SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR VE PRATİK BİLGİLER I

EDİTÖRLER
Prof. Dr. Yusuf UZUN
Doç. Dr. Abdullah DALAR
Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL

İKSAD
Publishing House

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR VE PRATİK BİLGİLER I

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Yusuf UZUN
Doç. Dr. Abdullah DALAR
Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL

YAZARLAR

Prof. Dr. Abdulaziz GÜL
Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN
Prof. Dr. Yusuf UZUN
Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN
Doç. Dr. Abdullah DALAR
Doç. Dr. Gülhan BORA
Doç. Dr. Harun ARSLAN
Doç. Dr. Şeyda ÇAVUŞOĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL
Dr. Öğr. Üyesi İsmail ACAR
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Emre AKÇAY
Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer MÜKEMRE
Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL
Dr. Öğr. Üyesi Yüksel AKKAYA
Uzm. Dr. Fatma GÜNBEY
Uzm. Dr. Feray Ferda ŞENOL
Uzm. Dr. Özlem AYTAÇ
Uzm. Dr. Nesrin ÇAĞLAYAN DUMAN
Dr. Saadet PİLTEN GÜZEL
Arş. Gör. Fatih DÖNMEZ
Uzm. Fzt. Hakan AYDIN
Uzm. Laleş GÜZEL GEZİCİ

İKSAD
Publishing House

Copyright © 2022 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 – 2022©

ISBN: 978-625-6955-28-8
Cover Design: İbrahim KAYA
December / 2022
Ankara / Türkiye
Size = 16x24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN
ÖNSÖZ
Prof. Dr. Yusuf UZUN
Doç. Dr. Abdullah DALAR
Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL…….....1

BÖLÜM 1
ACİL SERVİSE BENZER SEMPTOMLARLA BAŞVURAN HASTALARIN COVID-19 VE İNFLUENZA SIKLIĞI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ
Uzm. Dr. Özlem AYTAÇ
Uzm. Dr. Feray Ferda ŞENOL…….....3

BÖLÜM 2
COVID-19 HASTALIĞINDA BAKILAN BİYOKİMYA PARAMETRELERİ
Dr. Saadet PİLTEN GÜZEL……..…….17

BÖLÜM 3
HASTANEDE İLAÇ YÖNETİMİ VE İLAÇ GÜVENLİĞİ
Uzm. Dr. Nesrin ÇAĞLAYAN DUMAN.....53

BÖLÜM 4
YOĞUN BAKIM HASTALARININ ENDOTRAKEAL ASPİRAT ÖRNEKLERİNDE ÜREYEN CANDİDAL ETKENLER VE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI
Uzm. Dr. Feray Ferda ŞENOL
Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN
Uzm. Dr. Özlem AYTAÇ
Uzm. Dr. Fatma GÜNBEY
Dr. Öğr. Üyesi Yüksel AKKAYA.....79

BÖLÜM 5
LAKTASYONUN FİZYOLOJİSİ, ANNE SÜTÜNÜN ANNEYE VE BEBEĞE FAYDALARI
Prof. Dr. Abdulaziz GÜL.....99

BÖLÜM 6
UYUŞTURUCU BAĞIMLILIĞI OLAN ALKOLİK OLMAYAN BİR HASTADA MARCHIAFAVA-BIGNAMI HASTALIĞI
Doç. Dr. Harun ARSLAN.....113

BÖLÜM 7
MİKROBİYOTA: YENİ BİR DÜNYA
Dr. Öğr. Üyesi Yüksel AKKAYA……....123

BÖLÜM 8
BRUSELLA SEROPREVALANSI
Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL
Doç. Dr. Gülhan BORA
Uzm. Laleş GÜZEL GEZİCİ……....157

BÖLÜM 9
ROMATOİD ARTRİT ÖN TANILI HASTALARIN EKLEM SİNOVYAL SIVISININ MİKROBİYOLOJİK AÇIDAN İNCELENMESİ
Uzm. Fzt. Hakan AYDIN
Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL
Doç. Dr. Gülhan BORA.....185

BÖLÜM 10
VAN İLİNDE TEDAVİ AMACIYLA KULLANILAN MAKROMANTARLARIN BİYOLOJİK AKTİVİTE VE FENOLİK KOMPOZİSYONU
Prof. Dr. Yusuf UZUN
Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer MÜKEMRE
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Emre AKÇAY
Dr. Öğr. Üyesi İsmail ACAR
Doç. Dr. Abdullah DALAR
Doç. Dr. Şeyda ÇAVUŞOĞLU.....211

BÖLÜM 11
DİYABET VE TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR
Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL
Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN
Arş. Gör. Fatih DÖNMEZ.....247

BÖLÜM 12
DİYABET TEDAVİSİNE BİTKİSEL YAKLAŞIM
Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL
Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN
Araş. Gör. Fatih DÖNMEZ…….....265

ÖN SÖZ

Modern Dünya'da insanoğlunun yaşam kalitesini olumsuz etkileyen konuların başında yaygın hastalıklar gelmektedir. Yaygın hastalıklardan korunma ve tedavi yöntemleri üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların amacı, toplum sağlığını korumak ve farkındalığı artırarak ölümleri azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaya yöneliktir. Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar ve Pratik Bilgiler I kitabı toplum sağlığını etkileyen farklı disiplinlerden güncel konuları ve pratik bilgileri içermektedir. Bu bağlamda, COVİD-19, diyabet, alternatif tıp, romatoid artirid, akılcı ilaç kullanımı, brusella prevelansı, mikrobiyota, laktasyon gibi toplum sağlığını etkileyen önemli güncel konuları kapsamaktadır. Kitabın hazırlanmasında emeği geçen bilim insanlarına ve İKSAD Yayınevi'ne teşekkür ederiz. Aralık 2022

Prof. Dr. Yusuf UZUN

Doç. Dr. Abdullah DALAR

Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL

BÖLÜM 1

ACİL SERVİSE BENZER SEMPTOMLARLA BAŞVURAN HASTALARIN COVID-19 VE İNFLUENZA SIKLIĞI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Özlem AYTAÇ[1]

Uzm. Dr. Feray Ferda ŞENOL[2]

[1] Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Bölümü, Elazığ, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-3305-6284, ozlemozlem5@hotmail.com

[2] Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Bölümü, Elazığ, Türkiye, https://orcid.org/0000-0003-4705-5757, drferdasenol@yahoo.com

1. GİRİŞ

Solunum yolu hastalığına neden olan yeni bir koronavirüs, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Vuhan kentinde görülmüş ve birkaç ay içinde küresel bir salgın haline gelmiştir (Ren ve ark., 2020). Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan bu virüs, solunum yoluyla bulaşmaktadır ve pnömoniye neden olabilir (Chen ve ark., 2020). Koronoviruslar Coronaviruses (CoVs) Coronaviridae ailesine (Coronavirinae alt ailesi) ait olup taç benzeri sivri uçlar dış yüzeylerinde (Latince: Corona=Taç) olduğundan Koronavirus olarak isimlendirilirler. Coronaviridae ailesinin Orthocoronavirinae alt ailesinde yer alırlar. Tek sarmallı, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Genetik ve antijenik özelliklerine göre alfa, beta, gamma ve delta-coronavirus olmak üzere dört gruba ayrılır. SARSCoV2 beta grubunda yer almaktadır (Rabi ve ark., 2020; Şenyiğit, 2021).

Orthomyxoviridae ailesinin bir üyesi olan influenza virüsü, A, B, C olmak üzere insanda enfeksiyon yapan 3 tipi vardır. Salgınlara yol açan A ve B olup, C ise sporodik hastalıklara neden olur. İnfluenza A yüksek varyasyonu nedeniyle daha ciddi bir kliniğe neden olur ve daha yaygındır (Treanor, 2015)

Grip virüsü, doğrudan temas (insandan insana bulaşma) ve havadaki damlacıklar yoluyla bulaşma dahil olmak üzere COVID-19 ile benzer bulaşma özelliklerine sahiptir (Zhang ve ark., 2020; Jiang ve ark., 2020). COVID-19 ve influenza (grip) solunum yolu ile bulaşan hastalıklardır. Her iki solunum yolu virüs enfeksiyonunun şiddeti

kısmen konakçı faktörlerine bağlıdır. Yaşlılar ve altta yatan hastalığı olanlar, ciddi bir hastalık seyri için daha yüksek riske sahiptir ve daha sık hastaneye kaldırılır (Beumer ve ark., 2019; Zhou ve ark., 2020). Ateş, şiddetli kas ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı, artmış balgam üretimi, nefes darlığı, koku kaybı ve baş ağrısı COVID-19 tanısı alan bireylerde sık görülen klinik bulgulardır (Guan ve ark., 2019). İnfluenza virüs enfeksiyonları da yüksek ateş, halsizlik, öksürük, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomlarla başlayıp, toplumda salgınlara yol açıp öldürücü seyredebilmektedir (Zhang ve ark., 2020).

Diğer solunum yolu patojenleri ile COVID-19 ko-enfeksiyonlarının meydana gelmesi, COVID-19'un tanısını, tedavisini ve prognozunu zorlaştırabilir. Ayrıca bu koenfeksiyonlar hastalık semptomunu ve ölüm oranını artırabilir. Bu sebeplerden dolayı endişe kaynağı da olmaktadır (Zoran ve ark., 2020).

2. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Mayıs 2022 ayı içerisinde Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Acil servise ateş, şiddetli kas ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi influenza ile benzer semptomlarla başvuran, COVID-19 enfeksiyonu düşündüren hastalardan 250’sinden elde edilen kombine nazal ve faringeal sürüntülerden influenza A ve B varlığı, hızlı tanı kiti Humasis, ınfluenza A/B Antigen Test kiti (Kore) ile çalışıldı. Aynı hastalardan kombine nazal ve faringeal sürüntüler elde edilip, DS CORONEX COVID-19 Multiplex Real Time-qPCR Test Kiti (DS CORONEX, Türkiye) kullanılarak SARS-CoV-2 ters transkripsiyon-

polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi de çalışıldı. Hastaların demografik özellikleri hastanemiz otomasyon biriminden alındı.

2.1. Örneklerin elde edilmesi

Hem COVID-19 PCR testi için hem de influenza hızlı antijen testi için, öğürtü refleksinin orofarenks duvarlarından ve tonsiller üzerinden örnek alınırken oluşması hedef bölgeden örneğin alındığını gösterir. Eküvyon ile nazofarengeal örnek alınırken ise, hastadan gözyaşı gelene kadar burun boşluğuna derinlemesine sokularak rotasyonla burun mukozasından örnek alınması önerilir (Tang ve ark., 2020).

2.2. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)

SARS-CoV-2 virüsüne ait nükleik asit varlığının, RT-PCR yöntemi ile hastadan alınan örnekte araştırılması prensibine dayanan moleküler bir tanı yöntemidir. Hastadan alınan solunum yolu örneklerinde (orofarenks ve nazofarenks sürüntüsü, balgam, bronkoalveolar lavaj), nükleotid dizilimi bilinen ve virüsün genomunda yer alan farklı bölgelerin saptanarak çoğaltılması hedeflenir. COVID-19 enfeksiyonlarının taranmasında, doğrulanmasında, standardizasyonunun ve lojistiğinin görece kolay olmasından dolayı, birtakım kısıtlılıklara sahip olsa da RT-PCR rutin yöntem haline gelmiştir. Viral genomun değişik segmentleri RT-PCR için hedeflenmiştir. Çoğu zaman spike (S) ve nükleokapsid (N) genleri ve yapısal olmayan RdRp ve ORF 1a/b genleri, stabil, korunmuş, bölgeler olmaları ve diğer viral genomlarla çok nadir çapraz reaksiyon göstermeleri nedeni ile hedef olarak seçilirler. Taq polimeraz enzimi,

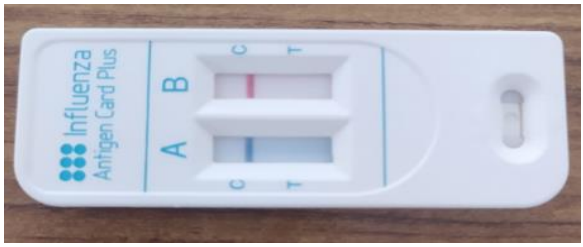
özel tasarlanmış primer dizileri, kopyalanan genetik materyale bağlanma özelliğine sahip boyalar ve uygun tampon çözeltileri bu amaçla kullanılmaktadır. Viral nükleik asitin hastadan alınan örnekte bulunması durumunda, bu nükleik asidin çok sayıda kopyası elde edilmekte, eş zamanlı olarak floresan boya veya problar yardımıyla belirlenebilmektedir (Corman ve ark., 2020; Togay ve Yılmaz, 2020; Udugama ve ark., 2020).

2.3. Hızlı antijen tanı testleri

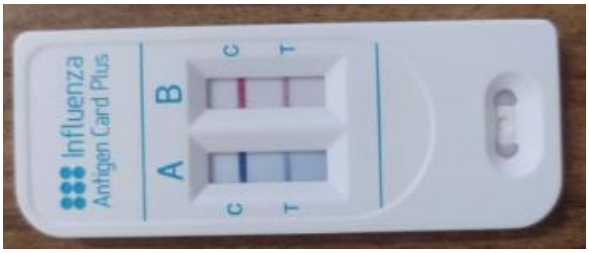
Hızlı ve kolay olması nedeniyle, hızlı antijen tanı testleri influenza virüs enfeksiyonlarının tanısında kullanılmaktadır. Ancak tanıyı kesinleştirmek amacıyla, negatif sonuçlarda risk grubundaki şüpheli olgularda RT PCR veya hücre kültürü gibi altın standart test yöntemleriyle çalışılması gerekmektedir. Hızlı tanı testleri viral antijenlerin immünolojik olarak solunum sekresyonlarında tespit edilmesi prensibi ile çalışırlar. Dakikalar içinde hızlı influenza antijen testlerinin sonuç vermeleri önemli bir avantajdır. Ancak bu testler influenza A'nın alt tipleri hakkında bir fikir vermese de, influenza A ve influenza B arasında ayırım yapabilirler. Hızlı influenza testlerinin, yapılan çalışmalarda influenza A' nın tespitinde influenza B' den daha hassas olduğu bildirilmiştir (Ghebremedhin ve ark.,2009; Chartrand ve ark.,2012).

Hızlı antijen testi için hastalardan nazofarengeal sürüntü, sürüntü çubuğu ile alınıp, sürüntü çubuğu reaksiyon tüpünün içinde 10 saniye karıştırıldı. Sonra test stribi üzerine altı damla numune alınarak eklendi. Sekiz dakika beklenerek okundu. Testin pozitif olarak kabul edilmesi

için, strip üzerindeki kontrol çizgisinin altında bir çizgi daha oluşması gerekir. Çalışmamızda kullandığımız negatif ve pozitif kontroller görselde eklenmiştir (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1: İnfluenza A/B Antigen Test kiti: Negatif Kontrol



Şekil 2: İnfluenza A/B Antigen Test kiti: Pozitif Kontrol.

3. BULGULAR

Mayıs 2022 ayı içerisinde ınfluenza antijeni çalıştığımız toplam 250 hastada hızlı ınfluenza antijeni testi ve COVID PCR testi çalışıldı. Hızlı ınfluenza antijeni testi çalıştığımız hastaların hiçbirinde pozitiflik saptanmadı. COVID PCR testi ise, hastaların 100 (%40)'ünde pozitif tespit edildi. Hem COVID PCR testi hem de ınfluenza antijen testi pozitif hasta tespit edilmedi. COVID PCR testi pozitif hastaların 36'sı erkek hasta ve yaş ortalaması 47,1 iken, 48'i kadın hasta ve yaş ortalaması 45,8 olarak tespit edildi.

4.TARTIŞMA

COVID-19'u güvenilir bir şekilde diğer viral solunum yolu infeksiyonlarından ayırabilen spesifik bir klinik özellik bulunmamaktadır. Şüpheli vakalarda diğer viral etkenler için hızlı antijen testi ve/veya multipleks PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) kullanılmalıdır. Eş zamanlı olarak COVID-19'un diğer solunum sistemi hastalıklarıyla birlikte görülebileceği de dikkate alınmalıdır. Laboratuvar tanısı ve tedavi süreci oldukça farklı olan COVID-19 ve influenzanın klinik semptomları ve radyolojik tanısı kolayca karışabilmektedir. COVID-19 ve influenzada ayırıcı tanı, ancak mikrobiyolojik testlerle mümkündür. Sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda, solunum yolu şikayetleri olanlar için SARS-COV-2 ve influenza virüslerini saptamaya yönelik tek seferde alınan örneklerde testlerin yapılabiliyor olması oldukça önemlidir. Ancak bu amaçla kullanımda olan multiplex PCR kitlerinin maliyeti oldukça yüksektir (Zoran ve ark., 2020). Hızlı antijen testlerinin ise, tecrübe gerektirmemesi, kolay uygulanabilir olması, kısa sürede sonuç vermesi, uygun fiyatlı olması gibi avantajları bulunmakla birlikte, duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle negatif saptanan sonuçların doğrulanması gerekmektedir (Allen ve ark.,2018; Anonim, 2020). Ancak pozitif sonuçlar anlamlıdır ve antiviral tedaviye hızlı bir şekilde başlanabilmesi ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi gibi önemli katkıları bulunmaktadır. Yüksek morbidite ve mortalitesi olan influenza virüsünün erken tanısı özellikle yüksek riskli hastalarda epidemiyolojik verilerin hızlı elde edilebilmesi ve tedavide gereksiz

antibiyotik kullanımının engellenmesi için çok önemlidir (Poon ve ark., 2009).

COVID-19 ve influenzada benzer semptomlar olabilmekle birlikte, klinik görünümündeki farklılıklar, büyük ölçüde, her bir virüs için giriş reseptörlerinin patofizyolojik dağılımı ile açıklanabilir. İnsan influenza A virüsü, sialik asit bağlı glikoproteinler yoluyla alfa 2,6-bağlı hücre reseptörlerine bağlanır, SARS-CoV-2 ise anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) proteini, fonksiyonel reseptörüdür ve SARS-CoV-2'nin ekspresyonu ve aktivitesine doğrudan aracılık edecektir. İnfluenza A reseptörleri, alveoller hariç, solunum yolunda özellikle nazofarenks, trakeadan bronşlara kadar eksprese edilmiştir (Kumlin ve ark., 2008). Baskın üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri (boğaz ağrısı, hapşırma, balgam üretimi, pulmoner oskültasyonda ronkus) ile influenza enfeksiyonunun kısa kuluçka süresi reseptörlerin bu dağılımı ile açıklanmaktadır. SARS-CoV-2'nin fonksiyonel reseptörü ACE 2 ise nazofaringeal hücrelerin yüzeyinde zayıf olarak bulunurken, akciğer alveolar epitel hücrelerinde, ince bağırsak epitel hücrelerinde ve endotel hücrelerinde (merkezi sinir sistemi dahil) yüksek oranda eksprese edilir, (Hamming ve ark., 2004). SARS-CoV-2 enfeksiyonunda reseptör dağılımı daha uzun bir kuluçka süresini ve COVID 19 hastalarında gözlenen nefes darlığı, kuru öksürük, ishal ve pulmoner oskültasyonda bilateral çatırdama sesi semptomlarını tetikler, ama aynı zamanda yeni koku ve tat kaybı gibi nörolojik semptomlar da olabilmektedir (Xu ve ark., 2020).

İnfluenza benzeri hastalık vakalarından alınan örneklerde 2018-2019 influenza sezonunda ülkemiz verilerine bakıldığında %27,0 olarak influenza pozitif saptanmıştı. Bu pozitif sonuçların %83,9' unu influenza A (H3N2) virüsü, %9,1'ini influenza A (H1N1) virüsü, %6,4 'ünü ise influenza B virüsü oluşturmuştur (Anonim, 2019).

Yapılan bir çalışmada Humasis kiti ile İnfluenza A için duyarlılık %80,99 olarak bulunmuş ve CDC'nin kriterlerini karşılamıştır ancak İnfluenza B için duyarlılık %68,66 olarak tespit edilmiş olup kriterlerin altında kalmıştır (Altaş ve ark, 2020).

Çalışmalarda COVID-19 vakalarında influenza koenfeksiyonu oranları %0-5 (Kim ve ark.,2020; Cuadrado-Payán ve ark., 2020; Ding ve ark.,2020; Wu ve ark.,2020; Arentz ve ark.,2020; Lansbury ve ark.,2020) arasında değişmektedir. Ancak, bizim çalışmamızda COVID-19 vakalarında influenza koenfeksiyonu ya da tek başına influenza enfeksiyonu tespit edilememiştir. Bu durumun COVID-19'u önlemeye yönelik önlemlerin, grip bulaşmasını da engellemesi ayrıca influenzanın ülkemizde en sık görüldüğü zaman dilimi olan Kasım-Mart tarih aralığının bitiminde çalışmayı yapmış olmamızdan kaynaklandığı düşünülmüştür.

5. SONUÇ

Çalışmamızda COVID-19 pozitif hastalarda koenfeksiyon olarak ya da tek başına influenza pozitifliği tespit edilememiştir. Bu duruma COVID-19'dan korunma amaçlı alınan önlemler sonucunda influenzadanda korunulduğu ayrıca influenzanın ülkemizde sık

görüldüğü aylar dışında çalışmayı yapmış olmamızın neden olduğu düşünülmüştür. Ancak yine de yapılan diğer çalışmalar ışığında COVID-19 hastalığı ile klinik semptomları benzer olduğundan özellikle ülkemizde influenzanın sık görüldüğü Ekim ve Mart ayları arasında COVID-19 benzeri klinikle başvuran hastalarda imkanlar dahilinde influenza hızlı antijen testi yapılmasının epidemiyolojik ve tedaviyi yönlerdirme açısından önemli olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Allen, A. J., O'Leary, R. A., Davis, S., et al. (2018). Cost implications for the NHS of using the Alere™ i Influenza A & B near patient test with nasal swabs. *Diagnostic and Prognostic Research* 2 (1): 1-8

Altaş, A. B., Coşgun, Y., Bayrakdar, F., Korukluoğlu, G., Kılıç, S. (2020). İnfluenza Tanısında Kullanlılan Hızlı Tanı Kitlerinin RT-PCR yöntemi ile Karşılaştırılması, *J Biotechnol and Strategic Health Res* 4 (3): 277-282

Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F.X., Chong, M., et al.(2020). Characteristics and outcomes of 21 critically Ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 323: 1612-1614

Beumer, M. C., Koch, R. M., van Beuningen, D., OudeLashof, A. M., van de Veerdonk, F. L., Kolwijck, E., et al (2019) Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. *J Crit Care* 50: 59–65

Anonim (2020). Centers for Disease Control and Prevention. Rapid diagnostic testing for influenza: information for clinical laboratory directors. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm, (Erişim tarihi 20.11.2022)

Chartrand, C., Leeflang, M. M. G., Minion, J., Brewer, T., Pai, M. (2012). Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: A meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 156 (7): 500-511

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 395 (10223): 507-513

Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., et al. (2020). Detection of 2019 -nCoV by RT-PCR. *Euro Surveill* 25 (3): 2000045

Cuadrado-Payán, E., Montagud-Marrahi, E., Torres-Elorza, M., Bodro, M., Blasco, M., Poch, E., et al. (2020) SARS-CoV-2 and influenza virus coinfection. *Lancet* 395 (10236): e84

Ding, Q., Lu, P., Fan, Y., Xia, Y., Liu, M. (2020). The clinical characteristics of pneumonia patients coinfected with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, *China. J Med Virol* 92: 1549-1555

Ghebremedhin, B., Engelmann, I., König, W., König, B. (2009). Comparison of the performance of the rapid antigen detection actim Influenza A&B test and RT-PCR in different respiratory specimens. *Journal of Medical Microbiology* 58 (3): 365-70

Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., et al., (2020). Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 382 (18): 1708-1720

Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M., Lely, A., Navis, G., van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology* 203: 631–637

Jiang, C., Yao, X., Zhao, Y., et al. (2020). Comparative review of respiratory diseases caused by coronaviruses and influenza A viruses during epidemic season. *Microbes Infect* 22 (6): 236–244

Kim, D., Quinn, J., Pinsky, B., Shah, N. H., Brown, I. (2020). Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* 323: 2085-2086

Kumlin, U.; Olofsson, S., Dimock, K., Arnberg, N. Sialic acid tissue distribution and influenza virus tropism. *Influenza Other Respir Viruses* 2 (5): 147–154

Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 81: 266-75

Poon, L. L. M., Chan, K. H., Smith, G. J. et al., (2009). Molecular detection of a novel human influenza (H1N1) of pandemic potential by conventional and realtime quantitative RT-PCR assays. *Clin Chem* 55: 1555-1558

Rabi, F. A., Al Zoubi, M. S., Kasasbeh, G.A. et al., (2020). SARS-CoV2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens* 9: 231

Ren, L. L., Wang, Y. M, Wu, Z. Q. et al., (2020). Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J* 133 (9): 1015-1024

Anonim (2019). Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2018-2019 Haftalık İnfluenza Raporları https://grip.gov.tr/tr/haftalik- influenza-raporu, (Erişim tarihi: 09.10.2022)

Şenyiğit, A. (2021). COVID-19 Pandemisi. Klinik, Tanı, Tedavi ve Korunma. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J* 48: 176-186

Tang, Y. W., Schmitz, J. E., Persing, D. H., Stratton, C.W. (2020). The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges. *Journal of clinical microbiology* 58 (6): e00512-20

Togay, A., Yılmaz, N. (2020). SARS-CoV-2'nin Laboratuvar Tanısı. *Tepecik Egit. Arast. Hast. Dergisi* 30: 70-75

Treanor, J. J. (2015). Influenza (Including Avian Influenza and Swine). In: Bennett, J.E., Dolin, R., Blaser, M.J., eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier

Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., et al., (2020). Diagnosing COVID-19: The disease and tools for detection. *ACS Nano* 14(4): 3822-3835

Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S. et al., (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 180: 934-943

Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science* 12 (1): 1-5

Zhang, N., Wang, L., Deng, X. et al., (2020). Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol* 92 (4): 408-417

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z. et al., (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395 (10229): 1054–1062

Zoran, M. A., Savastru, R. S., Savastru, D. M., Tautan, M. N. (2020). Assessing the relationship between surface levels of PM2.5 and PM10 particulate matter impact on COVID-19 in Milan. *Italy. Sci Total Environ* 738: 139825

BÖLÜM 2

COVID-19 HASTALIĞINDA BAKILAN BİYOKİMYA PARAMETRELERİ

Dr. Saadet PİLTEN GÜZEL[1]

[1] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye, Biyokimya ve Klinik Biyokimya, https://orcid.org/0000-0002-6637-5206, saadetpilten@gmail.com

1. GİRİŞ

Bu çalışmada COVID-19 salgın hastalığı süresince Biyokimya Laboratuvarlarında ilgili hekimlerin isteği doğrultusunda yapılan biyokimya testleri mercek altına alınmıştır. Biyokimya laboratuvarlarında en çok yapılan testlerin ferritin, demir, CRP, D-dimer, prokalsitonin, trombositler, beyaz kan hücreleri ve IL-6 olduğu görülmüştür. Literatürde yer alan önemli çalışmalar derlenerek hastalık seyri boyunca bakılan bu biyokimya parametreleri ve COVID-19 üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

2.1. COVID-19'un etkileri

Aralık 2019'dan itibaren şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) kaynaklı "koronavirüs hastalığı 2019" kısa adıyla COVID-19 hızla insandan insana bulaşarak küresel bir salgın haline gelmiştir (Zhou ve ark., 2020; Zhu ve ark., 2019; Cheng ve ark., 2020). Diyabet, kardiyovasküler rahatsızlıklar, solunum yolu hastalıkları ve kanser gibi komorbiditeleri olan COVID-19 virüsü taşıyan hastalarda ciddi komplikasyon riski, hatta ölüm riski çok yüksektir (Cheng ve ark., 2020). Bilindiği üzere COVID-19, üç ay gibi kısa bir süre içinde dünya çapında hızlı bir salgına neden oldu (Cheng ve ark., 2020). COVID-19 hastalarında çoğunlukla pnömoni görülmeden, sadece hafif üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları görülmüş, hastaların bir kısmında ise ciddi sıkıntılar gelişmiş, hatta ölümle karşı karşıya kalmışlardır (Cheng ve ark., 2020). Bu nedenle hedefe yönelik bir

müdahale gerçekleştirmek ve mortaliteyi azaltmak, yaşamları tehdit altındaki ağır hastaların hangileri olduğunu acil ve hızlı olarak tespit etmek önemlidir (Cheng ve ark., 2020). Şiddetli akut solunum sendromu COVID-19 esas olarak akciğerleri etkiler ve asemptomatik enfeksiyondan hafif, orta ve ağır vakalara kadar geniş bir klinik yelpaze gösterir. Hastalığın sonlanması durumunda ise akut respiratuar distres sendromuna (ARDS) yol açan arteriyel hipoksemi ile pulmoner disfonksiyon görülür (Mokhtari ve ark., 2020). Şiddetli vakalarda, akciğerlerdeki epitel hücrelerinde hasar, tromboz, pıhtılaşma artışı ve vasküler sızıntı sonrasında da sepsis görülür (Suriawinata ve Mehta, 2022). Bu olaylar, ARDS ile sonuçlanır ve pulmoner fibrozise katkıda bulunur (Pollard ve ark., 2020). Bununla ilişkili komplikasyonlar arasında viral pnömoni, solunum yetmezliği, karaciğer, kalp ve böbrekleri içeren çoklu organ disfonksiyonu, ölüm sayılabilir (Mokhtari ve ark., 2020). Ek olarak, COVID-19 hastalarında sıklıkla iskemik inmeler, deliryum ve nöbet görülmektedir (Jain, 2020; Suriawinata ve Mehta, 2022). Sitokin fırtınası, şiddetli influenza virüsündeki gibi COVID-19'un immünopatojenik mekanizmasında kontrolsüz ve işlevsiz bir bağışıklık sistemi tepkisidir; TNF-α, IL-6, IL-12 ve IL-8 dahil olmak üzere inflamatuar sitokinler, hastalığın ilerlemesi sırasında büyük miktarda salınır ve potansiyel akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve sistemik organ yetmezliğine neden olur. (Li ve ark., 2020; Moore ve June, 2020; Zhou ve ark., 2020; Cheng ve ark., 2020). Kanıtlar, hastalığın ağırlaşması sırasında serum ferritin, d-dimer, laktat dehidrojenaz ve IL-6 düzeylerinin artmasının ölüm riskinin bir göstergesi olduğunu belirtmektedir (Zhou ve ark., 2020;

Cheng ve ark., 2020). Sekonder hemofagositik lenfohistiyositoza benzeyen bir sitokin profili, şiddetli COVID-19'u işaret eder (Soy ve ark., 2020; Moore ve June, 2020; Mehta ve ark., 2020; Sinha ve ark., 2020). Yapılan bazı meta-analizli incelemelerde, şiddetli hastalığı olan ve olmayanlar arasında net bir hematolojik, biyokimyasal, inflamatuar ve immün biyobelirteç anormallikleri modeli bulunabilir. Bu farklılıklar, ciddi ve ölümcül vakaların belirleyicilerinin tanımlanmasını sağlar. Lenfopeni, trombositopeni ve yüksek seviyelerde ferritin, D-dimer, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, C-Reaktif Protein, nötrofiller, prokalsitonin kreatin, ve CSS'de (ciddi COVID-19 formu) yer alan ana sitokin olan interlökin-6, hastalığın başlangıcından sonraki ilk günlerde hem ciddi hem de ölümcül COVID-19 vakalarını ortaya çıkarır. Yüksek inflamasyon, COVID-19'daki patolojinin birincil nedeni olduğundan, solunum yollarında inflamasyonun neden olduğu hasarı azaltmak ve sitokin fırtınasını hafifletmek için hedefe yönelik anti-inflamatuar tedaviler denenmektedir (Schijns ve Lavelle, 2020; Buckley ve ark., 2020). Çalışmalara dayanarak (Livingston ve Bucher, 2020; Lin ve ark., 2020) COVID-19 ilerlemesi artık üç klinik aşamaya bölünmüştür; viremi aşaması, akut aşama (pnömoni) ve iyileşme aşaması. Aşamaların ilerlemesi sırasında T ve B hücreleri azalırken, ağır hastalarda inflamatuar sitokinler ve D-Dimer artar (Lin ve ark., 2020). Bu ilerleme nedeniyle, bazı araştırmacılar, enflamatuar fırtınaları engellemek için anti-enflamatuar tedavinin akut fazda başlatılması gerektiğini önermişlerdir (Lin ve ark., 2020; Zheng ve ark., 2020). COVID-19'lu hastalar için başlangıç tedavisini tanımlamanın temel zorluğu,

hastalığın daha şiddetli formlarına dönüşecek olan ve spesifik müdahaleler veya tedaviler gerektiren vakaların erken tanımlanmasıdır (Melo ve ark., 2021). Klinisyenlere CSS (ciddi COVID-19 formu) tanısında rehberlik etmeye yönelik bu titiz çabalara rağmen, klinik sunumdaki büyük ölçüde benzerlik nedeniyle özellikle sepsis veya DIC'ten (yaygın intravasküler pıhtılaşma) ayırt etmek zordur (Zheng ve ark., 2020). Bu nedenle, şiddetli COVID-19 formlarının gelişeceğini belirleyen biyobelirteçler, önemli klinik uygulanabilirliğe sahiptir. Melo ve ark., (2021) tarafından yapılan araştırmada ileri yaş, erkek cinsiyet, komorbiditelerin ciddi ve ölümcül vakalar için potansiyel risk faktörlerini temsil ettiği görülmüştür. Araştırmada ayrıca, rutinde bakılan bazı laboratuvar testlerinin de ciddi, ölümcül COVID-19 vakalarıyla güvenilir bir şekilde ilişkilendirildiği ve serum IL-6'nın prognozla ilgili olabileceği, ancak aynı zamanda tedavide doğru karar vermenin de iyileştirebilir olduğu vurgulanmıştır.

2.2. Ferritin testi

Gerek ferritin gerekse demir testleriyle ilgili olarak yapılan araştırmalar Tablo 1 ve Tablo 2'de derlenmiştir. Bilindiği üzere ferritin, demir depolayan bir proteindir; serum ferritin seviyesi normal demir seviyesini yansıtır ve demir eksikliği anemisinin teşhisine yardım eder. Dolaşımdaki ferritin seviyesi viral enfeksiyonlar sırasında artar ve viral replikasyonun bir belirteci olabilir (Li ve ark., 2020; Baraboutis ve ark., 2020; Cheng ve ark., 2020). Şiddetli COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası ve sHLH (sekonder hemofagositik lenfohistiyozis) beraberinde artan ferritin seviyeleri de bildirilmiştir (Velavan ve Meyer, 2020;

Giamarellos-Bourboulisve ark., 2020). COVID-19'daki sitokin fırtınası; hepatositleri, Kupffer hücrelerini ve makrofajları uyaran IL-6, TNF-α, IL-1β, IL-12 ve IFN-γ dahil olmak üzere birçok inflamatuar sitokin hızla üretilmesi demektir ve ferritin salgılanır (Torti ve Torti, 2002). Makrofaj aktivasyonu, hiperferritinemik sendrom ve trombotik fırtına ile ilişkili kontrolsüz ve işlevsiz bağışıklık tepkisi, sonunda çoklu organ hasarı yapar (Cheng ve ark., 2020). Özellikle, ferritin aşırı inflamasyon ve birden çok pro-inflamatuar aracının ifadesini teşvik edip, T-hücresi immünoglobülini ve müsin alanı 2 (TIM-2) ile bağlanması yoluyla iltihaplanma sürecinde patojenik bir rol oynar (Kernan ve Carcillo, 2017). Ayrıca bazı çalışmalarda ferritinin H zinciri, makrofajları aktive edip inflamatuar sitokinleri salgıladığı gösterilmiştir (Cheng ve ark., 2020). Ferritin, dolaşımda, sitozolde ve mitokondride bulunan demir depolayan bir proteindir. Hücresel demir düzeylerinin artmasıyla ferritin sentezi artarken (Muckenthaler ve ark., 2008), yükselmiş demir düzeylerine yanıta ek olarak, sistemik inflamasyondan dolayı da serum ferritin düzeyleri artabilir. (Suriawinata ve Mehta, 2022). Bu nedenle serum ferritini, demir düzeyi; enfeksiyon ve enflamasyon, malignite serum ferritini, demir düzeyi; enfeksiyon ve enflamasyon, malignite (Knovich ve ark., 2009), otoimmün durumları (Orbach ve ark., 2007) değerlendirmek için bir gösterge olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Tablo 1. Literatüre göre COVID-19 hastalarında hastalığın seyrine göre demir ve ferritin düzeyleri (Suriawinata ve Mehta, 2022).

FERRİTİN	
NORMAL REFERANS DEĞERİ	**COVİD-19'LU HASTALARDAKİ DEĞER**
10–200 µg/L (Shah ve ark., 2020)	24 saat içindeki COVID-19 Tüm Hastalar:1476.1 (656.6–2698) µg/L Ciddi hipoksi: 903.8 (566.9–2789.2) µg/L Ciddi olmayan hipoksi: 1566.1 (729–2511.5) µg/L (Shah ve ark., 2020)
30–300 µg/L (Hippchen ve ark., 2020)	Hastaneye başvurup COVID-19 hastalığını evde geçiren Hasta: 227 (83–569) µg/L Yatan hasta grubu: 777 (341–1339) µg/L Kritik hastalar: 741 (404–935) µg/L (Hippchen ve ark.,2020)
85.2 ± 18.6 ng/mL in sağlıklı kontroller (Zhou ve ark., 2020)	Orta :135.6 ± 20.7 ng/mL Ciddi: 207.8 ± 45.2 ng/mL (Zhou ve ark.,2020)
Hastaneye COVID-19 kontrolü için gelmiş negatif hastalar: 231 ng/mL (Banchini ve ark.,2021)	Hastanede tedavi gören hasta: 674 (1284) ng/mL (Banchini ve ark., 2021)
Referans aralık: 11– 336.2 µg/L Kontrol grup: 68.84 ± 43.64 µg/L (Yağcı ve ark.,2021)	Orta: 367.51 ± 196.49 µg/L Ciddi: 811.21 ± 847.84 µg/L Kritik: 1205.77 ± 853.47 µg/L (Yağcı ve ark., 2021)

Tablo 2. Literatüre göre COVID-19 hastalarında hastalığın seyrine göre demir ve ferritin düzeyleri (Suriawinata ve Mehta, 2022).

DEMİR	
NORMAL REFERANS DEĞERİ	**COVİD-19'LU HASTALARDAKİ DEĞER**
11–30 µmol/L (Shah ve ark. 2020)	Yoğun bakım ünitesinde 24 saat yatan COVID-19 hastası Tüm Hastalar: 3.6 (2.5–5) µmol/L Ciddi hipoksi: 2.3 (2.2–2.5) µmol/L Ciddi olmayan hipoksi: 4.3 (3.3–5.2) µmol/L (Shah ve ark. 2020)
14–32 µmol/L (Hippchen ve ark.,2020)	Ayaktaki hasta: 8.6 (5–14.9) µmol/L Yatan hasta: 2.6 (1.8–3.9) µmol/L Kritik durumdaki hasta: 3.2 (2.4–4.6) µmol/L (Hippchen ve ark., 2020)
7.8–32.3 µmol/L (Zhao ve ark.,2020)	Orta: 6.6 (5.4–10.9) µmol/L Ciddi: 4.9 (4–8.1) µmol/L Kritik: 5.2 (2.6–7.3) µmol/L Taburcu olanlar: 6.2 (4.3–8.0) µmol/L Ölenler: 4.1 (2.2–7.5) µmol/L (Zhao ve ark., 2020)
Referans aralık: 700–1800 µg/L 784.10 ± 225.60 µg/L in sağlıklı kişi (Yağcı ve ark.,2021)	Orta: 437.66 ± 294.60 µg/L Ciddi: 270.68 ± 116.07 µg/L Kritik: 335.36 ± 206.71 µg/L (Yağcı ve ark., 2021)
	Orta: 5.0 (3.6–7.1) µmol/L Ciddi: 4.3 (3.1–6.2) µmol/L (Lanser ve ark., 2021) İki ay sonra yapılan test: Orta: 18 ± 6 µmol/L Hafif: 16 ± 6 µmol/L Ciddi: 15 ± 6 µmol/L (Sonnweber ve ark.,2020)

Zhou ve ark. (2020) ferritin seviyesindeki artışın COVID-19'un kötüleşmesiyle ilişkisini ortaya çıkarmışlardır. Sitokin fırtınası ve abartılı konakçı bağışıklık tepkisi (yani, ferritin), solunum yetmezliğine ilerlerse ölümün önde gelen nedeni olan ARDS'ye neden olur (Wu ve ark., 2020; Cheng ve ark., 2020). Atfedilen meta-analizde durumu ağır

veya ARDS olan hasta gruplarında, daha az şiddetli hastalardaki düzeylerle karşılaştırıldığında, daha yüksek ferritin seviyeleri bulunmuştur. Bununla birlikte, Wu ve ark. (2020) ARDS ile ilgili çeşitli faktörlerin, ferritin dahil olmak üzere ARDS'den ölümle ilişkisi olmadığını göstermişlerdir. Gözlemlenen yüksek mortalite riski olan hastalarda serum ferritin konsantrasyonunun takibi (artması ve azalması), inflamasyonun kontrol altına alındığını ve dolayısıyla sağ kalımı desteklediğini gösterir (Kernan ve ark., 2017; Dimopoulos ve ark., 2020). Serum ferritin düzeyi, hiperinflamasyon durumunun izlenmesi ve tedaviye yanıtı gösterir (Cheng ve ark., 2020). Cheng ve ark., (2020) sundukları meta-analizde bir veya daha fazla komorbiditesi olan COVID-19 hastalarının, komorbiditesi olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek ferritin düzeyine sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu da komorbiditesi olan hastalarda prognozun kötü olduğunu gösteriyor. Wang ve ark. (2020) ilk olarak diyabetli COVID-19 hastalarının daha şiddetli inflamasyona ve daha yüksek mortaliteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Diğer çalışmalarda araştırmacılar diyabetli hastaların diyabetli olmayanlara göre daha yüksek ferritin seviyelerine sahip olduğunu gözlemlemişlerdir (Guo ve ark., 2020; Yan ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2020; Wang ve ark., 2020; Cheng ve ark., 2020). Özellikle, şiddetli COVID-19 hastalarında görülen karaciğer hasarı varsa muhtemelen sorumlu bol miktarda hepatik ferritin birikimidir denildi (Del Nonno ve ark., 2021). COVID-19 hastalarında, COVID-19 negatif kontrollere kıyasla serum ferritini belirgin olarak artmıştır (hiperferritinemi) (Kaushal ve ark., 2022). Hipoferremi ile birlikte yüksek serum ferritini ise, ferritindeki artışın demir

yüklemesine bağlı olmayıp, COVID-19'un neden olduğu hiperinflamasyona bir yanıt olduğunu gösterir (Suriawinata ve Mehta, 2022). Özellikle, hastaneden taburcu edilen COVID-19 hastalarında, ferritin düzeylerinin hastaneden çıktıktan yaklaşık 122 gün sonra (medyan) 142 µg/L'ye (64–269 µg/L) düştüğü/normalleştiği bulunmuştur (Lanser ve ark., 2021). Cheng ve ark., (2020) tarafından sunulan meta-analiz, serum ferritin düzeyi ile COVID-19 hastalarının hastalık şiddeti, mortalite, komorbiditeler ve belirli tedaviler dahil klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi ortaya koydu. Bununla birlikte, acil durumlarda ferritin testi sıklıkla kullanılması yerine, hastanede yatan COVID-19 hastalarında hiperinflamasyon varlığını değerlendirmek, kötüleşme ve mortaliteyi öngörmek için ferritin testinin taranması önerildi. Enfeksiyona bağlı aşırı inflamasyonun neden olduğu hiperferritinemi, yoğun bakım ünitesine kabul ve yüksek mortalite ile alakalıdır ayrıca inflamasyonu kontrol altına almak için terapötik müdahaleye rehberlik edecek yüksek riskli hastaları tanımanın bir belirtecidir (Kernan ve Carcillo, 2017; Carcillo ve ark., 2017; Cheng ve ark., 2020). Viral enfeksiyon komplikasyonu olan hemofagositik lenfohistiyositozun bir özelliği olan serum ferritini, COVID-19 hastalarının kötü iyileşmesiyle yakından ilişkili olup akciğer lezyonu bozuk olanların ferritin düzeylerinin artması daha olasıdır (Zhou ve ark., 2020; Fu ve ark., 2020; Mehta ve ark., 2020; Cheng ve ark., 2020).

Quin ve arkadaşları (2020) yüksek ferritin seviyelerine sahip COVID-19 hastalarının yüksek oranda ciddi ve ölümle sonuçlanabileceğini bildirdi. Benzer şekilde Sun ve ark. (2020), ağır hastaların ve taburcu

edilen hastaların, ciddi olmayan hastalara ve hastanede yatan vakalara göre daha yüksek oranlarda ferritin seviyelerine sahip olduğunu ortaya çıkararak serum ferritinin COVID-19 hastalarında kötü prognoz için potansiyel bir risk faktörü olduğunu öne sürdü. Bununla birlikte, Wu ve ark. (2020) mortaliteye göre sınıflamada ARDS'li hastalarda ferritin düzeyinin anlamlı bir fark göstermediğini buldu. Cecconi ve ark. (2020) ferritinin hastanede yatan COVID-19 hastalarında yoğun bakım ünitesine yatırılmasına veya ölüme yol açan klinik kötüleşme riski taşıyan hastaların erken tanımlanmasına ve takibine yardımcı olabileceğini ortaya koydu. Özellikle, COVID-19 hastalarında ferritin seviyelerindeki değişiklikler, ölümle sonuçlananlarda hayatta kalanlara göre daha yüksek olup aynı zamanda hastalığın kötüleşmesinde de artmaktadır (Zhou ve ark., 2020; Cheng ve ark., 2020). Benzer şekilde, organ nakline giden COVID-19 yoğun bakım hastaları ile yoğun bakım dışı hastalar arasında iki fazlı değişen bir ferritin paterni gözlendi. Gerçekten de ferritin seviyeleri kalış sırasında artmış, mortalite oranı (%36'ya karşı %5) ve ko-enfeksiyon (%36'ya karşı %15) olan yoğun bakım ünitesi hastalarında 19. günde daha geç bir zirveye ulaşmıştır. Bununla birlikte, Bolondi ve ark. (2020) yoğun bakım boyunca ferritin seviyelerinde belli bir değişiklik gözlemlememişlerdir. Cavalli ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada, ölen veya mekanik ventilasyona maruz kalan hastalarda, hayatta kalan veya mekanik ventilasyona maruz kalmayan hastalara göre daha yüksek ferritin seviyeleri görülmüştür. Birkaç çalışma, hastanede yatan hastalarda belirgin şekilde yüksek ferritinin sıklıkla hemofagositik lenfohistiyositoz sendromu ile ilişkili olduğunu, ancak spesifik bir

belirteç olarak kabul edilemeyeceğini belirtmiştir (Belfeki ve ark., 2020; Moore ve ark., 2013; Schramve ark., 2015). Ferritin, enfeksiyonlar, malignite, aşırı demir yüklenmesi ve karaciğer veya böbrek hastalığı dahil olmak üzere geniş bir inflamatuar duruma yanıt olarak artan akut bir proteindir (Gualdoni ve ark., 2019; Meyron-Holtz ve ark., 2011). Bulgular sistemik hiper-inflamasyonun değerlendirilmesinde ferritinin rolünü gösterir ve COVID-19'lu yetişkin hastalarda hiperferritinemi ile yüksek IL-6 seviyeleri arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. İmmünolojik biyobelirteçlerle ilgili olarak, her iki parametre de hastaneye kabul sırasında ciddi ve ölümcül COVID-19 enfeksiyonu vakaları için kırmızı bayrak olarak kullanılabilir. Ferritin ve C-reaktif protein, ciddi bir COVID-19 formuna (CSS olarak adlandırılır) sahip hastalarda sistemik bir inflamatuar yanıt sendromunun erken teşhisi için IL-6'dan daha düşük maliyet ve ön klinik uygulamada daha geniş kullanılabilirliği olan tarama testleri gibi görünüyor (Melo ve ark., 2021). Meng ve ve ark. (2020) ilk olarak, kanserli olmayanlara kıyasla kanserli hastaların önemli ölçüde daha yüksek ferritin seviyeleri gösterdiğini buldular. Ek olarak, kanserli COVID-19 hastalarında CRP, eritrosit sedimantasyon hızı, IL-6 ve prokalsitonin gibi diğer inflamatuar belirteçler de daha yüksek bulundu ve bu durum kanserli COVID-19 hastalarında hiperinflamatuar reaksiyonlara işaret etmektedir. COVID-19'un spike proteini, endotel hücreleri üzerindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörüne bağlanır (Ferrario ve ark., 2005; Lu ve ark., 2020) ve endotel hücre apoptozu ve trombozu yapar (Varga ve ark., 2020). Ek olarak, endotel hücre apoptozu, enflamatuar hücre infiltrasyonuna

neden olur ve tromboz riskini daha da artırır (Connors ve Levy, 2020; Linlin, 2020). Buna göre, trombotik komplikasyonları olan COVID-19 hastalarında ferritin düzeyi, trombozu olan hastalarda hiperinflamasyon durumunu düşündürerek, trombozu olmayan hastalarınkinden daha yüksek olduğu görüldü. (Cheng ve ark., 2020; Li ve ark., 2020). Bu çalışma, diğer akut proteinlerle karşılaştırıldığında ferritin seviyesinin normale dönen son laboratuvar değeri olduğunu belirtmiş ve C-reaktif proteinin ferritinden en az 5 gün önce normale döndüğünü bulmuştur. Birçok inflamatuar faktör, sistemik hasara ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. COVID-19 hastalarında yüksek serum CRP, AST, LDH ve ferritin seviyeleri, karaciğer işlev bozukluklarının söz konusu olduğunu gösterir ve buna göre geri dönüşümsüz organ hasarını ve artan ölüm riskini önlemek için zamanında hedef tedaviler alınmalıdır (Zhang ve ark., 2020). Bu hastalarda karaciğer hasarı doğrudan karaciğer hücrelerinin viral enfeksiyonundan kaynaklanabilir; gerçekten de patolojik çalışmalar (Ridruejo ve Soza, 2020; Garrido ve ark., 2020) karaciğer dokularında SARS-CoV'nin varlığını doğrulamıştır.

2.3. Demir testi

Demir, normal hücre fizyolojik işlevselliği için gereklidir. Düşük demir seviyeleri anemiye yol açıp, yüksek seviyeler hücrelere/organlara zarar veren aşırı oksidatif strese neden olur. İlginç olan, hem düşük hem de yüksek vücut demir seviyeleri enfeksiyon riskini artırır (Litton ve Lim, 2019). Toplu olarak vücuttaki demir homeostazisi bu yüzden önemlidir. Bu nedenle, COVID-19'dan bağımsız olarak, yoğun bakım ünitesine

kabulden sonraki 3 gün içinde yüksek serum ferritini (demir depolama proteini) ancak düşük serum demiri ve düşük transferrin (dolaşımdaki demir taşıyıcı protein) paterni hastaların %75'ten fazlasında görülmüştür (Litton ve Lim, 2019). Demir ve ilgili proteinler, COVID-19 hastalarının kritik durumda olduğunu gösterdiği için önemlidir (Suriawinata ve Mehta, 2022). Demir düzensizliği, akciğerlerde yüksek demir seviyeleri ile alakalı olan pulmoner fibrozis dahil olmak üzere çeşitli patolojilerde gözlenir (Ali ve ark., 2020; Mehta ve ark., 2020; Mehta ve Sharp, 2020; Carota ve ark., 2021; Mehta,2021; Joachim ve Mehta, 2022;). Daha düşük vücut demiri ve daha yüksek doku demiri senaryosu, düşük akciğer fonksiyonu olan 20-49 yaş arası kadınlarla ilişkilendirilmiştir (Brigham ve ark., 2015). Demir ile solunum fonksiyon bozukluğu arasında bir bağlantı olması, demir ile COVID-19 arasında bir bağlantı olduğunu düşündürür (Suriawinata ve Mehta, 2022). COVID-19'da hiperinflamasyon ve hiperferritinemi vardır (Sonnweber ve ark., 2020). Demir depolama proteini olan ferritin yüksek seviyeleri görülür. Ayrıca, demir homeostazının değişikliği COVID-19 ile ilişkilendirilmiştir (Suriawinata ve Mehta, 2022). Demirle ilişkili parametreler, COVID-19 ile enfekte ayaktan hastalarda, yatan hastalarda ve kritik hastalarda normalden sapmış ve buradaki sapma derecesi, artan hastalık şiddetiyle artış göstermiştir (Hippchen ve ark., 2020). Demir eksikliğiyle birlikte serum ferritin ve hepsidin (demir hormonu) düzeylerindeki yükseklik, bazı hastalarda COVID-19'un başlamasından yaklaşık 2 ay kadar sürmüştür. Demire bağlı bu değişikliklerin, azalan fiziksel performans ve tedavi edilmeyen akciğer patolojileri ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Sonnweber ve ark.,

2020). Hippchen ve ark., (2020) ayaktan hastalara kıyasla, demirle ilişkili parametrelerin (serum ferritin, demir, transferrin ve transferrin doygunluğu) yatan hasta grubunda ve daha sonra sağlığının bozulması nedeniyle hastaneye kaldırılan hastalarda daha ciddi şekilde değiştiğini göstermiştir. Esasen, COVID-19 hastalarında, düşük serum demiri ve daha yüksek serum ferritin, hepsidin ve lipokalin-2 seviyeleri görülür. Düşük serum demir seviyeleri, yüksek serum ferritin ve hepsidin seviyeleri, COVID başlangıcından iki ay sonra bile tespit edildi. Serum demir seviyeleri azalma eğilimi gösterirken, ferritin ve hepsidin seviyeleri hastalığın şiddeti arttıkça artma eğilimindedir, ancak ferritin ve hepsidin yüksekliği her durumda ortaya çıkmayabilir (Suriawinata ve Mehta, 2022). COVID-19 ile ilişkili hastane yatışlarında düşük serum transferrin gözlemlenmiş olmasına ve ölümlerde seviyelerin daha da düşmesine rağmen (azalan transferrin seviyeleri hastalığın şiddetiyle ilişkilidir), transferrin seviyeleri hastanede kalış sırasında değişiklik gösterebilir. Hemoglobin seviyeleri, hiperinflamasyonda değişmeden kalır veya karakteristik olarak düşer. Hemoglobin seviyeleri, hastalık şiddetinin farklı aşamaları arasında değişiklik gösterir veya göstermez. Özellikle, COVID-19'dan kurtulanlarda, demirle ilgili bu parametrelerin çoğu hastaneden taburcu olduktan sonra normalleşir (Tablo 2). Genel olarak, erkekler kadınlara göre daha yüksek şiddetli COVID-19 geçirme riski taşır (McLaughlin ve ark., 2020). Bir çalışmada serum demiri, ferritin ve transferrin cinsiyete dayalı olarak erkeklerde kadınlara oranla daha fazla değişiklik gösterdi. Erkek hastalarda daha düşük serum demiri ve daha yüksek serum ferritini, erkek hastalarda daha şiddetli hastalık geçirebileceğini

düşündürdü (Hippchen ve ark., 2020). Ancak başka bir çalışma, kadın hastalarda erkek hastalardan daha düşük serum demir ve transferin doygunluğu seviyeleri olduğunu belirtti (Tojo ve ark., 2021). Cinsiyetin yanı sıra yaş, COVID-19'da etkili başka bir faktör olabilir. Şiddetli COVID-19 görülme riski yaşa bağlı artar (McLaughlin ve ark., 2020) ve COVID-19'da ferritin seviyeleri ileri yaşta yüksektir (Taneri ve ark., 2020). Tablo 2'de de görüleceği üzere COVID-19 ayaktan ve yatan hastalarda düşük serum demir seviyeleri, yani hipoferremi/demir eksikliği görülmüştür (Sonnweber ve ark., 2020; Hippchen ve ark., 2020; Shah ve ark., 2020; Yağcı ve ark., 2021; Zhao ve ark., 2020). Hastanede yatan COVID-19 hastalarının yaklaşık %90'ında serum demir düzeylerinin normal aralığın altında olduğu belirtilmiştir (Zhao ve ark., 2020; Nai ve ark., 2021). Sonnweber ve ark., (2020) hastaların %30'unda hastalığın başlamasından 60 gün sonra bile demir eksikliği görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca, demir seviyeleri oksijen talebi ile ilginç bir ilişki göstermiştir. Hastaneye yatış sırasında hastalarda düşük serum demiri görülmesine rağmen, oksijen ihtiyacı az olan yatan hasta grubunda hastalığın seyri sırasında demir seviyeleri yükseldi. Bununla birlikte, yüksek oksijen ihtiyacı fazla olanlarda, oksijen ihtiyacı düşük olanlara kıyasla demire bağlı farklılıklar görülüp, demir seviyeleri düşük kalmıştır (Hippchen ve ark., 2020). Suriawinata ve Mehta, (2022) hastaneye yatışı tahmin etmek için bir kesme noktası olarak <6 µmol/L serum demir düzeyini belirlemiştir. COVID-19 hastalarının hastaneye yatış gerekliliği bağlamında yaş, cinsiyet, C-reaktif protein (CRP) (inflamatuar belirteç) ve demirle ilişkili belirteçler için yapılan regresyon analizi, yalnızca serum demiri ve ferritinin hastaneye yatışla

anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koydu. Serum demirinin iki katına çıkması, hastaneye yatış olasılığını yaklaşık yedi kat düşürmüştür (Hippchen ve ark., 2020). Genel olarak, enfeksiyon varlığında düşük serum demir seviyeleri, büyüyen patojenlerde demirin kullanılabilirliğini kısıtlamak ve böylece enfeksiyonun yayılmasını kontrol etmek için retiküloendotelyal sistem içinde demiri temizlemeye yönelik fizyolojik bir girişimin göstergesidir. Bu nedenle, yukarıda bahsedilen senaryoda, düşük serum demirinin hastaneye yatış nedeni olmaktan çok ilerlemiş inflamasyonun bir sonucu olma olasılığı daha yüksektir. Gerçektende, COVID-19'a bağlı hastaneye yatışı etkileyen bir faktör, hastanın hastaneye yatmadan önce var olan demir durumu ve bunun ciddiyeti olacaktır (Suriawinata ve Mehta, 2022). Serum demiri ve inflamasyon arasında yukarıda belirtilen ilişkiyi destekleyen bir çalışma, ayaktaki hastalara kıyasla, yatan hasta ve kritik hasta gruplarının daha yüksek CRP seviyeleri ile birlikte daha düşük serum demir seviyelerini göstermiştir (Hippchen ve ark., 2020). Benzer çizgiler boyunca, şiddetli COVID-19, hafif hastalığa göre (Zhao ve ark., 2020; Lanser ve ark., 2021) daha düşük serum demiri ve daha yüksek inflamasyon (interlökin (IL)6 ve/veya CRP seviyeleri ile ölçülen) sergileme eğilimi gösterdi ve bu eğilim COVID-19 başlangıcından 2 ay sonra bile gözlendi (Sonnweber ve ark., 2020). Düşük serum demir seviyeleri, artan COVID-19 şiddetiyle bir ilişki gösterme eğilimindedir, Örneğin, tüm hastalık şiddetlerinde (hafif, şiddetli ve kritik) hastanede yatan COVID-19 hastalarında düşük serum demiri görülüp ciddi hastalığı olanlar, hafif olanlardan daha düşük demir seviyeleri gösterdi. Dolayısıyla, serum demir seviyelerindeki azalma, (çalışmada

tanımlandığı gibi) şiddetli aşamaya ilerleme ile ilişkilendirildi ve bu azalma, hastalığın hafiften şiddetli duruma geçişini tespit edebilir. Bununla birlikte, şiddetli ve kritik hasta gruplarının serum demir seviyeleri arasında anlamlı bir fark yoktu, bu da ciddi aşamadan kritik aşamaya kadar serum demir düzeylerinde ciddi azalma olmadığına işaret ediyor (Zhao ve ark., 2020). Hafif ve şiddetli solunum yetmezliği olmayan, hastanede yatan COVID-19 hastalarına ilişkin başka bir çalışma olağandışı durumu destekledi. Hafif solunum yetmezliği olan hastalarda serum demir seviyeleri, solunum yetmezliği olmayanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu. Bununla birlikte, ciddi solunum yetmezliği olan ve solunum yetmezliği olmayan hastalar arasında demir düzeylerinde anlamlı bir fark görülmedi. Yani solunum yetmezliği olmayan, hafif ve ciddi solunum yetmezliği olan hasta gruplarına bakıldı. En düşük serum demiri, hafif solunum yetmezliği olan COVID-19 hastalarında bulunurken, solunum yetmezliği olmayan hastalarda ve ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda nispeten daha yüksek serum demir seviyeleri görüldü. Bu, serum demir seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında U-şeklinde bir ilişki olduğunu göstermiştir (Tojo ve ark., 2021). Ciddiyeti solunum yetmezliği olmamasından hafif solunum yetmezliğine doğru ilerledikçe, serum demir seviyelerindeki düşüş, enfeksiyona/enflamasyona karşı doğuştan gelen demir düşürme yanıtıyla ilişkili olabilir. Ancak ağır solunum yetmezliği olanlarda hafif solunum yetmezliği olanlara göre demir düzeylerinin daha yüksek olması, demirdeki artışın hastalığın ilerlemesinin göstergesi olabilir. Bu, daha yüksek serum demir düzeylerinin şiddetli solunum yetmezliği gelişimi ile ilişkili olma nedenini kısmen açıklayabilir (Tojo

ve ark., 2021). Ayrıca, hastanede hayatta kalanlar ve hayatta kalmayanlar arasında serum demir seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Yağcı ve ark., 2021; Zhao ve ark., 2020; Nai ve ark., 2021). Hastalığın erken evrelerinde serum demir seviyelerindeki farklılıklar (daha önce bahsedilen demir ve hastalık şiddeti arasındaki U-şeklindeki ilişki olarak yansıtılır) gözlenebilsede, hastalık kritik evreye ilerledikçe bu farklılıklar azalmıştır. Hayatta kalanlar ve hayatta kalmayanlar arasındaki seviyelerde benzerlikler ile sonuçlanan demir seviyelerinin artışı ve restorasyonu, demirin hastalık patolojisinin ağırlaşmasına katkıda bulunup bulunmadığını net olarak belirlememektedir (Suriawinata ve Mehta, 2022). Transferrine veya ferritine bağlı olmayan demire genellikle katalitik demir veya serbest demir denir. Serbest demir, COVID-19 patogenezine katkıda bulunur. COVID-19 hastalarında, antioksidan olan glutatyon seviyelerinin düşmesiyle birlikte serbest demir seviyeleri yükselir (Duca ve ark., 2021). Serbest demir, sonunda hücrelere/dokulara zarar verebilecek yüksek seviyelerde reaktif oksijen türleri üretmek için Fenton reaksiyonunu hızlandırır. Katalitik demir, oksidatif stres, vasküler yaralanma (Lele ve ark., 2009) ve akut böbrek hasarı olan hastalarda artmış mortalite riski (Leaf ve ark.,2019) ile ilişkilendirilir; ayrıca katalitik demir artışı COVID-19'daki komplikasyonlardan biridir. Bu serbest demir kaynaklı oksidatif stres, COVID-19'daki çoklu organ disfonksiyonuna katkıda bulunup patolojiyi şiddetlendirebilir. Bu nedenle, hastanede yatan COVID-19 hastalarında katalitik demir seviyeleri artışı, hastane içi mortalite ve olumsuz klinik sonuçlarla pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (Chakurkar ve ark., 2021). Ayrıca,

COVID-19'un replikasyon ve diğer işlevleri için demir gerekecektir, ancak bu önermeye bazıları tarafından itiraz edilmiştir. Doğruysa, o zaman serbest demir artışı daha fazla patojeniteye neden olabilir (Chakurkar ve ark., 2021; Liu ve ark., 2020).

2.5. Glukoz regüle protein-78 (GRP78) testi

Glukoz regüle protein-78 (GRP78); stresli koşullar, viral enfeksiyonlar, hiperglisemi ve hiperferritinemi sırasında hücre zarında aşırı eksprese edilen bir endoplazmik retikulum şaperon proteinidir. COVID-19 virüsünün vücuda girişinin önemli bir aracısıdır (Carlos ve ark., 2021) ve mukormikoza neden olan *Mukorales* (mantar grubu) enfeksiyonunu kolaylaştırır (Gumashta 2021). Diyabet Hindistan'da oldukça yaygındır ve GRP78'in aşırı ekspresyonunun hiperglisemi ile ilişkisi, COVID-19 başlangıcından sonra Hindistan'da COVID-19 ile ilişkili mukormikozdaki iki kat artışın nedenini açıklayabilir (Patel ve ark., 2021). Bununla birlikte, özellikle Hindistan'daki tahmini mukormikoz prevalansının pandemiden önce bile diğer ülkelerdekinden daha yüksek olması nedeniyle, bu artışın COVID-19'la ilişkisi daha fazla araştırılmalıdır. Bunun nedeni çok sayıda diyabet hastası, kortikosteroid kullanımı ve sağlık sorunları olabilir (Moorthy ve ark.,2021; Vuorio ve Kovanen, 2021). Mukormikoz çoğunlukla diyabetik ketoasidozla birlikte görülür (Gumashta ve Gumashta, 2021). COVID-19 enfeksiyonu ketoz ve ketoasidoz yapabilir (Li ve ark., 2020). Asidoz, demiri demir bağlayıcı proteinlerden serbest bırakır (Gumashta ve Gumashta, 2021). Düşük pH'ta (7.4'ün altında), transferrinin demire bağlanma yeteneği azalır (Yamaji ve ark., 2004).

Buna bağlı olarak asidoz sırasında kanda transferine bağlı olmayan demir miktarı artar. Demirin artışı, insan konakçıda *Mucorales*'in büyümesini ve hayatta kalmasını iyileştirir (Gumashta ve Gumashta, 2021). Asidoz ayrıca nazal sinüslerde ve akciğerlerde GRP78'i yükseltir (Gumashta ve Gumashta, 2021), bu nedenle diyabetik ketoasidoz, COVID-19 hastalarında mukormikoz için risk faktörlerinden biri olabilir (Jeong ve ark., 2019). Kirli hava demir açısından zengin nanoparçacıklar (15-40 nm çapında) barındırır (Maher ve ark., 2020). Hava kirliliğinin neden olduğu endoplazmik retikulum stresi, GRP78'i artırarak hem COVID-19 enfeksiyonu hem de mukormikoza karşı artan duyarlılık yapabilir. Bu nedenle, hem asidoz yoluyla demir salınımı hem de demir açısından zengin kirli hava, COVID-19 hastalarında mukormikoz riskini birlikte artırabilir (Suriawinata ve Mehta, 2022).

Şiddetli ve ciddi olmayan COVID-19 hastaları arasında çeşitli laboratuvar farklılıkları görülmüştür. Yuan ve ark. (2020) şiddetli veya kritik COVID-19'u olan hastaların, şiddetli olmayan hastalara kıyasla kırmızı kan hücrelerinde azalma olduğunu izledi. Anemi, sHLH'li hastaların yaklaşık %80'inde görülür, patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Bu hastalarda kötü prognoza neden olabilir (Yoon ve ark., 2019). Bununla birlikte, meta-analizde, COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınaları olan hastalarda düşük hemoglobin seviyeleri ile şiddet veya ölüm oranları arasında bir ilişki yoktu (Melo ve ark., 2021).

2.6. Trombosit testi

Trombositopeni, hastaneye yatış nedeni ne olursa olsun, yoğun bakım gerektiren hastalarda tekrarlayan bir komplikasyondur ve kötü prognozun bir göstergesidir (Vanderschueren ve ark., 2000). COVID-19'un kemik iliğinde hematopoezi inhibe ederek trombosit üretimini azaltabileceği tahmin edilmektedir (Amgalan ve Othman, 2020). Bu inhibisyon, sepsis kaynaklı yaygın intravasküler pıhtılaşma ile birleştiğinde, COVID-19'lu bir hasta alt grubunda trombositopeni oluşumunu haklı çıkarabilir (Xu ve ark., 2020). Meta-analiz, trombositopeninin COVID-19 hastalarında durumun ciddiyetinin ve mortalitenin bir göstergesi olabileceğini göstermiştir (Melo ve ark., 2021).

2.7. Beyaz kan hücreleri testi

Monosit ve nötrofil popülasyonlarının kemik iliğinden artan üretimi (miyelopoez) ve mobilizasyonu, viral enfeksiyonlar dahil olmak üzere birçok akut enfeksiyona ve sitokinlere bir yanıtın göstergesidir (Mangalmurti ve Hunter, 2020). Bu hücreler tipik olarak proinflamatuar olarak kabul edilir ve bunlar interlökin-1, interlökin-6, interlökin-12, ve tümör nekroz faktörü (TNF) ‘dür. Verilerimiz, beyaz kan hücrelerindeki artışın yüksek nötrofiller ile ilişkili olduğunu göstermektedir ve bu bulgu, klinik kötüleşmeye, kötü sonuç riskinin artmasına neden olabilir.

Beyaz kan hücresi sayısındaki artışla beraber, ciddi COVID-19 hastalarında lenfositlerin önemli ölçüde azaldığı görüldü. Chen ve ark.

(2020) toplam lenfosit sayısının ve özellikle CD4+ T hücrelerinin ve CD8+ T hücrelerinin orta vakalarda biraz daha düşük olduğunu ve şiddetli COVID-19'da önemli ölçüde azaldığını gösterdi. Ayrıca sitokin fırtınasının, muhtemelen artan pulmoner patoloji, T hücresi tükenmesi ve CD4+ T hücresi disfonksiyonu yoluyla COVID-19 şiddeti ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı. Lenfopeni ile yüksek mortalite arasında bir ilişki vardır. Wang ve ark. (2020) tedaviden önce ve sonra hastanede yatan COVID-19 hastasında akış sitometrisi ile periferik lenfosit alt kümelerinin seviyelerini ve bunların klinik özellikler ve tedavi etkinliği ile ilişkisine baktı. COVID-19 hastalarında toplam lenfositlerin, CD4+ T hücrelerinin, CD8+ T hücrelerinin, B hücrelerinin ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin azaldığını, hafif vakalara göre ağır vakalarda daha fazla azaldığını bildirdi. Analizlerinde, lenfosit alt kümelerinin COVID-19'daki inflamatuar durum ile CD8+ T hücreleri ve CD4+/CD8+ oranı ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu gösterdi.

2.8. D-Dimer testi

Pıhtılaşma sürecinin aktivasyonu, COVID-19 enfeksiyonlarının etyopatogenezinin temel bir mekanizmasıdır ve genellikle kötü sonuç verir. Ölümcül olan vakalarda sıklıkla acil müdahale gerektiren hayatı tehdit eden yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIC) gelişir (Tang ve ark., 2020). Bazı hastalarda daha düşük tromboemboli riski ve ciddi iskemik belirtiler görülmektedir. Bu nedenle, COVID-19'da erken antikoagülasyon için yüksek risk altındaki hastalar belirlenmelidir. Tang ve ark. (2020) ölen COVID-19 vakalarının, hayatta kalanlara kıyasla başvuruda daha yüksek fibrinle ilişkili belirteçlere (D-dimer ve

fibrin yıkım ürünü) sahip olduğunu gösterdi. Aynı yazarlar ayrıca, yüksek D-dimeri olan COVID-19 ile enfekte olmuş ciddi hastalarda veya sepsis kaynaklı DIC vakalarında düşük moleküler ağırlıklı heparin verilmesinin sağ kalımda önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirdi. Mevcut sistematik incelemede, hastaneye başvurulduğunda artan D-dimer seviyeleri, şiddetli ve ölümcül COVID-19 vakalarının iyi bir belirtecidir. Başka bir meta-analiz, şiddetli COVID-19 formları olan ve olmayan hastalarda D-dimer'in ayırt ediciliğinin benzer bir sonucunu gösterdi, ancak mortalite hakkında veri sağlanmadı (Henry ve ark., 2020).

2.9. Prokalsitonin testi

Prokalsitonin seviyeleri sağlıklı bireylerde genellikle saptanamaz ve virüs enfeksiyonu veya sistemik inflamatuar hastalığı olanlarda değişmeden kalır veya orta derecede yükselir. Temel olarak bakteriyel veya fungal olmak üzere yaygın enfeksiyon vakalarında seviyeleri önemli ölçüde artar (Delèvaux ve ark., 2003). Bu sistematik incelemede, prokalsitonin düzeyleri ölüm vakalarında önemli ölçüde arttı, ancak şiddetli ve şiddetli olmayan hastaları karşılaştıran çalışmalarda yalnızca küçük bir fark gösterdi. Prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyonun iyi bir göstergesi olduğu göz önüne alındığında,muhtemelen ölen COVID-19 vakaları sıklıkla ölümcül bir komplikasyon olan sepsise ilerlemiştir. Bu hipotez doğrultusunda Lippi ve Plebani (2020) tarafından yayınlanan meta-analizde prokalsitonin seviyelerinde önemli bir artış, bakteriyel ko-enfeksiyon, şiddetli COVID-19 formlarına ilerleme ve devamında ölüm ile ilişkilendirildi.

3. SONUÇ

Bu kitap bölümünde, atıf yapılan araştırmalar baz alındığında Covid-19 tedavi sürecinde biyokimya laboratuarından en çok talep edilen testlerin ferritin, demir, CRP, D-dimer, prokalsitonin, trombositler, beyaz kan hücreleri ve IL-6 olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

Ali, M. K., Kim, R. Y., Brown, A. C., Donovan, C., Vanka, K.S., Mayall, J.R. et al. (2020). Critical role for iron accumulation in the pathogenesis of fbrotic lung disease. *Journal of Pathology*. 251: 49–62.

Amgalan, A., Othman, M. (2020). Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *Journal of Thrombosis Homeostasis*. 18 (6): 1514–1516

Baraboutis, I. G., Gargalianos, P., Aggelonidou, E., Adraktas, A. (2020). Initial real-life experience from a designated COVID-19 Centre in Athens, Greece: a proposed therapeutic algorithm. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2 (6): 689-693

Belfeki, N., Strazzulla, A., Picque, M., Diamantis, S. (2020). Extreme hyperferritinemia: etiological spectrum and impact on prognosis. *Reumatismo*. 71 (4):199–202

Bolondi, G., Russo, E., Gamberini, E., et al. (2020). Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. *World Journal of Emergency Surgery* 15: 41

Brigham, E. P., McCormack, M. C., Takemoto, C. M., Matsui, E. C. (2015). Iron status is associated with asthma and lung function in US women. *PLoS ONE*. 10: e0117545

Buckley, L. F., Wohlford, G. F., Ting, C., Alahmed, A., Van Tassell, B. W., Abbate, A., et al. (2020). Role for Anti-Cytokine Therapies in Severe Coronavirus Disease 2019. *Critical Care Explorations* 2 (8): e0178

Carcillo, J. A., Sward, K., Halstead, E. S., et al. (2017). A systemic inflammation mortality risk assessment contingency table for severe sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine* 18: 143-150

Carota, G., Ronsisvalle, S., Panarello, F., Tibullo, D., Nicolosi, A., Li, V. G. (2021). Role of Iron Chelation and Protease Inhibition of Natural Products on COVID-19 Infection. *Journal of Clinical Medicine* 10: 2306

Cavalli, G., De Luca, G., Campochiaro, C., et al. (2020). Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyper inflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatology* 2: e325-e331

Cecconi, M., Piovani, D., Brunetta, E., et al. (2020). Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *Journal of Clinical Medicine* 9 (8): 2429

Chakurkar, V., Rajapurkar, M., Lele, S., Mukhopadhyay, B., Lobo, V., Injarapu, R., et al. (2021). Increased serum catalytic iron may mediate tissue injury and death in patients with COVID-19. *Scientific Reports* 11: 19618

Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., et al. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation* 130 (5): 2620–2629

Cheng, L., Li, H., Li, L., et al. (2020). Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 34: e23618

Connors, J. M., Levy, J. H. (2020). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 135: 2033-2040

Del Nonno, F., Nardacci, R., Colombo, D. Visco-Comandini U., Cicalini S., Antinori A., et al. (2021). Hepatic failure in COVID-19: Is Iron overload the dangerous trigger? *Cells* 10 (5): 1103

Delèvaux, I., Andre´, M., Colombier, M., Albuisson, E., Meylheu, F. Bègue, R. J. et al. (2003). Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Annals of the Rheumatic Diseases* 62 (4): 337–340

Dimopoulos, G., de Mast, Q., Markou, N., et al. (2020). Favorable anakinra re - sponses in severe covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cell Host & Microbe* 28: 117-123.e111

Ferrario, C. M., Jessup, J., Chappell, M. C., et al. (2005). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 111: 2605-2610

Fu, S., Fu, X., Song, Y., et al. (2020). Virologic and clinical characteristics for prognosis of severe COVID-19: a retrospective observational study in Wuhan, China. *MedRxiv* 1-29

Garrido, I., Liberal, R., Macedo, G., (2020). Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020. *Alimentary Pharmacology Therapeutics* 52 (2): 267–275.

Giamarellos-Bourboulis, E. J., Netea, M. G., Rovina, N., et al. (2020) Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host &Microbe* 27: 992-1000.e1003

Gualdoni, G. A. Hofmann, G. A. Wohlfarth, P. Winkler, H. M. Winkler, S. Haslacher, H., et al. (2019). Prevalence and Outcome of Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Among SIRS Patients: Results from a Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine* 8(4): 541

Gumashta, J., Gumashta, R. (2021). COVID19 associated mucormycosis: Is GRP78 a possible link? *Journal of Infection and Public Health* 14: 1351–1357

Guo, W., Li, M., Dong, Y., et al. (2020). Diabetes is a risk factor for the pro gression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 36 (7): e3319

Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 58 (7): 1021–1028

Hippchen, T., Altamura, S., Muckenthaler, M. U., Merle, U. (2020). Hypoferremia is Associated With Increased Hospitalization and Oxygen Demand in COVID-19 Patients. *HemaSphere* 4: e492

Jain, U. (2020). Efect of COVID-19 on the Organs. *Cureus*12: e9540

Jeong, W., Keighley, C., Wolfe, R., Lee, W. L., Slavin, M. A., Kong, D. C. M., et al. (2019). The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clinical Microbiology and Infection* 25: 26–34

Joachim, J. H., Mehta, K. J. (2022). Hepcidin in hepatocellular carcinoma. *British Journal of Cancer, Nature Publishing Group* 1–8.

Kaushal, K., Kaur, H., Sarma, P., Bhattacharyya, A., Sharma, D. J., Prajapat, M., et al. (2022). Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Journal of Critical Care* 67: 172–181

Kernan, K. F., Carcillo, J. A., (2017). Hyperferritinemia and inflammation. *International Immunology* 29: 401-409

Knovich, M. A., Storey, J. A., Cofman, L. G., Torti, S. V. (2009). Ferritin for the Clinician. *Blood Review* 23: 95–104

Lanser, L., Burkert, F. R., Bellmann-Weiler, R., Schroll, A., Wildner, S., Fritsche, G., et al. (2021). Dynamics in anemia development and dysregulation of Iron homeostasis in hospitalized patients with COVID19. *Metabolites* 11 (10): 653.

Leaf, D. E., Rajapurkar, M., Lele, S. S., Mukhopadhyay, B., Boerger, E. A. S., Mc Causland, F. R., et al. (2019). Iron, Hepcidin, and Death in Human AKI. *Journal of American Society of Nephrologists* 30: 493–504

Lele, S., Shah, S., McCullough, P. A., Rajapurkar, M. (2009). Serum catalytic iron as a novel biomarker of vascular injury in acute coronary syndromes. *EuroIntervention* 5: 336–342

Li, J., Wang, X., Chen, J., Zuo, X., Zhang, H., Deng, A. (2020). COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 22: 1935–1941

Lin, L., Lu, L., Cao, W., Li, T. (2020). Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emergent Microbes Infection* 9(1): 727–732

Lippi, G., Plebani, M., (2020). Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 505: 190–191

Liu, W., Zhang, S., Nekhai, S., Liu, S. (2020). Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival. *Current Clinical Microbiology Reports* 7: 13–19

Livingston, E., Bucher, K., (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *Jama* 323 (14): 1335-1335

Lu, R., Zhao, X., Li, J., et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395: 565-574

Maher, B. A., González-Maciel, A., Reynoso-Robles, R., Torres Jardón, R., Calderón-Garcidueñas, L. (2020). Iron-rich air pollution nanoparticles: An unrecognised environmental risk factor for myocardial mitochondrial dysfunction and cardiac oxidative stress. *Environmental Researches* 188: 109816

Mangalmurti, N., Hunter, C. A. (2020). Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity* 53 (1): 19–25

McLaughlin, K. M., Bechtel, M., Bojkova, D., Münch, C., Ciesek, S., Wass, M. N., et al. (2020). COVID-19-Related Coagulopathy-Is Transferrin a Missing Link? *Diagnostics (Basel)* 10: E539

Mehta, K. J., Sharp, P. A. (2020). Iron elevates mesenchymal and metastatic biomarkers in HepG2 cells. *Scientific Repprts* 10: 10

Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395 (10229): 1033–1034

Mehta, K. J. (2021). Role of iron and iron-related proteins in mesenchymal stem cells: Cellular and clinical aspects. *Journal of Cellular Physiology* 23: 7266

Melo, A. K. G.**,** Milby, K. M.**,** Caparroz, A. L. M. A. (2021). Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *Plos ONE* 16 (6): e0253894

Meng, Y., Lu, W., Guo, E., et al. (2020). Cancer history is an independent risk factor for mortality in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score-matched analysis. *Journal of Hematology Oncology*13: 75

Meyron-Holtz, E. G., Moshe-Belizowski, S., Cohen, L. A. (2011). A possible role for secreted ferritin in tissue iron distribution. *Journal of Neural Transmission (Vienna)* 118 (3): 337–347

Mokhtari, T., Hassani, F., Ghafari, N., Ebrahimi, B., Yarahmadi, A., Hassanzadeh, G. (2020). COVID-19 and multiorgan failure: a narrative review on potential mechanisms. *Journal of Molecular Histology* 51: 1–16

Moore, J. B., June, C. H. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 368 (6490): 473– 474

Moorthy, A., Gaikwad, R., Krishna, S., Hegde, R., Tripathi, K. K., Kale, P. G., et al. (2021). SARS-CoV-2, Uncontrolled diabetes and corticosteroids-an unholy trinity in invasive fungal infections of the maxillofacial region? a retrospective. *Multi-centric Anal Journal of Maxillofac Oral Surgery* 20: 418–425

Muckenthaler, M. U., Galy, B., Hentze, M. W. (2008). Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/ IRP) regulatory network. *Annual Review of Nutrition* 28: 197–213

Nai, A., Lorè, N. I., Pagani, A., De Lorenzo, R., Di Modica, S., Saliu, F., et al. (2021). Hepcidin levels predict Covid-19 severity and mortality in a cohort of hospitalized Italian patients. *American Journal of Hematology* 96: E32–35

Orbach, H., Zandman-Goddard, G., Amital, H., Barak, V., Szekanecz, Z., Szucs, G., et al. (2007). Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1109: 385–400

Patel, A., Agarwal, R., Rudramurthy, S. M., Shevkani, M., Xess, I., Sharma, R., et al. (2021). Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease–Associated Mucormycosis, India. *Emerging Infectious Diseases Journal* 27: 9

Pollard, C. A., Morran, M. P., Nestor-Kalinoski, A. L. (2020). The COVID19 pandemic: a global health crisis. *Physiological Genomics* 52: 549–557

Qin, L., Li, X., Shi, J., et al. (2020). Gendered effects on inflammation reaction and outcome of COVID-19 patients in Wuhan. *Journal of Medical Virology* 92 (11): 2684–2692

Ridruejo, E., Soza, A., (2020). The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Annual Hepatology* 19 (4): 353-358

Schijns, V., Lavelle, E.C. 2020. Prevention and treatment of COVID-19 disease by controlled modulation of innate immunity. *European Journal of Immunology* 50 (7): 932-938

Schram, A. M., Campigotto, F., Mullally, A., Fogerty, A., Massarotti, E., Neuberg, D., et al. (2015). Marked hyper ferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood* 125 (10): 1548–1552

Shah, A., Frost, J. N., Aaron, L., Donovan, K., Drakesmith, H., et al. (2020). Systemic hypoferremia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *Critical Care* 24: 320

Sinha, P., Matthay, M. A., Calfee, C. S. (2020). Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Internal Medicine* 180 (9): 1152-1154

Sonnweber, T., Boehm, A., Sahanic, S., Pizzini, A., Aichner, M., Sonnweber, B., et al. (2020). Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respiratory Research-BioMed Central* 21: 1–9

Soy, M., Atagunduz, P., Atagunduz, I., Sucak, G. T. (2020). Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol International* 41 (1): 7-18

Sun, L., Shen, L., Fan, J., et al. (2020). Clinical features of patients with coronavirus disease 2019 from a designated hospital in Beijing, China. *Journal of Medical Virology* 395 (10223): 497–506

Suriawinata E., Mehta, K. J. (2022). Iron and iron-related proteins in COVID-19. *Clinical and Experimental Medicine* https://doi.org/10.1007/s10238-022-00851-y

Taneri, P. E., Gómez-Ochoa, S. A., Llanaj, E., Raguindin, P. F., Rojas, L. Z., Roa-Díaz, Z.M., et al. (2020). Anemia and iron metabolism in COVID19: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* 35: 763–773

Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Homeostasis* 18 (5): 1094–1099

Tang, N., Li, D., Wang, X., Sun, Z., (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Homeostasis* 18 (4): 844–847

Tojo, K., Sugawara, Y., Oi, Y., Ogawa, F., Higurashi, T., Yoshimura, Y., et al. (2021). The U-shaped association of serum iron level with disease severity in adult hospitalized patients with COVID-19. *Scientific Reports* 11: 13431

Torti, F. M., Torti, S.V. (2002). Regulation of ferritin genes and protein. *Blood Podcast* 99: 3505-3516

Vanderschueren, S., De Weerdt, A., Malbrain, M., Vankersschaever, D., Frans, E., Wilmer, A., et al. (2000). Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Critical Care Medicine* 28 (6): 1871–1876

Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P. et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395: 1417-1418

Velavan, T. P., Meyer, C. G., (2020). Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *International Journal of Infectious Disease* 95 :304-307

Vuorio, A., Kovanen, P. T. (2021). Mucormycosis and glucose-regulated protein 78 in COVID-19: Amenable to statin treatment? *Journal of Internal Medicine* 290 (4): 931–933

Yağcı, S., Serin, E., Acicbe, Ö., Zeren, M. İ., Odabaşı, M. S. (2021). The relationship between serum erythropoietin, hepcidin, and haptoglobin levels with disease severity and other biochemical values in patients with COVID-19. *International Journal of Laboratory Hematology* 43: 142–151

Yamaji, Y., Nakazato, Y., Oshima, N., Hayashi, M., Saruta, T. (2004). Oxidative stress induced by iron released from transferrin in low pH peritoneal dialysis solution. *Nephrology Dialysis Transplantation* 19: 2592–2597

Yan, Y., Yang, Y., Wang, F., et al. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients with severe Covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 8 (1): e001343

Yoon, J. H., Park, S. S., Jeon, Y. W., Lee, S. E., Cho, B. S., Eom, K. S., et al. (2019). Treatment outcomes and prognostic factors in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis not associated with malignancy. *Haematologica* 104 (2): 269–276

Yuan, X., Huang, W., Ye, B., Chen, C., Huang, R., Wu, F., et al. (2020). Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *International Journal of Hematology* 112: 553–559

Wang, F., Nie, J., Wang, H., Zhao, Q., Xiong, Y., Deng, L., et al. (2020). Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *The Journal of Infectious Disease* 221 (11): 1762–1769

Wu, C., Chen, X., Cai, Y., et al. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine* 180 (7): 934–943

Xu, P., Zhou, Q., Xu, J., (2020). Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of Hematology* 99 (6): 1205–1208

Zhang, Y., Li, H., Zhang, J., et al. (2020). The clinical characteristics and outcomes of patient with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: a single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obesity and Metabolism* 22: 1443-1454

Zhao, K., Huang, J., Dai, D., Feng, Y., Liu, L., Nie, S. (2020). Serum Iron Level as a Potential Predictor of Coronavirus Disease 2019 Severity and Mortality: a Retrospective Study. *Open Forum Inflectional Disease* 7: ofaa250

Zheng. Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J., et al. (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection* 81 (2): e16–25

Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X. G., et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579: 270-273

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., et al. (2019). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *New England Journal of Medicine* 382: 727-733

BÖLÜM 3

HASTANEDE İLAÇ YÖNETİMİ VE İLAÇ GÜVENLİĞİ

Uzm. Dr. Nesrin ÇAĞLAYAN DUMAN[1]

[1] Ordu İl Sağlık Müdürlüğü, Ordu, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-3215-590X, nesrin.duman@saglik.gov.tr

1. GİRİŞ

Hastanelerde ilaç yönetimi akılcı ilaç kullanımı ve hasta güvenliğinin sağlanması açısından oldukça önemli bir husustur. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) verilerine göre 14/10/2022 tarihli Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünler Listesi'nde 20.000'in üzerinde ruhsatlı ürün (ruhsatı askıya alınmışlar hariç) bulunmaktadır (Anonim, 2022a). Bu ürünlerin %46'sının son 10 yıl içinde ruhsat aldığına bakılırsa ruhsatlı ürün sayısındaki bu artışın ilaç güvenliği açısından risk oluşturacağı aşikârdır (Anonim, 2022b). Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Dairesi Başkanlığı; Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü bünyesinde yer alan bir kurumdur. Bu kurum tarafından sağlık hizmet kalitesini ölçme ve izlemeye yönelik oluşturulan Sağlıkta Kalite Standartları (SKS) ilaç güvenliği konusunda önemli bir kılavuzdur. Güncellenen son hali SKS Hastane Versiyon 6.1'de hastanede ilaç yönetimine dair tüm unsurlar 'İlaç Yönetimi' başlığı altında değerlendirilmektedir. SKS Hastane Versiyon 6.1'de ilaç yönetiminin amacı hastanede ilacın dahil olduğu tüm süreçlerde etkin yönetimi sağlayarak hasta ve sağlık çalışanına yönelik riskleri en aza indirmek olarak belirtilmiştir (Anonim, 2020).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü'nün Verimlilik ve Kalite Uygulamaları Daire Başkanlığı'nın hazırladığı ve sunduğu Verimlilik Yerinde Değerlendirme Rehberi'ndeki 'Eczacılık Hizmetleri' ilaç yönetimi konusunda diğer önemli bir kılavuzdur (Anonim, 2019a). Verimlilik Yerinde Değerlendirme Rehberi Eczacılık Hizmetleri'ndeki soru

kriterleri sağlık meslek mensuplarını hastanelerde eczacılık faaliyetinin işlem basamaklarını içeren dokümanlar bütünü olan talimatlara yönlendirmektedir. Verimlilik Yerinde Değerlendirme Soru Listesine istinaden hazırlanan 'Eczacılık Hizmetleri Talimatları' ilaç yönetim sürecine dair önemli üçüncü kaynaktır (Anonim, 2019a; Anonim, 2019b). Sağlıkta Dönüşüm Programı kapsamında oluşturulan bu kaynakların mevzuat değişikliği gibi durumlarda güncellenmesi Türkiye'de hastane bazında ilaç güvenliğinin sağlanması ve ilaç hatalarının önlenmesi açısından önemli bir adım gibi görünmektedir. Bu bölümde hastanelerde ilaç yönetiminin SKS 6.1'de bulunan İlaç Yönetimi Standartları, Verimlilik Yerinde Değerlendirme Eczacılık Hizmetleri Kriterleri ve Eczacılık Hizmetleri Talimatları kapsamında değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. İLAÇ YÖNETİMİ

Tüm dünyada akılcı olmayan ilaç kullanımı (yanlış, gereksiz, etkisiz ve yüksek maliyetli) çeşitli boyutlarda sorunlara neden olmaktadır (Anonim, 2022b). Hastanelerde akılcı ilaç kullanımının sağlanması hekim, eczacı, hemşire ve diğer sağlık personeli iş birliği ile ilaçların hastane eczanesine girişinden, eczaneden servislere ve hasta başına gidişine, buradan imhasına kadar hasta güvenliği ve ilaç güvenliğini artıran şekilde izlenebilmesine bağlıdır (Anonim, 2015).

2.1. İlaç yönetim ekibi

Hasta güvenlik hedeflerinin tam anlamıyla uygulanabilir olmasının temel taşlarından biri etkin bir hastane ilaç yönetim sistemini

sağlayacak ilaç yönetiminden sorumlu bir ekip bulunmasıdır (Çavun, 2012; Anonim, 2020). Bu ekibin ilacın dahil olduğu tüm süreçlerin düzenlenmesi ve denetimi, hastane formülerinin hazırlanması gibi sorumlulukları mevcuttur (Anonim, 2020).

2.2. İlaç yönetim sürecinin takibi

Hastanelerde ilacın dahil olduğu tüm süreçlerin belirlenmesi ve bu süreçlere yönelik kuralların tanımlanması gerekmektedir. İlaçların temininden saklanmasına, ilaçların transferinden ilaç atıklarının yönetimine kadar ilacın dahil olduğu tüm süreçlerin talimat ve prosedür şeklinde yazılı hale getirilmesi ve bu dokümanlara sağlık personelinin erişebilmesi gerekmektedir (Anonim, 2019a; Anonim, 2020). İlaç yönetimi süreçlerinin izlenebilirliği ve sürekliliği sağlanmalıdır. Bu süreçte oluşan ilaç hataları ve ramak kala olaylar istenmeyen olay bildirim sistemi (https://hgbs.saglik.gov.tr) kapsamında bildirilmelidir. Bu olaylar ilgili uzmanlar tarafından incelenmeli ve hatanın kaynağına yönelik gerekli iyileştirmelerin yapılması gerekmektedir (Anonim, 2020).

2.3. İlaç yönetim sürecinde bilinmesi gereken tanımlar

2.3.1. İlaç formüleri

Hastane ilaç formüleri, beşeri tıbbi ürünlerin sağlık problemlerinde kullanımı için etkin, güvenilir ve ekonomik ilaçların listesiyle birlikte reçete yazımı için gerekli temel ilaç bilgilerinin bulunduğu, doktor ve eczacılar için sürecin yönetimini kolaylaştıran bir dokümandır

(Anonim, 2020). İlaç formüleri sadece ilaçların isimlerinin yer aldığı bir liste olmamalıdır. Hastane formülerinde ilaçların akılcı kullanımına ait bilgiler de özet olarak yer almalıdır (Acar ve Yeğenoğlu, 2005).

2.3.2. Doktor istemi

Hastalara uygulanacak ilacın ve tedavi şeklinin (hastaya yapılması gereken özel bakım, diyet, tedavi ve ilaçların doz, zaman, veriliş yollarını) belirlenmesi 'doktor istemi' veya 'doktor order' olarak tanımlanmaktadır (Anonim, 2012). Tedavi planı hekim tarafından günlük olarak yapılmalıdır. Hastanelerde acil istemler veya sözel istemler gibi günlük olarak hazırlanmayan istemlere ilişkin kurallar tanımlanmalıdır (Anonim, 2020).

2.3.3. İlaçların saklanması

Hastanede ilaçların saklanması sadece eczanede bulunan ilaç deposuyla sınırlı değildir. Hastaya uygulama aşamasına kadar ilaçların bulunduğu birçok alanda (eczane, acil ilaç arabaları, servislerde hasta bazlı ilaç bölmeleri, ilaç çantaları gibi) ilaçlar saklanmaktadır (Anonim, 2015). İlaçlar uygun niteliklere sahip depolama alanlarında saklanmalı, bu depolama alanlarında sıcaklık ve nem ölçer bulunmalı, depoların sıcaklık ve nem takibi yapılmalıdır. Depo ve buzdolaplarına ait güncel tutulan ilaç yerleşim planları olmalıdır. İlaç depolarında ve soğuk zincir ilaç buzdolaplarında ilaç niteliğindeki malzemeler ve aşı haricinde malzeme bulundurulmamalıdır. Buzdolaplarının içinde bulunan malzemelere göre sıcaklık takibi yapılmalıdır. Elektrik kesilmesi gibi durumlarda soğuk zincirin kırılmamasını sağlamaya yönelik gerekli

tedbirler alınmalıdır (Anonim, 2020). İlaçların miktar ve miat takibi yapılmalıdır. İlaçların minimum, maksimum ve kritik stok seviyesi belirlenmelidir. Miadı yaklaşan ilaçlara yönelik Sağlık Bilgi Yönetim Sistemi'nde (SBYS) ilgili sağlık personelini uyarıcı düzenleme bulunmalıdır. Miadı yakın ilaç ilk çıkar prensibi uygulanmalıdır. Bozulan veya miadı geçen ilaçlar imha edilmek üzere ayrı bir alanda saklanmalıdır. İlaç depolarına yetkilendirilmiş personel haricindeki kişilerin erişimi sınırlandırılmalıdır (Anonim, 2015; Anonim, 2019a; Anonim, 2020).

2.3.4. İlaç istemi, hazırlanması ve transferi

İlaç istem sürecine yönelik kurallar ile bu sürece özel ve istisna olan durumlar belirlenmelidir. Hekim tarafından günlük olarak yapılan ve onaylanan tedavi planı; ilacın tam adını, uygulama dozunu, zamanını, uygulama şeklini ve gerekli durumlarda veriliş süresini içermelidir.
Sözel istem uygulanması gereken durumlarda uyulması gereken kurallar belirlenerek tanımlanmalıdır. Sözel istem ile uygulanamayacak ilaçlar (örneğin, yüksek riskli ilaçlar sözel istem ile uygulanamaz) ve sözel istemlerin en fazla kaç saat içerisinde yazılı hale getirilmesi gerektiği de bu kuralların içinde bulunmalıdır (Anonim, 2020). Hazırlama aşamasında miat kontrolü yapılmalıdır (Anonim, 2015). İlaç karışımları hasta başında hazırlanmamalıdır (Anonim, 2019b). İlaçların eczanede hazırlanmasından ilaçların istemi yapılan birimlere çıkışına kadarki sürecin akışına dair düzenleme bulunmalıdır. Karışıklıkların önlenmesi adına ilaçların adı, formu, dozu ve hasta bilgileri istem yapılan birimlere gönderilen hasta bazlı ilaç paketlerinde yer almalıdır.

İlacın güvenli transferi için gerekli ekipman bulunmalı, depolardan ilaçların transferi sırasında kırılma ve dökülmeye karşı önlemler alınmalıdır. Hastane içerisinde ilaç transferini gerçekleştirecek personele ilaçların güvenli transferi ve tehlikeli ilaç kırılmalarına müdahale konusunda eğitim verilmesi gerekmektedir (Anonim, 2020).

2.3.5. İlacın uygulanması

İlaç uygulamalarında 8 ilkeye dikkat edilmelidir. Bu ilkeler; doğru hasta, doğru ilaç, doğru etki, doğru doz, doğru yol, doğru ilaç formu, doğru zaman ve doğru kayıttır (Aygin ve Cengiz, 2011). İlaçların güvenli uygulanabilmesi için hasta takip formu gibi hemşirelik kayıtlarında; ilaç adı, dozu, uygulama yolu, uygulama zamanı ve süresi ile uygulamanın kim tarafından gerçekleştirildiğine dair bilgiler yer almalıdır (Anonim, 2020). İlaçlar hastaya yetkili kişiler tarafından uygulanmalıdır. Eğitim amaçlı yapılan ilaç uygulamaları, yetkili kişiler gözetiminde olmalıdır. İlaç uygulaması sırasında; hastanın kimliği, ilacın adı ve dozu ile uygulama şekli, zamanı ve süresi uygulamayı yapan kişi tarafından doğrulanmalıdır (Anonim, 2020). Hastaya ilaç uygulamadan önce kimlik tanımlayıcı bileklik üzerindeki bilgilerin kontrolünün sağlanması istenmeyen olayların yönetiminde önemli bir basamaktır (Gürlek ve ark., 2015). İlaç uygulanması sonrasında hastaların klinik durumu izlenmeli, gelişen reaksiyonlar ve istenmeyen olaylar kayıt altına alınmalıdır. Hastaya ilk defa uygulanan bir ilacın kullanılması veya riskli ilaçların uygulanması sonrasında hastalar, gelişebilecek advers etkiler ve reaksiyonlar açısından dikkatli şekilde

izlenmelidir. Hastanede advers etki bildirimine yönelik süreçler tanımlanmalıdır (Anonim, 2020).

2.3.6. Hastanın beraberinde getirdiği ilaçlar

Hastanede yatış işlemi esnasında hastanın yanında getirdiği ilaçlar teslim alınmalı ve hasta yanında kesinlikle ilaç bırakılmamalıdır. Hastanın beraberinde getirdiği ilaçların yönetimine ilişkin kurallar düzenlenmelidir (Anonim, 2015). Yatış işlemi esnasında hastanın beraberinde getirdiği ilaçlar ve varsa yatış öncesindeki son 24 saat içerisinde kullanmış olduğu bilinen ilaçlar hastanenin Sağlık Bilgi Yönetim Sistemi'ne kaydedilmelidir (Anonim, 2019a). İlaçların fiziksel durumu ve miadı kontrol edilerek teslim alınmalı ve ilaçlar hastanın dosyasına kaydedilmelidir. Hasta ile gelen ilaçlardan doktor tarafından onaylananlar hastaya ait ilaç bölmesinde muhafaza edilmeli ve doktor isteminde belirtilen tedavi saatinde uygulanmalıdır. Hasta taburcu olduğunda beraberinde getirdiği ilaçlardan artan miktarlar varsa hastaya teslim edilmelidir (Anonim, 2015; Anonim, 2020).

2.3.7. İlaç iadesi

Hastanelerde eczaneye iade edilen ilaçlara yönelik düzenlemede eczaneye iade edilen ilaçların teslimine ilişkin süreç belirlenmelidir (Anonim, 2020). SBYS üzerinden servislerden istemi yapılan hasta tabelalarındaki ilaçlar; hasta taburcu olduğunda, ex olduğunda, başka kuruma sevk edildiğinde veya lüzum halindekiler kullanılmadığı zaman 24 saat içinde ilgili birim sorumlusu tarafından ilaç iade formu

doldurularak ilgili talimat doğrultusunda işlemler tamamlanarak ilaçların eczaneye iade edilmesi gerekmektedir (Anonim, 2019a).

2.3.8. İlaç atıkları

Hastanelerde oluşan ilaç atıklarının ve son kullanım tarihi geçmiş ilaçların imhasına ve uygun şartlarda bertaraf edilmesine yönelik süreçlerin işleyişine yönelik kurallar düzenlenmelidir. İmha edilen ilaçlara ilişkin ilaç adı, miktarı, imha nedeni, yöntemi, birimi, tarihi, kim tarafından gerçekleştirildiği gibi bilgileri belirtilerek kayıt tutulmalıdır (Anonim, 2020).

3. İLAÇ GÜVENLİĞİ

İlaç Güvenliği Rehberi Versiyon 2.0'ye göre (Anonim, 2015);
''*İlaç güvenliği bir beşeri tıbbi müstahzarın üretiminden uygulama sonrası gözlem aralığına kadar tüm süreçleri içeren, ilacın hastaya ve çalışanlara zarar vermesini önlemek amacıyla yapılan önleyici faaliyetler ile ilaç kullanımından dolayı meydana gelmiş olaylarla ilgili yapılan düzeltici faaliyetlerin tamamını ifade etmektedir.''* (s.6) şeklindedir. İlacın üretiminden ilaç atıklarının imha sürecine kadar akış sürecindeki her türlü sorun hasta ve çalışan güvenliğini riske atabileceğinden dolayı hastanelerde sürecin her aşamada takibi önemlidir. İlaç akış sürecinin bir basamağında yaşanan en ufak bir sorun hasta güvenliği ve/veya çalışan güvenliğini riske atabilmektedir. Süreçteki aksaklık tedavi hizmetlerinin işleyişini zedeleyebilmekte veya hastaneyi maddi zarara uğratabilmektedir (Anonim, 2015).

3.1. İlaç güvenliğiyle ilgili bilinmesi gereken tanımlar

3.1.1. Farmakovijilans

Farmakovijilans tanımı, advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmaları kapsamaktadır (Anonim, 2022c). Farmakovijilansın en önemli amacı "ilaçların güvenliliğini tanımlamak" ve "onların daha güvenli ve etkili kullanımlarını sağlamak" olarak tanımlanmaktadır (Anonim, 2002). Farmakovijilans faaliyetlerinin yürütülmesi amacıyla ruhsat sahibi, sağlık mesleği mensupları, sağlık kurum ve kuruluşlarının sorumlulukları yönetmelikle tanımlanmıştır. Bu kapsamda ulusal otorite tarafından zararı en aza indirmek için advers ilaç reaksiyonları toplanır; risk faktörleri tespit edilir ve riski en aza indirmek için gerekli tedbirler alınmalıdır (Anonim, 2014a).

3.1.2. Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde kurulmuş olan advers etki bildirimlerinin toplandığı ve değerlendirildiği merkezdir (Anonim, 2015). Hastanelerde advers etki bildirimi ile ilgili düzenlemede farmakovijilans sorumlusu ve sorumlunun sorumlulukları tanımlanmalıdır. Sorumlunun adı, iletişim bilgileri ve mesleki özgeçmişi Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne bildirilmelidir (Anonim, 2020).

3.1.3. Farmakovijilans İrtibat Noktası (FİN)

Görev yaptığı sağlık kuruluşunda advers reaksiyonların bildirilmesini teşvik etmekten, eğitim ve bilgilendirme çalışmaları yapmaktan, kendisine ulaşan advers reaksiyon bildirimlerini TÜFAM'a iletmekten sorumlu hekim, eczacı, bunların bulunmadığı yerlerde diş hekimidir (Anonim, 2014a).

İlaç Güvenliliği Hakkında Yönetmelik madde 21'e göre; *''Sağlık mesleği mensupları, ilaç kullanımı ile ortaya çıkan ve ilaca bağlı olabileceği düşünülen advers reaksiyonları, doğrudan veya görev yaptıkları sağlık kuruluşlarındaki farmakovijilans irtibat noktası aracılığı ile on beş gün içinde TÜFAM'a bildirirler''* (Anonim, 2014a).

Aynı yönetmeliğin 4'üncü maddesinin 1'inci fıkrasının t bendine göre spontan bildirim; "*Bir sağlık mesleği mensubu ya da tüketici tarafından Kuruma ya da ruhsat sahibine özellikle talep edilmeden iletilen, bir veya birden fazla ilaç verilen bir hastada oluşan bir veya birden fazla advers reaksiyonun tarif edildiği ve bir çalışmadan ya da organize veri toplama programından kaynaklanmayan bilgiler*" olarak tanımlanmıştır.

3.1.4. Beşeri tıbbi ürün

Beşeri tıbbi ürün tanımı aşağıdaki 3 maddeyi kapsamaktadır.

- İnsandaki hastalığı tedavi etmek veya önlemek amacıyla sunulan madde veya maddelerin kombinasyonu veya

- Farmakolojik, immünolojik veya metabolik etki göstererek fizyolojik fonksiyonları düzelten, iyileştiren, değiştiren madde veya maddelerin kombinasyonu veya
- Tıbbi teşhis amacıyla kullanılan veya uygulanan, madde veya maddelerin kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır

(Anonim, 2021).

Beşeri tıbbi ürünün isimlendirilmesindeki aşağıdaki iki tanımın bilinmesi sağlık mesleği mensuplarının ilaç hakkındaki iletişimi ve ilaç yönetimini aksatmadan yapabilmeleri açısından önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1953 yılından itibaren farmasötik maddeler için Uluslararası Sahipsiz İsim (International Nonproprietary Name) belirleyerek ulusal ve uluslararası düzeyde iletişimin kolaylaştırılması ve standartlaştırılmasını sağlamak amacıyla kullanıma sunduğu ilaç isimleri genel ad veya jenerik ad olarak tanımlanmaktadır (Kayaalp, 2009; Anonim, 2017a). Farmasötik maddeleri içeren ürünlere üretici firmaların verdikleri isim sahipli ad, müstahzar ad veya ticari ad olarak tanımlanmaktadır (Kayaalp, 2009).

3.1.5. Etkin madde ve yardımcı madde

Bir beşeri tıbbi ürün iki ana maddeden oluşmaktadır. Ürünün üretiminde kullanılması planlanan, üretiminde kullanıldığında fizyolojik fonksiyonları düzeltmek, iyileştirmek veya değiştirmek veya tıbbi teşhis amacıyla farmakolojik, immünolojik veya metabolik etki göstermek üzere ürünün etkin bileşeni olan madde ya da maddelerin karışımı etkin maddedir (Anonim, 2021). Beşeri tıbbi ürünün

bileşiminde bulunan etkin madde/maddeler ve ambalaj malzemesi dışında kalan madde/maddeler ise yardımcı maddedir (Anonim, 2021).

3.1.6. Farmasötik şekil

Beşeri tıbbi ürünün kullanım amacına uygun olarak üretilmiş sunum şeklidir (Anonim, 2021). İlaçların, hastalara kolaylıkla verilebilmesi veya uygulanabilmesi için uygulama yerlerine göre değişik farmasötik şekillerin (kapsül, tablet, damla, ampul vb.) olması gerekmektedir.

3.1.7. Kullanma talimatı

Beşeri tıbbi ürün ile sunulan ve kullanıcı için hazırlanmış yazılı bilgilerin bulunduğu belgedir (Anonim, 2021). Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu'nun web sitesinde Türkiye'de ruhsatlanmış ilaçların kullanma talimatı (KT) listesi bulunmaktadır. Hastalar ve hasta yakınları ilaçların kullanma talimatlarına hem ilaç kutusundan hem de bu web sitesinden ulaşabilmektedir. Kullanma talimatında yer alması gereken bilgiler 18.04.2020'de yayınlanan Beşeri ve Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliği'nde belirtilmiştir (Anonim, 2017b).

3.1.8. Kısa ürün bilgisi

Beşeri tıbbi ürünün sağlık mesleği mensuplarına yönelik olarak hazırlanmış yazılı bilgilerini içermektedir (Anonim, 2021). Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu'nun web sitesinde Türkiye'de ruhsatlanmış ilaçların kısa ürün bilgisi (KÜB) listesi bulunmaktadır. Sağlık mesleği

mensupları ilaçların kısa ürün bilgilerine bu web sayfasından ve ilacın ruhsat sahibi ilaç firmasının web sayfasından ulaşabilmektedir. 26.02.2008'de yayımlanan Kısa Ürün Bilgisi Standart Değerlendirme Prosedürü'ne göre kısa ürün bilgisi format açısından Ocak.2007 tarihinde yayımlanan Kısa Ürün Bilgisine İlişkin Kılavuz'daki başlıklar halinde ve yazım kurallarına uyularak hazırlanmaktadır. Kısa ürün bilgisinin sağlık personeline bilgi aktarımı için önemli bir araç olduğu unutulmamalıdır.

3.1.9. Advers reaksiyon

Bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevaptır. Yayınlanan bir araştırmaya göre advers ilaç reaksiyonlarının %72'sini kesinlikle kaçınılabilen ve kaçınılması mümkün olan reaksiyonlar oluşturmaktadır (Pirmohamed ve ark., 2004).

3.1.10. Beklenmeyen advers reaksiyon

İlaca ait kısa ürün bilgileri ile nitelik, şiddet veya sonlanım açısından uyumlu olmayan advers reaksiyonu ifade etmektedir (Anonim, 2014a).

3.1.11. Ciddi advers reaksiyon

Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, doğumsal anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers reaksiyonu ifade etmek için kullanılan tanımdır (Anonim, 2014a). Advers ilaç reaksiyonlarının sistematik bir şekilde izlenmesi ve spontan

bildirimlerin yapılması ciddi advers reaksiyonların önlenebilmesi açısından önemlidir (Altıntaş Aykan ve ark., 2018).

3.1.12. Polifarmasi

Polifarmasi çoklu ilaç kullanımı olarak tanımlanmaktadır. Polifarmasi tanımıyla ilgili bir görüş birliği olmamasıyla beraber dört ya da daha fazla ilaç kullanımı olarak tanımlanabilmektedir (Tuna Doğrul ve ark., 2016). Çok fazla ilacın akılcı reçetelenmesi uygun polifarmasi ve akılcı olmayan reçetelenmesi uygun olmayan polifarmasi olarak tanımlanmaktadır. Amaç, uygun olmayan polifarmasiyi azaltmak ve uygun polifarmasiyi sağlamak olmalıdır (Anonim, 2019c). Bununla birlikte tedavi planında ilacın sayısından ziyade tedavi rejimine ve hedefe odaklanmak reçete yönetiminin temeli olmalıdır (Elkin, 2020). ‘Deprescribing’ terimi polifarmasiyi yönetmek ve sonuçları iyileştirmek amacıyla ilaçları azaltma, durdurma, bırakma veya geri çekme süreci için kullanılmaktadır (Thompson ve Farrell, 2013).

3.1.13. Endikasyon dışı ilaç kullanımı

Türkiye’de onaylanmış endikasyonların dışında ve/veya standart dozların üstünde ve/veya yaş aralığının dışında ilaç kullanımı ile Türkiye’de henüz ruhsatlandırılmamış ilaçların şahsi tedavi amacıyla yurt dışından getirtilerek kullanımı konuları “endikasyon dışı ilaç kullanımı” olarak adlandırılmaktadır (Anonim, 2019d).

Türkiye’de ruhsatlı beşeri tıbbi ürünün kısa ürün bilgisinde tanımlanmış olan endikasyonlar ‘onaylı endikasyon’ olarak

tanımlanmaktadır. Onaylı endikasyon dışında ilaç kullanımı TİTCK'ya başvuru gerektiren ve gerektirmeyen olarak iki gruba ayrılabilir.

- Türkiye'de onaylı endikasyonu olan ilaçlar ile tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımı ancak bilimsel veriler doğrultusunda belirgin avantaj sağlayan tedavi seçenekleri olması durumunda, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından değerlendirilmektedir.
- "TİTCK Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi"nde yer alan ilaçların bu listede yer alan endikasyonlarda kullanımı, TİTCK tarafından uygun görülmüş olup hasta bazında endikasyon dışı ilaç kullanım talebi için TİTCK'ya başvuru yapılmasına gerek duyulmamaktadır (Anonim, 2019d).

3.1.14. Ek izlemeye tabi ilaç

İlaçlar, onaylı endikasyonlarda belirli bir hedef popülasyonda yarar/risk dengesinin ruhsat verildiği tarihte pozitif olduğu kabulüyle ruhsatlandırılmaktadır. Ancak, risklerin tamamı ilk ruhsatlandırma sırasında tespit edilememektedir. Bir ilacın kullanımıyla ilişkilendirilen risklerin bazıları sadece ruhsat sonrası dönemde tespit edilebilir veya daha detaylı bir biçimde tanımlanması mümkün olabilmektedir (Anonim, 2014b).

Bu ilaçların kısa ürün bilgisinde ters eşkenar siyah üçgen sembolü bulunmakta ve bu sembolü takiben ek izlemeye tabi olduğunu belirten

ibare yazılmaktadır. Benzer bir cümle aynı zamanda kullanma talimatına da yazılır (Anonim, 2014a).

4. HASTANE İLAÇ LİSTELERİ

İlaç listelerinin oluşturulmasındaki temel amaç; ilacın en güvenli şekilde ve en yüksek fayda ile kullanılmasını sağlamakla birlikte sağlık profesyonellerinin mesleki pratiklerini kolaylaştırmak olmalıdır (Kemer ve Ergün, 2021). Bununla birlikte ilaçların özel nitelikli ilaç gruplarının sınıflandırılması sonucu oluşturulan listeler ülkemiz ve dünyada giderek artmakta olan hatalı tıbbi uygulamaların önüne geçilmesi için ayrıca önemlidir. Temel ilaç listesinden oluşturulan bu listeler hastanedeki sağlık mesleği mensuplarının ulaşabileceği alanlarda bulunmalıdır (Anonim, 2019b; Anonim, 2020).

4.1. Bölünebilir ve ezilebilir ilaç listesi

Sağlık tesisinde; temel ilaç listesinden oluşturulmuş bölünebilir ve ezilebilir ilaç listesi bulunmalıdır. Bu listede bölünme veya ezilme sonrası ilaçların stabilite bilgileri ve muhafaza koşulları bilgileri yer almalıdır (Anonim, 2019a).

4.2. Soğuk zincir ilaç listesi

Sağlık tesisinde; temel ilaç listesinden soğuk zincire tabi ilaç listesi oluşturulmalı ve liste yeni eklenen ilaçlar doğrultusunda güncel tutulmalıdır. Eczanede soğuk zincire tabi ilaçların muhafaza edildiği soğuk odanın ve medikal dolapların sıcaklığının; gerçek zamanlı olarak

uyarı veren (görsel, işitsel ve mesaj) dijital dereceler/sistemler ile takip edilmesi gerekmektedir. Soğuk zincir ilacın bulunduğu alanlar için kullanılan dijital derece/sistemlerin belli periyotlarda kalibrasyonları yapılmalıdır. Tedarikçi firmadan depo sorumlusuna teslim edilinceye kadar soğuk zincirin kırılıp kırılmadığını gösteren indikatörlü etiket veya dijital dereceler gibi teknolojiler kullanılmalı ve bu süreçte soğuk zincirinin kırılmadığını gösteren belgeler bulunmalıdır. İlaçlar sadece ilaç buzdolaplarında saklanmalıdır. Bu buzdolaplarında ilaç dışında başka bir şey bulunmamalıdır (Anonim, 2019a).

Soğuk zincir ilaç servise ulaştıktan sonra soğuk zincirin kırılmadığı hemşire tarafından kontrol edilmelidir. Soğuk zincir ilaçlar, hastane içinde veya dışında ısı koruma kabini içinde buz aküsü ve uyarı veren dijital derece/soğuk zincir indikatör eşliğinde transfer edilmelidir. İlaçlar ve dijital dereceler/soğuk zincir indikatörü buz aküsüyle temas etmemelidir. Isı koruma kabininin kapağı kapalı tutulmalıdır. Buz aküleri kullanılmadan önce dışarıda bekletilip terlemesi sağlanmalıdır. Soğuk zincire tabi olan ilaçlar donmaması sağlanmalıdır. Servislerde kullanıma açılan soğuk zincire tabi ilaçların saklanmasında ilaç kısa ürün bilgisinde ve kullanma talimatında belirtilen saklama koşulları dikkate alınmalıdır (Anonim, 2019a).

4.3. Benzer görünüşe, okunuşa ve yazılışa sahip ilaç listesi

Hastanelerde benzer görünüşe, okunuşa ve yazılışa sahip ilaçların yönetimi Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan “Benzer Görünüşe,

Okunuşa ve Yazılışa Sahip İlaçların Yönetimi Talimatına" uygun olarak gerçekleştirilmektedir (Anonim, 2019a).

Hastanede ilaçlar yerleştirilirken "Benzer Görünüşe, Okunuşa ve Yazılışa Sahip İlaçlar Listesi'nde yer alan ilaçlar birbirinden uzak ve karıştırılmaları engellenecek şekilde yerleştirilmelidir. Hastane eczanesinde toplu hazırlanan ilaçların karışmasının engellenmesi için benzer ilaçlar ayrı paketlenmelidir (Anonim, 2019b).

4.4. Yüksek riskli ilaç listesi

Hatalı kullanıldıklarında, hasta üzerinde geri dönüşsüz veya kalıcı olumsuz etki yapan ilaçlara yüksek riskli ilaçlar denir (Anonim, 2020). 2021'de yayınlanan Türkiye'de yapılan bir çalışmada katılımcıların üçte birinin yüksek riskli ilaçların neler olduğunu bilmediği ve yaklaşık yarısının bu listeyi pratikte kullanmadığı tespit edilmiştir. Güvenli İlaç Uygulamaları Enstitüsü'nün (The Institute for Safe Medication Practices (ISMP)) Yüksek Riskli İlaçlar Listesi literatürde yer alan sık kullanılan bir kaynaktır (Kemer ve Ergün, 2021).

Hastanelerin yüksek riskli ilaçlar listesi bulunmalıdır. Yüksek riskli ilaçların (soğuk zincir olan yüksek riskli ilaçlar dahil) saklanması eczanede ve özellikli birimlerde kırmızı şeritle ayrılmış ayrı dolapta, alanda veya raflarda 'Yüksek Riskli İlaçlar' ibaresi ile belirginleştirilen alanlarda olmalıdır. Acil ilaç arabalarında bulunan yüksek riskli ilaçlar kırmızı renkle belirginleştirilen ayrı bölmelerde olmalıdır. Orijinal ambalajında uyarıcı bir unsur bulunmayan yüksek riskli ilaçlar için renkli etiket gibi uyarıcılar kullanılmalıdır. Hastane eczanesinden

servislere ve diğer birimlere ilaç transferleri yüksek riskli ilaçlar ile diğer ilaçların karışmayacağı şekilde gerçekleşmelidir (Anonim, 2019a; Anonim, 2019b; Anonim, 2020).

4.5. İlaç geçimsizliği listesi

Geçimsizlik, ilaçların vücuda girmeden önce ortaya çıkan, aynı infüzyon sıvısı veya enjektör içinde gerçekleşen ve fiziksel veya kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan etkileşmeleri olarak tanımlanmaktadır. Partikül ve çökelti oluşması, renk değişikliği veya bulanıklık oluşması ilaçların geçimsizlik örnekleridir. Geçimsizliği olan ilaçların birlikte kullanılması gerekirse ayrı enjektörler ile uygulanmalıdır. İnfüzyon şeklinde kullanılması gereken ilaçlar ise infüzyon setinin önceki ilaçtan tamamen arınmasından sonra verilmelidir (Büyükokuroğlu ve ark., 2019). Hastanede ilaç hazırlama ve uygulama sürecinde birbirine karıştırılmaması gereken ilaçlar ile ilgili olarak "İlaç Geçimsizliği Listesi" bulundurulmalıdır (Anonim, 2019a).

4.6. Narkotik ve psikotrop ilaçlar listesi

Doğal ve yapay kökenli, şiddetli fiziksel ve psikolojik bağımlılığa yol açan ilaçlar narkotik ilaç olarak tanımlanır. Merkezi sinir sisteminde etkisini gösteren ve beynin işlevlerini değiştirerek algıda, ruh hâlinde, bilinçlilikte ve davranışta geçici değişikliklere neden olan, uzun süre kullanıldığında fiziksel bağımlılığa yol açan ilaçlar psikotrop ilaç olarak tanımlanır (Anonim, 2015). Hastanelerde temel ilaç listesine

göre hazırlanan narkotik ve psikotrop ilaç listesi bulunmalıdır (Anonim, 2019b).

4.7. Işıktan korunması gereken ilaçlar listesi

Işıktan korunması gereken ilaçların listesi bulunmalı ve bu ilaçların muhafazası Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan "Işıktan Korunması Gereken İlaçlarla İlgili Talimat" doğrultusunda gerçekleşmelidir (Anonim, 2019a).

4.8. Gebelik ve emzirme döneminde kullanılmayacak ilaçlar listesi

Hastane ilaç listelerinden olan gebelik ve emzirme döneminde kullanılmayacak ilaç listesinin SBYS'ye entegre edilmesi gerekmektedir. Hastanede kullanılan SBYS ekranında gebelik ve emzirmede kullanılmaması gereken ilaçlar ile ilgili uyarı veren sistem bulunmalıdır (Anonim, 2019a).

4.9. Dar terapötik aralıklı ilaç listesi

Temel ilaç listesine göre dar terapötik aralıklı ilaç listesi (Örn. varfarin, fenitoin, digoksin, vb.) oluşturulmalıdır (Anonim, 2019a).

KAYNAKLAR

Acar, A., Yeğenoğlu, S. (2005). Akılcı ilaç kullanımı penceresinden farmakoekonomi ve hastane formülerleri. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 34 (3): 207-218

Altıntaş Aykan, D., Nazik, H., Ergün, Y. (2018). Advers İlaç Reaksiyonları Spontan Bildirimlerinin Değerlendirilmesi: Klinik Farmakoloji Deneyimimiz. *Kocaeli Medical Journal* 8 (2): 230-239

Anonim (2002). World Health Organization, *Safety of medicines : a guide to detecting and reporting adverse drug reactions : why health professionals need to take action.* https://apps.who.int/iris/handle/10665/67378, (Erişim tarihi: 16.10.2022)

Anonim (2012). T.C. Milli Eğitim Bakanlığı. *Hemşirelik İlaç Uygulamaları*. http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/İlaç%20Uygulamaları.pdf, (Erişim tarihi: 20.10.2022)

Anonim (2014a). Resmi Gazete. *İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik.* https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/04/20140415-6.htm, (Erişim tarihi: 05.11.2022)

Anonim (2014b). Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu Modül II – Ek İzleme.* https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/Farmakovijilans/İFU-Modül%20II.pdf, (Erişim tarihi: 18.11.2022)

Anonim (2015). Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Daire Başkanlığı. *İlaç Güvenliği Rehberi*. https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/Eklenti/3482/0/ilacguvenligirehberi24072015pdf.pdf, (Erişim tarihi: 20.10.2022)

Anonim (2017a). World Health Organization. *Guidance On The Use Of International Nonproprietary Names (INNs) For Pharmaceutical Substances.* https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/who-pharm-s-nom1570.pdf?sfvrsn=8358367e4&download=true, (Erişim tarihi: 17.10.2022)

Anonim (2017b). Resmi Gazete. *Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı Ve Takibi Yönetmeliği.* Resmi Gazete: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/04/20170425-4.htm, (Erişim tarihi: 12.11.2022)

Anonim (2019a). Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü Verimlilik ve Kalite Uygulamaları Daire Başkanlığı. *Verimlilik Yerinde Değerlendirme Rehberi*. https://khgmverimlilikkalitedb.saglik.gov.tr/TR-48025/verimlilik-yerinde-degerlendirme-rehberi.html, (Erişim tarihi: 15.11.2022)

Anonim (2019b). Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü Tedavi Planlama, Stok ve Lojistik Yönetimi Daire Başkanlığı. Eczacılık ve Medikal Depo Talimatları. https://khgmstokyonetimidb.saglik.gov.tr/TR,58591/eczacilik-hizmetleri-ve-medikal-depo-talimatlari.html, (Erişim tarihi: 15.10.2022)

Anonim (2019c). World Health Organization *Medication safety in polypharmacy: technical report.* https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11, (Erişim tarihi: 11.11.2022)

Anonim (2019d). Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu.* https://titck.gov.tr/storage/Archive/2019/legislation/601621f0-2e3e-40d4-97cd-65bef02b1a61.pdf, (Erişim tarihi: 18.10.2022)

Anonim (2020). Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Daire Başkanlığı. *Sağlıkta Kalite Standartları (SKS)*. https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/TR-52460/guncel-standartlar.html, (Erişim tarihi: 16.11.2022)

Anonim (2021). Resmi Gazete. *Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği.* https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2021/12/20211211-5.htm, (Erişim tarihi: 12.11.2022)

Anonim (2022a).Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünler Listesi.* https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/85, (Erişim tarihi: 20.10.2022)

Anonim (2022b). Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *Akılcı İlaç Kullanımı*. https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/akilci-ilac-kullanimi, (Erişim tarihi: 15.11.2022)

Anonim (2022c). Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu Ek 1– Tanımlar (düzeltilmiş 1. baskı).* https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/contentFile/FU%20KILAVUZU-EK-I%20TANIMLAR%20(2)_d2a885f1-6cb8-43ef-af82-c0ad86fdf50a.pdf, (Erişim tarihi: 17.10.2022)

Aygin, D., Cengiz, H. (2011). İlaç uygulama hataları ve hemşirenin sorumluluğu. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 45 (3): 110-114

Büyükokuroğlu, M., Tanyeri, P., Keleş, R. (2019). İlaç-İlaç Etkileşimleri Konusunda Farkındalık. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 4 (3): 377-391

Çavun, S. (2012). *Hastane İlaç Yönetimi. Türk Farmakoloji Derneği E-Bülten*: 60: 1

Elkin, N. (2020). Yaşlılarda Polifarmasi ve Akılcı İlaç Kullanımına Aile Hekimliği Yaklaşımı. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 11: 279-290

Gürlek, Ö., Aytuğ Kanber, N., Khorshid, L. (2015). Hastanelerde Kimlik Tanımlayıcı Bileklik Kullanımına İlişkin Uygulamaların ve Hasta Görüşlerinin İncelenmesi. *Hemşirelikte Eğitim Ve Araştırma Dergisi* 12 (3): 195-203.

Kayaalp, O. (2009). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* Pelikan Yayınevi Ankara

Kemer, S., Ergün, H. (2021). İlaç Sınıflandırmaları ve Yüksek Riskli İlaç Kavramının Sağlık Çalışanları Tarafından Bilinirliği ve Meslek İçi Uygulamalarındaki Yeri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 41 (1): 51-62

Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A., Walley, T., Farrar, K., Park, B. K., Breckenridge, A. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *The British Medical Journal* 329 (7456): 15-19.

Thompson, W., Farrell, B. (2013). Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? *The Canadian journal of hospital pharmacy* 66 (3): 201-202

Tuna Doğrul, R., Kızılarslanoğlu, M., Yavuz, B., Cankurtaran, M. (2016). Polifarmasi ve Yaşlıda Akılcı İlaç Kullanımı Kavramı. *Türkiye Klinikleri Geriatri*, 1-6.

BÖLÜM 4

YOĞUN BAKIM HASTALARININ ENDOTRAKEAL ASPİRAT ÖRNEKLERİNDE ÜREYEN CANDİDAL ETKENLER VE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI

Uzm. Dr. Feray Ferda ŞENOL[1]

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN[2]

Uzm.Dr.Özlem AYTAÇ[3]

Uzm. Dr. Fatma GÜNBEY[4]

Dr. Öğr. Üyesi Yüksel AKKAYA[5]

[1] Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, https://orcid.org/0000-0003-4705-5757, drferdasenol@yahoo.com

[2] Fırat Üniversitesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, https://orcid.org/0000-0001-9621-1661, zulalasci@gmail.com

[3] Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, https://orcid.org/0000-0002-3305-6284, ozlemozlem5@hotmail.com

[4] Tatvan Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, https://orcid.org/0000-0002-6594-7727, fatmagunbey@gmail.com

[5] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, https://orcid.org/0000-0002-3167-8055, yakkaya2063@gmail.com

1-GİRİŞ

Trakeostomi, mekanik ventilatörler, kateter uygulaması gibi invaziv girişimler, etki spektrumu geniş antibiyotik kullanımı ve yoğun bakım ünitelerinde yatış süresinin uzamasıyla dirençli hale gelen enfeksiyonların tedavisini güçleştirmektedir (Küme ve ark., 2012). Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), Yoğu Bakım Ünite (YBÜ)'lerinde en çok karşılaşılan hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan VİP %9-24'lik oranlarda görüldüğü bildirilmektedir (Şafak ve ark., 2007).

YBÜ'lerinde meydana gelen nozokomiyal enfeksiyonlara sebep olan etkenler hastaneden hastaneye hatta aynı hastanede aynı ünite içinde bile zamanla farklılıklar gösterebilir (Yılmaz ve ark., 2010). Nozokomiyal enfeksiyonlara sebep olan etkenler içinde yer alan *Acinetobacter spp. Pseudomonas aeruginosa ,Stenotrophomonas maltophilia* türleri özellikle yoğun bakım ünitelerinde ürediklerinde tedavilerinde kullanılan antibiyotiklere karşı giderek hızlı bir şekilde artan direnç göstermekte ve tedavi için kullanılabilecek antibiyotikler zaman ilerledikçe kısıtlı kalmaktadır (Flournoy ve ark., 2000). Bu artan dirence bağlı olarak *candida* enfeksiyonları hızla gelişmektedir. *Candida'*lar, insan bağırsak mikrobiyotası ve derisinin bir bölümü olup kommensal olarak yaşayıp sağlık problemi olayan kişilerin % 60'ında tespit edilirler (McCarty ve ark., 2016). *Candida*'lar çoğunlukla cilt ve mukozaları etkilerler; fakat endokarditten kandidüriye kadar değişik klinik tablolar şeklindede görünebilirler. *Candida'*ların kan dolaşım sistemine katılması ile kandidemi; kalp,

dalak, karaciğer, beyin, göz gibi organlara yayılması ile invazif kandidoz ortaya çıkabilir. Özofagusun perfore olmasıyla toraksın, barsağın perfore olmasıyla peritonun enfekte olabildiği gibi organlar ve boşluklar direkt olarak etkilenebilir (Matthaiou ve ark., 2015). 200'den fazla türe sahip olsalar da *Candida*'lar içerisinde mukoza ve deri kandidozuna en sık sebep olanları *Candida albicans*'tır. Bunun yanında, kandidoz etkeni *C. parapsilosis, C. glabrata, C. krusei, C. tropicalis, C. guilliermondii, C. dubliniensis* ve *C. lusitaniae* 'lar *C.albicans* dışı *Candida* türlerinde %50'nin üzerinde artış tespit edilmiştir (Pfaller ve ark., 2014). *Candida'*lara bağlı gelişen enfeksiyonlar için risk faktörleri çok çeşitli olmaları ve YBÜ'nde yatan çoğu hastayı içermesi, doktorun tedavi edeceği hasta seçimi ve etkili olan tedaviyi vermede zorlayabilir. *Candida* kolonizasyonu, invazif kandidoz gelişmesinde risk faktörü olarak düşünülür; çünkü fiziksel engellerin çoğunlukla bozulduğu YBÜ hastalarında kolonizasyonun patogenez için önemi büyüktür. Bu sebeple kolonize olmuş *Candida'*ların akciğer, üriner sistem ve rektuma kolonize olan *Candida* türleriyle farklı olmadığı bildirilmiştir (Gürcüoğlu ve ark., 2012). *Candida spp*. kolonizasyonu olan hastalarda genotip yapısı aynı olan suşla invazif kandidoz gelişmesinde bağımsız bir risk içerir. Profilaksi verilecek veya tedavi edilecek hastaları belirlemek için risk faktörleri katılarak ya da katılmadan, kolonizasyon araştırılmış ve birtakım puanlamalar yapılmıştır. En sık kullanılanlar arasında Kİ (Candida kolonizasyon indeksi), *Candida spp.* için kültür pozitif sürveyans alanları sayısı ile, kültür alınan vücut bölgesi sayısının birbirlerine olan oranı olarak bildirilmiştir. Düzeltilmiş *Candida* Kİ'ler

ise semikantitatif kültürdeki *Candida spp*. kolonizasyonunun hem derecesi hem de yoğunluğu gözönünde bulundurulmuştur. Düzeltilmiş Kİ, yoğun üreme tespit edilen vücut bölgelerinin sayısının, *Candida spp*. saptanan vücut bölgeleri sayısına oranının, Candida Kİ ile çarpımı sonucu olarak hesaplanmaktadır. Düzeltilmiş Kİ'nin sonraki mantar enfeksiyonlarında pozitif prediktif değer >%66 olarak bulunmuş; *Candida* Kİ >0.4 olması ise preemptif antifungal tedavi başlatılmasını desteklediği belirlenmiştir (Pittet ve ark., 1994). Epidemiyolojik çalışmalarda Kandidoz sıklığının 100.000'de 1.2 ile 25 arasında değiştiği gösterilmiştir (Arendrup, 2010; Jarvis, 1995). YBÜ'lerinde, İnvazif Kandidoz enfeksiyonları, %35-67'lik oranlarla ölüme sebep olduklarından YBÜ'leri için gittikçe daha da önem kazanmıştır (Kett ve ark., 2011). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastanelerde kan dolaşımı enfeksiyonlarında dördüncü sıklıkta saptanan etkenler *Candida* türü maya mantarlarıdır. Fransa'da toplum temelli gerçekleştirilen bir çalışmada, kandidemiye bağlı ölüm oranı %40 olarak tespit edilmiştir (Bitar, 2014). YBÜ'lerinde yatarak tedavi gören hastalarda tespit edilen enfeksiyon etkenleri ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve takibi, nozokomiyal enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi için önemlidir (Spencer, 1994). Profilaksi başlanmasının invazif kandidoz gelişme olasılığını düşürdüğü, fakat hayatta kalma için çok etkili olmadığı ile ilgili görüşler vardır (Playford, 2010).

İnvazif kandidoz riski yüksek olan YBÜ hastalarında Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) profilaksi verilmesini

onaylanarak kabul edilmiştir. Kılavuzuna göre invazif kandidoz görülme ihtimali >%5'ten yüksek yetişkin YBÜ hastaları için 800 mg flukonazol intravenöz yükleme dozu, takibinde intravenöz 400 mg uygulanabilir. Flukonazol kullanılmayan hastalarda ekinokandin alternatif olarak kullanılabilir ve klorheksidin ile günlük olarak temizlik yapılabilir (Pappas ve ark., 2016). Tekrarlayan gastrointestinal perforasyonu olan, akut nekrotizan pankreatit, anastomoz kaçağı olan ve solid organ ya da allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalar gibi yüksek risk grubunda olan kişiler, Avrupa İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği (ESCMID) önerilerisine göre profilaksi önerilen hastalardır (Cornely, 2012).

Candida enfeksiyonlarının erken döneminde enfeksiyonun varlığını belirlemede testler geliştirilerek, bu testlere dayanan bir tedavi, yani preemptif tedaviyi ortaya çıkarmıştır. Preemptif tedavide serolojik ve radyolojik yöntemlerin sürveyansıyla hastalık için erken müdahale edilmesi hedeflenmektedir. Mantar enfeksiyonunun, daha gerçek enfeksiyon bulguları görülmeden mikrobiyolojik açıdan ve biyobelirteçlerle ispatlanmasına dayanır. Kültür testiyle *Candida* Kİ ya da *Candida* skorlaması ile birlikte PCR testi ve 1,3-β-D-glukan, mannan/anti-mannan antikorları, CAGTA (*C. albicans* germ tüpü antikorları) gibi biyobelirteçler kullanılır. Tedaviye erken başlamanın dezavantajlarıysa antifungal ilaçların toksisitesi, ilaç direnci, maliyetin yüksek olama ihtimalidir. Genel durumu stabil olan hastaların klinik risk etkenleri ve değişik vücut bölgelerinde *Candida* kolonizasyonu

olması bile preemptif tedavi için henüz bir endikasyon mevcut değildir. Tercih edilecek antifungali seçmek için o bölge, hastane ve hatta o ünite içinde en fazla izole edilen mikroorganizmaya yönelik epidemiyolojik çalışmalar, etken olarak düşünülen mikroorganizmaların duyarlılığı, hastaların altta yatan hastalıkları, öncesinde kullandıkları antifungal tedaviler, hastalığın ciddiliği ve tutulduğu vücut kısmı yol göstericidir (Cornely, 2012). 24 merkezde yapılan bir çalımada %62.5 invazif kandidoz'u olan hastaların %50'den fazlasında albicans-dışı *Candida* türlerinin sebep olduğu tespit edilmiştir. 16 randomize çalışmanın meta-analizi; kemik iliği nakli yapılmamış nötropenik hastalarda flukonazol profilaksinin verilmemesinin, *Candida'*ya bağlı ölüm oranını ve sistemik mantar enfeksiyonlarının meydana gelme oranını düşürmediği belirtilmiştir (Marr ve ark., 2000). Ampirik tedavi için vorikonazol verilmesi tartışma konusudur. Vorikonazol, flukonazole göre pahalı olması, ilaçlar arası etkileşimi olması ve yan etki spektrumunun yüksek olması gibi sebeplerden dolayı ampirik tedavide ilk olarak tercih edilmemiştir. Ekinokandinlerin kullanılamadığı ya da kullanımının hastalık bölgesi açısından uygun olmadığı durumlarda alternatif olarak kullanılabilir. Bazı suşlar flukonazole direncli olsa bile vorikonazole duyarlı tespit edilebilir. Mesela *C. krusei* gibi etkenlerde ardarda oral tedavi için tercih edilebilir (Pappas, 2016). Kandidemiye bağlı kan kültürlerinde sinyal pozitifliği belirlenir, maya üremesi belirlendiğinde tedaviye başlanmalıdır. Mayanın tür adlandırması ve duyarlılığına göre tedavi değiştirilebilir. Steril vücut bölgesinden yapılan aspirasyon ya da biyopsi örneğinin histopatolojik araştırmasında maya tespiti ya

da radyolojik ve klinik olarak enfeksiyonla uyumlu görülen hastalar, steril vücut bölgesinden, aseptik şartlarda alınan örneklerde *Candida spp.* üremesi sonucunda antifungal tedavi gereklidir. ESCMID kılavuzuna göre stabil olmayan hastalarda ilk tercih ekinokandin kullanımını önermektedir. IDSA kılavuzuna göre stabil olan hastalar için flukonazol; stabil olmayan ya da kısa süre önce flukonazol kullanan hastalarda ekinokandin önerilmektedir (Pappas, 2016). (Cornely, 2012). Azol ve ekinokandin direnci olan hastalar için lipozomal AmB önerilir. Candidaların çoğu genelde ekinokandinlere duyarlıdır. Ekinokandinlerin mantarın eradikasyonunda daha etkili olduğu, persistans kandideminin daha düşük, klinik cevabın ise daha başarılı olduğu belirtilmiştir (Lin, 2018; Andes, 2012).

Antifungal ilaçlara direnç mekanizması primer veya sekonderdir. Direnç; kişisel etkenlerle bağlantılı olabildiği kadar hastalığa sebep olan mantarların, ilaç ya da ilaç sınıfının antifungal etki mekanizmasını engellemesi ya da ilaç seviyesinin düşük kalmasından dolayı kazanılmış olabilir (Cowen, 2014). *Candida'*lara bağlı ilaç direnci mekanizmaları; hücre içine ilaç alınımını azaltarak, hedef proteinlerinin yapısını, konsantrasyounun farklılaştırarak ve hücre zarında sterol bileşimini farklılaştırarak ilaçlara karşı direnç gelişebilir (Perli, 2015; Sanglard, 2002). 5-flusitozine direnç ilacın hücre içerisine alımının azaltılması veya 5-flusitozinin 5-fluorourasile ya da 5-fluorourasilin 5-fluoroüridin monofosfata dönüşmesini gerçekleştiren enzimatik değişikliklerle meydana gelir (Cuenc-Estrella, 2014). Azol grubu antifungallere direncin en sık görüleni,

CDR ya da MDR genleri ile kodlanan atılım pompalarının fazla çalışması ve hedef olan enzim (ERG11) kodlayan gende nokta mutasyonu meydana gelmesidir (Kanafani, 2008). Ekinokandin duyarlı Candida türlerinde direnç her zaman tedavi sırasında oluşur. Direnç oluşumu, ilacın enzime hassasiyetini düşüren, glukan sentazın FKS alt ünitesinin HS1 ve HS2 bölgesinde aminoasit değişimidir. İlaca uyum, hücresel strese cevap olarak dirençli FKS türlerinin meydana gelmesinin artırılmasıyla meydana gelir (Perlin, 2015).

Çalışmamızda, bir yıl içerisinde hastanemiz YBÜ'nde yatan hastaların aspirat örneklerinden izole edilen candidal etkenlerin tanımlanması ve bu etkenlerin antifungallara olan duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2-GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2021– Ağustos 2022 tarihleri arasında Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinden mikrobiyoloji laboratuvarımıza gönderilen Endotrakeal aspirat örnekleri (ETA) geriye dönük olarak taranarak örneklerden *Candida* ürediği belirlenen 672 örnek çalışmaya dahil edildi. ETA örnekleri steril örnek almak için tasarlanan kataterlerle entübasyon tüpünün içine serum fizyolojik verilip aspire edilerek elde edildi. Aspire edilen örnekler Koyun Kanlı Agar, Eozin Metilen Blue Agar (EMB) ve Saboraud Dektroz Agar (SDA) besi yerlerine ekimleri yapılıp 37°C'de 24-48 saat bekletildi. Ekimin yanısıra tüm örneklerin gram boyamaları da yapıldı. İnkübasyon süresi dolan ve üreme sonucu Candida olduğu düşünülen

örnekler SDA besiyerinde saflaştırılarak konvansiyonel yöntemlerle ve VITEC- 2 Compact otomatize (Biomerieux, France) sistemi ile Candidal etkenlerin hem tanımlama hem de antifungal duyarlılıkları tespit edildi. Antifungal duyarlılık için amfoterisin B, caspofungin, fluconazole, flucytosine, micafungin'in *Candida'*lar üzerindeki duyarlılığı araştırıldı. Duyarlılık tespiti için EUCAST sistemine göre duyarlı ve dirençli olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizde SPSS versiyon 22.0 paket programı uygulandı. Nicel sonuçlar ortalama ± standart sapma, kategorik veriler sıklık (n) ve yüzde (%) olarak belirlendi.

3-BULGULAR

Çalışmada YBÜ'nde yatan hastaların endotrakeal aspirat örneklerinde üreyen 672 *Candida* türü değerlendirmeye alındı. 672 *Candida* etkeninden en fazla *C.albicans* 473 (%70.38)'hastada tespit edildi. *C.intermedia* 1 (%0.14), *C.norvegensis* 1 (%0.14), *C.pelliculosa* 1 (%0.14) hasta olarak en az belirlenen *candidal* etkenler olarak tespit edildi. Tablo 1.'de endotrakeal aspirat örneklerinde üreyen *Candida'*ların tür dağılımı belirtildi.

Tablo 1. Endotrakeal aspirat örneklerinde üreyen candidaların tür dağılımı.

***Candida* türü**	Sayı (%)
C.albicans	473 (%70.38)
C tropicalis	94 (%13.98)
C.lusitaniae	25 (%3.72)
C.krusei	20 (%2.97)
Candida spp.	18 (%2.67)
C.glabrata	12 (%1.78)
C.kefyr	10 (%1.48)
C.dublinensis	7 (%1.04)
C.ciferri	5 (%0.74)
C.guilliermondi	3 (%0.44)
C.utilis	2 (%0.29)
C.intermedia	1 (%0.14)
C.norvegensis	1 (%0.14)
C.pelliculosa	1 (%0.14)

En fazla etken olarak tespit edilen *C.albicans*'a en etkili olan antifungalin flucytosin (%100 etkili) olduğu belirlendi.İkinci ensık etken olarak tespit edilen *C. Tropicalis*'e ise amfoterisin B, caspofungin, flucytosine, micafungin'in %100, fluconazol'un ise %80 etkili olduğu tespit edildi. Tablo 2.' de *C.albicans* ve *C. tropicalis*'e etkili antifungallerin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 2. *C.albicans* ve *C. tropicalis*'e etkili antifungaller.

Antifungaller	***C.albicans* n (%)**	***C. tropicalis* n (%)**
Amfoterisin B	467 (%98.73)	25 (%100)
Caspofungin	470 (%99.36)	25 (%100)
Fluconazole	431 (%91.12)	20 (%80)
Flucytosine	473 (%100)	25 (%100)
Micafungin	470 (%99.36)	25 (%100)

4-TARTIŞMA

YBÜ'lerinde tedavi edilen hastalarda kandidemi önemli bir tıbbi problem olmayı sürdürürken coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermektedir (Batçık ve ark., 2021). Kandidemiye sebep olan *Candida'*ların türlerinin belirlenmesi, *Candida* türlerine ait antifungal duyarlılıklarının tespiti ve uygun antifungallerin belirlenmesi değerlidir (Cleveland ve ark., 2015). Fakat tedavi sırasında uygulanan geniş etkiye sahip antifungal ilaçlara rağmen, *Candida'*lara bağlı enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonlara bağlı ölüm oranları azalmamıştır (Pfaller ve ark., 2016).

Antifungallere karşı direnç gelişimi, invaziv kandidozlarda büyük klinik başarısızlıklara sebep olduğu için, klinisyenlerde önemli bir kaygıya yol açmaktadır (Wiederhold ve ark., 2017). Yeterli antifungal tedavi ile mortalite oranı azalsa ve hastanede kalış süresini kısaltsa da, farklı çalışmalar kandidemiye bağlı mortalitenin %19-49 oranında seyrettiğini göstermektedir (Morgan ve ark., 2005). Uygun antifungal tedavide olan bir gecikme, kandidemi hastalarında mortalite üzerinde

önemli etkilere sahiptir. Bu sebeple yoğun bakım ünitelerinde kandidemi teşhisi ve tedavisi büyük önem taşımaktadır (Garey ve ark., 2006). Antifungallerle profilaksiye başlanmasının invazif kandidoz gelişme ihtimalini düşürdüğü, fakat sağkalım üzerinde çok etkin olmadığı yönünde fikirler de vardır (Playford ve ark., 2010). Batçık ve ark. (2021) yoğun bakım ünitelerinden izole ettikleri *Candida türlerini* en sık (%83,2) *C.albicans,* ikinci en sık (%4,1) *C.parapsilosis* olarak tespit etmişlerdir. Tespit edilen *candidal* etkenlerin %22'sini trakea örneklerinin oluşturduğu, bu örnek türlerinde en fazla saptanan türün *C.albicans,* nonalbicanslar içinde ise *C.famata* olarak belirlemişlerdir. İzole edilen etkenlerin hepsi mikafungin ve flusitozine duyarlıyken, vorikonazole %96, amfoterisin B ve caspofungine %97, flukonazole %88 duyarlı olarak tespit edilmiştir (Batçık ve ark., 2021). Aldardeer ve arkadaşları, kandidemisi olan hastalarda en sık izole edilen *Candida* etkeninin %30 *C. glabrata* olduğunu, bunu ikinci en sık etken olarak da %23'lük oranla *C. albicans*'ın izlediğini tespit etmişlerdir (Aldardeer, 2020).

Zer ve Balcı (2002) YBÜ'nde yatan hastalara ait çeşitli örneklerde saptanan 205 *Candida* cinsi maya mantarlarına ait tür belirleme ve antifungallere karşı duyarlılığınının belirlendiği çalışmada *Candida* üreyen kültür örneklerinden 112 (%54.63)'si idrar, 58 (%28.29)'i endotrakeal aspirat, 24 (%11.70)'ü kan, 11 (%5.36)'i yara örneklerinde saptanmış. Üreme saptanan 205 C*andida* türünün 115 (%56)'i *C. albicans*, 23 (%11)'ü *C. tropicalis,* 21 (%10)'i *C. parapsilosis*, 12 (%6)'si *C. glabrata,* 9 (%4)'u *C. kefyr*, 7 (%3)'si *C.*

lusitaniae, 6 (%3)'u *C. famata*, 6 (%3)'sı *C. krusei*, 6 (%3)'sı *C. guilliermondii* olarak belirlenmiştir. Örneklerde en sık tespit edilen *Candida* türü *C. albicans*, ikinci en sık tespit edilen *Candida* olarak *C. tropicalis* olarak tespit etmişlerdir. E test yöntemiyle çalışılan *in vitro* antifungal duyarlılık test sonucuna göre, flukonazol'a %27.31, flusitozin'e %20.0, amfoterisin B'ye %19.51 oranında direnç saptamışlardır (Zer ve Balcı, 2002). Tüm dünyada 41 ülkede izole edilen 256.882 *Candida* ile yapılan bir çalışmada, *C.albicans, C.tropicalis, C.krusei, C.glabrata, C.parapsilosis* en sık tespit edilen beş *Candida* türü olarak tespit edilmiş ve bu tespit edilen türler tüm *Candida'*ların %92'sini oluşturmuştur. Fakat *Candida'*ların yoğunluğu ve sıralaması bölgelere göre ciddi farklılık göstermiştir. *C.albicans* Asya-Pasifik, Avrupa ve Afrika/Ortadoğu 'daki tüm *Candida* türlerinin %67'sini, Latin Amerika'da %51,8'ini Kuzey Amerika'da %48,9'unu oluşturmuştur. Kuzey Amerika'da ikinci sıklıkta %21,1'lik oranla tespit edilen *C. glabrata* Latin Amerika'da %7,4'lük oranla dördüncü sıklıkta tespit edilmiştir. *C.tropicalis*, Asya-Pasifik %11,7 ve Latin Amerika'da %13,2 'lik, diğer bölgelerde %4,9-7,3'lik oran aralığında olduğu belirtilmiştir (Pfaller ve ark., 2010). Asya-Pasifik'de yapılan bir çalışmaya göre *C. albicans, C. tropicalis* türleri, flukonazole karşı %90'dan fazla duyarlı olduğu belirtilmiş, *C. glabrata* izolatlarında flukonazol direnci %6,8-15 ve ekinokandin direncinin %2,1-2,2 aralıklarında prevalansının arttığı bulunmuştur. Fakat, *C. tropicalis* türlerinin flukonazole veya vorikonazole tamamen duyarlı olmadığı tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2016). Pelit ve Uzun (2016) YBÜ'de yatarak tedavi gören hastalardan izole edilen 121

C*andida* suşunun 60 (%49,6)'ının *C. albicans*, 21 (%17,3)'inin *C. tropicalis*, 17 (%14)'inin *C. parapsilosis*, 15 (%12,4)'inin *C. glabrata,* 3 (%2,5)'ünün *C. keyfr*, 2 (%1,7)'sinin *C. krusei,* birer tanesinin ise; *C. famata,C. lusitaniae* ve *C.lipolytica* olarak tespit etmişlerdir. Bunların antifungal duyarlılıkları ise VITEK 2 sistemiyle çalışılmış ve flukonazole doğal direncli olan *C. krusei* türleri dışında saptanan türlerin hepsi flukonazol, flusitozin, caspofungin, vorikonazola duyarlı olarak belirlenmişlerdir (Pelit ve Uzun, 2016). Bu çalışmada 672 endotrakeal aspirat örneğinin 473(%70.38)'ü *C. albicans,* 94(%13.8)'ü *C. tropicalis,* 25(%3.72)'i *C. lusitaniae*, 20(%2.97)'si *C. krusei*, 18(%2.68)'i *Candida spp*., 12(%1.78)'si *C.glabrata,* 10(%1.48)'u C.kefyr, 7(%1.04)'si *C. dublinensis*, 5(%0.74)'i *C.ciferr*i, 3(%0.44)'ü *C.guilliermondi*, 2(%0.29)'si *C.utilis*, 1(%0.14)'i *C.norvegensis*, 1(%0.14)'i *C.pelliculosa,* 1(%0.14)'i *C.intermedia* olarak belirlendi. En sık etken olarak tespit edilen *C.albicans*'ın antifungal duyarlılığı amfoterisin B için 467 (%98.73) hasta, caspofungin için 470(%99.36) hasta, fluconazole için 431(%91.12) hasta, flucytosine için 473(%100) hasta, micafungin için 470(%99.36) hasta olarak tespit edildi. İkinci en sık candidal etken olarak bulunan *C. tropicalis*'in ise antifungal duyarlılığı amfoterisin B için 25(%100) hasta, caspofungin için 25(%100) hasta, fluconazole için 20(%80) hasta, flucytosine için 25(%100) hasta, micafungin için 25 (%100) hasta olarak olarak tespit edildi.

5-SONUÇ

Sonuç olarak, *Candidal* enfeksiyonlara bağlı mortalitenin yüksek olması ve uygunsuz tedavilerle dirençli suşların gelişmesinden dolayı uygun tedavilerin düzenlenmesinde laboratuvar sonuçlarının gözönünde bulundurulması cok önemlidir. Her bölgenin hatta her hastanenin *candidal* etkenleri ve etkili antifungalleri belirlemesinin faydalı olacağı kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

Aldardeer, N. F, Albar, A., Al-Attas, M., et al, (2020). Antifungal resistance in patients with Candidaemia: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* 20: 1-7

Andes, D. R., Safdar, N., Baddley, J. W., et al. (2012). Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 54 (8): 1110-1122

Arendrup, M. C. (2010). Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 16: 445-452

Batçık, Ş., Bahçeci, İ., Kazancıoğlu, L., Kazdal, H., Özcan, M. (2021). Yoğun Bakım Ünitelerinde İzole Edilen Candida Türleri ve Antifungal Duyarlılıkları: Üç yıllık Çalışma. *Van Tıp Derg* 28 (3): 459-465

Bita,r D., Lortholary, O., Le Strat, Y., et al. (2014). Populationbased analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 20: 1149-1155.

Cleveland, A. A., Harrison, L. H., Farley, M. M., et al. (2015). Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of Candida resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance; *PLoS One* 10: p.e0120452

Cornely, O. A., Bassetti, M., Calandra, T., et al. (2012). ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: nonneutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 18 (7): 19- 37

Cowen, L. E., Sanglard, D., Howard, S. J., Rogers, P. D., Perlin, D. S. (2014). Mechanisms of antifungal drug resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5: a019752

Cuenca-Estrella, M. (2014). Antifungal drug resistance mechanisms in pathogenic fungi: from bench to bedside. *Clin Microbiol Infect* 20 (6): S54-59

Flournoy, D. J., Reinert, R. L., Bell-Dixon, C., Gentry, C. A. (2000). Increasing antimicrobial resistance in gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units. *Am J Infect Control* 28: 244-250

Garey, K. W., Rege, M., Pai, M. P., et al. (2006).Time toinitiation of flu conazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multiinstitutional study. *Clin Infect Dis* 43: 25-31

Gürcüoğlu, E., Akalın, H., Ener, B., Gedikoğlu, S. (2012). Colonisation in adult patients with nosocomial candidemia. *Mycoses* 55 (3): 269-275

Jarvis, W. R. (1995). Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species. *Clin Infect Dis* 20: 1526-1530

Kanafani, Z. A., Perfect, J. R. (2008). Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis* 46: 120-128

Kett, D. H., Azoulay, E., Echevvirria, P. B., et al. (2011). Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit care med* 39: 665-670

Küme, G., Demirci, M. (2012). Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen Nonfermentatif gram negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri. *DEÜ Tıp Fak Derg* 26 (1): 37–34

Lin, K. Y., Chen, P. Y., Chuang, Y. C., et al. (2018). Effectiveness of echinocandins versus fluconazole for treatment of persistent candidemia: A time-dependent analysis. *J Infect* 77 (3): 242-248

Marr, K. A., Seidel, K., Slavin, M. A., et al. (2000). Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 96: 2055-2061

Matthaiou, D. K., Christodoulopoulou, T., Dimopoulos, G. (2015). How to treat fungal infections in ICU patients. *BMC Infect Dis* 15: 205

McCarty, T. P., Pappas, P. G. (2016). Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 30 (1): 103-124

Morgan, J., Meltzer, M. I., Plikaytis, B. D., et al. (2005). Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: A case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26: 540-547

Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., et al. (2016). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases. *Society of America. Clin Infect Dis* 62 (4): e1-50

Pelit, S., Uzun, M. (2016). Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen candida suşlarında tür dağılımının ve antifungal duyarlılıkların araştırılması. *Yoğun Bakım Derg* 7: 49-52

Perlin, D. S., Shor, E., Zhao, Y. (2015). Update on antifungal drug resistance. *Curr Clin Microbiol Rep* 2: 84-95

Pfaller, M. A., Castanheira, M. (2016). Nosocomial candidiasis: Antifungal stewardship and the importance of rapid diagnosis. *Med Mycol* 54 (1): 1-22

Pittet, D., Monod, M., Suter, P. M., Frenk, E., Auckenthaler, R. (1994). Candida colonisation and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 220 (6): 751-758

Playford, E. G., Lipman, J., Sorrell, T. C. (2010). Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 16 (5): 470-474

Sanglard, D., Odds, F. C. (2002). Resistance of Candida species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2: 73-85

Spencer, R. C. (1994). Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med* 20 (S4): S2-6

Şafak, B., Çiftçi, İ. H., Kıyıldı, N., Aktepe, O. C., Çetinkaya, Z., Altındiş, M. (2007). Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal aspirat kültürleri: 2004-2006 yılları sonuçları. *Ankem Derg* 21 (2): 81-85

Wang, H., Xu, Y. C., Hsueh, P. R. (2016). Epidemiology of candidemia and antifungal susceptibility in invasive Candida species in the Asia-Pacific region. *Future Microbiol* 11 (11): 1461-1477

Wiederhold, N. P. (2017). Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infect drug resist* 10: 249-259

Yılmaz, N., Köse, Ş., Ağuş, N., Ece, G., Akkoçlu, G., Kıraklı, C. (2015). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyaklılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. *ANKEM Derg* 24: 12-19

Zer, Y., Balcı, İ. (2002). Yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen candida suşlarının identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 32: 230-234

BÖLÜM 5

LAKTASYONUN FİZYOLOJİSİ, ANNE SÜTÜNÜN ANNEYE VE BEBEĞE FAYDALARI

Prof. Dr. Abdulaziz GÜL[1]

[1] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-7097-3719, azizgul68@hotmail.com

1. GİRİŞ

Anne sütü, bebeğin büyüme ve gelişmesi için eşsiz bir besin kaynağıdır. Bebeğin bağışıklık sisteminin olgunlaşması, bazı besin ögelerinin sindirim ve kullanımının kolaylaştırılması, barsak bariyerinde yabancı antijenlere karşı ilk savunma hattının oluşturulması ve gıda alımının kontrolü gibi önemli fonksiyonlara sahiptir. Tüm bu özellikleriyle bebeğin ilk aşısı olarak kabul edilen anne sütü ile beslenmenin desteklenmesi anne, bebek ve toplum sağlığı açısından önem arz etmektedir.

Doğumdan, iki yaşın sonuna kadar devam eden süreç; çocuklarda en uygun fiziksel büyüme- gelişme, davranışsal gelişme ve yaşama sağlıklı başlangıç için "kritik pencere" dönemidir. Dünya Sağlık Örgütü, ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenme ve 6. ayda uygun tamamlayıcı besinlere başlanarak en az 2 yaşına kadar anne sütü ile beslenmenin devam edilmesini doğal beslenme olarak tanımlayıp desteklemektedir. Çocukluk çağı hastalıklarının ve ölümünün en önemli nedenlerinden olan büyüme geriliği, bazı vitamin ve mineral eksiklikleri ve ishaller en sık 0-2 yaş grubunda görülür. Anne sütünün önemini bize göstermektedir (Tetik, 2016).

Emzirme tek başına bebek ve çocuk ölümlerini %55'e kadar azaltabilmektedir (kanıt düzeyi 5) (Smith,2017; Anonim. 2021). 2017 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasına göre, doğduktan 2-23 saat sonra emzirilmeye başlayan yeni-doğanların doğumu takip eden 28 gün içinde ölme riski doğumdan sonraki bir saat içerisinde emzirilen bebeklere kıyasla %33 daha fazla bulunmuş; bu oranın doğduktan 1 gün

veya daha uzun bir süre sonra emzirilmeye başlayan yeni doğanlarda iki katından fazla olduğu görülmektedir (Smith,2017). Yine 2016 yılında yapılan diğer bir çalışma ve başka bir çalışmadan çıkan sonuçlar emzirmeye erken başlamanın sağladığı koruyucu faydanın bebek altı aylık olana kadar devam etmekte olduğunu göstermektedir (Smith, 2017; Lawrence ve Lawrence, 2016).

2. LAKTASYONUN FİZYOLOJİSİ

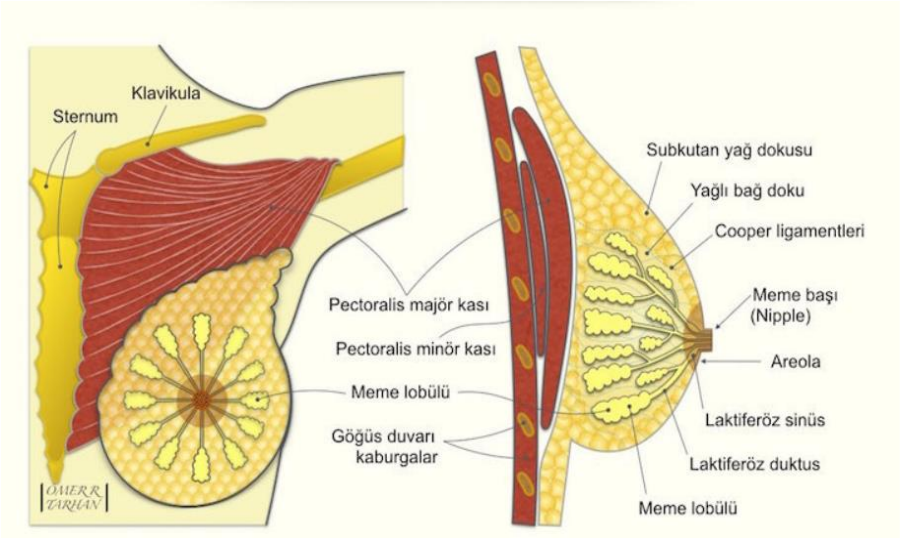
Meme bezlerinin süt salgılama yeteneğine geçiş süreci 'laktasyon' olarak isimlendirilmektedir. Laktasyon süreci üç evrede gerçekleşmektedir. Maternal kan ve idrar örneğinde laktozun tespit edildiği, yaklaşık olarak gebeliğin ilk yarısında başlayan evre 'Evre 1', postpartum ilk 4 gün 'Evre 2' olarak isimlendirilir. Süt salgısındaki en önemli artış postpartum 40. Saat civarındadır. Evre 3 ise galaktopoez olarak da adlandırılır ve matür süt salgısının sürdürülmesini kapsar (Tetik, 2016). Yine başka bir kaynağa göre ise laktasyon; mammogenez, invülsiyon, galaktogenez ve laktogenez olmak üzere 4 safhada gerçekleşir. Mammogenez safhasında, meme dokusu büyüyerek gelişir. Laktogenez safhasında doğumla beraber süt salgılama işlevi başlar. Galaktogenez evresi doğumdan sonra 9.günü takiben laktasyonun sonuna kadar sürer. İnvülsiyon ise son safha olup, emzirme süreci sonrası inhibe edici peptidlerin birikmesi nedeniyle salgılamanın azalarak sona ermesidir (Anonim, 2021).

2.1. Meme dokusu

Değişik boyutlardaki erişkin kadın memesi, toraks ön duvarında, üst ve altta 2-6. Kostalar ile medialde sternum ve lateralde ön aksiller çizgi arasındadır. M. pectoralis majöre yapışır.

Memenin üst dış kısmı aksillaya doğru uzanır. Her memede 15-20 adet meme lobu bulunur. Her lobda 20-40 lobül bulunur. Her lobülde 10-100 asinus (terminal duktus) bulunur.

Meme, dokunun tamamını saran ve başında birleşen duktus yapılarından oluşur. Duktuslar, alveol denilen, süt salgısının yapıldığı kese benzeri yapılardan başlar. Alveol kökleri duktuslarda sonlanır. Alveol ve duktus etrafı kasılabilme yeteneğine sahip olan myo-epitel hücreleri ile sarılıdır (Anonim, 2022).



Şekil 1. Meme anatomisi

2.2. Laktasyonda etkili hormonlar

Puberteden önce meme ve içindeki glandüler yapılar daha küçük boyuttadırlar. Pubertenin başlaması ile östrojen artışı duktal büyüme ve dallanmayı sağlar. Fakat alveol büyümesi görece daha kısıtlıdır. Meme boyutundaki artış ise esasında yağ doku artışı kaynaklıdır. Menstruel dönemin başlaması ile birlikte luteal fazda artan progesteron etkisi ile ise alveollerin gelişimi uyarılır. Gebelik döneminde artmış plazma östrojen, progesteron, prolaktin ve human plasental laktojen konsantrasyonları ile duktal ve alveolar yapı tamamıyla gelişmiş halini alır. Sonuç olarak meme dokusunda kanalların, alveollerin dilatasyonu ve kısmen kolostrum ile dolmaları, bağ dokusu ve myoepitelyal hücrelerde hipertrofi, deri altı yağ dokusunda artma sonucu meme dokusunda hacmen artış olmaktadır.

Laktasyon için en önemli hormonlardan biri olan prolaktin sentezi, hipotalamustan salgılanan dopamin ve prolaktin salgılayıcı faktör (PRF: Prolaktin releasing hormon) etkisi altındadır. Bu hormonlar hipofizyo-trop hormonlar olup hipotalamo-hipofizer portal sistem yoluyla ön hipofize ulaşır. Puberte öncesinde, dopaminin baskın inhibitör etkisi ile prolaktin salgısı düşük seyreder. Puberteye giriş ile kız çocuklarında artmış östrojenin uyarıcı etkisi nedeniyle prolaktin düzeyi artar. Gebelik süresince devam eden östrojen etkisi ile prolaktin düzeyi artmaya devam eder (Neville ve ark., 1991).

Prolaktinin süt salgısında en önemli hormon olmasına rağmen gebeliğin ilerleyen dönemlerinde artan prolaktin salgısına ve meme dokusunun

yeterli düzeyde büyümesi ve gelişmesine rağmen laktasyon olmaz. Östrojen, prolaktin sekresyonunu arttırdığı ve meme büyümesinde prolaktin benzeri etki ettiği halde progesteron ile birlikte yüksek olması halinde prolaktinin meme gelişimi üzerine etkisinin inhibe etmektedir. Doğum ile östrojen ve progesteronun kaynağı olan plasentanın ekspulsiyonu sonucu ile laktasyon üzerindeki baskılayıcı etki de ortadan kalkmaktadır.

Östrojen ve progesteron laktasyon için diğer önermli hormonlardır. Meme dokusunun laktasyona anatomik olarak hazırlanması ve laktasyon fizyolojisi üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Östrojenin etkisi ile gebeliğin ikinci ayında areola ve meme başı büyümeye başlar. montgomery tüberkülleri daha belirgin hale gelir. Areola ve meme başı koyulaşır, meme başı dikleşir. progesteronun etkisiyle, hiperemi, alveollerde hipertrofi meydana gelir. Bu sayede epitel hücreleri salgı faaliyetine hazırlanır.

Doğumu takiben östrojen seviyesinin düşmesi, prolaktinin de bazal düzeyine düşmesine sebep olur. Yani prolaktin düzeyi emzirmeye devam edilse bile gebelik öncesi düzeyine döner. Fakat her emzirme sırasında, bol miktarda prolaktin salgılanarak epizodik olarak bu bazal seviyenin üzerine çıkılır. Bu uyarılar genelde emzirmenin kesilmesinden birkaç gün sonra sonlanır (Anonim 2022; Neville ve ark. 1991).

2.3. Emzirme fizyolojisi

Emzirme ile ilişkili iki refleks özellik arz etmektedir. Emzirmede meme başının uyarısı ile meme başındaki reseptörlerden hipotalamusa

afferent lifler aracılığı ile sinyaller iletilir. Bu sinyallerle hipotalamustan dopamin serbestleyen nöronların inhibisyonu sağlanır ve PRF salgısı arttırılır. Bu sayede plazma PRF düzeyi artar ve plazma dopamin düzeyi düşer. Yine bu sayede ön hipofizden prolaktin salgısı artar, meme bezi hücreleri uyarılır ve süt sentezi olur. Bir diğer önemli refleks ise bebeğin alveolden sütü çıkarıp alabilmesi ile ilişkili olan süt ejeksiyon refleksidir. Süt, alveol lümeninde salgılanır ancak bebeğin sütü alabilmesi için duktus içinde taşınması gerekmektedir. Meme başındaki mekanoreseptörlerin uyarılması, bebeğin ağlama sesi ve emzirmeyi düşünme sonucunda salgılanan oksitosin aracılığı ile myoepitel hücreler kasılır ve süt ejeksiyonu olur (Anonin 2022; Neville ve ark. 1991).

2.4. Galaktogoglar

Süt salgısının arttırılmasında son yıllarda yapılan çalışmalarda kanıt düzeyi yeterli olmasa da galaktogagların faydası gösterilmiştir. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber bitki kaynaklı galaktogogların; östrojenik veya oksitosik aktivite üzerine arttırıcı olarak, ayrıca da süt bezlerini uyarıcı, meme dokusunu attırıcı etkileri bulunduğuna dair çeşitli varsayımlar bulunmaktadır. galaktogogların prolaktin salgısını arttırma ve memedeki süt kanallarını genişletme yoluyla östrojenik işlevini gördüğü düşünülmektedir. Yine galaktogogların memede bulunan süt kanallarının oksitosin hormonu ile uyarılması sonucu buradaki hücrelerin kontraksiyonuyla süt boşalmasını sağlayarak oksitoksik aktivitesini gerçekleştirdiği ifade edilmektedir. Ayrıca galaktogogların meme bezlerindeki kan akışını

düzenledikleri ve içerdikleri fitoöstrojenler ile terlemeyi arttırarak esasen bir ter bezi olan meme bezlerinden süt salgısını arttırırlar (Smith, 2017).

3. ANNE SÜTÜNÜN ANNE VE BEBEĞE YARARLARI

Doğumdan sonra bebeğin hemen anneye verilmesi ve ilk yarım saat içinde emzirmesi sağlanmalıdır. Bu dönemde bebek aktiftir ve emme refleksi çok güçlüdür. Anne ve bebeğin aynı odada bulunması ve mümkün olduğunca yakın temasta olmaları sağlanmalıdır

Doğumu takiben ilk 6 ay yalnızca anne sütü ile beslenme, sonrasında anne sütünün ek gıda ile desteklenmesi ve 2 yaşına dek anne sütü alımının devam ettirilmesi önem arz etmektedir. Laktasyonun dönemsel olarak faydaları olduğu gibi uzun vadeli ve yaşam boyu faydaları da son yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Aynı zamanda anne sütü, anne-bebek etkileşimi için ilk ve en önemli araçtır. Laktasyonun anne ve bebek üzerinde biyolojik, fizyolojik, immünolojik, psikolojik, sosyal ve ekonomik etkileri olmaktadır (Neville, 2013).

Emzirmeyi anne ve bebek açısından etkileyen birçok faktör vardır. Genç anne yaşı, annenin emzirme deneyimi, düşük eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum, annenin bebeği istemesi ve emzirme hakkında bilgi düzeyi anne açısından emzirme veya emzirmeme kararını etkileyen faktörler iken prematür bebek, erken doğum öyküsü, bebekteki tıbbi rahatsızlıklar bebek açısından emzirmeyi engelleyen faktörler olarak sayılabilir.

Yapılan çalışmalarda normal vajinal yolla ve sezeryanla doğuran annelerin emzirmeye başlama zamanları arasında farklılık bulunmuş, normal doğum yapan annelerin büyük çoğunluğunun ilk 4 saatte bebeklerini emzirdiği görülmüştür. Sezeryan ile doğum yapan annelerin doğumun ardından kendisine gelmesi ve dinlendirilmesi için ilk emzirme saatleri gecikirken, emzirmeden önce diğer besinlerin verilme oranının da arttığı görülmektedir (İnanç, 2013; Zuppa ve ark. 2010; Agostoni, 2010).

Yine emzirme ve özellikle kolostrum denilen ilk sütün verilmesi, bazı bölgelerde yaygın dini veya batıl inanışlar ile engellenebilmektedir.

Laktasyonda 3 tipte süt üretimi görülür. Kolostrum; gebeliğin 16. haftasından itibaren meme ucundan zaman zaman dışarı atılmaya başlar. Doğumdan sonraki ilk 2-4 günde de salgılanması devam eder. Sonrasında geçiş sütü salgılanır. Geçiş sütü, yaklaşık 2 hafta kadar salgılanmaya devam eder. Ardından matür süt üretilmeye başlar. Bu sütün %10'u enerji ve büyüme için gerekli olan karbonhidrat, protein ve yağları içerir, geri kalan kısmı ise sudur (Zuppa, 2010; Agostoni, 2010; Çakmak ve Dengi, 2019).

3.1. Anne sütünün bebeğe yararları

Anne sütü, çok sayıda nöropeptit, endojen opioid, immun sistem için antikor ve diğer bazı habercileri içerir. Aynı zamanda doku büyümesi ve olgunlaşmasına yardımcı birçok büyüme faktörü ve hormonu da içerir. Özellikle 6-aydan uzun anne sütü ile beslenen bebeklerde çeşitli enfeksiyonların (tekrarlayan otit, gastroenterit, alt solunum yolu enfeksiyonu gibi) gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir. Yine bu

bebeklerde, yapılan çalışmalarda astım-atopi, tip-1 ve tip-2 diyabetin azaldığı, prematür retinopatisinin hem görülme sıklığı hem de ağırlığının azaldığı tespit edilmiştir. Anne sütünün özellikle ALL ve AML gibi çocukluk çağı lösemilerine karşı orta dereceli koruyuculuğu olduğu düşünülmektedir. Prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde anne sütü alanların nörogelişimsel skorları daha yüksek tespit edilmiştir. Yine emzirme ile beraber bebek ölümleri ve ani bebek ölümü riski azalmaktadır (Zuppa, 2010; Agostoni, 2010; Çakmak ve Dengi, 2019; Huang ve ark, 2017).

Anne sütü ile beslenme prematür bebeklerde de ciddi olumu etkiler yaratmaktadır. Anne sütüyle beslenen prematüre bebeklerin yenidoğan yoğun bakımda toplam kalış süresi daha kısa, sepsis ve nekrotizan enterokolit görülme sıklığı daha az ve enfeksiyon nedenli tekrar hastaneye yatış oranı çok daha düşüktür. Nekrotizan enterokolit ve geç sepsis sıklığında azalma ve hastane yatış süresindeki kısalma doz bağımlıdır, yani ne kadar çok miktarda anne sütü alınırsa bu olumlu etkiler o kadar belirgindir (Çakmak ve Dengi, 2019; Huang ve ark, 2017; Lawrence ve Lawrence, 2016; Türkyılmaz, 2017).

3.2. Emzirmenin anneye faydaları

WHO/UNICEF yayınlarında bebeklerin ilk 4-6 ay içinde yalnızca anne sütü ile beslenmelerinin sağlanması gerektiği bildirilmektedir.

Emziren annelerde doğum sonrası normal fizyolojiye dönüş daha hızlı olmaktadır. Uterusun doğum öncesi boyutuna dönmesi daha hızlı olur. Doğum sonrası kanama daha az, kilo kaybı daha hızlı, doğum sonrası olumlu metabolik değişiklikler daha hızlı olur. Stres ve anksiyete azalır,

ovülasyon gecikir. Yine emzirmenin sürdürülmesi ile beraber yağ depolanması, Tip-2 diyabet riski, kalp damar sistemi ile ilişkili riskler azalır. İnvaziv meme kanseri ve over kanseri riski azalır. Emziren kadınlarda osteoporoz sıklığının azaldığı gösterilmiştir (Huang ve ark, 2017; Lawrence ve Lawrence, 2016; Anonim, 2013).

KAYNAKÇA

Anonim (2013). American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No. 570. Breast-feeding in underserved women: Increasing initiation and continuation of breastfeeding. Obstet Gynecol, 122: 323– 428

Anonim (2021). Sağlık Bakanlığının Kuruluşunun 100. Yılında Türkiye'de Bebek Ölümleri Durum Raporu T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı, Ankara. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1212: 65

Anonim (2022). Meme Anatomisi, http://www.turkcerrahi.com (Erişim tarihi: 02.12.2022)

Agostoni, C., Buonocore, G., Carnielli, V. P., De Curtis, M., Darmaun, D., Decsi, T., et al. (2010). Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 50 (1): 85-91

Çakmak, S., Dengi, A. S. D. (2019). Postpartum Dönemdeki Annelerin Emzirme ve Anne Sütünün Önemi Hakkındaki Bilgilerinin Değerlendirilmesi. *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 23 (1): 9-19

Huang, P, Ren, J, Liu, Y, Luo B, Zhao, X. (2017). Factors affecting breastfeeding adherence among Chinese mothers. *Wolters Kluwer Health, Medicine* 96 (38): 1-6

İnanç, B. (2013). 15-49 Yaş Arası Annelerin Anne Sütü ile İlgili Uygulamaları ve Etki Eden Faktörler. *Türk Aile Dergisi* 17 (2): 51-55

Lawrence, R. A., Lawrence, R. M. (2016). Premature infants and breastfeeding. Lawrence and Lawrence, Breastfeeding: A guide for the medical profession, 8 th Edition, Saunders, p 524-562

Smith, E. R. (2017). Delayed breast-feeding initiation and infant survival: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 1: 1-2

Tetik, B. (2016). Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığında Güncel Bilgiler, Current Information on Consultancy of Breast Milk and Breast-Feeding. *Ankara Med J* (16): 115-118

Türkyılmaz, C. (2017). Anne sütünün bebeğe ve anneye faydaları nelerdir?. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yeni-doğan Dergisi* 2 (2): 156-157

Zuppa, A. A., Sindico, P., Orchi, C., Carducci, C., Cardiello, V., Catenazzi, P. Romagnoli, C. (2010). Safety and Efficacy of Galactogogues: Substances That Induce, Maintain and Increase Breast Milk Production. *J Pharm Sci Exp Pharmacol* 13: 162-174

BÖLÜM 6

UYUŞTURUCU BAĞIMLILIĞI OLAN ALKOLİK OLMAYAN BİR HASTADA MARCHIAFAVA-BIGNAMI HASTALIĞI

Doç. Dr. Harun ARSLAN[1]

[1] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-9414-4552, harun.ars75@gmail.com

1. GİRİŞ

Marchiafava-Bignami hastalığı (MBD), korpus kallozumun demiyelinizasyonu ve nekrozu ile karakterize nadir görülen bir durumdur. Bu hastalık ilk kez 1898'de Carducci tarafından İtalyan kırmızı şarap içenlerde ve 1903'te İtalyan patolog Marchiafava ve Bignami tarafından tanımlandı (Marchiafava ve Bignami, 1903). Alkolizm, MBD için en büyük risk faktörü olmaya devam etse de, alkolik olmayan bireylerde seyrek vakalar bildirilmiştir (Rawat JP ve ark, 2014).

Uyuşturucu bağımlılığı nedeniyle sıklıkla nörolojik ve psikiyatrik komplikasyonlar görülmektedir. Bu komplikasyonlar, tüketilen uyuşturucu maddenin cinsine ve dozuna, tüketim şekline ve bağımlılık süresine bağlıdır.

Bazı hastalar ani başlayan bir uyuşukluk veya koma ile başvururken, bazıları nöbetlerle başvurur. Bununla birlikte, diğer hastalarda akut, subakut veya kronik başlangıçlı demans ve/veya yürüme sorunları görülür. Ayrıca psikiyatrik bozukluklar, ataksi, dizartri, tetraparazi, bilinç bozukluğu, interhemisferik kopukluk, diplopi, nistagmus, hemiparezi, afazi, ve apraksi tanımlanmıştır (Filley ve ark, 2004). Çok eski dönemlerde bu hastalığın tanısı otopsi ile konuluyordu. Bu hastalığın tanısı günümüzde klinik muayene sonrası Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi ile konulmaktadır.

Korpus kalozum ve serebral pedinkül tutulumu gösteren uyuşturucu bağımlısı MBD hastamızın klinik ve nörogörüntüleme bulgularını sunuyoruz.

2. VAKA SUNUMU

Dört yıldır uyuşturucu madde kullanma öyküsü olan 21 yaşında erkek hasta ilerleyici konuşma güçlüğü ve denge kaybı şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Vaka damar yolu ile eroin ve uçucu bir madde olan tiner (toluen) kulanmıştı. Genel klinik muayenesinde kaşektik, nörolojik muayenesinde belirgin olarak uykuya eğilimi vardı.

Hasta konuşmaya tepki olarak gözlerini zor açıyordu, yer ve zamana oryanteydi ışığa gözbebekleri normal tepki veriyordu. Serebellar muayenede dizartri, hipotoni, ekstremite ataksisi ve şiddetli trunkal ataksi saptandı. Vibrasyon duyusu alt ekstremitelerde (medial malleol) 8 sn iken üst ekstremitelerde (orta parmağın distal falanksı) 16 sn idi. Derin tendon refleksleri hipoaktifti.

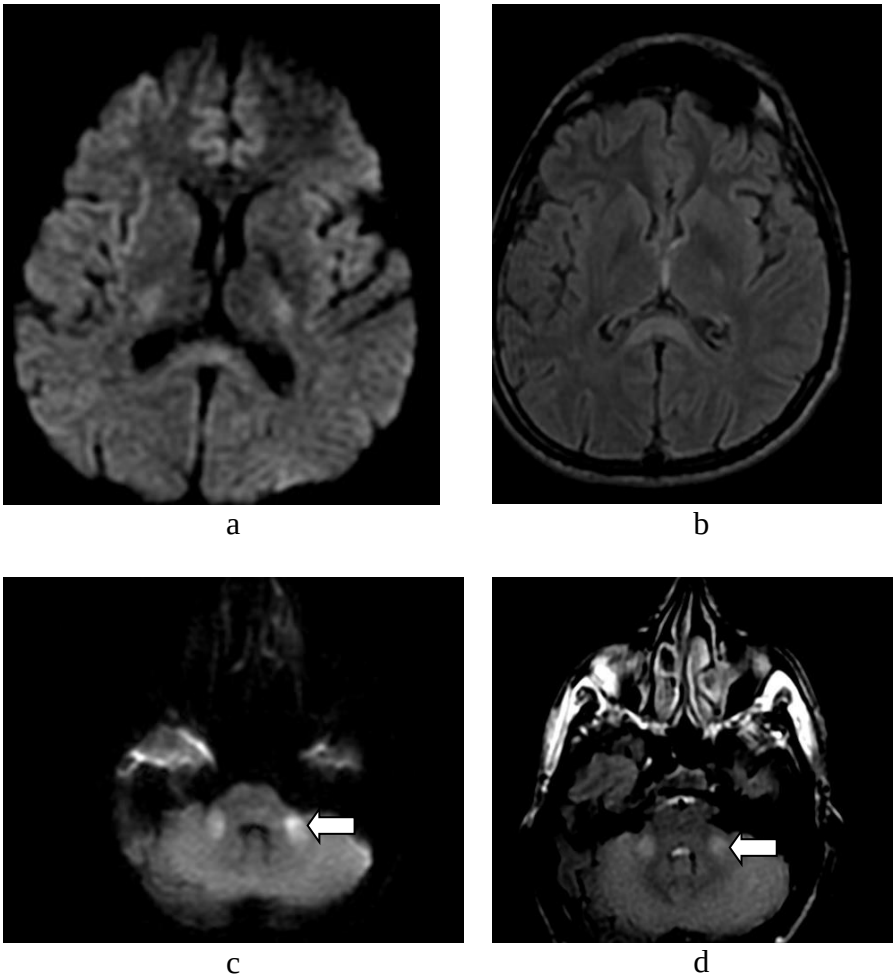
Elektronöromiyografik incelemede hastada polinöropati belirtisi izlenmedi. Rutin laboratuvar tetkiklerinde serum glukoz, protein, albümin ve elektrolit düzeyleri ile karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyleri normal bulundu. Elektroensefalografi hiçbir epileptik aktivite göstermedi. Kranial manyetik rezonans görüntülemede (MRG) korpus kallosumun spleniumunda, internal kapsüllerin bilateral arka bacaklarında, serebellar hemisferlerde, vermiste ve bilateral orta serebellar pedinkülde FLAIR ağırlıklı

görüntüler ve T2 Ağırlıklı Görüntüler yüksek sinyalleri gösterdi. Lezyon DWI'de (Diffusion Weigted Images) yüksek sinyal yoğunluğu gösterdi (Şekil 1a, b, c ve d). Ayrıca, intravenöz contrast madde uygulamasından sonra lezyonlarda herhangi bir kontrastlanma gözlenmedi. Hastanın öyküsü, klinik bulguları ve görüntüleme özelliklerine göre akut/subakut MBD tanısı konuldu ve hastaya 10 gün 100 mg/gün tiamin tedavisi başlandı. 7 gün 5 ay sonraki kontrol MRG çalışmasında lezyonun T2 ağırlıklı ve FLAIR görüntülerde kısmi gerilemeye rağmen hala hiperintens olduğu görüldü. Takip tedavisinden sonra, klinik bulgulara göre hafif iyileşme göstermiştir.

3.TARTIŞMA

MBD, genellikle kronik alkolizm ile ilişkili olan nadir bir hastalıktır. MBD'nin alkol kullanmayan hastalarda sık izlenmemesi ve hatta alkol kullanmayan madde bağımlılarında daha da nadir görülmesi nedeniyle bu olguyu sunduk.

MBD'nin en önemli özelliği korpus kallozumun etkilenmesidir. Klinik prezentasyon önemli ölçüde değişebilir. Örneğin, akut MBD, nöbetler, farkındalığın bozulması ve hızlı ölüm ile mevcut olabilirken, subakut MBD, değişen derecelerde zihinsel konfüzyon, dizartri, davranış anormallikleri, hafıza eksiklikleri ve yürüme bozukluğu ile ortaya çıkabilir.



Şekil 1. (a ve b) DWI MR ve FLAIR ağırlıklı görüntüleme, korpus kallozum splenium, iç kapsüllerinin bilateral arka bacaklarında yüksek sinyal yoğunluğu izleniyor. (c ve d) DWI MR ve FLAIR ağırlıklı görüntüleme, bilateral serebellar hemisferlerde, vermiste ve bilateral orta serebellar pedinkülde (ok) yüksek sinyal yoğunluğu izleniyor

Ek olarak, kronik MBD, yıllar içinde ilerleyen hafif demans ile tanımlanır (Raina ve ark, 2008). Bizim olgumuzun öyküsüve, klinik özellikleri ve nörogörüntüleme özellikleri ile akut/subakut MBD tanısı aldı.

Akut MBD'de MRG de, korpus kallozumda FLAİR ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal ve T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesi izleniyor. Normalde, kitlesel bir belirtisi yoktur (Aggunlu ve ark, 2008). Lezyonlar DAG'de azalmış veya yükselmiş yüksek sinyal intensitesini gösterir. ADC değerleri hastalığın düzelmesine bağlanır. MBD'nin erken bir aşamasında, DAG'de azalmış ADC ile hiperintens lezyonların izlendiği birincil mekanizma sitotoksik ödem olabilir. Bununla birlikte, sonraki aşamalarda, artmış bir ADC, bir aksonal yaralanma olmaksızın saf demiyelinizasyon nedeniyle olabilir (Ruiz-Martínez J ve ark,1999). Kallozal lezyonlar bu hastalığın tanısal işareti olarak tanımlanmış olsa da, birkaç MBD vakası aynı zamanda serebral parankimdeki sinyal yoğunluğu anormalliklerini de gösterir. MBD'den etkilenen en yaygın alanlar frontal ve temporal loblardır (Morel, 1939). Nadir durumlarda, iç kapsüllerin arka bacakları ve brachium pontis'in de MBD'de etkilendiği bildirilmiştir (Sisira ve ark, 2013). Olgumuzda yapılan beyin MRG'de korpus kallozum spleniumunda yüksek güçlü sinyaller ve internal kapsüllerin bilateral arka ekstremitelerinde, serebellar hemisferlerde, vermiste ve bilateral orta serebellar pedinkülde simetrik artmış sinyaller saptandı. MRG bulguları literatürle uyumlu olmasına rağmen daha önce serebellar hemisferik tutulum bildirilmemişti.bu nedenle nörogörüntüleme bulguları oldukça demonsratifti.

MBD tedavisi genellikle ampirik olarak multivitaminler, kortikosteroidler ve destekleyici bakım ile başlatılır. İyileşme ve

beslenmenin yenilenmesi ile semptomlar rahatlayabilir ve hasta hastalığa bağlı komadan bile iyileşebilir (Sisira ve ark., 2013).

MBD genellikle yanlış teşhis edilir ve kötü tedavi edilir. Bu nedenle, hasta öyküsünün uygun bir şekilde değerlendirilmesi ve karakteristik nörogörüntüleme özelliklerinin tanınması, erken ve doğru teşhis ve MBD'nin erken tedavisi için önemlidir.

KAYNAKLAR

Marchiafava, E., Bignami, A. (1903). Sopra un'alterazione del corpo calloso osservata in soggetti alcoolisti. *Rivista Di Patologia Nervosa E Mentale* 8: 544–549

Rawat, J. P., Pinto, C., Kulkarni, K. S., Muthusamy, M. A. K., Dave, M. D. (2014). Marchiafawa bignami disease possibly related to consumption of a locally brewed alcoholic beverage: Report of two cases. *Indian Journal of Psychiatry* 56 (1): 76-78.

Filley, C. M., Hallidey, W., Kleinschmidt-DeMasters, B. K. (2004) The effects of toluene on the central nervous system. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 63 (1): 1-12

Raina, S., Mahesh, D. M., Mahajan, J., Kaushal, S. S., Gupta, D., Dhiman, D. S. (2008). Marchiafava–Bignami disease. *The Journal of the Association of Physicians India* 56: 633–635

Aggunlu, L., Oner, Y., Kocer, B., et al., (2008). The value of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of Marchiafava–Bignami disease: apropos of a case. *Journal of Neuroimaging* 18 (2): 188–190

Ruiz-Martínez, J., Martínez Pérez-Balsa, A., Ruibal, M., et al., (1999) Marchiafava–Bignami disease with widespread extracallosal lesions and favorable course. *Neuroradiology* 41 (1): 40–43

Morel, F. (1939) Une forme anatomo-clinique particulière de l'alcoolisme chronique: sclérose corticale laminaire alcoolique. *Revue Neurologique* 71: 280–288

Sisira, Y., Jin Jun, L. (2013) Marchiafava–Bignami disease in a non-alcoholic diabetic patient. Case Reports in *Neurological Medicine.Volume* 2013: 979383

BÖLÜM 7

MİKROBİYOTA: YENİ BİR DÜNYA

Dr. Öğr. Üyesi Yüksel AKKAYA[1]

[1] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, https://orcid.org/0000-0002-3167-8055, yuksel.akkaya@sbu.edu.tr

1. GİRİŞ

İnsanların çeşitli bakteriler, arkeler, ökaryotlar (mantar, parazit) ve virüsler tarafından kolonize edildiği ve sabit durumda (homeostaz) bu topluluğun konakçı ile karşılıklı bir ilişki kurduğu onlarca yıldır iyi bilinmektedir. **"İnsan mikrobiyomu"** kavramı, ilk kez 2001 yılında Nobel ödüllü ABD'li moleküler biyolog Joshua Lederberg tarafından kullanmıştır (Lederberg ve ark., 2001). İnsan bağırsak mikrobiyotası ikinci beyin olarak adlandırılmış ve son yıllarda metagenomik çalışmaların geliştirilmesi ve artması ile mikrobiyotayı oluşturan türlerin tanımlanması ile bilgilerimiz artmıştır.

Bağırsak mikrobiyotası çok çeşitlidir ve insan sindirim sisteminde trilyonlarla ifade edilen mikroorganizmaları barındırır. İnsan mikrobiyomu; gelişim, fizyoloji ve sağlığımızla yakından ilişkili olan, son derece karmaşık bir ekosistemden meydana gelmektedir. Mikrobiyota terimi, başlangıçta, vücudumuzda kommensal olarak varolan ve potansiyel olarak patojenik mikroorganizmaların ekolojik bir topluluğunu temsil etmek anlamına gelmekteydi. Ancak şu anda, başlangıçta mikrobiyotanın kollektif bir genomunu temsil etmesi amaçlanan mikrobiyom terimi ile birbirinin yerine kullanılmaktadır.

Toplu genomlar (mikrobiyom) konağınkinden 100-200 kat daha fazladır. Bu nedenle, bu mikroorganizmalar konakçıya yalnızca çeşitli metabolik etkiler sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda doku bütünlüğünü ve bağışıklık savunmasını da modüle edebilmeleri şaşırtıcı değildir. Bunların tümü, patojenlerin kolonizasyonu ve istilasına izin vermeyen sağlıklı bir ekosisteme (öbiyozis) yol açar (Sirisinha,

S.2016). İnsan holobiontu; mikroorganizma ve insan hücrelerinin birleşmiş koleksiyonu olarak adlandırılmış, tek bir ekolojik ve biyolojik birim olarak görülmesi gerektiği öne sürülmüştür (Koedooder ve ark., 2016).

Holobiont kavramı, konağın vücudunu özerk olarak algılamaz vücutta bulunan ökaryotik hücrelerin yanısıra konakçıda bulunan mikrobiyotayı da içeren yüksek düzeyde organize edilmiş biyolojik birimler olarak kabul edilir. Hologenom kavramı ise; genetik çeşitlilik, yani konağın, organellerinin ve ilişkili mikrobiyotasının birleşik genetik içeriği, konak genomundaki değişiklikler veya simbiyotik mikroorganizmaların genomlarındaki değişikliklerin tanımı olarak ifade edilir (Milani ve ark., 2017).

Konak-mikrobiyom ilişkisi, farklı şekillerde meydana gelir. Kommensalizm, biri yarar sağlarken diğeri etkilenmeden kalır; mutualizm karşılıklı her iki tür için de faydalıdır; ve parazitizm ise bir türün diğer türe zararına olarak kategorize edilebilir. Mikroorganizma çeşitliliği alfa ve beta olarak ikiye ayrılır. Alfa çeşitliliği, ilgilenilen bölgedeki ortalama tür çeşitliliğini ifade ederken; beta çeşitliliği, farklı ilgi bölgeleri arasındaki çeşitliliği yansıtır (Koedooder ve ark., 2016, Huttenhower ve ark., 2012).

Mikrobiyota içinde yer alan tüm mikroorganizmaların birbirini etkilemesine ve aktif olarak etkileşime girmesine rağmen; odak noktası genellikle bakterilerdir. Çünkü en kapsamlı şekilde araştırılanlar bakterilerdir. Bakteriler taksonomik olarak farklı taksonlarla sınıflandırılır, Bakteriler arasındaki evrimsel ilişkiye filogeni denir.

Bakteri taksonları arasındaki evrimsel ilişkiler tipik olarak filogenetik bir ağaçta gösterilir (Creasy ve ark., 2019). National Institute of Health (NIH) (Ulusal Sağlık Enstitüleri) 2008'de Human Microbiom Project (HMP) (İnsan Mikrobiyomu Projesi)'ni başlatmıştır.

Pek çok sorunun cevabını vermek için başlatılan bu proje önemli ilk büyük ölçekli girişimlerden biridir (Gevers ve ark., 2012). Bu proje iki aşamalı yapılmıştır. HMP-1 ile mikrobiyal karakterizasyona odaklanılmıştır. Temel alınan çalışmada oral, nazal, vajinal, bağırsak ve cilt gibi çeşitli vücut bölgelerinden sağlıklı yetişkin bireylerin ve bir dizi belirli hastalıklara veya bozukluklara odaklanan mikroorganizma topluluklarını tanımlanmıştır. HMP-2 ise; her ikisi için de analiz edilen biyolojik özellikleri genişletmiştir. HMP-2 bütünleştirci bir proje olarak tasarlanmış. Bu kohort çalışmasında:

1. Konakçı ve mikrobiyom.
2. Mikrobiyomla ilişkili durumlar.
3. Hamilelik ve erken doğum (vajinal, gebe kadınların mikrobiyomları).
4. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (bağırsak mikrobiyomları).
5. Prediyabet (bağırsak ve burun mikrobiyomları) yer almıştır.

Çalışmalar, HMP-1 ve HMP-2 ile takip eden çok sayıda omik analizlerle dinamik olarak devam etmiştir. Bu çalışmalar zaman içinde pek çok ölçümle mikrobiyal değişiklikler dahil olmak üzere topluluk kompozisyonu, viromikler, metabolomik profiller, gen ekspresyonu ve hem konakçı hem de mikrobiyomdan protein profilleri ve konakçıya

özgü genetik, epigenomik, antikor ve sitokin profilleri gibi özelliklerle birlikte çalışılmıştır.

Sonuç olarak HMP-1 ve HMP-2'den elde edilen veriler, klinik bilgiler ve mikroorganizma topluluk sonuçları şunlardır:

1. HMP Veri Koordinasyon Merkezi'nde (DCC) barındırılan veya tüm dünyada kullanılmak üzere merkezi bir kaynak olarak hizmet verecek kontrollü erişimli bir data elde edilmiştir.
2. HMP 300 sağlıklı yetişkinde (18-40 yaş) insan mikrobiyomu tek bir zaman noktasından 18 vücut bölgesi ile insan vücudundan 1300 referans suşun yapısını ve işlevini bildirmiştir (Cresci, 2015).
3. Bu çalışma ile insan mikrobiyomu hakkında karışıklığı gidermek daha fazla araştırma için bir temel oluşturmak ve mikrobiyomun sağlık ve hastalık üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için eşi görülmemiş miktarda verinin elde edilmesini ve depolanmasını sağlamıştır (Cresci, 2015).

Mikrobiyomun şekillenmesi ve çoğalması doğumda başlarken, bileşimlerinin modifikasyonu temel olarak çeşitli genetik, beslenme ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki ve işlevindeki değişiklik, bağırsak geçirgenliğini, sindirimi ve metabolizmayı ve ayrıca bağışıklık tepkilerini değiştirebilir. Bağırsak mikrobiyota dengesinin değişmesinin neden olduğu proinflamatuar durum, gastrointestinal ve

metabolik durumlardan immünolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklara kadar birçok hastalığın başlamasına neden olur. Bağırsak mikrobiyomu infant döneminden başlayarak bebeğin doğum şekli, beslenmesi, yetişkin dönem, yaşlanma süreci, beslenme diyet kompozisyonu, coğrafya, kullanılan ilaçlar ve stres gibi pek çok etkiye maruz kalır. Bu etkilerin tamamı ile mikrobiyota gelişmekte ve değişmektedir (Cresci, 2015).

Mikrobiyotanın, bağışıklık sisteminin geliştirilmesindeki rolü iyi bilinmektedir. Mikrobiyotanın insan sağlığı ve hastalıkları üzerindeki olumlu ya da olumsuz potansiyel etkisine olan ilgi ve çalışmalar son zamanlarda artmıştır. Mikrobiyotanın (sağlıklı mikrobiyota) profili çeşitliliği ve bileşimi, yalnızca konakçının fiziksel durumuna, genotipine ve bağışıklık fenotipine değil, aynı zamanda diyet, antibiyotik kullanımı ve yaşam tarzı davranışları gibi çevresel faktörlere bağlı olarak dinamiktir. Bu çevresel faktörler, enfeksiyonlara ve ayrıca obezite, metabolik sendromlar (örneğin, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar), alerji ve diğer enflamatuar hastalıklar gibi bulaşıcı olmayan hastalıklara karşı artan duyarlılıkla sıklıkla ilişkili olan bağırsak ekosistemini bozar ve buna disbiyoz denir. Ayrıca bağırsak ve mikrobiyotayı beyinle bağlayan çift yönlü bir iletişim yolunun olduğu ve bu mikropların nörolojik bozukluklarda olduğu kadar konak algısı, davranışı ve duygusal tepkisinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu çeşitli koşullarda mikrobiyota profilinde gözlenen değişikliğin hastalığın

nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu henüz belirlenmemiştir (Sirisinha, 2016, Cresci, 2015).

2. TANIMLAMA YÖNTEMLERİ

Yeni nesil dizileme tekniklerinin kullanıma girmesi ile mikrobiyota bilgileri değişmiş ve gelişmiş; çalışmaların artmasıyla bu topluluğa yeni üyelerin katılmasının yanı sıra mikrobiyotanın hastalık süreçlerine katılması ve metabolizma üzerine olan etkilerinin ortaya çıkışı ile daha yoğun araştırmalara konu olmaya başlamıştır. Işık mikroskobu, onlarca yıldır mikroorganizmalar için (virüsler hariç) tanımlamanın temel taşı olmuştur. Bakteriler, Gram boyama ve hücre morfolojisi (şekil, düzen, biçim ve boyut) gibi özelliklere göre tanımlanabilir ve taksonomik olarak adlandırılabilir. Klinik örneklerin mikroskobik özelliklerine göre, bazı hastalıkların tanısında halen kullanılmaktadır (Koedooder ve ark., 2016). Anaerobik mikroorganizmaların üretilebilmesinde ve izolasyonunda günümüzde yaygın olarak kullanılan karbondioksitli veya karbondioksitsiz inkübatörler, jarlar vb. gibi araçlar birçok vücut bölgesinde yer alan ve mikrobiyota temelini oluşturan baskın bu mikroorganizmaların tanımlanması için çok önemlidir (Bulloch, 1938). Tüm bu gelişmeler ışığında mikrobiyota ile ilgili ilk bilgilerimizin temeli nicel kültür tekniklerin kullanımı ile elde edilmiştir. Konvansiyonel metotlar kısıtlılıkları nedeniyle daha büyük bir iş yüküne ve kaçınılmaz olarak hata sayısında bir artışa ve izolasyonda tanımlanacak mikroorganizma sayısında azalmaya neden olmaktadır (Wilson, 2008). Konvansiyonel yöntemlerle kültürü yapılan belirli vücut bölgelerinin (geniş

mikrobiyotaya sahip gastrointestinal sistem (GIS) ve ağız boşluğu gibi) örneklerinde mikroorganizmaların en iyi kültür yöntemlerin kullanımında bile mikrobiyotalarında bulunan organizmaların kompozisyonunu tanımlayamadığı görülmüştür. Mikrobiyal türlerin büyük çoğunluğu da hiçbir zaman laboratuvarda kültüre edilemediği gösterilmiştir (Marchesi, 2014).

Çalışmalar da elde edilen veriler 1980'lerde DNA tabanlı kültürden bağımsız yöntemlerin geliştirilmesi kadar ciddi şekilde sınırlıydı (Pace, 1986). Son yıllarda mikrobiyal toplulukların incelenmesinde kullanılan yöntemler, moleküler biyolojinin gelişmesi, yeni teknolojik uygulamaların yaygınlaşması ile çeşitli yeni genomik veriler elde edilmiştir. Bu gelişmeler mikrobiyota ile ilgili bilgilerimizin artmasına neden olmuştur. Bu yaklaşımlar tek tek kültürlenmiş mikroplardan ziyade doğrudan bir numuneden ekstrakte edilen DNA'yı analiz eden kültürden bağımsız teknikler, mikrobiyal toplulukların çeşitli yönlerini araştırmamıza izin vermektedir. Bunlar, bir toplulukta kaç tane mikroorganizmalar bulunduğu gibi taksonomik çeşitlilik ve bir topluluğun üyelerinin hangi biyolojik görevleri yerine getirebileceğini veya yapabileceğini tanımlamaya çalışan işlevsel metagenomikleri içeren yöntemlerdir (Pace, 1986).

Kullanılan yöntemler arasında Terminal Restriksiyon Fragmanı uzunluk parçası polimorfizmi (T-RFLP), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), Denatüre edici Gradyan Jel Elektroforezi (DGGE), otomatik ribozomal intergenik space analizi, kantitatif PCR, floresan insitu hibridizasyon (FISH), mikroarray metodu ve dizileme (sanger ve

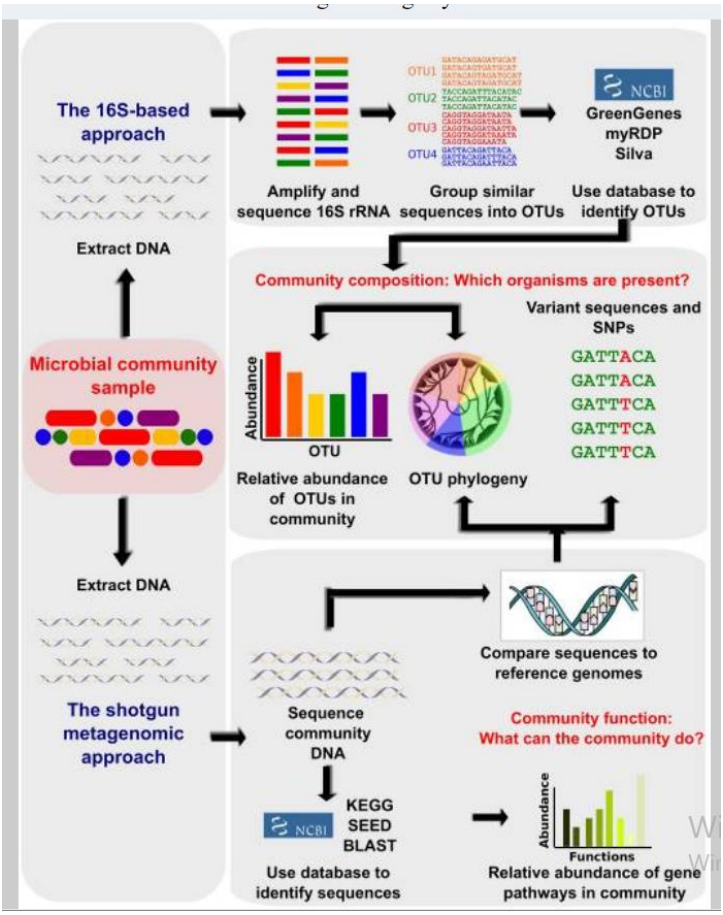
newgeneration sekans) yöntemlerini içerir (Marchesi, 2014). En eski DNA tabanlı yöntemler, hibridizasyon metodu kullanılarak floresan işaretli oligonükletid prob kullanarak tür düzeyinde tanımlamadır (Amann, 1995). Şu anda mevcut olan dizileme ile ilgili teknikler arasında, kantitatif PCR (qPCR), bireysel türlerin veya bakteri gruplarının spesifik tespiti için hassas bir yöntem olarak kendini kanıtlamıştır (Huijsdens ve ark., 2002; Ott ve ark., 2004). Bu çalışmalar tipik olarak çeşitliliği geniş bir düzeyde tanımlayabilir. Son yıllarda insan mikrobiyotasını araştırma pratiği ve metagenomik dizileme yavaş yavaş klasik 1975'ten beri kullanılan Sanger dizilime tekniğinden Yeni nesil dizilemeye (NGS: new generation sekans) kaymıştır. Sanger dizilemesinin; klonlama sürecinin zahmetli olması, klonlama konakçısı için toksik genin varlığı, yüksek verinin maliyeti (yaklaşık 400.000 ABD Doları), belirli bölgelere yönelik eğilim olması, genomun daha az tespiti ile okuma kapasitesi kapsamının düşük sonuçların elde edilmesine neden olması gibi dezavantajları vardır (Morgan, 2012).

Mikrobiyota ile ilgili bilgilerimizin gelişmesi ve artması NGS (Yeni Nesil Dizileme) sistemlerinin kullanılması ile devrim yaratmıştır. Mikrobiyal topluluklar genellikle toplu olarak "metagegenomik" olarak adlandırılır. Ancak bu daha spesifik olarak belirli dizileme temeli anlamına gelir (Morgan, 2012). Karmaşık mikroorganizma topluluklarının için de kısa DNA molekülleri (amplikonlar ve rastgele fragmanlar) dizilerinin tanımlanmasıyla yüzbinlerce örneğin ve DNA dizisinin barkodlanması örneklerin çoğaltılmasına imkan sağlar (Hamady, 2009). NGS ile çeşitli dizileme stratejileri başarıyla

uygulanmıştır. Dizileme teknolojisinin ilerlemesiyle son yıllarda, birçok metagenomik proje yapılarak mikrobiyota ve işlevi hakkında bilgilerimiz artmıştır. İnsan mikrobiyomunun tanımlanmasında esas olarak üç tür dizileme tekniği kullanılır. Mikrobiyom araştırmalarında kullanılan dizileme yöntemleri; amplikon, metagenomik ve metatranskriptomik dizilemeyi içerir. Bu tekniklerin hedefi mikrobiyal toplulukları incelemektir. Çalışmalarda en sık kullanılan ve genel kompozisyonun temelini oluşturan esasen 16S rRNA geni kullanılarak NGS teknolojisi ile amplikon dizileme tekniğidir. Metagenomik shotgun içerik ve potansiyel işlevleri daha detaylı bilgi verebilir. Transkriptome sekansı bağırsak mikrobiyomunun aktif üyeleri ve onların işlevselliğini açıklayabilir (Marchesi, 2014). 16S rRNA gen primer dizilerinin kullanılmaya başlanması ile; mikroorganizmaların çoğaltılarak daha üst karakterizasyonlara neredeyse mikrobiyotanın %99,99'unun saptanmasına ve beklenmedik mikroorganizmaların keşfine neden olmuştur. Tüm bu sistemleri anlayabilmek için ise 16S rRNA nedir ve neyi ifade eder bilmek gereklidir. Prokaryot hücrelerin ribozomları 50S ve 30S olmak üzere iki alt birimden oluşur. 16S rRNA Eubacteria ve Archaebacteria'ların tamamında 30S küçük alt biriminin bir bileşenidir. 23S ve 5S ise büyük alt birim olan 50S alt biriminin bileşenleridir (Fukuda ve ark., 2016). 16S rRNA geni filogenetik çalışmalar için kullanılır. Amplikon dizilimi, bakteriler ve arkeler için 16S rDNA dizilimini ve mantarlar için intergenik transkribe (ITS) edilmiş ara parça dizilimini içerir. İntergenik boşluklar (IS)-pro tekniği, uzunlukları her bakteri türü için spesifik olan IS bölgelerinin amplifikasyonuna dayanan başka bir mikrobiyal profilleme tekniğidir

(Koedooder ve ark., 2019). Her dizileme yönteminin, artıları ve eksileri vardır. Kısacası, amplikon dizilimi ucuzdur ve konakçı DNA tarafından kontamine olmuş düşük biyokütleli örneklere uygulanabilir. Ancak cins düzeyinde taksonomik çözünürlükle sınırlıdır ve PCR döngülerinin sayısı gibi bazı kısıtlamalara duyarlıdır (Ritland ve ark., 1993; LiangChi ve ark., 2021). NGS ayrıca mikrobiyal genomiği analiz etmenin yanı sıra, transkriptom için de uygundur. mRNA'yı kantitatif olarak ölçen dizileme, genoma yeni bakış açıları sağlayacaktır; sağlıklı ve hastalıklı bireylerin nasıl ifade edilmesi gerektiği ve değiştirilebileceği hakkında odaklanmamızı sağlayacaktır. Transkriptome sekansı bağırsak mikrobiyomunun aktif üyeleri ve onların işlevselliğini açıklayabilir (Marchesi, 2014). Metagenomik dizileme yöntemi, bakteriyel, viral, ökaryotik ve konakçı DNA dahil olmak üzere bir örnekte bulunan tüm DNA'yı sıralar. Taksonomik çözünürlüğünü sadece türlere veya gerinim seviyesine genişletmekle kalmaz, aynı zamanda potansiyel işlevleri de sağlar. Shotgun metabolik dizilimi herhangi bir mikroorganizma genomunun DNA dizisini belirlemek için kullanılır. Bu metotta genomik DNA'yı rastgele ayrı ayrı sıralanan küçük DNA parçalarına ayırır. Daha sonra bilgisayar programı ile, genomu oluşturmak için ayrılan parçaları doğru sırayla yeniden birleştirmek için DNA dizilerindeki örtüşmeleri tespit eder. Bununla birlikte, hem amplikon hem de metagenomik dizileme yöntemleri, ölü ve canlı mikrobiyota arasında ayrım yapamaz (Morgan, 2012). Metatranskriptomik dizileme sadece bir topluluğun aktif fonksiyonel bilgisini verir. Bu dizileme yöntemlerinin farklı avantajları ve dezavantajları gözönünde bulundurularak, optimal çalışma tasarımı

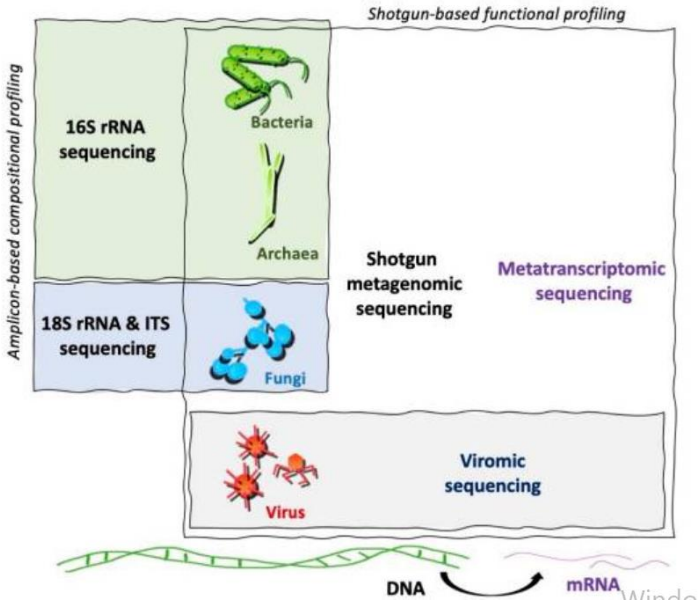
için çoklu sıralama yöntemlerinin entegre edilmesi önerilir. Kısaca, tanımlamada amplikon yöntemi nerdeyse tüm laboratuvarlarda ulaşılabilir olmuştur (Şekil 1).



Şekil 1. Fonksiyonel metagenomik için biyoinformatik yöntemler (Morgan, 2012).

Yeni nesil dizileme analizlerinden sonra büyük veri kümeler analiz etmek için biyoinformatik sistemleri (ham verileri yorumlanabilir malzemeye dönüştüren önceden belirlenmiş işlem adımları kümeleri) mevcuttur. Programın amacı, örneğin mikrobiyal bileşimini ve zenginliğini belirlemek için elde edilen DNA dizilerini taksonomik

seviyelere (filumdan türlere) tayin etmektir. Elde edilen DNA dizileri, benzerliklerine göre birbirine kümelenir. Tipik olarak, %97'nin üzerinde dizi benzerliği olan diziler, operasyonel taksonomik birimler halinde birleştirilir. Günümüzde, çok sayıda sekansın mevcudiyeti nedeniyle %97 eşiğinin yeniden değerlendirilmesi önerilmiştir. Optimal kimlik eşiklerinin %99 civarına veya daha fazlasına yükseltilmesi önerilmiştir (Edgar, 2018) (Şekil 2).



Şekil 2. Bağırsak mikrobiyomu için yaygın olarak kullanılan dizileme teknikleri (LiangChi ve ark., 2021).

Sağlıklı bir mikrobiyomun sağlıklı insanlarda yaygın olarak bulunması beklenen taksonları (a) ve metagenomik ölçümler (b), mikrobiyomun farklı bölgelerdeki fonksiyonel potansiyelinin değerlendirilmesine imkan sağlamıştır. Mikrobiyota oluşumunda etkili faktörler diyet,

cografya ve genetiktir (c). Sağlıklı mikrobiyom, burada basitleştirilmiş bir modelde dinamik olduğu görülmektedir (d). Bebek mikrobiyomu (sarı nokta) kararsız bir durumda başlar ve kademeli olarak birkaç sağlıklı yetişkin çekici durumundan birine doğru iner. Bozulmalar (kesikli kırmızı oklar) ya direnilebilir (yeşil nokta) ya da mikrobiyomu sağlıklı durumdan çıkarabilir, ardından esnek bir mikrobiyom sağlıklı bir duruma geri döner (mutlaka orijinal sağlıklı duruma değil) veya sağlıksız bir duruma düşer (Lloyd-Price, 2016).

2.1. Oral mikrobiyota

Oral mikrobiyota, her tür mikroorganizmanın temsilcilerini içerir; arkeler, bakteriler, mantarlar, protozoalar ve virüslerdir. Kolondan sonra en çok mikroorganizma içeren vücut bölgesi olarak bilinmektedir. Ağız ekosistemi çok karmaşıktır. Çünkü tükürük, ağız mukozasının ve dilin yumuşak doku yüzeyleri ve dişlerin sert doku yüzeyleri gibi önemli ölçüde farklı birkaç alan vardır. Farklı yüzeyler, farklı mikrobiyal toplulukları kendine çeker. Çünkü her alan, kendi mikropları için optimal koşullar ve besinler ile benzersiz bir ekosistem sağlar. Bu nedenle, farklı bireylerin aynı bölgesinden gelen mikrobiyomlar, aynı bireyin farklı bölgelerinden gelenlere göre daha benzerdir (Aas ve ark., 2005; Avila ve ark., 2009; Schwiertz, 2016; Zhang ve ark., 2018). Arkeler, oral mikrobiyotanın sadece küçük bir bileşenini oluşturur ve daha çok subgingival plak ve önemli ölçüde periodontitis ile ilişkili olan metanojenler grubu daha fazladır. Kısa zincirli yağ asitlerini üretmek için CO2 ve hidrojen kullanır. Bu da metan üretmek için diğer proteolitik anaeroblar tarafından da kullanılır

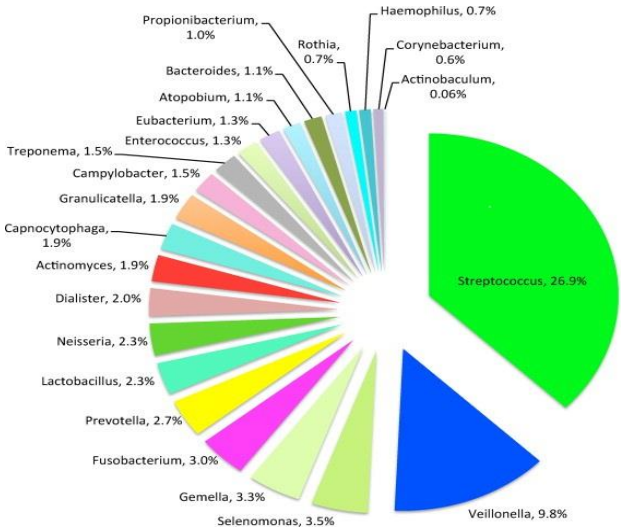
ve böylece ekosistemde son bozucular olarak işlev görür. Başka bir hidrojenotrofik grup, sülfat indirgeyen bakterilerdir (Nibali, 2016). Mantarlar, *Candida (C.)* cinsi ve özellikle *C. albicans* ile ağızda bulunan başlıca mikroorganizmalardır. *C. dubliniensis, C. guillermondii, C. krusei, C. glabrata, C. parapsilosis ve C. tropicalis* bir dizi enfeksiyondan sorumlu baskın türlerdir. En sık tespit edilen cinsler *Cladosporium, Aureobasidium, Saccharomycetes, Aspergillus, Fusarium ve* Cryptococcus'lardır (Nibali L. 2016; Zhang, ve ark., 2018).

Protozoonlar ağız hijyeni zayıf olan kişilerde sayıları artarak baskın olmaktadır. Ağızda yaygın olarak iki protozoon bulunur. Bireylerin yaklaşık yarısı *Entamoeba gingivalis* (*E. gingivalis*) ile kolonize olurken, *Trichomonas tenax* (*T. tenax*) %20 oranında bulunmuştur (Zhang ve ark., 2018).

Ağızda bulunan virüsler, insanları veya bakterileri enfekte eden virüslerdir. *Herpes simpleks (H. simpleks)* çeşitli oral ve dudak enfeksiyonlarına (primer herpetik gingivostomatite, mukokutanöz orofasiyale) neden olur ve ağızda sıklıkla tespit edilmiştir. Human Papilloma virüsleri (HPV) oral papillomlar, oral kondilomlar ve fokal epitel hiperplazisi gibi bir dizi oral enfeksiyondan sorumludur (Marchesi. 2014; Nibali, 2016; Zhang ve ark., 2018). Ek olarak, HIV (Human Immunodeficiency Virus) dolaylı olarak dişeti eritemi ve nekrotizan ülseratif periodontitis ve Kaposi sarkomu gibi enfeksiyonlara neden olabilir. Dental plakta bulunan virüslerin çoğu bakteriyofajlardır ve çoğu oral bakteriyofajın lizojenik bir yaşam tarzı

izlediği, dolayısıyla konak bakteri topluluğunun genetik potansiyelini arttırdığı tahmin edilmektedir (Marchesi. 2014; Nibali, 2016).

Bakteriler, oral mikroorganizmaların ana bölümünü oluşturur ve oral bakterilerin bileşimine ilişkin temel bilgi geçmişteki kültüre bağlı yöntemlerden gelir. Kültüre bağlı tekniklerin gelişmesiyle, çürük ve periodontitiste neden olduğu düşünülen spesifik mikroorganizmaların tanımlanmasına yol açmıştır. Ağızdaki baskın mikroorganizma türüdür. Tükürük mililitre başına yaklaşık 100 milyon bakteri içerir ve ağzın her yüzeyi bir bakteri biyofilmidir. %95'inin ait olduğu filum *Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria* ve *Spiroket*'ler olup 700 tür tespit edilmiştir (Nibali, 2016). Kalan filum, *Saccharibacteri*a, S*ynergistetes*, *SR1*, *Gracilibacteria*, *Chlamydi*a, *Chloroflex*i, *Tenericutes* ve *Chlorobi* taksonların geri kalan %6'sını içerir (Zhang ve ark., 2018). (Şekil 3)



Şekil 3. Oral mikrobiyota bakteri dağılımı (Nibali, 2016).

2.2. Akciğer mikrobiyotası

Moleküler olarak 16S-rRNA'nın amplifikasyonuna ve analizlerine dayanan kültürden bağımsız tekniklerin geliştirilmesi ile birlikte, akciğerlerin steril olmadığı ve aslında çeşitli mikrobiyota toplulukları tarafından kolonize edildiği ortaya çıkmıştır (Wang ve ark., 2017). Kültürden bağımsız tekniklerle sağlıklı bir yetişkinden bronkoalveolar lavaj (BAL)'da örnekleri analiz edildiğinde akciğerlerdeki en yaygın bakteri filumları *Bacteroidetes, Firmicutes* ve *Proteobakteri'*lerdir. Akciğerlerdeki baskın cinsler şunları: *Prevotella, Veillonella, Pseudomonas, Fusobacterium,* ve *Streptococcus*'tur (Beck ve ark., 2012). Steril kabul gören akciğerlerin mikrobiyotasının nereden geldiği ve vücudun diğer bölgelerindeki mikrobiyota ile ilişkisi henüz bilinmemektedir. Mikrobiyota analizi için akciğerlerin örneklenmesi, az sayıda akciğer mikrobiyotası göz önüne alındığında teknik bir zorluktur ve bronkoskopi ile akciğer mikrobiyotasının örneklenmesi, hem ağızdan hem de burundan teorikte kontamine olma riskini oluşturur (O'Dwyer ve ark., 2016). Akciğer mikrobiyotasının bileşimi ve çeşitliliği temel olarak üç faktörden etkilenir: akciğerlere göç eden mikroorganizmaların türü ve sayısı, mikroorganizmaların akciğerlerden atılma hızı ve mikroorganizmanın akciğerlerde üreme oranları glottise kadar örnek toplamak için iki bronkoskop kullanılması, ardından seri bronkoalveolar lavaj ve alt hava yolu korumalı fırça ile kontaminasyon riskini sınrlandırılabilir. Böylece ağız çalkantı suyu, bronkoalveolar lavaj sıvısı, nazal süründü ve gastrik aspirat örneklerinde mikrobiyotanın bileşimini analiz ederek, solunum yolunun biyokütlede

üst solunum yolundan alt solunum yoluna kadar uzanan homojen bir mikrobiyota barındırdığı bulundu (Wang ve ark., 2017). Akciğer mikrobiyotası ağız ve burun mikrobiyotasına çok benzemektedir. Bağırsak mikrobiyotası ile ilgili çalışmalar, lokal ve sistemik bağışıklık sisteminin gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermiştir. Ancak akciğer mikrobiyotasının benzer bir işleve sahip olup olmadığı bilinmemektedir. Akciğer mikrobiyotasının disbiozunun, akciğer kronik hastalığına mı bağlı, ya da disbiozunun immün yetersizliğin ve hastalık başlangıcının bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Yapılacak olan genetik ve metabolik çalışmalar ile tanı ve tedavi protokolleri gelişecektir.

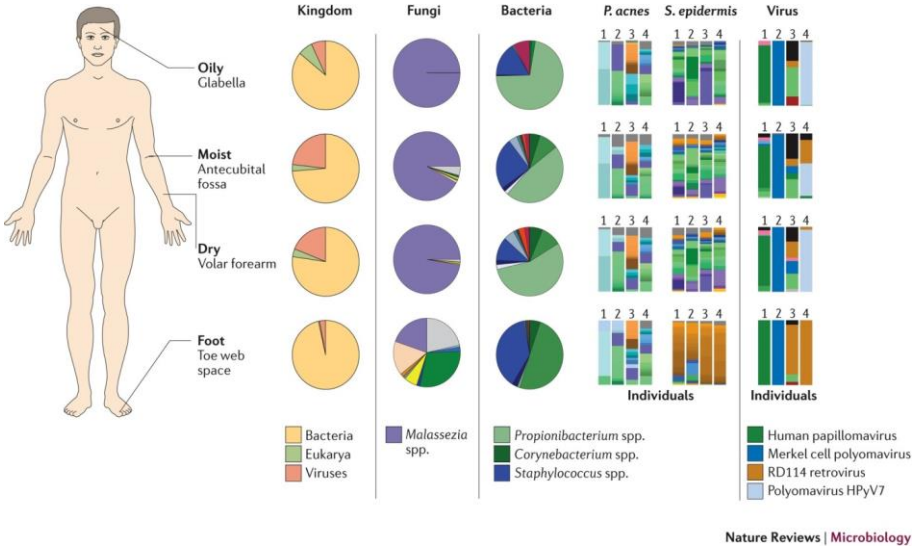
2.3. Deri mikrobiyotası

İnsan vücudunun en büyük organı olan deri fizyolojik özelliklerine göre yağlı, nemli veya kuru olmasına göre kategorize edilebilir. Deri bu bölgelere yerleşen faydalı mikroorganizmalar tarafından kolonize edilir ve patojenlerin istilasını önlemek için fiziksel bir bariyer görevi görür. Cildimiz, milyonlarca bakteri, mantar ve virüse ev sahipliği yapar. Bağırsaklarda ki mikrobiyotaya benzer şekilde, deri mikroorganizmalarının istilacı patojenlere karşı korunmada, bağışıklık sisteminin uyarılmasında ve doğal ürünlerin parçalanmasında önemli işlevlere sahiptir. Geleneksel olarak, cilt mikroorganizma toplulukları kültüre dayalı yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. Konvasiyonel yöntemler de sınırlı sayıda mikroorganizma üretilebildiği için çeşitliliğin ortaya konmasında yetersiz kalmaktadır. Örneğin

Corynebacterium spp., *Staphylococcus*, *Propionebacterium spp*.' den daha güç üretilmektedir (Kong ve ark., 2012; Byrd ve ark., 2018).

Bakteriler için 16S ribozomal RNA (rRNA) geni kullanılırken, mantarlar için ökaryotik ribozomal genin intergenik transkripsiyonlu aralayıcı 1 (ITS1) bölgesi tercih edilir (Schoch ve ark., 2012). (Şekil 4)

Örneğin yüzdeki yağ bölgeleri, *Propionebacterium* ve *Staphylococcus* türleri tarafından baskınken koltuk altı gibi nemli bölgelerde, *Staphylococcus* türleri de mevcut olmasına rağmen *Corynebacterium* türleri de görülmektedir. Buna karşılık, kuru bölgelerde *β-Proteobacteria* ve *Flavobacteriales* bakteri türlerinin karışık popülasyonları yerleşik mikrobiyotanın bir parçasıdır (Thiboutot ve ark., 2002).



Şekil 4. Derinin bölgelerine göre mikrobiyota farklılıkları (Byrd ve ark., 2015).

Deri nem, sıcaklık, pH antimikrobiyal peptitlerin ve lipidlerin bileşimi dahil olmak üzere değişken olan ekolojik basınçlar nedeniyle birçok farklı mikroorganizma topluluğunun deride yer aldığı artık bilinmektedir. Ayrıca kıl folikülleri, yağ, ekrin ve apokrin ter bezleri gibi cilt yapıları, mikrobiyota barındıran ayrı topluluklar oluşturur (Schommer, 2013). 16S rRNA gen dizilemesi kullanılarak deride yaşayan mikroorganizma topluluklarının topoğrafik özellikleri tanımlanmıştır. En az 19 filumun bakteriyel cilt mikrobiyomunun bir parçası olduğu bilinmektedir. Başlıca bakteriler *Actinobacteria* (%51,8), *Firmicutes* (%24,4), *Proteobacteria* (%16,5) ve *Bacteroidetes* (%6,3)'tir. Tanımlanan cinslerin çoğunluğu ise *Corynebacterium*, *Propionibacterium* ve *Staphylococcus'tur* (Grice, 2009).

Deri mikrobiyom topluluğunda bakterilerin yanı sıra; virüsler, mantarlar ve eklembacaklılar da cilt mikrobiyotasının önemli parçalarıdır. 18S rRNA gibi kullanılarak saptanan baskın mantarlar, *Malassezia globosa* ve *Malassezia sympodialis* gibi *Malassezia* cinsine aittir. Derideki bakteri dağılımına benzer şekilde mantarların dağılımı da habitatın özelliklerine bağlıdır (Xu, 2007). Akarlar küçük eklembacaklılardır ve sıklıkla insan derisini kolonize eder. *Scabies hominis* diğer filumlar arasında Arthropoda'ya aittir.*Malassezia* türleri gibi *Demodex'*lerde sebum lipidlerini destekler (Marchesi, 2014).

İnsan deri viromu hakkında daha az şey biliniyor. Cildin bileşiminde yer alan viral topluluk ve çeşitliliği hakkında henüz bilgilerimiz yeterli değildir. Hücre kültürlerinde virüslerin çoğaltılmasındaki zorluklar, sınırlı antijenik/serolojik çapraz reaksiyonlar ve bilinen viral dizilere

nükleik asit hibridizasyonunun olmaması gibi nedenler etkendir. Tespit yöntemleri ayrıca büyük ölçüde toplam DNA'nın metagenomik dizilimine odaklanarak RNA virüslerinin saptanmasını pek olası kılmaz (Schommer, 2013). Cilt mikrobiyota disbiyozisi normal mikrobiyal bileşimin bozulması olarak tanımlanmakta olup çok çeşitli faktörler neden olabilir. Yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı, yaşam tarzı ve hijyen gibi konakçı faktörler önemli bir rol oynamaktadır; cinsiyete bağlı farklılıklar cildin mikrobiyal bileşimindeki, hormon üretimi, ter hızı, sebum üretimi, yüzey pH'ı, cilt kalınlığı, saç büyümesi ve kozmetik kullanım gibi cilt özelliklerini etkileyen fizyolojik ve anatomik farklılıklara dayanabilir (Fredricks, 2001). Deri disbiyozisi akne, psöriazis, Rosacea, Seborrheic dermatitis, atopik dermatit gibi deri hastalıkları ile sonuçlanır.

2.4. Ürogenital mikrobiyata

Erkek ve dişi üreme sisteminin farklı bölümleri, anatomik veya fizyolojik özellikleri ile bölünmüş bir sistem oluşturur. Erkek üreme sistemi iki bölümden oluşmuştur. Dış kısımda, penis ve skrotumdan, iç kısımda; testisler, epididim, yardımcı bezler, vas deferens ve üretradan oluşur. Dişi üreme sistemi ise vajina, serviks, uterus, üst üreme yolundan (fallop tüpleri, yumurtalıklar ve periton sıvısı dahil) olmak üzere dört anatomik bölgeden oluşur (Koedooder ve ark., 2019).

Üreme sistemindeki mikroorganizmaların kadın sağlığı ve üreme için bağırsaktaki simbiyotik mikrobiyota gibi yararlı bir rolü olup olmadığı bilinmemektedir. Hamile olmayan, sağlıklı kadınların vajinal mikrobiyomu dinamik görünmektedir. Etnik köken, cinsel aktivite, adet

döngüsü ve mikrobiyotadan etkilenmektedir ve çoğunlukla dört *Lactobacillus* türü *(L. crispatus, L. iners, L. jensenii* ve *L. gasseri*) hakimdir (Ravel, ve ark., 2011; Gajer ve ark., 2012). Yeni nesil dizileme tekniklerinin kullanımı ile yapılan çalışmalarda uterin kavitede sıklıkla *Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Comamonadaceae* ve *Streptococcacea* birden fazla rapor edilmiştir (Koedooder ve ark., 2019).

Vajen ve servikste bildirilen mikrobiyota ile üst üreme kanalındakiler benzerdir. Bu kontaminasyon olasılığını düşündürmektedir. Ancak baskın mikroorganizma göreceli olarak oranları değişse de vajina, serviks ve endometriumda tutarlıdır, servikal örneklerin endometriyal örneklerle düşük bir uyumluluğa (%33) sahip olduğu sonucuna çalışmalarda ortaya konmuştur (Wee ve ark., 2017). Kadın genital sisteminin üst bölümünde, *Lactobacillaceae'nin* yanı sıra, her ikisi de üreme sisteminin başka herhangi bir anatomik kısmı için rapor edilmemiş olan *Peptostreptococcaceae* ve *Propionibacteriaceae* tespit edilmiştir (Koedooder ve ark., 2019).

Erkek üreme sisteminin farklı iç anatomik bölgelerinin mikrobiyal koleksiyonlarını elde etmek daha zordur ve kontaminasyon riski oluşturur. Bu farklı bölgelerin her birinin benzersiz bir mikrobiyom taşıyıp taşımadığının belirlenmesi gereklidir.Seminal mikrobiyom, çalışmaları; bileşiminin *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae* ve *Enterococcaceae* ile *Lactobacillaceae* içerdiğini tespit edilmiştir. Kolay erişilebilir koronal sulkusun mikrobiyomu, semen ile karşılaştırıldığında farklı bakteri aileleri, yani

Porphyromonadaceae ve *Prevotellaceae* göstermiştir. Erkek üreme sisteminin sonuçları, farklı erişilebilir parçaların benzersiz bir mikrobiyomunun varlığını da gösterir (Koedooder ve ark., 2019). Dişi ve erkek üreme sisteminin mikrobiyomunu ayrı ayrı tartışmanın yanı sıra, erkek ve dişi mikrobiyomunun birbirinden etkilendiği ve etkileşiyor olabileceği unutulmamalıdır (Koedooder ve ark., 2019).

2.5. Bağırsak mikrobiyatası

Bağırsak mikrobiyotası, insan ve hayvanların sindirim sisteminde yaşayan karmaşık bir mikroorganizma topluluğudur. İnsanlarda bağırsak mikrobiyotası, vücudun diğer bölgelerine göre daha fazla mikroorganizmaya ve farklı türlere sahiptir (Gomaa, 2020). Bakteriler, virüsler ve doğumdan hemen sonra sindirim sistemini kolonize eden bazı ökaryotlar dahil binlerce mikroorganizmadan oluşur (Passos ve ark., 2017). Genel olarak bağırsak mikrobiyotası, *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia*'yı içeren altı filumdan oluşur. Bunların arasında *Firmicutes* ve *Bacteriodes* başlıca cinslerdir (Hou ve ark., 2022). En çok çalışılan mantarlar ise; *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia*, ve *Cladosporium'*dur (Auchtung ve ark., 2018). Bakteri ve mantarlara ek olarak, insan bağırsak mikrobiyotasında ayrıca virüsler, fajlar ve arkeler bulunur (Gomaa, 2020).

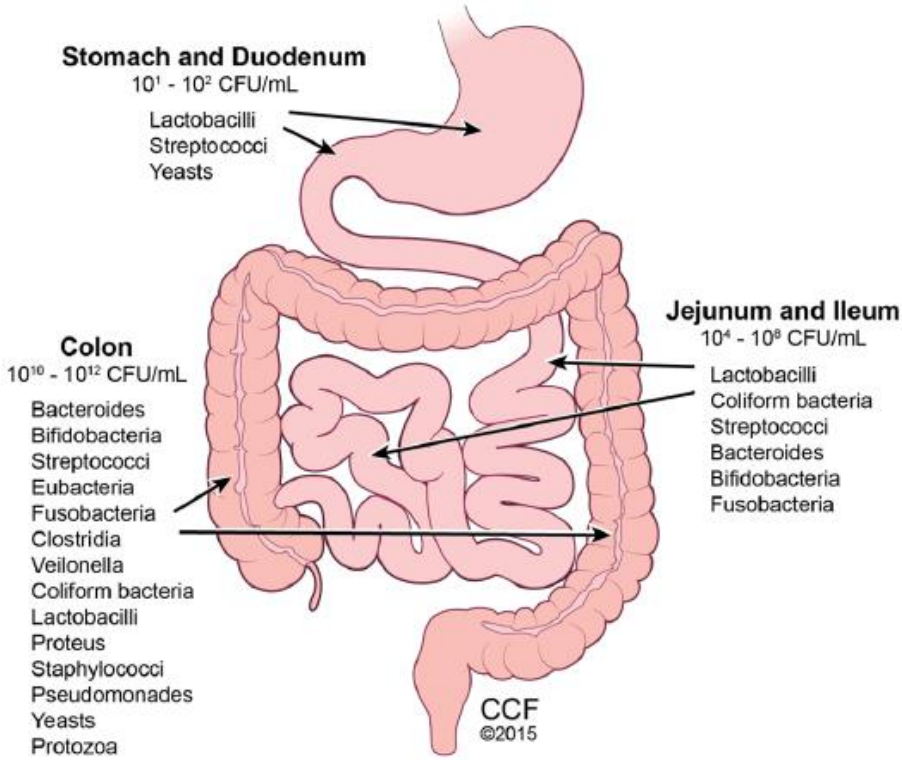
Bağırsak mikrobiyotası, 50'den fazla farklı filumda dağılmış ve 1500'den fazla türden oluşur (Robles-Alonso ve ark., 2013). İnsanlarda toplam mikrobiyal popülasyonun %90'ını oluşturan *Bacteroides* ve *Firmicutes*'in ardından proteobakteriler, fusobakteriler, tenerikutlar,

aktinobakteriler ve verruko mikrobiyanın en baskın filumlarıdır (Jethwani ve ark., 2017). Bağırsak mikrobiyota bileşimini ve işlevini değiştirebilecek birkaç faktör vardır. Bu faktörler arasında konakçı genetiği, diyet, yaş, doğum şekli ve antibiyotikler yer almaktadır (Odamaki ve ark., 2016; Hasan ve ark., 2019; Gomaa, 2020).

Bağırsak mikrobiyotasının mikrobiyal bileşimi sindirim sistemine göre değişir. Midede ve küçük sindirim sisteminde nispeten az bakteri türü bulunur (Guarner ve ark., 2003). Bununla birlikte, kolonda daha yoğun bir bakteri kütlesi bulunur. Sindirim sistemindeki yoğun mikrobiyota nedeniyle, bakteri türleri dışkı kuru kütlesinin %60'ını oluşturur. Ayrıca bağırsak florasında mantarlar, protistler, arkeler ve virüsler de bulunur. Ancak aktiviteleri hakkında daha az şey bilinir. Bağırsakta bulunan bakterilerin çoğu (%99) anaeroplardır. Çekumda aerobik mikroorganizmaların yüksek yoğunlukları azalır. İnsan bağırsağındaki en baskın bakteri filumları *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria* ve *Proteobacteria*'dır. En çok saptanan bakteri cinsleri ise; *Bacteroides, Clostridium, Peptococcus, Bifidobacterium, Eubacterium, Ruminococcus, Faecalibacterium* ve *Peptostreptococcus*'tur (Michael, 2016). Bu cinsler arasında *Bacteroides* en çok olanıdır ve sadece bu aileden gelen türler bağırsaktaki bakterilerin yaklaşık %30'unu oluşturur. Bu cinsin konakçı organizmanın işleyişinde özellikle önemli olduğunu bilinmektedir (Ann, 2006). (Şekil 5)

Bağırsak mikrobiyotası, konakçı organizmanın normal işleyişinde önemli bir rol oynar. Konakçı ile etkileşime girdiğinde insan sağlığını olumlu veya olumsuz etkileyen çeşitli metabolik ürünleri

sentezleyebilir. Bağırsak mikrobiyotası bağırsak yüzeylerinde yaşar, çoğalır ve patojenik mikroorganizmaların istilasını önleyen stabil bir sistem oluşturmasının yanı sıra insan vücudunda mukozal yüzeyleri kolonize ederek patojenlerden korunmayı desteklemek ve farklı antimikrobiyal maddeler oluşturmak, bağışıklık sistemini güçlendirmek gibi birçok önemli işlevleri vardır (Mills ve ark., 2019).



Şekil 5. Gastrointestinal sistem mikrobiyotası (Ann, 2006).

Bu nedenle sindirim ve metabolizmada hayati bir rol oynamaktadır. Epitel hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını kontrol eder. İnsülin

direncini değiştirerek salgılanmasını etkiler. Beyin–bağırsak iletişimini etkileyen ve böylece konağın zihinsel ve nörolojik işlevlerini etkileyen bağırsak mikrobiyotası, normal bağırsak fizyolojisinin ve sağlığının korunmasında önemli bir rol oynar. Bağırsak mikrobiyota popülasyonunun bozulması, enflamatuar bağırsak hastalıkları (IBD) gibi çeşitli insan enfeksiyonlarıyla (Obezite, diyabet, alerji, otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar) ilişkilidir. Ayrıca probiyotikler, prebiyotikler ve dışkı mikrobiyota nakli (FMT) tekniklerinin uygulanması gibi bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve işlevlerini modüle etmek için çok sayıda yaklaşım vardır (Kelly ve ark., 2015; Wiley ve ark., 2017; Jie ve ark., 2017; Rothschild ve ark., 2018; Zheng ve ark., 2019).

Bağırsak mikrobiyotasının metabolizmadaki rolü genel olarak mikrobiyota ve diyet elementlerini biyoaktif gıda bileşenlerine metabolize etmekten sorumludur. Bu bakteriler selüloz, hemiselülozlar, dirençli nişasta, pektin, oligosakkaritler ve lignin gibi sindirilemeyen karbonhidratları asetik, propiyonik ve bütirik asitler gibi kısa zincirli yağ asitlerine (scfa'lar) metabolize edebilir. Bu yağ asitleri üst gastrointestinal sistemdeki sindirimden kaçar ve kalın bağırsağa girer (Lin, 2017). Bu metabolik ürünler esas olarak *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve bazı anaerobik bağırsak mikroorganizmaları tarafından üretilir. Kısa zincirli yağ asitlerinin biyosentezinin bozulması, konakçı için birçok patolojik sonuca neden olur (Perry ve ark., 2016).

Bağırsak beyin mikrobiyota ekseni, üzerinde en çok araştırma yapılan alanıdır. Bağırsakta yer alan mikrobiyotanın beyinle iletişim kurmasını sağlamada çift yönlü bir iletişim sistemi olarak tanımlanır ve bunun tersi de geçerlidir. Bu eksen gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi ile ilişkilidir. Bağırsak beyin ekseninin işlevleri, bağırsak fonksiyonlarını koordine etmek ve beynin duygusal merkezlerini periferik bağırsak fonksiyonları ve enterik refleks, bağırsak geçirgenliği, bağışıklık aktivasyonu ve entero endokrin sinyalleşme gibi mekanizmalarla birleştirmektir (Xiyue ve ark., 2017). Bağırsak mikrobiyotasının beyin üzerindeki etkilerini uyguladığı mekanizmalar kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri, tigh junction proteinlerinin üretimini artırarak kan beyin bariyerinin (KBB) bütünlüğünü etkiler. Artan KBB bütünlüğü, istenmeyen metabolitlerin beyin dokusuna girişini sınırlar (Mohajeri, 2018). Bağırsak mikrobiyotası lipoprotein ve lipopolisakkarit gibi bileşiklerini üreterek bağışıklık hücrelerinden sitokin salınımını uyararak otoimmün fonksiyonlarla etkileşim sağlar. Bu sitokinler KBB'yi geçebilir ve nörolojik işlevi değiştiren ve ruh hali ve davranışta bir değişikliğe neden olan nöronları aktive edebilir (Sampson, 2015).

KAYNAKLAR

Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., et al., (2005). Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *The Journal of Clinical Microbiology* 43 (11): 5721–5732

Allyson, L. B., Belkaid, Y., Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *nature reviews microbiology* 16 (3): 143-155

Amann, R. I., Ludwig, W., Schleifer, K. H. (1995). Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiological Review S*59: 143-169

Ann, M., Fergus, S. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Reports* 7 (7): 688–693

Anonim (2012a). Human Microbiome Project Consortium. A frame work for human microbiome research. *Nature* 486: 215-221

Anonim (2012b). Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 86: 207-214

Auchtung, T. A. et al. (2018). Investigating colonization of the healthy adult gastrointestinal tract by fungi. *mSphere* 3: 18

Avila, M., Ojcius, D.M., Yilmaz, O. (2009). The oral microbiota: living with a permanent guest. *DNA and Cell Biology* 28 (8): 405–411

Beck, J. M., Young, V. B., Huffnagle, G. B. (2012). The microbiome of the lung. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine* 160: 258–266

Bulloch, W. (1938). The History of Bacteriology. Oxford University Press, . London and New York

Caporaso, J. G., Kuczynski, J., Stombaugh, J., et al., (2010). QIIME allows analysis of high through put community sequencing data. *Nature Methods* 7: 335

Creasy, H. H, Fettweis, J. M., Lloyd-Price, J., et al., (2019). The Integrative Human Microbiome Project. *Nature* 569: 641–648

Cresci, G.A., Bawden, E. (2015). Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutrition Clinical Practice* 30 (6): 734-746

Edgar, R. C. (2018). Updating the 97% identity threshold for 16 S ribosomal RNA OTUs. *Bioinformatics* 34: 2371–2375

Fredricks, D. N. (2001). Microbial ecology of human skin in health and disease. *The Society for Investigative Dermatolog* 6: 167–169

Fukuda, K., Ogawa, M., Taniguchi, H., Saito, M. (2016). Molecular Approaches to Studying Microbial Communities: Targeting the 16S Ribosomal RNA Gene. *Journal of UOEH* 38: 223-232

Gajer, P., Brotman, R. M., Bai, G., et al., (2012). Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science translational medicine* 4: 132-152

Gevers, D. et al., (2012). The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biology* 10: 1377

Gomaa, E. Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek* 113: 2019–2040

Grice, E. A. et al., (2009). Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 324: 1190–1192

Guarner, F., Malagelada, J. (2003). Gut flora in health and disease. The *Lancet* 361 (9356): 512–519

Hamady, M., Knight, R. (2009). Microbial community profiling for human microbiome projects: Tools, techniques, andchallenges. *Genome Research* 19: 1141–1411

Hasan, N., Yang, H. (2019). Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *Peer J* 7: e7502

Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., et al., (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7 (1): 135

Huijsdens, X. W., Linskens, R. K., Mak, M., et al., (2002). Quantification of bacteria adherent togastrointestinal mucosa by real-time PCR. *Journal of Clinical Microbiology* 40: 4423–4427

Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., et al., (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486: 207

Jethwani, P., Grover, K. (2017). Gut microbiota in health and diseases—a review. *International Journal of Current Microbiology and Applied Science* (8): 1586–1599

Jie, Z., Xia, H., Zhong, S., et al., (2017). The gut microbiome in ather osclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications* 8 (1): 845–860

Kelly, C., Zheng, L., Campbell, E. et al, (2015). Crosstalk between microbiota-derived shortchain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host &Microbe* 17 (5): 662–671

Koedooder, R., Mackens, S., Budding, A., Fares, D., Blockeel, C. (2019). Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. *Human Reproduction Update* 25 (3): 298-325

Kong, H. H., Segre, J. A. (2012). Skin microbiome: looking back to move forward. *The Journal of investigative dermatology* 132: 933–939

Lederberg, J, McCray A. T. (2001). OmeSweet 'Omics - A Genealogical Treasury of Words. *The Scientist* 15 (7): 8

LiangChi, B. G., Yixin Z., Xiaochun S., Pengcheng, T., Bing L., et al., (2021). An Introduction to Next Generation Sequencing Bioinformatic Analysis in Gut Microbiome Studies. *Biomolecules* 11 (4): 530

Lin, L., Zhang, J. (2017). Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology* 18: 837–850

Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Medicine* 8 (1): 51

Marchesi, J. R. (2014). The Human Microbiota and Microbiome. Publishers, Croydon /London

Michael, S. (2016). Gut microbiota and host evolution scaling up symbiosis. *Trends Ecology & Evolotuion* 31 (7): 539–549

Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., et al., (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 81 (4): 1-67

Mills, S., Stanton, C., Lane, J., Smith, G., Ross, R. (2019). Precision nutrition and the microbiome. *Nutrients* 11: 923–968

Mohajeri, M., La Fata, G., Steinert, R., Weber, P. (2018) Relationship between gut microbiome and brain function. *Nutrition reviews* 76 (7): 481–496

Morgan, X. C., Huttenhower, C. (2012). Chapter 12: Human microbiome analysis *PLoS computational biology* 8 (12): 2808

Nibali, L., Henderson, B. (2016). The Human Microbiota and Chronic Disease. Dysbiosis as a Cause of Human Pathology. Publishers, Canada

O'Dwyer, D. N., Dickson, R. P., and Moore, B. B. (2016). The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic lung disease. *Journal of immunology* 196: 4839–4847

Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H., et al., (2016). Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross sectional study. *BMC Microbiology* 16 (1): 90–112

Ott, S., Musfeldt, M., Ullmann, U., Hampe, J., Schreiber, S. (2004). Quantification of intestinal bacterial populations by real-time PCR with a universal primer set and minor Groove binder probe: a Global Approach to the Enteric Flora *Journal of Clinical Microbiology* 42 (6): 2566–2572

Pace, N. R., Stahl, D. A., Lane, D. J., et al., (1986). The analysis of natural microbial populations by ribosomal RNA sequences. *Advances in Microbial Ecology* 9: 1–55

Passos, M. C. F., Moraes-Filho, J. P. (2017). Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arquivos de gastroenterologia* 54: 255–262

Perry, R., Peng, L., Barry, N., et al., (2016). Acetate mediates a microbiome-brain-b-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* 534: 213–217

Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., et al.,. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108: 4680–4687

Ritland, C. E., Ritland, K., Straus, N. A. (1993). Variation in the ribosomal internal transcribed spacers (ITS1 and ITS2) among eighT taxa of the Mimulus guttatus species complex. *Molecular biology and evolution* 10: 1273–1288

Robles-Alonso, V., Guarner, F. (2013). Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota. *Nutrición hospitalaria* 28: 553–557

Rothschild, D., Weissbrod, O., Barkan, E., et al., (2018). Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 555: 210–215

Sampson, T., Mazmanian, S. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host &Microbe* 17 (5): 565–576

Schloss, P. D., Westcott, S. L., Ryabin, T., et al., (2009). Introducing mothur: open-source, platform-independent, community-supported soft ware for describing and comparing microbial communities. *Applied and Environmental Microbiology* 75: 7537–7541

Schoch, C. L. et al., (2012). Nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) region as a universal DNA barcode marker for Fungi. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109: 6241–6246

Schommer, N. N., Gallo, R. L. (2013). Structure and function of the human skin microbiome. *Trends in Microbiology* 21 (12): 660-668

Schwiertz, A. (2016). Microbiota of the human body: implications in health and disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 902: 45–60

Sirisinha, S. (2016). The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pacific journal of Allergy and Immunology* 34 (4): 249-264

Thiboutot, D. M., Strauss, J. S. (2002). Diet and acne revisited. *Archives of dermatology* 138: 1591–1592

Wang, J., Li, F., Tian, Z. (2017). Role of microbiota on lung homeostasis and diseases. *Science China. Life Ssciences* 601 (2): 1407–1415

Wee, B. A., Thomas, M., Sweeney, E. L., et al., (2017). A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. *The Australian & New Zealand journal of Obstetrics & Gynaecology* 58: 341–348

Wiley, N., Dinan, T., Ross, R., et al., (2017). The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: implications for human and animal health. *Journal of Animal Science* 95: 3225–3246

Wilson, M. (2008). The human-microbe symbiosis. In: Bacteriology of humans: an ecological perspective. Publishers USA/UK/AUSTRALİA

Xiyue, C., Shabnam, E., Luoyun, F., et al. (2017). Maintenance of gastrointestinal glucose homeostasis by the gut-brain axis. *Current Protein & Peptide Science* 18: 541–547

Xu, J., et al., (2007). Dandruff-associated Malassezia genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104: 18730–18735

Zhang, Y., Wang, X., Li, H., et al., (2018). Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 99: 883–893

Zheng, P., Zeng, B., Liu, Met al., (2019). The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Science advances* 5 (2): 317–8326

BÖLÜM 8

BRUSELLA SEROPREVALANSI

Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL[1]

Doç. Dr. Gülhan BORA[2]

Uzm. Laleş GÜZEL GEZİCİ[3]

[1] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-8757-2970, o.akgul@yyu.edu.tr

[2] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-5451-5793, gulhanarvas@yahoo.com

[3]. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Eczacılık Bilimleri Anabilim Dalı, Van, Türkiye, lalesguzel@outlook.com

-Bu bölüm, Uzm. Laleş GÜZEL GEZİCİ'nin yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

1. GİRİŞ

Brucella bakterileri boyutları 0.6-1.5 mm olan gram negatif özellikte, küçük boyutlarda kokobasiller olarak bilinmekle beraber; sporsuz ve hareketsizdirler. Brusellozda insanlarda hastalık yapan birçok çeşit saptanmıştır. Ülkemizde en çok *Brusella melitensis* (koyun, keçi) ve *Brusella abortus* (sığır) ile hastalık oluşmaktadır. Enfekte hayvanlardan insana doğrudan veya sıklıkla çiğ süt veya süt ürünleri ile bulaşmaktadır (Yalçın, 2002; Alkan ve ark., 2004; Young, 2004; Demirdal ve Demirtürk, 2007; Orak, 2016). Halk sağlığı göz önüne alınınca bruselloz, hala toplumda yer alan hayvansal kökenli önemli bir sorundur. Brucelloz halk arasında 'yavru atan hastalığı' olarak bilinmektedir. Hastalık hayvanlarda infertilite, düşük veya doğum anomalisine neden olmaktadır (Corbel, 1997; Yetkin ve Iraz, 2006; Demirdal ve Demirtürk, 2007; Lopes ve ark., 2010; Tavşan ve ark., 2015; Orak, 2016).

Bruselloz, hayvanlarda; ağızdan, deriyle, göz yolu, çiftleşme sonucunda veya sağım esnasındaki yanlışlar sonucunda memeden bulaşmaktadır. Brucella taşıyıcısı gebe hayvan yavrusuna ait atık olan zarları ve suları ile doğum esnasında çevreye bulaştırabilmektedir. Mikroorganizmayı taşıyan hayvanların çoğu, doğumdan sonra aylarca sütleri ile bakteriyi çıkarmaya devam ederler. Ülkemizde brusellozlu hayvanlar tedavi edilmek yerine mezbahaya gönderilmektedir (Baysal, 1999; Demirdal ve Demirtürk, 2007). İnsanlara bruselloz, enfekte hayvanlardan kazara kontaminasyondan kaynaklanır (Doğanay ve Aygen, 2003; Güneş ve ark., 2007).

Bruselloz, brucella bakterilerinin sebep olduğu, görülme sıklığı en yüksek zoonotik hastalıklardan biri olmakla beraber insanlara da bulaşabilmektedir. Neredeyse bütün olgularda doğrudan veya dolaylı yollardan hayvana temas söz konusu olmaktadır. Dünyada hemen hemen tüm bölgelerde görülebilmekte olan hastalık Türkiye, İspanya, Fransa'nın güneyi, İtalya, Portekiz, Yunanistan ve Kuzey Afrika ülkelerini içinde bulunduran Akdeniz havzasında ve Arabistan Yarımadası ülkelerinde, Orta Amerika, Meksika, Güney Amerika, Hindistan gibi ülkelerde oldukça yüksek oranlarda görülmektedir (Young, 2005; Pappas ve ark., 2006; Yüce ve Alp Çavuş, 2006; Demirdal ve Demirtürk, 2007; Altun ve ark., 2009; Yetmiş ve ark., 2019).

Hayvanlarla yakın temas halindeki bireyler, veterinerler, hayvan yetiştiricileri, mezbaha işçileri, et sanayisi çalışanları, kasaplar, süt ve süt ürünleri imalathanesi çalışanları, laboratuvarda çalışan kişiler yani ciddi riskli mesleklerde çalışan bireylerde ve de taze süt, taze süt ürünlerini tüketmekten kaçınmayan bireylerde sıklıkla görülmektedir. Hayvanlarla ciddi anlamda yüksek teması söz konusu olan meslek gruplarından; veteriner hekimlerin ve de teknisyenlerinin hastalığı kapması sıklıkla (düşük materyali, süt gibi) enfekte olmuş salgılarla meslekten kaynaklı temastan veya inhalasyonla olurken, halk arasında brusellozun temel bulaş şekli pastörizasyon işlemine uğramamış sütlerle ve de bu süt ürünlerinden tüketimi ile olmaktadır (Slack, 2004; Corbel, 2006; Çaylak ve ark., 2015). İnsanlarda bruselloz her yaş aralığında ortaya çıkabilmektedir. Ancak vakaların çoğu 20 ile 40 yaş

aralığındaki genç erkeklerde görülmekte; bunun da mesleki nedenlerle ilişkili bulunmuştur (Hall, 1991; Doğanay ve Aygen, 2003; Güneş ve ark., 2007).

İnsanda enfeksiyon; başta pastörize edilmemiş sütler ve de bu süt ürünlerinin tüketilmesi ile olmakla birlikte çoğunlukla çiğ sütten yapılan ve olgunlaştırılmasına müsaade edilmeden tüketilen peynirler, az pişmiş etler olmak üzere kontaminasyona uğramış hayvan ürünlerinin tüketiminden dolayı ortaya çıkmaktadır. Hastalık insana bulaşınca brucella bakterilerinin varlığına karşılık özgül IgM ve IgG yapıdaki antikorlar hastalık oluştuktan sonra ikinci hafta itibariyle ortaya çıkmaya başlar, IgG kanda oldukça fazla zamanda varlığını devam ettirmektedir. Enfeksiyonun ortaya çıkma sebepleri arasında; konjunktival mukozaya temas, kesikler veya ciltteki sıyrıklarla direkt temas olması, kontamine olmuş aerosollerin solunum yoluyla alınması örnek olarak olarak gösterilebilir (Hayes, 1985; Kenar ve Altındiş, 2001; Dean ve ark., 2012; İnci, 2015).

İnkubasyon süresi brusellozda 7-21 gün aralığındadır. İnsan bedenine bu bakteri daha çok sindirim sistemi, deri, mukozadan girer ve tüm dokulara yayılıp granulomatöz bir hastalık yapar (Gökengin, 2000; Kenar ve Altındiş, 2001). Hastalığın oldukça sık rastlanan belirtileri arasında; sırt, kas ağrıları, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, şiddetli baş ağrısı, üşüme, ateş gece terlemesi, kırgınlık, miyalji, artralji, ve depresyon yer almaktadır (Koneman ve ark., 1997; Black, 1999; Gökengin, 2000; Kenar ve Altındiş, 2001; Sayılır ve ark., 2003). Zamanında ve etkili tedavi edilmediğinde komplikasyon ve relapslarla

seyretmektedir (Özer ve ark., 1998; Sayılır ve ark., 2003). Hastalık esnasında osteo-artiküler, pulmoner, gastrointestinal, genitoüriner, nörolojik, kardiovasküler, oküler ve kutanöz komplikasyonlar görülebilmekte (Black, 1999; Young, 2000a; Sayılır ve ark., 2003). %2-40 oranlarında genito-üriner sistem tutulumu görülmektedir (Yaylı, 1999; Tekeli, 2000; Sayılır ve ark., 2003). Brusellozlu hastaların idrarlarında brucella üretilebilir, ancak renal tutulum sık gözlenmemektedir. Brusellozda görülebilen renal patolojik durumlar; intersitisiyel nefrit, pyelonefrit, eksüdatif glomerülonefrit ve IgA nefropatisi olarak sıralanabilmektedir. %20' den fazla erkek hastada brucella Orşiti geliştiği saptanmıştır. Salpinjit, servisit ve pelvik apse kadın hastalarda nadiren gelişebilmektedir (Young, 2000a; Sayılır ve ark., 2003).

Hastalığın kesin tanısında önemli nokta, etkenin klinik örneklerden izole edilmesidir. Etiyolojik tanıda ve seroprevalans değerlendirmelerinde rutinde kullanılan en önemli test Serum Aglütinasyon testi (SAT) yani Wright testidir. Ancak bruselloza hızlı bir şekilde tanı koymak için Rose-Bengal (RB) tarama testi olarak kullanılmaktadır. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde RB ile SAT eş zamanlı olarak yapılmaktadır sebebi de Rose-Bengal (RB) tarama testinin sonucunda yalancı pozitif ya da yalancı negatif sonuçlara rastlanılabilmesidir. Tanıda ayrıca kullanılan diğer testler de; Dithiothreitol (DTT), Merkaptoetanol Testi (MLT), Brucellosis Card Test (BCT), EDTA gibi aglütinason testleri, Agar Gel Immunodifüzyon (AGID) ve Kompleman Fiksasyon Testi (CFT) olarak

sıralanabilmektedir (Esendal ve ark., 2001; Bamaz ve ark., 2007; Franco ve ark.,2007; Orak, 2016; Taner ve ark., 2019).

Bruselloz, tüm sistemleri etkileyebilen, vücuttaki herhangi bir organı tutabilen ve farklı birçok semptomla seyredebilen polimorfik bir hastalık olması sebebiyle, hastalar tanı aşamasına kadar farklı bölümlere başvurmakta, çoğu zaman tanı ve sağaltımdaki zaman kayıpları nedeniyle endokardit, spondilodiskit, meningoensefalit gibi ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır (Sözen ve ark., 1996; Edward, 2000; Bayoğlu ve ark., 2014; Gönen ve ark., 2017).

Bu çalışma bir devlet hastanesine Ocak-Ağustos 2021 tarihleri aralığında bruselloz şüphesiyle başvuran veya doktor tarafından brucella(bruselloz?) şüphesi gözlemlenen hastaların rose bengal, tüp aglütinasyon testleri ile pozitif veya negatif çıkan hastaları kapsamaktadır. Bir devlet hastanesine ocak-ağustos 2021 tarihleri arasında başvuran hastalarda brusella seroprevalansını inceleyen retrospektif bir çalışmadır. Araştırmamızda devlet hastanesine ait veriler kullanılmıştır. Bu çalışma; halk sağlığı açısından büyük öneme sahip olan brusellozun görülme sıklığını ortaya koyan çalışmalara katkıda bulunmak maksadı ile yapılmıştır.

Brusellozda, hastaların yaklaşık olarak %33’ ünde görülen kas iskelet sistemi tutulumu fonksiyonel bozukluklara sebep olmaktadır (Geyik ve ark., 2002; Hastürk ve ark, 2008). Brusellozda; spondilit, periferik artrit, apse, sakroileit, bursit, osteomiyelit şeklinde tutulum görülebilmektedir (Young, 1995; Alptekin ve Bilgiç, 2003; Alkan ve Çalap, 2004; Hastürk ve ark, 2008).

Brusellozda, tanı yöntemlerinin farklı olması, teşhis noktasında karşılaşılan zorluklar, diğer enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz hastalıkları taklit edebiliyor olması nedeniyle kas iskelet sisteminde gösterdiği tutulum oranı %10-85 arasında değişmektedir (Hastürk ve ark, 2008).

Brusellosis, gastrointestinal komplikasyonlara da neden olabilmektedir (Tuncer ve ark., 2002). Hastalığın gastrointestinal sistem (GIS) tutulumunda akut batını taklit edebilmesi yanlış tanı ve tedaviye sebep olabilmektedir (Arat ve ark., 2005).

Brusellozda osteoartiküler bulgular hastaların yaklaşık %20-60'ında saptanırken, genitoüriner komplikasyonlar (sıklıkla epididimo-orşit) %2-10 arasında saptanmıştır (Cesur ve ark., 2002). Epididimo-orşit; bruselloz vakalarının %2-20'sinde tespit edilen insan brusellozunun fokal bir biçimidir (Coşkun ve ark., 2009).

Bruselloz, olguların %1-5'inde solunum sistemini tutmakta ve *Brucella melitensis* solunum sisteminde nadiren infeksiyon ajanı olarak seyretmektedir (Öztürk ve ark., 2008).

Brusellada akut pankreatit de nadiren görülen bir komplikasyondur (Erbay ve Akıncı, 2002). Brusella %2-14 oranlarında genitoüriner sistemde tutuluma sebep olmakla birlikte epididimoorşit en sık rastlanan genitoüriner komplikasyon olarak bilinmektedir. Prostatta tutulum nadiren görülmektedir (Günlüsoy ve ark., 2002).

Bruselloz vakalarında santral sinir sistemi tutulumu nadiren saptanmıştır. Pek fazla organ veya sistemi etkileme gücüne sahip brusellozda %3-17,2 oranlarında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu

saptanmıştır (Aygen ve ark., 2002; Bodur ve ark., 2003; Kuru ve ark., 2009).

Bulaşma şekillerinden biri inhalasyon olduğu halde akciğer tutulumu bruselloz vakalarında nadir görülmektedir (Batmaz ve ark., 2007). Brusellozun asemptomatik seyredebiliyor olması ve özellikle romatolojik hastalıklar ile benzer birçok klinik belirtisi olmasından dolayı gereksiz ve vücuda zarar verme ihtimali olan tedaviler uygulanması ile sonuçlanmaktadır (Dizer ve ark., 2005).

Brusellozis, özellikle de Akdeniz ve Ortadoğu ülkelerinde sıklıkla görülmeye devam eden bir enfeksiyon hastalığıdır (Cihan ve ark., 1999; Ozsoyler ve ark., 2005; Gürbüz ve ark., 2006). Bruselloz karşımıza farklı tablolarda, farklı organ tutulumları ile karşımıza çıkmaktadır (Gürbüz ve ark., 2006; Öncel, 2016).

Brusellozda bildirimlerin yetersiz kalması, asemptomatik olguların varlığı ve tanıdaki prosedür yetersizlikleri de dikkate alınınca, epidemik verilerin gerçek anlamda sonuçları yansıtamadığı, aslında çok daha büyük sayılarda bir kitlenin bu hastalık ile yaşamlarını idame ettirmeye çalıştıkları söylenebilmektedir (Dizer ve ark., 2005). Gerçek sayının eksik bildirimler ve yanlış tanılar göz önüne alınınca, belirlenen sayının 25 katı kadar yüksek olabileceği düşünülmektedir (Öncel, 2016).

Bruselloz, gram-negatif brucella cinsi bakterilerin sebep olduğu sistemik bir infeksiyon hastalığı olmasının yanında her organı farklı oranlarda ve farklı şekillerde etkileyebilmektedir (Mert ve ark., 2002).

Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi brusellozisin tanısında da, hastanın hikayesinin düzgün bir şekilde alınmasına dikkat edilmeli, muayenesi yapılmalı ve laboratuvar testleri istenip iyi bir şekilde yorumlanmalıdır. Tanının altın standardı, dokuda ya da kanda hastalık yapan bakterinin üretilmesi olduğu söylenebilir. Fakat kültürde brucella bakterilerinin üretilmesi her daim olanaklı olmayabilmektedir. Bu problemin sebepleri olarak; tanının yanlış konması ve bundan dolayı verilen doğru olmayan tedavi yöntemleri, etkenin geç fark edilmesi ve laboratuvar koşullarının çok dar olabilmesi sayılabilmektedir (Çiftçi ve ark., 2005).

Tedavi edilmemiş brusella enfeksiyonları kronikleşebilmekte ve yakınmalarla komplikasyonlar uzunca yıllar sürebilmektedir. Brusellozda tedaviye çok erken bir zamanda başlamış olmak da antijenik uyarımı erken sonlandırıp bağışıklığın verdiği yanıtın tam olarak gelişmesine engel olarak hastalığın iyileşmesine dair süreci geciktirebilmektedir (Öncel, 2016).

Brusellozda, farklı pek çok hastalıkla karıştırılabilen çok farklı semptom ve klinik bulgular olması nedeniyle tanı ve tedavi süreçleri gecikebilmektedir. İncelenen makalelerde; hastalarda ateş görülme sıklığı %51-100, bel ve sırt ağrısı %5.6-87.3, terleme %40-96, lenfadenopati %3-82, halsizlik %35-98, iştahsızlık %17.3-75, kilo kaybı %5.8-53, eklem ağrısı %37.9-93, baş ağrısı %12-75, karın ağrısı %1.4-34, splenomegali %5.7-72, hepatomegali %8-71 olarak saptanmıştır (Tansel ve ark., 2003).

Komplikasyon gelişmemiş, sekiz yaş ve üstündeki vakalar için Dünya Sağlık Örgütü' nün öngördüğü antibiyotik tedavisi (Öncel, 2016); 6

hafta süresince 12 saatlik aralıklarla 100 mg oral doksisikline ek olarak ilk 3 hafta süresince günlük bir doz 1 g intramüsküler streptomisin (enfeksiyonu şiddetli seyretmeyenlerde) veya, 6 hafta süresince günlük tek bir doz 200 mg oral doksisikline ek olarak günlük tek doz 600-900 mg oral rifampin tedavisi önerilmektedir. Komplikasyonsuz bir şekilde seyreden sekiz yaş ve üzeri bruselloz vakaları için olan farklı tedavi yöntemlerine örnek olarak (Öncel, 2016); 6 hafta süresince her 12 saatte bir 100 mg oral doksisikline ek olarak ilk 7-10 gün süresince günlük bir doz 5 mg/kg intramüsküler veya intravenöz gentamisin, 6 hafta süresince günlük 2 g oral tetrasikline ek olarak ilk iki üç hafta süresince günlük tek doz 1 g İM streptomisin tedavisi verilebilir.

Enfeksiyon hastalıkları çeşitli şekillerde psikiyatrik bozukluklara ve belirtilere neden olabilmektedir. Psikiyatrik belirtiler, infeksiyöz ajan aracılığıyla merkezi sinir sisteminin doğrudan yayılmasıyla olabilmektedir. Oluşan psikotik belirtilerin tedavisinde antipsikotik ilaçlar tedavide kullanılmalıdır. Bu tedavinin yanında ekstradan nörobruselloz durumunda birincil enfeksiyonun tedavisinde; tetrasiklin, rifampisin ve streptomisin kombinasyonlarının başarılı olduğu saptanmıştır (Ateş ve ark., 2008).

Sonuç olarak, brusella enfeksiyonları ülkemizde endemiktir ve klinik tabloların farklılığı sebebiyle farklı pek çok hastalıkla karıştırılabilmektedir. Pnömoni tanısı alıp tedaviye başlanan ve antibiyotik tedavisine cevap alınamayan hastalarda özellikle bruselloz akla gelmelidir (Batmaz ve ark., 2007). ,Brusellozis uygun tedavi ile genellikle sekel bırakmadan iyileşmektedir (Uslusoy ve ark., 2006).

Temel hedef, tedavi sürecinde brusellaya karşı en etkin antimikrobiyal ajan olarak bilinen tetrasikline öncelik vermektir. Tetrasiklin monoterapisi ile relaps oldukça fazla oranlarda gözlenmektedir, bu nedenle bu antibiyotiklerin ikinci bir antibiyotik ile desteklenmesi şarttır. Primerde olmayıp ikinci tercih olarak kullanılabilen ilaçlar; kinolonlar ve trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol) olarak sıralanabilir ancak bu antibiyotikler de ikinci bir antibiyotik ile muhakkak desteklenmelidir (Öncel, 2016).

Bruselloz, klinik bulguları; baş ağrısı, ateş, halsizlik, kilo kaybı ve artralji benzeri semptomlar ile seyretmekte olup hem insanları hem de hayvanları etkileyebilen, bulaşıcı bir hastalıktır (İnci, 2015). Brusellanın, insanlar üzerinde yeterince etkili ve güvenli bir aşısı henüz bulunmadığı için potansiyel bir biyosilah olma özelliğine de sahiptir (Yüce ve Alp Çavuş, 2006; Öncel, 2016).

Türkiye'de oldukça önem arz eden bir halk sağlığı problemi olmaya devam eden brusellozun önlenmesi, brusellozun hayvanlarda kontrol edilmesi ve eradikasyonuna bağlıdır. Özellikle kırsalda yaşamını idame ettiren halkın bilinçlendirilip, çiğ sütten peynir veya yağ elde etmesi engellenmelidir. Üretilen peynirlerin minimum 2 ay salamurada bekletilip yenmesi gerektiği öğretilmelidir. Bunların yanında temas ile hastalığın bulaşmasının önüne geçmek için veterinerler, mezbaha çalışanları ve besicilere hayvan atıkları ile temasın yanlış olduğu; teması gerektiren durumlarda ise eldiven kullanımının önemi konularında eğitilmeleri gerekmektedir (Ceylan ve ark., 2003).

Özellikle, bruselloz açısından riskli grupta yer alan bireylerin bulaş ve korunma yolları konusunda bilinçlendirilmesi, açıkta satılan ve toplama merkezlerindeki süt örneklerinin brucella açısından periyodik olarak kontrol edilmesi hastalığın görülme sıklığının azaltılması noktasında başarı sağlayabilecek önlemlerdendir (Kenar ve Altındiş, 2001).

1. LİTERATÜR ÖZETLERİ

Bruselloz, brucella bakterilerinin neden olduğu, görülme sıklığı en yüksek olan hayvansal kökenli hastalıklardan birisidir. Tüm vakalarda doğrudan veya dolaylı yollardan hayvan teması söz konusu olmuştur. Bruselloz dünyada neredeyse her bölgede varlığına devam ediyor olmakla birlikte Akdeniz havzası ile Arabistan Yarımadası, Orta Amerika ve Güney Amerika bölgelerinde hiperendemi olarak görülmektedir. Dünya genelinde yıllık 500.000 yeni bruselloz olgusu olduğu düşünülmektedir. Ancak İngiltere, Kuzey Avrupada yer alan ülkelerin büyük bir bölümü, Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda gibi ülkelerde brusellozun varlığı bitirilmiştir (Young, 2005; Pappas ve ark., 2006; Yüce ve Alp Çavuş, 2006).

Hastalığa sıklıkla yakalananlar hayvanlarla yakın ilişki içerisinde olan kırsal kesimde yaşayanlar, süt endüstrisi çalışanları, konar-göçerler, çiftçiler, kesimevlerinde çalışanlar, mikrobiyoloji laboratuvar personeli, küçükbaş hayvanlarla ilgilenen çobanlar, veteriner hekimler olmaktadır. Bruselloz, insanlara hayvanlardan geçmektedir. Hayvanlarda brusellozun sıklıkla görüldüğü bölgelerde yaşayan insanlar ve bu alanlara seyahatte bulunan kişiler bruselloz riskini daha fazla taşımaktadır (Öncel, 2016). Endemik bölgelerde bu hastalığa

çocuklarda sık rastlanıyorken, endemik olmadığı bölgelerde nadiren rastlanmaktadır (Bayoğlu ve ark., 2014).

Taze peynir, pastörizasyon işlemi görmemiş süt, dondurma, yoğurt gibi sütten elden edilen ürünlerin tüketimi, az pişmiş etlerin tüketimi, hastalığın yaygın olarak görüldüğü bölgelere yapılan yolculuklar, hastalıklı hayvanlar veya onlardan elde edilmiş ürünler ile meslekten (örnek vermek gerekirse; çiftçiler, kesimevlerinde çalışan bireyler, veterinerler, süt endüstrisi çalışanları, küçükbaş hayvan çobanları) kaynaklı deri, salgılar, solunum veya göz ile temastan veya klinikte iken çalışma esnasında ya da üretimin yapıldığı laboratuvarda çalışmaları sebebiyle brucellanın canlı suşlarına maruz kalmak brusella yönünden risk faktörleri olarak görülmektedir (Öncel, 2016).

Türkiye Sağlık Bakanlığı verileri baz alınarak 1970’ te 37 olarak geçen vaka sayısının, 2004 yılında18.408 rakamını bulduğu tespit edilmiştir. Yani 100.000’ de 0.1 olan oran 100.000’ de 25.65’ e yükselmiştir (Yüce ve Alp Çavuş, 2006). Artış miktarının hastalık prevalansındaki gerçek artış miktarından çok, hastalığın bildirimi ve tanı koyma oranlarındaki artıştan kaynaklanmış olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde gerçek bruselloz prevalansının rakamlarda belirtilenden çok daha yüksek olduğu olasıdır. Çünkü hastalık bildirimleri ülkemizde hâlâ yeterli düzeye ulaşmış değildir (Yüce ve Alp Çavuş, 2006).

Bruselloz tanısı koyarken, epidemiyolojik ve klinik bulgular ile bakteriyolojik ve serolojik test sonuçları yardımları ile konulmaktadır. Hastalığın semptomları diğer pek çok hastalığı taklit edebilmekte ve

komplikasyonları nedeni ile farklı bir tanıya gidilebilmektedir (Hatipoğlu ve ark., 2005).

Ülkemizde bildirimdeki yetersizlikler ve herhangi bir belirti göstermeden ilerleyen vakalar sebebiyle insidans brusellozda tam olarak saptanamamaktadır. Ancak hem halk sağlığı hem de ekonomik açıdan oldukça önemli bir problem olarak görülen brusellozda seropozifliğin gerçek anlamda saptanabilmesi için toplumdaki her kesimi kapsayıcı geniş guruplar oluşturulup taranacak şekilde çalışmalar yapılmalıdır (Dolapçı ve ark., 1998).

Bruselloz, ülkemizde çok önemli bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını idame ettirmesine rağmen epidemiyolojik olarak yeterli miktarda veri mevcut değildir (Yüce ve Alp Çavuş, 2006). Brusella seroepidemiyolojisinin bütün ayrıntıları ile tespiti için brusella seropozitifliği, toplumda yer alan her kesim ve yöreden seçilmiş çalışma gruplarıyla araştırılmalıdır (Dolapçı ve ark., 1998). Bruselloz seroepidemiyolojisinde coğrafi konum ve kültürel geleneklerin farklılığından doğan farklı beslenme alışkanlıklarının varlığı seroprevalanslarda bölgesel olarak farklılıklara yol açmaktadır (Taner ve ark., 2019).

Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan seroepidemiyolojik çalışmalarda risk gruplarına göre değişmekle birlikte, Bruselloz seroprevalansının % 2.9-% 33 arasında olduğu saptanmıştır (Kılıç ve ark, 2007).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2005 yılında brucella vakaları 20.3/100000 olarak bildirilmiştir. Brusellozda morbidite hızı 1980'li

yıllara kadar 100000'de 1'in altında seyreder iken 1980 sonrasındaki yıllarda kayda geçen brucella vakalarında büyük bir artış görüldüğü tespit edilmiştir (Tosun ve ark, 2007).

Bruselloz seroepidemiyolojisi konusunda Türkiye'de yapılmış en kapsayıcı çalışma, 1987 yılında başlatılmış Çetin ve ark. (Çetin ve ark., 1990)'nın yürüttüğü ve TÜBİTAK tarafından da destek görmüş olan projeleridir. Bu çalışma verilerine göre riskli gurup olarak değerlendirilmeyen gurupta seropozitiflik %1.8 oranında iken riskli grup olarak değerlendirilen kesimde bu %6.0 olarak saptanmıştır.

Çetin ve arkadaşlarının (Çetin ve ark., 1990) yürüttüğü projede; çalışmaya alınan kişiler 13 gruba ayrılmış, bruselloz serolojisini tespit edebilmek için 70.009 tane serum örneği incelenmiştir; çalışmada A grubu; kırsalda yaşayanlar, öğrenciler, askerler, ve sağlık kurumlarına infeksiyon haricindeki şikayetlerle başvurmuş 41.046 kişiden oluşmaktadır; bu grupta seropozitiflik % 1.8 olarak tespit edilmiştir. B grubu; enfeksiyondan bağımsız şikayetlerle hastanelere başvurmuş 17.661 kişiden oluşmaktadır; seropozitiflik bu gurupta % 1.8 olarak tespit edilmiştir. C grubuna dahil olanlar; süt endüstrisinde çalışan işçiler, mezbahada çalışan işçiler, et ve balık sektörü çalışanları, konserve, deri ve yün sanayisinde çalışan işçiler, kasaplar ve veteriner hekimler gibi bruselloz açısından risk etmenli olarak görülen meslek guruplarında yer alan 3.734 kişiyi kapsamakta olup serpozitiflik %6 olarak saptanmıştır. Bir diğer gurup olan D gruplandırmasında; hastanelere eklem ağrıları, nedensiz ateş, halsizlik yakınmalarıyla gelmiş olup bruselloz olabilme ihtimalleri akla gelmemiş 7.568 kişiyi

kapsayıp çalışmada bu gurupta seropozitiflik % 6.7 olarak saptanmıştır (Çetin ve ark., 1990; Dabanlıoğlu ve ark, 2007).

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bir Devlet Hastanesine Ocak-Ağustos 2021 Tarihleri Arasında Başvuran Hastalarda Brucella Seroprevalansı" konulu bu çalışmada bruselloz şüphesi ile brucella tüp aglütinasyonu (wight test) ve brucella aglütinasyon testi (rose bengal) çalışılmıştır.

3. BULGULAR

Bir Devlet Hastanesine Ocak-Ağustos 2021 Tarihleri Arasında Başvuran Hastalarda Brucella Seroprevalansı" konulu retrospektif arşiv taraması olan bu çalışma toplamda 1171 veri içermektedir. Toplamda 1096 hasta üzerinde çalışılmıştır. Hastalarda Rose Bengal ve Wight testleri çalışılmıştır. Önce Rose Bengal çalışılıp sonrasında Wight test veya direkt Wight test çalışılmıştır. Toplamda 486 kadın ve 610 erkek hasta üzerinde çalışılmıştır. Çalışmaya alınan kişilerin yaş ortalaması 42.7' dir. Çalışmaya alınan kişilerinyaklaşık olarak % 44.3' ü kadın, % 55.6' sı erkektir.

Rose Bengal testi pozitif olan hastaların sayısı 35 ; yüzdesi % 3.19' dur. Rose Bengal pozitif kadınların sayısı 18 yüzdesi,%1.64; Rose Bengal erkeklerin sayısı 17 yüzdesi de % 1.55 olarak tespit edilmiştir. Direkt Wright testi bakılıp pozitif çıkan hastalar %0.3(n=4) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 1. Rose bengal test pozitif hasta sonuçları

	Rose bengalpozitif	
	Kadın	**Erkek**
Sayı	18 (% 1.64)	17 (% 1.55)
Toplam	**35 (%3.19)**	

Tablo 2. Wright test pozitif titre sonuçları

Titrasyon	**Pozitif olgu sayısı**	**Pozitif olgu yüzdesi**
W(1/40)	12	% 0.67
W(1/80)	11	% 0.62
W(1/160)	14	% 0.79
W(1/320)	13	% 0.73
W(1/640)	8	% 0.45
W(>640)	1	% 0.05
Toplam	**59**	**% 3.31**

Wright ve/veya RB testlerine göre brucella seropozitifliği 1096 hastadan toplamda 24 olguda saptanmıştır. Bu çalışmada brucella seropozitifliği 2.18 olarak saptanmıştır. Brucella pozitif vakalardan 11 kişi (%45.8) kadın , 13 kişi(%54.2) erkek hasta olarak tespit edilmiştir. Kadın ve erkek cinsiyetleri arasındaki pozitif seroprevalans oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.001$). Hasta kadınların yaş ortalaması 35.3 (%) , erkek hastaların yaş ortalaması 48.4 (%) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 3. Brusella seropozitif hasta dağılımı (n)

Brucella pozitif hastalar	
Kadın sayısı	*11*
Kadın hasta yaş ortalaması	*35.3*
Erkek sayısı	*13*
Erkek hasta yaş ortalaması	*48.4*

Tablo 4. Brusella seropozitif olguların yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı(n)

Brusella seropozitif olgular	**Kadın**	**Erkek**
Yaş gurupları		
0-18	0	0
18-45	9	1
45-65	2	11
65+	0	1
Toplam	**11**	**13**

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Brusellozis, brusella gurubu bakteriler nedeniyle ortaya çıkan, enfeksiyöz bir hastalık olmakla birlikte pek çok organda özellikle de merkezi sinir sistemi, kas iskelet sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde ciddi komplikasyonlar oluşturabilen zoonotik bir hastalıktır. İnsanlarda bruselloz; Gram negatif kokların sebep olduğu bir zoonozdur (Altındağ ve ark., 2007; Ertem ve ark., 2012).Bruselloz, ülkemizde günümüzde de oldukça öneme sahip bir halk sağlığı sorunu olarak var olmaya devam etmektedir (Yüce ve Alp Çavuş, 2006).

Sistemik bir hastalık olarak birçok organ veya sistemi tutabilen brusella hastalığı ülkemiz de dahil olmak üzere dünyanın çeşitli ülkelerinde hala ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (Güzel ve ark., 2007). Meslek hastalığı olarak enfekte hayvanlardan insanlara doğrudan veya çoğunlukla pastörize edilmemiş süt veya bunların ürünlerinin tüketilmesi yoluyla bulaşmaktadır (Alkan ve ark., 2004). Türkiye' de bruselloz görülme sıklığının devam ediyor olmasındaki en önemli neden, enfekte çiğ süt veya süt ürünleri ile beslenme rutinleri ve özellikle de kırsalda hayvanlarla kurulan temas olarak sıralanabilir. Bruselloz olguları oldukça farklı belirti ve klinik bulgular ile seyretmesinden kaynaklı farklı pek çok hastalık ile karıştırılabilmektedir (Efe ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda da yer alan hastalar farklı kliniklerden gönderilmiştir.

Brusella bakterileri vücuda girdikten sonra hematojen yolla yayılıp sistemik hastalık oluşturmaktadır. Ateş, terleme, iştahsızlık, kırıklık, bel ağrısı gibi nonspesifik belirtilerle başlayıp daha sonra sistemik belirtiler ortaya çıkmaktadır (Alkan ve ark., 2004).

Türkiye'de bruselloz epidemiyolojisi ile alakalı yapılmış çalışmalara göre bruselloz seropozitifliğinin %1.8-6, morbidite hızının ise 20.3/100,000 dolaylarında olduğu saptanmıştır. Brusellozda semptomlar nonspesifik olduğu için tanının konabilmesi için klinik tablonun iyi bilinmesi oldukça önemlidir (Alkan ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda brusella seropozitifliği %2.18 olarak tespit edilmiştir.

Çiğ süt veya süt ürünleri tüketen, hayvancılıkla uğraşan, uzun süreli ateş görülmesi, eklem ağrıları ile başvuran vakalarda primer olarak

bruselloz akla gelmeli ve brusellozun çok farklı klinik tablolarda ortaya çıktığı, Türkiye' de halen bir sağlık problemi olma özelliğine sahip olmaya devam ettiği unutulmamalıdır (Yüce ve Alp Çavuş, 2006). Ataoğlu ve Dede'nin yaptığı iki olgu sunumlu çalışmada; yaygın olarak görülen eklem ağrıları, dirsekte ağrı ve şişlik, bel ağrısı yakınmaları ile başvurmuş, aynı yerde yaşayan iki erkek hastada tespit edilen brucella spondiliti, olekranon bursiti ve artriti sunulmuş olup; birinci olgu; 52 yaşında erkek hasta, yaklaşık 7 aydır devam eden eklem ağrıları, her iki dirsekte ağrı, şişlik şikayetiyle başvurmuştur. Eklem ağrılarına ataklar halinde gelen ateş, gece terlemeleri ve genel durum bozukluğu eşlik etmiştir. Hastanın mesleği sığır ve koyun çobanlığı olup, hayvan doğumlarına birebir katıldığını ifade etmiştir. İkinci olgu; ilk olgudan 15 gün sonra polikliniğe 6 aydan beridir devam etmekte olan bel ağrısı şikayeti ile başvurmuş; elli yaşında erkek hasta bel ağrısının devamlı olduğunu, gece gündüz, hareketle istirahatle azalmadığını kalçalarına ve bacaklara vurmadığını ifade etmiştir. Bel ağrısı yanında ataklar halinde gelen ateş, gece terlemeleri görülmekteymiş. Hasta sığır ve koyun yetiştiriciliği yapıyormuş, birinci olgu bu hastanın yanında çalışıyormuş. Her iki hastanın da Rose Bengal(RB) tarama testlerinin pozitif gelmesi üzerine brusella tüp aglutinasyon testi istenmiş olup; brusella tüp aglütinasyonu 1/160 titrede iki pozitif saptanmıştır. Hastalara bruselloz tedavisi olarak 200 mg/gün akşamları doksisiklin, 600 mg/gün sabahları rifampin altı haftalık verilmiş olup; hastanın bu tedavi sonrası düzeldiği belirtilmiştir (Alkan ve ark., 2004).

Güneş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; Anadolu kırsalında yaşayan halkın brucella yönünden seroprevalansları araştırıldığı Mayıs 2004-Mart 2005 tarih aralığında Sivas ilinin kırsal kesimlerinde, randomize olarak seçilmiş köylerde brucella yönünden yüksek risk gurubuna dahil kişilerden seçilmiş 300 kişilik bir grup üzerinde çalışılmıştır. Brucella Wright aglutinasyon serolojik testi kullanılıp seropozitiflik %3,6 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda yaş, meslek, cinsiyet açısından istatistik açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Güneş ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda brucella seropozitif kadınların sayısı 11, erkeklerin sayısı 13 olarak tespit edilip brucella seropozitifliği bakımından cinsiyetler arasında istatistik açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bununla birlikte kadın hastaların yaş ortalamasının 35.3 (%), erkek hastaların yaş ortalamasının 48.4 (%) olarak tespit edilmiş olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

Akpınar, O. (2016). Historical perspective of brucellosis: A microbiological and epidemiological overview, *Le Infezioni in Medicina* 1: 77-86

Alkan, B., Çalap, B. (2004). Brucellada kas-iskelet sistemi bulguları. *Fiziksel Tıp* 7 (2): 99-104

Altun, B., Hasçelik, A. G., Gür, D. (2009). In vitro activity of tigecycline against brucella spp.. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg* 26 (3): 261-263

Arat, M. E., Karsen, H., Akdeniz, H. (2005). Akut batın tablosunu taklit eden bir bruselloz olgusu. *Türk Medline* 3 (3): 44-45

Ateş, M., Algül, A., Geçici, Ö., Semiz, Ü. B., Turhan, V., Çetin, M. (2008). Nörobruselloza bağlı akut psikoz: bir olgu sunumu. *Anatolian Journal of Psychiatry* 9 (3): 188-190

Bamaz, E., Edis, E. Ç., Çiftçi, A., Akkoyun, S., Hatipoğlu, O. N. (2007). Gençhallaç H. Pulmonary ınvolvement ın brucellosis: case report. *Medical Journal Trakya* 24: 70-73

Bayoğlu, D., Calhan, D., Gürbüz, T., Önal, Z., Akıcı, N., Nuhoğlu, Ç. (2014). Brucella tanısıyla takip ve tedavi edilen çocukların incelenmesi. *Haydarpaşa Numune Medical Journal* 54 (3): 156-160

Baysal, B. (1999). Brucella. İçinde: Ustaçelebi, Ş, Editör. Temel ve klinik mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi. p. 571-577

Black, F. T. Brucellosis. In: Armstrong, D., Cohen, J. eds., (1999). Infectious diseases. 1st ed. London: Harcout Publishers, 6.34.15-7.

Bodur, H., Erbay, E., Akıncı, E., Colpan, A., Cevik, M. A. (2003). Balaban N. Neurobrucellosis in an endemic area of brucellosis. *Scand J Infect Dis* 35: 94-97

Cesur, S., Çiftçi, A., Sözen, T. H., Tekeli, E. (2002). Olgu raporu: Epididimo-orşit ve paravertebral abseli brusellozis. *Mikrobiyoloji Bülteni* 36 (1): 95-98

Ceylan, E., Irmak, H., Buzğan, T., Karahocagil, M. K., Evirgen, Ö., Sakarya, N., Akdeniz, H., Demiröz, A. P. (2003). Van iline bağlı bazı köylerde insan ve hayvan populasyonunda bruselloz seroprevalansı. *Van Tıp Derg* 10 (1): 1-5

Cihan, H. B., Gülcan, Ö., Türköz, R. (1999). Brusella endokarditinin cerrahi tedavisi. *GKDCD* 7: 417-418

Corbel, M. J. (2006). Epidemiology. In: Corbel, M. J., Elberg, S. S., Cosivi, O., eds. Brucellosis in humans and animals. Geneva: World Health Organization, 13-21

Coşkun, Ö., Gül, H. C., Mert, G., Beşirbellioğlu, B. A., Erdem, A., Eyigün, C. (2009). Brucellar epididymo-orchitis: a retrospective study. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg* 26 (3): 220-225

Çaylak, S. D., Sözen, H., Aksözek, B., Çitil, B. E. (2015**).** Muğla ilinde veteriner hekimlerde brucella seropozitifliği. *Klimik Derg* 28 (3): 108-111

Dean, A. S., Crump, L., Greter, H. et al., (2012). Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. *PLOS Negl Trop Dis* 6 (10): e1865

Demirdal, T., Demirtürk, N. (2007). Afyonkarahisar ilinde süt ve süt ürünleri üretiminin yoğun olduğu bölgelerde bruselloz seroprevalansı. *Genel Tıp Derg* 17 (1): 43-46

Doganay, M., Aygen, B. (2003). Human brucellosis: an overview. *Int J Infect Dis* 7: 173-182

Dolapçı, G. İ., Göz, M., Karaarslan, A., Cengiz, A. T. (1998). Bir grup lokanta ve yemekhane çalişanında brusella antikorlarının wright aglütinasyonu ile araştırılması. *Ankara Üniv Tıp Fak Mecmuası* 51 (2): 67-70

Efe, S., Dilek, İ., Karahocagil, M. K., Akdeniz, H. (2007). Bruselloz olgularında yüksek ferritin düzeyleri:3 olgu sunumu. *Van Tıp Derg* 14 (3): 87-89

Esendal, Ö. M., Yardımcı, H., Keskin, O., Altay, G. (2001). Sığır, koyun ve keçi brucellosis'inin serolojik tanısında konvansiyonel testler ve coombs testinin kullanılması. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 48: 97-102

Franco, M. P., Mulder, M., Gilman, R. H., Smits, L. (2007). Human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 7 (12): 775-786

Gökengin, D. (2000). Brucella Türleri. Serter, D., Ertem, E., Gökengin, D. Ed. Başlıca bakteriyel, paraziter ve mikotik enfeksiyon hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri. 293-299

Güneş, T., Alin, A., Kaya, S., Poyraz, Ö. (2009). Seroprevalence of brucellosis in high-risk groups in central anatolia. *Cumhuriyet Tıp Derg* 31 (2): 112-115.

Günlüsoy, B., Vardar, E., Arslan, M., Çiçek, S., Minareci, S., Postacı, H. (2002). Bruselloza bağlı gelişen epididimo-orşit ve prostatit. *Türk Üroloji Derg/Turkish Journal of Urology* 28 (2): 237-239

Güzel, A., Şentürk, S., Geyik, M. F., Ceviz, A. (2007). Bel fıtığını taklit eden spinal epidural abse. *The Journal of Medical Investigations* 5 (3): 157-159

Hastürk, A. B., Gürçay, E., Ünlüsoy, D., Çınar, C., Çakıcı, A. (2008). Brusellozda kas iskelet sistemi komplikasyonları. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg* 25 (1): 20-25

Hatipoğlu, A. Ç., Yetkin, A., Ertem, T. G., Tanyel, E., Oral, B., Tülek, N. (2005). Alışılmışın dışında klinik tablo ile seyreden bruselloz olguları. *İnfeksiyon Derg* 19 (1): 47-52

Hayes, P. R. (1985). Food microbiology and hygiene. London. Elsevier Applied Sci Publishers. 345

Kenar, B., Altındiş, M. (2001). Afyon bölgesi süt örneklerinde brucella antikoru araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Derg* 58 (3): 87-92

Kılıç, S., Aslantaş, Ö., Çelebi, B., Pınar, D., Babür, C. (2007). Hatay ilinde risk gruplarında q ateşi, bruselloz ve toksoplazmoz seroprevalansının araştırılması. *Turkısh Bulletın of Hygıene and Experımental Bıology* 64 (1): 16-21

Kuru, A. K., Metan, G., Aygen, B., Sümerkan, B. (2009). Relaps ile seyreden bir nörobruselloz olgusu ve kısa literatür derlemesi. *Erciyes Tıp Derg* 31 (1): 66-69

Lopes, L. B., Nicolino, R., Haddad, J. P. A. (2010). Brucellosis-risk factors and prevalence: areview. *The Open Veterinary Science* 4: 72-84

Mert, A., Koçak, F., Özaras, R., Tabak, F., Bilir, M., Öztürk, R., Aktuğlu, Y. (2002). Brucella endokarditinde sadece medikal tedavinin yeri: bir olgu sunumu ve literatür derlemesi. *Flora Derg* 7 (1): 63-67

Orak, F. (2016). Çorum ilinde laboratuvar verilerine göre bruselloz seropozitifliği. *Genel Tıp Dergisi* 26 (3): 69-73

Ozsoyler, I., Yılık, L., Bozok, S., El, S., Emrecan, B., Biceroglu, S., Gürbüz, A. (2005). Brucella endocarditis:the importance of surgical timing after medical treatment (five cases). *Prog Cardiov asc Dis* 47: 226-229

Öncel, S. (2016). Brusella enfeksiyonları: değerlendirme ve yönetim. *Journal of Health Sciences of Kocaeli University* 2 (3): 25-30

Özer, S., Oltan, N., Gencer, S. (1998). Bruselloz: 33 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 11: 82-84

Pappas, G., Akritidis, N., Bosilkovski, M., Tsianos, E. (2005). Brucellosis. *N Engl J Med* 352: 2325–2336

Sayılır, K., Kutlu, S. S., Baykam, N., Eren, Ş., Çelikbaş, K. A., Dokuzoğuz, B. (2003). Abortusla sonuçlanan iki insan bruselloz olgusu. *İnfeksiyon Derg* 17 (3): 345-348

Slack, P. E. (2004). Brucella spp. In: Cohen, J., Powderly, W. G. Eds. Infectious Diseases. 2nd ed. Edinburgh: Mosby, 2245-2248

Taner, Z., Dinç, H. Ö., Demirci, M., Gareayaghi, N., Kurt, A., Özbey, D., Tokman, H. B., Kocazeybek, B. S. (2019). Bruselloz şüpheli olgularda brusella seropozitifliğinin araştırılması: dört yıllık retrospektif bir değerlendirme. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 49 (4): 212-218

Tansel, Ö., Yavuz, M., Kuloğlu, F., Akata, F. (2003). Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 40 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 17 (1): 1-4

Tavşan, Ö., Tekin, S. K., Koruk, İ. (2015). Şanlıurfa İl Merkezinde Bruselloz Prevalansı ve İlişkili Risk Faktörleri. *Klimik Derg* 28 (1): 11-17

Tosun, A., Göksoy, E., Çeçen, E., Aydoğdu, A., Aral, Y. Z. (2007). Bir olgu nedeni ile nörobruselloz. *Ege Pediatri Bülteni* 14 (3): 177-182

Tuncer, İ., Akdeniz, H., Uygan, İ., Türkdoğan, K., Çekici, S., Durmuş, A. (2002). A brucellosis case with ascites, hearing loss and pancytopenia. *Turkish Journal of Gastroenterology* 13 (3): 168-171

Uslusoy, H., Kıyıcı, M., Dolar, E., Gürel, S., Nak, S. G., Gülten, M., Memik, F. (2006). Brusellozis'e bağlı akut hepatit: olgu sunumu. *Ak Gastro Derg* 5 (1): 65-67

Yalçın, I. Bruselloz. Neyzi O., Ertuğrul T. (2002). Pediatri. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2002.

Yetkin, G. İ., Iraz, M. (2006). Malatya ilinde bir yıllık sürede laboratuvar verilerine göre bruselloz seroprevalansı. *Ankem Derg* 20 (3): 156-158

Yetmiş, E., Çelik, S., Sağ, Ç., Akıcı, N., Nuhoğlu, Ç. (2019). Congenital brucellosis in a premature ınfant. *Haydarpaşa Numune Medical Journal* 59 (4): 399-401

Young, E. J. *Brucc' Ia species*. ln.Mandell, G. L., Bennet. (2000). E,Dalin R.Principles and Practice of Infectious Diseases.Fifthy Edition. Churcll Livingstone. Vol 2: 2380-93

Yüce, A., Alp Çavuş, S. (2006). Turkiye'de bruselloz: Genel bakış. *Klimik Derg* 19:87–97

BÖLÜM 9

ROMATOİD ARTRİT ÖN TANILI HASTALARIN EKLEM SİNOVYAL SIVISININ MİKROBİYOLOJİK AÇIDAN İNCELENMESİ

Uzm. Fzt. Hakan AYDIN[1]

Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL[2]

Doç. Dr. Gülhan BORA[3]

[1] Özel Atlas Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi, Fizyoterapi Birimi, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0003-2761-7935, fzt.hakanaydin@gmail.com

[2] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-8757-2970, o.akgul@yyu.edu.tr

[3] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-5451-5793, gulhanarvas@yahoo.com

-Bu bölüm, Uzm. Fzt. Hakan AYDIN'ın yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

1. GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA) etyolojisi belli olmayan, temelde eklemlerde etki göstererek şekil bozukluklarına sebep olabilen; enflamatuar, kronik ve multisistemik bir hastalıktır. Multisistemik bir hastalık olarak adlandırılmasının sebebi vücutta eklem bölgeleri dışında da tutulum gösterebilmesidir. Hastalık, tutulum gösterdiği eklem sinovyal sıvısında proliferasyon ve enflamasyona alt yapı oluşturarak başlar ve zaman içerisinde sinovyal dokularda pannus formasyonu oluşturur. Eroziv etkiye sahip olan pannus öncelikle sinovyal sıvıdan kıkırdak ve kemik dokulara migrasyon gösterir, daha da ilerleyen dönemlerde periartriküler dokuları da (bağlar, kaslar, tendonlar, vb.) yıkıma uğratarak sonuçta eklemde tahribata yol açar. RA kronik bir hastalıktır ancak alevlenme dönemlerinde gösterdiği akut etkilerden dolayı remisyon dönemiyle alevlenme döneminde farklı etkiler oluşturmakta ve tedavisi de buna göre değişkenlik gösterebilmektedir (Keşkek, 2004).

1.1. Romatoid artrit etyolojisi

RA etyolojisinde birlikte veya tek başına rol oynayan birçok mekanizma vardır (Özsoy ve ark., 2006). Risk faktörlerine bakılacak olursa çevresel ve genetik faktörlerin göz ardı edilmemesi gerekmektedir. RA etyolojisinde sigara kullanımı çevresel faktör olarak kanıtlanabilmiş tek etkendir. Birinci derece akrabalarda RA bulunma ihtimalinin 16 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. 6.kromozomda bulunan HLA (Human Leukocyte Antigen) genlerinin RA'da etkili genetik altyapıyı oluşturduğu ve birden fazla genin kombine şekilde

RA'yı tetiklediği düşünülmektedir. RA'nın kadınlarda daha fazla görülmesi, gebelikte remisyona girerek gebelik sonrasında %90 nüksetmesi, post-menopozal ve pre-menopozal dönemlerde seyir ve sıklıklarının farklı olması gibi belirteçler hastalık üzerinde hormonal etkinin olduğuna güçlü bir şekilde işaret etmektedir (Criswell ve ark., 2002).

RA'da iki hipotez olası mikrobiyal patogenezi açıklamak için ortaya konulmuştur. Birinci hipoteze göre enfeksiyöz organizma erken dönem RA hastalarında ortaya çıkıp daha sonra immün sistem tarafından ortadan kaldırmaktadır. Ancak bir kez uyarıldıktan sonra artan immün sistem cevabı sonucunda intraartiküler olarak bulunan kendi antijenlerine otoimmün yanıt oluşturmaktadır. İkinci hipoteze göre de uzun süren intraartiküler enfeksiyon doku hasarıyla sonuçlanabilen kronik enflamasyona sebep olabilmektedir. RA etyolojisinde enfeksiyöz ajanların önemli bir yeri olduğu fikri uzun süre incelenmiş ancak epidemiyolojik çalışmalar sonucu enfeksiyonların RA gelişiminde majör bir rolü gösterilememiştir (Inman, 1991). Ancak sinovyal dokulardaki bakteriyel DNA'nın saptanmasını sağlayan PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) teknikleriyle RA'lı hastaların sinovyal sıvılarında başlıca deri ve mukozal orijinli olmak üzere yüksek oranda bakteriyel genetik materyallerin bulunduğu belirlenmiştir (Van Der Heijde, 1998).

E.coli DnaJ proteini bir bakteriyel ısı şoku proteinidir (HSP). HSP kronik artrit ve bağırsak enfeksiyonu gelişimini inceleyen araştırmalarda genel olarak incelenir. RA'lı hastaların sinovyumundaki

T hücrelerinde HSP'ye karşı artmış proliferatif yanıt olduğu ve bu yöndeki eğilim artışında da moleküler benzerliğin etkin olduğu söylenmiştir. (Anonim, 2018). RA'lı hastalarda *Ebstein-Barr* virüsü (EBV) ile enfekte B hücrelerinin T-hücreleri tarafından temizlenmesinde problem olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada RA hastalarında PCR ile yapılan gerçek zamanlı periferik kan incelemesinde artmış EBV yükü dikkat çekmiştir (Balandraud ve ark., 2003).

İtalya, Japonya ve Türkiye'de gerçekleştirilen çalışmalarda RA tanısı konulan hastalarda *Helicobacter pylori (H.pylori)* varlığı incelenmiş ve çalışma yapılan hastaların büyük çoğunluğunda herhangi bir gastrointestinal yakınma öyküsü olmamasına rağmen *H. pylori* varlığı saptanmıştır. Böylece RA ve *H. pylori* arasında direk veya indirek olarak bir bağlantı olup olmadığı sorusunu akıllara getirmiştir (Balandraud ve ark., 2003).

RA hastalarının sinovyal sıvılarında Parvovirüsler ile benzer fiziksel özellikler gösteren partiküller gözlenmiştir. (Cohen ve ark., 1986). Grup A β hemolitik Streptococcus veya *Streptococcus pyogenes* adı verilen bakterilerin yol açtığı boğaz enfeksiyonuna karşı anormal bağışıklık cevabın sonucunda romatizmal ateş görülmesi RA etyolojisinde streptokokların rolünü düşündürmüştür.

1.2. RA'da tanı ve klinik

American Rheumatism Association (ARA) (Amerikan Romatizma Derneği) RA tanı kriterleri için ilk çalışmayı 1958 yılında yapmıştır ve

tanı kriterlerini geliştirmiştir. Daha sonra 1987 yılında kriterleri yenilemiştir. Bu kriterlerin özgüllüğü ve duyarlılığı yaklaşık olarak %90 olarak değerlendirilmektedir (Balandraud ve ark., 2003). Kriterler Tablo 1'de belirtilmektedir.

Tablo 1. Romatoid Artrit için American Rheumatism Association (ARA) krite rleri

1	En az 1 saat süren sabah sertliği
2	Üç veya daha fazla eklemde yumuşak doku şişliği ve sıvı ile karakterize artrit
3	El eklem artriti (el bileği, MCP veya PIP eklemlerin en az birinde tutulum)
4	Simetrik artrit (eklemlerde aynı anda bilateral olarak görülen şişlikler)
5	Subkutan romatoid nodüller
6	RF pozitifliği
7	RA'da görülen tipik radyolojik değişiklikler (özellikle el ve bileklerde)

ARA tarafından belirlenen bu 7 kriterden en az 4 kriterin hastada bulunması ve yakınma geçmişinin en az 6 hafta olması durumunda RA tanısı koyulur (Yazıcı ve Erkan, 2003).

1.3. RA'da eklem bulguları

RA'nın en tipik semptomlarından olan sabah saatlerindeki eklem tutukluluğu günün erken saatlerinde ortaya çıkarak en az 1-2 saat sürer. (Gümüşdiş, 2003). Sinovyal enflamasyon bulguları ise RA'nın alevlenme veya remisyon dönemlerinde farklı şekillerde görülmektedir. Eklemlerde deformite oluşumu farklı mekanizmalarla gelişmektedir. Kıkırdak ve kemik dokularda meydana gelen erozyona periartriküler dokular olan tendon, bağ, bursa ve kaslardaki etkilenimin eşlik etmesiyle deformiteler oluşabilmektedir.

1.4. RA'da ekstra-artiküler bulgular

Bu hastalarda anemi, düşük serum transferrin düzeyleri, düşük demir düzeyi, trombositoz ve romatoid nodüller görülmektedir (Balandraud ve ark., 2003). RA hastalarında keratokonjunktivitis sicca (göz kuruluğu), 'Brown Sendromu' gibi göz bulguları çok sık görülür.

RA'lı hastalarda nadir olarak pulmoner vaskülit ve bronşiyolitis obliterans görülebilirken daha sık görülen komplikasyonlar ise plevral efüzyon, multiple veya soliter pulmoner nodüllerdir. RA'lı hastalarda görülebilen kardiyak komplikasyonlar ise perikardit ve daha nadir olarak miyokardittir.

Genel olarak eklemi oluşturan kemik, kıkırdak, bağ ve periartriküler yapılarda meydana gelen eroziv etkiler sonucunda oluşan mekanik tabanlı tuzak nöropatiler RA'da görülen nörolojik komplikasyonların başında gelir.

RA'nın eşlik ettiği en önemli tablolardan biri 'Felty Senrdomu'dur. RA'lı hastalarda splenomegali (dalak büyümesi) ve nötropeninin de görülmesiyle 'Felty Sendromu' tanısı konulur. (Utsinger ve ark., 1985; Koopman, 2001; Fresko, 2002).

1.5. RA'da radyolojik bulgular

RA'lı hastalarda üst ekstremitelerde donuk omuz sendromu (frozen shoulder), olekranon bursasının tutulumu, el bileğinde radial deviasyon, MCP eklemlerde ulnar deviasyon, düğme iliği deformitesi, kuğu boynu deformitesi görülebilir. Alt ekstremitede ise kalça ve dizde erozyonlar görülürken, eklem kapsülünün posteriora fıtıklaşma göstermesiyle

popliteal kist (Baker Kisti) oluşabilir. Ayaklarda 1.MTP eklemde gelişen valgus sonucu Halluk-Valgus deformitesi, çekiç parmak ve MTP subluksasyon da gelişebilen deformiteler arasındadır (Ruddy ve ark., 2001; Özbek, 2002).

Boyun omurlarının tutulumu nadir olmakla beraber nörolojik açıdan çok önemli bir bölge olan atlanto-aksiyel eklemde subluksasyon görülebilmesi, RA'nın en önemli komplikasyonlarından biridir.

1.6. Yaklaşım ve tedavi

RA tedavisinde eklem hasarı oluşumunun engellenmesi için ilk iki yıl kritik dönemdir. Bu dönemde yeterli ve doğru tedavinin uygulanamaması eklemlerde geri dönüşümsüz değişimlerin oluşmasıyla sonuçlanacaktır. RA tedavisinde biyo-psikososyal model benimsenmektedir. Öncelikle hasta RA hakkında detaylı olarak bilgilendirilir. Uzun dönem tedavi ve takip gerektirdiği açıklanır. RA tedavisinde hastalığın alevlenme veya remisyon döneminde olması, erken başlangıç safhası veya kronikleşmiş safhada olması, hastanın yaşı ve eşlik eden sistemik rahatsızlıklarının varlığı göz önünde bulundurularak kısa ve uzun vadeli hedefler belirlenir ve tedavi planlanır. RA tedavisinde hastanın durumuna uygun medikal tedavi ve fizyoterapi ve rehabilitasyon ile birlikte ev düzenlemesi, alışkanlıklar, hobiler ve günlük yaşam aktivitelerinin doğru yönlendirilmesi önem arz etmektedir.

1.7. Medikal tedavi

RA'da en çok kullanılan ilaçların başında NSAİİ (Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar) gelir (Brooks, 1991; Kayaalp, 1992; Vane, 1998; Furst ve Hilson, 2001). DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) grubu ilaçlar da RA tedavisinde kullanılan önemli immun-supresif ilaçlardır. Bu grup içerisinde bulunan metotreksatlar (MTX) en sık kullanılan DMARD ilacıdır (Van Der Heijde, 1998). Kortikosteroidler de immunsupresif ve antiinflamatuar etki oluşturabildikleri için RA tedavisinde kullanılır. (Kayaalp, 1992; Kirwan, 1995; Laan ve ark., 1999; Da Silva ve ark., 2000).

RA tedavisinde günümüzde birçok ilaç kullanılabilmektedir. Ancak kullanılan ilaçlar tek başlarına kullanıldıklarında bir süre sonra ilk kullanıldıkları zaman oluşturdukları etkiyi yitirmektedirler ve yeteri kadar etkili olamamaktadır.

1.8. Fizyoterapi ve rehabilitasyon

RA tanısı konulan hastalarda uygun medikal tedavi planlandıktan sonra en iyi sonucu almak için multidisipliner yaklaşımla hasta merkezli olacak şekilde fizyoterapist, doktor, ergoterapist, psikolog ve aile ile birlikte değerlendirme sonucuna göre genel tedavi planı oluşturulmaya başlanır. Fizyoterapi açısından geniş bir perspektifle değerlendirme yapılır, hasta bilgilendirilir ve rehabilitasyon programı oluşturularak fizyoterapi ve rehabilitasyona başlanır. Fizyoterapide temelde amaç hastanın yaşam kalitesini arttırmak ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirilirken bağımsız ve sorunsuz bir şekilde maksimum

performansla fonksiyonu sağlamaktır. Bu amaçla ağrı, enflamasyon, eklem deformiteleri, düşmeler ve denge bozukluklarının önüne geçecek uygulamalar planlanır ve uygulanmaya başlanır.

RA hastalarında fizyoterapide yaygın olarak hastanın durumuna göre aktif ve pasif eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizleri, germe, izometrik başta olmak üzere kuvvetlendirme egzersizleri, eklem koruma teknikleri, manuel terapi yöntemleri, manipülasyon, mobilizasyon, gerekli durumlarda splintler, bantlama, ağırlık ve thera-band egzersizleri kullanılır.

Akut-alevlenme dönemlerinde artrit gelişen eklemlere yönelik lokal soğuk uygulamalar, kronik-remisyon dönemlerinde de lokal sıcaklık uygulamaları kullanılır. Analjezik amaçlı TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) ve alçak frekanslı akımlar tedaviye ek bir modalite olarak kullanılmaktadır. Atrofi oluşumunu önlemek, kas kuvvetini arttırmaya destek olmak ve sekonder nöropatileri önlemek veya oluşan nöropati sonucunda kaybedilen fonksiyonları geri kazanmak için galvanik ve faradik akımlar kullanılır. Hastanın tedavi seansları dışında da değerlendirme sonuçlarına göre ev egzersiz reçetesi de düzenlenerek düzenli olarak yapması sağlanır ve sürekli kontrol edilerek gerekli değişimler, ekleme ve çıkarmalar yapılır. Uygun görülen durumlarda ergonomik ev düzenlemeleri yapılır, iş-uğraşı terapisi ve kendine yardım aletleri de hastanın günlük yaşamına adapte edilir.

Fizyoterapi uygulamaları RA hastalarının günlük yaşam aktivitelerine katılımı ve yaşam kalitesi açısından önemli katkılar sağlamaktadır. Ayrıca RA'nın eroziv etkilerini önemli ölçüde azaltmakta etkin bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

2. MATERYAL VE METOT

'Romatoid Artrit Ön Tanılı Hastalarda Eklem Sinovyal Sıvısının Mikrobiyolojik Açıdan İncelenmesi' adlı araştırma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi'nden, 15.08.2018 tarihli ve 10 karar nolu 'Klinik Araştırmalar Etik Kurul' onayı alındı.

Ortopedi ve Travmatoloji bölümüne herhangi bir eklem ağrısıyla başvuran, herhangi bir ekleminde şişlik (aktif enflamasyon) bulunan ve ARA kriterlerine (Tablo 1) göre RA ön tanısı konulan hastalardan çalışmaya uyum gösterebilecek ve 'Araştırma için bilgilendirilmiş olur formu' ile onayı alınan 65 kadın ve 74 erkek olmak üzere toplamda 139 hastayı çalışmaya dahil ettik.

Hastaların enflamatuar eklem aralarına artrosentez (gerek tanı gerekse de tedavi amacıyla bir iğne ile eklem içine girilmesi) yaptık ve enflamatuar sinovyal sıvı örneklerini bu şekilde aldık. Artrosentez yapılırken kullanılacak noktayı tükenmez kalemle işaretledik ve bölgeyi antiseptik çözeltiyle temizledik. Eklem boyutuna ve efüzyon miktarına göre 5-10 cc'lik enjektörle ekleme girdik ve pistonu çekip sinovyal sıvının geldiğini gördükten sonra örneği aldık.

Sinovyal sıvı incelemesi için birkaç ml sıvı yeterlidir, aspire edilen sıvıyı mikrobiyolojik incelemeler için uygun tüplere aldık, uygun

koşullarda transferini gerçekleştirdik. Daha sonra tüplere alınan ve hemen transferini gerçekleştirdiğimiz örneklerin Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji bölümü laboratuvarında ekimini ve analizlerini yaptık.

Laboratuvara aldığımız örnekleri daha önceden hazırladığımız ve kontamine olmayan kanlı agara, EMB (Eozin Methylen Blue) agara ve Mac-Conkey agara usulüne uygun olarak ekim işlemini yaptık. Kültürleri 37 °C'de, aerobik ortamda, 72 saat inkubasyona bıraktık ve üreme olan kültürlerin koloni morfolojilerini, gram boyamasını, oksidaz, katalaz testlerini yaparak değerlendirdik. Ayrıca anaerobik ekim de yaptık. Saf olarak izole edilen kolonileri identifikasyon ve antibiyogram amacıyla Gram pozitif ve gram negatif panelleri kullanılarak BD Phoneix Otomatik İdentifikasyon Cihazında değerlendirdik. Üreme gerçekleşen kültürleri ve antibiyogram sonuçlarını, hastaların yaş ve cinsiyetine göre SPSS 22.0 (IBM Elektronics, ABD) istatistik programında ki-kare trend analizini kullanarak istatistiksel olarak değerlendirdik.

3. BULGULAR

Çalışmaya 139 RA hastası alınmıştır. Bu hastaların 65 'i kadın, 74'ü ise erkektir. Elde edilen verilere göre bakteri izole edilen ve edilmeyen örnek sayıları cinsiyete göre değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler yüzdelik oranlarına göre Tablo 2'de belirtilmiştir.

Bu veriler ile SPSS programında 'Chi-Square Test'i ile yapılan analiz sonucunda Pearson değeri 0.711 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre

p>0.05 değeri elde edildiğinden, çalışmaya alınan RA hastalarından alınan örneklerde bakteri izole edilen örnek sayısı ile cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık olmadığı değerlendirilmiştir.

Tablo 2. RA Hastalarında Bakteri İzole Edilen Örnek Oranları Ve Cinsiyete Göre Dağılımları

	KADIN n(%)	**ERKEK n(%)**	**TOPLAM n(%)**
POZİTİF	5 (%7.7)	7 (%9.5)	12 (%8.6)
NEGATİF	60 (%92.3)	67 (%90.5)	127 (%91.4)
TOPLAM	65 (%100)	74 (%100)	139 (%100)
p:0.711			

Çalışılan örneklerden 8 farklı bakteri izole edilmiştir. Bakteri izole edilen toplam 12 hasta vardır. Bunların arasındaki erkek hasta sayısı 7; kadın hasta sayısı ise 5‘tir. Elde edilen veriler Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3. RA Hastalarında İzole Edilen Bakterilerin Türleri Ve Cinsiyete Göre Dağılımları

BAKTERİLER	**KADIN n(%)**	**ERKEK n(%)**	**TOPLAM n(%)**
1 Staphylococcus aureus	3 (%60)	1 (%14.3)	4 (%33.3)
2 Coagulase negative staphylococcus (CNS)	0	1 (%14.3)	1 (%8.3)
3 Brucella melitensis	0	1 (%14.3)	1 (%8.3)
4 Staphylococcus warneri	0	1 (%14.3)	1 (%8.3)
5 Brucella spp.	1 (%20)	1(%14.3)	2 (16.7)
6 Staphylococcus lugdunensis	0	1 (%14.3)	1 (%8.3)
7 Staphylococcus haemolyticus	1 (%20)	0	1 (%8.3)
8 Cilt flora bakterisi (kontamine ?)	0	1 (%14.3)	1 (%8.3)
TOPLAM	5(%100)	7 (%100)	12 (% 100)
p:0.444			

Tablo 3'teki verilere göre 'Chi-Square Test'i ile yapılan analiz sonucunda Pearson değeri 0.444 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre $p>0.05$ değeri elde edildiğinden, çalışmaya alınan RA hastalarından alınan örneklerden izole edilen bakteri türü ve sayısı ile cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık olmadığı değerlendirilmiştir.
Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan toplam 139 hasta dahil edildi. Bu hastalardan alınan sinovyal sıvı örneklerinden elde edilen toplam 12 izolatta bakteri izole edilmiştir. RA 30-50 yaş aralığında daha sık görüldüğünden izole edilen bakteriler ve yaşa göre dağılımları da değerlendirilmiş ve veriler Tablo 4'te gösterildiği şekilde düzenlenmiştir.

Tablo 4'teki veriler ile SPSS programında 'Chi-Square Test'i ile yapılan analiz sonucunda Pearson değeri 0.287 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre $p>0.05$ değeri elde edildiğinden, çalışmaya alınan RA hastalarında izole edilen bakteri türü ve sayısı ile yaş arasında anlamlı bir farklılık olmadığı değerlendirilmiştir. Yapılan bu analiz sonucunda SPSS'ten alınan tablolar ve grafik aşağıda gösterilmektedir.

Çalışmaya alınan RA hastalarının eklem sıvılarından izole edilen bakteriler için antibiyogram çalışması yapılmış ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler Tablo 5'te görüldüğü şekilde düzenlenmiştir.

Bu veriler ile SPSS programında 'Chi-Square Test'i ile yapılan analiz sonucunda Pearson değeri duyarlı bakteriler için 1.00; dirençli bakteriler için ise 0.935 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre $p>0.05$

değeri elde edildiğinden, çalışmaya alınan RA hastalarında izole edilen bakteri türleri ve sayıları ile antibiyotik dirençlilik durumu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı istatistik verisi olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4. RA Hastalarında İzole Edilen Bakterilerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

BAKTERİLER	0-30 yaş n (%)	30-50 yaş n (%)	50+ yaş n (%)	TOPLAM n (%)
1 Staphylococcus aureus	3 (%60)	-	1(%25)	4 (%33.3)
2 Coagulase Negative Staphylococcus (CNS)	1(%20)	-	-	1 (%8.3)
3 Brucella melitensis	-	1(%33.3)	-	1 (%8.3)
4 Staphylococcus warneri	-	1(%33.3)	-	1 (%8.3)
5 Brucella spp.	-	1(%33.3)	1(%25)	2 (16.7)
6 Staphylococcus lugdunensis	-	-	1(%25)	1 (%8.3)
7 Staphylococcus haemolyticus	-	-	1(%25)	1 (%8.3)
8 Cilt flora bakterisi (kontamine?)	1(%20)	-	-	1 (%8.3)
TOPLAM	5 (%100)	3 (%100)	4 (%100)	12 (%100)
p:0.287				

4. TARTIŞMA

ARA Romatoid Artrit alt komitesi tarafından RA tanısı için tavsiye edilen bazı laboratuvar testleri arasında sinovyal sıvı incelemesi de vardır. Bu komiteye göre sinovyal sıvı incelemesi sonucunda herhangi bir bakterinin izole edilmemesinin beklendiği belirtilmiştir

(Tonbaklar, 2008). Ancak yaptığımız çalışma sonucunda ARA kriterlerine göre RA ön tanısı konulan hastalardan elde ettiğimiz ilk bulgulara göre 139 hastadan alınan eklem sıvısı örneğinden 5'i kadın 7'si erkek hastadan olmak üzere 12 örnekte bakteri izole edilmiştir.

Bazı hastalıklarda (Whipple, granülomatoz enfeksiyonlar, pigmento-villonodüler sinovit, sarkoidoz, lösemi, osteokondramatoz, multisentrik retikülohistositoz, hemokromatoz gibi) kesin tanıyı koyabilmek için klinik değerlendirme sonrası sinovyal sıvı incelemeleri ve sinovyal sıvı membran biyopsisi de düşünülebilir. Mikrobiyolojik olarak 'Gram ve Ziehl-Nielsen boyama', rutin bakteri kültürleri, mantar ve mikobakteri kültürleri çalışılabilir (Turgay, 2018). Ancak bu çalışmalarda RA tanısı için izolatların genel olarak negatif çıkması beklenerek veya ayırıcı tanı olarak kullanılan mikrobiyolojik tetkikler istenirken bizim çalışmamızda hastaların %8.56'sının eklem sinovyal sıvısında bakteri izole edilmiştir.

RA'lı hastalarda septik artrit gelişme insidansının genel olarak arttığı biliniyor (Pehlivan ve ark., 2010). Romatoid artritli hastalarda gelişen septik artrit vakalarıyla ilgili yapılan bir olgu çalışmasında RA tanısı konularak takibi yapılan ve ilaç tedavisine başlanan hasta belli bir süre sonra sağ diz ve ayak bileğinde şişlik şikâyetiyle polikliniğe başvuruştur. Septik artrit düşündüren bu tablo nedeniyle hastaya artrosentez yapılmış ve eklem sıvısı kültür için laboratuvara gönderilmiştir. Sonuçta eklem sıvısında metisiline sensitif *S. aureus* izole edilmiştir.

Tablo 5. RA Hastalarında İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıkları

ANTİBİYOTİKLER/ BAKTERİLER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
S.aureus	SS S - S	RR R R	SS S S	SS S -	SS S -	SS S -	SS R-	S- RS	SS RS	SS S -	SS S -	SS S -	SS S -	SS S -	SS S -	SS S -	SS S -	SS S S	S- S-	S- S-	S- S-
CNS	S	-	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	-	-
B.melitensis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S.warneri	S	R	S	S	S	S	S	R	S	S	-	S	S	S	S	R	S	S	-	-	-
Brucella spp.	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
S.lugdunensis	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	S	R	S	S
S.haemolyticus	R	-	R	R	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	S	R	S	S
Cilt Florası (konramine?)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-
TOPLAM	7	6	8	7	7	7	7	7	8	7	6	7	7	7	7	7	7	8	5	4	4

(S: DUYARLI, R:DİRENÇLİ, -:BAKILMADI p:1.00 (duyarlı) p:0.935 (dirençli)

Sayılarla İfade Edilen Antibiyotikler: 1- Cefoxitin screen 2- Benzylpenicilin 3- Oxacilin 4- Oxacilin MIC 5-Gentamicin 6- Ciproflaxacin 7- Inducible clindamycin resistance 8- Erythromycin 9- Clindamycin 10- Linezolid 11- Daptomycin 12- Teicoplanin 13- Vancomycin 14- Tetracycline 15- Tigecycline 16- Fosfomycin 17- Fusidic acid 18- Trimethoprim/Sulfamethoxazole 19- Ampicilin/Sulbactam 20- Levofloxacin 21- Moxifloxacin

Çalışmamızda elde ettiğimiz ilk bulgulara gör e (Tablo 2) RA hastalarının sinovyal sıvılarında bakteri izole edildiğini ve yapılan istatistiksel analizler sonucunda bunun cinsiyetle ilişkisinin olmadığını gördük. Literatüre baktığımızda günümüzdeki rutin tanı kriterlerinde RA hastalarında sinovyal sıvı çalışması sonucunda bakteri izole edilmemesi gerektiğini, edilirse RA ile birlikte septik artritin de tabloya eklendiğini, bu durumda RA'nın tek başına tanı olarak gösterilemeyeceğini gördük.

Çalışmamızda elde ettiğimiz ikinci bulgu ise izole edilen bakteri türleri ve cinsiyete göre dağılımlarıdır (Tablo 3). 2016 yılında yapılan bir çalışmada diz dejeneratif artrit tedavisi için eklem içi enjeksiyon yapılan hastalarda septik artrit gelişimi araştırılmış. Yaş ortalaması 60 olan (46-74 yaş arası) 7 kadın ve 5 erkek olmak üzere toplam 12 hastada yapılan çalışmada 3 (%25) sinovyal sıvı örneğinde bakteri izole edilmiştir. 2 kadın (%66.6) ve 1 erkek (%33.3) hastada izole edilen tek bakteri türü ise *S. aureus* 'tur. Bizim çalışmamızda ise bakteri izole edilen, yaş ortalaması 37 olan, toplam 12 hastanın 5'i kadın (%41.7), 7'si ise erkektir (%58.3). Ayrıca 12 örneğin 4'ünde (%33.3) *S. aureus* (3 kadın, 1 erkek), 2'sinde(%16.7) *Brucella spp.* (1 kadın, 1 erkek), geri kalan 6 örneğin her birinden 1 adet olmak üzere CNS, *B. melitensis, S. warneri., S. lugdunensis, S. haemolyticus.* ve cilt flora bakterisi (kontaminasyon?) izole edilmiştir.

2017 yılında artrosentez ve eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu sonrası septik artrit ile karşılaşılma sıklığının araştırıldığı bir çalışmada 14118 eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu ve 8252 artrosentez

yapılan toplam 22370 uygulama kaydedilmiş ve bunlardan glukokortikoid enjeksiyonu yapılanların sadece 11'inde (glukokortikoid enjeksiyonu yapılanlar arasındaki oranı %0.08) septik artrit gelişmiştir. Bu 11 örneğin 7'si erkek (%64), 6'sı kadındır (%36) ve yaş ortalamaları 67.3'tür. Bu örneklerin 6'sında *S. aureus* (%55), 3'ünde *grup A streptococcus* (%27), 1'inde *E. coli* (%9), 1'inde de *E. faecalis* (%9) izole edilmiştir (Petersen ve ark., 2017). Bu çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi yine en çok *S. aureus* izole edilmiş ve cinsiyete göre dağılımda da erkeklerde daha çok bakteri izole edildiği için benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Elde edilen bulgulara göre yaş dağılımları da çalışmamızda ortaya konulmuştur. 0-30, 30-50 ve 50+ olarak 3 gruba ayrılarak yapılan çalışmada 0-30 yaş grubunda 5, 30-50 aralığında 3 ve 50+ yaş grubunda ise 4 hastada bakteri izole edilmiştir (Tablo 4). Çalışmamızda yaş ortalaması ise 37'dir. Bu verilere göre yaş grupları ile izole edilen bakteri tür ve sayısı arasında anlamlı bir farklılık olmadığı ortaya çıkmıştır. Yeni Zelanda'da septik artritin epidemiyolojisini, klinik özelliklerini ve sonuçlarını tanımlamak amacıyla retrospektif olarak yapılan ve 2018 de yayınlanan bir çalışmaya göre eklem sıvısından bakteri izole edilen hastaların %53'ünde *S.aureus* (%13'ü metisiline dirençli *S.aureus*), %15'inde *S. pyogenes*, %28'i ise polimikrobiyal pozitif kültür olacak şekilde sonuçlar elde edilmiştir (McBride ve ark., 2018). Çalışma 2019-2014 arasında hastaneye başvuran 16 yaş üstü artroplasti yapılan hastalar dışındaki enfeksiyonu olan hastalarla yapılmıştır. Septik artrit insidansı yılda 26/100.000 olduğu

belirtilmiştir. Yaş ortalaması 49 olarak belirtilen çalışmada cinsiyet dağılımında ise erkeklerde daha çok görüldüğü (%70) belirtilmiştir.

Ülkemizde septik artrit konusunda 2010'da yayınlanan bir makaleye göre 10-40 yaş arasında en sık görülen septik artrit etkeni *Neisseria gonorrhoeae*'dır. Non-gonokokal olgularda ise *S. aureus* en sık saptanan etken olarak gösterilmiştir. Yeni doğanlarda *S. aureus*, gram negatif basiller ve *β*-streptokoklar; 6 ay – 5 yaş arasında ise *Haemophillus influenzae* en sık karşılaşılan septik artrit etkenleri olarak saptanmıştır. Ancak son dönemlerde artan aşılama sayesinde eskisi kadar *H. influenzae* etkeni görülmemektedir (Öztuna, 2010). Bizim çalışmamızda ise en sık etken olarak *S. aureus* görüldü ve 0-30 yaş arasında daha fazla (%41.7) bakteri izole edildi.

Çalışmamızda son olarak değerlendirdiğimiz nokta ise izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları oldu. Elde ettiğimiz veriler sonucunda özellikle göze çarpan izole edilen 4 *S. aureus* örneğinin hepsinin benzylpeniciline karşı dirençli olması oldu (Tablo 5). Ancak bu verilere rağmen yapılan istatistiksel analizde izole edilen bakteri türü ve sayısı ile antibiyotiğe duyarlılık arasında anlamlı bir farklılık çıkmamıştır. Diz ekleminde septik artritlerle ilgili 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada 26 hastada bakteri izole edilmiş (Hindle ve ark., 2012). Bunların 12'si *S.aureus*'tur ve flucloxacillin ile erythromycine dirençlidir; 8'i *Streptococcus spp*'dir ve peniciline dirençlidir; 2'si *Coagulase-negative staphylococcus*'tur ve doxycycline, rifampicin, vancomycine dirençlidir; 1'i *E.coli*'dir ve ciprofloxacin, amoxicillin, gentamicine dirençlidir; 1'i metisiline

dirençli *S.aureus*'tur ve vancomycin, rifampicin, clindamycine dirençlidir; 1'i *Pseudomonas spp*'dir ve ciprofloxacine dirençlidir; 1'i de *Aneorobic cocci*'dir ve metronidazole karşı dirençlidir.

Antibiyotiklere karşı duyarlılık hastanın daha önce antibiyotik kullanım profiline direk bağlı olduğundan bu konuda elde edilen sonuçlar hastadan hastaya farklılık göstermekte ve literatürdeki çalışmalarda da karşılaştırıldığında bir korelasyon görülememektedir.

5. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda RA ön-tanılı hastaların %8,6'sında eklem sinovyal sıvısında bakteri izole edilebileceğini ve bu bulguların cinsiyetle arasında anlamlı bir farklılık olmadığını istatistiksel olarak gördük (Tablo 2). Ek olarak çalışmamız RA hastalarında septik artrit görülme oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın bu anlamda zayıf noktası olarak ise hastalara ön-tanı konulması noktasında yoğun poliklinik mesailerinden dolayı zaafların oluşmuş olabileceği bu nedenle RA ile birlikte septik artrit tanısının eklenmemiş olabileceği gösterilebilir. Ayrıca tez içerisinde RA etyolojisi başlığı altında literatürde yer alan RA hastalarında etkili muhtemel enfeksiyöz ajanlar da araştırma konumuzun güncel ve daha fazla hasta sayısının olduğu PCR çalışmalarıyla desteklenmesi gerektiğini gördük. Bu çalışmalar sonucunda RA hastalarının sinovyal sıvılarında belirli bakterilerin izole edilmesi durumunda dahi septik artrit tanısı ekstra olarak eklenmeden bu durumun sadece RA tanısı içeriğinde değerlendirilebileceğini, dolayısıyla RA tanı kriterlerinde de farklılıklara gidilmesi gerekliliği ortaya çıkabilecektir.

Bakteri izole edilen örneklerin cinsiyete göre dağılımlarına bakıldığında erkeklerde daha fazla olduğu ve izole edilen bakteri türü olarak ta *S. aureus* bakterisinin ağırlıkta olduğu görülmektedir. Ancak elde edilen bu verilerin hem bizim çalışmamızda hem de literatürdeki çalışmalarda az sayıda örnekten elde edilmiş olmasından dolayı bu konuda yapılacak çalışmalarda daha fazla örneğe ulaşılması gerektiğini gördük. Örnek sayısının az olmasının nedeni ise aslında çalışmaya dahil edilen hasta sayısının fazla olmasına karşın rutin olarak istenen sinovyal sıvı kültürlerinin az olması ve istense bile bu kültürlerden izole edilen bakteri sayısının az olmasıdır.

RA ve septik artrit hastalarında veya iki hastalığın aynı zamanda aynı hastada var olması durumunda en sık rastlanılan mikrobiyolojik etkenin *S. aureus* olduğunu söyleyebiliriz. Ancak yaş gruplarıyla izole edilen bakteri arasında anlamlı farklılığın olup olmadığını belirlemek amacıyla özellikle bakteri izole edilen hasta sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Toplumda büyük bir kesimi etkileyen, kronik ve multisistemik bir hastalık olan RA etyolojisi hala tartışılmaktadır. Çalışmamızda RA etyolojisini anlamak ve ileri çalışmalara destek olmak açısından önemli sonuçlar elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

Anonim (2018). Dündar Ü, Romatoid Artrit.: http://blog.aku.edu.tr/umitdundar/files /2012/01/ROMATO%C4%B0D-ARTR%C4%B0T.pdf___(Erişim Tarihi 11.09.2022)

António, P. D. S. J., Bijlsma, J. W. (2000). Optimizing glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 26 (4): 859-880

Balandraud, N., Meynard, J. B., Auger, I., Sovran, H., Mugnier, B., Reviron, D., Roudier, C. (2003). Epstein-Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction. *Arthritis & Rheumatism* 48 (5): 1223-1228

Bilgi, P. T. (2008). Romatoid Artritli Hastalarda Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Brooks, P. M., Day, R. O. (1991). Nonsteroidal antiinflammatory drugs—differences and similarities. *New England Journal of Medicine* 324 (24): 1716-1725

Cohen, B. J., Buckley, M. M., Clewley, J. P., Jones, V. E., Puttick, A. H., Jacoby, R. K. (1986). Human parvovirus infection in early rheumatoid and inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 45 (10): 832-838

Criswell, L. A., Merlino, L. A., Cerhan, J. R., Mikuls, T. R., Mudano, A. S., Burma, M., Saag, K. G. (2002). Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: Results from the Iowa Women's Health Study. *The American journal of medicine* 112 (6): 465-471

Fresko, İ. (2002). Romatoid Artritin Eklem Dışı Bulguları. *Romatoid Artrit MD Yayıncılık* pp. 20-24

Furst, D. E., Hilson, J. (2001). Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs, Koopman, W. J. (ed): Arthritis and Allied Conditions

Gümüşdiş G., Doğanavşargil E. (2003). Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. *Klinik Romatoloji El Kitabı*. İzmir: Güven Matbaası

Hindle, P., Davidson, E., Biant, L. C. (2012). Septic arthritis of the knee: the use and effect of antibiotics prior to diagnostic aspiration. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 94 (5): 351-355

Inman, R. D. (1991). Infectious etiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 17 (4): 859-870

Kayaalp, S. O. (1992) Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Feryal Matbaacılık.

Keşkek, Ş. Ö. (2004) Romatoid Artritli Hastalarda Kombine Tedavinin Monoterapiye Üstünlüğü (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

Kirwan, J. R., Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. (1995). The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 333 (3): 142-147

Koopman, W. H. (2001). Arthritis and Allied conditions. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

Laan, R. J. M., Lansen, T. L. (1999). Th A, van Riel PLCM: Glucocorticoids in the management of rheumatoid arthritis *Rheumatol* 103: 137-142

McBride, S., Mowbray, J., Caughey, W., Wong, E., Luey, C., Siddiqui, A., et al., (2016). Epidemiology, clinical features and outcomes of native joint septic arthritis in adults in south auckland, new zealand. In *Orthopaedic Proceeding* (Vol. 98, No. SUPP_23, pp. 52-52). The British Editorial Society of Bone & Joint Surgery.

Özbek, S. (2002). Romatoid Artritte Laboratuvar Bulguları. Hamuryudan V, editör. Romatoid Artrit. Ankara: MD Yayıncılık.

Özsoy, M. H., Altınel, L., Başarır, K., Çavuşoğlu, A. T., & Dinçel, V. E. (2006). Romatoid artritte eklem hastalığının patogenezi. *TOTBID Dergisi* 3: 101-110

Öztuna, V. (2010). Septik Artrit. *TOTBİD* 9 (2): 101-106

Pehlivan, Y., Türkbeyler, İ. H., Uygun, Ö., Çömez, G., & Onat, A. M. (2010). Romatoid Artritli Bir Hastada Oligoartrit ile Gelen Septik Artrit Vakası. *Gaziantep Tıp Dergisi Gaziantep Medical Journal* 31

Petersen, S. K., Hansen, I. M. J., Andreasen, R. A. (2019). Low frequency of septic arthritis after arthrocentesis and intra-articular glucocorticoid injection. *Scandinavian journal of rheumatology* 48 (5): 393-397

Seibold, J. R., Ruddy, S. S., Harris, E. D., Sledge, C. B. (2001). Editors, Kelley's textbook of rheumatology.

Utsinger, P. D., Zvaifler, N. J., Ehrlich, G. E. (Eds.). (1985). *Rheumatoid arthritis: etiology, diagnosis, management*. Lippincott Williams & Wilkins.

Van Der Heijden, I. M., Wilbrink, B., Tchetverikov, I., Schrijver, I. A., Schouls, L. M., Hazenberg, M. P., et al., (2000). Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 43 (3): 593-598

Vane, J. R., Botting, R. M. (1998). Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American journal of medicine* 104 (3S1): 2S-8S

Yazıcı, Y., Erkan, D. (2003). Romatoid Artrit Tanı ve Tedavisi. Karaaslan Y, Oksel F, Editörler. Romatizmal Hastalıklar Tedavi El Kitabı. Ankara: MD Yayıncılık.

BÖLÜM 10

VAN İLİNDE TEDAVİ AMACIYLA KULLANILAN MAKROMANTARLARIN BİYOLOJİK AKTİVİTE VE FENOLİK KOMPOZİSYONU

Prof. Dr. Yusuf UZUN[1]

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer MÜKEMRE[2]

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Emre AKÇAY[3]

Dr. Öğr. Üyesi İsmail ACAR[4]

Doç. Dr. Abdullah DALAR[5]

Doç. Dr. Şeyda ÇAVUŞOĞLU[6]

[1] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Bölümü, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-0537-4517, y.uzun@yyu.edu.tr

[2] Hakkari Üniversitesi, Yüksekova Meslek Yüksekokulu, Hakkari, Türkiye, https://orcid.org/0000-0001-6154-6603, mukemre.muzaffer@gmail.com

[3] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-9215-3383, memreakcay@yyu.edu.tr

[4] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Başkale Meslek Yüksekokulu, Organik Tarım Bölümü, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-6049-4896, ismailacar@yyu.edu.tr

[5] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Bölümü, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-0080-2519, dalar.abdullah@yyu.edu.tr

[6] Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bahçe Bitkileri Bölümü, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0001-8797-6687, scavusoglu@yyu.edu.tr

1. GİRİŞ

İnsanlık tarihi, insanoğlunun çevresindeki mantarlar ve bitki materyallerinden besin, boya, süs, yakacak, tatlandırıcı, aromatik ve tedavi olmak üzere çeşitli şekillerde faydalandığını göstermektedir. Bu kullanımlar arasında tedavi amaçlı kullanım şüphesiz en önemli kullanım amaçlarından biri olmuştur. Fosil kayıtları doğal kaynaklardan elde edilen preparatların Orta Paleolitik dönemden beri insanlar tarafından kullanıldığına işaret etmektedir (Baytop, 1994; Fabricant ve Farnsworth, 2001). Tarihsel kayıtlar tedavi amaçlı olarak kullanılan doğal kaynakların süreç içerisinde aritmetik olarak arttığını ve bu oranın 1800'lü yıllarda yaklaşık olarak 13 bin adet olduğunu göstermektedir (Baytop, 1999). Doğal kaynakların tedavi amaçlı olarak kullanılması dünya genelinde yaklaşık olarak nüfusun %80'i tarafından kullanılmakta olup, az gelişmiş ülkelerde temel ve gelişmiş ülkelerde ise tamamlayıcı veya alternatif amaçlı olarak kullanılmaktadır (Tang ve Halliwell, 2010; Robinson ve Zhang, 2011). Modern ilaç endüstrisi köklerini halk hekimliği uygulamalarından almaktadır (Vogel, 2002). Günümüzde kullanılan allopatik ilaçların yaklaşık olarak ¼'ü doğal kaynaklardan kökenlenmektedir (Robinson ve Zhang, 2011). Halk hekimliğinde kullanılan doğal materyaller yüzyıllara dayanan deneyim ve tecrübelerden dolayı hedef hastalıkların tedavisinde bilinçli bir şekilde tasnif edilmiş ve taksol, vinblastin, vinkistrin, kinin ve morfin gibi biyoaktif bileşiklerin modern tedavide kullanılmasına olanak vermiştir (Fabricant ve Farnsworth, 2001). Bundan dolayı, doğal kaynaklardan ilaç veya farmasötik ürün elde etme işleminde halk

hekimliği bilgileri göz önüne alınarak yürütülecek çalışmalar zaman ve maliyet açısından daha tasarruflu bir yöntem olarak göze çarpmaktadır.

Geleneksel halk ilaçları kırsal bölgelerde temel tıbbi tedavi, şehirlerde ise alternatif ve tamamlayıcı tedavi olarak ülkemizde kullanılmaktadır. Zengin bir flora ve faunaya ev sahipliği yapan ülkemiz tarihsel ve jeopolitik konum açısından ayrıcalıklı bir konuma sahip olup, eski dönemlerden beri kıtalararası bir geçiş bölgesi görevini üstlenmiştir (Sezik, 1991). Ülkemizdeki diğer bölgelere benzer bir şekilde Doğu Anadolu Bölgesi de halk hekimliği bilgi birikimi açısından oldukça zengin bir kültüre ev sahipliği yapmaktadır. Halk hekimliğinin yaygın bir kullanım oranına sahip olmasında sert iklimsel koşullar ve fiziksel imkanların görece daha az olması gibi faktörler eski dönemlerde etkili olmuştur (Özgökçe ve Özçelik, 2004; Altundag ve Ozturk, 2011). Bununla beraber bu farmasötik mirasın korunması ve gelecek nesillere aktarılmasında birtakım sıkıntılar bulunmaktadır. Geleneksel tıbbi doğal kaynaklar ve özellikle de mantar türleri hakkında yapılan çalışmaların yetersiz veya kısıtlı oluşu, tıbbi mantarlar hakkındaki geleneksel bilgi birikiminin sonraki nesillere aktarılmaması, küreselleşme ile beraber televizyon, medya ve internet aracılığı ile tıbbi mantarlar hakkındaki kozmopolit bilgilerin yerel bilgiler ile yer değiştirmesi gibi sebepler bu değerli bilgilerin zamanla kaybolmasına sebep olmaktadır. Bundan dolayı bu bilgilerin gelecek nesillere aktarılması için kayıt altına alınması ve dökümente edilmesi gerekmektedir. İlaç sanayisinde ham materyal açısından önemli bir kaynak konumunda olan doğal kaynakların, yöresel isimleri,

hazırlanma biçimleri, hangi hastalıkların tedavisinde kullanıldığının bilinmesi, farmasötik açıdan önemlidir (Vural ve ark, 1997; Rates, 2001). Tüm bu hususlar göz önüne alındığında, ülkemizdeki halk hekimliği bilgilerinin derlenmesi, veri tabanı oluşturulması ve bu değerli bilgilerin farmasötik açıdan değerlendirilmesi oldukça önem arz etmektedir. Doğu Anadolu Bölgesi biyoçeşitlilik açısından oldukça zengin bir bölgedir. Bu bölgede halk hekimliğinde kullanılan mantarlar hakkındaki verilerin toparlanması, derlenmesi, mikoterapik özellikleri ve kimyasal kompozisyonlarının değerlendirilmesi konularında yürütülmüş olan bilimsel çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bilimsel literatürdeki bu boşluğun doldurulması ve tedavi amacıyla kullanılan makromantar türlerinin farmakolojik açıdan incelenmesi ülkemizin biyolojik mirasının korunması ve bunun farmasötik açıdan değerlendirilmesi yönünden önem arz etmektedir. Bu çalışmanın temel amacı, Van ilinde tedavi maksadıyla kullanılan çeşitli makromantar türlerini belirlemek ve elde edilen ekstrelerin kimyasal kompozisyon, antioksidan ve enzim inhibisyonu etkilerini laboratuvar ortamında belirlemektir. Tüm bu veriler ışığında çalışmamız kapsamında; (i) saha çalışmaları yürütülerek tedavi amacıyla kullanılan makromantar türleri belirlenmiş ve ilgili materyaller toplanmış, (ii) toplanan materyallerin bir kısmından fungaryum örneği bir kısmından da laboratuvar çalışmalarında kullanılmak üzere ekstreler hazırlanmış, (iii) HPLC-MS/MS kullanılarak aktif bileşenler belirlenmiş ve (iv) ekstrelere ait antioksidan ve enzim inhibisyonu özellikleri incelenmiştir.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

Araştırmanın materyalini, Van iline bağlı yerleşim birimlerinde (ilçe merkezleri, köy ve mezralar) yerel halk tarafından halk hekimliğinde kullanılan tıbbi mantarlar oluşturmaktadır. Vejetasyon dönemi ve yerel halkın halk hekimliği ilacı hazırladığı dönemler dikkate alınarak toplanan mantar örnekleri, kullanım amaçları, kullanım biçimleri vb. özellikler dikkate alınarak anket çalışma formları ve yazılı yüz yüze görüşme notları kullanılarak not edilmiştir. Araştırmalarımız 2019 Mayıs ayı içinde başlayarak iki yıl boyunca periyodik olarak yürütülmüştür. Araştırmalar bölgede yaşayan insanların mantarlar ile olan ilişkilerinin genel durumunu farmasötik açıdan belirlemek için araştırma sahası içinde yer alan yerleşim birimlerine (ilçe merkezleri, köyler ve mezralar) ziyaretler düzenlenerek başlatılmıştır.

2.2. Metot

2.2.1. Laboratuvar analizleri için örnek toplama ve ön hazırlık işlemleri

Vejetasyon dönemi ve yöre halkının tıbbi tedavi için mantar topladığı aylar dikkate alınarak Mart-Eylül aylarında, mantarların doğru teşhisi ve çalışmaların aksamadan yürütülebilmesi için yeterli miktarda ve farklı dönemlerde tıbbi mantar örnekleri toplanmıştır. Araziden toplanarak bez torbalar içerisinde Van Fungaryum'una getirilen mantar örnekleri teşhis edilmiş ve daha sonra, farklı mantar türleri ile

karışmasını önlemek amacıyla tek tek ayıklanmıştır. Mantar örnekleri etkin madde kaybı minimize edilecek şekilde toz, kir, zararlılar ve kontaminasyonlardan arındırılmıştır. Fungaryum hazırlık odasında serilen kurutma kağıtları üzerine yerleştirilen mantar materyalleri, halk hekimliğinde ilaç eldesi için kullanılan geleneksel gölgede havayla kurutma yöntemi ile kurutulmuştur. Mantarların kurutulmasında kullanılan kurutma kağıtları gün aşırı değiştirilmiştir. 14 gün süre boyunca gölgede kurutulan mantar materyalleri kauçuk eldiven kullanılarak küçük parçalara ayrıştırılmıştır. Materyalin çözücü ile daha iyi bir şekilde etkileşmesini sağlayan geniş ekstraksiyon alanı elde etmek amacı için mantar parçacıkları, öğütücü yardımı ile toz materyal haline getirildi ve elde edilen toz mantar materyalleri plastik kaplara konulup, kapak parafilm ile kapatılmıştır. Mantar materyalleri analiz işlemlerine başlanana kadar, +4 °C'de saklanmıştır.

2.2.2. Ekstraksiyon işlemleri

Mantar türlerinden elde edilen ekstreler Dalar ve Konczak (2013)'ın metodunun modifiye edilmiş şekline göre hazırlandı. Özetle, öğütülmüş mantar numunesinden 100 gr tartılarak, bir cam behere konuldu ve 1 lt ultra saf su ile ekstre edilerek, beherin üzeri alüminyum folyo ile kapatıldı. +4 °C'de, 2 saat süreyle çalkalayıcıda homojenize edilen karışım, daha sonra santrifüj cihazına yerleştirildi. Homojenize karışım 20 dk. boyunca, 10 000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen supernatant enjektör yardımı ile 0.45 µm'lik hidrofilik filtreden geçirilerek evaporatör yardımıyla +37 °C'de çözücüden arındırıldı. Elde edilen yoğunlaştırılmış fraksiyonlar, -51 °C sıcaklık ve 50 millitor basınç

altında liyofilizatör cihazında 5 gün süreyle bekletildi. Elde edilen liyofilize saf su ekstreleri, analiz işlemlerine başlanana kadar, –20 °C'de saklandı.

2.2.3. Kimyasal içerik belirleme

2.2.3.1. Fenolik bileşiklerin HPLC-DAD/MS-MS ile analizi

Ekstrelerde bulunan fenolik bileşiklerin tanımlanması ve konsantrasyonlarının belirlenmesi işlemleri Dalar ve Konczak (2013)'a göre, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve kütle spektrumu cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Analitik yüksek basınçlı sıvı kromatografisi +30 °C'de yürütüldü ve örnekler 250 nm, 280 nm, 326 nm, 370 nm ve 520 nm dalga boylarında kontrol edildi. HPLC-MS/MS analizlerinde kullanılan sistemler ve gradient programı Dalar ve Konczak (2013)'e göre yürütüldü. Analiz işlemi için HPLC ve LC-MS/MS'e yüklenen tüm mantar ekstreleri ve standartlar enjektör yardımı ile 0.22 µm'lik hidrofilik filtreden geçirilerek filtre edildi. Fenolik bileşiklerin tanımlanması işlemi, molekül ağırlıkları, nötral kayıp, seçici reaksiyon monitör, asit hidroliz, ko-kromatografi, fenolik bileşik standartlarının spektral karakteristikleri ve geliş zamanları ile mukayese edilmesi sonucu gerçekleştirildi. Total fenolik içerikleri ve maksimum dalga boyunda tespit edilen tekil fenolik bileşikler; 280 nm'de Gallik asit (mg GA), 326 nm'de Klorojenik asit (mg KA) ve 370 nm'de Rutin (mg R) standartlarının eşdeğerlerinin, ekstrenin kuru ağırlığının gram başına düşen miktarları olarak hesaplandı. Kanitatif analizler en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

2.2.4. Biyolojik aktivite

2.2.4.1. Antioksidan kapasitesinin belirlenmesi

2.2.4.1.1. Folin-Ciocalteu indirgeme (FCR) deneyi

Folin-Ciocalteu indirgeme (FCR) metodu, Dalar ve ark. (2012)'ye göre belirlendi. Saf su ile seyreltilmiş mantar ekstrelerinden 25 µl, 96 havuzlu mikrotablaya eklendikten sonra, üzerine daha önceden saf su ile seyreltilmiş (1:10 h/h) Folin-Ciocalteu reaktif solüsyonundan 125 µl eklendi ve 3 dk. süreyle çalkalayıcıda bekletildi. Bunu müteakip, askorbik asit tashihi/düzeltmesi (ekstredeki askorbik asit değerinin, total indirgeme değerinden düşülmesi) için, spektrofotometre kullanılarak 600 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Daha sonra, mikrotablaya 125 µl Na_2CO_3 eklendi ve 12 da. süreyle çalkalayıcıda bekletildi. 600 nm'de absorbans ölçümü yapıldıktan sonra, Gallik asit standart eğrisi ve standardize edilmiş kontrol kullanılarak, mantar ekstrelerindeki Folin-Ciocalteu indirgeme gücü, mg Gallik asit eşdeğeri/g kuru ağırlık olarak hesaplandı. Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

2.2.4.1.2. Ferrik indirgeme antioksidan gücü (FRAP) deneyi

Mantar ekstrelerinin ferrik indirgeme kapasitelerinin belirlenmesi işlemi, Dalar ve ark. (2012) metoduna göre yürütüldü. Öncelikli olarak; 300 mmol/l'lik asetat tamponundan 10 ml, 20 mmol/l'lik $FeCl_3$'ten 10 ml ve 10 mmol/l'lik TPTZ solüsyonundan 1 ml içeren FRAP reaktif

solüsyonu hazırlandı. Saf su kullanılarak seyreltilen mantar ekstrelerinden 10 µl, 96 havuzlu mikrotablaya eklendikten sonra üzerine 200 µl FRAP reaktif solüsyonu eklendi. 15-20 sn. kadar çalkalayıcıda bekletildikten sonra, 8 dk. Boyunca inkübe edildi. Daha sonra, spektrofotometre kullanılarak 600 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Mantar ekstrelerinin total indirgeme kapasitesi, Fe^{2+}'nin standart eğrisi ve standardize edilmiş kontrol kullanılarak, µmol Fe^{2+}/g kuru ağırlık olarak hesaplandı. Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

2.2.4.1.3. Oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC) deneyi

Oksijen radikal süpürme kapasitesinin belirlenmesi işlemi, Dalar ve ark. (2012)'ye göre gerçekleştirildi. İlk olarak; fosfat tamponu (75 mM, pH:7.0) kullanılarak, floresin (120 nM) ve AAPH [(2,2-azobis(2-metilpropionamid) dihidroklorid] (360 mM) hazırlandı. 96 havuzlu mikrotablaya, kontrol ve fosfat tamponu ile seyreltilmiş mantar ekstraksiyonlarından 20 µl eklendi ve +37 °C'ye ayarlanmış bir floresens spektrofotometreye yerleştirildi. Daha sonra, 120 µl floresin mikrotablaya eklendi. Bunu müteakip, 20 µl AAPH mikrotablaya eklendi ve floresens ölçümleri başlatıldı. Floresens sıfırlanıncaya ve kinetik eğri oluşturuluncaya kadar dakikada bir floresens (eksitasyon dalga boyu 495 nm ve emisyon dalga boyu 515 nm) ölçümleri kaydedildi. Tüm ölçümler en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Mantar ekstrelerinin oksijen radikali absorbans kapasiteleri Troloks'un

standart eğrisi kullanılarak, µmol Troloks eşdeğeri/g kuru ağırlık olarak belirlendi.

2.2.4.1.4. DPPH radikali süpürme aktivitesi metodu

DPPH radikali süpürme aktivitesi Konczak ve ark. (2003) metoduna göre yürütüldü. Özetle, 150 µl 0.1 M 2-morfolinoetanolsülfonik asit (MES) buffer (pH 6.0) içeren mikrotablaya, mantar ekstrelerinden alınan solüsyon (75 µL) eklendikten sonra, 75 µL DPPH solüsyonu eklenerek total hacim 300 µl'ye tamamlandı. Uygun bir biçimde çalkalanan solüsyon, 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra DPPH radikalinin absorbansındaki düşüş spektrofotometre yardımıyla 520 nm'de ölçüm yapıldı. Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Liyofilize ekstrelerin DPPH radikalini indirgeme kapasiteleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı. DPPH Radikali İnhibisyon Aktivitesi (%) = [(Kontrol absorbans – Ekstrenin absorbansı) / Kontrol absorbans] × 100.

2.2.4.1.5. Demir şelatlama aktivitesi

Metal şelatlama aktiviteleri Dinis ve ark. (1994) tarafından belirlenen metota göre belirlendi. Mantar örneklerinin değişik konsantrasyonlarındaki ekstrelerinin her birinden 1'er ml alındı ve 0.05 ml'lik 2mM'lık $FeCl_2$ solüsyonuna eklendi. Reaksiyon, 5 mM'lık 0.2 ml ferrozine ($C_{20}H_{13}N_4NaO_6S_2$) eklenmesiyle başlatıldı. Toplam hacim kullanılan çözücü ile 5 ml'ye tamamlandıktan sonra çözelti hızlı bir şekilde karıştırılıp, 10 dk. oda sıcaklığında bekletildi ve daha sonra 562 nm'de absorbans değerleri okundu. Demir şelatlama aktivitesi aşağıdaki

formüle göre hesaplandı. % İnhibisyon = (AK – A1) / AK × 100 (AK : Kontrol Absorbansı, A1 : Numune Absorbansı)

2.2.4.2. Enzim inhibisyonu aktiviteleri

2.2.4.2.1. α-Amilaz enzimi inhibisyon aktivitesinin belirlenmesi

Mantar ekstrelerinin α-amilaz enzimini inhibisyon aktivitesinin belirlenmesi işlemi Matsui ve ark. (2001)'e göre gerçekleştirildi. Deney, Tip 1-A: DFP ile muamele edilmiş porsin pankreasından elde edilmiş α-amilaz enzimi ve Wako Amilaz-Test kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Deney, 200 µl nişasta örneği (0.4 mg/ml) ve fosfat tamponu kullanılarak, çözünmüş 100 µl liyofilize fraksiyonun oda sıcaklığında kuartz küvete yerleştirilmesi ile başlatıldı. Daha sonra, fosfat tamponu ve 50 µl α-amilaz enzimi (1ünite/ml) küvete yerleştirilerek, toplam hacim 500 µl'ye tamamlandı. Karışım homojenize edilecek ve enzimatik tepkimenin gerçekleşmesi için oda sıcaklığında 3 dakika bekletildi. Tepkime, karışıma %0.1'lik HCl'den 1 ml eklenmesi ile sonlandırıldı. Daha sonra, iyodin reaktif solüsyonundan (Wako amilaz kiti) 200 µl eklenecek ve karışım homojenize edildi. Nişasta konsantrasyonunda, α-amilaz enziminin aktivitesinden dolayı meydana gelen düşüş, spektrofotometre kullanılarak 660 nm'de absorbans ölçümü yapılarak tespit edildi. Mantar ekstrelerinin α-amilaz enzimini inhibisyon etkisi, aşağıdaki formül kullanılarak tespit edildi. İnhibisyon (%) = $[(A_{CB}–A_C) – (A_{SB}–A_S)] / (A_{CB}–A_C) \times 100$. ($A_{CB}$: Enzim eklenmemiş kontrol, A_C : Kontrol,

A_{SB} : Enzim eklenmemiş örnek, A_S: Enzim eklenmiş örnek). Mantar numunelerinin inhibisyon etkisi IC50 (maksimum inhibisyonun %50'sini gösteren değer) hesaplanarak tespit edildi. Pozitif kontrol olarak, uluslararası kabul gören α-amilaz inhibitörlerinden Akarboz kullanıldı.

2.2.4.2.2. α-Glukozidaz inhibisyon aktivitesi

Mantar örneklerinin α-glukozidaz enzimini inhibe etkisinin belirlenmesi işlemi, sakkaroz hidrolizi sonucu açığa çıkan glukozun miktarının ölçülmesi esasına dayanan Sakulnarmrat ve Konczak (2012)'ın metodu uygulanarak tespit edildi. Deney eşit miktardaki mantar ekstreleri, enzim solüsyonu ve %2'lik sakaroz şekerinin karıştırılması ile başlatıldı. Su banyosunda 1 saat süreyle +37 °C'de bekletilen karışım, daha sonra 10 dakika süreyle 100 °C'de kaynatıldı. Bu karışımdan 20 µl alındı ve renklendirici reaktif solüsyona (Glukoz C2 Test kiti) eklendi. Daha sonra bu karışım 5 dakika süreyle +37 °C'de inkübe edildi ve spektrofotometre yardımı ile 505 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Mantar ekstrelerinin α-glukozidaz enzimini inhibisyon etkisi, aşağıdaki formül kullanılarak tespit edildi. İnhibisyon (%) = $[(A_{CB}–A_C) – (A_{SB}–A_S)] / (A_{CB} –A_C) \times 100$. ($A_{CB}$: Enzim eklenmemiş kontrol, A_C : Kontrol, A_{SB} : Enzim eklenmemiş örnek, A_S: Enzim eklenmiş örnek). Mantar örneklerinin inhibisyon etkisi IC50 (maksimum inhibisyonun %50'sini gösteren değer) hesaplanarak tespit edildi. Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Pozitif kontrol olarak, uluslararası kabul gören α-glukozidaz inhibitörlerinden Akarboz kullanıldı.

2.2.4.2.3. Pankreatik lipaz inhibisyon aktivitesi

Mantar örneklerinin pankreatik lipaz enzimini inhibe etme aktivitesinin belirlenmesi Shimura ve ark. (1992)'na göre yapıldı. İlk olarak porsinden elde edilmiş pankreatik lipaz enziminden, 0.085 g alınacak ve 1 ml Mcllvaine tamponu (0.1 M Sitrik asit + 0.2 M Disodyum fosfat, pH: 7.4) içinde çözdürüldü. 10 000 rpm hızında, 10 dakika süreyle santrifüj edilen enzim solüsyonundan supernatant alındı ve deneyde kullanılmak üzere saklandı. Mcllvaine tamponu içinde çözdürülen liyofilize mantar örnekleri 20 dakika süreyle homojenizasyon için sonike edildi ve enjektör yardımı ile 0.45 µm'lik hidrofilik filtreden geçirildi. Deney 50 µl mantar ekstresi ve 0.1 mmol 4-MUO (4-methylumbelliferyl oleate)'dan 100 µl'nin kuartz küvete alınması ile başlatıldı. Karışıma 50 µl enzim solüsyonu eklendi ve tüp karıştırıcı yardımı ile homojenize edildi. Daha sonra bu karışım 20 dakika süreyle +37 °C'de inkübe edildi. Tepkime, 0.1 N HCl'den 1 ml eklenmesi ile sonlandırıldı. Karışımın pH'sı, 0.1 M Sodyum sitrat'tan 2 ml eklenmesi ile 4.3'e ayarlandı. Daha sonra bu karışımda, pankreatik lipaz enziminin açığa çıkardığı 4-metilumbelliferonun miktarı, floresens spektrometre yardımı ile florometrik olarak ölçüldü. Mantar ekstrelerinin pankreatik lipaz enzimini inhibisyon etkisi, aşağıdaki formül kullanılarak tespit edildi. İnhibisyon (%) = $[1- (F_S–F_{SB}) / (F_C–F_{CB})] \times 100$. ($F_{CB}$: Enzim eklenmemiş kontrol, F_C : Kontrol, F_{SB} : 4-MUO eklenmemiş örnek, F_S :Enzim eklenmiş örnek). Mantar örneklerinin inhibisyon etkisi IC50 (maksimum inhibisyonun %50'sini gösteren değer) hesaplanarak tespit edildi. Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Pozitif

kontrol olarak, uluslararası kabul gören pankreatik lipaz inhibitörlerinden Orlistat kullanıldı.

2.3. Veri analizi

En az 3 tekrarlı ve birbirinden bağımsız deneyler ve ilgili standart sapmalar sonucunda elde edildi. Verilerin anlamlandırılması işlemi, $p<0.05$ düzeyinde, tek yönlü varyant analizi ve Bonferroni post hoc analizi ile gerçekleştirildi. Tüm IC50 değerleri, en az 4 tepkime noktası kullanılarak tespit edildi.

3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Yürütülen saha ve arazi çalışmaları neticesinde Van iline bağlı yerleşim birimlerinde makromantar türlerinin çoğunlukla gıda amaçlı olarak tüketildiği belirlenmiştir. Sadece 12 adet makromantar türünün tıbbi tedavi amacıyla (genel sağlık koruyucu, sindirim ve hormonal rahatsızlıkları) kullanıldığı belirlenmiştir. Tedavi amacıyla kullanılan mantar türleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tedavi amacıyla kullanılan makromantar türlerinin biyolojik aktiviteleri antioksidan ve enzim inhibisyonu çalışmaları olmak üzere iki aşamada yürütülmüştür. Tablo 2'de mantar türlerine ait total fenolik içerik ve farklı mekanizmaları temsil eden antioksidan deneylere ait sonuçlar sunulmuştur. Elde edilen veriler mantar türlerinin değişken düzeylerde fenolik madde içerdiği (16-122 mg Gallik asit Eş./g ekstre) ve en yüksek içeriğin *Agaricus bitorguis* türünde bulunduğu tespit edilmiştir. En düşük total fenolik içerik *Pleurotus ostreatus* türünde

belirlenmiştir. Antioksidan sonuçlar incelendiğinde en yüksek indirgeme gücünün *Suillus collinitus*, en yüksek radikal süpürme ve metal şelatlama aktivitelerinin *Agaricus bitorguis* türünde gözlendiği belirlenmiştir. Deneylerde kullanılan sentetik antioksidanlar ile mantar ekstreleri karşılaştırıldığında *Agaricus bitorguis* ve *Suillus collinitus* türlerinin daha yüksek indirgeme, süpürme ve şelatlama mekanizmaları üzerinden antioksidan aktivitelerine sahip oldukları gözlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Van İlinde Tedavi Amacıyla Kullanılan Makromantar Türleri

1) *Agrocybe cylindracea*	2) *Lepista nuda*	3) *Coprinus commatus*
4) *Agaricus bitorguis*	5) *Suillus collinitus*	6) *Morchella esculenta*
7)*Leucoagaricus leucothites*	8) *Morchella elata*	9) *Pleurotus ostreatus*
10) *Morchella deliciosa*	11) *Morchella pulchella*	12) *Helvella leucopus*

Mantar türlerinin ve ticari enzim inhibitörlerinin karşılaştırmalı enzim inhibisyonu aktiviteleri Tablo 3'te sunulmuştur. Sonuçlar bütüncül olarak ele alındığında tüm mantar türlerinin etkili bir şekilde alfa-amilaz, alfa-glukozidaz ve pankreatik lipaz enzimlerini baskıladıkları görülmektedir. En yüksek enzim inhibisyonu sonuçları *Agaricus bitorguis* türünde tespit edilmiş olup, pozitif kontrol olarak kullanılan sentetik enzim inhibitörleri ile karşılaştırılabilir düzeyde aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Aktivite sonuçları bütüncül olarak ele alındığında çalışılan mantar türlerinin ticari olarak kullanılan sentetik antioksidan ve enzim inhibitörlerine kıyasla karşılaştırılabilir veya daha yüksek düzeyde aktivite potansiyellerine sahip oldukları gözlenmiştir. Aktivitelere kaynaklık eden fizyolojik olarak aktif bileşiklerin tespiti için ekstreler üzerinde kromatografik analizler (HPLC-MS/MS) yürütülmüştür. Biyoaktif bileşenler ait elde edilen veriler Tablo 4'te sunulmuştur. Tüm kromatografik analizler göz önüne alındığında mantar ekstrelerinin nicel ve nitel açıdan farklı fenolik bileşikler içerdikleri ve bu bileşiklerin tamamıyla fenolik asitlerden oluştuğu belirlenmiştir. Ekstrelerde flavonoid ve tanen bileşikleri tespit edilememiştir. En yüksek fenolik asit miktarı *Agaricus bitorguis* ve *Suillus collinitus* türlerinde belirlenmiştir. Ekstrelerde tespit edilen başlıca fenolik asitler gallik, klorojenik, kafeik, protokatekuik, p-hidroksibenzoik ve kumarik asit olarak sıralanmıştır.

Tablo 2. Mantar Özütlerinin Total Fenolik İçerikleri ve Antioksidan Aktiviteleri

		Total fenolik (Folin-Ciocalteu) [1]	**Ferrik indirgeme antioksidan gücü (FRAP)** [2]	**Oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC)** [3]	**DPPH radikal süpürme aktivitesi** [4]	**Metal şelatlama aktivitesi** [4]
Mantar Örnekleri	*A. cylindracea*	30±2	6666±282	16558±432	51±3	35±1
	L. nuda	17±1	4935±136	28203±348	35±2	22±1
	C. comatus	23±1	2322±105	16968±195	43±2	31±2
	A. bitorguis	122±4	8382±132	30120±272	17±1	14±1
	S. collinitus	55±2	9386±197	18191±324	39±2	29±2
	M. esculenta	27±1	3841±56	17533±499	44±2	33±2
	L leucothites	18±1	3183±60	11323±294	75±4	58±1
	M. elata	27±1	5077±111	18808±389	41±2	29±2
	P. ostreatus	16±1	3953±225	11663±212	80±3	55±2
	M. deliciosa	19±1	3757±161	28951±840	36±2	26±1
	M. pulchella	21±1	5002±67	4666±192	38±1	55±2
	H. leucopus	15±1	3531±12	3964±243	65±4	68±2
Pozitif kontrol	Askorbik asit	-	5004±34	-	-	-
	BHT	-	-	5647±49	-	-
	Troloks	-	-	-	55±2	-
	EDTA	-	-	-	-	33±1

Tüm veriler birbirinden bağımsız en az üç ayrı deneyin neticesinde belirlenmiştir. [1] mg Gallik asit eşdeğeri/ g ekstre, [2] µ mol Fe^{2+} /g ekstre, [3] µ mol Troloks eşdeğeri /g ekstre, [4] IC_{50}-yarı maksimal inhibisyon konsantrasyonu (µg ekstre /ml).

Tablo 3. Mantar Özütlerinin Enzim Aktiviteleri

		Enzim inhibisyon aktivitesi (IC_{50}; µg/ml))		
		Alfa-Amilaz	**Alfa-Glukozidaz**	**Pankreatik lipaz**
Mantar Örnekleri	*A. cylindracea*	252±11	180±12	71±3
	L. nuda	168±19	98±7	48±2
	C. comatus	218±17	148±9	61±2
	A. bitorguis	92±5	68±5	36±3
	S. collinitus	229±13	160±10	63±2
	M. esculenta	238±20	165±11	62±2
	L leucothites	192±10	109±13	58±3
	M. elata	197±8	107±8	57±2
	P. ostreatus	241±15	175±14	67±4
	M. deliciosa	175±12	106±4	54±2
	M. pulchella	308±15	144±17	56±2
	H. leucopus	390±12	201±17	141±23
Pozitif kontrol	Akarboz	41±2	64±2	-
	Orlistat	-	-	10±1

Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel açıdan ($p< 0.05$) önemli oranda birbirinden farklıdırlar. Tüm veriler birbirinden bağımsız en az üç ayrı deneyin neticesinde belirlenmiştir. *Ticari standartların eşdeğerlik değerleri standardize eğri ve kontrol neticesinde belirlenmiştir.

Tablo 4. Mantar Özütlerinin Fenolik Kompozisyonu

	MS/MS	**Gallik asit**	**Klorojenik asit**	**Kafeik asit**	**Protokatekuik asit**	**p-Hidroksibenzoik asit**	**Eskuletin**	**Kumarik asit**
MS Verileri	$[M+1]^+$/[M-	-/169	-/353	-/179	-/153	-/137	-/178	-/163
	Fragment ions (m/z)	-/125	-/191	-/153	-/-	-/-	-/133	-/119
Etnomedikal Makromantar Türleri (mg/g ekstre)	*A.cylindracea*	EM	EM	25.7±1.8	EM	TE	TE	TE
	L. nuda	EM	EM	EM	12.1±1.7	TE	3.1±0.4	EM
	C. comatus	EM	EM	TE	TE	11.1±1.3	TE	6.9±0.8
	A. bitorguis	29.1±1	7.5±1.2	34.9±1.9	23.2±3.1	TE	TE	EM
	S. collinitus	EM	EM	28.1±2.4	9.7±1.0	6.1±0.8	TE	TE
	M. esculenta	2.0±0.0	2.4±0.2	18.5±1.1	3.0±0.4	TE	TE	TE
	L leucothites	8.0±0.3	TE	TE	3.2±0.5	2.5±0.2	TE	EM
	M. elata	3.0±0.2	1.1±0.0	21.1±1.1	2.0±0.0	TE	TE	TE
	P. ostreatus	2.0±0.1	EM	5.0±0.7	TE	6.3±1.1	TE	2.5±0.2
	M. deliciosa	3.5±0.9	2.1±0.0	7.1±0.5	TE	4.2±0.7	TE	TE
	M. pulchella	EM	EM	20.2±1.0	EM	TE	TE	TE
	H. leucopus	TE	EM	TE	11.4±1.1	TE	TE	TE

EM: Eser miktarda (≤%1), TE: Tespit edilemedi.

Yenilebilir makromantarlar hem tıbbi hem de gıda amaçlı olarak dünya genelinde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Deneysel birçok çalışmada mantar türlerinin fenolikler, polisakkaritler, glikozitler, vitaminler ve diğer biyoaktif bileşenler yönünden zengin kaynaklar oldukları ve bu sayede etkin antioksidan, enzim inhibisyonu vb. birçok biyolojik aktivitelere sahip oldukları bildirilmiştir (Cheung ve ark., 2003; Jayakumar ve ark., 2006; Klaus ve ark., 2011; Chen ve ark., 2012; Naguib ve ark., 2014; Kozarski ve ark., 2015; Kalaras ve ark., 2017).

Bundan dolayı hastalıkların önlenmesinde veya kontrol altına alınmasında kullanılabilecek olan etkili ve yan etki açısından tolere edilebilecek olan makromantarlar başta olmak üzere doğal kaynaklı ürünlerin elde edilmesi oldukça önem taşımaktadır. Bununla beraber bu türlerin çoğunluğu ile ilgili etnomikolojik ve analitik çalışmalar oldukça sınırlı düzeydedir. Bu çalışma bilimsel literatürde bahsedilen boşluğu doldurma noktasında katkı sunma amaçlı olarak planlanmış ve yürütülmüştür. Bu noktadan hareketle çeşitli kavim ve medeniyetlere ev sahipliği yapmış ve Asya ve Avrupa arasındaki geçiş güzergâhı üzerinde bulunan Doğu Anadolu Bölgesindeki Van ili çalışma alanı olarak seçilmiştir. Çalışma alanının Van ili olarak tercih edilmesi hem yukarıda bahsedilen coğrafik, kültürel ve jeopolitik özellikler hem de yörenin sahip olduğu benzersiz flora ve fauna özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Saha çalışmaları neticesinde geleneksel olarak Van ili ve çevresinde 12 adet makromantar türünün hem gıda hem de tıbbi tedavi amacıyla (genel sağlık koruyucu, sindirim ve hormonal rahatsızlıkları) kullanıldığı belirlenmiştir. Bundan dolayı makromantar

türlerinin antioksidan ve enzim inhibisyonu özellikleri belirlenmiş ve bu aktivitelere kaynaklık eden muhtemel bileşiklerin tanımlanması analitik olarak gerçekleştirilmiştir.

Reaktif oksijen bileşikleri ve diğer serbest radikaller, antioksidan sisteminin aktiviteleri sayesinde dengelenmektedir. Çeşitli çevresel yaşam koşulları ve patolojik durumlar radikal bileşiklerin kontrol edilemeyecek seviyelerde çoğalmasını engelleyememekte ve bundan dolayı diyabet, kanser ve kardiyovasküler rahatsızlıklar gibi birçok kronik hastalıkların oluşumunu tetikleyebilen oksidatif stres oluşabilmektedir (Willcox ve ark., 2004). Bundan dolayı oksidatif stresin oluşumunu engelleyici özelliklere sahip olan ve makromantarlarda çeşitli miktarlarda bulunan bileşiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar metabolik hastalıklar ile antioksidan özellikli biyoaktif bileşenler yönünden zengin doğal kaynakların tüketilmesi arasında zıt bir ilişki bulunduğunu ortaya çıkarmıştır (Rice-Evans ve ark., 1996; Pannala ve ark., 1997; Ketsawatsakul ve ark., 2000; Joshipura ve ark., 2001; Silva ve ark., 2002; Hu, 2003; Williams ve Hord, 2005).

Doğal kökenli ekstrelerin antioksidan kapasiteleri farklı mekanizmaları temsil eden ve Hidrojen atom transferi (HAT) ve Tekli Elektron transferi (SET) olarak kabaca 2 antioksidan ölçüm metotları ile kapsayıcı ve tamamlayıcı bir şekilde tespit edilebilmektedir (Prior ve ark., 2005). Çalışmamızda her iki mekanizmayı temsil eden FCR, FRAP, ORAC, DPPH ve metal şelatlama deneyleri kullanılmıştır. Mantar türlerine ait ekstrelerin sahip oldukları antioksidan potansiyel

başlıca iki mekanizma ile açıklanmaktadır: (i) Serbest radikal süpürme ve (ii) oksijen radikal kıskaçlama (Brewer, 2011; Kozarski ve ark., 2015). Çalışmada kullanılan metotlar tamamlayıcı antioksidan mekanizmalarına (Tekli elektron transfer (SET) ve hidrojen atom transferi (HAT)) sahip olup, doğal kaynaklardan elde edilen ekstrelerin kapsayıcı antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde rutin olarak kullanılmaktadır (Shahidi ve Zhong, 2015). Antioksidan bulgular incelendiğinde ekstrelerin genel olarak oldukça yüksek antioksidan aktivitelere sahip oldukları göze çarpmaktadır (Tablo 2). SET mekanizması sonuçları ekstrelerin oldukça yüksek FCR ve FRAP değerlerine sahip olduklarını ve tekli elektron transferi yoluyla serbest radikalleri etkisiz hale getirebilecek potansiyele sahip olduklarını göstermektedir. Ek olarak pozitif kontrol olarak kullanılan askorbik aside kıyasla ekstrelerin büyük çoğunluğunun daha aktif oldukları belirlenmiştir. Benzer bir şekilde ekstreler HAT mekanizmasında da hem yüksek oksijen radikal süpürücü özellik göstermiş ve bu değerlerin pozitif kontrol olarak kullanılan BHA'dan daha yüksek oldukları tespit edilmiştir. Ekstrelerin ayrıca SET ve HAT mekanizmaları haricinde, DPPH süpürme aktiviteleri ve metal şelatlama aktiviteleri yönünden de oldukça aktif olarak belirlenmiş ve pozitif kontrol olarak kullanılan Troloks ve EDTA ile karşılaştırılabilir düzeyde antioksidan kapasitelere sahip oldukları gözlenmiştir.

Doğal kaynaklardaki fenolik bileşiklerin çoğunlukla kombinasyon şeklinde lokalize olması sinerjik etkinin ortaya çıkmasını sağlamakta ve bu sayede saf tekil bileşiklere göre daha yüksek antioksidan özellik

göstermelerini sağlamaktadır (Liu, 2004; Dai ve Mumper, 2010). Fenoliklerin diyet aracılığıyla vücuda alınması plazma total antioksidan kapasitesini ve ürik asit gibi antioksidan maddelerin seviyelerinin yükselmesini sağlamaktadır (Scalbert ve ark., 2005; Procházková ve ark., 2011). Bu çalışmada incelenen ekstrelerin yüksek antioksidan kapasitelerine sahip olmalarının muhtemel bir sebebi fenolik bileşiklerin kombinasyonları sayesinde ortaya çıkan sinerjik etkiden kaynakladığı söylenebilir. Tüm antioksidan sonuçları ele alındığında *Agaricus bitorguis*, *Lepista nuda* ve *Suillus collinitus* başta olmak üzere tüm makromantar türlerinin doğal kaynaklı antioksidan ajan araştırma ve geliştirme çalışmalarında kullanılabileceği ve ileri düzey klinik çalışmalar neticesinde yan etkisi minimize edilmiş ve doğal kökenli yeni antioksidan ajanlar elde edilebilecektir.

Antioksidan etkisi haricinde mantar ekstrelerindeki fenolik bileşiklerin bir diğer önemli biyolojik aktiviteleri çeşitli enzimlerin aktivitelerini baskılamalarıdır. Bu baskılama etkisi bu bileşiklerin enzimlere ve özellikle de enzimin yapısında bulunan proteinlere bağlanabilme ve katalitik etkiyi durdurma özelliğinden kaynaklanmaktadır (Rawel ve ark., 2005, Mai ve ark., 2007; Halliwell, 2008; Quideau ve ark., 2011). Bu çalışmada kullanılan ekstrelerin fenolik kompozisyonunda tanımlanan en baskın bileşikler olan fenolik asitlerin oldukça düşük dozlarda bile etkili antioksidan ve enzim inhibitörü oldukları bildirilmiştir (Ishikawa ve ark., 2007; Sakulnarmrat ve Konczak, 2012). Ekstrelere ait enzim sonuçları incelendiğinde genel itibariyle düşük alfa-amilaz ve yüksek alfa-glukozidaz aktivitelerinin bulunduğu göze

çarpmaktadır. Modern tedavide kullanılan akarboz gibi ilaçların kullanımını sınırlandıran yüksek alfa-amilaz aktivitesi, anormal bakteriyel fermantasyonundan kaynaklı birçok yan etkiye sebebiyet vermektedir. Bundan dolayı, doğal kaynaklardan antidiyabetik ajan geliştirme çalışmalarında düşük anti-amilaz ve yüksek anti-glukozidaz aktiviteleri gösteren kaynaklar tercih edilmektedir (Exteberria ve ark., 2012). Bu çalışmada incelenen mantar türlerine ait ekstrelerin yüksek α-glukozidaz inhibisyon kapasite ve düşük α-amilaz inhibisyon kapasitesine sahip olmaları ve sindirim sistemi sorunlarını minimize edebilme potansiyeline sahip olmalarından ötürü diyabet hastalığının tedavisinde katkıda bulunabilecek aday doğal kaynaklar olarak değerlendirilebilirler.

Pankreatik lipaz enzim inhibisyonu yönünden tüm örnekler yüksek baskılama özellikleri göstermişlerdir. Fenolik bileşikler hem *in vitro* hem de *in vivo* etkin anti-lipaz bileşiklerdir (Yoshikawa ve ark., 2002; Birari ve Bhutani, 2007; Zheng ve ark. 2010; Roh ve Jung, 2012; Sakulnarmrat ve Konczak, 2012; Martinez-Gonzalez ve ark., 2017). Fenolik bileşiklerin sindirim enzimleri için hem yarışmasız hem de yarışmalı modları kullandığı bildirilmiştir (Hu ve ark., 2015; Cai ve ark., 2015). Çalışmamızda da başlıca fenolik asitlerden olduğu tespit edilen kafeik asit, a-glukozidaz ve a-amilazla inhibisyon modu, yarışmasız inhibisyon moddur (Shobana ve ark., 2009). Fenolik bileşikler pankreatik lipazda çoğunlukla olarak Phe^{78}, Tyr^{115}, His^{152} ve Phe^{216} amino asit bağlama bölgelerini kullanmaktadırlar. Fenolik bileşiklerin hidroksil gruplarının sayısı ve B ve C halkalarındaki

konumları; glikozilasyon varlığı, glikozil birimlerinin konumu ve sayısı ile bileşiklerin kompleks yapıları enzim baskılama özelliklerini belirlemektedir (Martinez-Gonzalez ve ark., 2017).

Obezite ve diyabet gibi patolojik durumların çoğunluğunda, oksidatif stres oluşumu ve antioksidan savunma sistemlerinde zayıflık tespit edilmiştir (Ando ve Fujita, 2009; Styskal ve ark., 2012). Metabolik hastalıkların kontrol altına alınması ve tedavisinde ilgili enzimlerin baskılanmaları ve antioksidan aktivite oldukça önem arz etmektedir. Fenolik bileşiklerin *in vivo* şartlarda hasta hücre ve dokuları hedef aldıkları ve çok yönlü etki göstererek antioksidan ve antihiperglisemik aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Kamalakkannan ve Prince, 2006).

Bu çalışmanın materyalini oluşturan mantar türlerine ait ekstrelerde biyoaktif bileşen olarak gallik asit, klorojenik asit, kafeik asit, protokatekuik asit, hidroksibenzoik asit ve kumarik asit bileşikleri tespit edilmiştir. Ekstrelerde flavonoid ve tanen bileşikleri tespit edilememiştir. Gil-Ramírez ve ark. (2016) mantar türlerinin kimyasal kompozisyonu ile ilgili yürüttükleri bir çalışmada mantar türlerinin kalkon sentetaz ve kalkon izomeraz gibi anahtar enzimlere sahip olmadıklarından ötürü flavonoid bileşiklerinin mantar türlerinde üretilemeyeceğini ve bu bileşiklerin flavonoid içeren ortamlardan absorbsiyon yoluyla da elde edilemeyeceğini bildirmişlerdir. Çalışmamız ile uyumlu olan bu bulgu aynı zamanda fenolik asitlerin mantar türlerinin başlıca fenoliklerinin de fenolik asitlerden oluştuğunu göstermektedir. Makromantar türleri ile ilgili kromatografik çalışmalar incelendiğinde (Barros 2009; Li ve ark., 2011; Leal ve ark., 2013;

Dundar ve ark., 2015; Sanchez, 2017) çeşitli fenolik asitlerin başlıca karakteristik biyoaktif bileşenler olduğu göze çarpmaktadır. Bu durum genel itibariyle bu çalışmada incelenen mantar türlerinin diğer mantar türleri ile mikokimyasal açıdan benzer olduğunu göstermektedir. Çalışma materyali olarak kullanılan makromantar türleri Van ili ve çevresinde yerel halk hekimliğinde direkt tüketim şeklinde kullanılmaktadır. Bu husus geleneksel tedavide hidrofilik bileşiklerin en baskın fitokimyasal bileşikler olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmada incelenen ekstrelerdeki hidrofilik kompozisyonunda en yoğun olarak bulunan fenolik asit bileşiklerinin biyolojik aktivite potansiyelleri göz önüne alındığında, bu mantar türlerinin yerel halk tarafından yoğun bir şekilde tüketilmesinin, insanoğlunun yüzyıllara dayanan engin deneyim ve tecrübelerinin bilimsel çalışmalara yol gösterici olabileceğine işaret etmektedir. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde, çalışmamızda elde edilen antioksidan, enzim inhibisyonu ve kimyasal kompozisyon sonuçlarının mantar türleri ve ilgili kimyasal bileşikler ile ilgili yürütülmüş olan kromatografik ve biyolojik aktivite çalışmaları ile paralellik gösterdiğini ve fenolik asitlerin ekstrelerin biyolojik aktivitelerinin temel katılımcıları olduklarına işaret etmektedir.

4. SONUÇ

Bu çalışmada Van ili ve çevresinde yerel halk tarafından etnomikolojik olarak kullanılan 12 adet makromantar türü (*Agrocybe cylindracea, Lepista nuda, Coprinus comatus, Agaricus bitorguis, Suillus collinitus, Morchella esculenta, Leucoagaricus leucothites, Morchella elata,*

Pleurotus ostreatus, Morchella deliciosa, Morchella pulchella ve *Helvella leucopus*) belirlenmiş ve bu mantar türlerinden elde edilen ekstrelerin biyolojik aktiviteleri ve mikokimyasal kompozisyonları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, tedavi amaçlı olarak kullanılan bu makromantarların yüksek antioksidan ve enzim inhibisyonu aktiviteleri özelliklerine sahip olduklarını ve bu etkilerin mantar türlerinin kimyasal karakterlerini oluşturan fenolik asitlerden kaynaklandığı göstermiştir. Bu çalışma neticesinde elde edilen bulgular bu mantar türlerinin endüstriyel ve farmasötik açıdan değerlendirilmesi için yürütülecek olan çalışmalara ışık tutacak öncü bir çalışma olduğu ve farmakolojik ve endüstriyel açılardan önemli ve sevindirici gelişmelere ışık tutacağı düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından FBA-2019-7964 nolu proje desteği kapsamında gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

Altundag, E., Ozturk, M. (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia Social and Behavioral Sciences* 19: 756-777

Ando, K., Fujita, T. (2009). Metabolic syndrome and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine* 47: 213-218

Barros, L., Duen, M., Ferreira, I.C., Baptista, P., Santos-Buelga, C. (2009). Phenolic acids determination by HPLC–DAD–ESI/MS in six- teen different Portuguese wild mushrooms species. *Food and Chemical Toxicology* 47 (6): 1076–1079

Baytop, A. (1994). Türkiye'de Kullanılan Yabani ve Yetiştirilmiş Aromatik Bitkiler. *Doğa-Turkish Journal of Pharmacy* 1 (2): 76-78

Baytop, T. (1999). Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. Nobel Tıb Kitabevleri, İstanbul

Birari, R. B., Bhutani, K. K. (2007). Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug Discovery Today* 12: 879-889

Brewer, M. S. (2011). Natural antioxidants: sources, compounds, mechanism of action, and potential applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 10: 221–247

Cai, X., Yu, J., Xu, L., Liu, R., Yang, J. (2015). The mechanism study in the interactions of sorghum procyanidins trimer with porcine pancreatic α-amylase. *Food Chemistry* 174:291–298

Chen, S. Y., Ho, K. J., Hsieh, Y. J. (2012). Contents of lovastatin, γ-aminobutyric acid and ergothioneine in mushroom fruiting bod- ies and mycelia. *LWT-Food Science and Technology* 47: 274–278

Cheung, L. M., Cheung, P. C. K., Ooi, V. E. C. (2003). Antioxidant activity and total phenolics of edible mushroom extracts. *Food Chemistry* 81: 249–255

Dai, J., Mumper, R. J. (2010). Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules* 15: 7313-7352

Dalar, A., Konczak, I. (2013). Phenolic contents, antioxidant capacities and inhibitory activities against key metabolic syndrome relevant enzymes of herbal teas from Eastern Anatolia. *Industrial Crops and Products* 44: 383-390

Dalar, A., Türker, M., Konczak, I. (2012). Antioxidant capacity and phenolic constituents of Malva neglecta Wallr. and Plantago lanceolata L. from Eastern Anatolia Region of Turkey. *Journal of Herbal Medicine* 2: 42-51

Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C. ve Almeida, M. L. M. (1994). Action of phenolic derivates (acetoaminophen, salycilate and 5-aminosalycilate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxyl radical scavengers. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 315: 161-169

Dundar, A., Okumus, V., Ozdemir, S., Celik, K. S., Boga, M., Ozcagli, E., Ozhan, G., Yildiz, A. (2015). Antioxidant, antimicrobial, cytotoxic and anticholinesterase activities of seven mushroom species with their phenolic acid composition. *Journal of Horticulturae* 2 (4): 1–7

Exteberria, U., Garza, A. L., Campión, J., Martinez, J. A., Milagro, F. I. (2012). Antidiabetic effects of natural plant extracts via inhibition of carbonhydrate hydrolysis enzymes with emphasis on pancreatic alpha amylase. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 16 (3): 269-297

Fabricant, D. S., Farnsworth, N. R. (2001). The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environmental Health Perspectives* 109 (Suppl 1): 69-75

Gil-Ramirez, A., Pavo-Caballero, C., Baeza, E., Baenas, N., Garcia- Viguera, C., Marin, F. R., Soler-Rivas, C. (2016). Mushrooms do not contain flavonoids. *Journal of Functional Foods* 25: 1–13

Halliwell, B. (2008). Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? *Archives of Biochemistry and Biophysics* 476: 107-112

Hu, F. B. (2003). Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. *American Journal of Clinical Nutrition* 78: 544–551

Hu, B., Cui, F., Yin, F., Zeng, X., Sun, Y., Li, Y. (2015). Caffeoylquinic acids competitively inhibit pancreatic lipase through binding to the catalytic triad. *International Journal of Biological Macromolecules* 80: 529–535

Ishikawa, A., Yamashita, H., Hiemori, M., Inagaki, E., Kimoto, M., Okamoto, M., Tsuji, H., Nemon, A. N., Mohammadi, A., Natori, Y. (2007). Characterization of inhibitors of postprandial hyperglycemia from the leaves of *Nerium indicum. Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 53: 166-173

Jayakumar, T., Ramesh, E., Geraldine, P. (2006). Antioxidant activity of the oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*, on CCl4-induced liver injury in rats. *Food Chemical and Toxicology* 44: 1989–1996

Joshipura, K. J., Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Rimm, E. B., Speizer, F. E., Colditz, G., Ascherio, A., Rosner, B., Spiegelman, D., Willett, W.C. (2001). The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Annals of Internal Medicine* 134: 1106–1114

Kalaras, M. D., Richie, J. P., Calcagnotto, A. (2017). Mushrooms: a rich source of the antioxidants ergothioneine and glutathione. *Food Chemistry* 233: 429–433

Kamalakkannan, N., Prince, P. S. M. (2006). Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Basic and Clinical Pharmacological Toxicology 98*: 97-103

Ketsawatsakul, U. M., Whiteman, B., Halliwell, A. (2000). Reevaluation of the peroxynitrite scavenging activity of some dietary phenolics. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 279: 692–699

Klaus, A., Kozarski, M., Niksic, M. (2011). Antioxidative activi- ties and chemical characterization of polysaccharides extracted from the basidiomycete Schizophyllum commune. *LWT-Food Science and Technology* 44: 2005–2011

Konczak, I., Yoshimoto, M., Hou, D-X., Terahara, N., Yamakawa, O. (2003). Potential Chemopreventive Properties of Anthocyanin-rich Aqueous Extracts from in vitro Produced Tissue of Sweetpotato (*Ipomoea batatas* L.), *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51: 5916-5922

Kozarski, M., Klaus, A., Vunduk, J. (2015). Nutraceutical proper- ties of the methanolic extract of edible mushroom *Cantharellus cibarius* (Fries): primary mechanisms. *Food and Function* 6: 1875–1886

Li, X., Wang, X., Chen, D., Chen, S. (2011). Antioxidant activity and mechanism of protocatechuic acid in vitro. *Functional Foods and Health Diseases* 1 (7)*:* 232–244

Liu, R. H. (2004). Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *Journal of Nutrition* 134 (12): 3479-3485

Mai, T. T., Thu, N. N., Tien, P. G., Chuyen, N. V. (2007). Alpha-glucosidase inhibitory and antioxidant activities of Vietnamese edible plants and their relationships with polyphenol contents. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 53: 267-276

Martinez-Gonzalez, A. I., Alvarez-Parrilla, E., Diaz-Sanchez, A. G., de la Rosa, L. A., Nunez-Gastelum, J. A., Vazquez-Flores, A. A., Gonzalez-Aguilar, G. A. (2017). *In vitro* Inhibition of Pancreatic Lipase by Polyphenols: A Kinetic, Fluorescence Spectroscopy and Molecular Docking Study. *Food Technol. Biotechnol* 55 (4):5 19-530

Matsui, T., Ueda, T., Oki, T., Sugita, K., Terahara, N., Matsumoto, K. (2001). α-Glucosidase inhibitory action of natural acylated anthocyanins. 1. Survey of natural pigments with potent inhibitory activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 49: 1948-1951

Naguib, Y.M., Azmy, R.M., Samaka, R.M. (2014). *Pleurotus ostreatus* opposes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in acetaminophen-induced hepato-renal injury. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14: 494

Özgökçe, F., Özçelik, H. (2004). Ethnobotanical aspects of some taxa in East Anatolia, Turkey, *Economic Botany* 58 (4): 697-704

Quideau, S., Deffieux, D., Douat-Casassus, C., Pouységu, L. (2011). Plant polyphenols: chemical properties, biological activities and synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* 50 (3): 586-621

Pannala, A. S., Rice-Evans, C. A., Halliwell, B., Singh, S. (1997). Inhibition of peroxynitrite- ediated tyrosine nitration by catechin polyphenols. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 232: 164–168

Prior, R. L., Wu, X., Schaich, K. (2005). Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53: 4290-4302

Procházková, D., Boušová, I., Wilhelmová, N. (2011). Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia* 82: 513-523

Rates, S. M. K. (2001). Plants as source of drugs. *Toxicon* 39: 603-613

Rawel, H. M., Meidtner, K., Kroll J. (2005). Binding of Selected Phenolic Compounds to Proteins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53 (10): 4228-4235

Rice-Evans, C., Miller, N., Paganga, G. (1996). Structure-antioxidant activity relationship of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine* 20: 933-956

Robinson, M. M., Zhang, X. (2011). The world medicines situation 2011 (Traditional medicines: global situations, issues and challenges). World Health Organization (WHO), Geneva, Italy.

Roh, C., Jung, U. (2012). Screening of crude plant extracts with anti-obesity. *International Journal of Molecular Sciences* 13: 1710–1719

Sakulnarmrat, K., Konczak, I. (2012). Composition of native Australian herbs polyphenolic-rich fractions and in vitro inhibitory activities against key enzymes relevant to metabolic syndrome. *Food Chemistry* 134 (2): 1011-1019

Sanchez, C. (2017). Reactive oxygen species and antioxidant properties from mushrooms. *Synthetic and Systems Biotechnology* 2 (1): 13–22

Scalbert, A., Williamson, G. (2000). Dieatary intake and bioavailability of polyphenols. *The Journal of Nutrition* 130: 2073-2085

Sezik, E., Tabata, M., Yesilada, E., Honda, G., Goto, K., Ikeshiro, Y. (I991). Traditional medicine in Turkey I. Folk medicine in Northeast Anatolia, *Journal of Ethnopharmacology* 35: 191-196

Shahidi, F., Zhong, Y. (2015). Measurement of antioxidant activity. *Journal of Functional Foods* 18: 757–781

Shimura, S., Tsuzuki, W., Kobayashi, S., Suzuki, T. (1992). Inhibitory effect on lipase activity of extracts from medicinal herbs. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 56: 1478-1479

Shobana, S., Sreerama, Y. N., Malleshi, N. G. (2009). Composition and enzyme inhibitory properties of finger millet (*Eleusine coracana* L.) seed coat phenolics: Mode of inhibition of α-glucosidase and pancreatic amylase. *Food Chemistry* 115: 1268–1273

Silva, M. M., Santos, M. R., Caroco, G., Rocha, R., Justino, G., Mira, L. (2002). Structure–antioxidant activity relationships of flavonoids: a re-examination. *Free Radical Research* 36: 1219–1227

Styskal, J., Remmen, H. V., Richardson, A., Salmon, A. (2012). Oxidative stress and diabetes: What can we learn insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free Radical Biology and Medicine* 52: 46-58

Tang, S. Y., Halliwell, B. (2010). Medicinal plants and antioxidants: What do we learn from cell culture and Caenorhabditis elegans studies. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 394: 1-5

Vogel, H. G. (2002). Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. Springer-Verlag, Berlin

Vural, M., Karavelioğulları F. A., Polat, H. (1997). Çiçekdağı (Kırşehir) ve Çevresinin Etnobotanik Özellikleri. *Ot Sistematik Botanik Dergisi* 4 (1): 117-124

Willcox, J. K., Ash, S. L., Catignani, G. L. (2004). Antioxidants and prevention of chronic disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 44: 275-295

Williams, M. T., Hord, N. G. (2005). The role of dietary factors in cancer prevention: beyond fruits and vegetables. *Nutrition in Clinical Practice* 20: 451–459

Yoshikawa, M., Murakami, T., Yashiro, K., Matsuda, H. (1998). Kotalanol, a potent alpha-glucosidase inhibitor with thiosugar sulfonium sulfate structure, from antidiabetic Ayurvedic medicine Salvia reticulate. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 46 (8): 1339-1340

Zheng, C. D., Duan, Y. Q., Gao, J. M., Ruan, Z. G. (2010). Screening for anti-lipase properties of 37 traditional Chinesee medicinal herbs. *Journal of Chinese Medicinal Association* 73 (6): 319-324

BÖLÜM 11

DİYABET VE TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL[1]
Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN[2]
Araş. Gör. Fatih DÖNMEZ[3]

[1]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0001-6098-3908, abdulhamitbattal@yyu.edu.tr
[2]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-5438-8560, abdulahaddogan@yyu.edu.tr
[3]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0003-3958-1028, fatihdonmez@yyu.edu.tr

1. GİRİŞ

1.1. Diyabet ve tarihçesi

Halk arasında şeker hastalığı olarak bilinen diyabet (*Diabetes mellitus*) günümüzün önemli sağlık problemlerinden biridir. Diyabet, açlık kan şeker düzeyinin yüksekliği ile karakterize edilen, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluklarının eşlik ettiği endokrinolojik bir hastalıktır. Genetik faktörlerin yanında, sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşama alışkanlığı, endokrin sistemi bozucu kimyasallar, uyku düzenindeki bozukluklar, stres, alkol ve sigara bağımlılığı gibi faktörler diyabet gelişimini tetiklemektedir.

Antik Mısır yazıtlarında (M.Ö. 1500), diyabet aşırı idrar boşaltma ile karakterize edilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır (MacCracken ve ark., 1997). Hint fizikçiler ise diyabeti "*ballı idrar*" anlamına gelen "*madhumeha*" olarak tanımlamıştır (Tipton, 2008). *Diabetes* kelimesi ilk kez milattan sonra birinci yüzyılda Aretaeus tarafından kullanılmıştır (Lakhtakia, 2013). "*Bal gibi tatlı*" anlamına gelen "*mellitus*" terimi ise İngiliz John Rollo tarafından 1798 yılında kullanılmıştır (MacCracken ve ark., 1997). 1869 yılında Paul Langerhans, Langerhans adacıkları olarak bilinen hücreleri tanımladı (Sakula, 1988). Langerhans adacıklarından sentezlenen ve kan glukoz seviyesini düşüren hormona 1900'lü yılların başında *insülin* adı verildi (Lakhtakia, 2013). Yapılan deney hayvanı modelinde insülin eksikliğinin diyabete sebep olduğu bulundu ve insülin ekstresinin diyabet tedavisinde iyileştirici olduğu bulundu (Banting ve ark., 1922). 1922 yılında, sığır insülin ekstresi 14 yaşında bir çocuğun tedavisinde

kullanılarak tedavi edildi (Banting ve ark., 1922). Frederick Grant Banting ve John James Rickard Macleod insülinin keşfinden dolayı 1923 fizyoloji ve tıp alanında Nobel ödülünü aldı (Rydén ve Lindsten, 2021). Fredrick Sanger insülin proteininin amino asit dizilimini bulduğu için 1958 yılında kimya alanında Nobel ödülü aldı (Danylova ve Komisarenko, 2021). 1950'lerde ise oral anti-diyabetik ilaçlar üretilerek diyabet tedavisinde kullanılmaya başlandı (Lakhtakia, 2013). 1978 yılında insülin rekombinant DNA (rDNA) yöntemi kullanılarak üretildi ve ilk biyosentetik insan insülini 1982 yılında ticarileştirildi (Humulin) (Quianzon ve Cheikh, 2012). 1960'lı yıllarda kullanıma sunulan cam enjektörlerin yerini yıllar geçtikçe tek kullanımlık plastik enjektörler almıştır. Yıllar içinde, insülin pompası, insülin inhalasyonu ve sprey insülin gibi doz ayarlaması yapılabilen, daha az ağrı veren ve kolay uygulanabilir ilaç iletim sistemlerinin kullanımı enjektöre olan ihtiyacı ortadan kaldırmıştır (Lakhtakia, 2013).

Diyabet hastalığının prevelansı ve tedavisi için yapılan harcamalar yıldan yıla artmaktadır. Dünya genelinde, diyabetin yetişkinler arasındaki prevalansı 2021 yılında %10.5 (536.6 milyon kişi) olarak belirtilmişken, bu oranın 2045 yılında %12.2 (783.2 milyon kişi) ye artacağı tahmin edilmiştir (Sun ve ark., 2022). Dünya genelindeki diyabet tedavisi ile ilişkili harcamaların ise 2021 yılında 966 milyar Amerikan doları olduğu ve bu miktarın 2045 yılında 1 trilyon 54 milyar dolara çıkacağının tahmin edildiği bildirilmiştir (Sun ve ark., 2022). 2021 yılı verilerine göre dünyada diyabet tanısı konulan kişilerin en çok yaşadığı ülkeler sırasıyla Çin, Hindistan, Pakistan, Amerika Birleşik

Devletleri, Endonezya, Brezilya, Meksika, Bangladeş, Japonya ve Mısır iken 2045 yılında Türkiye'nin de 13.4 milyon hasta ile bu ülkeler arasına gireceği ön görülmüştür (Sun ve ark., 2022). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, Türkiye Avrupa bölgesi ülkeleri arasında diyabette en yüksek artış (2000-2030 yılları arasında %219 artış) gösteren ülke olarak bildirilmiştir.

Diyabet hastalığı genellikle Tip I diyabet, Tip II diyabet ve gestasyonel diyabet olarak sınıflandırılmaktadır. Tip I diyabet, genetik faktörlerin etkisinden kaynaklı olarak çoğunlukla 20 yaş altı bireylerde, insülin sentezinin olmadığı veya β-hücrelerinin otoimmün bir saldırı sonucu yok edildiği, plazma insülin konsantrasyonunun düşük veya olmadığı, tanı sırasında adacık hücre antikorların olduğu, obezitenin yaygın olmadığı, ketoasidozisin olduğu ve tedavisinin insülin ile yapıldığı bulaşıcı olmayan bir hastalıktır. Tip I diyabetin ortaya çıkmasını tetikleyen etkenler kesin olmamakla birlikte, çevresel toksinler veya gıdalar ve viral enfeksiyonlar sonucu sitokin seviyelerindeki artış ile ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (Baynes ve Dominiczak, 2009). Tip II diyabet ise genellikle 40 yaş üstü bireylerde görülen, bozulmuş β-hücrelerinin yetersiz insülin salınımı ve insülin direncinin bulunduğu, plazma insülin konsantrasyonunun düşük, normal veya yüksek olduğu, genetik yatkınlığın olduğu, obezitenin yaygın olduğu, ketoasidozun nadir görüldüğü fakat aşırı metabolik stres ile tetiklenebilen, hipoglisemik ilaçlar ve insülin ile tedavi edilebilen bulaşıcı olmayan bir hastalık olarak tanımlanır. Tip I diyabet toplumda görülme oranı %5-10 arasında iken Tip II diyabet görülme oranı %90'dır (Baynes ve

Dominiczak, 2009). Halk arasında hamilelik şekeri olarak da bilinen ve obezite ve genetik faktörler ile ilişkili gestasyonel diyabetin görülme oranı ise %9'dur. Gebelik sürecinde ortaya çıkan gestasyonel diyabetin doğum sonrası genellikle diyet ve egzersiz ile ortadan kalktığı ve bu durumun hormonal değişiklikler ile ilişkili olduğu yorumlanmaktadır.

1.2. Diyabetin tanısı ve komplikasyonları

Kan ve idrar gibi biyolojik sıvılarda yapılan analizlere göre diyabet tanısı yapılmaktadır. Tanı kriterleri arasında açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin (%) (HbA1c), oral glikoz tolerans testi (OGTT) ve tokluk kan glikoz seviyesi bulunmaktadır.

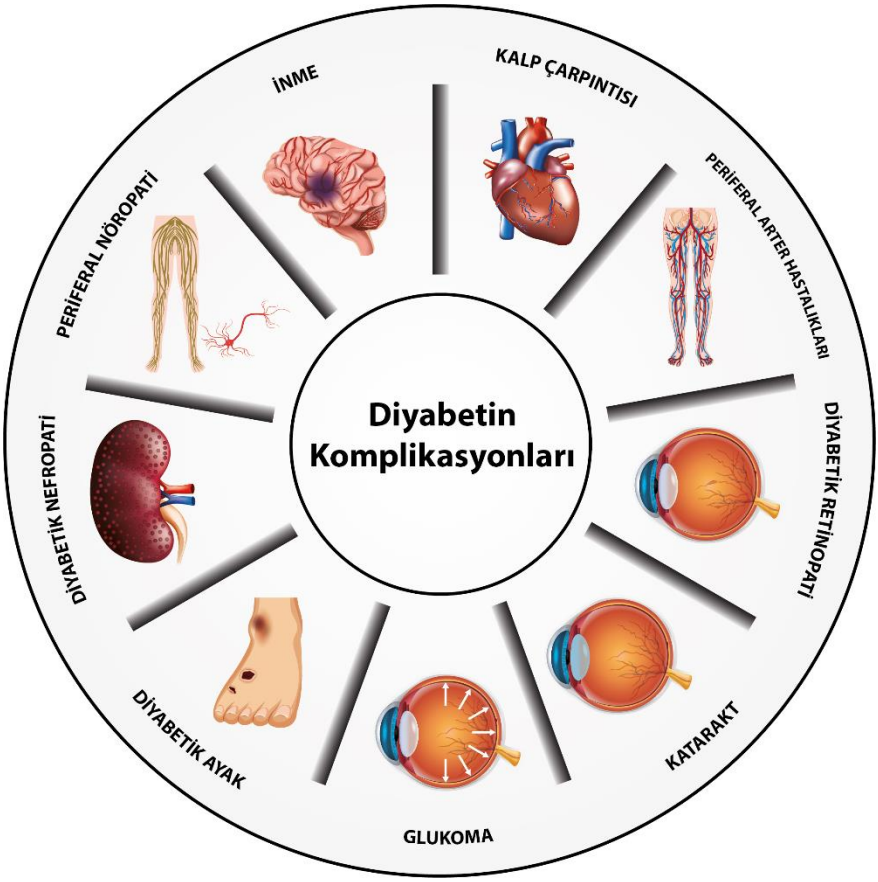
En az 8 saat açlıktan sonra verilen kanda, açlık kan glikoz düzeyi 126 mg/dL üzerinde ise diyabet tanısı konmaktadır. Bu parametre sıklıkla HbA1c değeri ile birlikte değerlendirilmektedir. HbA1c testi, son üç aylık kan glikoz seviyesinin ortalama değerini belirlemek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Normal değeri 5.7'den daha düşük olan HbA1c değeri 5.7 ve 6.4 değerleri arasında ise prediyabet ve 6.52'ten büyük ise diyabet tanısı konulmaktadır. Gestasyonel diyabet ve insülin direnci şüphesi durumlarında OGTT testine başvurulmaktadır. Bu test, 75 g susuz glikoz bir bardak suya eklenerek şeker yüklemesi yapıldıktan 2 saat sonra kan glikoz seviyesinin belirlenmesi esasına dayanmaktadır. OGTT test sonucu 200 mg/dL değerinin üzerindeyse diyabet tanısı konmaktadır. Bu parametrelerin yanında, herhangi bir zamanda hiperglisemik semptomlar ile hastaneye başvuran bireylerin plazmasında ölçülen kan glikoz düzeyi 200 mg/dL'den daha yüksek ise diyabet teşhisi konulmaktadır.

İnsülin direnci kan insülin seviyesinin yüksekliği ile karakterize edilen ve geç tanı konması durumunda Tip 2 diyabete dönüşebilme potansiyeli olan bir durumdur. İnsülin direnci tanısı HOMA-IR testi sonucuna göre belirlenmektedir. Normal değeri 2.5 mg/dL olması gereken HOMA-IR sonucu 12 saatlik açlık kan glikoz değerinin ve insülin seviyesinin çarpılması sonucu elde edilen değerin 405'e bölünmesiyle elde edilmektedir. HOMA-IR değerinin normal değerden daha yüksek olması durumunda, insülin direnci tanısı konarak hastaya diyet ve egzersiz önerilmektedir. Hareketsiz yaşam, uykusuzluk, stres, dengesiz ve aşırı hazır gıda tüketimi, karbonhidrat ağırlıklı beslenme ve genetik yatkınlık insülin direncinin ortaya çıkmasına sebep olan faktörler arasında yer almaktadır. Yaşam tarzının ve alışkanlıkların değiştirilmesi insülin direnci tedavisinde önemli bir seçenek olarak sunulmaktadır. HOMA-IR değeri düzenli olarak takip edilerek diyet ve egzersizin yetersiz kaldığı durumlarda ilaç tedavisi de seçenekler arasında bulunmaktadır.

Diyabet pek çok doku ve organı ciddi derecede etkileyerek komplikasyonlara sebep olmaktadır. Bu komplikasyonlar arasında en belirgin olanları nefropati, retinopati ve ayak ampütesidir (Şekil 1). Ayrıca makro ve mikro vasküler sistemleri etkileyerek başta kalp krizi, hipertansiyon, inme, periferal nöropati ve periferal arter hastalıklarını tetiklemektedir. (Şekil 1)

Kan glikoz düzeyinin yüksek seyretmesi durumunda, diyabetik biyobelirteçlerin yanında karaciğer ve böbrek hasarının tespitinde kullanılan aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz

(ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin, üre ve lipit profil parametrelerini olumsuz etkileyerek zamanla organ yetmezliğine yol açmaktadır.



Şekil 1. Diyabetin komplikasyonları

2. DİYABET TEDAVİSİ VE KULLANILAN İLAÇLAR

Diyabetin şiddetine göre farklı tedavi yaklaşımları bulunmaktadır. Bu yaklaşımlar, yüksek kan şekeri seviyesi kontrolünü sağlamayı, insülin direncini azaltmayı, akut ve kronik komplikasyonları önlemeyi,

metabolik kontrolü sağlamayı ve yaşam kalitesini yükseltmeyi hedeflemektedir. Diyabetin tedavisinde ilaç kullanımına başlanmadan önce, diyet ve egzersiz tavsiyelerinin yanında hastanın diyabet ile yaşamayı öğrenmesi de önerilmektedir. Glisemik indeksi düşük besinlerin tüketilmesi, günlük kalori alımı ayarlaması, karbonhidrat ve yağ bakımından zengin besinlerden kaçınılması, ara öğünler eklenerek beslenme sıklıklarının artırılması, sigara ve alkol gibi zararlılardan kaçınılması sıklıkla yapılan tavsiyeler arasında bulunmaktadır. Önerilen egzersiz ile insülin seviyesinin ve kan basıncının düzenlenmesi hedeflenmektedir. Ayrıca, insanlar geleneksel halk hekimliğinde kullanılan ve diyabetli hastaların günlük yaşam kalitesini iyileştirdiğini düşündükleri tıbbi bitkileri de tüketme eğilimi göstermektedirler.

Diyet ve egzersizin yetersiz kaldığı durumlarda ilaç tedavisi önerilmektedir. Oral antidiyabetik ilaçlar ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Bu kategoride pek çok ilaç alternatifi bulunmakla beraber (Tablo 1) etki mekanizmaları bakımından dört alt grupta sınıflandırılmaktadır: (1) Glikoz emilimini yavaşlatıcı ilaçlar, (2) İnsülin salgılanmasını teşvik eden ilaçlar, (3) İnsülin hassasiyetini artıran ilaçlar ve (4) İnsülin benzeri ilaçlar.

Alfa glikozidaz enzim inhibitörleri (Akarboz, Miglitol, Mogliboz) glikoz emilimini yavaşlatıcı ilaçlar arasında yer almaktadır. Kalp, böbrek ve karaciğer problemi olan hastaların ve hamile ve emziren annelerin bu ilaçları kullanmadan önce durumlarını mutlaka doktora

bildirmeleri gerekmektedir. Ayrıca, karın ağrısı, gaz, ishal ve anormal karaciğer test sonuçları yaygın yan etkiler arasında bulunmaktadır.

Sülfonilüreler ve Meglitinidler vücutta insülin salınımını teşvik eden ilaçlar arasında yer almaktadır. Kalp, böbrek ve karaciğer problemi olan hastaların bu ilaçları kullanmadan önce durumlarını mutlaka doktora bildirmeleri gerekmektedir. Sülfonilüreler ilaçların yaygın yan etkileri arasında, hipoglisemi, baş ağrısı, sersemlik ve kilo alımı bulunmaktadır. Meglitinidlerin yaygın yan etkisi ise hipoglisemidir.

Biguanidler ve Tiazolidindionlar, insülin hassasiyetini artıran ilaçlar arasında yer almaktadırlar. Bu ilaçlar, karaciğerden fazla glikoz üretilmesini engellemelerinin yanında hücreye glikoz alımına yardımcı olmaktadırlar. Böbrek problemi olan hastaların durumlarını doktora bildirmeleri gerekmektedir. Biguanidlerin yaygın yan etkileri arasında, ishal, sindirim problemleri, bulantı ve kusma, şişkinlik, gaz problemleri, kırgınlık ve baş ağrısı yer almaktadır. Tiazolidindionların yaygın yan etkileri arasında ise vücutta sıvı birikimi, kilo alınması, kalp düzensizliği, üst solunum yolu enfeksiyonu ve kansızlık yer almaktadır. Kalp problemi olan hastaların Tiazolidindionları kullanmadan önce durumlarını doktora bildirmeleri gerekmektedir.

Tablo 1: Diyabette kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar

Oral antidiyabetik ilaçlar			
Etkin madde adı	**Veriliş yolu**	**Üreticiler**	**Formülasyon**
Meglitinidler			
Nateglinid	Oral	NOVARTIS	Film kaplı tablet
Repaglinid	Oral	NOVO NORDISK	Tablet, Efervesan tablet
Alfa-glikozidaz inhibitörleri			
Akarboz	Oral	BAYER	Tablet
Miglitol	Oral	orientPHARMAco	Tablet, Efervesan tablet
Vogliboz	Oral	KNOLL	Efervesan tablet
Sülfonilüreler			
Glibenklamid	Oral	REPLEKFARM	Tablet
Glibornurid	Oral	ONKO KOÇSEL	Tablet
Gliklazit	Oral	SERVIER	Tablet, MR Tablet, Değiştirilmiş salımlı tablet, MR modifiye salım tablet
Glikuidon	Oral	OGBDEXA	Tablet
Glimepirid	Oral	SANOFİ	Tablet
Glipizid	Oral	PFIZER PFE, DEVA	Kontrollü salım tablet, Tablet
Klorpropamid	Oral	MYLAN	Tablet
Tiazolidindionlar			
Pioglitazon	Oral	ACİNO TURKEY	Tablet, Efervesan tablet
Rosiglitazon	Oral	GLAXOSMITHKLINE	Film tablet
Biguanidler			
Metformin hidroklorür	Oral	MERCK İLAÇ	Film tablet, MR film tablet, SR Uzatılmış salımlı tablet
Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörü Antidiyabetikler			
Alogliptin	Oral	TAKEDA	Film kaplı tablet
Linagliptin	Oral	BOEHRINGER INGELHEIM	Film kaplı tablet
Saksagliptin	Oral	ASTRAZENECA	Film kaplı tablet
Sitagliptin fosfat monohidrat	Oral	MERCK SHARP & DOHME	Film kaplı tablet
Vildagliptin	Oral	NOVARTIS	Tablet
Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 (SGLT2) İnhibitörleri			
Dapagliflozin	Oral	ASTRAZENECA	Film kaplı tablet
Empagliflozin	Oral	BOEHRINGER INGELHEIM	Film kaplı tablet

Vücutta doğal olarak üretilen hormonları taklit eden inkretinler, yemek sonrası vücutta insülin salınımını uyararak çalışmaktadır. Genellikle, yetişkinlerde tip II diyabetin tedavisinde diyet ve egzersiz ile birlikte kan glikoz seviyesini düşürmek için kullanılmaktadır. Bunların arasında, Alogliptin, Linagliptin, Saksagliptin, Sitagliptin ve Vildagliptin yer almaktadır (Tablo 1).

SGLT2 inhibitörleri ise idrar ile atılan glikozu artırmaktadır. Böbrek ve karaciğer problemi olan hastaların durumlarını doktora bildirerek bu ilaçları kullanmaları gerekmektedir. Boşaltım sistemi enfeksiyonu, vajinal mantar enfeksiyonu ve idrara çıkma sıklığı yan etkiler arasında yer almaktadır (Anonim, 2022a).

Diyabet hastalarında insülin üretimi yetersizliği veya yokluğunda kan glikoz seviyesinin düzenlenebilmesi için dışarıdan insüline ihtiyaç duyulmaktadır. İnsülin molekülü 51 amino asitten oluşan 5500 Da molekül ağırlığına sahip bir polipeptit zinciridir. Vücutta pankreatik β-hücrelerinden sentezlenmektedir. Ayrıca, insülin çok düşük miktarlarda deride ve yağ dokusunda da sentezlenmektedir (Anonim, 2022b). İnsülin, karaciğer, adipoz doku ve iskelet kasları üzerinde doğrudan etkilidir. İnsülin, karaciğerde glikolizisi ve glikojen sentezini uyarırken, glukoneogenezi ve lipolizisi baskılamaktadır. Adipoz dokuda ise, insülin gliserol-3-fosfat ve yağ asitlerinden trigliserit sentezini uyarmaktadır. Kaslarda ise, insülin glikoz taşınmasını, glikoz metabolizmasını ve glikojen sentezini uyarmaktadır. Ayrıca, amino asitlerin hücreye alımını artırarak protein sentezini uyarmaktadır (Baynes ve Dominiczak, 2009).

Diyabet hastalarının sayısı yıllar geçtikçe artışını sürdürürken diyabet tedavisinde kullanılan insüline olan ihtiyaç da yıllar içerisinde artmıştır. 1950'li yıllardan beri sığır ve domuzların pankreas hücrelerinden izole edilen insülin, biyoteknoloji alanındaki gelişmelere bağlı olarak rekombinant olarak üretilmeye başlanmıştır. Polipeptit zincirindeki amino asitler değiştirilerek farklı formları geliştirilmiştir (Tablo 2). Genellikle deri altı uygulama yapılmaktadır. Günümüzde, hızlı etkili insülinler, kısa, orta ve uzun süre etkili insülinler ve karışım insülinler diyabet hastaları tarafından kullanılmaktadır. Bu farklılıklar, insülin hormonunun aktif bölgelerinde yer alan amino asit veya birkaç amino asidin farklı amino asitler ile değiştirilmesi ile oluşturulmaktadır. Hızlı etkili insülinler plazma insülin seviyesini yaklaşık 30 dakika içerisinde en yüksek seviyeye çıkararak etkisini gösterirken, 4-5 saat sonra etkisi kaybolmaktadır. Kısa süre etkili insülinler plazma insülin seviyesini yaklaşık 2 saat sonra en yüksek seviyeye çıkartarak 7-8 saat sonra etkisini kaybetmektedir. Orta süre etkili insülinler uygulanmalarını takiben 6-8 saat aralığında plazma insülin seviyesini en yüksek seviyeye çıkartarak 14-16 saat aralığında etkileri devam etmektedir.

Tablo 2: Diyabet tedavisinde kullanılan insülin ve analogları ve diğer ilaçlar

İnsülin ve analogları			
Etkin madde adı	**Veriliş yolu**	**Üreticiler**	**Formülasyon**
Hızlı Etkili İnsülinler			
İnsülin Aspart	Deri altı	NOVO NORDISK	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem, Flakon
İnsülin Degludek + İnsülin Aspart	Deri altı	NOVO NORDISK	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
İnsülin Glulisin	Deri altı	SANOFİ	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
İnsülin Lispro	Deri altı, İntramusküler	LILLY	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem, Flakon
İnsülin Lispro + İnsülin Lispro Protamin	Deri altı	LILLY	Enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır kalem, Flakon
Kısa Etki Süreli İnsülinler			
İnsan insülini (Normal)	Deri altı	NOVO NORDISK	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem, Flakon
İnsan insülini (Normal) + İzofan İnsülin	Deri altı	NOVO NORDISK, LILLY	Enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır kalem, Flakon
Orta Etki Süreli İnsülinler			
İnsan insülini (Normal) + İzofan İnsülin (NPH)	Deri altı	NOVO NORDISK, LILLY	Enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır kalem, Flakon
İnsülin Aspart Protamin	Deri altı	NOVO NORDISK	Enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır kalem
İnsülin Lispro + İnsülin Lispro Protamin	Deri altı	LILLY	Enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır kalem, Flakon
İnsülin Lispro Protamin	Deri altı	LILLY	Enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır kalem, Flakon
İnsülin-İzofan	Deri altı	NOVO NORDISK	Enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır kalem, Flakon
İnsülin-izofan (İnsan)	Deri altı	NOVO NORDISK	Enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır kalem, Flakon
Uzun Etki Süreli İnsülinler			
İnsülin Degludek	Deri altı	NOVO NORDISK	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
İnsülin Degludek + İnsülin Aspart	Deri altı	NOVO NORDISK	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
İnsülin Detemir	Deri altı	NOVO NORDISK	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
İnsülin Glarjin	Deri altı	KOÇAK, SANOFİ	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem, Flakon

Tablo 2'nin devamı

Premiks (Karışım) İnsülinler			
İnsan insülini (Normal) + İzofan İnsülin (NPH)	Deri altı	NOVO NORDISK, LILLY	Enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır kalem, Flakon
İnsülin Aspart + İnsülin Aspart Protamin	Deri altı	NOVO NORDISK	Enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır kalem, Flakon
İnsülin Degludek + İnsülin Aspart	Deri altı	NOVO NORDISK	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
İnsülin Lispro + İnsülin Lispro Protamin	Deri altı	LILLY	Enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır kalem, Flakon
Diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar			
İnkretin Mimetikler			
Dulaglutid	Deri altı	LILLY	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
Eksenatid	Deri altı	ASTRAZENECA	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
Liksisenatid	Deri altı	SANOFİ	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
Liraglutid	Deri altı	NOVO NORDISK	Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Uzun süreli insülinler ise 5-6 saat sonra plazmadaki insülini en yüksek seviyeye çıkararak etkisi 24 saatten 36 saate kadar uzamaktadır.

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabet, artan prevalansı ve tedavisi için yapılan harcamalar ile dünyada en önemli metabolik hastalıklardan biridir. Hareketsiz yaşama alışkanlığının, hazır gıda tüketimindeki artışa bağlı olarak dengesiz beslenmenin, çevresel kirliliğin artışı ile zararlı kimyasallara maruz kalmanın ve bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımındaki artışın diyabetli hasta sayısındaki artışa katkı yapacağı açıktır. Diyabetli hastaların yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi için yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinin yanında insülin direncine sahip

bireylerin diyet ve egzersize yönlendirilerek Tip II diyabete yakalanmamaları sağlanabilir. Ülkeler tedavi için harcadıkları veya harcayacakları yüksek bütçeleri diyabetin erken safhada tanısına ve diyabet adaylarının eğitimine yönelik planlamalar yapmaya ayırabilir. Özellikle, son yıllarda geliştirilen moleküler makas (CRISPR) yöntemi, yapay hücrelerin geliştirilmesi ile pankreastaki beta hücrelerinin yenilenmesi ve yapay organların geliştirilmesi gelecekte diyabet tedavisi seçenekleri arasında sunulabilir.

KAYNAKLAR

Anonim (2022a) US Food and Drug Administration (FDA), https://www.fda.gov/, (Erişim tarihi: 20.10.2022)

Anonim (2022b). National Center for Biotechnology Information (NCBI), https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3630, (Erişim tarihi: 26.10.2022)

Banting, F .G., Best, C.H., Collip, J. B., Campbell, W. R., Fletcher, A. A. (1922). Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal* 12 (3): 141

Baynes, J., Dominiczak, M. H. (2009). Medical biochemistry. MOSBY Elsevier, South Carolina

Danylova, T. V., Komisarenko, S.V. (2021). Double Nobel prize winner: Frederick Sanger–the father of genomics. *The Ukrainian Biochemical Journal* 93 (2): 116-122

Lakhtakia, R. (2013). The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos *University Medical Journal* 13 (3): 368

MacCracken, J., Hoel, D., Jovanovic, L. (1997). From ants to analogues: Puzzles and promises in diabetes management. *Postgraduate medicine* 101 (4): 138-150

Quianzon, C. C., Cheikh, I. (2012). History of insulin. *Journal of community hospital internal medicine perspectives* 2 (2), 18701

Rydén, L., Lindsten, J. (2021). The history of the Nobel prize for the discovery of insulin. *Diabetes Research and Clinical Practice* 175: 108819

Sakula, A. (1988). Paul Langerhans (1847–1888): a centenary tribute. *Journal of the Royal Society of Medicine* 81 (7): 414-415

Tipton, C.M. (2008). Susruta of India, an unrecognized contributor to the history of exercise physiology. *Journal of applied physiology* 104 (6): 1553-1556

BÖLÜM 12

DİYABET TEDAVİSİNE BİTKİSEL YAKLAŞIM

Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL[1]
Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN[2]
Arş. Gör. Fatih DÖNMEZ[3]

[1]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0001-6098-3908, abdulhamitbattal@yyu.edu.tr
[2]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0002-5438-8560, abdulahaddogan@yyu.edu.tr
[3]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, https://orcid.org/0000-0003-3958-1028, fatihdonmez@yyu.edu.tr

1. GİRİŞ

1.1. Diabetes Mellitus

Diyabet veya halk arasındaki isimlendirmesiyle şeker hastalığı çağımızın en önemli metabolik hastalıkları arasında yer almaktadır. Kan şekerinin düzenlenmesinde önemli role sahip olan insülin hormonunun salınımının yetersizliği veya yokluğunda, açlık kan şeker düzeyinin normal değer (126 mg/dL) üzerinde seyretmesiyle ortaya çıkmaktadır. Farklı tiplerinin olması yanında, genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları, hareketsiz yaşama alışkanlıkları, stres, bağımlılık yapıcı maddelerin kullanılması, çeşitli ağır metallere ve kimyasallara maruziyet diyabete sebep olan etmenler arasında bulunmaktadır. Hastalığın ilerlemesi durumunda, kardiyovasküler hastalıklar, nefropati, nöropati ve ayak ampütesi yaygın komplikasyonlar olarak ortaya çıkabilir. Diyabetin tedavisinde, çeşitli oral anti-diyabetik ilaçlar ve insülin kullanılmaktadır. Kullanılan ilaçların yanında, düşük kalorili diyet ve egzersiz tedaviyi destekleyici bir yaklaşım olarak tavsiye edilmektedir.

İnsanlar, hem hastalıklardan korunmak hem de hastalıkların tedavisi için halk hekimliğinde (geleneksel tıp) kullanılan doğal yöntemlere yönelme eğilimindedir. Son zamanlarda, geleneksel tıp tedavisi alanında fitoterapi, geleneksel Çin tıbbı ve Ayurveda yaklaşımları birbirini tamamlayıcı şekilde tercih edilmektedir. Bu tercihte, tek bir doğal yöntem yerine çeşitli karışımlar kullanılmaktadır. Bitkilerin çeşitli kısımları, mantar ve likenler geleneksel tıp alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. İçerdikleri biyoaktif maddelerden dolayı

bitkiler zengin bir antioksidan kaynağı olarak düşünülmektedir. Bu bölümde, diyabet tedavisinde kullanılan ve anti-diyabetik özelliğe sahip bazı bitkilerden bahsedilecektir.

2. BİTKİLERİN DİYABETTE KULLANILMA POTANSİYELİ

Günümüze kadar pek çok farklı bitki familyasına ait farklı türlerde bitkiler kullanılmıştır. Bu bölümde, Amaryllidaceae, Apocynaceae, Araliaceae, Asparagaceae, Asphodelaceae, Asteraceae, Berberidaceae, Brassicaceae, Caricaceae, Clusiaceae, Combretaceae, Cornaceae, Cucurbitaceae, Ebenaceae, Euphorbiaceae, Fabaceae, Fagaceae, Gentianaceae, Hypericaceae, Linaceae, Malvaceae, Menispermaceae, Moraceae, Moringaceae, Musaceae, Myrtaceae, Oleaceae, Pandaceae, Phormidiaceae, Plantaginaceae, Punicaceae, Ranunculaceae, Rosaceae, Rutaceae, Santalaceae, Selaginellaceae, Solanaceae, Theaceae, Urticaceae, Verbenaceae, Zingiberaceae ve Zygophyllaceae familyalarına ait bazı türlerin *in vtiro* ve *in vivo* anti-diyabetik özellikleri sunuldu (Tablo1).

Bitkilerin soğan, yaprak, kök, kök kabuğu, meyve, rizom, çiçek, diken ve tohum gibi kısımları yanında bütünü de anti-diyabetik potansiyel özellik gösterebilir. *Allium cepa* ve *Allium sativum* türlerinin soğanları, *Gymnema sylvestre*, *Aloe vera*, *Ageratum conyzoides*, *Vernonia amygdalina*, *Euphorbia hirta*, *Harungana madagascariensis*, *Ocimum sanctum*, *Hibiscus rosa-sinensis*, *Moringa oleifera*, *Olea europaea*, *Camellia sinensis* ve *Urtica dioica* bitkilerinin yaprakları, *Panax ginseng*, *Berberis vulgaris*, *Acacia arabica*, *Glycyrrhiza glabra*, *Helicteres isora* ve *Hibiscus esculentus* bitkilerinin kökleri,

Anacradium occidentale, *Bridelia ferruginea*, *Panda oleosa* ve *Cecropia obtusifolia* bitkilerinin kök kabuğu, *Rhus coriaria*, *Carica papaya*, *Terminalia chebula*, *Cornus officinalis*, *Cyamopsis tetragonoloba*, *Prosopis farcta*, *Citrus xaurantium*, *Withania coagulans*, *Aframomum melegueta* ve *Balanites aegyptiaca* bitkilerinin meyve kısımları, *Anemarrhena asphodeloides*, *Atractylodes japonica*, *Artocarpus heterophyllus*, *Coptis chinensis* ve *Zingiber officinale* bitkilerinin rizomu, *Achillea arabica*, *Cyanus depressus*, *Musa sapientum* ve *Punica granatum* bitkilerinin çiçeği, *Brassica juncea* , *Garcinia kola*, *Momordica charantia*, *Abrus precatorius*, *Arachis hypogaea*, *Cassia alata*, *Glycine max*, *Phaseolus vulgaris*, *Tamarindus indica*, *Quercus brantii*, *Cola nitida*, *Hibiscus esculentus*, *Nigella sativa* ve *Eriobotrya japonica* bitkilerinin tohumu ve *Spirulina platensis* ve *Capsicum frutescens* bitkilerinin bütününün anti-diyabetik potansiyele sahip olduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır (Tablo 1). Anti-diyabetik potansiyele sahip bitkilerin insülin salgılanmasını düzenlediği, kan glikoz seviyesini ve glikoz alımını düzenlediği, glikolize hemoglobin seviyesini düzenlediği, α-glikozidaz ve α-amilaz aktivitelerini engellediği, karbonhidrat metabolizmasını düzenlediği, glukagon salgısını baskıladığı, β hücrelerini iyileştirdiği ve glikoz taşıyıcı kanalları etkilediği yapılan *in vito* ve *in vivo* çalışmalarda biyokimyasal, histolojik ve fitokimyasal çalışmalar ile gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Anti-diyabetik potansiyele sahip bitkiler

Familya	Tür	Kullanılan bölüm	Farmakolojik Etkisi	Referanslar
Amaryllidaceae	*Allium cepa*	Soğan	İnsülin sekresyonunu ve duyarlılığını ve glikoz alımını artırır.	(Kumar ve ark., 2010; Kianian ve ark., 2021)
	Allium sativum	Soğan	İnsülin sekresyonunu ve duyarlılığını arttırır.	(Mbaveng, 2017; El-Saber Batiha ve ark., 2020)
	Anacardium occidentale	Yaprak Kök kabuğu	Kan glikoz seviyesini düşürür.	(Olatunji ve ark., 2005; Chan ve ark., 2017; Iyare ve ark., 2017
	Rhus coriaria	Meyve	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Glikolize hemoglobin seviyelerini azaltır Serum insülin düzeylerini artırır α-glikozidaz aktivitesini inhibe eder.	(Doğan ve Çelik., 2016)
Apocynaceae	*Gymnema sylvestre*	Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz toleransını artırır,	(Kanetkar ve ark., 2007; Khan ve ark., 2019)
Araliaceae	*Panax ginseng*	Kök	Periferik insülin etkisini iyileştirir, İnsülin duyarlılığını artırır, Karbonhidrat emilimini azaltır.	(Attele ve ark., 2002; Xiang ve ark., 2008)
Asparagaceae	*Anemarrhena asphodeloides*	Rizom	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin duyarlılığını artırır, Glikoz alımını arttırır.	(Singh ve ark., 2014)
Asphodelaceae	*Aloe vera*	Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, İnsülin direncini azaltır, Glikoz toleransını artırır.	(Kim ve ark., 2009; Adams ve ark., 2014)
Asteraceae	*Achillea arabica*	Çiçek	Kan glikoz seviyelerini düşürür,	(Hanalp ve ark., 2021; Hanalp ve ark., 2022)

			Glikozile hemoglobin seviyelerini azaltır β-hücre fonksiyonunu iyileştirir, Plazma insülin düzeylerini artırır	
	Ageratum conyzoides	Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, β-hücre fonksiyonunu iyileştirir, İnsülin sekresyonunu arttırır.	(Ming, 1999; Agbafor ve ark., 2015)
	Atractylodes japonica	Rizom	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin direncini azaltır, Glikoz alımını arttırır.	(Lee ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2021)
	Calendula officinalis	Yaprak, Kabuk	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Plazma insülin düzeylerini artırır	(Arora ve ark., 2013; Athaiban, 2018)
	Cichorium intybus	Kabuk Yaprak	İnsülin sekresyonunu arttırır, İnsülin duyarlılığını artırır, Glikoz alımını iyileştirir.	(Street ve ark., 2013; Singh ve ark., 2014)
	Cyanus depressus	Çiçek	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Glikozile hemoglobin seviyelerini azaltır β-hücre fonksiyonunu iyileştirir, Serum insülin düzeylerini artırır	(Duman ve ark., 2022)
	Vernonia amygdalina	Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe eder.	(Asante ve ark., 2016; Oyeyemi ve ark., 2018)
Berberidaceae	*Berberis vulgaris*	Kök Kabuk	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır.	(Rahimi-Madiseh ve ark., 2017)
Brassicaceae	*Brassica juncea*	Yaprak Tohum	İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz kullanımını arttırır.	(Kumar ve ark., 2011; Kasali ve ark., 2021)
Caricaceae	*Carica papaya*	Meyve Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır,	(Aravind ve ark., 2013; Solikhah ve ark., 2020)

			Glukagon salgısını baskılar.	
Clusiaceae	*Garcinia kola*	Tohum	α-amilaz aktivitesini inhibe eder, Glikozile hemoglobin seviyelerini azaltır.	(Adaramoye, 2012; Emmanuel ve ark., 2021)
Combretaceae	*Terminalia arjuna*	Kabuk	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz alımını ve kullanımını iyileştirir.	(Amalraj ve Gopi, 2017; Ansari ve ark., 2021d)
	Terminalia chebula	Meyve	β-hücre fonksiyonunu iyileştirir, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikozile hemoglobin seviyelerini azaltır	(Kumar ve ark., 2006; Jokar ve ark., 2016)
Cornaceae	*Cornus officinalis*	Meyve Tohum	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, α-glikozidaz aktivitesini inhibe eder, GLUT-4 ekspresyonunu arttırır.	(Kim, 2014; He ve ark., 2016)
Cucurbitaceae	*Momordica charantia*	Yaprak Tohum	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz alımını arttırır, Glikoz toleransını artırır, α-glikozidaz aktivitesini inhibe eder.	(Ota ve Ulrih, 2017; Bortolotti ve ark., 2019; Ansari ve ark., 2021d)
Ebenaceae	*Euclea undulata*	Kök Kabuk	Kan glikoz seviyelerini düşürür, α-glikozidaz aktivitesini inhibe eder	(Singh ve ark., 2014; Maroyi, 2017)
Euphorbiaceae	*Bridelia ferruginea*	Yaprak Kök kabuğu	Kan glikoz seviyelerini düşürür, α-amilaz ve α-glikozidaz aktivitelerini inhibe eder	(Olajide ve ark., 2012; Mahomoodally ve ark., 2021)
	Euphorbia hirta	Yaprak	İnsülin sekresyonunu arttırır, α-glikozidaz aktivitesini inhibe eder.	(Kumar ve ark., 2010; Ghosh ve ark., 2019)

Fabaceae	*Abrus precatorius*	Yaprak Tohum	β-hücre fonksiyonunu iyileştirir, GLP-1 ve insülin sekresyonunu arttırır, α-amilaz ve α-glikozidaz aktivitelerini inhibe eder.	(Garaniya ve Bapodra, 2014; Boye ve ark., 2021)
	Acacia arabica	Kabuk Kök Diken	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz alınımı arttırır, Glikoz toleransını arttırır.	(Rajvaidhya ve ark., 2012; Ansari ve ark., 2021c)
	Acacia catechu	Kabuk	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır.	(Ikarashi ve ark., 2011; Sunil ve ark., 2019; Ansari ve ark., 2021d)
	Albizia lebbeck	Kabuk Meyve kabuğu	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz alımını artırır.	(Verma ve ark., 2013; Patel ve ark., 2015; Ansari ve ark., 2021d)
	Albizia adianthifolia	Kabuk Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Glikoz toleransını artırır.	(Maroyi, 2018; Kasali ve ark., 2021)
	Arachis hypogaea	Tohum	İnsülin sekresyonunu arttırır, İnsülin duyarlılığını artırır, Glikoz toleransını artırır.	(Karra ve ark., 2013; Patel ve ark., 2019)
	Cassia alata	Yaprak Tohum	Kan glikoz seviyelerini düşürür, α-glikozidaz aktivitesini inhibe eder.	(Varghese ve ark., 2013; Fatmawati ve ark., 2020)
	Cyamopsis tetragonoloba	Meyve	İnsülin sekresyonunu arttırır, Pankreatik beta hücrelerini korur, Glikozile hemoglobin seviyelerini azaltır.	(Singh ve Bhagwati, 2016; Tran ve ark., 2020)
	Glycine max	Tohum	İnsülin direncini azaltır, Glikoz toleransını artırır.	(Mahmoud ve ark., 2016; Lee ve ark., 2020)
	Glycyrrhiza glabra	Kök	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır.	(Batiha ve ark., 2020b; Ansari ve ark., 2021d)

	Phaseolus vulgaris	Tohum	İnsülin direncini azaltır, α-amilaz ve DPP-IV aktivitelerini inhibe eder.	(Saleem ve ark., 2016; Tran ve ark., 2020)
	Prosopis farcta	Meyve	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Glikozile hemoglobin seviyelerini azaltır Serum insülin düzeylerini artırır, α-glikozidaz aktivitesini inhibe eder.	(Agirman ve ark., 2022)
	Pterocarpus marsupium	Kabuk	β-hücre fonksiyonunu iyileştirir, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz alımını iyileştirir	(Reyad-ul-Ferdous ve ark., 2015; Rahman ve ark., 2018)
	Tamarindus indica	Tohum	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır.	(Kuru, 2014; Ansari ve ark., 2021d)
Fagaceae	*Quercus brantii*	Tohum	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Glikozile hemoglobin seviyelerini azaltır Serum insülin düzeylerini artırır, α-glikozidaz aktivitesini inhibe eder.	(Dogan ve ark., 2015; Yaman ve Doğan, 2016)
Gentianaceae	*Swertia chirayita*	Kabuk Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz alımını ve metabolizmayı iyileştirir, α-amilaz ve α-glukozidaz aktivitelerini inhibe eder.	(Kumar ve Van Staden, 2016; Ansari ve ark., 2021d)
Hypericaceae	*Harungana madagascariensis*	Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, α-amilaz aktivitesini inhibe eder.	(Kadima ve ark., 2016; Kasali ve ark., 2021)
Linaceae	*Ocimum basicllicum*	Yaprak	α-amilaz ve α-glukozidaz aktivitelerini inhibe eder, Glikojenolizi inhibe eder.	(El-Beshbishy ve Bahashwan, 2012; Joshi, 2014; Ezeani ve ark., 2017)

	Ocimum sanctum	Yaprak	İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz alımını ve kullanımını iyileştirir	(Hannan ve ark., 2006a; Tran ve ark., 2020)
	Cinnamomum zeylanicum	Kabuk	Plazma insülin seviyelerini arttırır, İnsülin duyarlılığını arttırır, α-amilaz aktivitesini inhibe eder.	(Ota ve Ulrih, 2017; Wang ve ark., 2020)
Malvaceae	*Cola nitida*	Tohum	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Serum insülin seviyelerini artırır.	(Adeosun ve ark., 2017; Erukainure ve ark., 2019)
	Helicteres isora	Kök	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Glikoz alımını iyileştirir.	(Suthar ve ark., 2009)
	Hibiscus esculentus	Kök Tohum	Kan glikoz seviyelerini düşürür, β-hücre fonksiyonunu iyileştirir, İnsülin sekresyonunu arttırır.	(Sabitha ve ark., 2011; Chanchal ve ark., 2018)
	Hibiscus rosa-sinensis	Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Glikoz emilimini azaltır, İnsülin sekresyonunu arttırır, Hepatik glikoz kullanımını arttırır, Glikoz toleransını artırır, DPP-IV aktivitesini inhibe eder.	(Jadhav ve ark., 2009; Ansari ve ark., 2020)
Menispermaceae	*Tinospora cordifolia*	Yaprak Kök Gövde	İnsülin sekresyonunu arttırır, İnsülin duyarlılığını arttırır, Glukoneogenezi inhibe eder.	(Saha ve Ghosh, 2012; Tran ve ark., 2020)
Moraceae	*Artocarpus heterophyllus*	Yaprak Rizom	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Glikozile hemoglobin seviyelerini düşürür.	(Jagtap ve ark., 2010; Singh ve ark., 2014)
	Ficus benghalensis	Kabuk Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Karbonhidrat sindirimini ve emilimini azaltır.	(Patel ve Gautam, 2014)

Moringaceae	*Moringa oleifera*	Yaprak	Glikoz emilimini azaltır, Kan glikoz seviyelerini düşürür, Glikoz alımını iyileştirir, α-amilaz aktivitesini inhibe eder.	(Mishra ve ark., 2011; Azad ve ark., 2017)
Musaceae	*Musa sapientum*	Çiçek	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikozile hemoglobin seviyelerini azaltır.	(Imam ve ark., 2011; Murthy ve Felicia, 2015)
Myrtaceae	*Eucalyptus citriodora*	Yaprak	İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz alımını iyileştirir, DPP-IV aktivitesini inhibe eder, Nişasta sindirimini azaltır.	(Saba ve ark., 2013; Ansari ve ark., 2021b)
	Eucalyptus globulus	Yaprak	İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz alımını iyileştirir.	(Gray ve Flatt, 1998; Hayat ve ark., 2015)
Oleaceae	*Olea europaea*	Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür.	(Khan ve ark., 2007; Qadir ve ark., 2016)
Pandaceae	*Panda oleosa*	Kök kabuğu	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Glikoz toleransını artırır.	(Muhoya ve ark., 2017; Kasali ve ark., 2021)
Phormidiaceae	*Spirulina platensis*	Bütün bitki	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz toleransını artırır, DPP-IV aktivitesini inhibe eder	(Kumari ve ark., 2011; Hannan ve ark., 2020)
Plantaginaceae	*Plantago ovata*	Kabuk	Glikoz toleransını artırır, Karbonhidrat sindirimini ve glikoz emilimini azaltır.	(Hannan ve ark., 2006b; Madgulkar ve ark., 2015)
Punicaceae	*Punica granatum*	Çiçek	β-hücre fonksiyonunu iyileştirir, İnsülin sekresyonunu arttırır.	(Bhowmik ve ark., 2013; Reyad-ul-Ferdous ve ark., 2015; Tang ve ark., 2018)

Ranunculaceae	*Coptis chinensis*	Rizom	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin duyarlılığını artırır, Glikoz alımını iyileştirir.	(Friedemann ve ark., 2016)
	Nigella sativa	Tohum	Karbonhidrat sindirimini ve emilimini azaltır, Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, İnsülin duyarlılığını arttırır, Glikoz alımını ve kullanımını iyileştirir.	(Hannan ve ark., 2019)
Rosaceae	*Eriobotrya japonica*	Yaprak Tohum	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin direncini azaltır, Glikoz toleransını artırır.	(Baljinder ve ark., 2010)
Rutaceae	*Aegle marmelos*	Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz alımını ve metabolizmasını arttırır, Aldoz redüktaz ve DPP-IV aktivitelerini inhibe eder.	(Sankeshi ve ark., 2013; Ansari ve ark., 2017; Ansari ve ark., 2021d)
	Citrus limon	Meyve	Plazma glikoz seviyelerini düşürür, α-amilaz aktivitesini inhibe eder.	(Klimek-Szczykutowicz ve ark., 2020)
	Citrus xaurantium	Meyve	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır.	(Sharma ve ark., 2008; Suryawanshi, 2011)
	Murraya koenigii	Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, α-amilaz ve α-glikozidaz aktivitelerini inhibe eder.	(Singh ve ark., 2014; Balakrishnan ve ark., 2020)
Santalaceae	*Santalum album*	Kabuk	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz alımını ve kullanımını iyileştirir.	(Kumar ve ark., 2015; Ansari ve ark., 2021d)

Selaginellaceae	*Selaginella bryopteris*	Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glikoz alımını ve kullanımını iyileştirir.	(Paswan ve ark., 2017; Ansari ve ark., 2021d)
Solanaceae	*Capsicum frutescens*	Bütün bitki	İnsülin sekresyonunu arttırır, İnsülin duyarlılığını artırır, Glikoz alımını arttırır.	(Manukumar ve ark., 2017; Batiha ve ark., 2020a)
	Solanum nigrum	Yaprak	Kan glikoz seviyelerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır, Glukoneogenezi azaltır, glikojenezi arttırır.	(Kuete, 2014; Nyaga ve ark., 2019)
	Withania coagulans	Meyve	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Glikoz toleransını artırır.	(Gupta ve ark., 2012; Ansari ve ark., 2021d)
Theaceae	*Camellia sinensis*	Yaprak	İnsülin sekresyonunu arttırır, DPP-IV ve α -amilaz aktivitelerini inhibe eder, Glikoz toleransını arttırır.	(Chopade ve ark., 2008; Ansari ve ark., 2021a)
Urticaceae	*Cecropia obtusifolia*	Kök kabuğu	Kan glikoz seviyelerini düşürür, Glikozile hemoglobin seviyelerini azaltır.	(Singh ve ark., 2014; Rivera-Mondragón ve ark., 2017)
	Urtica dioica	Yaprak	İnsülin duyarlılığını artırır, Glikoz toleransını artırır.	(Ahangarpour ve ark., 2012; Hall ve Bravo-Clouzet, 2013; Doğan ve ark., 2022)
Verbenaceae	*Lantana camara*	Yaprak	Yüksek kan şekeri seviyelerini düşürür, Glikoz toleransını artırır,	(Sen ve Chakraborty, 2010; Kirimuhuzya ve ark., 2009)
Zingiberaceae	*Aframomum melegueta*	Meyve Yaprak	Plazma glikoz seviyelerini düşürür, α-amilaz ve α-glikozidaz aktivitelerini inhibe eder.	(Dzoyem ve ark., 2017; Mohammed ve ark., 2017)
	Zingiber officinale	Rizom	Açlık kan şekerini düşürür, İnsülin sekresyonunu arttırır.	(Akram ve ark., 2011; Manukumar ve ark., 2017)
Zygophyllaceae	*Balanites aegyptiaca*	Meyve	İnsülin sekresyonunu arttırır,	(Chothani ve Vaghasiya, 2011;

	Glikoz alımını arttırır, α-glikozidaz aktivitesini inhibe eder.	Ezzat ve ark., 2017)

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünyada diyabetin artan prevalansı ile gelecek yıllarda da en önemli endokrinolojik hastalıklardan biri olacağı kaçınılmazdır. İnsanların doğal ürünlere yönelimindeki artışın da etkisiyle bitkilerin diğer hastalıklara karşı kullanılmalarının yanında diyabetin tedavisi veya tedaviye yardımcı olmak amacıyla kullanımı da devam edecektir. Yukarıda da belirtildiği gibi pek çok farklı bitki familyasına ait pek çok bitki türünün anti-diyabetik potansiyeli ortaya konmuştur. Bu bitkilerin etken madde içeriklerinin açığa çıkartılması, aktif maddelerin izole edilerek *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile etkilerinin araştırılması süreçleri devam etmektedir.

KAYNAKLAR

Adams, K., Eliot, T., Gerald, A. (2014). Extent of use of *Aloe vera* locally extracted products for Management of Ailments in communities of Kitagata sub-county in Sheema District, Western Uganda. *International Journal of Sciences, Basic and Applied Research* 15 (1): 1-15

Adaramoye, O. A. (2012). Antidiabetic effect of kolaviron, a biflavonoid complex isolated from *Garcinia kola* seeds, in Wistar rats. *African Health Sciences* 12 (4): 498-506

Adeosun, O. I., Olaniyi, K. S., Amusa, O. A., Jimoh, G. Z., Oniyide, A. A. (2017). Methanolic extract of *Cola nitida* elicits dose-dependent diuretic, natriuretic and kaliuretic activities without causing electrolyte impairment, hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology* 9 (6): 231

Agbafor, K. N., Onuohah, S. C., Ominyi, M. C., Orinya, O. F., Ezeani, N., Alum, E. (2015). Antidiabetic, Hypolipidemic and Antiathrogenic Properties of Leaf Extracts of *Ageratum conyzoides* in Streptozotocin-Induced diabetic rats. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 4 (11): 816-824

Agirman, E., Celik, I., Dogan, A. (2022). Consumption of the Syrian mesquite plant (*Prosopis farcta*) fruit and seed lyophilized extracts may have both protective and toxic effects in STZ-induced diabetic rats. *Archives of Physiology and Biochemistry* 128 (4): 887-896

Ahangarpour, A., Mohammadian, M., Dianat, M. (2012). Antidiabetic effect of hydroalcholic *Urtica dioica* leaf extract in male rats with fructose-induced insulin resistance. *Iranian journal of medical sciences* 37 (3): 181-186

Akram, M., Shah, M. I., Usmanghan, K., Mohiuddin, E., Sami, A., Asif, M., Shah, S. A., Ahmed, K., Shaheen, G. (2011). *Zingiber officinale* roscoe (A medicinal plant). *Pakistan Journal of Nutrition* 10 (4): 399-400

Amalraj, A., Gopi, S. (2017). Medicinal properties of *Terminalia arjuna* (Roxb.) Wight & Arn.: A review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 7 (1): 65-78.

Ansari, P., Afroz, N., Jalil, S., Azad, S. B., Mustakim, M. G., Anwar, S., Haque, S. N., Hossain, S. M., Tony, R. R., Hannan, J. M. A. (2017). Anti-hyperglycemic activity of *Aegle marmelos* (L.) corr. is partly mediated by increased insulin secretion, α-amylase inhibition, and retardation of glucose absorption. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 30 (1): 37-47

Ansari, P., Azam, S., Hannan, J. M. A., Flatt, P. R., Wahab, Y. H. A. (2020). Anti-hyperglycaemic activity of *H. rosa-sinensis* leaves is partly mediated by inhibition of carbohydrate digestion and absorption, and enhancement of insulin secretion. *Journal of Ethnopharmacology* 253: 112647

Ansari, P., Flatt, P. R., Harriott, P., Abdel-Wahab, Y. H. (2021a). Anti-hyperglycaemic and insulin-releasing effects of *Camellia sinensis* leaves and isolation and characterisation of active compounds. *British Journal of Nutrition* 126 (8): 1149-1163

Ansari, P., Flatt, P. R., Harriott, P., Abdel-Wahab, Y. H. (2021b). Insulinotropic and antidiabetic properties of *Eucalyptus citriodora* leaves and isolation of bioactive phytomolecules. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 73 (8): 1049-1061

Ansari, P., Flatt, P. R., Harriott, P., Hannan, J. M. A., Abdel-Wahab, Y. H. (2021c). Identification of multiple pancreatic and extra-pancreatic pathways underlying the glucose-lowering actions of *Acacia arabica* bark in type-2 diabetes and isolation of active phytoconstituents. *Plants* 10 (6): 1190

Ansari, P., Hannon-Fletcher, M. P., Flatt, P. R., Abdel-Wahab, Y. H. (2021d). Effects of 22 traditional anti-diabetic medicinal plants on DPP-IV enzyme activity and glucose homeostasis in high-fat fed obese diabetic rats. *Bioscience Reports* 41 (1): BSR20203824

Aravind, G., Bhowmik, D., Duraivel, S., Harish, G. (2013). Traditional and medicinal uses of *Carica papaya*. *Journal of Medicinal Plants Studies* 1 (1): 7-15

Arora, D., Rani, A., Sharma, A. (2013). A review on phytochemistry and ethnopharmacological aspects of genus *Calendula*. *Pharmacognosy Reviews* 7 (14): 179

Asante, D. B., Effah-Yeboah, E., Barnes, P., Abban, H. A., Ameyaw, E. O., Boampong, J. N., Ofori, E. G., Dadzie, J. B. (2016). Antidiabetic effect of young and old ethanolic leaf extracts of *Vernonia amygdalina*: A comparative study. *Journal of Diabetes Research* 2016: 8252741

Athaiban, M. A. (2018). Effect of *Calendula officinalis* extract against streptozotocin induced diabetes in male rats. *Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res* 8: 22-28

Attele, A. S., Zhou, Y. P., Xie, J. T., Wu, J. A., Zhang, L., Dey, L., Pugh, W., Rue, P. A., Polonsky, K.S., Yuan, C. S. (2002). Antidiabetic effects of *Panax ginseng* berry extract and the identification of an effective component. *Diabetes* 51 (6): 1851-1858

Azad, S. B., Ansari, P., Azam, S., Hossain, S. M., Shahid, M. I. B., Hasan, M., Hannan, J. M. A. (2017). Anti-hyperglycaemic activity of *Moringa oleifera* is partly mediated by carbohydrase inhibition and glucose-fibre binding. *Bioscience Reports* 37 (3): BSR20170059

Balakrishnan, R., Vijayraja, D., Jo, S. H., Ganesan, P., Su-Kim, I., Choi, D. K. (2020). Medicinal profile, phytochemistry, and pharmacological activities of *Murraya koenigii* and its primary bioactive compounds. *Antioxidants* 9 (2): 101

Baljinder, S., Seena, G., Dharmendra, K., Vikas, G., Bansal, P. (2010). Pharmacological potential of *Eriobotrya japonica*-an overview. *International Research Journal of Pharmacy* 1 (1): 95-99

Batiha, G. E. S., Alqahtani, A., Ojo, O. A., Shaheen, H. M., Wasef, L., Elzeiny, M., Ismail, M., Shalaby, M., Murata, T., Zaragoza-Bastida, A, Rivero-Perez, N., Beshbishy, A. M., Kasozi, K. I., Jeandet, P., Hetta, H. F. (2020a). Biological properties, bioactive constituents, and pharmacokinetics of some *Capsicum* spp. and capsaicinoids. *International Journal of Molecular Sciences* 21 (15): 5179

Batiha, G. E. S., Magdy Beshbishy, A., El-Mleeh, A., M. Abdel-Daim, M., Prasad Devkota, H. (2020b). Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules* 10 (3): 352

Bhowmik, D., Gopinath, H., Kumar, B. P., Kumar, K. S. (2013). Medicinal uses of *Punica granatum* and its health benefits. *Journal of Pharmacognosy and phytochemistry* 1 (5): 28-35

Bortolotti, M., Mercatelli, D., Polito, L. (2019). *Momordica charantia*, a nutraceutical approach for inflammatory related diseases. *Frontiers in Pharmacology* 10: 486

Boye, A., Barku, V. Y. A., Acheampong, D. O., Ofori, E. G. (2021). *Abrus precatorius* Leaf Extract Reverses Alloxan/Nicotinamide-Induced Diabetes Mellitus in Rats through Hormonal (Insulin, GLP-1, and Glucagon) and Enzymatic (α-Amylase/α-Glucosidase) Modulation. *BioMed Research International* 2021: 9920826

Chan, E. W. C., Baba, S., Chan, H. T., Kainuma, M., Inoue, T., Wong, S. K. (2017). Ulam herbs: A review on the medicinal properties of *Anacardium occidentale* and *Barringtonia racemosa*. *J. Appl. Pharm. Sci* 7 (02): 241-247

Chanchal, D. K., Alok, S., Kumar, M., Bijauliya, R. K., Rashi, S., Gupta, S. (2018). A Brief Review on *Abelmoschus esculentus* linn. okra. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 9 (1): 58-66

Chopade, V., Phatak, A., Upaganlawar, A., Tankar, A. (2008). Green tea (*Camellia sinensis*): Chemistry, traditional, medicinal uses and its pharmacological activities-a review. *Pharmacognosy Reviews* 2 (3): 157-162

Chothani, D. L., Vaghasiya, H. U. (2011). A review on *Balanites aegyptiaca* Del (desert date): phytochemical constituents, traditional uses, and pharmacological activity. *Pharmacognosy Reviews* 5 (9): 55

Doğan, A., Çelik, İ. (2016). Healing effects of sumac (*Rhus coriaria*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmaceutical Biology* 54(10): 2092-2102

Dogan, A., Celik, I., Kaya, M. S. (2015). Antidiabetic properties of lyophilized extract of acorn (*Quercus brantii* Lindl.) on experimentally STZ-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 176: 243-251

Dogan, A., Dönmez, F., Battal, A. (2022). *Urtica dioica* L.. In: Gürağaç Dereli, F.T., Ilhan, M., Belwal, T. (eds) Novel Drug Targets With Traditional Herbal Medicines. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-07753-1_36

Duman, K. E., Dogan, A., Kaptaner, B. (2022). Ameliorative role of *Cyanus depressus* (M. Bieb.) Soják plant extract against diabetes-associated oxidative-stress-induced liver, kidney, and pancreas damage in rats. *Journal of Food Biochemistry* 46(10): e14314

Dzoyem, J., McGaw, L., Kuete, V., Bakowsky, U. (2017). Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of African medicinal spices and vegetables. In Medicinal Spices and Vegetables from Africa, 1st edn. Kuete, V. (Ed.). Academic Press: Cambridge, MA, USA

El-Beshbishy, H. A., Bahashwan, S. A. (2012). Hypoglycemic effect of basil (*Ocimum basilicum*) aqueous extract is mediated through inhibition of α-glucosidase and α-amylase activities: an in vitro study. *Toxicology and Industrial Health* 28(1): 42-50

El-Saber Batiha, G., Magdy Beshbishy, A., G. Wasef, L., Elewa, Y. H., Al-Sagan, A. A., El-Hack, A., Mohamed, E., Taha, A.E., Abd-Elhakim, Y.M., M. E., Prasad Devkota, H. (2020). Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. *Nutrients* 12(3): 872

Emmanuel, O., Uche, M. E., Dike, E. D., Etumnu, L. R., Ugbogu, O. C., Ugbogu, E. A. (2022). A review on *Garcinia kola* heckel: traditional uses, phytochemistry, pharmacological activities, and toxicology. *Biomarkers* 27(2): 101-117

Erukainure, O. L., Sanni, O., Ijomone, O. M., Ibeji, C. U., Chukwuma, C. I., Islam, M. S. (2019). The antidiabetic properties of the hot water extract of kola nut (*Cola nitida* (Vent.) Schott & Endl.) in type 2 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 242: 112033

Ezeani, C., Ezenyi, I., Okoye, T., Okoli, C. (2017). *Ocimum basilicum* extract exhibits antidiabetic effects via inhibition of hepatic glucose mobilization and carbohydrate metabolizing enzymes. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology* 6(1): 22-28

Ezzat, S. M., Abdel Motaal, A., El Awdan, S. A. W. (2017). *In vitro* and *in vivo* antidiabetic potential of extracts and a furostanol saponin from *Balanites aegyptiaca*. *Pharmaceutical Biology* 55(1): 1931-1936

Fatmawati, S., Purnomo, A. S., Bakar, M. F. A. (2020). Chemical constituents, usage and pharmacological activity of *Cassia alata*. *Heliyon* 6(7): e04396

Friedemann, T., Ying, Y., Wang, W., Kramer, E. R., Schumacher, U., Fei, J., Schröder, S. (2016). Neuroprotective effect of *Coptis chinensis* in MPP+ and MPTP-induced Parkinson's disease models. *The American Journal of Chinese Medicine* 44(05): 907-925

Garaniya, N., Bapodra, A. (2014). Ethno botanical and Phytophrmacological potential of *Abrus precatorius* L.: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 4: S27-S34

Ghosh, P., Ghosh, C., Das, S., Das, C., Mandal, S., Chatterjee, S. (2019). Botanical description, phytochemical constituents and pharmacological properties of *Euphorbia hirta* Linn: a review. *International Journal of Health Sciences and Research* 9(3): 273-286

Gray, A. M., Flatt, P. R. (1998). Antihyperglycemic actions of *Eucalyptus globulus* (Eucalyptus) are associated with pancreatic and extra-pancreatic effects in mice. *The Journal of Nutrition* 128(12): 2319-2323

Gupta, P. C. (2012). *Withania coagulans* Dunal-an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 12(2): 68-71

Hall, J., Bravo-Clouzet, R. (2013). Anti-Inflammatory Herbs for Arthritis. In Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases, 2nd edn., Watson, R.R., Preedy, V.R. (Eds.). Academic Press: Cambridge, MA, USA

Hanalp, H., Dogan, A., Saygi, T., Donmez, F. Battal, A. (2022). Exploring phytochemical constituents of *Achillea arabica* Kotschy. ethanolic flower extract by LC-MS/MS and its possible antioxidant and antidiabetic effects in diabetic rats. *Zeitschrift für Naturforschung C*. https://doi.org/10.1515/znc-2022-0082

Hanalp, H., Kaptaner, B., Doğan, A. (2021). Protective Effects of Lyophilized Ethanolic Extract of *Achillea arabica* Kotschy. on the Islet β Cells of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi* 24 (4): 689-700

Hannan, J. M. A., Ali, L., Khaleque, J., Akhter, M., Flatt, P. R., Abdel-Wahab, Y. H. A. (2006b). Aqueous extracts of husks of *Plantago ovata* reduce hyperglycaemia in type 1 and type 2 diabetes by inhibition of intestinal glucose absorption. *British Journal of Nutrition* 96(1): 131-137

Hannan, J. M. A., Ansari, P., Azam, S., Flatt, P. R., Wahab, Y. H. A. (2020). Effects of *Spirulina platensis* on insulin secretion, dipeptidyl peptidase IV activity and both carbohydrate digestion and absorption indicate potential as an adjunctive therapy for diabetes. *British Journal of Nutrition* 124(10): 1021-1034

Hannan, J. M. A., Ansari, P., Haque, A., Sanju, A., Huzaifa, A., Rahman, A., Ghosh, A., Azam, S. (2019). *Nigella sativa* stimulates insulin secretion from isolated rat islets and inhibits the digestion and absorption of $(CH_2O)_n$ in the gut. *Bioscience Reports* 39:(8) BSR20190723

Hannan, J. M. A., Marenah, L., Ali, L., Rokeya, B., Flatt, P. R., Abdel-Wahab, Y. H. A. (2006). *Ocimum sanctum* leaf extracts stimulate insulin secretion from perfused pancreas, isolated islets and clonal pancreatic β-cells. *Journal of Endocrinology* 189(1): 127-136

Hayat, U., Jilani, M. I., Rehman, R., Nadeem, F. (2015). A review on *Eucalyptus globulus*: a new perspective in therapeutics. *Int. J. Chem. Biochem. Sci* 8: 85-91

He, K., Song, S., Zou, Z., Feng, M., Wang, D., Wang, Y., Li, X., Ye, X. (2016). The hypoglycemic and synergistic effect of Loganin, morroniside, and ursolic acid isolated from the fruits of *Cornus officinalis*. *Phytotherapy Research* 30(2): 283-291

Ikarashi, N., Toda, T., Okaniwa, T., Ito, K., Ochiai, W., Sugiyama, K. (2011). Anti-obesity and anti-diabetic effects of acacia polyphenol in obese diabetic KKAy mice fed high-fat diet. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2011: 952031

Imam, M. Z., Akter, S. (2011). *Musa paradisiaca* L. and *Musa sapientum* L.: A phytochemical and pharmacological review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01(05), 14-20

Iyare, G. I., Omorodion, N. T., Erameh, T. O., Achukwu, P. U., Ogochukwu, A. G. (2017). The effects of *Anacardium occidentale* leave extract on histology of selected organs of Wistar rats. *MOJ Biology and Medicine* 2(2): 216-221

Jadhav, V. M., Thorat, R. M., Kadam, V. J., Sathe, N. S. (2009). Traditional medicinal uses of *Hibiscus rosa-sinensis. J. Pharm. Res* 2(8): 1220-1222

Jagtap, U. B., & Bapat, V. A. (2010). Artocarpus: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology* 129(2): 142-166

Jokar, A., Masoomi, F., Sadeghpour, O., Nassiri-Toosi, M., Hamedi, S. (2016). Potential therapeutic applications for *Terminalia chebul*a in Iranian traditional medicine. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 36(2): 250-254

Joshi, R. K. (2014). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Ocimum basilicum* L. (sweet basil) from Western Ghats of North West Karnataka, India. *Ancient Science of Life* 33(3): 151

Kadima, J. N., Kasali, F. M., Bavhure, B., Mahano, A. O., Bwironde, F. M. (2016). Comparative antidiabetic potential and survival function of *Harungana madagascariensis*, *Physalis peruviana*, *Solanum americanum* and *Tithonia diversifolia* extracts on alloxan-induced diabetes in guinea-pigs. *Int J Pharm Pharm Res* 5(3): 196-206

Kanetkar, P., Singhal, R., Kamat, M. (2007). *Gymnema sylvestre*: a memoir. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 41(2): 77-81

Karra, G., Nadenla, R., Kiran, R. S., Srilatha, K., Mamatha, P., Rao, V. U. (2013). An overview on *Arachis hypogaea* plant. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 4(12): 4508-4518

Kasali, F. M., Kadima, J. N., Peter, E. L., Mtewa, A. G., Ajayi, C. O., Tusiimire, J., Tolo, C. U., Ogwang, P. E., Weisheit, A., Agaba, A. G. (2021). Antidiabetic medicinal plants used in Democratic Republic of Congo: A critical review of

ethnopharmacology and bioactivity data. *Frontiers in Pharmacology* 12: 757090.

Khan, F., Sarker, M. M. R., Ming, L. C., Mohamed, I. N., Zhao, C., Sheikh, B. Y., Tsong, H. F., Rashid, M. A. (2019). Comprehensive review on phytochemicals, pharmacological and clinical potentials of *Gymnema sylvestre*. *Frontiers in Pharmacology* 10: 1223

Khan, Y., Panchal, S., Vyas, N., Butani, A., Kumar, V. (2007). *Olea europaea*: A phyto-pharmacological review. *Pharmacognosy Reviews* 1(1): 114-118

Kianian, F., Marefati, N., Boskabady, M., Ghasemi, S. Z., Boskabady, M. H. (2021). Pharmacological Properties of *Allium cepa*, preclinical and clinical evidences; A review. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 20(2): 107

Kim, J.S. (2014). Seeds of *Cornus officinalis* and Diabetic Cataracts. In Handbook of Nutrition, Diet and the Eye, 1st edn., Preedy, V.R. (Ed.). Academic Press: Cambridge, MA, USA

Kim, K., Kim, H., Kwon, J., Lee, S., Kong, H., Im, S. A., Lee, Y. H., Lee, Y. R., Oh, S. T., Jo, T. H, Park, Y. I., Lee, C. K., Kim, K. (2009). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of processed *Aloe vera* gel in a mouse model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Phytomedicine* 16(9): 856-863

Kirimuhuzya, C., Waako, P., Joloba, M., Odyek, O. (2009). The anti-mycobacterial activity of *Lantana camara* a plant traditionally used to treat symptoms of tuberculosis in South-western Uganda. *African Health Sciences* 9(1): 40-45

Klimek-Szczykutowicz, M., Szopa, A., Ekiert, H. (2020). *Citrus limon* (Lemon) phenomenon—a review of the chemistry, pharmacological properties, applications in the modern pharmaceutical, food, and cosmetics industries, and biotechnological studies. *Plants* 9(1): 119

Kuete, V. (2014). Physical, hematological, and histopathological signs of toxicity induced by African medicinal plants. In Toxicological Survey of African Medicinal Plants; Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands

Kumar, G. P. S., Arulselvan, P., Kumar, D. S., Subramanian, S. P. (2006). Anti-diabetic activity of fruits of *Terminalia chebula* on streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Health Science* 52(3): 283-291

Kumar, K. S., Bhowmik, D., Chiranjib, B., Tiwari, P. (2010). *Allium cepa*: A traditional medicinal herb and its health benefits. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 2(1): 283-291

Kumar, R., Anjum, N., Tripathi, Y. C. (2015). Phytochemistry and pharmacology of *Santalum album* L.: A review. *World Journal of Pharmaceutical Research* 4(10): 1842-1876

Kumar, S., Malhotra, R., Kumar, D. (2010*). Euphorbia hirta*: Its chemistry, traditional and medicinal uses, and pharmacological activities. *Pharmacognosy Reviews* 4(7): 58

Kumar, V., Thakur, A. K., Barothia, N. D., Chatterjee, S. S. (2011). Therapeutic potentials of *Brassica juncea*: An overview. *CellMed*, 1(1): 2.1-2.6

Kumar, V., Van Staden, J. (2016). A review of *Swertia chirayita* (Gentianaceae) as a traditional medicinal plant. *Frontiers in Pharmacology* 6: 308

Kumari, D. J., Babitha, B., Jaffar, S., Prasad, M. G., Ibrahim, M. D., Khan, M. S. (2011). Potential health benefits of *Spirulina platensis*. *Int. J. Adv. Pharm. Sci* 2: 417-422

Kuru, P. (2014). *Tamarindus indica* and its health related effects. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 4(9): 676-681

Lee, D. H., Han, J. M., Yang, W. M. (2015). The effects of *Atractylodes japonica* Koidz. on type 2 diabetic rats. *The Journal of Korean Medicine* 36(1): 75-85

Lee, K. J., Baek, D. Y., Lee, G. A., Cho, G. T., So, Y. S., Lee, J. R., Ma, K. H., Chung, J. W., Hyun, D. Y. (2020). Phytochemicals and antioxidant activity of Korean black soybean (*Glycine max* L.) landraces. *Antioxidants* 9(3): 213

Madgulkar, A.R., Rao, M.R., Warrier, D. (2015). Characterization of Psyllium (*Plantago ovata*) Polysaccharide and Its Uses. In Polysaccharides, Ramawat, K., Mérillon, J.M. (Eds.). Springer: New York, NY, USA

Mahmoud, M. H., Taha, M. M., Shahy, E. M. (2016). Germination of *Glycine max* seeds potentiates its antidiabetic effect in streptozotocin induced diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 8(10): 1429-1437

Mahomoodally, M. F., Jugreet, S., Sinan, K. I., Zengin, G., Ak, G., Ceylan, R., Jekő, J., Cziáky, Z., Angelini, P., Angeles Flores, G., Venanzoni, R., Di Simone, S. C., Menghini, L., Orlando, G., Ferrante, C., Etienne, O. K., Tacchini, M. (2021). Pharmacological potential and chemical characterization of *Bridelia ferruginea* benth.—A native tropical african medicinal plant. *Antibiotics* 10(2): 223

Manukumar, H. M., Shiva Kumar, J., Chandrasekhar, B., Raghava, S., Umesha, S. (2017). Evidences for diabetes and insulin mimetic activity of medicinal plants: present status and future prospects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57(12): 2712-2729

Maroyi, A. (2018). *Albizia adianthifolia*: Botany, medicinal uses, phytochemistry, and pharmacological properties. *The Scientific World Journal* 2018: 7463584.

Maroyi, A. (2017). *Euclea undulata* Thunb.: Review of its botany, ethnomedicinal uses, phytochemistry and biological activities. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 10(11): 1030-1036

Mbaveng, A.T. (2017) *Allium sativum*. In Medicinal Spices and Vegetables from Africa, 1st edn., Kuete, V. (Ed.). Academic Press: Cambridge, MA, USA

Ming, L.C. (1999). *Ageratum conyzoides*: A tropical source of medicinal and agricultural products. In Perspectives on New Crops and New Uses, Janick, J. (Ed.). ASHS Press: Alexandria, VA, USA

Mishra, G., Singh, P., Verma, R., Kumar, S., Srivastav, S., Jha, K. K., Khosa, R. L. (2011). Traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties of *Moringa oleifera* plant: An overview. *Der Pharmacia Lettre* 3(2): 141-164

Mohammed, A., Gbonjubola, V. A., Koorbanally, N. A., Islam, M. S. (2017). Inhibition of key enzymes linked to type 2 diabetes by compounds isolated from *Aframomum melegueta* fruit. *Pharmaceutical Biology* 55(1): 1010-1016

Muhoya, F. K., Kadima, J. N., Ranarivelo, N., Frédérich, M., Hubert, P., Marini Djang'eing'a, R. (2017). Preliminary phytochemical content and antidiabetic potential investigations of *Panda oleosa* (Pierre) used in Kisangani Areas. *American Journal of Analytical Chemistry* 8(9): 564-581

Murthy, S. S. N., Felicia, C. (2015). antidiabetic activity of *Musa sapientum* fruit peel extract on streptozotocin induced diabetic rats. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 6(1): 537-543

Nyaga, S. N., Mathiu, P. M., Onyango, C. M., Areba, G. O. (2019). Antidiabetic Properties of *Solanum villosum* and *Solanum nigrum* Var. sarrachoides in a Streptozotocin-induced Diabetic Mice Model. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol* 8: 2396–2402

Olajide, O. A., Aderogba, M. A., Okorji, U. P., Fiebich, B. L. (2012). *Bridelia ferruginea* produces antineuroinflammatory activity through inhibition of nuclear factor-kappa B and p38 MAPK signalling. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012: 546873

Olatunji, L. A., Okwusidi, J. I., Soladoye, A. O. (2005). Antidiabetic effect of *Anacardium occidentale*. Stem-bark in fructose-diabetic rats. *Pharmaceutical Biology* 43(7): 589-593

Ota, A., Ulrih, N. P. (2017). An overview of herbal products and secondary metabolites used for management of type two diabetes. *Frontiers in Pharmacology* 8: 436

Oyeyemi, I. T., Akinlabi, A. A., Adewumi, A., Aleshinloye, A. O., Oyeyemi, O. T. (2018). *Vernonia amygdalina*: A folkloric herb with anthelminthic properties. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences* 7(1): 43-49

Paswan, S. K., Gautam, A., Verma, P., Rao, C. V., Sidhu, O. P., Singh, A. P., Srivastava, S. (2017). The Indian Magical Herb 'Sanjeevni'(*Selaginella bryopteris* L.)-A Promising Anti-inflammatory Phytomedicine for the Treatment of Patients with Inflammatory Skin Diseases. *Journal of Pharmacopuncture* 20(2): 93-99

Patel, J. K., Sharma, M. K. (2019). Origin, Bioactivities and Therapeutic Uses Of *Arachis hypogaea* (Peanut/Fabaceae). *Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology* 20(23-24): 1172-1179

Patel, P. A., Parikh, M. P., Johari, S., Gandhi, T. R. (2015). Antihyperglycemic activity of *Albizzia lebbeck* bark extract in streptozotocin-nicotinamide induced type II diabetes mellitus rats. *Ayu* 36(3): 335

Patel, R., Gautam, P. (2014). Medicinal potency of *Ficus benghalensis*: A review. *Int. J. Med. Chem. Anal* 4: 53-58

Qadir, N. M., Ali, K. A., Qader, S. W. (2016). Antidiabetic effect of oleuropein from O*lea europaea* leaf against alloxan induced type 1 diabetic in rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology* 59: 347-350

Rahimi-Madiseh, M., Lorigoini, Z., Zamani-Gharaghoshi, H., Rafieian-Kopaei, M. (2017). *Berberis vulgaris*: specifications and traditional uses. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 20(5): 569

Rahman, M. S., Mujahid, M. D., Siddiqui, M. A., Rahman, M. A., Arif, M., Eram, S., Khan, A., Azeemuddin, M. D. (2018). Ethnobotanical uses, phytochemistry and pharmacological activities of *Pterocarpus marsupium*: A review. *Pharmacognosy Journal* 10(6): s1-s8

Rajvaidhya, S., Nagori, B. P., Singh, G. K., Dubey, B. K., Desai, P., Jain, S. (2012). A review on *Acacia arabica*-an Indian medicinal plant. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 3(7): 1995-2005

Reyad-ul-Ferdous, M., Ahmmed, A., Kamal, M. A. H. M., Ansari, P., Shahjahan, D. S., Akter, F., Sakib, M. H. (2015). Herbal remedies as Alternative to Antidiabetic and Plants are Available in Bangladesh: A comprehensive. *World J. Pharm. Res* 4: 2382-2389

Rivera-Mondragón, A., Ortíz, O. O., Bijttebier, S., Vlietinck, A., Apers, S., Pieters, L., Caballero-George, C. (2017). Selection of chemical markers for the quality control of medicinal plants of the genus *Cecropia*. *Pharmaceutical Biology* 55(1): 1500-1512

Saba, I., Iqbal, M. J., Iqbal, M. (2013). Bioactivity of *Eucalyptus citriodora* leaves essential oil. *Journal Agrochimica* 57(2): 128

Sabitha, V., Ramachandran, S., Naveen, K. R., Panneerselvam, K. (2011). Antidiabetic and antihyperlipidemic potential of *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 3(3): 397

Saha, S., Ghosh, S. (2012). *Tinospora cordifolia*: One plant, many roles. *Ancient Science of Life* 31(4): 151-159

Saleem, Z. M., Ahmed, S., Hasan, M. M. (2016). *Phaseolus vulgaris* Linn.: Botany, Medicinal Uses, Phytochemistry And Pharmacology. *World Journal of Pharmaceutical Research 5*(11): 1611-1616

Sankeshi, V., Kumar, P. A., Naik, R. R., Sridhar, G., Kumar, M. P., Gopal, V. H., Raju, T. N. (2013). Inhibition of aldose reductase by *Aegle marmelos* and its protective role in diabetic cataract. *Journal of Ethnopharmacology* 149(1): 215-221

Sen, S., Chakraborty, R. (2010). Pharmacognostic and anti-hyperglycemic evaluation of *Lantana camara* (L.) var. aculeate leaves in alloxan-induced hyperglycemic rats. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* 1: 247–252

Sharma, M., Fernandes, J., Ahirwar, D., Jain, R. (2008). Hypoglycemic and hypolipidimic activity of alcoholic extract of *Citrus aurantium* in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacologyonline* 3: 161-171

Singh, R., Arif, T., Khan, I., Sharma, P. (2014). Phytochemicals in antidiabetic drug discovery. *J Biomed Ther Sci* 1: 1-33

Singh, S., Bhagwati, D. (2016). *Cyamopsis tetragonoloba* (L). Taub.: A phyto-pharmacological review. *Human Journals* 7(4): 166-174

Solikhah, T. I., Setiawan, B., Ismukada, D. R. (2020). Antidiabetic activity of papaya leaf extract (*Carica papaya* L.) isolated with maceration method in alloxan-induces diabetic mice. *Systematic Reviews in Pharmacy* 11(9): 774-778

Street, R. A., Sidana, J., Prinsloo, G. (2013). *Cichorium intybus*: Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013: 579319

Sunil, M. A., Sunitha, V. S., Radhakrishnan, E. K., Jyothis, M. (2019). Immunomodulatory activities of *Acacia catechu*, a traditional thirst quencher of South India. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* 10(3): 185-191

Suryawanshi, J. A. S. (2011). An overview of *Citrus aurantium* used in treatment of various diseases. *African Journal of Plant Science* 5(7): 390-395

Suthar, M., Rathore, G. S., Pareek, A. (2009). Antioxidant and antidiabetic activity of *Helicteres isora* (L.) fruits. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 71(6): 695

Tang, D., Liu, L., Ajiakber, D., Ye, J., Xu, J., Xin, X., Aisa, H. A. (2018). Anti-diabetic effect of *Punica granatum* flower polyphenols extract in type 2 diabetic rats: activation of Akt/GSK-3β and inhibition of IRE1α-XBP1 pathways. *Frontiers in Endocrinology* 9: 586

Varghese, G. K., Bose, L. V., Habtemariam, S. (2013). Antidiabetic components of *Cassia alata* leaves: Identification through α-glucosidase inhibition studies. *Pharmaceutical Biology* 51(3): 345-349

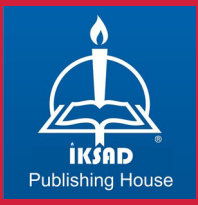
Verma, S. C., Vashishth, E., Singh, R., Kumari, A., Meena, A. K., Pant, P., Bhuyan, G., Padhi, M. M. (2013). A review on parts of *Albizia lebbeck* (L.) Benth. used as ayurvedic drugs. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 6(11): 1307-1313

Wang, J., Su, B., Jiang, H., Cui, N., Yu, Z., Yang, Y., Sun, Y. (2020). Traditional uses, phytochemistry and pharmacological activities of the genus *Cinnamomum* (Lauraceae): A review. *Fitoterapia* 146: 104675

Xiang, Y. Z., Shang, H. C., Gao, X. M., Zhang, B. L. (2008). A comparison of the ancient use of ginseng in traditional Chinese medicine with modern pharmacological experiments and clinical trials. *Phytotherapy Research* 22(7): 851-858

Yaman, T., Doğan, A. (2016). Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda meşe palamudu (*Quercus branti* lindl.) ekstraktların karaciğer ve pankreası koruyucu etkileri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* (1): 7-15

Zhang, W. J., Zhao, Z. Y., Chang, L. K., Cao, Y., Wang, S., Kang, C. Z., Wang, H. Y., Zhou, L., Huang, L. Q., Guo, L. P. (2021). *Atractylodis rhizoma*: A review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology and quality control. *Journal of Ethnopharmacology* 266: 113415



ISBN: 978-625-6955-28-8