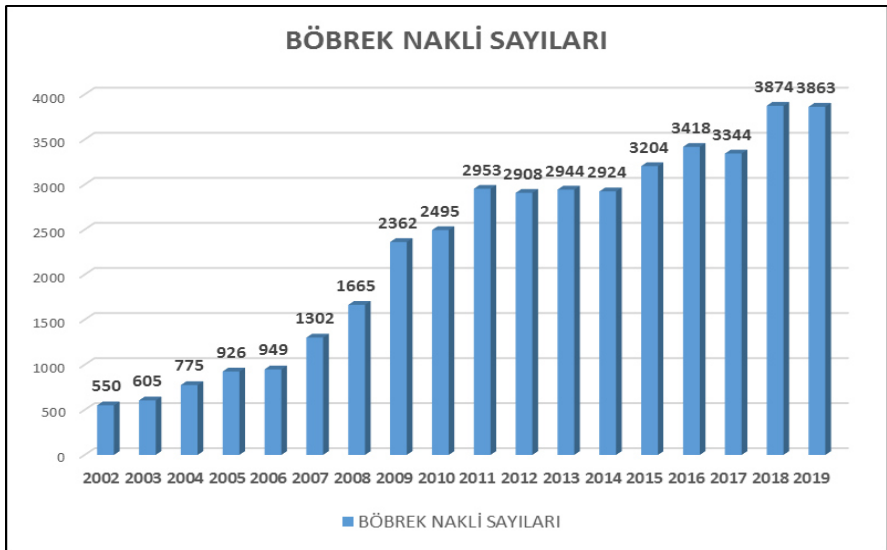
İnsanlık tarihinde bilinen organ nakli hayalleri milattan sonra üçüncü yüzyıla kadar gitmektedir (Campbell, 2018). Bundan yaklaşık 1700 yıl sonra insanda ilk başarılı organ nakli 1954 yılında Joseph Murray tarafından gerçekleştirilmiştir. Nakil organ ikiz kardeşten alınan böbrek olup, alıcının sekiz yıl daha yaşamasını sağlamıştır (Murray,

2002). 1960'lardan itibaren immün supresif ilaçların keşfedilmesi ile organ nakli hız kazanmış ve yaygınlaşarak son dönem organ yetmezliği olan hastalara umut olmuştur (Black ve ark., 2018). Ülkemizde Prof. Dr. Mehmet Haberal ve ekibi ilk kez 1975 yılı Kasım ayında annesinden 14 yaşındaki oğluna canlı donör böbrek nakli yaparak gerçekleştirmiştir (Haberal, 2001).

RAKAMLARLA ÜLKEMİZDE BÖBREK NAKLİ

T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 2002 yılında toplam 550 olan böbrek nakli sayısı, yaklaşık yedi kat artışla 2019 senesinde toplam 3863'e ulaşmıştır (T.C.S.B. Organ Karar Destek Sistemi, 2019) (Tablo 1).

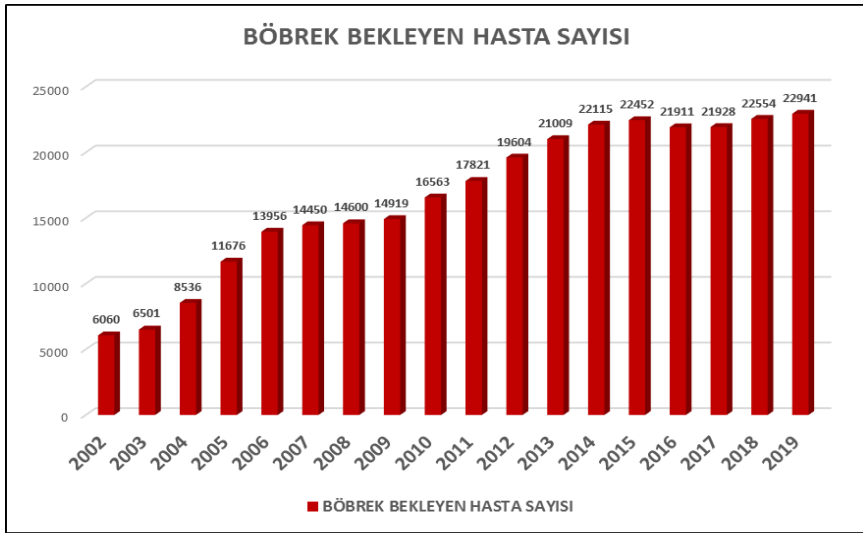
Tablo 1: 2002-2019 yılları arası yapılan böbrek nakli sayılar



(T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi, 2019)

Ülkemiz de son 10 yılda yapılan böbrek nakli sayısı hızla artmasına rağmen böbrek ihtiyacı olan son dönem böbrek yetmezlikli hasta sayısı daha hızlı artmaktadır. 2002 yılında 6060 hasta böbrek yetmezliği nedeniyle böbrek beklerken 2019 yılında bu sayı 22941'e yükselmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi, 2019) (Tablo 2).

Tablo 2: 2002-2019 yılları arası böbrek nakli olmayı bekleyen hasta sayıları

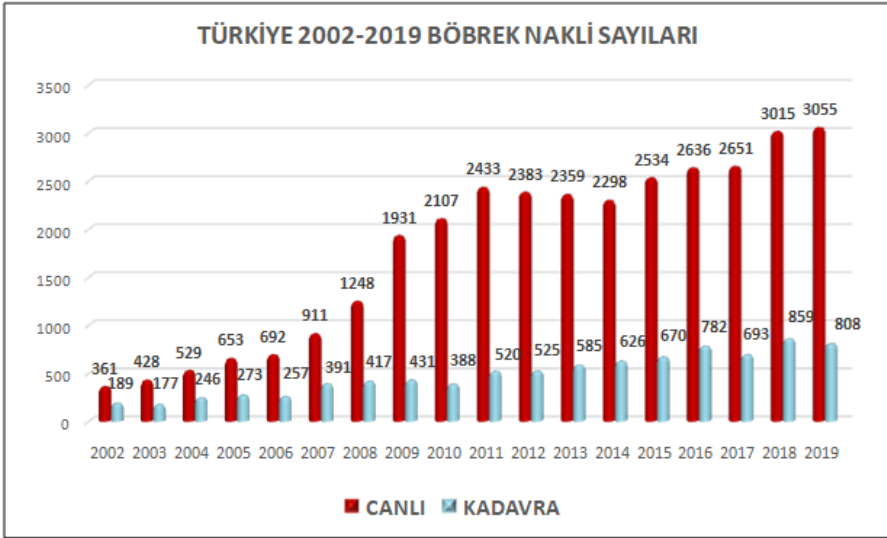


(T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi, 2019)

2020 yılı itibarıyla ülkemizde böbrek nakli, ülke geneline yayılmış Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (TCSB) tarafından ruhsatlandırılmış 76 Böbrek Nakil Merkezi tarafından yapılan böbrek nakilleriyle her geçen gün artış göstermekteyse de bu artış canlı vericili böbrek nakilleri lehine olmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi, 2019). 2002 senesinde canlı vericiden yapılan böbrek nakli sayısının kadavradan yapılan böbrek nakli

sayısına oranı yaklaşık iki (1.91) iken, 2019 yılına geldiğimizde bu oran yüzde yüz artarak dört (3.78)'e ulaşmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi, 2019). Bu istenen bir durum değildir. Bu oranı tersine çevirmek ve kadavradan yapılan nakil sayılarını artırmak, canlı nakil sayılarını azaltmak, ülkemizde yapılan kadavra bağış sayısını artırmak için çalışmaların hızlandırılması gerekmektedir.

Tablo 3: 2002-2019 yılları arasında kadavradan ve canlı vericiden böbrek nakli olan hasta sayıları



(T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi, 2019).

ÜLKEMİZDE ORGAN BAĞIŞI

Son dönemde yapılan çalışmalar canlı vericilerin uzun dönemde son dönem böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer nedenlere bağlı ölüm oranlarında az da olsa artışlar olduğu sonucunu göstermektedir (Mjøen, 2014). Bu nedenle organ naklinde kadavra organ bağış oranını artırmak için Sağlık Bakanlığımızın çalışmaları

her geçen sene ivme kazanmaktadır. Halkımızı bilgilendirmeye yönelik Bakanlığımız tarafından yazılı ve görsel medyada bilgilendirme yazıları, video paylaşımlarının yanında, yüz yüze eğitim toplantıları, Böbrek Nakil Haftası etkinlikleri yapılmaktadır. Sağlık çalışanlarına yönelik olarak kongre, eğitim seminerleri ve webinar programları her yıl artırılarak düzenlenmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi, 2019).

Ülkemizde organ bağış sayısı her geçen gün artmaktadır. 2019 yılında 563.781 vatandaşımız hayattayken organ bağışında bulunmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi, 2019). 2008 yılında hastanelerimizde tedavi esnasında gerçekleşen 128 beyin ölümü tespitinin 123'ünden ailelerinin izniyle 278 solid organ (kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek) nakli yapılmışken, 2019 senesinde 2309 beyin ölümü tespitinden 619 ailelerinin izniyle 2504 solid organ nakil bekleyen hastamıza sağlıklı yaşam umudu olarak nakledilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi, 2019) (Tablo 4). Ülkemizde sağlık personelinin organ nakli konusunda bilgisinin ve tecrübesinin artması sonucunda son dönem organ yetmezliği nedeniyle bekleyen hastaların umudu olan kadavra tespit sayıları artmıştır. Buna rağmen aile izinleri aynı oranda artırılamamıştır. Yoğun bakım ünitelerinde çalışan sağlık personelinin ve organ nakil koordinatörlerinin empati düzey artışı ile birlikte hasta yakınları ile iletişiminin artırılması organ bağış oranlarında artış sağlamaktadır. Kadaverik organ nakli sayısını artırabilmek için hem sağlık personeli hem de vatandaşların organ nakli konusunda eğitimi artırılmalıdır.

Aksi halde tespit edilen beyin ölümlerinde organ bağışısı ne yazık ki doğru oranda artmamaktadır (Öztürk, 2020).

Tablo 4: 2008-2019 tarihlerinde ülkemizde tespit edilen Beyin Ölümü Sayısı ve Aile İzin Sayısı



(T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi, 2019)

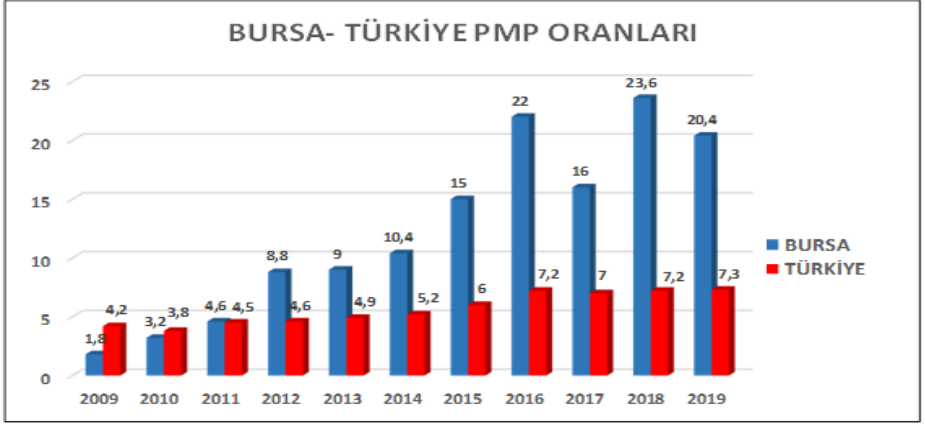
ÜLKEMİZDE BÖLGELERE GÖRE ORGAN BAĞIŞ ORANLARI

PMP (per million population) ülkelerde bağışlanan organ sayısını göstermekte kullanılır. Milyon nüfustan elde edilen yıllık kadavra sayısını ifade eder. 2009 senesinde ülkemiz PMP oranı 4.2 iken 2019 yılında PMP oranı 7.3 olmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi, 2019) (Tablo 5).

Bursa ilimiz öncülüğünde Güney Marmara Organ Nakil Koordinatörlüğü verilerinde ise 2009 senesinde 1.8 olan PMP oranı 2018 senesinde yaklaşık onüç kat artarak 23.6, 2019 senesinde

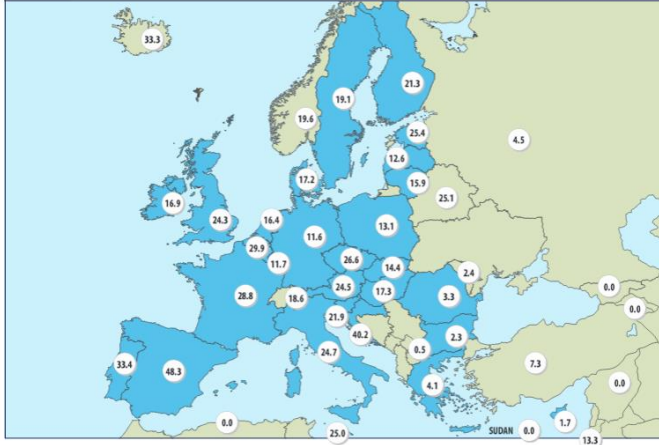
yaklaşık oniki kat artarak 20.4 olmuştur. Bu oranlar organ koordinasyon merkezlerinin organize ettiği eğitim ve bilgilendirme programlarının organ nakli için ne kadar önemli yer tuttuğunu göstermektedir.

Tablo 5: Yıllara göre Güney Marmara (Bursa) Bölgesi ve Türkiye PMP oranları



(T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi, 2019)

Şekil 1: Dünyadaki 2018 yılı içinde PMP oranları.



(T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi, 2019)

KİMLER ORGAN BAĞIŞI YAPABİLİR?

29.05.1979 tarih ve 2238 sayılı kanunla organ bağışının yasal boyutu belirtilmiştir. Buna göre: **Madde 6:** Onsekiz yaşını doldurmuş ve mümeyyiz olan her kişiden organ ve doku alınabilmesi için vericinin en az iki tanık huzurunda açık bilinçli ve tesirden uzak olarak önceden verilmiş yazılı ve imtiyazlı veya en az iki tanık huzurunda sözlü olarak beyan edip imzaladığı tutanağın bir hekim tarafından onaylanması zorunludur.

Canlıdan organ alınması ve etik komisyonları: Ek Madde 2- (Ek:15/11/2018-7151/16 md.) Canlıdan organ nakli; alıcının en az iki yıldan beri evli olduğu eşi ile dördüncü dereceye kadar (dördüncü derece dahil) kan ve kayın hısımlarından yapılabilir. Organ nakli gereken hastalığın evlilikten sonra teşhis edildiği durumlarda eşlerin en az iki yıllık evli olması şartı aranmaz (Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Kanun, 1987) (Tablo 6, Tablo 7).

Birinci fıkrada yer alan hususların dışında kalan canlıdan organ nakillerinin etik açıdan değerlendirilmesi, organ nakli başvurusunun yapıldığı ilde oluşturulan Organ Nakli Değerlendirme Etik Komisyonları tarafından yapılır.

Etik komisyon, il sağlık müdür yardımcısı başkanlığında aşağıdaki üyelerden oluşur;

- a) Valilikçe görevlendirilecek il emniyet müdür yardımcısı ya da kaçakçılık ve organize suçlarla mücadele şube müdürü,

- b) Naklin yapılacağı hastane haricindeki kamu hastanesinden bir tabip,
- c) Naklin yapılacağı hastane personelinden olmayan bir psikiyatri uzmanı,
- ç) Baro tarafından görevlendirilecek bir avukat,
- d) Valilikçe görevlendirilecek bir sosyal hizmet uzmanı.

4721 sayılı Türk Medeni Kanununda yer alan düzenlemelere göre kan hısımlığının derecesi, hısımları birbirine bağlayan doğum sayısı ile belli olur.

Tablo 6: Kan Hısımlarının Derecelendirilmesi.

Kan Hısımları	
1. derece	<ul style="list-style-type: none">• Çocuklar (evlat edinilenler dahil)• Anne - Baba
2. derece	<ul style="list-style-type: none">• Kardeşler• Torunlar• Nineler - Dedeler
3. derece	<ul style="list-style-type: none">• Yeğenler (kardeşlerinin çocukları)• Dayılar - Amcalar• Halalar - Teyzeler
4. derece	<ul style="list-style-type: none">• 3. derecedekilerin çocukları

(Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Kanun, 1987)

Tablo 7: Sıhri (Kayın) hısımlarının derecelendirilmesi

Sıhri (Kayın) Hısımlar	
1. derece	<ul style="list-style-type: none">Eşinin annesi ve babası
2. derece	<ul style="list-style-type: none">Eşinin kardeşleri (kayın, baldız, görümce)Eşinin nineleri ve dedeleri
3. derece	<ul style="list-style-type: none">Eşinin yeğenleri (eşinin kardeşlerinin çocukları)Eşinin dayıları-amcalarıEşinin halaları-teyzeleri
4. derece	<ul style="list-style-type: none">3. derecedekilerin çocukları

(Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Kanun, 1987)

Türk Medeni Kanunu **Madde 14:** Bir kimse sağlığında vücudunun tamamını veya dokularını tedavi, teşhise bilimsel amaçlar için bırakıldığını resmi ya da yazılı bir vasiyetle belirtmemiş veya iki tanık huzurunda açıklanmamış ise sıra ile eşi, reşit çocukları, ana veya babası veya kardeşlerinden birisinin; Bunlar yoksa yanında bulunan herhangi bir yakının muvaffakiyeti ile ölüden organ ve doku alınabilir.

Ölüden Organ ve Doku Alınması Ölüm halinin saptanması: **Madde 11** – (Değişik: 2/1/2014-6514/41 md.) Bu Kanunun uygulanması ile ilgili olarak tıbbi ölümün gerçekleştiğine, biri nörolog veya nöroşirürjiyen, biri de anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki hekim tarafından kanita dayalı tıp kurallarına uygun olarak oy birliği ile karar verilir.

Ölüden organ ve doku alma koşulu ve cesetlerin bilimsel araştırma için muhafazası: **Madde 14** – Bir kimse sağlığında vücudunun tamamını veya organ ve dokularını, tedavi, teşhis ve bilimsel amaçlar için bıraktığını resmi veya yazılı bir vasiyetle belirtmemiş veya bu

konudaki isteğini iki tanık huzurunda açıklamamış ise sırasıyla ölüm anında yanında bulunan eşi, reşit çocukları, ana veya babası veya kardeşlerinden birisinin; bunlar yoksa yanında bulunan herhangi bir yakınının muvafakatiyle ölüden organ veya doku alınabilir. Aksine bir vasiyet yoksa, kornea gibi ceset üzerinde bir değişiklik yapmayan dokular alınabilir. Ölü, sağlığında kendisinden ölümünden sonra organ veya doku alınmasına karşı olduğunu belirtmişse organ ve doku alınmaz (Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Kanun, 1987).

BÖBREK NAKLİ ÖNCESİNDE YAPILMASI GEREKEN İMMÜNOLOJİK İŞLEMLER

Canlı veya kadavra fark etmeksizin kullanılan tüm organ ve dokular alıcı immün sistemi için birer yabancıdır ve alıcı immün sisteminin saldırısına maruz kalırlar. Bu sebeple organ nakli açısından en önemli kısıtlayıcı etken alıcının immün sistemidir. Nakil edilen dokuların alıcı immün sistemi tarafından yok edilmemesi için organ nakli öncesinde kan grubu ve doku grubu uyumları ile bazı immünolojik testler yapılır. Sonrasında ise verilen ilaçlarla verici organının alıcı immün sistemi tarafından tanınması engellenmeye çalışılır (Sever, 2019).

Organ nakli öncesinde ilk aranan kan grubu uyumudur. Burada da kan transfüzyonundaki gibi sıfır grubu genel verici, AB grubu genel alıcıdır. Rh faktörü uyumu aranmaz. Kan grubu uyumsuz organ nakli yapmak her ne kadar mümkün olsa da öncesinde ciddi desensitizasyon işlemleri gerektiğinden ve sonuçları her zaman yüz güldürücü

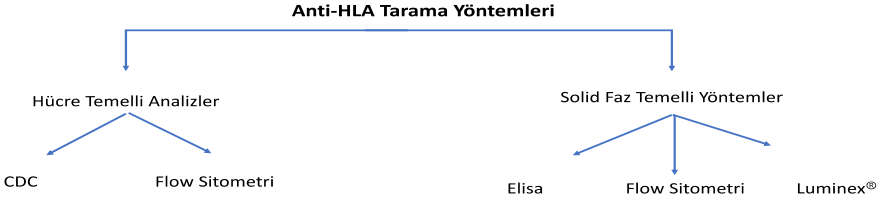
olmadığından ülkemizde geri ödeme sisteminden çıkarılmıştır (Sever, 2019).

Doku grubu uyumu mutlaka nakil öncesinde saptanmalı ve hem alıcının hem de vericinin doku grubu antijenleri kaydedilmelidir. Doku grubu uyumsuz organ nakli yapılabilmektedir. Ancak bu durumda greft sağkalımında yüksek düzeyde uyumu olanlara kıyaslandığında belirgin bir azalma beklenmektedir. Doku grubu antijenleri altıncı kromozomunda yerleşmiş olan genler tarafından kontrol edilirler. İnsan (human) lökosit antikorları (HLA) olarak bilinirler. Sınıf 1 ve 2 olmak üzere iki grupta değerlendirilirler. Sınıf 1 antijenler yani; HLA-A, HLA-B, HLA-C bütün çekirdekli hücrelerde bulunurken, sınıf 2 antijenler yani; HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ sadece antijen sunan profesyonel hücrelerde bulunurlar. Bu HLA kompleksinin ana görevi immün sisteme tanıtım esnasında bir antijenin kendinden ya da kendinden olmayan şeklinde ayrılmasını sağlamaktır. Alıcı ve verici birbirine ne kadar benzerse diğer bir deyişle uyum ne kadar fazla ise nakil edilen böbreğin ömrü daha uzun olur. Doku grubu genlerinin yarısı anneden yarısı babadan geldiği için ebeveynler ve çocuklar arasında en az %50 uyum beklenir. Kardeşler arasında ise %50 ihtimalle %50 uyum, %25 ihtimal ile ya tam uyum ya da tam uyumsuzluk olabilir (Sever, 2019).

Organ nakli öncesinde alıcıda vericinin doku grubu antijenlerine karşı gelişmiş antikorlar yani Anti-HLA antikorların olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır. Eğer antikor var ise bu hiperakut ya da akut rejeksiyona sebep olabilir. Antikor tarama testleri hücresel yöntemler

ve solid yöntemler olarak ikiye ayrılırlar (Şekil 2). Canlıdan veya kadavradan fark etmeksizin her böbrek nakli öncesinde mutlaka CDC crossmatch testi ile antikor taraması yapılır, eğer bu test pozitif ise organ nakli kontrendikedir. Alıcı adaylarında, toplumda sık oranda görülen antijenlere karşı gelişen antikorlar panel reaktif antikorlar (PRA), donör dokusunda ki antijenlere karşı oluşan antikorlar da Donöre Spesifik Antikorlar (DSA)'lardır. Kadaverik organ bekleme listesindeki bütün hastalar 3-6 ayda bir mutlaka PRA açısından taranmalıdır. DSA varlığı desensitizasyon işlemi gerektirdiğinden tespit edilmeleri önemlidir. Ancak DSA saptanmışsa organ nakli öncesinde desensitizasyon işlemleri dahil ayrıntılı bir değerlendirme yapılıp gerekirse başka bir donör arama yoluna gidilmelidir (Sever, 2019).

Şekil 2: Anti-HLA tarama yöntemlerinin şeması



(Sever, 2019).

BÖBREK NAKLİNİN KONTRENDİKASYONLARI

1. Kesin kontrendikasyonlar

- Geri dönüşebilir böbrek hastalığı
- Pozitif cross-match
- Aktif vaskülit veya glomerülonefrit
- Aktif veya yakın zamanda geçirilmiş kanser
- Kontrol altına alınamamış kronik infeksiyon
- Aktif AIDS
- Şiddetli böbrek dışı hastalık
- Düzeltilemeyen alt üriner sistem hastalığı
- Tedaviye uyumsuzluk öyküsü olan hastalar
- 1 yıldan daha az yaşam beklentisi olması
- Kontrol altında olmayan psikiyatrik hastalıklar
- Aktif uyuşturucu veya ilaç bağımlılığı
- Kalıcı pıhtılaşma hastalığı
- Primer oksalozisli hastalara karaciğer ve böbrek transplantasyonu birlikte yapılabilir.

2. Kontrendike olabilecek durumlar

- Aktif peptik ülser
- Aktif infeksiyon

- İleri şişmanlık
- Kronik hepatit B veya C
- HIV enfeksiyonu (ileri inceleme gerekir)
- İleri yaş bir kontrendikasyon değildir, ancak hasta performansı ve beklenen yaşam süresi ile birlikte değerlendirilmelidir.

ULUSAL ORGAN NAKLİ BEKLEME LİSTESİNE DİYALİZ HASTALARININ KAYDI

SDBY olan hastalar daha önce yapılmış olan tetkikleriyle birlikte ülkemiz genelinde bulunan 76 adet Böbrek Nakil Merkezi Koordinatörlüğüne gelerek böbrek nakli için kadaverik nakil sırasına başvurabilirler. Canlı vericisi olan SDBY’li hastalar vericileriyle birlikte yine aynı şekilde başvuru yapabilirler. Gerekli tıbbi tahliller ve ilgili uzman hekim konsültasyonları sonrasında Sağlık Bakanlığı Ulusal Bekleme Listesinin kriterlerine göre kadaverik böbrek bekleme sırasına alınırlar. Canlı vericisi olan hastalara uygunluk tespiti yapıldıktan sonra kadaverik böbrek bekleyenlere uygun kadaverik böbrek çıktığında nakil yapılır (Sever, 2019).

Ülkemizde, SDBY’de en sık uygulanan tedavi türü hemodiyalizdir. Periton diyalizi tedavi sıralamasında ikinci sırada yer almaktadır. Son dönem organ yetmezliğinin günümüzde bilinen en iyi tedavi yöntemi halen organ naklidir. Ülkemizde son yıllarda açılan yeni nakil merkezleriyle birlikte organ nakli sayısı artmıştır. Malesef bu artış yeterince kadaverik bağış olmadığı için canlı nakil olarak

gerçekleşmektedir. İlerleyen bilim ve teknoloji ile bu gün temelleri atılan biyoyapay organ üretimi geliştirilmesi hayal olmaktan çıkmak üzeredir (Zeybek, 2015). Biyoyapay organ üretimi gerçekleşene kadar organ nakli için gereken organlar insan kaynaklı olmak zorundadır. Nakledilecek organın sağlıklı bireyler yerine kadavradan elde edilmesi en uygun olanıdır (Sever, 2019).

SONUÇ

Bilimin ve teknolojinin biyoyapay organ üreteceği güne kadar tüm sağlık çalışanlarını ve toplumu bilgilendirerek konuya hassasiyet göstermelerini sağlamak gerekmektedir. Halen tüm dünyada ön sıralarda olan canlıdan organ nakli yerine kadavradan organ nakli yapılabilmesi için üzerimize düşen görevleri yerine getirmeliyiz.

KAYNAKÇA

- Black, C. K. (2018). Solid organ transplantation in the 21st century, *Annals of Translational Medicine*, Vol.6, No.20 (Oct., 2018), pp. 409.
- Campbell, P. S. (2018). AhR ligand aminoflavone suppresses $\alpha 6$ -integrin-Src-Akt signaling to attenuate tamoxifen resistance in breast cancer cells, *J. Cell Physiol.*, Vol.234, No.1 (Jan., 2018), pp. 108-121.
- Çoban, Ş. (2017). Evaluation of Morbidity and Patient and Graft Survival in Kidney Transplant Recipients: Experience of Dokuz Eylul University Hospital. *Turkish Nephrology Dialysis and Transplantation Journal*, Vol. 26, No. 1 (Jan., 2017), pp. 41-47.
- Doğan, B. (2019). Böbrek Nakli Olan Hastaların Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları ve Yaşam Doyumlarının Belirlenmesi, *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, Vol. 10, No. 2, (June, 2019), pp. 147-151.
- Haberal, M. (2001). Development of Transplantation in Turkey. *Transplant Proc.*, Vol.33, No.7-8 (Nov., 2001), pp. 3027-3029.
- Mjøen, G. (2014). Long-term risks for kidney donors. *Kidney International*, Vol. 86, No.1, (Jul., 2014), pp. 162-167.
- Murray, J. (2002). Interview with Dr Joseph Murray (by Francis L Delmonico), *Am. J. Transplant*, Vol. 2, No. 9 (Oct., 2002), pp. 803-806.
- Organ Ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması Ve Nakli Hakkında Kanun. (1979). Numarası: 2238 Kabul Tarihi: 29/05/1979 Yayımlandığı Resmî Gazete Tarihi: 03.06.1979 Resmî Gazete Sayısı: 16655.
- Öztürk, M. (2020). Importance of Empathy in Transplant Coordinators during Organ Donation from Cadavers. *Turk J. Nephrol.*, Vol. 29, No. 2, (April, 2020), pp. 129-133.
- Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Kanun. (1987). Numarası: 3359 Kabul Tarihi: 7/5/1987 Yayımlandığı R.Gazete: Tarih: 15/5/1987 Sayı: 19461 Yayımlandığı Düstur Vol. 5, No. 26.

- Sever, M. Ş. (2019). Böbrek Transplantasyonu, Temel Bilgiler ve Uygulama Rehberi, Ankara: Nobel Tıp Kitapevi.
- Seyahi, N. (2015). Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2013 Yılı Özet Raporu. Turk Neph. Dial. Transpl., Vol. 24, No. 1, (Jan., 2015), pp. 10-16.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Karar Destek Sistemi. (2019). www.organkds.saglik.gov.tr
- Zeybek, C. (2015). Biyoyapay Böbrek. Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji-Özel Konular, Vol. 8, No. 2 (Dec., 2015), pp. 40-48.

BÖLÜM 11
OTOİMMUN TİROİDİTLERDE, VİT-D VE VİT-B12
DÜZEYLERİ İLE ANTİ-TİROİD PEROKSİDAZ
ANTİKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ
Uzm. Dr. ÜNSAL GÜNDOĞDU¹

¹ SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, TÜRKİYE, e-posta: gundogduunsal@gmail.com, ORCID ID:[https:// orcid.org/0000-0002- 6442- 6671](https://orcid.org/0000-0002-6442-6671)

GİRİŞ

1.OTOİMMUN TİROİDİTLER VE OTOANTİKORLAR

Tiroid hastalıkları, Türkiye'de ve dünyada çok sık görülen bir hastalık grubudur. Hashimoto tiroiditi, kronik lenfositik tiroidit, kronik guatr tiroiditi ve kronik atrofik tiroidit gibi bir grup hastalıktan oluşur. Bu hastalıkların tümüne kronik otoimmün tiroidit (KrOT) bozukluklar adı verilir. Hastalık kişinin kendi tiroid otoantijenlerine karşı oluşan otoantikörler nedeniyle gelişir (Tablo1). Kronik otoimmün tiroidit, tiroid hastalıkları içerisinde primer hipotiroidizmin en önemli nedenidir. Özellikle iyotça fakir olan bölgeler dışında tiroid hastalıkları arasında en yaygın olanıdır. Toplumun yaklaşık %2'sinde görülür (Bravermann ve ark.,2005) ve hastaların yaklaşık %95'i kadındır (Wang ve ark.,1997). Otoimmün tiroid bozukluğu olan (AITD)hastalarda tanı, tiroid bezi dokusuna karşı oluşan, anti-tiroperoksidaz antikörleri (Anti-TPO) gibi özgün oto antikörlerin varlığı ile konulabilir (Caturegli ve ark.,2014). Kronik otoimmün tiroidit (KrOT) hastalarında ayrıca Anti-TG(Anti tiroglobulin) pozitifliği de görülür Hastalarda ortaya çıkan otoimmün hücresel bağışıklık yanıtı hastalığın patogenezinde çok önemli bir rol oynar. Bu hastaların serumlarında yüksek konsantrasyonlarda tiroid antijenlerine karşı geliştirilmiş otoantikörler vardır. Hastaların % 95'i kadındır (Bravermann ve ark.,2005) ve Anti-TPO ve Anti-TG (anti-tiroglobulin antikör) antikörlerinin her ikisinin de pozitif olduğu ve TSH'nın yüksek olduğu kadınlarda, yılda %5 oranında hipotiroidizm gelişmektedir (Tunbridge ve ark.,2000).

Tablo.1 Otoimmün Tiroiditler (Weetman, PA. ve ark.,2000)

Otoimmün tiroidit tipleri	Hastalığın seyri	Hastalığın görünümü
Guatr (Hashimoto thyroidit)	Chronic	Büyümüş guatr Lenfositik infiltrasyon Tiroid hücresi hiperplazisi
Atrophic thyroiditis (Pr. Miksödem)	Chronic	Atrophy Fibrosis
Juvenile thyroiditis	Chronic	Lenfositik infiltrasyon
Postpartum thyroiditis	Geçici Kronik tiroidite dönüşebilir	Küçük guatr Lenfositik infiltrasyon
Subakut lymphocytic thyroiditis	Geçici	Küçük guatr.Lenfositik infiltrasyon
Focal thyroiditis	İlerleyici olabilir	Otopside % 20

Tiroid bezi doku antiijenlerine karşı oluşan otoantikorlar, ilk olarak 1956 yılında Hashimoto tiroiditinde tanımlanmıştır. Ayrıca hasta serumundaki yüksek Anti-TPO veya Anti-TG seviyeleri kronik otoimmün tiroidit (KrOT) tanısında da çok önemlidir. Anti-TPO pozitifliği KrOT hastalığında %90-100, Basedow-Graves hastalığında % 65-80'dir.Anti-TG pozitifliği ise KrOT hastalığında% 60-70, Graves hastalığında% 20-40'tır. Hashimoto hastalığının tanısında ise sadece Anti-TPO testine bakılmaktadır (Chistiakov, 2005).

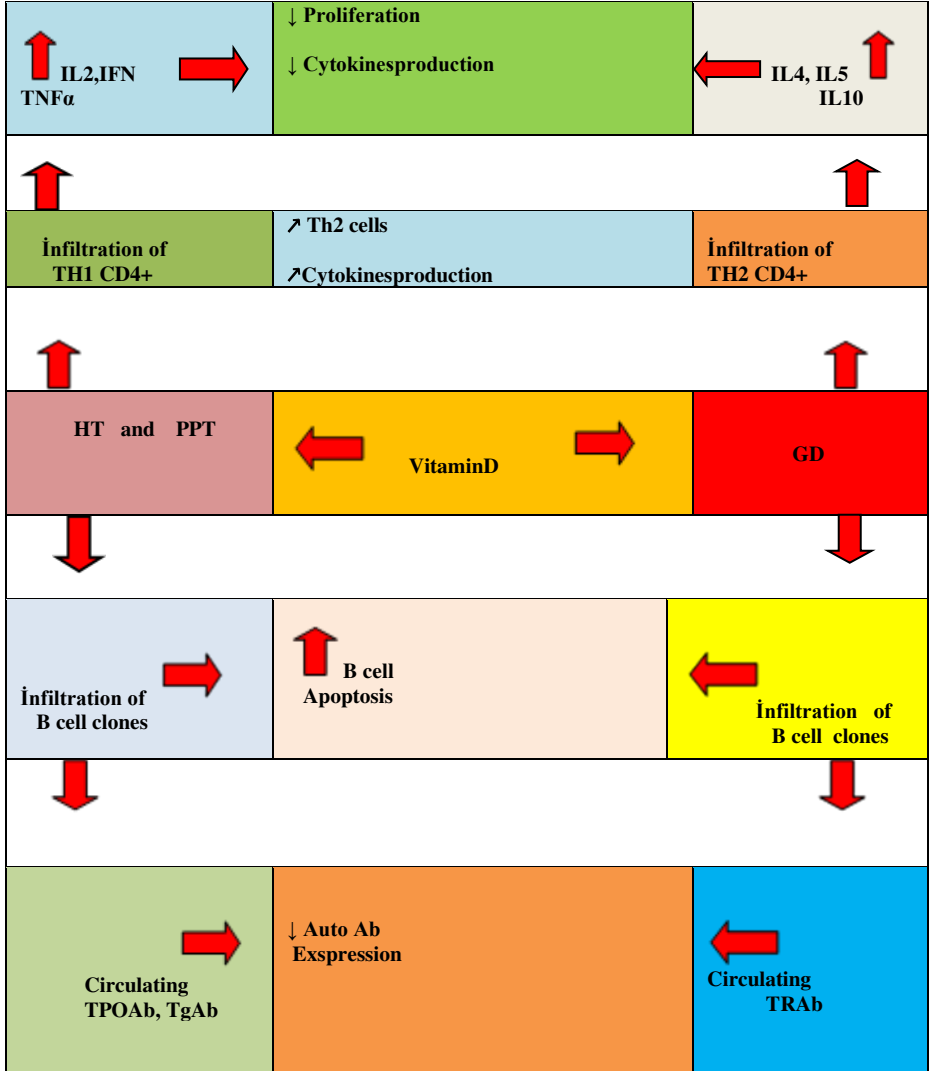
Hastalığın patogeneğinde CD8+ T hücreleri, sitokinler ve antitiroid antikor aracılı sitotoksisite dahil olmak üzere çok çeşitli otoimmün mekanizmalar gösterilmiştir. (Li ve ark.,2013).

2. OTOİMMUN TİROİDİTLER VE VİT-D

Vit-D, geleneksel vitaminlerin aksine vücutta sentezlendiği için hormon olarak adlandırılır. D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri uzun yıllardır araştırılmaktadır. Ancak son 20-25 yılda yapılan çalışmalar bize, D vitamininin metabolizmada bilinen fonksiyonlarından daha fazla işlevi olduğunu göstermiştir (Heaney, 2003; Hollick, 2005). Günümüzde yapılan araştırmalar, Vit-D eksikliğinin otoimmün hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet ve birçok kanser türü ile kalp hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynadığını göstermektedir (Hollick MF., 2004; Ward LM., 2005). Yakın zamanda pek çok dokuda Vit-D reseptörlerinin (VDR) keşfedilmesi bu araştırmaların önünü açtı. Aktif T ve B lenfositleri, aktif makrofajlar ve dentritik hücreler başta olmak üzere birçok bağışıklık sistemi hücresinde Vit-D reseptörlerinin (VDR) varlığı, bu vitaminin immün regülasyondaki rolüne dikkat çekmiştir (Weetman PA ve ark., 2004).

Yüksek doz Vit-D düzeylerinin bağışıklık sistemi üzerinde baskılayıcı etkisi olduğu 1993 yılında S. Yang ve arkadaşları tarafından keşfedilmesiyle beraber D vitamininin bu özelliği, otoimmün hastalıkları kontrol altına almak için yeni olasılıklar olabileceğini düşündürmektedir. Vit-D güçlü immünomodülatör etkilere sahiptir (Tablo 2).

Tablo 2. Vit-D'nin İmmünomodülatör Rolü.(Lin, WY. (2006).



Kısaltmalar: autoAb, otoantikolar; **GD**, Graves hastalığı; **HT**, Hashimoto tiroiditi; **IFN**, İnterferon; **IL**, Interleukin; **PPT**, Post-partumtiroidit; **Th**, T yardımcı; **TNF**, Tümör Nekroz Faktörü; **TPOAb**, anti-tiroidperoksidaz antikolarları; **TgAb**, anti-tiroglobulin antikolarları; **TRAb**, TSH reseptörü otoantikolarları.

Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin-D3(1,25(OH)2D3), T yardımcı (Th)1 hücrelerinin proliferasyonunu baskılar ve bunlardan sitokin (interferon (IFN) ve interlökin (IL -2) üretimini azaltır (Holick ,2005). D vitamini, Th2 hücrelerinden IL-4 ve inflamatuvar T hücresi aktivitesini baskılayan dönüştürücü büyüme faktörünün üretimini arttırır. Chen ve arkadaşları, D vitamininin antikor üretimini düzenlemede de rol oynayabileceğini öne sürdüler. Ayrıca 1,25(OH)2D3'ün sadece B hücrelerinin proliferasyonunu baskılamakla kalmayıp aynı zamanda B hücrelerinin de apoptozunu indüklediğini gösterdiler.

Tablo 3. Otoimmün Hastalıklar ve Sınıflandırılması (Hollick MF.(2004).

OTOİMMÜN HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI	
ORGAN SPESİFİK OTOİMMÜN HASTALIKLAR	SİSTEMİK OTOİMMÜN HASTALIKLAR
HASİMOTO TİRODİTİ	ROMOTOİT ARTRİT
OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ	SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS
PERNİSİYÖZ ANEMİ	SKLERODERMA
ADDİSON HASTALIĞI	SJÖGRENS SENDROMU
OTOİMMÜN ENSEFALOMYELIT	POLİMYOZİT-DERMATOMYOZİTİS
GOODPASTURE SENDROMU	REİTER SENDROMU
OTOİMMÜN TROMBOSİTOPENİ	KARIŞIK BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI (MCTD)
MİYASTENİA GRAVES	
TOKSİK GUATR	
İNSÜLİNE BAĞIMLI DİAABETES MELLİTUS	
AKTİF KRONİK HEPATİT	
ÜLSERATİF KOLİT	
PRİMER BİLİYER SİROZ	

Epidemiyolojik çalışmalar, D vitamini eksikliğinin, romatoid artrit, sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus ve otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Mathieu C.,2002; Cutolo M ve ark.,2004) (Tablo 3).

Hashimoto tiroiditi, toplumda en sık görülen otoimmün tiroidittir. Bu hastalıkta tiroid bezi lenfositler tarafından hedef alınır ve oluşan hasar sonucu hormon üretimi bozulur (Bozkurt ve ark.,2013). Vit-D'nin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisine bağlı olarak Hashimoto tiroiditinin patogeneğinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalar, vit-D reseptörü (VDR) polimorfizminin Hashimoto tiroiditi sıklığını artırdığını göstermiştir (Lin ve ark.,2006).

3. OTOİMMUN TİROİDİTDE, VİT- D VE A-TPO İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

3.1. Yöntem

Bu araştırmada, Ocak 2019-Temmuz 2019 tarihleri arasında hastanemiz laboratuvarına başvuran, Otoimmuntiroid bozukluk tanısı alan ve eş zamanlı testleri çalışılan 625 hastanın Anti-TPO, Anti-TG, Vit-D, TSH, FT4 ve FT3 testlerine ait veriler retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş aralığına ve vit-D düzeylerine göre dört farklı gruba ayrıldı. Grup 1'deki hasta yaş ortalaması 21.8 ± 2.5 , yaş aralığı ise 0-25 arası olup % 93'nü kadınlar, % 7'sini erkekler oluşturuyordu. Grup 2'nin yaş ortalaması $45 \pm 11,3$, yaş aralığı 25-65, % 96'sı kadın % 4'ü erkek hastadan oluşmaktadır. Grup 3'te yaş ortalaması $73,7 \pm 5,3$, yaş aralığı 66-90, hastaların % 87'si kadın,% 13'ü erkek iken son olarak Grup 4'ün yaş ortalaması $46,2 \pm 14,9$, yaş aralığı 20-84,% 92'si kadın,% 83'ü erkekti (Tablo 1). Vit-D düzeyi, <20 ng /ml'nin altında olan hastalar Vit-D eksikliği olan hasta grubunu (Grup A), Vit-D düzeyi, ≥ 20 ng / ml üstünde olan hastalar normal hasta grubunu (Grup B) oluşturmak üzere iki gruba ayrıldı.

Testler, UniCelDxI 800 (Beckman Coulter Diagnostics, ABD) immunoassay cihazında kemilüminesans yöntemi kullanılarak çalışıldı. Cihazın günlük iç kalite kontrolleri 3 farklı seviye kontrol serumu (düşük, normal, yüksek) kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel analizler IBM SPSS 25 istatistik programında yapıldı. Verilerimiz normal dağılım göstermediği için parametrik olmayan testlerin kullanılmasına karar verildi. Anti-TPO test düzeyleri ile diğer testler (Vit-D, Anti-TG, FT4, FT3 ve TSH) arasındaki korelasyonların hesaplanmasında Nonparametrik Spearman korelasyon testi kullanıldı. Yaş gruplarının testlere göre karşılaştırılması Kruskal-Wallis varyans analizi testi ile yapılırken, bağımsız iki grup (Grup A, Grup B) arasındaki farkların hesaplanmasında ise Nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı.

3.2. Bulgular

Araştırmada otoimmün tiroidit tanısı almış Anti-TPO ve Anti-TG testleri pozitif olan 4 farklı yaş grubundan 447 hastanın 415'i kadın, 32'si erkektir. Erkek hasta oranı %7,7, kadın hasta oranı %92,3'tür (Tablo 4). Vit-D düzeyi düşük olan grupta (<20 ng /ml)101 hasta (Grup A), Vit-D düzeyi normal olan grupta ise (≥ 20 ng / ml) 77 hasta (Grup B) olmak üzere toplam 178 hasta bulunuyordu (Tablo 5). D vitamini eksikliği olan hastaların oranı ise yaklaşık %56 civarındaydı. Yaş ortalaması en yüksek olan Grup 3 dışındaki tüm gruplarda Vit-D düzeyleri, <20 ng / ml'nin altında idi. Ortalama değerler, Grup1'de yaklaşık 18.9 ± 9.6 ng / ml, Grup2'de 18.1 ± 8.5 ng / ml ve Grup 4'de yaklaşık 17.0 ± 8.0 ng / ml olarak bulundu. Grup 3'ün ortalaması ise

22,3 ± 15,4 ng / ml olup, diğerlerinden yüksekti. Grup A'nın Vit-D düzeyi ortalaması, 12.4 ± 4.0 ng / ml, Anti-TPO düzeyi ortalaması ise yaklaşık 320.9 ± 304.3, Grup B'nin Vit-D düzeyi ortalaması 29.3 ± 8.3) ng, / ml, Anti-TPO düzeyi ortalaması da 274,4 ± 279,9 IU/ml olarak hesaplanmıştır. Grup B'nin Anti-TPO ortalaması, Grup A'dan yaklaşık% 17 daha düşüktür. (Tablo 5).

Grup 3'ün Vit-D düzeyi ortalaması diğer 3 gruba göre yüksek olup, Anti-TPO düzeyi ortalaması ise yaklaşık 185,0 ± 203.6 IU/ml düzeyinde olup, diğer üç gruptan daha düşüktür (Tablo 4).

Yaş aralığına göre dört grup (Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4) Nonparametrik Kruskall-Wallis testi kullanılarak Anti-TPO, Anti-Tg, FT4, FT3 ve TSH test parametreleri yönünden karşılaştırıldı. Test sonucuna göre 4 grup arasında anlamlı fark bulundu (p <0.05).

Mann-Whitney U test sonucuna göre Vit-D düzeyleri farklı olan iki grup arasında (Grup A, Grup B) Anti-TPO test düzeyleri yönünden anlamlı bir fark bulunmadı. (P> 0.05). Korelasyonlara baktığımızda hiçbir grupta Anti-TPO ile Vit-D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı (r = -0.05, p> 0.05).

Tablo 4. Hasta Yaş Gruplarına Göre Demografik Veriler ve Test Parametreleri.

Değişkenler	(0-25)Age n= 102 Group1	(25-65)Age n=140 Group2	(66-90)Age n=60 Group3	(20-84)Age n=145 Group4
Yaş	21.8±2.5	45 ± 11.3	73.7 ± 5,3	46.2 ±14.9
Sex(F/M) %	102(95/7) % 93/7	140(135/5) % 96/4	60(52/8) % 87/13	145(133/12) % 92/8
Anti-TPO (IU/ml)	317.1±312.7	268.3 ± 265.6	185.0 ±203.6	294.4 ±276.8
Anti-TG (IU/ml)	99.3±308.1	63.6 ± 269.1	107.3 ±250.8	104.6 ±334.2
Vit-D(ng/ml)	18.9±9.6	18.1 ± 8.5	22.3 ±15.4	17.0 ±8.0
FT4 (ng/ml)	0.81±0.1	0.8 ± 0,4	0.8 ±0.1	0.9 ±0.5
FT3 (pg/ml)	3.5±0.5	3,4 ± 1,4	3.1 ±0.4	3.6 ±1.1
TSH (mIU/L)	3.5±	3,8 ± 1,4	2.9 ±2.2	4.0 ±6.5

Tablo.5 Vit-D Düzeyine Göre Hastalardaki Test Parametreleri.

Değişkenler	GrupA (Vit-D<20 ng/ml)	GrupB (Vit-D≥20 ng/ml)
Yaş	32.5±18,3	43 ± 20.3
Sex(F/M) %	101(97/4) %96/4	77(70/7) %91/9
Anti-TPO(IU/ml)	320.9±304.3	274.4± 279.9
Anti-TG(IU/ml)	121.0±337.3	67.6 ± 219.9
Vitamin D(ng/ml)	12.4 ±4.0	29.3± 8.3
FT4(ng/ml)	0.8±0.3	0.8 ± 0,1
FT3(pg/ml)	3.5 ±1.0	3,2±0.4
TSH(mIU/L)	3.3 ±3.3	4.0±5.4

Gruplara göre hastaların Anti-TPO test düzeyleri ile yaş, Anti-TG, Vit-D, FT4, FT3 ve TSH test parametreleri arasında bazı testlerde ve gruplarda istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulundu($p<0,05$).

Grup 1'deki hastaların Anti-TPO düzeyleri ile FT4, TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulundu (Sırasıyla, $r = -0,21$; $P <0,05$, $r = 0,29$; $P <0,05$) (Tablo 6).

Tablo.6 Grup1'deki Hastalarda, Korelasyonlar ve Anlamlılık Düzeyleri.

Anti-TPO	r *	P
Yaş		-0,01 >0,05
Anti_TG		0,08 >0,05
Vit D		-0,15 >0,05
FT4		-0,21 <0,05*
FT3		-0,01 >0,05
TSH		0,29 <0,05*

Correlations is significant ($p<0,05$)*.ª Spearman rho correlation coefficient.

Grup 2'de bulunan hastaların Anti-TPO test düzeyleri ile Anti-TG testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır ($r=0,20$; $P<0,05$) (Tablo 7).

Anti-TPO ile Vit-D arasında ise korelasyon istatistiksel olarak anlamsızdır ($r = - 0,02$; $P> 0, 05$) (Tablo 7).

Tablo.7 Grup2'deki Hastalarda, Korelasyonlar ve Anlamlılık Düzeyleri.

Anti_TPO	r ^a	P
Yaş		0,01 >0,05
Anti_TG		0,20 <0,05 ^x
Vit D		-0,02 >0,05
FT4		0,03 >0,05
FT3		0,07 >0,05
TSH		0,10 >0,05

Korelasyonlar anlamlıdır (p <0,05) ^x. ^a Spearman rho korelasyon katsayısı.

Anti-TPO ile Anti-TG arasında (r = 0,29; P <0,05 anlamlı korelasyon bulundu (r = 0,29; P <0,059 (Tablo 8).

Table 8. Grup3'teki Hastalarda, Korelasyonlar ve Anlamlılık Düzeyleri.

Anti_TPO	r ^a	P
Yaş	-0,15	>0,05
Anti-TG	0,29	<0,05 ^x
Vit D	0,19	>0,05
FT4	-0,19	>0,05
FT3	0,04	>0,05
TSH	0,14	>0,05

Korelasyonlar anlamlıdır (p <0,05) ^x. ^a Spearman rho korelasyon katsayısı.

Anti-TPO ile TSH testleri arasındaki korelasyon Grup 4'te anlamlıydı (r = 0,20; P <0,05). (Tablo 9).

Table 9. Grup 4'teki Hastalarda, Korelasyonlar ve Anlamlılık Düzeyleri.

Anti_TPO	r ^a	P
Yaş	-0,10	>0,05
Anti-TG	0,09	>0,05
Vit D	-0,05	>0,05
FT4	-0,13	>0,05
FT3	-0,04	>0,05
TSH	0,20	<0,05*

Korelasyonlar anlamlıdır (p <0,05) *. ^a Spearman rho korelasyon katsayısı.

Grup A'da bulunan hastaların Anti-TPO ile FT4 testleri arasındaki korelasyon anlamlıydı (r = 0,28; P <0,01) (Tablo 10).

Table. 10. GrupA'daki Hastalarda Korelasyonlar ve Anlamlılık Düzeyleri.

Anti_TPO	r ^a	P
Yaş	-0,15	>0,05
Anti_TG	0,14	>0,05
Vit D	-0,12	>0,05
FT4	-0,28	<0,01*
FT3	0,05	>0,05
TSH	0,16	>0,05

Korelasyonlar anlamlıdır (p <0,05) *. ^a Spearman rho korelasyon katsayısı.

Grup B hastalarında sadece Anti-TPO ile anti-TG arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r = 0,31$; $P < 0,01$) (Tablo 11).

Table.11 Grup B'deki Hastalarda Korelasyonlar ve Anlamlılık Düzeyleri.

Anti_TPO	r ^a	P
Yaş	-0,13	>0,05
Anti_TG	0,31	<0,01 ^x
Vit D	0,14	>0,05
FT4	-0,10	>0,05
FT3	0,01	>0,05
TSH	0,16	>0,05

Korelasyonlar anlamlıdır ($p < 0,05$)^x, ^a Spearman rho korelasyon katsayısı.

3.3. Tartışma

Otoimmün tiroidit bozukluk (AITD) ve Vit-D ile ilgili birçok bilimsel çalışma yapılmıştır. Bunlardan Kore'de yapılan bir çalışmada, Shin ve arkadaşları, otoimmün tiroidit olan ve olmayan hastalarda D vitamini ile Anti-TPO arasındaki ilişkiyi araştırdılar (Shin ve ark., 2014). AITD'li (Autoimmune thyroid disorder) hastalarda D vitamini seviyesi ile Anti-TPO düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu gösterdiler. Bozkurt ve arkadaşları ise Türkiye'de yaptıkları diğer bir çalışmada, vit- D eksikliği ile Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişkiyi incelediler (Bozkurt ve ark., 2013). D vitamini eksikliği ile tiroid hacmi, tiroid otoantikör (Anti-TPO) düzeyi ve Hashimoto tiroidit süresi arasında bir korelasyon olduğunu gösterdiler. Vit-D eksikliğinin

özellikle Hashimato tiroiditine bağlı hipotiroidizm gelişiminde ve ilerlemesinde potansiyel bir rol oynayabileceği sonucuna vardılar. Ayrıca Hashimoto tiroiditi oluşma riskinin, Vit-D replasmanı yapılan hastalarda hasta plazmasında 5 ng/ml'lik D vitamini seviyelerindeki artışlarla % 19 azaldığını gösterdiler.

Öte yandan yapılan birçok araştırma sonuçları ise D vitamini ile tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişkiyi desteklememiştir (Kivity ve ark., 2011; Tamer G ve ark., 2011; Mansournia ve ark., 2014; Unal AD ve ark., 2014; Arslan MS ve ark., 2015; Jie May ve ark., 2015). Bu çalışmalardan Effraimidis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, ötiroid bireylerle, otoimmün tiroidit bozukluğa genetik yatkınlığı olan ve Anti-TPO testi pozitif olan kişilerin Vit-D düzeyleri karşılaştırıldı. Araştırma sonuçları AITD'lere (Autoimmune thyroid disorder) genetik yatkınlığı olan ötiroid kişilere ait Vit-D düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, ayrıca otoimmün tiroid hasta grubu ile kontrol grubu arasında da Vit-D düzeyi bakımından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (Effraimidis G ve ark., 2012). D'Aurizio ve arkadaşları da araştırmalarında benzer sonuçlara ulaştılar. (Aurizio F ve ark.,2015).

Bizim araştırmamızda, otoimmün antikor testi pozitif 447 hasta, yaş aralıklarına göre dört farklı gruba (Tablo3), 178 hasta ise Vit-D düzeyine göre düşük ve normal olmak üzere iki gruba (Tablo 4) ayrıldı. Vit-D düzeyleri düşük olan dört grupta Vit D seviyeleri ile Anti-TPO arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($P > 0.05$). Ayrıca Vit-D test düzeyi normal ve eksik olan iki ayrı grubun(Grup A, Grup

B) Anti-TPO testleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P > 0.05$). Bu yüzden çalışmamız daha önce yapılmış olan araştırma sonuçları ile uyumludur.

3.4. Sonuç

Bu retrospektif çalışmada, otoimmün tiroid bozukluk tanısı almış ve Anti-TPO otoantikör testi pozitif olan hastalarda, Vit-D ile A-TPO düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve bunun tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisini araştırdık. Araştırmamız sonucunda otoimmün tiroiditli hastalarda vit- D ile A-TPO düzeyleri arasında bir ilişki bulamadık. Sonuçlarımız Vit-D'nin tiroid fonksiyonu ve otoimmünite üzerinde önemli bir etkisi olmadığını gösterdi.

Bununla birlikte otoimmün tiroiditte, D vitamininin ve otoimmün mekanizmaların rolünü daha iyi anlamak ve tam olarak aydınlatmak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

4. OTOİMMÜN TİROİDİTLER, VİT-B12 VE DİYABET

AITD'li hastalarda yapılmış olan bir çok bilimsel araştırmada, vit-B12 eksikliği gösterilmiştir (Chistiakov DA,2005). Bazı çalışmalarda ise hastalarda pariyetal hücre antikörleri (PCA) ve intrinsek faktöre karşı oluşan oto antikörler de tespit edilmiştir (Kumari ve ark.,2015; Muscogiuri ve ark.,2015). Primer hipotiroidili hastaların yaklaşık 1 / 3'ünde gastrik pariyetal hücrelere karşı antikör ve hastaların %12'sinde pernisiyöz anemi geliştiği bildirilmiştir (Lahner,2008). Otoimmün tiroiditli hastaların %35-40'ında atrofik gastrit görülür, atrofik gastrite bağlı olarak da Vit-B12 emilimi bozulmakta ve pernisiyöz anemi

gelişmektedir. Otoimmün tiroid bozuklukla beraber, pernisiyöz anemi, myastenia gravis, idiyopatik hipoparatiroidizm, vitiligo, çölyak hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün karaciğer hastalıkları, primer biliyer siroz, multipl skleroz, Addison hastalığı, romatoid artrit ve sistemik lupus gibi birçok kompleks otoimmün hastalık bir arada bulunabilmektedir (Dilas LT, 2011) (Tablo 2).

Tiroid hastalıkları ve diabetes mellitus (DM) toplumumuzda sık görülen iki hastalıktır. Çalışılan coğrafi bölge, kentsel-köy alan, yaş grubu ve cinsiyete göre farklı olsa da genel olarak, DM oranı yaklaşık %6-8'dir. Bu oranın yaklaşık %90'undan da tip2 DM sorumludur (ADA, 2010).Tiroid hastalıklarının epidemiyolojisinde tanı koyarken seçilen kriterler farklı olabilmektedir. Bazı çalışmalarda patoloji laboratuvarı bulgularına göre değerlendirme yapılırken, bazılarında ise görüntüleme ve laboratuvarında yapılan tiroid testlerine yer verilmektedir. Genel olarak bu çalışmaların sonucunda tiroid hastalıklarının toplumsal sıklığının yaklaşık %7 olduğu söylenebilir (Ramachandran A, 2012). Haşimadolu veya Basedowlu hastalarda yapılan uzun seri çalışmalarda, diyabet insidansı bu hastalarda üç kat daha fazla bulunmuştur (Jabbar A, 2008). Tip 1 diyabetli hastalarda tiroid hastalıklarının birlikte görülme sıklığının diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Perros P, 2000). Tip 2 diyabetik olgularda bu birlikteliğin sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda tiroid hormonlarındaki düzensizliklerin glukoz regülasyonunu etkilediği bilinmektedir. Haşimato hastalığında tip 2 diyabet yaklaşık olarak %45'ler civarındadır (Bozkurt NC ve ark., 2013). Ayrıca, Tip 2 diyabetes

mellitus hastalarında en sık kullanılan ilaç olan metforminin de vit-B12 eksikliğine neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalara göre Metaforiğin, terminal ileumdaki kalsiyum bağımlı membran üzerindeki etkisine bağlı olarak, Vit-B12 emilimi bozulmakta ve hastalarda Vit- B12 eksikliği oluşmaktadır (Carmel R, 2011).

4.OTOİMMUN TIROİDİTLİ VE DİYABETLİ HASTALARDA VİT- B12 VE A-TPO İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

4.1. Yöntem

Bu çalışmamızda, hastanemiz kliniklerinden laboratuvarımıza gelen otoimmün tiriodit tanısı almış, anti-tiroperoksidaz (Anti-TPO) testleri pozitif olan 250'si kadın, 41'i erkek olmak üzere toplam 291 hastanın 6 aylık Anti-TPO, Anti-TG, FT4, TSH, Vit-B12, AKŞ (Açlık kan şekeri), TKŞ (Tokluk kan şekeri) ve HbA1c test sonuçları retrospektif olarak incelendi. Vit-B12 test sonucu 200 pg / ml' den düşük olan hastaları Vit-B12 eksikliği olarak kabul eden bir meta analiz raporu referans alınarak, hastalar Vit-B12 düzeyi 200 pg / mL'nin altında ve 200 pg/ml'nin üstünde olmak üzere iki gruba ayrıldı (Lahner ve ark., 2008). Vit-B12 eksikliği bulunan (Vit-B12<200 pg/ml) grupta 101 kadın hasta (n=101) ile 20 erkek (n=20) hasta varken, Vit-B12 düzeyi normal düzeyde olan (Vit-B12 düzeyi> 200 pg / mL) grupta 149 kadın hasta (n =149) ile 21 erkek hasta (n=21) bulunuyordu.

Anti-TPO, Anti-TG, TSH, FT4 ve Vit-B12 testleri, UniCel DxI 800 (Beckman Coulter Diagnostics, USA) immunoassay cihazında

kemiluminesans metodla çalışıldı. Günlük kontrolleri, Bio-rad üç seviyeli(low, normal ve high) iç kalite kontrol serumları kullanılarak yapıldı . Hastaların AKŞ (Açlık kan şekeri) ve TKŞ (Tokluk kan şekeri) testleri AU-2700 (Beckman Coulter Diagnostics, USA) otoanalizör cihazında spektrofotomerik yöntemle, HbA1C testleri de Variant 2 (Bio-Rad Laboratories, Singapur) cihazında HPLC (Kantitatif iyon değişimli yüksek performanslı likit kromatografisi) yöntemi ile çalışıldı. Cihazlarımızın aylık dış kalite kontrolleri, Riquas dış kalite programı tarafından yapıldı.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel Analizler için IBM SPPP 25 istatistik programı kullanıldı. Normallik testi sonucuna göre veriler normal dağılım göstermediğinden Nonparametrik testlerin kullanılmasına karar verildi. Normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grubun karşılaştırılması için Nonparametric Mann-Whitney U testi, iki değişken arasındaki korelasyonların hesaplanmasında ise Nonparametrik Spearman korelasyon testi kullanıldı.

4.1.2.Bulgular

Çalışmaya katılan 291 hastanın 250' si kadın (%86), geri kalan 41'i erkekti (%14) (Tablo 11). Vit-B12 eksikliği (Vit-B12<200 pg/ml) olan gruptaki hasta sayısı 121, oranı yaklaşık %41.5, Vit-B12 düzeyi normal olan gruptaki (Vit-B12>200 pg/ml) hastaların sayısı 170, oranı da yaklaşık %58.5 olarak hesaplandı (Tablo 11). Vit-B12 eksikliği (Vit-B12<200 pg/ml) olan kadın hastaların sayısı 101, oranı %40.4 olarak hesaplanırken, Vit-B12 eksikliği (Vit-B12<200 pg/ml)

grubunda olan erkek hastaların sayısı 20, oranı ise yaklaşık %48.8'dir (Tablo 12,13). Vit-B12 düzeyi normal olan gruptaki (Vit-B12>200 pg/ml) kadın hasta sayısı 149, oranı %59.6 (Table 12), erkek hastaların sayısı 21, yüzdesi de %51.2 olarak hesaplandı(Tablo13).

Vit-B12<200 pg/ml olan grup ile Vit-B12>200 pg/ml olan grup arasındaki farklar, Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplandı. Kadın hastalarda, iki grup arasında yaş, Anti-TPO, Anti-TG, TSH, FT4 ve AKŞ testleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 11. Demografik Veriler ve Parametrelerin Dağılımı

Demografik veriler ve parametrelerin dağılımı	
Erkek	41(%14)
Kadın	250(%86)
Vit-B12<200 pg/ml	121(%41.5)
Vit-B12>200 pg/ml	170(%58.5)
Yaş	
Mean	47.02 ± 10.9
Median	48(20-65)
Yaş (Erkek)	
Mean	49.6 ± 12,1
Median	51(20-65)
Yaş (Kadın)	
Mean	46,6 ± 10,6
Median	47(20-65)

Değerler, n (%), ortalama ± SD veya median (min-maks) olarak verildi.

TKŞ ve HbA1c testlerine göre ise iki grup (Vit-B12<200 pg/ml, Vit-B12>200 pg/ml) arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü (TKŞ (p=0,003; p<0,005), HbA1c(p=0,014; p<0,05) (Tablo 12).

Tablo 12.Kadın Hastalara Ait Demografik Veriler ve Parametreler.

Değişkenler	Vit-B12>200 pg/ml(n=149)		Vit-B12<200 pg/ml(n=101)		P
YAŞ	46.3 ± 10.8	48(20-65)	47.3 ± 10.3	47(21-65)	0.613 (p>0,05)
Anti-TPO (IU/ml)	233.9 ± 229.3	154,4(11,8-917,9)	196.8 ±197.8	132,4(10-943,7)	0.188 (p>0,05)
Anti-TG (IU/ml)	131.2±451.7	2,3(0,0-2503)	85,3±355,2	1,3(0,0-2510)	0,489 (P>0,05)
TSH (mIU/ml)	3.6 ± 4.4	2,33(0,01-28,31)	3,38 ±3,41	2,39(0,01-19,32)	0,829 (p>0,05)
FT4(ng/ml)	0.84 ± 0.21	0,81(0,35-2,40)	0,83 ±0,15	0,82(0,52-1,54)	0,753 (P>0,05)
Vit-B12(pg/ml)	306.6 ± 130.8	275(200-1312)	158,3 ±28,9	164(65-199)	
AKŞ(mg/dl)	102.9 ± 42.0	91(67-332)	105,0 ±36,9	93(11-115)	0,133 (P>0,05)
TKŞ(mg/dl)	118.8 ± 68.9	98(51-471)	131,4 ± 61,5	113(64-431)	0,003 (P<0,005)*
HbA1c %	6.1 ± 1.4	5,8(4,3-13,8)	6,33 ± 1,28	6,0(4,3-12,5)	0,014 (P<0,05)*
Kadın					
Vit-B12<200 pg/ml		101(%40,4)			
Vit-B12>200 pg/ml		149(%59,6)			

Değerler, ortalama ± SD, median (min - maks) ve n (%) olarak verildi.(%) Mann-Whitney U test *

Erkek hastalarda ise iki grup arasında hiçbir parametrede (Anti-TPO, Anti-TG, TSH, FT4, AKŞ, TKŞ ve HA1c) anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 13) (P>0,05).

A-TPO ile diğer testler arasında korelasyonlar ve anlamlılık düzeyleri Nonparametrik Spearman's korelasyon testi kullanılarak hesaplandı.

Kadın ve erkek hasta gruplarında A-TPO ile Vit-B12 düzeyleri arasındaki korelasyonlara baktığımızda, her iki grupta da (Vit-B12<200 pg/ml, Vit-B12>200 pg/ml) zayıf ve negatif yönlü olduğu görülmekte olup istatistiksel olarak anlamlı değildir(P>0,05) (Tablo 14, Tablo 15).

Tablo 13.Erkek Hastalara Ait Demografik Veriler ve Parametreler

Değişkenler	Vit-B12>200 pg/ml(n=21)		Vit-B12<200 pg/ml(n=20)		P
Yaş	48.5 ± 12.8	50(20-65)	49.5 ± 12.4	51(20-65)	0.764 (p>0,05)
Anti-TPO (IU/ml)	199± 251.3	77.7(16.4-97.0)	330.0 ±366.9	212.9(13.5-1039)	0.434 (p>0,05)
Anti-TG (IU/ml)	62.9±252.0	2.1(0.0-1160)	190.9±573.9	4.95(0.0-2256)	0.192 (p>0,05)
TSH (mIU/ml)	2.90 ± 2.11	2.44(0,16-7.18)	3.62 ±3.38	2.76(0,16-13.17)	0.705 (p>0,05)
FT4(ng/ml)	0.80 ± 0.14	0.79(0.56-1.09)	0.81 ±0.15	0.84(0.52-1.09)	0.695 (p>0,05)
Vit-B12(pg/ml)	336.7 ± 104.7	324(204-558)	139.3 ±71.6	147(14-331)	
AKŞ(mg/dl)	116.4 ± 48.7	93(78-282)	107.0 ±35.2	92(76-204)	0.697 (p>0,05)
TKŞ(mg/dl)	148.3 ± 84.0	110(77-424)	159.9 ± 80.0	121(81-323)	0.611 (p>0,05)
HbA1c %	6.4 ± 1.3	6.0(5.3-10.3)	6.37± 1.3	6.0(5.3-10.5)	0.927 (p>0,05)
Erkek					
Vit-B12<200 pg/ml		20(%48.8)			
Vit-B12>200 pg/ml		21(%51.2)			
Değerler, ortalama ± SD, medyan (min - maks) ve n (%) olarak verildi.Mann-Whitney U test *					

Ancak, A-TPO ile A-TG ve FT4 testleri arasındaki korelasyonlar kadın hastalarda iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Sırasıyla; $r=0.168$, $p=0.04$; $r= -0.193$, $p=0.01$, $p<0,05$) (Vit-B12>200 pg/ml), ($r=0,198$, $p=0,04$, $p<0,05$) (Vit-B12<200pg/ml) (Tablo 14).

Tablo 14.Kadın Hastalarda Gruplara Göre Korelasyonlar ve Anlamlılık Düzeyleri.

Anti-TPO	Vit-B12>200 pg/ml(n=149)		Vit-B12<200 pg/ml(n=101)	
	r ^a	p	r ^a	p
Vit-B12	-0,106	0,200	-0.165	0.090
A-TG	0.168	0.041*	0.198	0.047*
TSH	0.147	0.074	0.137	0.171
FT4	-0,193	0,019*	-0.147	0.143
AKŞ	0.043	0.600	0.160	0.111
TKŞ	- 0,083	0,313	0.122	0.226
HbA1c	- 0.042	0.607	0,116	0.247

Correlations is significant (p<0,05)*, ^a Spearman rho correlation coefficient.

Erkek hastalarda Anti-TPO ile A-TG testleri arasında Vit-B12 eksikliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (r=0.486, p=0.029, p<0,05) (Vit-B12<200 pg/ml) (Tablo 15).

Tablo 15.Erkek Hastalarda Gruplara Göre Korelasyonlar ve Anlamlılık Düzeyleri.

Anti-TPO	Vit-B12>200 pg/ml(n=149)		Vit-B12<200 pg/ml(n=101)	
	r ^a	p	r ^a	p
Vit-B12	- 0,232	0,311	0.136	0.567
A-TG	0.425	0.055	0.486	0.029*
TSH	0.182	0.430	0.114	0.631
FT4	-0,326	0,149	0.120	0.613
AKŞ	-0.195	0.397	0.114	0.633
TKŞ	0,245	0,285	0.185	0.435
HbA1c	- 0.231	0.313	0,206	0.383

Correlations is significant (p<0,05)*, ^a Spearman rho correlation coefficient.

4.1.3. Tartışma

Pernisiyöz anemi, pek çok yönden otoimmün bozukluklarla yakından ilişkilidir. Buna rağmen vit-B12 eksikliği birçok AITD hastasında ne yazık ki gözden kaçmaktadır (Allen , 2012). Ayrıca bu hastalarda Vit-

B12 eksikliği semptomları da geç ortaya çıkmaktadır. Malesef bazı hastalarda Vit-B12 eksikliğinin klinik bulguları ile B12 vitamini test sonuçları klinisyenler tarafından zamanında ve doğru bir şekilde tespit edilip değerlendirilememekte, bu durum da özellikle yaşlı hastalarda vit-B12 eksikliğine bağlı periferik nöropatiye neden olabilmektedir. Hipotiroidizm ve vit-B12 eksikliği olan bu hastalarda yorgunluk, halsizlik, bunama, depresyon, hafıza bozukluğu, uyuşukluk ve karıncalanma gibi semptomlar sıklıkla görülür. Bu yüzden vit-B12 eksikliğine bağlı olan nöropati etiyolojisini belirlemek çok önemlidir. Yerinde ve doğru bir B12 vitamini replasmanı nörolojik semptomları tersine çevirebilir.

Vit-B12 eksikliği olan hastalarda homosistein düzeylerinin arttığı görülmüştür (Selhub ve ark., 2007). Hiperhomosisteinemi ile ateroskleroz gelişiminin birbirine bağlı olduğu bilinmektedir ve yapılan birçok çalışmada hipotiroidizm ile homosistein düzeyleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sonuçta hipotiroidili hastalarda vit-B12 eksikliği göz ardı edilirse hiperhomosisteinemi ve kardiyovasküler risk artabilir (Wolters ve ark., 2005). Yapılan bilimsel çalışmalara göre vit- B12 eksikliğinin, 60 yaşın üzerindeki insanların% 10-15'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Klinik tanı, hasta serumunda Vit- B12 vitamini seviyesinin düşüklüğü yada metilmalonik asit ve homosistein düzeylerinin yüksekliğinin tespit edilmesiyle konulmaktadır (Dali-Youcef ve ark., 2009).). Klinik tanı, hasta serumunda Vit- B12 vitamini seviyesinin düşüklüğü yada metilmalonik asit ve homosistein düzeylerinin yüksekliğinin tespit edilmesiyle konulmaktadır. Ness-Abramof ve arkadaşları otoimmün

tiroid hastalığı tanısı almış hastalarda mutlaka 3 ila 5 yıllık aralıklarla vit-B12 seviyelerinin taranmasını önermektedir (Ness-Abramof ve ark., 2006). Collins ve Pawlak'da, araştırma sonuçlarında belirli aralıklarla hipotiroidili hastaların vit-B12 eksikliği yönünden takip edilmesini tavsiye etmektedirler (Aryn B Collins ve ark., 2016). Bizim de araştırma sonuçlarımız aynısını göstermektedir.

Bir araştırma sonucuna göre, Pakistan, Türkiye ve Hindistan'da hipotiroidizmi hastalarda vit-B12 eksikliği prevalansının, sırasıyla %40,5, %18,6 ve %10 olduğu bildirilmektedir (Das ve ark., 2012). Ülkeler arasında görülen bu farklılıklar, toplumların diyet ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olabilir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada Vit-B12 eksikliği (Vit-B12<200 pg/ml) görülen hasta oranı, yaklaşık %46 olarak hesaplanmıştır (Aktaş, 2020). Bizim çalışmamızda ise bu oran %41.5 olarak bulunmuştur.

Bazı araştırmacılar da Vit- B12 ile Anti-TPO düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulamadılar (Kumari ve ark., 2015; Abramof ve ark., 2006). Araştırma sonucumuza göre, biz de Vit-B12 eksikliği (Vit-B12<200 pg/ml)olan kadın ve erkek hastalarda, Vit- B12 ile Anti-TPO düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık ($r = -0.136$; $p = 0.567$, $r = -0.165$; $P = 0.099$) ($P > 0.05$) (Tablo 14, Tablo 15).

Çalışmamızda otoimmün tiroid bozukluklukla birlikte diabeti olan hastaların parametrelerini de (AKŞ, TKŞ ve HbA1c) inceledik. Mann-Whitney U test sonucuna göre her iki gruptaki (Vit-B12<200 pg/ml, Vit-B12>200 pg/ml) kadın hastalar karşılaştırıldığında, gruplar

arasında TKŞ ve HbA1c testleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,003$; $p<0,005$), ($p=0,014$; $p<0,05$) (Tablo 12).

Örnek sayısı az olduğundan erkek hastalarda anlamlı bir fark göremedik ($p>0,05$). Vit-B12 eksikliği (Vit-B12<200 pg/ml) olan kadın hasta grubunda normal Vit-B12 düzeyine sahip diğer gruba göre (Vit-B12>200 pg/ml) TKŞ ve HbA1c düzeylerinin yüksek olduğu görüldü (Tablo 12). Erkek hastalar da ise sadece TKŞ'nin yüksek olduğu görüldü (Tablo 13). Otoimmün tiroid bozuklukla beraber Tip 2 diabeti olan hastalarda Vit-B12 eksikliğinin diğer bir nedeni de metformin kullanımınıdır. Raheel Iftikhar ile Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (Liu ve ark., 2006; Raheel Iftikhar ve ark., 2013).

4.1.4. Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada, otoimmün tiroid bozukluğu olan hastalardaki Vit-B12 eksikliğinin hastanın yaşı, cinsiyeti ve Anti-TPO düzeyleri ile bir ilişkisi olmadığını, ancak otoimmün tiroid bozuklukla birlikte (AITD) diabetes mellitusu ve Vit-B12 eksikliği olan hastalarda, AKŞ, TKŞ ve HbA1c düzeylerinin Vit-B12 seviyesi normal olan gruba göre yüksek olduğunu gördük. Bu yüzden otoimmün hipotiroiditli ve diabetli hastaların Vit-B12 takipleri periyodik olarak düzenli aralıklarla yapılmalı, Vit-B12 eksikliği olanlar ivedilikle tedavi edilmelidir. Vit- B12 eksikliği nedenlerini, tanı ve tedavi protokollerini araştırmak ve geliştirmek için daha geniş bir popülasyon üzerinde ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Arslan, M. S., Topaloglu, O., Ucan, B., Karakose., Karbek, B., Tatal, E. (2015) Isolated Vitamin D deficiency is not associated with nonthyroidal illness syndrome, but with thyroid autoimmunity. *ScientificWorldJournal* 239815.
- Aurizio F., Villalta, D., Metus, P., Doretto, P., Tozzoli, R, (2015). Is Vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev*: 14:363-9.
- Allen, L. H. (2012). Vitamin B-12. *Adv Nutr*. Jan;3(1):54–5.
- Aryn, B. Collins. ve Roman, Pawlak, (2016). Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Clin.Nutr.* n5(2):221-6.doi: 10.6133/apjcn 25.2.22.
- Aktaş.H. Ş. (2020).Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies *Med Princ Pract*;29:364–370.
- Bozkurt, N. C., Karbek, B., Ucan, B., Sahin, M., Cakal, E., Ozbek, M, (2013). The association between severity of Vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract*; 19:479-84.
- 1.Bravermann, LE. (2005). “WernerandIngbar’s The Thyroid”. 9th ed. Philadelphia, JB Lippincott.
- Bravermann, Utiger, RD. (2005) “WernerandIngbar’s The Thyroid”. 9th ed. Philadelphia, JB Lippincott.
- Caturegli, P., De Remigis, A., Rose, NR. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 13(4-5):391–7.
- Chistiakov, DA. (2005). Immunogenetics of Hashimoto’s thyroiditis. *J Autoimmune Dis* ;2:1.
- Dali-Youcef, N. ve Andres, E. (2009). An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 102(1):17–28.
- Das, C., Sahana, PK., Sengupta, N., Giri, D., Roy, M. (2012).Mukhopadhyay P. Anemia etiology in primary hypothyroid patients in a tertiary care center in East India. *Indian J Encorinol Metab*. 16: S361-3.

- Effraimidis, G., Badenhoop, K., Tijssen, J.G.(2012).Wiersinga WM. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol* ;167:43-8.
- Heaney, RP. (2003). Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *AmJ Clin Nutr*; 78: 912- 9.
- Hollick, MF. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancerand cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*; 80 (6suppl): S1678- 88.
- Holick, MF.2005). Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J*; 98: 1024- 7.
- Holick, MF. (2005).The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr*; 135:2739- 48.
- Jaya Kumari, S., Bantwal, G., Devanath, A., Aiyar, V., Patil, M. (2015). Evaluation of serum vitamin B12 levels and its correlation with anti-thyroperoxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disorders. *Indian J Clin Biochem*.30(2):217–20.
- Jie, May., Di Wu., Chengyang, Li., Nannan, Chao., Jing, Lui.(2015).Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases.*Baltimoure*:96-3.
- Kivity, S., Agmon-Levin, N., Zisappl, M., Shapira, Y., Nagy, EV., Dankó, K. (2011). Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol*; 8:243-7.
- Lahner, E., Centanni, M., Agnello, G., Gargano, L., Vannella, L., Iannoni, C. (2008). Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med.*;121(2):136–41.
- Li, D., Cai, W., Gu, R.(2013).Th17 cellplays a role in the patho genesis of Hashimoto’s thyroiditis in patients. *ClinImmuno*;149(3):411-20.
- Lin, WY., Wan, L., Tsai, CH., Chen, RH., Lee, CC (2006)., Tsai FC. Vitamin D receptor gene polymorphisms areas sociated with risk of Hashimoto’s thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J ClinLab Anal*; 20: 109- 12.

- Lippi G, Montagnana, M., Targher, G., Salvagno, GL., Guidi, GC. (2008). Prevalence of folic Acid and vitamin B12 deficiencies in patients with thyroid disorders. *Am J Med Sci*.;336(1):50.
- Liu, KW., Dai, LK., Jean, W. (2006). Metformin related vitamin B12 deficiency. *Age and Ageing*.;35(2):200–1. [PubMed] [Google Scholar].
- Mansournia, N., Mansournia, MA., Saeed,i S., Dehghan, J. (2014).The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*; 37:473-6.
- Ness-Abramof, R., Nabrisk,i DA., Braverman, LE., Shilo, L., Weiss, E., Reshef, T.(2006).Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci*;332(3):119–22.
- Raheel, Iftikhar., Sultan, Mehmood., Kamran, Adnan. Qadir., Zohaib, Iqbal., Hassan, Bin. Usman. (2013).Prevalence of Vitamin B12 deficiency in patients of type 2 diabetes mellitus on metformin: A case control study from Pakistan,*Pan Afr Med J*; 16.
- Selhub, J., Morris, MS., Jacques, PF. (2007). In vitamin B12 deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proc Natl Acad Sci*.;104(50):19995–20000.
- Shin, DY., Kim, KJ., Kim, D., Hwang, S., Lee, EJ. (2014).Low serum Vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med J*; 55:476-81.
- Tamer. G., Arik, S., Tamer,I, Coksert, D.(2011). Relative Vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* ;21:891-6.
- Tunbridge, WM., Vanderpump, MP. (2000). Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrin ol MetabClin North Am* ;29:2.
- Unal, AD., Tarcin, O., Parildar, H., Cigerli, O., Eroglu, H., Demirag, NG. (2014).Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Cent Eur J Immunol*; 39:493-7.
- Wang, C. ve Crapo, LM. (1997).Theepidemiology of thyroiddis ease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North A*; 26:18.

- Ward, LM.(2005).Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian in fants and mothers. *CMAJ*; 172:769- 70.
- Weetman, PA,(2000).Causes of hypothyroidism, chronic autoimmune thyroiditis. Lippincott Williams& Wilkins, 8.edition; S. 731- 732.
- Weetman, PA., Van Etten, E., Decallonne, B., Guilietti, A., Gyseman, C., Bouillon, R. (2004).Vitamin D and 1,25 dihydroxy vitamin D3 as modulators in immunsystem. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 89- 90: 449- 52.
- Wolters, M., Hermann, S., Hahn, A. (2005). Effect of multivitamin supplementation on the homocysteine and methylmalonic acid blood concentrations in women over the age of 60 years. *Eur J Nutr*;44(3):183.

BÖLÜM 12
ELEKTROMANYETİK ALANIN HİPOKAMPUS HÜCRELERİ
ÜZERİNE ETKİLERİ
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe İKİNCİ KELEŞ¹

¹ Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Niğde, Türkiye. ayse_ikinci@hotmail.com, orcid id: 0000-0003-0716-5695

GİRİŞ

Elektromanyetik alan (EMA), bir elektrik alan ve bir manyetik alanın kombinasyonudur. Elektrik alanı sabit yükler ve manyetik alan ise hareketli yükler (akımlar) tarafından üretilir (Singh ve Kaur, 2014). Elektromanyetik dalgaları biyolojik etkileri iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan parçalara ayrılır. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon, mamografi, manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi taramaları gibi tıbbi cihazlardan yayılan radyasyondur. Bu radyasyon X ışınları, gama ışınları, ultraviyole ışınları ve kızılötesi radyasyon gibi doğal kaynaklardan gelen radyasyonu içermektedir. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon ise cep telefonlarından ve baz alıcı-verici istasyonundan yayılan ışınları, dezenfektan sistemler, lazerler, mikrodalga fırınlar, kızılötesi ışınları, saç kurutma makineleri, elektrikli süpürgeler, çamaşır makinesi vb. elektrikli ev aletleri içerir (Teimori ve ark., 2016).

EMA'nın canlı doku üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Son yıllarda teknolojinin hızla bir şekilde gelişmesi, teknolojiye olan bağımlılığı da beraberinde artırmıştır. Bu durum bu konuda çalışmalara yoğunlaşmasına neden olmuştur. Yapılan çalışmalar incelendiğinde bu konuda farklı görüşlerin olduğunu göstermektedir. Bir grup bilim insanı EMA'nın sağlık üzerine herhangi bir etkisi olmadığını savunmaktadır (Lai ve ark., 2016; Keleş ve ark., 2018). Bazı bilim insanları EMA'nın sağlık üzerinde faydaları olduğunu (Boyette ve ark., 2012; Atalay ve ark., 2015; Zhou ve ark., 2016) ifade ederken, başka bir grupta bulunan

bilim insanları ise sağlık üzerinde zararları olduğunu savunmaktadır (Baş ve ark., 2013; Aslan ve ark., 2017; Keleş ve ark., 2019 (b)).

Yapılan çalışmalarda hipokampus bölgesinin, kapsamlı bir şekilde araştırıldığını göstermektedir. Hipokampusun uzun eksenini beynin dorsal ve septal (medial) bölgesinden başlayarak, ventral ve temporal (lateral) bölgelerinde sona eren bir organımızdır (Amaral ve Witter, 1989). Özellikle öğrenme ve hafıza sürecinde çok önemli rolü olduğu, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe çevrilmesini sağladığı ve edinilen bilgileri depoladığı bilinmektedir (Leker ve Shohami, 2012). Böyle önemli bir organ olan hipokampus üzerinde EMA'nın etkileri daha da merak uyandırmaktadır. Tüm bunlar göz önüne alındığında, hipokampus bölgesinde bulunan hücreler üzerine EMA'nın etkileri merak edilir hale gelmiştir.

1. HİPOKAMPUS

1.1. Hipokampus Embriyolojisi

Hipokampus kortikal hemisferin orta bölümünün proliferatif morfolojik katlanması sonucu oluşur (Rice ve Barone, 2000). Hipokampus gelişimi prenatal dönemin sonlarında başlar ve postnatal döneme kadar uzanır. Hipokampus histolojik olarak iki bölüme ayrılır (cornu ammonis (CA) ya da ammon boynuzu ve dentat girus (DG)) (Lagali ve ark., 2010). CA bölgesi CA1, CA2 ve CA3 bölgelerine ayrılır. CA2 bölgesi daha çok bir geçiş alanıdır. Her tabaka farklı özelliklerden oluşan piramidal hücrelerden oluşur.

Hipokampusda granüler ve piramidal hücreler bulunur. Farklı bölgelerde bulunan bu hücreler farklı gelişimler göstermektedir.

1.1.1. Cornu Ammonis Hücrelerinin Embriyolojisi

Piramidal hücre tabakası CA boyunca bulunur. CA'in ilk nöronal hücre tabakası, piramidal nöronları uyaran glutamaterjik nöronlardan oluşur. Bu öncüller radial glia rehberliğinde olgunlaşana kadar içten dışa doğru göç ederler. Piramidal hücre öncülleri nöroepitelyum köken alırlar. Piramidal hücreler doğum öncesi ve doğum sonrası gelişimleri gerçekleşir. Piramidal hücreler, piramidal hücrelerin dentrit ve aksonları doğum öncesinde gelişir. Sadece CA3 bölgesindeki piramidal hücrenin dentritleri doğum sonrası olgunlaşmaya devam etmektedir (Lagali ve ark., 2010).

1.1.2. Dentat Girus Hücrelerinin Embriyolojisi

Dentat girus tabakası boyunca granüler hücreler bulunur. Granüler hücre öncüllerinde iki hücreyel göç meydana gelir. İlk granüler göç, granüler hücre tabakasında bulunan doğrudan büyüme hücreleri katılır. İkinci granüler göç ise piramidal hücre tabakası ile granüler hücre tabakası arasında daha sonra oluşan granüler hücrelere katılır. Bu alanda bulunan hücrelerin gelişimi yetişkinlik dönemine kadar devam etmektedir. Granüler hücreler %85'i, doğum sonrasında yetişkin döneme kadar gelişir (Rice ve Barone, 2000; Lagali ve ark., 2010)

1.2. Hipokampus Anatomisi

Hipokampus ilk kez İtalyan anatomist Julius Caesar Aranzius (1530-1589) tarafından beynin medial temporal lobu içinde keşfedilmiştir. Denizati'na benzerliğinden dolayı bu isim verilmiştir (Konrad ve ark.,

2009). Hipokampusun uzun eksenini beyin dorsal ve septal (medial) bölgesinden başlayıp, ventral ve temporal (lateral) bölgelerinde sona erer. Bu kısım septo-temporal veya dorso-ventral eksen olarak da adlandırılır (Amaral ve Witter, 1989). Anatomik olarak hipokampus, CA ve DG'tan oluşur (Kiefer ve ark., 2004). Fakat bazı kaynaklarda işlevsel içeriği nedeniyle subiculum da hipokampusun bir bölgesi olarak kabul edilmektedir (Duvernoy, 2005). Ancak subiculum, manyetik rezonans görüntülerinde CA'dan ayırt edilemez. Bu nedenle bu tip çalışmalarda çoğu zaman CA terimi subiculum'u da içerir.

Anatomik olarak hipokampus vücut eksenine paralel, baş (caput hippocampi), gövde (corpus hippocampi) ve kuyruk (cauda hippocampi) olmak üzere üç parçaya ayrılır (Hayman ve ark., 1998; Kiefer ve ark., 2004; Duvernoy, 2005).

1.3. Hipokampus Histolojisi

Histolojik olarak hipokampus, paleokortikal bir oluşum olarak tanımlanmaktadır. Hipokampus bölgesinde yoğun olarak piramidal ve granüler hücreler bulunmaktadır. Hipokampus tabakasında granüler ve piramidal nöronlara ek olarak sepet hücreleri ve glia hücre gövdeleri içermektedir. Nöronların %1'ini içeren sepet hücreleri nöronlardan ayırt etmek zordur. Glia hücreleri komşu nöronlara göre daha küçük boyutlardadır. Diğer nöron hücrelerinden, yoğun cisimler ve büyük bir çekirdek içeren sitoplazma yapısı ile kolayca ayırt edilebilmektedir (Hosseini-Sharifabada ve Nyengaard, 2007).

1.3.1. Hipokampus Bölgesinin Nöral Katmanları

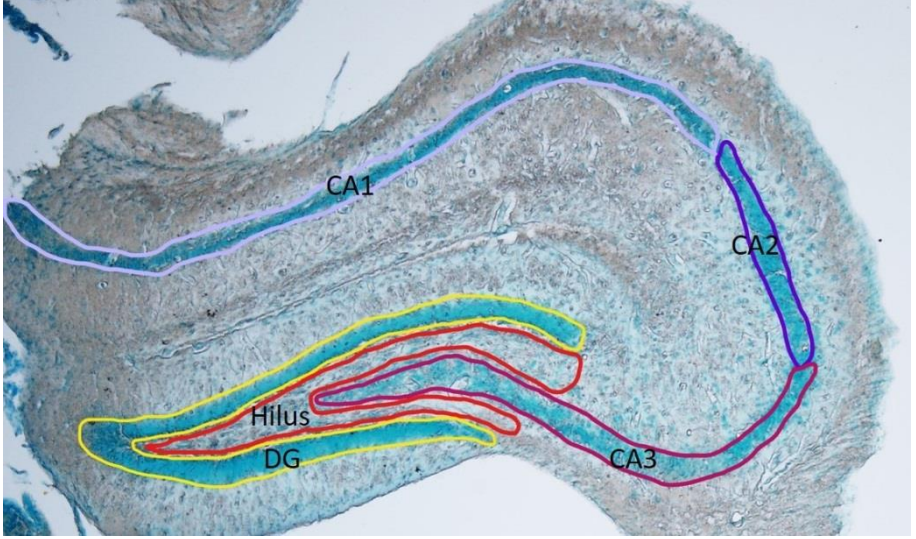
Hipokampus esas olarak granüler ve piramidal hücrelerin oluşturduğu üç primer nöron tabakasından meydana gelir (stratum poliforme, stratum pyramidale ve stratum molekulare) Bu üç tabakada bulunan hücrelerin dendrit ve aksonlarının farklı şekilde düzenlenmesiyle sekonder tabakalar ortaya çıkmıştır (stratum radiatum, stratum lakunozum) (Deremocov ve ark., 2003).

1.3.2. Hipokampus Oluşum Tabakaları

Hipokampus histolojik olarak CA ve DG olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Corno ammonis piramidal hücre içerirken, DG ise granüler hücre içermektedir.

A-Dentat Girus: Granüler hücre tabakası ve DG ana hücre tabakası olarak bilinmektedir. En küçük nöronal hücre gövdelerinden oluşmaktadır. Hipokampusta en yoğun şekilde paketlenmiş tabakadır. DG, entorhinal korteksten afferent bağlantıları alan hipokampusun bir girdi alanı olarak tanımlanır (Hosseini-Sharifabada ve Nyengaard, 2007).

B-Corno ammonis: İçerisindeki piramidal hücrelerin farklılıklarından dolayı dört bölgeye ayrılmaktadır (CA1, CA2, CA3 ve CA4) (Deremocov ve ark., 2003; Stephen ve Sternberg, 1995) (Şekil 1).



Şekil 1. Sıçan hipokampusunun panoramik görüntüsü (Toluidine blue, X2) DG: Dentat Girus, CA: Corno Ammonis

CA1 bölgesi: Hipokampusun en karmaşık ve subiculum'a en yakın olan kısmıdır. Aynı zamanda DG yakındır. Bu bölgede büyüklükleri birbirinden farklı piramidal hücrelerin bulundur. Piramidal hücrelerinin nöronal hücre gövdeleri ve çekirdekleri CA3'inkilerden daha küçüktür. Bu alandaki nöronların %10'unu internöronlardır (Stephen ve Sternberg, 1995; Hosseini-Sharifabada ve Nyengaard, 2007).

CA2 bölgesi: Supramamillar bölge ve hipotalamus'tan CA2 alanına yoğun lifler gelir ve bu alanda mossy lifleri kaybolur. Piramidal hücrelerin en yoğun olduğu alandır (Stephen ve Sternberg, 1995). CA2 bölgesinin CA3 bölgesine ait olduğu düşünülmüştür. Nedeni ise hipokampusun bu iki alanı arasındaki sınırlar geleneksel olarak boyanmış bölümlerde ayrı değildir (Hosseini-Sharifabada ve Nyengaard, 2007).

CA3 bölgesi: DG'a en yakın olan alandır. Bu alanda bulunan hücreler DG granüler hücrelerinden gelen mossy lifleri'ni alır. Bu alanda bulunan piramidal hücrelerin boyutu daha büyüktür (Stephen ve Sternberg, 1995). CA3'ün piramidal hücrelerinin nöronal hücre gövdeleri ve çekirdekleri CA1'inkilerden daha büyüktür. Üst bölgenin nöronal hücreleri, alt bölgeye (geçiş bölgesi) yakın ve subikuluma doğru sıkıca paketlenmiştir. Hilusa bitişik katmanın ucu, CA3 bölgesinin piramidal hücre katmanındaki ani bir değişiklikle tanınır. Daha az sıkı bir şekilde paketlenmiş hücre katmanına parçalanmaya başlar ve bu bölgede geniş ölçüde dağılmış hale görülür (Hosseini-Sharifabada ve Nyengaard, 2007).

CA4 bölgesi: DG'un bir parçası veya hilusu olarak adlandırılan CA4 alanı ise CA3 alanı ile DG arasında yer almaktadır. İçerdiği hücre yapısı ve bağlantı lifleri açısından CA3'ten farklı olmadığı düşünüldüğünden dolayı sınıflandırmalardan çıkarılmıştır (Stephen ve Sternberg, 1995). Fakat bazı kaynaklarda hala çalışmalara dahil edilmekte ve hücre sayımlarında tanımlanmaktadır (Keleş ve ark., 2019 (b)).

1.4. Hipokampusun Önemi

Hipokampus gelişmiş ağ yapısı ile zengin bir veri sağlayan, hücre tipleri (piramidal hücrelerin ve internöronların anatomi ve zar özellikleri) ve sinaptik plastisiteye ile en çok çalışan beyin bölgelerinden biridir. Hipokampus anatomik olarak incelendiğinde birçok bölge ile yakın ilişkisi görülebilmektedir. Bu durum insan için

önemli bir organ haline dönüşmesine neden olurken bir taraftan da fonksiyonları tanımlamayı zorlaştırır.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde, hipokampusun öğrenme, hafıza ve navigasyon üzerine etkileri olduğu görülmektedir. Özellikle deneysel çalışmalarda öğrenme ve hafıza üzerindeki rolü kanıtlanmış durumdadır (İkinci ve ark., 2013; Keleş ve ark., 2018). Hipokampusun bilinen diğer fonksiyonlarından biri de depolama ve depolanan anıları hatırlamaktır (Cutsuridis ve Wenckers, 2009). Hipokampusun bir diğer önemi ise Limbik sistemin bir parçası olmasıdır. Limbik sistem hafıza ve duygularda çok önemli rol oynarken (Hensle, 2006) bir önemli işlevi ise cinsel ve duygusal davranışların düzenlenmesidir (El-Falougy ve Benuska, 2006).

Özellikle son zamanlar artış gösteren Alzheimer ve demans gibi nörodejeneratif hastalıkların erken tanısında hipokampus çok önem arz etmektedir. Öğrenme ve hafıza merkezi olan hipokampus bölgesinin anatomik yapısı 60 yaşına kadar nispeten stabil kalmaktadır. Eğer demans ya da Alzheimer meydana gelirse, hipokampus bölgesinde atrofi gerçekleşir (Fjell ve ark., 2014). Eğer bu bölgenin önemi dikkate alınarak hastalara yaklaşırsa erken tanı için kilit organ olması kaçınılmazdır.

2. ELEKTROMANYETİK ALANIN HİPOKAMPUS HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

2.1. Kan-Beyin Bariyerine Etkileri

Hipokampus anatomik olarak bulunduğu konum neden ile iyi korunmaktadır. Özellikle kan-beyin bariyerinin olması birçok maddenin geçişi konusunda engel oluşturmaktadır. Kan-beyin bariyeri genellikle hidrofilik ve yüklü moleküller için düşük geçirgendir; bu moleküller için artan bir geçirgenlik beyne zararlıdır (Narayan ve ark., 2019). Yapılan çalışmalar incelendiğinde EMA'nın kan-beyin bariyerini geçtiğini ve hipokampusu bölgesinde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Baş ve ark., 2013; Şahin ve ark., 2015; Keleş ve ark., 2019 (a)).

2.2. Hipokampus Hücrelerinde Apoptoz

Programlanmış hücre ölümünün (apoptoz) birçok nedeni olabilir. Bu nedenlerden biride EMA maruziyeti olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada invitro yapılan bir çalışmada 900 Megahertz (MHz) EMA uygulama sonrası nöronlarda apoptoz olduğu ifade edilmiştir (Joubert ve ark., 2008). Başka bir grup araştırmanın çalışmasında ise özellikle hipokampusun nöronlardan zengin olan CA1, CA3 ve DG bölgelerinde apoptoz görüldüğü belirtilmiştir (Maskey ve ark., 2010). Özellikle apoptozun belirteci olarak DNA hasarları kontrol edilmektedir. Yapılan bir çalışmada EMA'nın tek sarmallı DNA kırılmalarını tetikleyebildiğini göstermiştir (Lai ve Singh 1995). Bu durumda EMA'nın nöron hücrelerin DNA'sına zarar vererek hücreyi apoptozla götürdüğü düşüncesine yol açmaktadır.

2.3. Hipokampus Hücre Sayılarındaki Değişimler

Elektromanyetik alanın hipokampus bölgesindeki hücre sayısı üzerine etkileri konusunda birçok çalışma olduğu gözlenmiştir. Çalışmalar incelendiğinde, prenatal veya postnatal dönemde uygulamaları, uygulanan zaman, uygulanan miktar gibi birçok farklılıklar olduğu görülmüştür. Biz burada 900MHz EMA etkileri ele aldık.

Prenatal dönemde uygulanan 900 MHz EMA'nın hipokampus CA bölgesinde piramidal hücrelerde azalma olduğunu ifade edilmektedir (Bas ve ark., 2009 (a); Baş ve ark., 2013). Özellikle prenatal dönemde gelişiminin büyük bir kısmını tamamlayan piramidal hücrelerinin hücre sayında azalmanın tespit edilmesi düşündürücüdür. Yapılan bu çalışmalar prenatal dönemde uygulanan EMA'nın hücrelerin gelişimini durduğunu ya da gelişmeye başlamasına engel olduğunu düşünmemize neden olmaktadır.

Postnatal çalışmalar incelendiğinde uygulanan 900MHz EMA sonrası hipokampusun CA bölgesinde piramidal hücrelerde azalma olduğu belirtirmiştir (Bas ve ark., 2009 (b); Şahin ve ark., 2015). Bu durum sadece prenatal dönemde değil aynı zamanda postnatal dönemde de EMA'nın hipokampus hücreleri üzerinde olumsuz etkileri olduğunu düşündürmektedir. Özellikle EMA'nın nöron hücrelerinin DNA'larına zarar vererek apoptoza neden olduğu kanısını doğrulamaktadır (Lai ve Singh 1995; Maskey ve ark., 2010)

Fakat başka bir çalışmada ise postnatal dönemde 900MHz EMA uygulaması sonrasında hipokampusun CA bölgesinde piramidal hücrelerde ve DG granüler hücre sayılarında artış olduğu ifade

edilmiştir (Keleş ve ark., 2019 (a)). Hücre artışında meydana gelen durumun olumlu mu yoksa olumsuz mu olduğu konusunda herhangi bir kanıt sunulmamıştır (Keleş ve ark., 2019 (a)).

SONUÇ

Hipokampus, uzun ekseni beynin dorsal ve septal (medial) bölgesinden başlayıp, ventral ve temporal (lateral) bölgelerinde yer alan bir organımızdır. Embriyolojik olarak prenatal dönemde başlayıp, postnatal dönemde gelişimi tamamlamaktadır. Histolojik olarak farklı bölgelerinin bulunduğu ve bu farklılıklar beraberinde farklı hücre yapılarının olmasına neden olmuştur.

İnsan için önemli bir organ olan hipokampusun hücreleri üzerinde yapılan incelemede, EMA'nın kan-beyin bariyerini geçtiği ve hipokampus bölgesindeki hücrelerde farklılıklara neden olduğu görülmektedir. Özellikle teknolojinin bu derece ilerlediği, salgınlar ve hastalıklar sonucu kullanımın daha da arttığı bu dönemlerde, EMA'nın etkileri göz önüne alınarak dikkatli kullanımın olması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca bu bölgenin Alzheimer ve demans gibi nörodejeneratif hastalıklardaki rolü düşünülürse, hipokampusun zarar görmesi bu hastalıkları tetikleyebilir mi sorusunu akla getirmektedir.

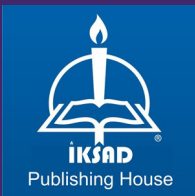
KAYNAKÇA

- Amaral, D.G., Witter, M.P. 1989. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*, 31, 571-591.
- Aslan, A., İkinci, A., Baş, O., Sönmez, O.F., Kaya, H., Odacı, E. 2017. Long-term exposure to a continuous 900 MHz electromagnetic field disrupts cerebellar morphology in young adult male rats. *Biotech Histochem*, 16, 1-7.
- Atalay, Y., Gunes, N., Guner, M.D., Akpolat, V., Celik, M.S., Guner, R. 2015. Pentoxifylline and electromagnetic field improved bone fracture healing in rats. *Drug Des Devel Ther.* (Drug design, development and therapy), 9, 5195-201.
- Bas, O., Odacı, E., Mollaoglu, H., Uçok, K., Kaplan, S. 2009(a). Chronic prenatal exposure to the 900 megahertz electromagnetic field induces pyramidal cell loss in the hippocampus of newborn rats. *Toxicol Ind Health*, 25(6), 377-84.
- Bas, O., Odacı, E., Kaplan, S., Acer, N., Uçok, K., Colakoglu, S. 2009 (b). 900 MHz electromagnetic field exposure affects qualitative and quantitative features of hippocampal pyramidal cells in the adult female rat. *Brain Res*, 10, 1265:178-85.
- Baş, O., Sönmez, F.O., Aslan, A., İkinci, A., Hancı, H., Yıldırım, M., Kaya, H., Akça, M., Odacı, E. 2013. Pyramidal cell loss in the cornu ammonis of 32-day-old female rats following exposure to a 900 Megahertz electromagnetic field during prenatal days 13-21, *Neuroquantology*, 4, 591-599.
- Cutsuridis, V., Wennekens, T. 2009. Hippocampus, microcircuits and associative memory. *Neural Networks*, 22, 1120-8.
- Boyette, M.Y., Herrera-Soto, J.A. 2012. Treatment of delayed and nonunited fractures and osteotomies with pulsed electromagnetic field in children and adolescents. *Orthopedics*, 35(7):e1051-5.
- Duvernoy, H.M. 2005. The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI. 3rd ed. Verlag S, Heidelberg B, New York, 147, e1051-5.

- Dremencov, E., Gur, E., Lerer, B., Newman, M.E. 2003. Effects of chronic antidepressants and electroconvulsive shock on serotonergic neurotransmission in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27, 729-39.
- El-Falougy, H., Benuska, J. 2006. History, anatomical nomenclature, comparative anatomy and functions of the hippocampal formation. *Bratisl Lek Listy*, 107, 103-6.
- Fjell, A.M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A.M.B., Walhovd, K.B. 2014. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in Neurobiology*, 117, 20-40.
- Hayman, L.A., Fuller, G.N., Cavazos, J.E., Pflieger, M.J., Meyers, C.A., Jackson, E.F. 1998. The hippocampus: normal anatomy and pathology. *AJR Am J Roentgenol*, 171, 1139-46.
- Hensle, J.G. 2006. Serotonergic modulation of the limbic system. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30, 203-214
- Hosseini-Sharifabada, M., Nyengaard, J.R. 2007. Design-based estimation of neuronal number and individual neuronal volume in the rat hippocampus. *Journal of Neuroscience Methods*, 162, 2.
- İkinci, A., Odacı, E., Yıldırım, M., Kaya, H., Akça, M., Hancı, H., Aslan, A., Sönmez, F.O., Baş, O. 2013. The effects of prenatal exposure to a 900 Megahertz electromagnetic field on hippocampus morphology and learning behavior in rat pups. *Neuroquantology*, 4, 582-590.
- Joubert, V., Bourthoumieu, S., Leveque, P., Yardin, C. 2008. Apoptosis is induced by radiofrequency fields through the caspase-independent mitochondrial pathway in cortical neurons. *Radiat Res*, 169, 38-45.
- Keleş, A.İ., Yıldırım, M., Gedikli, Ö., Çolakoğlu, S., Kaya, H., Baş, O., Sönmez, O.F., Odacı, E. 2018. The effects of a continuous 1-h a day 900-MHz electromagnetic field applied throughout early and mid-adolescence on hippocampus morphology and learning behavior in late adolescent male rats, *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 94, 46-53.

- Keleş, A.İ., Sapmaz, T., Erol, H.S., Süt, B.B., Keleş, G., Odacı, E., Polat, S., Halıcı, M.B. 2019 (a). The Effect of 900-Megahertz Electromagnetic Field Exposure in the First and Middle Adolescent Period on the Spleen in Male Rats: A Biochemical and Histopathological Study. *Duzce Medical Journal*, 21, 192-196.
- Keleş, A.İ., Nyengaard, J.R., Odacı, E. 2019 (b). Changes in pyramidal and granular neuron numbers in the rat hippocampus 7 days after exposure to a continuous 900-MHz electromagnetic field during early and mid-adolescence. *J Chem Neuroanat*, 26, 101:101681.
- Kiefer, C., Slotboom, J., Buri, C., Gralla, J., Remonda, L., Dierks, T., Strik, W.K., Schroth, G., Kalus, P. 2004. Differentiating hippocampal subregions by means of quantitative magnetization transfer and relaxometry: preliminary results. *Neuroimage*, 23, 1093-1099.
- Konrad, C., Ukas, T., Nebel, C., Arolt, V., Toga, A.W., Narr, K.L. 2009. Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images-An overview of current segmentation protocols. *NeuroImage*, 47, 1185-1195.
- Lai, J., Zhang, Y., Zhang, J., Liu, X., Ruan, G., Chaugai, S., Tang, J., Wang, H., Chen, C., Wang, D.W. 2016. Effects of 100- μ T extremely low frequency electromagnetic fields exposure on hematograms and blood chemistry in rats, *Journal of Radiation Research*, 57, 16-24.
- Lai, H., Singh, N.P. 1995. Acute low-intensity microwave exposure increases DNA single-strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics*, 16, 207-210.
- Lagali, P.S., Corcoran, C.P., Picketts, D.J. 2010. Hippocampus development and function: role of epigenetic factors and implications for cognitive disease. *Clin Genet*, 78, 321-33.
- Leker, R.R., Shohami, E. 2002. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev*, 39, 55-73.
- Maskey, D., Kim, M., Aryal, B., Pradhan, J., Choi, I.Y., Park, K.S., Son, T., Hong, S.Y., Kim, S.B., Kim, H.G., Kim, M.J. 2010. Effect of 835 MHz

- radiofrequency radiation exposure on calcium binding proteins in the hippocampus of the mouse brain. *Brain Res*, 1313, 232–241.
- Narayanan, S.N., Jetti, R., Kesari, K.K., Kumar, R.S., Nayak, S.B., Bhat, P. G. 2019. Radiofrequency electromagnetic radiation-induced behavioral changes and their possible basis. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 30693–30710.
- Rice, D., Barone, S. Jr. 2000. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*, 3, 511-33.
- Stephen, S., Sternberg, M.D. 1995. *Histology for pathologists*. 2nd edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia-New York, chapter 11, pp 248.
- Singh, A.M., Kaur, R. 2014. Electromagnetic fields: biological implications on various life forms. *Int J Bioassays*, 3, 2030-2040.
- Teimori, F., Khaki, A.A., Rajabzadeh, A., Roshangar, L. 2016. The effects of 30 mT electromagnetic fields on hippocampus cells of rats. *Surg Neurol Int*, 7, 70.
- Zhou, J., Ma, X.N., Gao, Y.H., Yan, J.L., Shi, W.G., Xian, C.J., Chen, K.M. 2016. Sinusoidal electromagnetic fields promote bone formation and inhibit bone resorption in rat femoral tissues in vitro. *Electromagn Biol Med*, 35, 75-83.



ISBN: 978-625-7279-85-7