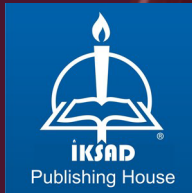
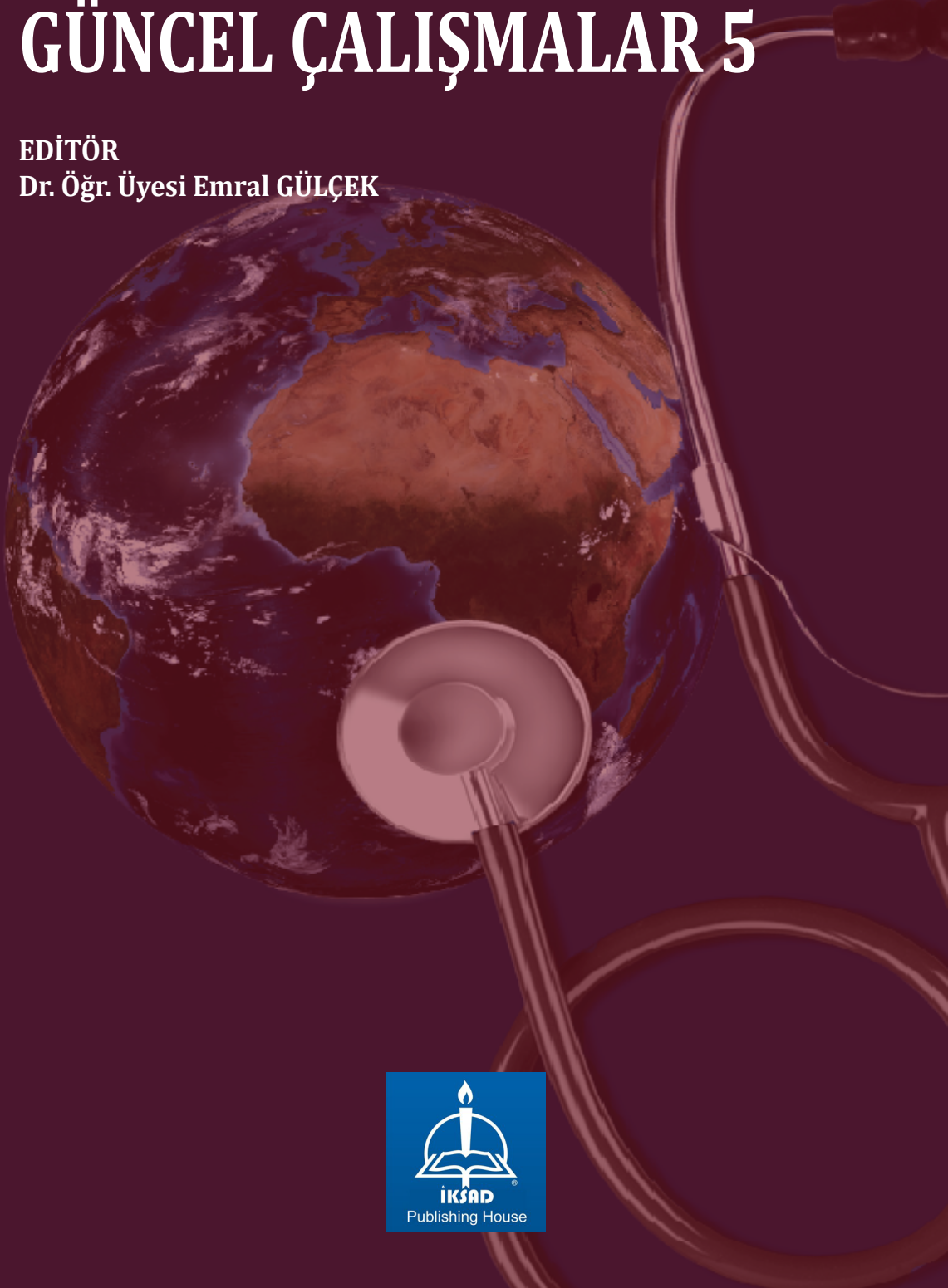


# TEMEL TIP BİLİMLERİNDE GÜNCEL ÇALIŞMALAR 5

EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi Emral GÜLÇEK



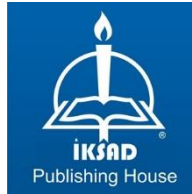
## TEMEL TIP BİLİMLERİNDE GÜNCEL ÇALIŞMALAR 5

### EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi Emral GÜLÇEK

### YAZARLAR

Prof. Dr. Mehmet ÇİFTÇİ  
Prof. Dr. Tuğba KÖK TAŞ  
Doç. Dr. Zülal ÖNER  
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Nur YILMAZ  
Dr. Öğr. Üyesi Büşra BEŞER  
Dr. Öğr. Üyesi Emral GÜLÇEK  
Dr. Öğr. Üyesi İrem KARAGÖZOĞLU  
Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye BİTGEN  
Dr. Öğr. Üyesi Sümeyye ALTIPARMAK  
Dr. Öğr. Üyesi Dt. Seçil ÖZKAN ATA  
Öğr. Gör. Gülsüm ASILKAN KALDIK  
Öğr. Gör. Dr. Havva AYBEK  
Öğr. Gör. Nilüfer Sena AYDOĞDU  
Dr. Begümhan TURGUT  
Dr. Revşa Evin CANPOLAT ERKAN  
Arş. Gör. Merve Nur BERBER  
Arş. Gör. Halide TEMELCİ  
Eren Kaan İPEK



Copyright © 2023 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 – 2023©

**ISBN: 978-625-6404-93-9**  
Cover Design: İbrahim KAYA  
March / 2023  
Ankara / Turkey  
Size = 16x24 cm

## **İÇİNDEKİLER**

### **ÖNSÖZ**

*Dr. Öğr. Üyesi Emral GÜLÇEK ..... 1*

### **BÖLÜM 1**

#### **YETİŞKİN VE YAŞLI BAKIMI: GÜNCEL BİR BAKIŞ**

*Dr. Öğr. Üyesi Emral GÜLÇEK ..... 3*

### **BÖLÜM 2**

#### **HEMŞİRELİK POLİTİKALARI & HEMŞİRELİK UYGULAMALARINDA KÜLTÜREL FARKLILIKLAR VE İLETİŞİM: BİR MAKRO BAKIŞ**

*Dr. Öğr. Üyesi Emral GÜLÇEK ..... 17*

### **BÖLÜM 3**

#### **İMLANT ÜSTÜ PROTEZLERDE PLANLANMA, ESTETİK ve KOMPLİKASYONLAR**

*Dr. Öğr. Üyesi Dt. Seçil ÖZKAN ATA..... 29*

### **BÖLÜM 4**

#### **İMLANT DESTEKLİ PROTEZLERDE DİJİTAL VE GELENEKSEL İŞ AKIŞI**

*Dr. Öğr. Üyesi İrem KARAGÖZOĞLU ..... 43*

### **BÖLÜM 5**

#### **KONJENİTAL DENTAL ANOMALİLER VE ORTODONTİK TEDAVİLERİ**

*Dr. Öğr. Üyesi Büşra BEŞER , Arş. Gör. Merve Nur BERBER ..... 57*

### **BÖLÜM 6**

#### **OTOFAJİNİN HÜCRE YAŞLANMASINDAKİ ROLÜ**

*Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye BİTGEN, Eren Kaan İPEK ..... 87*

### **BÖLÜM 7**

#### **ACE2 ENZİMİ VE COVID19 İLE BAĞLANTISI**

*Öğr. Gör. Dr. Havva AYBEK , Öğr. Gör. Gülsüm ASILKAN KALDIK ,  
Prof. Dr. Mehmet ÇİFTÇİ..... 103*

## **BÖLÜM 8**

### **LENFATİK SİSTEM (SYSTEMA LYMPHOIDEUM) ANATOMİSİ**

*Arş. Gör. Halide TEMELCİ , Doç. Dr. Zülal ÖNER.....121*

## **BÖLÜM 9**

### **PROBİYOTİKLERDEN PARAPROBİYOTİK VE POSTBİYOTİKLERE**

*Nilüfer Sena AYDOĞDU , Prof. Dr. Tuğba KÖK TAŞ.....141*

## **BÖLÜM 10**

### **DOĞAL AFETLERİN KADINLARIN SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

*Ayşe Nur YILMAZ, Sümeyye ALTIPARMAK .....181*

## **BÖLÜM 11**

### **APİTERAPİNİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ**

*Dr. Revşa Evin CANPOLAT ERKAN.....197*

## **BÖLÜM 12**

### **BİYOSENSÖR TEKNOLOJİSİNDEKİ GELİŞMELER**

*Dr. Begümhan TURGUT.....219*

## ÖNSÖZ

Sağlık kuruluşu ile iletişime geçmek için kişiler hangi işaretleri aramalıdır? Evde kimlere bakılmalı? Size COVID-19 bulaştıysa ve COVID-19'lu birinin bakıcısıysanız ve ona evde bakıyorsanız, herkesi nasıl güvende tutarsınız? Beraberinde, estetik planlamanın tıpta alan bulduğu güncel uygulamalar, konjenital anomaliler, anatomik bazı güncel notlar konularında da çalışmalar içeren bu kitap, protetik diş tedavisi, ortodonti, biyomedikal mühendisliği, biyokimya bilimi/genomik, patoloji, tıbbi bilişim, acil tıp/yoğun bakım, epidemiyoloji, immünoloji, ilaç ve diğer disiplinler arası dahil olmak üzere laboratuvar, klinik ve halk sağlığı araştırmalarının geniş alanlarındaki orijinal ve gözlemsel araştırmaları ve tıbbi yaklaşımları içerir.

Dr. Öğr. Üyesi Emral GÜLÇEK



## **BÖLÜM 1**

### **YETİŞKİN VE YAŞLI BAKIMI: GÜNCEL BİR BAKIŞ**

Dr. Öğr. Üyesi Emral GÜLÇEK<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Siirt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Siirt  
E-mail: canan\_gulcek@hotmail.com  
orcid no:0000-0003-1512-2310





## 1. GİRİŞ

Bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi ve kontrolü, bu hastalıklarla ilişkili sosyoekonomik sonuçlar nedeniyle, yirmi birinci yüzyıl için sağlanması gereken kritik bir zorunluluktur. Tütün, her yıl 7,2 milyondan fazla ölümden sorumludur. Aşırı tuz/sodyum alımı ise yılda 4,1 milyon ölümlle ilişkilendirilmiştir. Yetişkin sağlığı; eğitim başarısı, gelir ve meslek gibi sosyoekonomik faktörlerden önemli ölçüde etkilenir. Erken dönem yaşamı; nörolojik, duygusal, sosyal ve fiziksel gelişimin ve kişinin yaşamı boyunca sağlığın kritik bir aşaması olarak kabul edilir. Diyet, inflamasyonun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar ve kronik hastalıkların gelişimi ile yakından ilişkilidir. Fiziksel aktivite, fiziksel sağlık yararlarına ek olarak zihinsel sağlığı iyileştirmenin bir yolu olarak giderek daha fazla kabul görmektedir.

Dünya, yaşlanan nüfusta hızlı bir artış yaşamaktadır. Sonuç olarak bu durum, yaşlı bakımı yapan çalışan sayısını artıracak ve bu aile bireylerinin bakımının azalmasıyla hızlanacaktır. Yaşlı hemşireliği alanı; sağlığın geliştirilmesi, hastalıkların önlenmesi, araştırma, sağlık politikası inşasına katılım, hasta ve sağlık sistemlerinin yönetimi, hasta, engelli ve ölmekte olan kişilerin eğitimi ve bakımını içerir. Değişen küresel nüfusun ihtiyaçlarını karşılamak için dünya çapında sağlık sistemleri dönüşüm içindedir. Yaşlıların bakımı, profesyonel hemşireliğin önemli bir parçasıdır.

Bu derlemede, son on yıl süresince uluslararası dergilerde yayınlanmış yaşlılar ve yetişkin sağlığı hemşireliği ile ilgili bazı güncel bulgulara yer verilmiştir.

Kalp hastalığı, felç, kanser, diyabet ve kronik akciğer hastalığı, küresel olarak tüm ölümlerin %70'inden fazlasını oluşturan, bulaşıcı olmayan hastalıklar arasındadır. Düşük ve orta gelirli ülkeler, tüm bulaşıcı olmayan hastalık ölümlerinin dörtte üçünden fazlasını ve erken veya 70 yaşına gelmeden ölen 16 milyon insanın yüzde 82'sini kapsamaktadır. Bulaşıcı olmayan hastalıkların büyümesi çoğunlukla dört temel risk faktörü ile ilişkilidir: sigara kullanımı, fiziksel hareketsizlik, sorunlu alkol tüketimi ve kötü beslenme. Bulaşıcı olmayan hastalıkların yükselişi bireylere, ailelere ve topluluklara zarar vermekte ve sağlık sistemlerini yormaktadır. Bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi ve kontrolü, bu hastalıklarla ilişkili sosyoekonomik sonuçlar nedeniyle yirmi birinci yüzyıl için kritik bir zorunluluktur. Her yıl 15 milyondan fazla insan 30 ila 69 yaşları arasında bulaşıcı olmayan hastalıklardan ölmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, bulaşıcı olmayan hastalıklardan ölümlerin çoğunu veya yılda 17,9 milyon

insanı etkilemekte, bunu kanserler (9,3 milyon), solunum yolu hastalıkları (4,1 milyon) ve diyabet (1,5 milyon) izlemektedir. Bu hastalıklar, hızlı ve plansız kentleşmeyi, sağlıksız yaşam tarzlarının küreselleşmesini ve nüfusun yaşlanmasını içeren etmenler tarafından yönlendirilmektedir. Sağlıksız diyet tüketimi ve fiziksel aktivite eksikliği insanlarda yüksek tansiyon, yüksek kan şekeri, yüksek kan lipidleri ve obezite olarak ortaya çıkabilmektedir. Bunlar, erken ölümler açısından bulaşıcı olmayan hastalıkların başında gelen kardiyovasküler hastalığa yol açabilen metabolik risk faktörleri olarak adlandırılmaktadır (WHO, 2021).

Dünyamız, bakım modellerinin sürdürülebilirliğine meydan okuyan yaşlanan nüfusta hızlı bir artış yaşamaktadır (Ho, 2020). 2050 yılına kadar dünyada 65 yaş üstü 1,5 milyar insanın olacağı tahmin edilmektedir (Gallagher ve ark., 2016). Nesil orta yaşa ve ebeveynler yaşlılığa doğru ilerledikçe, yaşlılara bakan çalışan sayısı artacaktır (Duxbury ve ark., 2011). Bu nedenle yaşlılara karşı olumlu bir tutum önemlidir (Engström ve Fagerberg, 2011). Aile üyeleri tarafından yapılan informal bakımın azalması nedeniyle profesyonel geriatrik bakım önemi önemli ölçüde artacaktır (Nübling ve ark., 2010).

## 2. YETİŞKİN SAĞLIĞI

Yetişkinlerin sağlığı, eğitim başarısı, gelir ve meslek gibi sosyoekonomik faktörlerden güçlü bir şekilde etkilenir (Montez ve Brooks, 2021). Barınma, sağlığın sosyal bir faktörüdür ve insanlığın en temel hayatta kalma gereksinimlerinden biridir. Birçok araştırma, konut değişkenlerinin insanların sağlığı üzerinde bir etkisi olabileceğini öne sürmektedir ki bu çalışmalarda sağlık, büyük ölçüde yaşam alanı, konutun bölgesi ve konut fiyatı ile bağlantılı bulunmuştur. Ruh sağlığı ise, belirli bir bölgede yaşayan insan sayısı ve konut maliyetiyle bağlantılı bulunmuştur (Chen ve ark., 2021).

Erken yaşam, tüm hayvan türlerinde nörolojik, duygusal, sosyal ve fiziksel gelişimin kritik bir aşaması olarak kabul edilir ve kişinin yaşamı boyunca sağlığa uzun vadeli etkileri olabilir (Batty & Kivimaki, 2021). Çocukluk çağı travması, erken yetişkinlikte zayıf bilişle ilişkilendirilmiştir (Hawkins ve ark., 2021). Yetişkinlerin fiziksel, psikolojik ve sosyoekonomik refahı, sağlıkla ilgili düşük bir yaşam kalitesine işaret eden olumsuz çocukluk deneyimleriyle bağlantılıdır. Çocukken dokunulmak veya dokunmaya zorlanmak, zorla cinsel ilişki, yetişkin sağlığının daha kötü sonuçlanmasına sebep olmaktadır (Downing ve ark., 2021).

Alkol tüketimi genellikle artan hipertansiyon riski ile ilişkilidir. Alkollü içeceklerin artan tüketimi, artan kan basıncı seviyeleri ve erkeklerde hipertansiyon geliştirme şansının artmasıyla pozitif ilişkili bulunmuştur (Coelho ve ark., 2021).

İnsanlardaki çok sayıda kronik tıbbi bozukluk, kritik gelişim dönemlerinde çevresel uyaranların neden olduğu epigenetik değişikliklere bağlıdır. Bu süreçlerdeki en kritik risk faktörlerinden biri gelişimsel yetersiz beslenmedir (Vaiserman & Lushchak, 2021). Merkezi sinir sisteminin optimal işleyişi çok çeşitli besinlere bağlı olduğundan, diyet çeşitli süreçler yoluyla zihinsel hastalıklar üzerinde bir etkiye sahip olabilmektedir. Düşük antioksidan ve B vitaminleri tüketimi depresyonla ilişkilendirilmiştir. Bazı mikro besinlerin daha fazla alınması, depresyonun ortaya çıkışını ve şiddetini en aza indirmeye yardımcı olabilmektedir (Ferriani ve ark., 2022).

Diyet, inflamasyonun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar ve kronik hastalıkların gelişimi ile yakından ilişkilidir. İşlenmiş et, kırmızı et, şekerli alkolsüz içecekler ve soslu sandviçler iltihaplanmaya neden olur. Meyveler, kuruyemişler ve şarap iltihap önleyicidir. Enflamatuvar gıda indeksi, kilo alımı ve artan diyabet riski ile ilişkilidir (Riboldi ve ark., 2022). Kardiyovasküler hastalıklarda, vücut yağ dağılımının çeşitli sonuçları olduğu görülmektedir. Karın bölgesinde yağ varlığında bile, gövdeye kıyasla alt vücutta daha fazla yağ birikmesi, daha düşük kardiyovasküler hastalık riski ve ilişkili risk faktörleri ile ilişkili görünmektedir ve kadınlar erkeklere göre daha düşük risk göstermektedir (Oliveira ve ark. , 2022).

Fiziksel aktivite, fiziksel sağlık yararlarına ek olarak zihinsel sağlığı iyileştirmenin bir yolu olarak da giderek daha fazla kabul görmektedir. Düzenli olarak orta ila şiddetli fiziksel aktivite, gelişmiş zihinsel sağlık, daha düşük zihinsel hastalık riski ve daha iyi semptom yönetimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu avantajlara rağmen, çoğu insan orta ila şiddetli fiziksel aktivite için minimum tavsiyeleri karşılamamaktadır (Gierc ve ark., 2021). Küresel olarak ülkeler tarafından uygulamaya konulan politikalara ve eylem planlarına rağmen, aşırı kilo ve obezite, acil bir halk sağlığı sorunu olmaya ve bulaşıcı olmayan hastalıkların kritik itici güçlerinden biri olmaya ve dünya çapında sağlık, sosyal ve ekonomik yük oluşturmaya devam etmektedir (Chrissini & Panagiotakos, 2021).

Kronik böbrek hastalığı bir halk sağlığı sorunudur ve yüksek ölüm riski ile ilişkilidir. Fazla kilo ve obezite, kronik böbrek hastalığı için bağımsız risk faktörleri olarak bilinir (Moreira ve ark., 2021).

Gelişmekte olan ülkelerde, iş ortamı son yıllarda çarpıcı bir şekilde değişmiş ve birçok insan, daha önce fiziksel çaba gerektiren geçim kaynağı faaliyetlerinden fiziksel olmayan çalışma ortamlarına hızla geçmiştir. Hareketsiz ortamlarda çalışmak ise birçok gelişmekte olan ülkede giderek yaygınlaşan kronik hastalıklara yakalanma olasılığını artırmaktadır. Gelişmekte olan ekonomilerde başta hipertansiyon olmak üzere kronik hastalık riskini azaltmayı amaçlayan politikalar, işyerinin rolünü dikkate almalıdır (Konkor ve ark., 2021). Sağlık davranışlarını ve sonuçlarını etkileyen çok sayıda faktör vardır ve çevre giderek daha önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (Hobbs ve ark., 2022). Kanıtlar, doğanın toplum sağlığı üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu ve bunun da doğa temelli terapilere ilgiyi artırdığını göstermektedir (Wilkie & Davinson, 2021).

Yalnızlık, pratik ve bilişsel rahatsızlık veya kişinin yalnız olmaktan veya kendini yalnız olarak algılamasından rahatsızlık duyma olarak tanımlanır. Ayrılmış/boşanmış/dul/hiç evlenmemiş kadınların yalnızlık bildirme olasılıkları, ayrılmış/boşanmış/dul/hiç evlenmemiş erkeklere göre daha yüksektir. Ek olarak, emekli kadınların emekli erkeklere kıyasla yalnızlık bildirme olasılıkları daha yüksektir. Yaşlılık programları, dul/ayrı kalmış/boşanmış/hiç evlenmemiş, emekli, sosyal olarak aktif olmayan yaşlı yetişkinlere ve özellikle kadınlara odaklanmalıdır (Srivastava ve ark., 2021).

60 yaş üstü yayalar, yaya çarpmalarına veya düşmelerine karıştıklarında, 60 yaşın altındaki yayalara göre ciddi/ölümcül yaralanma riski daha yüksektir. 60 yaş üstü yayalar, 60 yaşın altındaki yayalara göre akciğer yaralanması, kafa içi yaralanma ve pelvis kırılması açısından daha yüksek risk altındadır (Rod ve ark., 2021).

### 3. YAŞLI BAKIMI

Yaşlı bakımı, yaşlanmayla ilgili biyolojik, psikolojik, sosyal ve kültürel teorilerin anlaşılmasıyla ve uygulanmasıyla ilişkili becerilere sahip sağlık çalışanları gerektirir. Yaşlı bakımına yönelik daha iyi bilgi, beceri ve olumlu tutuma sahip hemşirelere, daha iyi sağlık bakımı ve yaşlı nüfusun refahı için son derece ihtiyaç duyulmaktadır ve bu kritik derecede önemlidir (Muhsin ve ark., 2020). Yaşlılar evde bakılmayı tercih etmektedir (Kouta ve ark., 2015). Birçok Batı ülkesinde kurumsal bakımdan evde bakıma geçiş yaşanmaktadır. Evde bakılan hastaların hemşirelik girişimlerinin hangi gereksinimlerine sahip olduğu ve nasıl karşılandığı konusunda bilgilerimiz sınırlıdır. Çok hassas bir grup evde yaşayan hasta için ise, evde hemşirelik kaynakları, işlevsel durumu korumayı, semptom yükünü en aza indirmeyi ve

önlenebilir hastaneye yatışları önlemeyi amaçlamak için muhtemelen daha örnek ve proaktif bir şekilde kullanılmalıdır (Naess ve ark., 2017). .

Çoklu morbidite, çoklu eczane ve bilişsel bozukluk, uygun sağlık bakımı sağlanmadığında birçok yaşlı hastayı olumsuz sonuçlar riskiyle birlikte kırılgan bir durumda bırakır. Akut ve/veya karmaşık sağlık bakımı ihtiyaçları olan yaşlı kişilere adil ve dengeli sağlık hizmeti sunup sunamayacağımızı değerlendirmek için mevcut yeterlilik düzeyi hakkında bilgi gereklidir (Bing-Jonsson ve ark., 2016). Yaşlılara ilaç reçetelenmesi kapsamlıdır ve çoğu zaman uygunsuzdur. Ayrıca, kullanılan ilaç sayısı olumsuz ilaç reaksiyonları için en önemli risk faktörüdür (Olsson ve ark. 2010). Huzurevlerinde bu ajanların yaygın olarak kötüye kullanılması nedeniyle psikotropik ilaç kullanımı bir endişe kaynağı durumundadır (Bhattacharjee ve ark., 2010). Yaşlı huzurevinde yaşayanlar genellikle çok sayıda hastalığa sahiptir ve sıklıkla birden fazla ilaca ihtiyaç duyarlar; psikotrop ilaçların yüksek tüketimi özellikle endişe vericidir. Huzurevinde kalanların büyük çoğunluğu bunama hastasıdır ve bu hastalarda psikotrop ilaç kullanımı oldukça fazladır. Advers ilaç reaksiyonları ve potansiyel olarak ciddi ilaç-ilaç etkileşimleri riskinden kaçınmak için genellikle yalnızca kısa süreli reçeteler önerilir (Pasina ve ark., 2016). Huzurevlerinde kalan yaşlı hastalarda ağrı sık görülür. Ancak ağrı değerlendirmesi ve tedavisi yetersizdir. Huzurevindeki hastalarda ağrı yönetimi bilgisi ve profesyoneller arası işbirliği uygulaması, sağlık profesyonelleri için ağrı müfredatına dahil edilmelidir (Damsgard ve ark., 2018). Son yıllardaki bazı ilerlemelere rağmen, Avrupa huzurevinde yaşayanlarda ağrı tedavisi yetersiz kalmaya devam etmekte ve daha fazla iyileştirme gerektirmektedir (Lukas ve ark., 2013).

Halk sağlığı açısından düşmeler, yaşlılar için önemli morbidite ve aynı zamanda mortalite nedenidir. 65 yaş üstü yaşlıların yaklaşık 1/3'ü her yıl düşmekte, yaşlıların yarısı ise yılda en az bir kez düşmektedir (Jensen, 2002). Düşmeler yaşlılar için önemli bir sağlık sorunudur. Düşmelerden kaynaklanan doğrudan yaralanmaların yanı sıra, diğer uzun vadeli sonuçlar arasında engellilik, düşme korkusu ve insanların sağlığı ve yaşam kalitesi üzerinde ciddi etkileri olabilen bağımsızlık kaybı sayılabilir. Bu risk faktörleri, içsel ve dışsal faktörler olmak üzere iki ayrı gruba ayrılır. Daha yaygın olarak "düşme korkusu" olarak adlandırılan psikolojik faktörler, düşenlerde bağımsızlık kaybına neden olan günlük aktivitelerin önemli ölçüde azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Harkitasari, 2018). Düşme korkusu, yaşam kalitesini etkiler ve günlük yaşam aktivitelerine sınırlamalar getirir (Fadavi-Ghaffari ve ark., 2019).

Hemşireler farklı bakım düzeylerinde yaşlılarla temas halindedir. Bununla birlikte, gözlemler, yaşlı hastaların olumsuz sonuçlarına yol açan ilişkisel boşlukların olduğunu göstermektedir. Yaşlıların etkin bakımı, özel eğitim, geriatri koğuşunun sağlanması, stresi azaltmak ve kaliteli bakımı iyileştirmek için yeterli personel gerektirir. Yaşlı bakımında hemşirelik uygulamalarını iyileştirmek için kaliteli bakım konusunda sürekli eğitime ihtiyaç vardır (Oyetunde ve ark., 2013).

Kronik kalp yetmezliği, yaşlanan popülasyonda kritik bir hastalıktır. Hastanelerdeki geleneksel tedavi, yaşamın sonunda kronik kalp yetmezliği olan yaşlı hastaları tedavi edemez. Hastalar ve aileleri kaygı yaşamakta ve evde veya bakımevinde rahat bakıma ihtiyaç duymaktadır (Watanabe ve ark., 2018).

Diyabet, yaşlanan nüfusta önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Hemşire diyabetik yaşlıların bakımında onların yaşam kalitelerini hedefleyen bütüncül bir bakıma sahip olmalıdır (Lima ve ark. 2016).

İyi bir ağız sağlığı, yaşam kalitesinin önemli bir yönüdür. Bununla birlikte, bir dizi çalışma, bağımlı yaşlılar için ağız bakımının yetersiz olduğunu göstermiştir. Ağız bakımını iyileştirmek için mevcut yapılarla çalışma ve sorumlulukları ve temel süreçleri netleştirme fırsatları vardır. Ağız bakımı, hemşirelik çalışmalarına daha yüksek oranda dahil edilmeli ve hemşirelerin bilgilerinin artırılması gerekmektedir. Hemşirelik bakımında ağız bakımını uygulamak için her düzeyde faaliyetler ağı faydalıdır (Lindqvist ve ark., 2013).

## **KAYNAKÇA**

- Batty, G. D., & Kivimaki, M. (2021). Adverse childhood experiences and adult health: the need for stronger study designs to evaluate impact. *J Epidemiol Community Health*, 75(6), 485-488.
- Bhattacharjee, S., Karkare, S. U., Kamble, P., & Aparasu, R. R. (2010). Datapoints: Psychotropic drug utilization among elderly nursing home residents in the United States. *Psychiatric Services*, 61(7), 655-655.
- Bing-Jonsson, P. C., Hofoss, D., Kirkevold, M., Bjørk, I. T., & Foss, C. (2016). Sufficient competence in community elderly care? Results from a competence measurement of nursing staff. *BMC nursing*, 15(1), 1-11.
- Chrissini, M. K., & Panagiotakos, D. B. (2021). Health literacy as a determinant of childhood and adult obesity: a systematic review. *International journal of adolescent medicine and health*.
- Coelho, J. S., Martinez, O. G., Siqueira, J. H., Campos, G. C., Viana, M. C., Griep, R. H., ... & Molina, M. C. (2021). Alcoholic beverage consumption, changes in blood pressure, and incidence of hypertension in the Longitudinal Adult Health Study (ELSA-Brasil). *Nutrition*, 91, 111387.
- Damsgard, E., Solgård, H., Johannessen, K., Wennevold, K., Kvarstein, G., Pettersen, G., & Garcia, B. (2018). Understanding pain and pain management in elderly nursing home patients applying an interprofessional learning activity in health care students: a Norwegian pilot study. *Pain Management Nursing*, 19(5), 516-524.
- Downing, N. R., Akinlotan, M., & Thornhill, C. W. (2021). The impact of childhood sexual abuse and adverse childhood experiences on adult health related quality of life. *Child Abuse & Neglect*, 120, 105181.
- Duxbury, L., Higgins, C., & Smart, R. (2011). Elder care and the impact of caregiver strain on the health of employed caregivers. *Work*, 40(1), 29-40.
- Engström, G., & Fagerberg, I. (2011). Attitudes towards Older People among Swedish Health Care Students and Health Care Professionals Working in Elder Care. *Nursing Reports*, 1(1), 2-6.
- Fadavi-Ghaffari, M., Azad, A., Meimandi, M., Arani-Kashani, Z., & Ghorbanpoor, H. (2019). The psychometric properties of falls



- efficacy scale in the elderly Iranian residents of nursing homes. *Iranian Rehabilitation Journal*, 17(3), 197-206.
- Ferriani, L. O., Silva, D. A., Molina, M. D. C. B., Mill, J. G., Brunoni, A. R., da Fonseca, M. D. J. M., ... & Viana, M. C. (2022). Associations of depression and intake of antioxidants and vitamin B complex: Results of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Journal of Affective Disorders*, 297, 259-268.
- Gallagher, A., Näden, D., & Karterud, D. (2016). Robots in elder care: Some ethical questions. *Nursing Ethics*, 23(4):369-371. doi:10.1177/0969733016647297
- Gierc, M., Riazi, N. A., Fagan, M. J., Di Sebastiano, K. M., Kandola, M., Priebe, C. S., ... & Faulkner, G. (2021). Strange days: adult physical activity and mental health in the first two months of the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Public Health*, 9, 325.
- Harkitasari, S. (2018). Relationship between activities specific balance confidence (ABC) scale with age and falls on elderly in Wanasraya Nursing Home Denpasar. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 434, No. 1, p. 012319). IOP Publishing.
- Hawkins, M. A., Layman, H. M., Ganson, K. T., Tabler, J., Ciciolla, L., Tsotsoros, C. E., & Nagata, J. M. (2021). Adverse childhood events and cognitive function among young adults: Prospective results from the national longitudinal study of adolescent to adult health. *Child Abuse & Neglect*, 115, 105008.
- Ho, A. (2020). Are we ready for artificial intelligence health monitoring in elder care?. *BMC geriatrics*, 20(1), 1-7.
- Hobbs, M., Milfont, T. L., Marek, L., Yogeeswaran, K., & Sibley, C. G. (2022). The environment an adult resides within is associated with their health behaviours, mental and physical health outcomes: A nationwide geospatial study. *Social Science & Medicine*, 114801.
- Jensen, J., Lundin-Olsson, L., Nyberg, L., & Gustafson, Y. (2002). Falls among frail older people in residential care. *Scandinavian journal of public health*, 30(1), 54-61.
- Konkor, I., Dogoli, M. A., Kuuire, V., & Wilson, K. (2021). Examining the Relationship Between Occupational Physical Activity and Hypertension Status: Evidence from the Ghana WHO Study on Global Ageing and Adult Health. *Annals of Work Exposures and Health*, 65(9), 1050-1060.

- Kouta, C., Kaite, C. P., Papadopoulos, I., & Phellas, C. N. (2015). Evaluation of home care nursing for elderly people in Cyprus. *International Journal of Caring Sciences*, 8(2), 376-384.
- Lima, A. F., Moreira, A. C. A., Silva, M. J., Monteiro, P. A. A., & Teixeira, P. G. (2016). The perception of the elderly with diabetes on their disease and the nursing care. *Cienc. Cuid. Saúde*, 15(3), 522-529.
- Lindqvist, L., Seleskog, B., Wårdh, I., & Von Bültzingslöwen, I. (2013). Oral care perspectives of professionals in nursing homes for the elderly. *International journal of dental hygiene*, 11(4), 298-305.
- Lukas, A., Mayer, B., Fialová, D., Topinkova, E., Gindin, J., Onder, G., ... & Denkinger, M. D. (2013). Treatment of pain in European nursing homes: results from the Services and Health for Elderly in Long TERm Care (SHELTER) study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(11), 821-831.
- Montez, J. K., & Brooks, J. D. (2021). Educational attainment and adult health. In *Handbook of aging and the social sciences* (pp. 83-98). Academic Press.
- Moreira, A. D., Velasquez-Melendez, G., Ladeira, R. M., da Silva Junior, G. B., Fonseca, M. D. J., & Barreto, S. M. (2021). Association between Adiposity Indexes and Kidney Disease: Findings from the Longitudinal Study of Adult Health (Elsa-Brazil). *Journal of the American College of Nutrition*, 1-7.
- Muhsin, A. A., Munyogwa, M. J., Kibusi, S. M., & Seif, S. A. (2020). Poor level of knowledge on elderly care despite positive attitude among nursing students in Zanzibar Island: findings from a cross-sectional study. *BMC nursing*, 19(1), 1-8.
- Naess, G., Kirkevold, M., Hammer, W., Straand, J., & Wyller, T. B. (2017). Nursing care needs and services utilised by home-dwelling elderly with complex health problems: observational study. *BMC health services research*, 17(1), 1-10.
- Nübling, M., Vomstein, M., Schmidt, S. G., Gregersen, S., Dulon, M., & Nienhaus, A. (2010). Psychosocial work load and stress in the geriatric care. *BMC Public Health*, 10(1), 1-12.
- Oliveira, B. B. R. D., Coelho, C. G., Barreto, S. M., Giatti, L., & Araújo, L. F. (2022). Body fat distribution and its risk for cardiovascular events in 10 years: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cadernos de Saúde Pública*, 38.

- Olsson, J., Bergman, Å., Carlsten, A., Oké, T., Bernsten, C., Schmidt, I. K., & Fastbom, J. (2010). Quality of drug prescribing in elderly people in nursing homes and special care units for dementia. *Clinical drug investigation*, 30(5), 289-300.
- Oyetunde, M. O., Ojo, O. O., & Ojewale, L. Y. (2013). Nurses' attitude towards the care of the elderly: Implications for gerontological nursing training. *Journal of Nursing Education and Practice*, 3(7), 150.
- Pasina, L., Marengoni, A., Ghibelli, S., Suardi, F., Djade, C. D., Nobili, A., ... & Guerrini, G. (2016). A multicomponent intervention to optimize psychotropic drug prescription in elderly nursing home residents: an Italian multicenter, prospective, pilot study. *Drugs & aging*, 33(2), 143-149.
- Riboldi, B. P., Luft, V. C., Bracco, P. A., de Oliveira Cardoso, L., del Carmen Molina, M., Alvim, S., ... & Duncan, B. B. (2022). The inflammatory food index and its association with weight gain and incidence of diabetes: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*.
- Rod, J. E., Oviedo-Trespalacios, O., Senserrick, T., & King, M. (2021). Older adult pedestrian trauma: A systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment of injury health outcomes from an aggregate study sample of 1 million pedestrians. *Accident Analysis & Prevention*, 152, 105970.
- Srivastava, S., Ramanathan, M., Dhillon, P., Maurya, C., & Singh, S. K. (2021). Gender differentials in prevalence of loneliness among older adults in India: an analysis from who study on global AGEing and adult health. *Ageing International*, 46(4), 395-421.
- Vaiserman, A., & Lushchak, O. (2021). Prenatal famine exposure and adult health outcomes: an epigenetic link. *Environmental Epigenetics*, 7(1), dvab013.
- Watanabe, N., Morikawa, G., Kubota, K., Okazawa, K., Tanaka, C., & Horiuchi, M. (2018). A clinical pathway based on medical and nursing teamwork in drug management facilitates integrated community care for elderly patients with chronic heart failure. *Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 138(6), 797-806.

- WHO. (2021). Noncommunicable diseases. Fact sheets. [https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1)
- Wilkie, S., & Davinson, N. (2021). Prevalence and effectiveness of nature-based interventions to impact adult health-related behaviours and outcomes: A scoping review. *Landscape and Urban Planning*, 214, 104166.



## **BÖLÜM 2**

### **HEMŞİRELİK POLİTİKALARI & HEMŞİRELİK UYGULAMALARINDA KÜLTÜREL FARKLILIKLAR VE İLETİŞİM: BİR MAKRO BAKIŞ**

Dr. Öğr. Üyesi Emral GÜLÇEK<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Siirt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Siirt  
E-mail: canan\_gulcek@hotmail.com  
orcid no:0000-0003-1512-2310



## 1. GİRİŞ

Hemşirelerin sağlık uygulamalarına katılım düzeyi, sağlık sonuçları ve hasta deneyimi ile ayrılmaz şekilde ilişkilidir. İşine bağlılığı yüksek hemşireler, mesleklerine daha fazla yatırım yapan, işlerini enerjiyle yürüten, istihdam konusunda hevesli ve işverenlerine karşı güçlü bir bağ hissedenden hemşirelerdir. Bu özellikler, yüksek kalitede bakım ve olumlu hasta sonuçları ile bağlantılıdır. Hemşirelik mesleğinde ve başka alanlarda, tatmin olmuş, üretken bir personel geliştirmek için anahtar bir teknik olarak “katılım” yeni bir kavram değildir. Bununla birlikte, hemşire demografisi ve çalışma ortamı sürekli değiştiğinden, katılımı neyin oluşturduğunu ve onu neyin güçlendireceğini yeniden düşünmek büyük önem taşımaktadır. Hemşireler, hemşirelik işgücünde değişen demografik özellikler, hastane finansal stresi, hemşire tükenmişliği ve personel sıkıntısı gibi işgücü katılımına yönelik mevcut risklerle karşı karşıyadır.

Hemşirelik uygulamalarına özgü politikalar oluşturmak ve yürütmek çok önemli ve gereklidir. Hemşireler, bunu başarmak için politika oluşumuna katılmalıdır. Hastane temelli bakımdan toplum temelli bakıma geçiş nedeniyle, toplum hemşireliği uzmanlığı şu anda dünya çapında ilgi odağındadır. Küreselleşme nedeniyle hemşireler giderek daha çeşitli hastalarla karşı karşıya kalmaktadır. Hemşirelerin hastaları ve meslektaşları ile iyi iletişim kurabilecekleri dil becerilerini geliştirmeleri de gerekmektedir.

Bu makalede, hemşirelik politikaları ve hemşirelik uygulamalarında kültürel farklılıklar ve iletişim konularına bir makro bakış yapılmıştır.

Hemşirelik mesleği, sağlığın ve yetinin korunması, geliştirilmesi ve optimize edilmesi; hastalık ve yaralanmaların önlenmesi; iyileşmenin kolaylaştırılması; insanların tepkisinin teşhisi; tedavi yoluyla acıların hafifletilmesi; ve bireylerin, ailelerin, grupların ve toplulukların bakımında savunuculuk yapma rollerine sahiptir (American Nurses Association, 2021).

Kişisel deneyimler, bu deneyimleri yansıtmaya, anlamlandırma ve bu deneyimlerden öğrenme biçimleri, hemşireliğin toplum tarafından nasıl görüldüğü ve hemşireliğin politik olarak nasıl görüldüğü, bireyin hemşirelik bilgisine katkıda bulunur. Tüm bu bilgilere yanıt verme ve düzenleme şeklimiz, hemşirelik teorileri ve düşünme biçimleri geliştirmemize yardımcı olur (Conroy ve ark., 2021). Bakım kalitesinin artırılmasına katkı sağlamak için hemşirelik bakımının belirli bir teorik çerçeve içinde şekillendirilmesi gerekmektedir (Arabacı ve Taş, 2019).



## 2. HEMŞİRELİK POLİTİKALARI

Hemşirelik uygulamalarına özgü politikalar oluşturmak ve yürütmek çok önemlidir. Hemşireler, bunu başarmak için politika oluşumuna katılmalıdır. Bu katılım, hemşireliğin tüm bakım bağlamlarında ve demografisinde uygulamayı etkileyen özel disiplin katkılarına odaklanmalıdır (Ortiz, 2019). Hemşirelerin liderliği, bakımı hastanelerden toplumsal ortamlarına yönlendirmek ve sağlık hizmeti kalitesini artırmak için politika gündeminin ön saflarında yer almaktadır. Politika uygulamasına yönelik mevcut "yukarıdan aşağıya" yaklaşım, toplum hemşireleri arasında bağlılıktan ziyade direnç yaratır. Sonuç olarak, politika uygulamasına yönelik daha bütünleşik, aşağıdan yukarıya bir yaklaşım gereklidir (Haycock-Stuart & Kean, 2013). Toplum sağlığı ve sağlık iş gücündeki değişiklikleri karşılamak için birçok ülke toplumsal hemşirelik görevlerinde reform yapmaya çalışmaktadır. Toplum hemşirelerinin rolünü temelden değiştirmeyi amaçlayan politikaları uygulamaya çalışan herhangi bir ülkedeki politika yapıcılar, profesyonel rol kimliğini göz önünde bulundurmalı ve bu, politika oluşturma döngüsünün erken bir noktasında tanınmalıdır (Elliott ve ark., 2015).

Sağlık sektöründeki bütçe kesintileri ve hizmet kesintileri, ekonomik gerileme ve durgunluk dönemlerinde yaygın olarak görülür, bu da işten çıkarmalara ve işe alımların donmasına neden olur. Sağlık hizmetlerindeki en büyük profesyonel grup olan hemşireler, maliyet kesintilerine karşı özellikle savunmasızdır. Ekonomik gerilemeler, hemşirelik işgücü piyasasını istikrarsızlaştırır ve potansiyel olarak ciddi kıtlıklar gibi uzun vadeli olumsuz sonuçlara yol açar. Ekonomik gerilemeler, kamu kaynaklarını sağlayanların ve kurumların mevcut sağlık işgücünü finanse etme yeteneklerini sınırlar. Hemşireler, maaşlı sağlık personeli oldukları için kurumsal bütçe kesintilerine karşı özellikle savunmasızdır. Ekonomik gerilemeler hemşirelere olan talebi geçici olarak azaltırken aynı anda arzı artırarak hemşirelik kazançlarını ve ciro oranlarını etkileyebilir. Uzun vadede, bu etkiler hemşirelik işgücü piyasasını istikrarsızlaştırabilir. Ekonomik gerilemelerin ardından, piyasa kısa süre sonra durgunluk öncesi normlara dönecek ve ciddi arz-talep uyumsuzlukları ve kıtlıklarla sonuçlanacaktır. Daha küçük bir aktif işgücü, daha genç hemşireleri tutma sorunları, azalan hemşire arzı ve işgücünün geçici hale getirilmesi, hemşirelik işgücü piyasasındaki durgunluğun olası uzun vadeli yansımalarıdır. Politika yapıcılar, işgücü piyasası dinamikleri ve eğilimlerinin anlaşılması nedeniyle yanlış yönlendirilebilir ve bu da geri alınması zor ve pahalı olan

aceleci işgücü azaltma kararlarına yol açabilir. Ekonomik bir çöküşün ardından hemşireleri yeniden işe almanın giderleri, genellikle kısa vadeli maliyet düşüşlerini aşıyor. Etkili yönetim, hemşireleri yönetilebilir bir maliyetle tutmak için çekici ve istikrarlı çalışma ortamları yaratarak hemşirelik işgücünü desteklemelidir (Alameddine ve ark., 2012).

Sağlık kuruluşlarının her seviyesindeki hemşireler günlük öncelikleri tanımlar. Önceliklendirme, hastalar, hemşireler ve toplum için sonuçları olan sınırlı kamu kaynaklarının tahsis edilmesini içerir. Sağlık hizmetlerinde önceliklendirme uzun süredir siyasi gündemde olmasına rağmen, hemşirelikte önceliklendirme politika metinlerinden çıkarılmış görünmektedir. İhmal edilen hemşirelik bakımından kaçınmak ve sınırlı kaynakların adil dağılımını sağlamak için hemşirelik önceliklerini netleştirmek gerekir (Tnnessen ve ark., 2020).

### 3. İLETİŞİM

Güvenli ve etkili hemşirelik bakımının yanı sıra hastalarla kişilerarası ilişkilerin geliştirilmesi için iletişim esastır. Hemşirelikte kültürel olarak yetkin iletişime sahip olma ihtiyacının artması, sağlık hizmetlerinde küresel çapta ilişkilerin genişlemesiyle daha da kötüleşmektedir. Kültürlerarası ve kişilerarası iletişim teknikleri kullanılarak hemşirelik uygulaması daha güvenli ve daha verimli hale getirilebilir (Larsen ve ark., 2021). Pek çok sağlık çalışanı, kültürel varsayımların belirli sağlık ve hastalık söylemlerine ne kadar derinden nüfuz etmiş olduğunun farkında değildir. Bu, özellikle hastalara farklı sağlık davranışları konusunda tavsiyelerde bulunan hemşireler için çok önemlidir, çünkü hasta, sağlığına zararlı olabilecek davranışlarda bulunmaya devam edebilir (Goodman, 2019).

Hastane temelli bakımdan toplum temelli bakıma geçiş nedeniyle, toplum hemşireliği uzmanlığı şu anda dünya çapında ilgi odağındadır. Bireylere evde bakmak artık sadece önlem almaktan ibaret değil; aynı zamanda kritik derecede hasta olan veya yaşamlarının sonuna yaklaşan hastalara karmaşık bakım sağlamakla da ilgilidir (Dickson ve ark., 2018). Bir uzman, hemşirelik müdahalelerini standart bir dile çevirebildiğinde, çok sayıda avantaj sağlar. Avantajlardan biri, çeşitli uzmanlıklardan, coğrafi bölgelerden ve ülkelerden hemşirelerin terminolojileri ve kavramları anlayabilmesidir (Ziebarth, 2018).

Hemşirelerin hastaları ve meslektaşları ile iyi iletişim kurabilecekleri dil becerilerini geliştirmeleri gerekmektedir. Küreselleşme nedeniyle

hemşireler giderek daha çeşitli hastalarla karşı karşıya kalmaktadır (Garone & Van de Craen, 2017). Hemşirelikte, kendi kendine öğrenme önemlidir, çünkü hastalara yüksek kaliteli, uygun maliyetli bakım sağlamada gelişmiş klinik ve ahlaki yeterliliklerle sıkı bağlantılıdır. Bununla birlikte, bazı yeni mezun hemşirelerin etik olmayan davranışları, okullarda nasıl eğitildikleri ve hemşirelik müfredatında zorunlu kılınan pedagojilerle bağlantılıdır. Bireylere kaliteli ve uygun maliyetli hemşirelik bakımı sağlamada özerk olarak çalışabilen tutkulu hemşireler oluşturmak için pedagojik değişiklikler kaçınılmaz görünmektedir (Millanzi ve ark., 2021).

Uzun süreli bakım kurumlarında yatanların çoğu, bakım verenlere, özellikle sertifikalı hemşire asistanlarına temel istek ve ihtiyaçları ifade etmelerini zorlaştıran bilişsel iletişim güçlüklerinden muzdariptir (Page ve ark., 2019). Karakter, yetkinlik, yetenekler ve hastane politikalarına ve sosyal durumlara katılma yeteneği hemşire özelliklerinden bazılarında örneklerdir (Oh, 2019). Hemşirelik bakım kalitesini iyileştirmeye çalışırken, kişilerarası sorunlar ve karakter, ele alınması gereken çok önemli konulardır. Sonuç olarak, kişilerarası çatışmaları önlemek ve hemşirelerin karakterlerini geliştirmek için organize programlar tasarlanmalıdır (Yeom ve Seo, 2018).

Günümüze değin, toplum hemşireliği pozisyonları ve uygulama kapsamı, hizmetin odağına ve konumuna bağlıydı ki bu da rolün belirsiz bir şekilde tanımlanmasına yol açmıştır. Toplum hemşireliği uygulaması, uzmanlık bilgisi gerektirmesine rağmen, doğası gereği genellenerek tanımlanmıştır. Mesleki ve kişisel anlamda toplumun bir parçası olmak önemlidir (Harvey ve ark., 2019). Küresel olarak yaşlı yetişkinlerin sayısı artmaktadır. Bu durum sosyal izolasyon ve yalnızlık görülme sıklığını da artmaktadır. Sosyal izolasyon ve yalnızlık önemli fiziksel, zihinsel ve ruhsal etkilere sahip olabilir (Long, 2021). Çok yaşlı yetişkinler evlerinde yaşlanmayı tercih etmektedirler, ancak sosyodemografik, sağlık ve sosyoekonomik faktörler toplulukta kalma kararlarını etkileyebilir (Chyr ve ark., 2020).

#### 4. KÜLTÜREL YETERLİLİK

Klinik hemşireliğin en önemli dayanaklarından biri kültürel yeterliliklerdir (Sharifi ve ark., 2019). Hemşireler, günümüz toplumunda giderek artan bir şekilde çeşitli kültürlerden insanlara bakmaktadır. Hemşireler uygulamalarında kültürel yeterlilik kazanmalıdır çünkü kültürel açıdan duyarlı tedaviler hasta memnuniyetini artırabilir. Evde çevrimiçi uluslararasılaştırma etkinlikleri aracılığıyla diğer kültürlerdeki hemşirelik uygulamalarına maruz

bırakarak kültürel farkındalık oluşturmak, kültürel yeterlilik kazanmanın bir yoludur (Leung ve ark., 2020). Hemşireler, kültürel kökenlerinden etkilenen hasta ihtiyaçlarını anlayabilmelidir (Tosun ve ark., 2021). Sömürgecilik ve ırkçılık gibi siyasi, toplumsal, tarihsel ve ekonomik adaletsizliklerin bir sonucu olarak ırksal gruplar için sağlık eşitsizlikleri mevcuttur. Bunu ele almak için sağlık meslekleri, öğrencileri kültürel güvenliğe daha iyi katkıda bulunacak şekilde donatmak için çeşitli sağlık eğitimi pedagojileri uygulamıştır (Wilson ve ark., 2022).

Kültürel yeterlilik, etkili ve kültürel açıdan duyarlı sağlık hizmetleri sunmanın yanı sıra sağlık eşitsizliklerini ortadan kaldırmak, sağlık hizmetlerinde ırkçılıkla mücadele etmek ve hasta güvenliğini, memnuniyetini ve sağlık sonuçlarını artırmak için kritik öneme sahiptir. Lisans hemşirelik öğrencileri, eğitim ve öğretim yoluyla kültürel yeterlilik oluşturabilmelidir. Kültürel içeriğin hemşirelik müfredatına sistematik entegrasyonu için belirli kurallar ve standartlar tanımlanmalıdır (Anton-Solanas ve ark., 2021).

Ataerkil bir sosyal sistemde, hemşirelik gibi kadınların egemen olduğu bir meslek, klişe imajı ve olumsuz çağrışımları nedeniyle çoğunlukla yetkisiz bir grup olarak görülmektedir. Kültürel değerler kadın hemşireleri tercih etmektedir. Hemşirelik mesleğinin karşı karşıya olduğu sosyal ve kültürel zorluklarla ilgili bazı ana temalar hemşirelik mesleğinde kalmayı tercih etmeyen veya hemşireliği bir kariyer seçeneği olarak önermeyen hemşirelerin mesleki statülerini etkilemekte ve algılarını değiştirmektedir: 1) cinsiyete dayalı meslek, 2) medyanın uygunsuz tasvirleri, 3) evlilik anlaşmasıyla ilgili sorunlar (Abbas ve ark., 2020).

Hemşirelik profesyonellerinin kültürel yeterliliği ile hasta memnuniyeti ile hemşirelerin öz-etkililiği ve hastaların tedaviye uyumu arasında bir bağlantı vardır. Bu alanda eğitim hayati önem taşıırken, becerilerin öz değerlendirmesi de ele alınmalıdır (Vazquez-Sanchez ve ark., 2021). Çok kültürlü bir ülkede, farklı kültürel gruplar arasında sağlık eşitsizlikleri ortaya çıkar. Dil engelleri, düşük düzeyde sağlık okuryazarlığı ve bilişsel bozukluk, azınlık gruplarından yaşlı kişilerin sağlık hizmetlerini almasını ve kullanmasını zorlaştırmaktadır (Wang ve ark., 2018). Kültürel normlara ve aile inançlarına saygı duyan hemşire, karşılıklı olarak üzerinde anlaşmaya varılan ayarlamaların uygulanmasına yardımcı olabilir, bu da hemşirelik bakımının iyileştirilmesi ve bakıcının işinin baskısından kurtulma ile sonuçlanır (Couto ve ark., 2018). Sağlık eşitsizliklerinin nedenlerinin bireyin ötesine geçtiği ve köklerinin toplumsal kurumlara dayandığı

konusunda artık yaygın bir fikir birliği var. Mevcut kültürel yetkinlik teorileri ve kavramsal modeller ise öncelikle bireyle ilgilidir ve sağlığın sosyal ve yapısal belirleyicilerini ele almamaktadır (Drevdahl, 2018). Hemşireler, kuruluşlarının daha yüksek kültürel yeterliliğe doğru ilerleyebilmesi için uzman bir hemşirelik ekibi veya komitesi oluşturmanın yanı sıra bir izleme sistemi oluşturmada liderlik etmelidir (Chae & Park, 2019).

Kültürel duyarlılık, kültürel yeterliliğin geliştirilmesinde anahtar bir kavramdır. Kültürel olarak yetkin olmak ve kültürel olarak çeşitli popülasyonlara yetkin tedavi sağlamak için sağlık profesyonellerinin öncelikle kültürel duyarlılıklarını geliştirmeleri gerekir (Belinton ve ark., 2021).

## KAYNAKÇA

- Abbas, S., Zakar, R., & Fischer, F. (2020). Qualitative study of socio-cultural challenges in the nursing profession in Pakistan. *BMC nursing*, 19(1), 1-7.
- Alameddine, M., Baumann, A., Laporte, A., & Deber, R. (2012). A narrative review on the effect of economic downturns on the nursing labour market: implications for policy and planning. *Human Resources for Health*, 10(1), 1-7.
- American Nurses Association, (2021). <https://www.nursingworld.org/news/news-releases/2021/>
- Anton-Solanas, I., Huércanos-Esparza, I., Hamam-Alcober, N., Vanceulebroeck, V., Dehaes, S., Kalkan, I., ... & Tambo-Lizalde, E. (2021). Nursing lecturers' perception and experience of teaching cultural competence: a european qualitative study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1357.
- Arabacı, L. B., & Taş, G. (2019). Effect of Using Peplau's Interpersonal Relation Nursing Model in the care of a juvenile delinquent. *Journal of Psychiatric Nursing/Psikiyatri Hemsireleri Dernegi*, 10(3).
- Belintxon, M., Carvajal, A., Pumar-Méndez, M. J., Rayon-Valpuesta, E., Velasco, T. R., Belintxon, U., ... & Lopez-Dicastillo, O. (2021). A valid and reliable scale to assess cultural sensibility in nursing. *Nurse Education Today*, 106, 105001.
- Chae, D., & Park, Y. (2019). Organisational cultural competence needed to care for foreign patients: A focus on nursing management. *Journal of Nursing Management*, 27(1), 197-206.
- Chyr, L. C., Drabo, E. F., & Fabius, C. D. (2020). Patterns and predictors of transitions across residential care settings and nursing homes among community-dwelling older adults in the United States. *The Gerontologist*, 60(8), 1495-1503.
- Conroy, T., Feo, R., Alderman, J., & Kitson, A. (2021). Building nursing practice: The fundamentals of care framework. In Potter & Perry's *Fundamentals of Nursing: Australia and New Zealand 6th Edition* (pp. 19-33). Elsevier Australia.
- Couto, A. M. D., Caldas, C. P., & Castro, E. A. B. D. (2018). Family caregiver of older adults and Cultural Care in Nursing care. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 71, 959-966.

- Dickson, C. A., McVittie, C., & Kapilashrami, A. (2018). Expertise in action: Insights into the dynamic nature of expertise in community-based nursing. *Journal of Clinical Nursing*, 27(3-4), e451-e462.
- Drevdahl, D. J. (2018). Culture shifts: From cultural to structural theorizing in nursing. *Nursing research*, 67(2), 146-160.
- Elliott, L., Kennedy, C., & Raeside, R. (2015). Professional role identity in shaping community nurses' reactions to nursing policy. *Journal of Nursing Management*, 23(4), 459-467.
- Garone, A., & Van de Craen, P. (2017). The role of language skills and internationalization in nursing degree programmes: A literature review. *Nurse education today*, 49, 140-144.
- Goodman, B. (2019). Nursing and culture: Language, knowledge and power. In *Anthropology of Nursing* (pp. 145-161). Routledge.
- Harvey, C., Hegney, D., Sobolewska, A., Chamberlain, D., Wood, E., Wirihana, L., ... & Wake, T. (2019). Developing a community-based nursing and midwifery career pathway—A narrative systematic review. *PLoS one*, 14(3), e0211160.
- Haycock-Stuart, E., & Kean, S. (2013). Shifting the balance of care? A qualitative study of policy implementation in community nursing. *Journal of nursing management*, 21(6), 867-877.
- Larsen, R., Mangrio, E., & Persson, K. (2021). Interpersonal communication in transcultural nursing care in India: A descriptive qualitative study. *Journal of Transcultural Nursing*, 32(4), 310-317.
- Leung, D. Y., Chan, E. A., Wong, A. K., Reisenhofer, S., Stenberg, M., Sze, C. P., ... & Carlson, E. (2020). Advancing pedagogy of undergraduate nursing students' cultural awareness through internationalization webinars: A qualitative study. *Nurse Education Today*, 93, 104514.
- Long, E. M. (2021). Faith Community Nursing: Identifying and Combating Social Isolation and Loneliness in Older Adults. *Journal of Christian Nursing*, 38(4), 234-239.
- Millanzi, W. C., Herman, P. Z., & Hussein, M. R. (2021). The impact of facilitation in a problem-based pedagogy on self-directed learning readiness among nursing students: a quasi-experimental study in Tanzania. *BMC nursing*, 20(1), 1-11.
- Oh, J. (2019). Effects of nursing students' empathy and interpersonal competence on ideal nurse attributes. *Journal of Nursing Education*, 58(3), 130-135.

- Ortiz, M. R. (2019). Transitional care: Nursing knowledge and policy implications. *Nursing Science Quarterly*, 32(1), 73-77.
- Page, C., Howell, D., & Douglas, N. (2019). Positive culture change in long-term care: A procedure to enhance speech-language pathologist-certified nursing assistant collaboration. *Perspectives of the ASHA Special Interest Groups*, 4(5), 790-798.
- Sharifi, N., Adib-Hajbaghery, M., & Najafi, M. (2019). Cultural competence in nursing: A concept analysis. *International journal of nursing studies*, 99, 103386.
- Tnnessen, S., Christiansen, K., Hjaltadóttir, I., Leino-Kilpi, H., Scott, P. A., Suhonen, R., ... & Halvorsen, K. (2020). Visibility of nursing in policy documents related to health care priorities. *Journal of nursing management*, 28(8), 2081-2090.
- Tosun, B., Yava, A., Dirgar, E., Şahin, E. B., Yılmaz, E. B., Papp, K., ... & Tricas-Sauras, S. (2021). Addressing the effects of transcultural nursing education on nursing students' cultural competence: A systematic review. *Nurse Education in Practice*, 55, 103171.
- Vazquez-Sanchez, M. Á., Casals, C., Casals-Vázquez, A., García-Barrios, S., Fernández-de-Canete, F., & Sánchez-Ojeda, M. A. (2021). Cultural adaptation and validation of the Transcultural Self-Efficacy Tool for use with undergraduate nursing students in Spain. *Nurse education today*, 107, 105106.
- Wang, Y., Xiao, L. D., Yan, P., Wang, Y., & Yasheng, A. (2018). Nursing students' cultural competence in caring for older people in a multicultural and developing region. *Nurse Education Today*, 70, 47-53.
- Wilson, C., Crawford, K., & Adams, K. (2022). Translation to practice of cultural safety education in nursing and midwifery: A realist review. *Nurse Education Today*, 105265.
- Yeom, E. Y., & Seo, K. (2018). Influences of interpersonal problems and character of nurses on quality of nursing service. *Journal of Korean Academy of Nursing Administration*, 24(5), 445-454.
- Ziebarth, D. J. (2018). Exploring Standardized Nursing Languages: Moving Toward a Faith Community Nursing Intervention. *International Journal of Faith Community Nursing*, 4(1), 2.





## **BÖLÜM 3**

### **İMLANT ÜSTÜ PROTEZLERDE PLANLANMA, ESTETİK ve KOMPLİKASYONLAR**

Dr. Öğr. Üyesi Dt. Seçil ÖZKAN ATA<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı,  
Eskişehir, Türkiye, secilozkanta@gmail.com  
ORCID 0000-0003-1756-4390



## GİRİŞ

Diş hekimliğinde, kısmi veya tam dişsiz hastaların protetik tedavileri ile ilgili uygulamalar ve tedavi yöntemleri her geçen gün gelişmektedir. Protez uyumunu ve hasta memnuniyetini artırmak için implant destekli protezlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Diş hekimliğinde implantlar, eksik dişleri geri kazandırdıkları ve etkilenen bölgede kemik kaybını önledikleri için tercih edilmektedir. Sabit, hareketli ve hibrit olarak sınıflandırılan implant destekli protezlerin uygulanması, hastanın protez beklentisi, sistemik rahatsızlıkları, lokalizasyonu, ağız içi yumuşak-sert doku miktarı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır.

Dental implantların başarılı sayılabilmesi için aşağıdaki koşulların karşılanması gerekir:

- İmplant uygulanan bölgede ağrı, hassasiyet ve enfeksiyon olmaması,
- Bir yıllık kullanımdan sonra dikey kemik kaybının 0,2 mm'den fazla olmaması,
- Radyografide implant çevresinde radyolusensi görülmemesi,
- Beş yıllık takip sonunda hasta başarı oranı %85, on yıllık takip sonunda ise %80 olması olarak sıralanabilir (Misch, 1993).

## 1. İMPLANT ÜSTÜ PROTEZLERİN SINIFLANDIRILMASI VE ENDİKASYONLARI

İmplant üstü protezler, genel anlamda tek diş eksikliğinde, kısmi dişsizlikte ve total dişsizlikte uygulanan implant üstü protezler olarak sınıflandırılabilir.

Hastaya uygun protezin seçilebilmesi için hastanın kemik dokularının yanı sıra bunları çevreleyen dokuların da detaylı bir şekilde incelenmesi ve tedavi planlanmadan önce hastanın protetik, estetik ve psikolojik beklentilerinin dikkate alınması önemlidir.

### 1.1. İmplant Üstü Protezlerin Endikasyonları

- Kemik yapısının yeterli olması,
- Tutuculuğu yetersiz total protez hastaları,
- Tek diş eksikliği olan hastalar,
- Tek taraflı dişsiz sonlanan hastalar olarak sıralanabilir (Misch, 2005).

## **1.2. İmplant Üstü Protezlerin Kontrendikasyonları**

### **1.2.1. Mutlak Kontrendikasyonlar**

Ağır böbrek hastalıkları, kalp kapak protezi, yeni geçirilmiş MI, kontrol altında olmayan diabetes mellitus, aktif radyoterapi tedavisi, alkolizm, ağır osteomalazi, ağır hormonal bozukluklar ve osteoporozda implant üstü protezlerin kullanımı kontrendikedir.

### **1.2.2. Kısmi Kontrendikasyonlar**

Endokrin rahatsızlıklar, kalsiyum-fosfor metabolizmasında görülen temporal bozukluklar, karaciğer rahatsızlıkları, hafif böbrek rahatsızlıkları, bukkofaringeal malign tümörler, kan hastalıkları, alerji, kemoterapi görmüş ve gören kişilerde implant uygulaması dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (Misch, 2005).

## **2. İMPLANT ÜSTÜ PROTEZLERDE GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR**

### **2.1. Tek Diş Eksikliğinde Uygulanan İmplant Üstü Protezlerde Görülen Komplikasyonlar**

Tek diş eksikliğinde, uzun yıllar metal-seramik kronlar kullanılmış olmasına rağmen, son yıllarda lityum disilikat, zirkonya-seramik kronlar, lösit ile güçlendirilmiş cam seramikler, alümina seramikler kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmalar, implant üstü tek kronların klinik olarak iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir. Kullanılan üst yapı malzemesinden bağımsız olarak, tek kronları destekleyen implantların genel 10 yıllık prognoz oranı %89,4 olarak bulunmuştur (Rabel et al., 2018). 5 yıllık klinik takip sonrası, alümina seramik kronlar için %96,8, zirkonya kronlar için %91,6 ve monolitik lityum disilikat kronlar için %91 oranında başarı gözlenmiştir. Benzer bir çalışmada, metal-seramik implant üstü kronlar için 5 yıllık prognoz %98,3 olarak belirtilmiştir (Pjetursson et al., 2018).

Tek implant uygulanan kronlarda en sık karşılaşılan komplikasyonlar abutment/protez vidalarının kırılması veya gevşemesi, simante kronlarda retansiyon kaybı, üst yapı için kullanılan materyalin kırılması, ayrılması olarak sınıflandırılabilir.

#### **2.1.1. Abutment Vidalarının Kırılması veya Gevşemesi**

Abutment vidasının kırılması nadir görülen bir komplikasyon olmakla birlikte; tek implantlı kronlarda en yaygın komplikasyonlardan birisi vidanın gevşemesidir (Jung et al., 2012). Vida tasarımları ve malzemelerindeki çok

sayıda yenilik, zaman içinde bu sorunun ortaya çıkışını neredeyse yarı yarıya azaltmıştır. 2000 yılı öncesinde 5 yıllık vida gevşeme oranı literatürde %3,9 ile %26,2 arasında değişirken, 2000 yılından sonra yapılan çalışmalarda %3,1 ile %10,8 arasında değişmektedir (Pjetursson et al., 2014). Protez implantın eksenini vidanın stabilitesini etkileyebilmektedir. Angülasyonu düzelten implantların vida gevşemesine düz implantlardan daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (Hotinski & Dudley, 2019). Kron tasarımının (vidalı veya simante) ve implant-abutment bağlantılarının (dış veya iç) vida gevşemesi riski üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur (Pjetursson et al., 2014). Simante edilen implant üstü kronlarda vidalı kronlara göre daha düşük oranda vida gevşemesi ile karşılaşıldığı bildirilmiştir (Sailer et al., 2012). Yapılan çalışmalarda, parafonksiyonel alışkanlıklar ve brüksizm mevcudiyeti, abutmentin yetersiz ya da aşırı torklanması, implant çapı, vida çapının kalınlığı ve yapımında kullanılan materyal, protezin tüberkül eğimi, geniş oklüzal tablo, protezin toplam uzunluğu ve kanat (kantilever) varlığı, uygun olmayan/aşırı oklüzal kuvveti, dişin arktaki pozisyonu ve karşı dişle olan temasının vida gevşemesine neden olabileceği bildirilmiştir (Feine et al., 1994; Pjetursson et al., 2014).

### 2.1.2. Kron Retansiyonun Azalması

Desimantasyona bağlı retansiyon kaybı, implant üstü tek kronlarda karşılaşılan yaygın bir sorundur. Metal-seramik kronlar, sıklıkla çinko fosfat veya polikarboksilat siman gibi geleneksel simanlar kullanılarak yapıştırılır. Seramik kronlar, metal kronlardan daha düşük bir kırılma direncine sahiptir ve klinik gücü artırmak için alt tabakaya kimyasal olarak yapıştırılmalıdır (Spazzin et al., 2016). Rezin simanlar, seramik kronlar ve abutment arasında kimyasal bir bağlantı sağlayarak tutuculuğu artırır.

### 2.1.3. Üst Yapı Porselen Kırığı

Estetik beklentilerin artmasıyla geliştirilen yeni materyaller üst yapı seçeneklerini artırmıştır. Yapılan bir çalışmada, alümina veya lityum disilikat kron başarısızlığı %1,8 ve %3,5 oranında bulunurken, zirkonya kronlarda %11,8 gibi nispeten yüksek bir oran bulunmuştur (Rabel et al., 2018). Metal-seramik kronların kırılma insidansının ise %3,5 olduğu açıklanmıştır. Nem, asitli yiyecek ve içecekler ile termal değişiklikler seramiğin yaşlanmasına neden olur (Scherrer et al., 2001; Scherrer et al., 2017). Materyalin kırılma veya parçalanma riski kullanım süresiyle birlikte artar. Bilgisayar destekli üretim yerine, diş teknisyeni tarafından üretilen kronlarda doğal kusurlar ve gözeneklilik, kırılma veya ufalanma olasılığını artırır (Scherrer et al., 2017).

## **2.2. Multi-unit İmplant Üstü Sabit Protezlerde Karşılaşılan Komplikasyonlar**

Multi-unit implant üstü protezlerde kantilever uzunluğu, implant sayısı, maksilla veya mandibulada konumlanması gibi birçok faktör protezin uzun dönem başarısını etkilemektedir. Multi-unit implant üstü protezlerde zirkonyum, titanyum, PEEK (poli eter eter keton) gibi protetik materyaller kullanılmaktadır. Karşılaşılan en önemli komplikasyonlar olarak protez üst veya alt yapı materyalinin kırılması, yanlış torklamaya bağlı vida gevşemesi ve vida kırılması sayılabilir.

### **2.2.1. Protez Üst veya Alt Yapısının Kırılması**

Protetik materyallerin alt veya üst yapısında oluşan kırıklar yaygın bir teknik sorundur. Protez kaide materyali olarak, titanyum, krom-kobalt gibi metaller ve yüksek performanslı polimerler kullanılabilir (Vallittu, 2018; Zou et al., 2013). Kobalt-krom metal iskelet alt yapılarının protez kaidesinin dayanıklılığını arttırdığı ve protez kaidesi deformasyonunu azaltması nedeniyle komplikasyonları azalttığı belirtilmiştir (Amaral et al., 2018; Takahashi et al., 2015). Bununla birlikte son dönemde, poli eter eter keton, poli eter eter keton vb yüksek performanslı polimerler gibi metalik olmayan iskelet alt yapılarının akrilik protez malzemelerine kıyasla daha düşük ağırlıkları, gelişmiş estetikleri ve üstün bağlanma yetenekleri nedeniyle avantajlı olabileceklerine dair çalışmalar mevcuttur.

5 yıllık klinik takip sonrası yapılan bir çalışmada zirkonya altyapı restorasyonlarında %4,7 oranında başarısızlık gözlenirken, bu oran metal alt yapı protezlerinde % 0,2 olarak bulunmuştur (Sailer et al., 2018). Zirkonyum üst yapıların metal destekli porselen kronlara göre prognozunun daha kötü olduğu belirtilmiştir (Pjetursson et al., 2015). Ultratransludent zirkonya seramiklerin, itriya ile stabilize edilmiş tetragonal zirkonya materyaline (3Y-TZP) kıyasla üstün estetik niteliklere sahip olmakla birlikte daha düşük dayanıklılık değerleri gösterdiği bildirilmiştir (Zhang & Lawn, 2019). Bu restorasyonları planlarken güvenilir sonuçlar için üreticinin önerilerine uyulmalıdır.

### **2.2.2. Vida gevşemesi**

Hem metal-seramik hem de zirkonya-seramik implant destekli çok üniteli sabit diş protezlerinde vida gevşemesi, tek üye implant üstü kronlara göre daha az insidansta gözlenmektedir. Ancak, yanlış torklama tekniği, tork anahtarının hatalı kullanılması, vidaların torklama sırasının yanlış

uygulanması, yetersiz torklama, vidanın veya anahtarın altıgen formunun bozulması vida gevşemesi veya kırılmasına neden olabilmektedir.

### **2.3. İmplant Üstü Overdenture Protezlerde Karşılaşılan Komplikasyonlar**

Dişsiz bireyleri uygun maliyetli ve daha az sayıda implantla tamamen rehabilite etmek için implant üstü overdenture protezler tercih edilmektedir.

Bağlantı mekanizmaları, ball ataçman, locator, teleskopik, mıknaş ataçmanları gib esnek; barlı yapılar gibi rijid sistemler şeklinde sınıflandırılabilir. Bağlantı sistemleri tipik olarak bir metal veya plastik tutucudan (dişi bileşen veya matris) ve bir bağlantı bileşeninden (erkek parça veya patris) oluşur. Matris proteze implante edilirken patriks implanta bağlıdır (Misch, 2005).

#### **2.3.1. Teknik Komplikasyonlar**

İmplant üstü overdenture protezlerde en sık karşılaşılan komplikasyonlar, üst yapının kırılması, ataçmanın bozulması, ataçman lastiğinin bağlantı gücünün zayıflaması veya deformasyonu sayılabilir.

Walton (Walton, 1998) çeşitli implant destekli restorasyonların klinik olarak uzun dönem başarılarını incelemede bazı metodolojilerin eksikliğini bulmuşlardır. Çalışmalarında, protez takip süresi boyunca rutin protez bakım gereksinimleri ile protez sorunları arasında ayırım yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu nedenle yazarlar, akademik veya profesyonel ortamlarda implant restorasyonlarını değerlendirmek için bir standart oluşturmuşlardır. 2001'de Payne ve arkadaşları (Payneve et al., 2001) bu prosedürü, özellikle implant destekli protezler için modifiye ederek genişletmiştir. Bu prosedür:

1. Minör oklüzal veya anatomik ayarlamalar, cilalama, asemptomatik ve peri-implant/dayanaklar arası mukozal genişleme gerektirmeyen eksizyon.
2. Birinci yıldan sonra yılda bir defadan fazla protez vidası sıkma veya değiştirme yapılmamalıdır.
3. İlk yılda en fazla iki değiştirme ve beş yılda beş değiştirme ile matris veya patriksin aktivasyonu, onarımı ve değiştirilmesi.
4. Her beş yılda bir, takma dişlerin yenilenmesi olarak sıralanabilir.

#### **2.3.2. Vidaların Gevşemesi, Kırılması, Abutmentlerin Gevşemesi**

İmplant üstü protezin tasarımı, alt veya üst çenede yerleşimi ve kullanım süresi protezlerin prognozunu etkileyen önemli faktörlerdir. Osman



ve arkadaşları, üst çene implant destekli bar tutuculu overdenture protezlerde en sık görülen sorunun beş yıllık fonksiyondan sonra %5 oranında vida gevşemesi olduğunu bulmuşlardır (Osman et al., 2012). İmplantlar arasındaki mesafenin uzunluğunun, stres dağılımına bağlı olarak abutment gevşemesine yol açabildiğini bildirmişlerdir. Assaf ve arkadaşları, mandibulada barlı implant üstü overdenture protezleri, ball ataçman ile karşılaştırıldığında, barlı overdenture protezlerde daha yüksek oranda vida gevşemesi bildirmiştir (Assaf et al., 2017).

Bilimsel literatürde yapılan bir araştırmaya göre, implant overdenture protezler de dahil olmak üzere metal üst yapı kırılmalarının altı ana nedeni vardır (Stefenos, 2004). Bunlar; yetersiz metal kalınlığı, zayıf lehim bağlantıları, metal gövdelerin aşırı uzunluğu, yetersiz mukavemete sahip alaşımlar, hastaların parafonksiyonel davranışları ve hatalı tasarım olarak sayılabilmektedir. Materyallerin direncini aşmadan ve parafonksiyonel kuvvetleri göz önünde bulundurarak, protez bileşenlerinin pasif uyumu ve okluzal kuvvetlerin düzgün dağılımı, tedavi sonrası komplikasyonların oluşumunu azaltır.

### **2.3.3. Ataçman Çeşidinin Etkisi**

İmplant üstü protezlerde protetik olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonları en aza indirmek için, doğru ataçman seçimi, ideal implant sayısı, lokalizasyonu, oklüzyonu, alışkanlıkları, karışık dişlenme gibi klinik hususları analiz etmek gerekir.

Her ataçman sisteminin kendine özgü klinik endikasyonları bulunmaktadır. Mevcut protetik boşluk, implantlar arası mesafe, implant konumu, açısı ve implant sayısı, tercih edilen implant ataçmanının birincil belirleyicileri olmalıdır. Ayrıca bakım ihtiyaçları ve komplikasyon oranları da bu değişkenlere bağlıdır (Trakas et al., 2006). Aksları yanlış yönde konumlandırılmış implantların üst yapıları, protezin giriş yolu ve uyumunu bozarak, matris değişimi veya patris aşınması olasılığını arttıracaktır. Bu gibi durumlarda, bar ataçmanlar tercih edilebilir. Yanlış ataçman seçimi şüphesiz bakım maliyetlerinin ve komplikasyon oranlarının artmasına neden olabilmektedir.

### **2.3.4. Maksilla ve Mandibuladaki Komplikasyon Sıklıkları**

Maksilla ve mandibulada overdenture uygulamalarının karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur. 5 yıllık takip süresine sahip 46 araştırmanın incelendiği çalışmada, maksiller ve mandibular implant overdenture protezlerin başarı oranı sırasıyla %78-87 ve %100 olarak

belirtilmiştir (Bryant et al., 2007). Benzer olarak, maksillada uygulanan overdenture protezler için kırılma oranının mandibular overdenture protezlere göre üç kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (Watson et al., 1997).

Maksilla ve mandibulanın kemik yapısındaki farklılıklar ve protezlere gelen okluzal kuvvetler overdenture protezlerin uzun dönem başarısını etkileyen faktörlerdir. Ayrıca, maksiller implantların daha açılı konumlandırılması, diş konumu ve anatomik farklılıklar, maksiller overdenture'ları ters yüklemeye duyarlı hale getirerek, implant destekli mandibular overdenture'lara kıyasla daha düşük başarı oranlarına ve daha yüksek komplikasyon oranlarına sahip olmasına yol açmaktadır.

### **3. İMPLANT ÜSTÜ PROTEZLERDE ESTETİK KOMPLİKASYONLAR**

Uygulanan protezin estetik olarak kabul edilebilmesi için ağız içinde sert ve yumuşak dokularla uyumlu olması; renk, şekil ve boyut bakımından komşu doğal dişleri taklit edebilmesi gerekir.

Dişsiz maksiller implant rekonstrüksiyonları genellikle zorlu ve karmaşıktır. Maksilla anatomisi, kemik rezorpsiyonu, gövde formu, maksillanın konuşmadaki rolü ve estetik algısı gibi birçok faktör estetik gereksinimleri etkileyebilmektedir (Desjardins, 1992).

#### **3.1. Maksiller İnsizal Kenar Pozisyonu**

Maksiller insizal kenar pozisyonu, tüm tam ağız rekonstrüksiyonlarının başlangıç noktası olarak kabul edilir (Spear et al., 2006). Estetiği, oklüzal düzlemi ve oklüzal vertikal boyutu belirlemeye yardımcı olduğu için bu kenarın yüzdeki ideal konumunu belirlemek kritik öneme sahiptir. İdeal konumu estetik ve fonetik tarafından belirlenir. Hasta istirahat pozisyonundayken kesici dişlerin ne kadar görünür olduğunun gözlemlenmesi de önemli bir değerlendirmedir. Normalde bu, 30 yaşında yaklaşık 3 mm, 50 yaşında 1 mm ve 60 yaşında 1 mm'den azdır (Fradeani, 2004). Bunlar standart olarak kabul edilmesine rağmen ırk, cinsiyet ve üst dudak uzunluğu ile ilgili farklılıklar olabilir. Maksiller santral kesici dişlerin fonetik tespiti F ve V seslerinin telaffuzunda kesici kenarların alt dudakın ıslak-kuru bileşkesine hafifçe değecek şekilde konumlandırılmasını içerir (Misch, 2005).

### **3.2. Maksiller Servikal Kenar Pozisyonu ve Estetik Diş Oranları**

Maksiller kesici kenar konumu belirlendikten sonra, standart diş oranları kullanılarak kesici dişlerin uzunluğu belirlenebilir (Zitzmann & Marinello, 1999). Bu, estetik diş oranları, hastanın önceki diş restorasyonları veya estetik olarak kabul edilebilirse fotoğraflar temel alınarak değerlendirilebilir. Maksiller santral kesici dişlerin ortalama uzunluğu 10,5 mm yükseklik ve 8,5 mm genişliktir (Ash & Nelson, 2002). Protez dişlerin yükseklik ve genişlik oranları, hastanın anterior rezidüel sırtının konumuna göre değil; estetiğe göre belirlenmelidir. Protez dişlerin estetik olarak belirlenen servikal kenarı ile mevcut doğal dokular arasında ek boşluk varsa, bu boşluk dişeti renginde bir protetik malzeme ile doldurulmalıdır (Ash & Nelson, 2002).

### **3.3. Gülümseme Hattı**

Maksiller dudak pozisyonu anterior estetikte en önemli unsurlardan biridir. Gülüş estetiği belirlenirken hastanın statik ve dinamik pozisyonları analiz edilerek hasta için uygun sabit protez tipi belirlenmelidir. Maksiller dudağın ortalama uzunluğu 19 mm ile 22 mm'dir (Arnett & Bergman, 1993). Dudak uzunluğu genellikle yaşla birlikte artar ve istirahat halindeki insizal görünümü azaltır (Fudalej, 2008). Maksiller implant destekli sabit protez için tedavi planlamasında, hasta gergin ve geniş bir gülümseme ile poz verdiğiğinde üst dudağın en yüksek veya en apikal konumunu teşhis etmek çok önemlidir. Bu pozisyon, sabit protez tipini ve protez ile hastanın doğal dokuları arasındaki bağlantının yöntemini etkileyecektir. Protez diş yüksekliği diş eti görünümünün miktarını etkileyeceğinden tedavi öncesi bu pozisyonun belirlenmesi önemlidir.

### **3.4. Maksiller Dudak Desteği**

Protetik diş hekimliğinde yüz estetiği ile ilgili en subjektif unsurlardan biri hasta için ideal üst dudak desteğinin belirlenmesidir. Dişli hastalar için, maksiller kesici dişlerin servikal konturları dudak desteği sağlamada doğrudan rol oynar. Bu nedenle, maksiller kesici dişlerin frontal düzleme göre eğimi dudak desteği algısını etkileyebilir. Optimum dudak desteği sağlamak için protez santral kesici dişlerin konumlandırılmasında sagittal düzleme göre 28°'lik bir eğim önerilmiştir (Ash & Nelson, 2002). Bununla birlikte, ön dişlerin aşırı bukkale veya aşırı palatine pozisyonundan kaçınmak gerekir.

## SONUÇ

Sonuç olarak, sabit ve hareketli implant üstü protezler ile ilgili yapılan literatür incelemesinde, implant üstü protezlerde klinik ve teknik komplikasyonların düşük insidanda da olsa gözlenebildiği görülmüştür. Komplikasyon riskini azaltmak için, doğru protetik malzemenin seçilmesi, mock-up veya bilgisayar destekli tasarım ve üretim teknikleriyle (CAD-CAM) protetik olarak planlama ve tedavilerin yapılması önem teşkil etmektedir. Ayrıca, doğru implant bileşenleri ve malzemeleri de dahil olmak üzere ideal protez tipinin seçimi, rekonstrüksiyonun uzun vadeli klinik başarısı için önemlidir.

## KAYNAKLAR

- Amaral CF, Gomes RS, Rodrigues Garcia RCM, Del Bel Cury AA. Stress distribution of single-implant- retained overdenture reinforced with a framework: a finite element analysis study. *J Prosthet Dent.* 2018;119(5):791-796.
- Ash MM Jr, Nelson SJ. (2002). *Wheeler's Dental Anatomy, Physiology, and Occlusion.* Philadelphia, PA: Saunders; 13.
- Assaf A, Daas M, Boittin A, Eid N, Postaire M. Prosthetic maintenance of different mandibular implant overdentures: A systematic review. *J Prosthet Dent.* 2017;118(2):144-152.
- Bryant SR, MacDonald-Jankowski D, Kim K. Does the type of implant prosthesis affect outcomes for the completely edentulous arch? *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007;22(Suppl):117-139.
- Desjardins RP. Prosthesis design for osseointegrated implants in the edentulous maxilla. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1992;7(3):311-320.
- Feine JS, Maskawi K, de Grandmont P, Donohue WB, Tanguay R, Lund JP. Within-subject comparisons of implant-supported mandibular prostheses: evaluation of masticatory function. *J Dent Res.* 1994;73(10):1646-1656.
- Fradeani M. *Esthetic Analysis: A Systematic Approach to Prosthetic Treatment.* Hanover Park, IL: Quintessence; 2004:52-124.
- Hotinski E, Dudley J. Abutment screw loosening in angulation-correcting implants: an in vitro study. *J Prosthet Dent.* 2019;121(1):151-155.
- Jung RE, Zembic A, Pjetursson BE, Zwahlen M, Thoma DS. Systematic review of the survival rate and the incidence of biological, technical, and aesthetic complications of single crowns on implants reported in longitudinal studies with a mean follow-up of 5 years. *Clin Oral Implant Res.* 2012;23(Suppl 6):2-21.
- Misch CE. (1993). *Occlusal considerations for implant supported prostheses, contemporary implant dentistry,* St. Louis: Mosby, 705–733.
- Misch CE. (2005). *Contemporary implant dentistry,* St. Louis: Mosby, 166, 48.
- Misch CE. (2005). *Dental Implant Prosthetics,* St. Louis: Mosby, 596-603.
- Misch CE. (1999). *Contemporary Implant Dentistry.* St. Louis: Mosby, 68-69.

- Osman RB, Payne AG, Ma S. Prosthodontic maintenance of maxillary implant overdentures: a systematic literature review. *Int J Prosthodont.* 2012;25(4):381-391.
- Payne AG, Walton TR, Walton JN, Solomons YF. The outcome of implant overdentures from a prosthodontic perspective: proposal for a classification protocol. *Int J Prosthodont.* 2001;14(1):27-32.
- Pjetursson BE, Asgeirsson AG, Zwahlen M, Sailer I. Improvements in implant dentistry over the last decade: comparison of survival and complication rates in older and newer publications. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(Suppl):308-324.
- Pjetursson BE, Sailer I, Makarov NA, Zwahlen M, Thoma DS. All-ceramic or metal-ceramic tooth-supported fixed dental prostheses (FDPs)? A systematic review of the survival and complication rates. Part II: multiple-unit FDPs. *Dent Mater.* 2015;31(6):624–639.
- Pjetursson BE, Valente NA, Strasding M, Zwahlen M, Liu S, Sailer I. A systematic review of the survival and complication rates of zirconia-ceramic and metal-ceramic single crowns. *Clin Oral Implant Res.* 2018;29(Suppl 16):199-214.
- Rabel K, Spies BC, Pieralli S, Vach K, Kohal RJ. The clinical performance of all-ceramic implant-supported single crowns: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implant Res.* 2018;29(Suppl 18):196-223.
- Sailer I, Mühlemann S, Zwahlen M, Hämmerle CHF, Schneider D. Cemented and screw-retained implant reconstructions: a systematic review of the survival and complication rates. *Clinical Oral Implants Research.* 2012;23:163–201.
- Sailer I, Strasding M, Valente NA, Zwahlen M, Liu S, Pjetursson BE. A systematic review of the survival and complication rates of zirconia-ceramic and metal-ceramic multiple-unit fixed dental prostheses. *Clin Oral Implant Res.* 2018;29(Suppl 16):184-198.
- Scherrer SS, Denry IL, Wiskott HW, Belser UC. Effect of water exposure on the fracture toughness and flexure strength of a dental glass. *Dent Mater.* 2001;17(4):367-371.
- Scherrer SS, Lohbauer U, Della Bona A, et al. ADM guidance-Ceramics: guidance to the use of fractography in failure analysis of brittle materials. *Dental Mater.* 2017;33(6):599-620

- Spazzin AO, Guarda GB, Oliveira-Ogliari A, Leal FB, Correr-Sobrinho L, Moraes RR. Strengthening of porcelain provided by resin cements and flowable composites. *Operat Dent.* 2016;41(2):179-188.
- Spear FM, Kokich VG, Mathews DP. Interdisciplinary management of anterior dental esthetics. *J Am Dent Assoc.* 2006;37(2):160-169.
- Stefenos GK. Private Practice Results of Dental Implants. Part I: Survival and Evaluation of Risk Factors-Part II: Surgical and Prosthetic complications, *Implant Dentistry,* 2004;13(4), 373-384.
- Takahashi T, Gonda T, Maeda Y. Influence of reinforcement on strains within maxillary implant overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2015;30(6):1327-1332.
- Trakas T, Michalakis K, Kang K, Hirayama H. Attachment systems for implant retained overdentures: a literature review. *Implant Dent.* 2006;15(1):24-34.
- Vallittu PK. An overview of development and status of fiber-reinforced composites as dental and medical biomaterials. *Acta Biomater Odontol Scand.* 2018;4(1):44-55.
- Walton TR. The outcome of implant-supported fixed prostheses from the prosthodontic perspective: proposal for a classification protocol. *Int J Prosthodont.* 1998;11(6):595-601.
- Watson RM, Jemt T, Chai J, et al. Prosthodontic treatment, patient response, and the need for maintenance of complete implant-supported overdentures: an appraisal of 5 years of prospective study. *Int J Prosthodont.* 1997;10(4):345-354
- Zhang Y, Lawn BR. Evaluating dental zirconia. *Dent Mater.* 2019;35(1):15-23.
- Zou D, Wu Y, Huang W, et al. A 3-year prospective clinical study of telescopic crown, bar, and locator attachments for removable four implant-supported maxillary overdentures. *Int J Prosthodont.* 2013;26(6):566-573.

**BÖLÜM 4**  
**İMLANT DESTEKLİ PROTEZLERDE DİJİTAL VE**  
**GELENEKSEL İŞ AKIŞI**  
Dr.Öğr.Üyesi İrem KARAGÖZOĞLU<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Gaziantep Üniversitesi,Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı,Gaziantep,Türkiye, dtiremkaragozogl@hotmail.com  
ORCID: ID/0000-0003-3363-7916





## GİRİŞ

İmplant destekli protezler, parsiyel veya total diş eksikliklerinin tedavi edilmesi amacıyla uygulanan protetik tedavi seçeneklerinden bir tanesidir. Tüm protetik restorasyonlar gibi implant destekli protetik restorasyonlar da diş eksiklikleri sonucu oluşan estetik, fonksiyon ve fonasyonu hastaya geri kazandırmak amacıyla uygulanır. İmplant destekli protezlerin geleneksel protezlere göre birçok avantajı vardır dolayısıyla son yıllarda daha çok tercih edilmektedir. Ancak implant destekli protezler, ölçü aşamasından bitim aşamasına kadar daha dikkatli ve hassas çalışma gerektirir. İmplant üstü protetik parçaların, ölçüye ve daha sonra modele doğru bir şekilde aktarılması çok önemlidir. Bu aşamalarda yapılan en ufak hata iş yükünü artırmakla beraber zaman kaybına neden olur ve aynı zamanda protezin uzun dönem klinik başarısını olumsuz etkiler.

İmplant destekli protezlerin başarısı ilk olarak doğru endikasyon ile başlar. Ölçü aşaması ve protezin pasif uyumu uzun dönem başarıda çok önemlidir. İmplantlar, direkt kemik-implant ilişkisine sahiptir ve alveol kreti içerisinde periodontal lifler vasıtası ile tutunan doğal dişlere benzemezler. Bu nedenle, üst yapının uyguladığı harekete, zorlayıcı baskı kuvvetlerine karşı tahammülsüzdürler. İmplant destekli protezlerin pasif uyumu diş destekli sabit protezlere göre çok daha fazla önem kazanmaktadır. Pasif uyumun elde edilebilmesi için de ölçü aşaması çok önemlidir. Geleneksel ölçü tekniklerinde, rijit ölçü materyali, bireysel kaşık kullanılması ve uygulanan teknik ile restorasyonda maksimum uyum sağlanmaya çalışılır. Son yıllarda birçok ağız içi tarayıcı üretilmesiyle birlikte dijital ölçü uygulamaları artmıştır. Dijital ölçü yöntemleri hem hekim hem hasta açısından oldukça konforludur. Dijital ölçü yöntemi sıklıkla tercih edilmesine rağmen klinik olarak kabul edilebilirliği konusunda kesin bir sonuca varılmamıştır. Bu derlemede, implant destekli protezlerin, ölçü aşamasından bitim aşamasına kadar geleneksel veya dijital yöntemlerle üretilmesinin avantaj ve dezavantajları incelenmiştir.

## 1. İMPLANT ÜSTÜ PROTEZLERDE GELENEKSEL İŞ AKIŞI

İmplant üstü protetik restorasyonların planlamasını yaparken değerlendirilmesi gereken birçok parametre vardır. Öncelikle hastanın ağız içi muayenesi ve radyografik değerlendirmesi yapılır. Sonrasında hastanın beklentileri, maliyeti, tedavi süresi, hastanın genel sağlığı gibi parametrelerde planlama üzerinde etkilidir. İki boyutlu görüntü sağlayan panoramik

radyografi veya üç boyutlu görüntü sağlayan dental volumetrik tomografi sonuçlarına göre planlama yapıldıktan sonra cerrahi aşamasına geçilir. Lokal anestezi altında implantlar yerleştirildikten sonra osseointegrasyon için gerekli süre beklenir. Geleneksel yöntemlerle ölçü alındıktan sonra model elde edilir ve laboratuvarında, kullanılacak olan materyale göre geleneksel yöntemler ile teknisyen tarafından restorasyonun bitimi yapılır.

### **1.1. Geleneksel Ölçü Yöntemi**

Geleneksel ölçü teknikleri, farklı ölçü maddeleri ve kaşıklar ile uygulanan ölçü yöntemidir. İmplant üstü protezlerde kullanılan ölçü maddesinin hassasiyeti, netliği ve boyutsal stabilitesinin uygun olması gerekmektedir<sup>1</sup>. Hidrofilik özellikli, yeterli yırtılma ve deformasyon direncine sahip, uygun elastik özelliğe sahip ölçü maddelerinin tercih edilmesi gerekmektedir. İmplant üstü protez ölçülerinde genellikle kondenzasyon silikonları (C tipi silikon), polivinilsiloksanlar (A tipi silikon), polieterler veya polisülfidler kullanılır<sup>2</sup>. Özellikle implant sayısının çok olduğu veya implantın açılı yerleştirildiği durumlarda kullanılacak ölçü materyali tedavi başarısında önemli rol oynar<sup>3</sup>. Geleneksel ölçü tekniklerinin hepsinde bireysel kaşık hazırlamak gerekmektedir. Bireysel kaşık hazırlanması, hastanın ekstradan bir seans fazla gelmesini gerektirir bu da tedavi süresinin uzamasına neden olur. İmplant üstü protezlerin geleneksel ölçü alımı aşamasında kullanılan 3 temel ölçü tekniği mevcuttur;

- Açık kaşık ölçü tekniği (Direkt ölçü / Pick-up tekniği)
- Kapalı kaşık ölçü tekniği (İndirekt ölçü / Transfer tekniği)
- Snap-on (Pres-fit) ölçü tekniği

#### **1.1.1. Açık Kaşık Ölçü Tekniği (Direkt Ölçü/Pick-Up Tekniği)**

Açık kaşık ölçü tekniğinde öncelikle bireysel kaşık hazırlanır veya hazır olarak bulunan plastik kaşıklar modifiye edilerek kullanılır. Açık kaşık ölçü tekniğinde kullanılan ölçü başlıkları kapalı kaşık için kullanılan ölçü başlıklarına göre daha uzun vidaya sahiptir ayrıca daha girintili çıkıntılı ve andırkatları belirgindir. İlk olarak aljinat ve standart ölçü kaşığı ile ölçü alınır. Daha sonra soğuk akrilikten ya da ışıkla sertleşen akrilikten bireysel ölçü kaşığı hazırlanır. Ölçü başlıkları implantlar üzerine vidalandıktan sonra bireysel kaşıkta karşılık gelen yerler delinir. Ölçü maddesi kaşığa yerleştirildikten sonra ağız içerisine yerleştirilir ve sertleşmesi beklenir. Kaşık

ağızdayken vidalar gevşetilir, ölçü başlıkları ölçü içerisinde kalacak şekilde ağızdan çıkarılır. Daha sonra analoglar ölçü maddesi içinde kalan başlıklara vidalanır ve alçı model hazırlanır. Açık kaşık ölçü tekniği, açılı implantlar varlığında ölçü materyalinde oluşabilecek deformasyon riskini azaltmaktadır<sup>4</sup>. Genellikle zorluk derecesi yüksek olan olgularda tercih edilir. Örneğin tam ark restorasyonlar, vidalı köprü restorasyonlarında veya açılı yerleştirilmiş tek implant varlığında açık kaşık ölçü tekniği ile ölçü almak gerekmektedir.

Açık kaşık ölçü tekniği; splinti ve splintsiz olmak üzere ikiye ayrılır. Splintli ölçü tekniği de kendi içerisinde denemeli veya denemesiz olarak ikiye ayrılmaktadır. Bütün ölçü teknikleri içerisinde açık kaşık, splintli, denemeli ölçü yöntemi en güvenilir ölçü tekniğidir.

Açık kaşık / splintsiz teknik; uygulama açısından daha kolay bir yöntemdir. Önce ağızdaki implantlar üzerinden standart kaşık ile ölçü alınır. Ölçü parçalarının çevresinde 1mm. boşluk olacak şekilde hazırlanan bireysel kaşık ile ikinci ölçü alınır. Ölçü parçalarının üzerindeki ölçü maddeleri uzaklaştırılır, vidalar gevşetilerek ölçü çıkartılır. Bu teknikte önemli olan nokta sertliği yüksek olan bir ölçü maddesi kullanmaktır. Çünkü model dökülürken ölçü içerisinde ölçü parçalarının oynamaması gerekir bunu da ölçü maddesinin sertliği sağlar dolayısıyla bu teknikte polieter ölçü maddesi veya A tipi silikon kullanmak gereklidir. Ölçü alındıktan sonra model elde edilir ve gerekli alt yapı hazırlanır. Açık kaşık / splintsiz teknik genellikle 4 implant üstü protezlerde tercih edilir. Bu tekniğin uygulaması kolaydır ancak alt yapı oturmadığı zaman hastaya fazladan bir seans, hekime ve teknisyene de fazladan iş yükü getirir.

Açık kaşık / splintli ölçü tekniği; iyileşme başlıkları çıkarılıp ölçü postları takıldıktan sonra en distaldeki implanttan itibaren ölçü parçaları diş ipi ile birbirine bağlanır. Patern rezin, daldırma yöntemi ile diş ipi ve ölçü parçalarına yerleştirilir ve bütün ölçü parçaları birbirine splintlenir. Splintlemenin avantajı, ölçü aşamasında deneme testi uygulanabilir eğer ölçü parçaları pasif uyumlu değilse patern rezin kesilerek ağız içerisinde tekrar birleştirilebilir böylece implantların ölçüsü kesin olarak alınmış olur bu aşamadan sonra yumuşak dokuların ölçüsü için bireysel kaşık içerisine silikon esaslı bir ölçü maddesi yerleştirilerek ölçü işlemi tamamlanır.

### **1.1.2. Kapalı Kaşık Ölçü Tekniği**

Bu teknikte ölçü başlıkları implant üzerine vidalandıktan sonra hazır kaşıkla veya kişisel kaşıkla ölçü alınır. Ölçü başlıkları ölçü maddesiyle beraber uzaklaştırılmaz, implanta vidalı bir şekilde ağızda kalır. Daha sonra

ölçü başlıkları implanttan ayrılarak analoğa vidalanır ve ölçü maddesi içerisinde oluşan boşluğa yerleştirilir<sup>5,6</sup>.

Kapalı kaşık ölçü tekniği genellikle daha kolay bir ölçü yöntemi olarak düşünülür. Özellikle hasta ağzını çok fazla açamıyorsa, posterior bölgeye ulaşım zor ise, hastanın bulantı refleksi var ise kapalı kaşıkla ölçü almak daha uygun olacaktır<sup>7</sup>. Kapalı kaşık ölçü yönteminde bireysel kaşık hazırlanmadan ölçü almak mümkündür, ölçü başlığı ve analoğun tam olarak birleştiğini gözle görmek mümkündür. Tüm bu avantajlarının yanında kapalı kaşık ölçü tekniğinde ölçü hassasiyeti daha risklidir. Splintleme yapılması gerekiyorsa kapalı kaşık tekniğinde mümkün değildir. Paralel olmayan implantların varlığında, çok derine yerleştirilmiş implantların varlığında veya çok sayıda implant var ise açık kaşık ölçü tekniğini kullanmak daha avantajlı olacaktır<sup>8,9</sup>.

### 1.1.3. Snap-on Ölçü Tekniği

Bu teknik plastik post parçası ve metal ölçü postundan oluşan iki parçalı sistemdir. Ölçü postunun üzerindeki plastik parça ölçü ağızdan çıkarıldıktan sonra ölçü maddesinin ve kaşığın içinde kalırken metal post kısmı ağızda kalır. Ölçü çıkarıldıktan sonra metal post implanttan ayrılarak ölçünün içinde kalan plastik parçaya yerleştirilir. Standart kaşıkla ölçü alındığı için kapalı kaşık ölçü tekniğine plastik ölçü parçasının ölçü maddesinin içinde kalması nedeniyle açık kaşık ölçü tekniğine benzerlik gösterir. Her iki tekniğin avantajlarından yararlanıp daha hassas ölçü edebilmek için geliştirilmiştir<sup>6</sup>.

## 2. İMPLANT ÜSTÜ PROTEZLERDE DİJİTAL İŞ AKIŞI

Bilgisayar destekli tasarım / Bilgisayar destekli üretim (CAD/CAM) sistemleri ile protetik restorasyon üretimi yıllardır uygulanan tedavi seçeneğidir. İmplant üstü protetik restorasyonlarda da büyük kolaylık sağlamaktadır. Tam dijital implantoloji kavramı sadece CAD/CAM sistemlerini kapsamaz planlama aşamasından bitim aşamasına kadar dijital teknolojinin kullanılmasıdır. Tam dijital implantolojide iş akışı;

- Dijital planlama (Dental volumetrik tomografi)
- Dijital ölçü (CAI)
- Rehberli cerrahi
- Bireysel dayanak
- Bilgisayar destekli dizayn (CAD)

- Bilgisayar destekli üretim (CAM) şeklinde sıralanabilir.

### 2.1. Dijital Planlama:

Dental implantların ve implant üstü protezlerin başarısını etkileyen faktörlerden bir tanesi planlama aşamasıdır<sup>10</sup>. Günümüzde, implant planlaması için sıklıkla kullanılan ve rutin olarak alınan panoramik radyografide iki boyutlu görüntü elde edilmektedir. Kemik miktarı ve kalitesinin değerlendirilmesi, anatomik oluşumlara olan mesafenin kaydedilmesi, implant boyu, çapı ve sayısının belirlenmesinde önemli yere sahiptir<sup>11</sup>. Son yıllarda implant cerrahisinde ve maksillofasiyal cerrahide dental volumetrik tomografi (DVT) tercih edilmektedir. Bu sistemler “Cone Beam Computerized Tomography (CBCT)”, Konik ışın sistemleri, “Konik ışın hüzmesi 3 Boyutlu Volumetrik Tomografi” olarak da isimlendirilmektedir. Kemik kalitesini, kalınlığını değerlendirmede etkin olması, magnifikasyon oranının düşük olması, hasta dozunun bilgisayarlı tomografiye (BT) göre daha düşük olması gibi avantajları vardır.

Dijital implantolojide ilk aşama olan planlama aşamasında, dental volumetrik tomografi üç boyutlu görüntü elde edilmesini sağlar böylece anatomik olarak planlama yapılmış olur. Hastadan alınan dijital ölçü ile dental volumetrik tomografi görüntüsünün data eşleştirmesi yapılarak dijital implant planlaması yapılır. Dijital planlamada implantın yerleştirileceği bölge, implantın açısı, kullanılacak olan dayanak, kronun bitmiş hali önceden belirlenebilir. Böylece öngörülebilir tedavi planı yapılmış olur.

### 2.2. Dijital Ölçü:

Bilgisayar destekli ölçü teknikleri (CAI) protetik restorasyon üretiminde uzun yıllardır kullanılan sistemlerdir. Teknolojinin gelişmesi ve kullanımının artmasıyla birlikte çeşitli ağız içi tarayıcılar üretilmiştir. Dijital ölçü yönteminin konvansiyonel ölçü yöntemine göre birçok avantajı bulunmaktadır;

- Hasta açısından tolere edilmesi daha kolaydır.
- Ölçü maddesi ile ilgili problemler yaşanmaz (distorsiyon, boyutsal değişim).
- 3 boyutlu görüntü elde edilmesi, implant çevresindeki boşluğun, ara yüz derinliğinin ve çıkış profilinin daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.
- Osseointegrasyonun erken dönemlerinde dokulara temas olmadan ölçü alınması avantaj sağlamaktadır<sup>12</sup>.

- Ölçü alma işlemi daha kısa zamanda gerçekleşir.

Dijital ölçü yöntemi direkt ve indirekt teknik olarak ikiye ayrılır. İndirekt teknikte, konvansiyonel yöntemle ölçü alınıp model elde edildikten sonra model taranarak bilgisayara aktarılır. Bazı sistemlerde ise ölçü yüzeyinin taranması ile sanal model elde edilebilmektedir. Bu modeller üzerinde istenen restorasyonlar tasarlanır<sup>13</sup>. Direkt teknik, tam dijital iş akışı yöntemidir. Ağız içerisinde implantların üzerine özel olarak üretilmiş tarama gövdeleri (scanbody/scanpost) yerleştirilir. Tarama gövdeleri implantın yönünü ve açısını dijital olarak kaydetmek için gerekli parçadır<sup>14</sup>. Bu başlıklar implanta yerleştirildikten sonra ağız içi tarayıcılar ile taranır ve bilgisayara aktarılır. Hassasiyet açısından indirekt tekniğe göre daha avantajlıdır.

### 2.3. Rehberli Cerrahi:

Rehberli implant cerrahisi son yıllarda uygulanan hasta ve hekim açısından büyük avantajlar sağlayan tedavi seçeneğidir. 3 boyutlu olarak elde edilen veriler, çeşitli bilgisayar yazılım sistemleri ile entegre edilerek cerrahi rehber üretimi yapılır. Kişiye özel üretilen bu cerrahi rehber sayesinde tedavi sırasında oluşabilecek hatalar minimum seviye indirilmiş olur<sup>15,16</sup>. Cerrahi sırasında anatomik oluşumların hasar görme riski engellenmiş olur<sup>17,18</sup>. Rehberli cerrahi flepsiz implant yerleştirilmesine imkân sağlar<sup>19</sup>. Böylece işlem sırasında oluşabilecek ağrı, ödem, kanama miktarı azaltılmış olur ve yara iyileşmesi daha hızlı gerçekleşir. Diş eti korunarak yapılan cerrahi sayesinde final protezlerin daha iyi bir çıkış profili ve diş eti uyumu sağlanmış olur<sup>20,21</sup>. Rehberli cerrahi risksiz ve konforlu bir yöntem olmasına rağmen hem hasta hem de hekim açısından maliyet yükselir. Hekimin gerekli donanıma sahip olması gerekir. Cerrahi ve tedavi süresi kısılırken planlama aşaması ekstra zaman gerektirir.

Cerrahi rehberler diş destekli, kemik destekli, yumuşak doku destekli ve mini implant destekli şeklinde hazırlanabilir. Ağızda dişler mevcut ise diş destekli cerrahi rehber hazırlamak en doğru sonucu verecektir<sup>22,23</sup>. Cerrahi rehberin ağız içerisinde stabil olması ve doğru konumlandırılması çok önemlidir. Mukoza destekli rehberlerde, mukozanın kalınlığının veya lokal anesteziye bağlı mukozada oluşan şişkinliğin cerrahinin başarısını etkilediği bildirilmiştir<sup>24</sup>. Özellikle tam dişsiz hastalarda mukozaya veya kemik destekli rehber hazırlanacak ise rehberin en az üç mini vida ile dokuya sabitlenmesi gerekmektedir<sup>25</sup>.

Cerrahi rehber ile ilgili oluşabilecek riskler göz önünde bulundurularak dikkatli ve hassas bir şekilde üretilen rehber üzerinden

implant yerleştirmesi yapılır. Hassas bir çalışma ile implantın planlanan bölgeden başka bir yere yerleştirilmesi mümkün olmaz. İmplantın osseointegrasyonu tamamlandıktan sonra protetik restorasyon aşamasına geçilir.

#### **2.4. Bireysel Dayanak:**

Bireysel dayanak hastanın dişeti ölçüsüne göre hazırlanan kişiye özel dayanaktır. Dijital olarak alınan ölçünün verileri bilgisayar programına aktarılır. Çeşitli yazılımlar ile implant kütüphanesinden tarama gövdeleri belirlenir. Daha sonra tasarlanacak bireysel dayanağın diş eti profili belirlenir. Diş eti tasarımı oluşturulduktan sonra bireysel dayanak tasarlaması yapılır. Bu aşamada hekim kendi tasarlayabileceği gibi teknisyen tarafından da yapılabilir çünkü tasarım içi bilgi ve tecrübe gerektirir hekim zaman ayıramıyor ise bu yazılımları kullanan teknisyenler tarafından bireysel dayanak hazırlanabilir. Bireysel dayanak ile; implant-dayanak-diş eti arasında mükemmel uyum sağlanır. İdeal çıkış profili, marjin sınırı elde edilir. İstenilen giriş açısı ayarlanabilir. Estetik olarak prefabrike dayanıklara göre çok üstündür. Ancak maliyeti arttırması ve hazırlanması için ekstra süre gerektirmesi gibi dezavantajları vardır.

#### **2.5. Bilgisayar Destekli Tasarım (CAD)/ Bilgisayar Destekli Üretim (CAM):**

Bilgisayar destekli tasarım da bireysel dayanak hazırlanması aşaması gibi bilgi ve tecrübe gerektirir. İnaoral tarayıcılar ile dijital ölçü alındıktan ve bireysel dayanak hazırlandıktan sonra restorasyon üretimi diş hekimi tarafından özel CAD yazılımında tasarlanıp CAM sistemi ile üretilebilir. Bu yöntem hekim için ekstra zaman gerektirir. Genellikle uygulanan dijital içi akışı aşamaları; diş hekimi inraoral tarayıcı ile dijital ölçüyü alır, dijital veri laboratuvara gönderilir, laboratuvarda özel bir yazılım programı kullanılarak dayanak ve kron üretimi tamamen dijital olarak tasarlanıp CAM ünitesinde üretimi yapılır veya teknisyen hibrit içi akışı ile bitirme prosedürünü konvansiyonel olarak yapabilir. CAD/CAM sistemi kullanılarak stereolitografik (SLA) model oluşturulur, bu model üzerinde el ile porselen yığılması, mum şablonlar ile döküm işlemi yapılır ve restorasyonun bitmiş hali hekime gönderilir. Diğer bir hibrit içi akışı yöntemi ise; inraoral tarayıcı bulunmayan diş hekimi, konvansiyonel yöntemle ölçüyü alıp laboratuvara gönderir, model elde edildikten sonra extraoral tarayıcılar ile model taranarak



3 boyutlu görüntü elde edilir. Teknisyen CAD sistemi ile protezi tasarlar ve bu dosyayı CAM ünitesine göndererek restorasyonun üretimini yapar.

## SONUÇ

İmplant destekli protezlerde dijital iş akışının; fonksiyonel tedavi planı, doğru, güvenli ve öngörülebilir cerrahi, daha kısa cerrahi süresi, daha kısa iyileşme süresi (flepsiz cerrahi imkânı), minimal kanama ve ağrı, immediyat implantasyon ve geçici protez imkânı, uygun kemiğin optimal kullanımı gibi bir çok avantajı vardır. Cerrahi aşamasında, eğer hastaya geçici bir protez yapılacaksa aynı seansta geçici diş yapımına olanak sağlar böylece özellikle ön bölgede implant uygulaması yapılıyor ise estetik sıkıntılar yaşanmaz. Tam dişsiz ağızlarda dijital iş akışı büyük avantaj sağlamaktadır. Tam dişsiz ağızlarda ilk olarak geleneksel olarak üretilen akrilik protezler hazırlanır. Tam yüz volumetrik tomografi alındıktan sonra total protez ile tomografi çakıştırılır ve implant planlaması yapılır. Bu şekilde yapılan planlama ile oklüzyon, stres dağılımı dikkate alınarak rehberli cerrahi ile implant yerleştirilmiş olur ve aynı seansta geçici protez takılabilir böylece hasta dişsiz kalmamış olur. Dijital implantolojinin birçok avantajı olmasına rağmen pahalı bir teknoloji olması, özel ekipman gerektirmesi, teknik bilgiye ihtiyaç duyulması gibi zorlukları vardır. Cerrahi öncesi uzun planlama süresi gerektirir. Hekimin yeterli tecrübesi yoksa flepsiz cerrahi ile kemik kontrolü daha zor olabilir. Dijital uygulamalarda, verilerin hatalı aktarılması tüm sistemi etkilemekte ve yanıltıcı sonuçlara neden olabilmektedir dolayısıyla tecrübe ve hassas çalışma çok önemlidir. Osnes ve ark. yaptığı çalışmada, dijital ölçü uygulamalarında konvansiyonel ölçüye göre daha net sonuçlar elde edildiği ve klinik uygulamada herhangi bir dezavantaj oluşturmadığını bildirmişlerdir. Uzun dönemde dijital ölçünün, maliyet ve zaman açısından tasarruf oluşturduğu belirtilmektedir<sup>26</sup>. Yapılan bir sistematik araştırmada, dijital teknolojilerin uygulanmasının, geleneksel iş akışına kıyasla ölçü alma ve implant destekli restorasyon üretimi için zaman açısından daha verimli bir iş akışıyla sonuçlandığını ortaya koymuştur<sup>27</sup>. Ancak konvansiyonel veya dijital iş akışını uygulamak için göz önünde bulundurulması gereken birçok faktör vardır. Bu derlemede her iki yöntemin avantaj ve dezavantajları özetlenmiştir.

## KAYNAKÇA

- Zaimoğlu A, Can G, Ersoy E, Aksu L, 1993. Diş hekimliğinde maddeler bilgisi. AÜ Basımevi, Ankara, 515.
- Enkling N, Bayer S, Jöhren P, Mericske-Stern R, 2012. Vinylsiloxanether: a new impression material. Clinical study of implant impressions with vinylsiloxanether versus polyether materials. *Clinical implant dentistry and related research*, 14, 1, 144-51.
- Lee EA, 1999. Predictable elastomeric impressions in advanced fixed prosthodontics: A comprehensive review. *Practical Periodontics and Aesthetic Dentistry*, 11, 497-504.
- Keskin Özyer, E., Kahramanoğlu, E., Aslan, Y. U. & Özkan, Y. (2019). İmplant Destekli Protetik Restorasyonlarda Kullanılan Ölçü Yöntemleri ve Materyalleri: Derleme. *European Journal of Research in Dentistry*, 3 (2), 124-132 . DOI: 10.35333/ERD.2019.101
- Lorenzoni M, Pertl C, Penkner K, Polansky R, Sedaj B, Wegscheider W, 2000. Comparison of the transfer precision of three different impression materials in combination with transfer caps for the Frialit®-2 system. *Journal of oral rehabilitation*, 27, 7, 629-38.
- Lee H, So JS, Hochstedler J, Ercoli C, 2008. The accuracy of implant impressions: a systematic review. *The Journal of prosthetic dentistry*, 100, 4, 285-91.
- Conrad HJ, Pesun IJ, DeLong R, Hodges JS, 2007. Accuracy of two impression techniques with angulated implants. *The Journal of prosthetic dentistry*, 97, 6, 349-56.
- Carr AB, 1991. A Comparison of Impression Techniques for a Five-Implant Mandibular Model. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 6, 4.
- Rashidan N, Alikhasi M, Samadzadeh S, Beyabanaki E, Kharazifard MJ, 2012. Accuracy of implant impressions with different impression coping types and shapes. *Clinical implant dentistry and related research*, 14, 2, 218-25.
- Freire-Maia B, Machado VD, Valerio CS, Custódio AL, Manzi FR, Junqueira JL. Evaluation of the accuracy of linear measurements on multi-slice and cone beam computed tomography scans to detect the mandibular canal during bilateral sagittal split osteotomy of the mandible. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2017;46(3):296-302.

- Tunç Keskin S, Güzel M. İmplant planlamasında iki farklı görüntüleme yönteminin karşılaştırılması. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* 2020;6(1):19-28.
- Christensen GJ, 2009. Impressions are changing: deciding on conventional, digital or digital plus in-office milling. *The journal of the american dental association*, 140, 10, 1301- 4.
- Güth J-F, Keul C, Stimmelmayer M, Beuer F, Edelhoff D, 2013. Accuracy of digital models obtained by direct and indirect data capturing. *Clinical oral investigations*, 17, 4, 1201-8.
- Jahn D. Scan Body For Determination of Positioning and Orientation Of Dental Implant. [patent].2014.
- Rosenfeld AL, Mandelaris GA, Tardieu PB. Prosthetically directed implant placement using computer software to ensure precise placement and predictable prosthetic outcomes. Part 2: rapid, prototype medical modeling and stereolithographic drilling guides requiring bone exposure. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2006;26(4):347-353.
- Jacobs R. Preoperative radiologic planning of implant surgery in compromised patients. *Periodontol* 2000. 2003; 33:12-25.
- Greenstein G, Tarnow D. The mental foramen and nerve: clinical and anatomical factors related to dental implant placement: a literature review. *J Periodontol.* 2006;77(12):1933-1943.
- Apostolakis D, Brown JE. The anterior loop of the inferior alveolar nerve: prevalence, measurement of its length and a recommendation for interforaminal implant installation based on cone beam CT imaging. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(9):1022-1030.
- Van Assche N, van Steenberghe D, Quirynen M, Jacobs R. Accuracy assessment of computer-assisted flapless implant placement in partial edentulism. *J Clin Periodontol.* 2010;37(4): 398-403.
- Becker W, Goldstein M, Becker BE, Sennerby L, Kois D, Hujuel P. Minimally invasive flapless implant placement: follow-up results from a multicenter study. *J Periodontol.* 2009;80(2):347-352.
- Fortin T, Bosson JL, Isidori M, Blanchet E. Effect of flapless surgery on pain experienced in implant placement using an image-guided system. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006;21(2):298-304.
- Ozan O, Turkyilmaz I, Ersoy AE, McGlumphy EA, Rosenstiel SF. Clinical accuracy of 3 different types of computed tomography-derived stereolithographic surgical guides in implant placement. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(2):394-401.

- Geng W, Liu C, Su Y, Li J, Zhou Y. Accuracy of different types of computer-aided design/computer-aided manufacturing surgical guides for dental implant placement. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):8442-8449.
- Ochi M, Kanazawa M, Sato D, Kasugai S, Hirano S, Minakuchi S. Factors affecting accuracy of implant placement with mucosally supported stereolithographic surgical guides in edentulous mandibles. *Comput Biol Med*. 2013;43(11):1653-1660.
- D'Haese J, Van De Velde T, Elaut L, De Bruyn H. A prospective study on the accuracy of mucosally supported stereolithographic surgical guides in fully edentulous maxillae. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012;14(2):293-303.
- Osnes C A, Wu J H, Venezia P, Ferrari M ve Keeling A J. Full arch precision of six intraoral scanners in vitro. *J Prosthodont Res*. 2019.
- Mühlemann S, Kraus RD, Hämmerle CHF, Thoma DS. Is the use of digital technologies for the fabrication of implant-supported reconstructions more efficient and/or more effective than conventional techniques: A systematic review. *Clin Oral Impl Res*. 2018;29(Suppl. 18): 184–195.



## BÖLÜM 5

### KONJENİTAL DENTAL ANOMALİLER VE ORTODONTİK TEDAVİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Büşra BEŞER<sup>1</sup>, Arş. Gör. Merve Nur BERBER<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Rize, Türkiye, busra.beser@erdogan.edu.tr, 0000-0002-7280-0168

<sup>2</sup> Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Rize, Türkiye, mervenur.berber@erdogan.edu.tr, 0000-0002-2385-782X



## GİRİŞ

Diş gelişimi, dental epitelyal ve nöral krestten gelişen mezenşimal hücreler arasındaki etkileşim sonucu intrauterin 6.haftada başlamaktadır. (Chai & Maxson, 2006) Dişler, gelişimleri esnasında ya da gelişimlerinden sonra birçok etkenle karşılaşabilir ve bunun sonucunda çeşitli patolojik durumlar ortaya çıkabilir. Kalıtım, metabolik bozukluklar, çevresel faktörler; dişlerde şekil, sayı, boyut veya yapı anomalilerine neden olur. Şekil, sayı, boyut anomalileri diş gelişiminin morfo-diferansiasyon; yapı anomalileri ise histodiferansiasyon aşamasındaki bozukluklar sonucunda meydana gelir. Görülen anomaliler sendromlarla veya hastalıklarla ilişkili olabilir. Bundan dolayı konjenital anomalilerin teşhisi, sendromun ya da hastalığın erken tanı ve tedavisine olanak sağlar.(Kazancı et al., 2011)

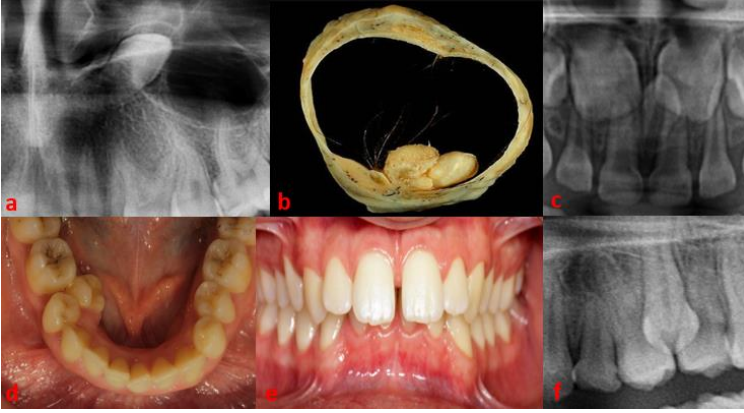
Yapılan çalışmalarda, cinsiyet ile dental anomali gelişimi arasındaki ilişkinin önemsiz olduğu tespit edilirken; ırksal değişiklikler ile anomali gelişimi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Bunun nedeni farklı ırkların farklı genetik kodlara sahip olmasıdır. (Roslan et al., 2018) Türk toplumunda ise konjenital dental anomalilerin görülme sıklığı süt dişlerinde %2 olarak bildirilirken, ortodontik hasta popülasyonunda yapılmış çeşitli çalışmalarda daimi dişlerdeki anomali sıklığının %5-40,3 arasında değiştiği bildirilmiştir.(Kapdan et al., 2012; Kazancı et al., 2011)

## 1. KONJENİTAL ANOMALİLER

### 1.1. Durum Anomalileri (Distrofiler)

Dişlerin konum ve doğrultu değiştirmesi distrofi olarak adlandırılır. Distrofi, gerçek ve zahiri olarak ikiye ayrılır. Gerçek distrofiler, konjenital olup diş germi çene kemiğinde olması gereken konumda oluşmamıştır. Gerçek olmayan distrofiler, çoğunlukla süpernümerer dişe ya da tümöre bağlı olarak oluşur. Kronun doğrultusu değişirken dişin apeksi çene kemiğinde olması gereken konumda olabilir.





Şekil 1: a) Ektopi b) Heterotopi (de Mira et al., 2007) c) Enversiyon d) Deplasman  
e) Maksiller santraller arası diastema f) Transpozisyon

### 1.1.1. Ektopi

Bir dişin, çeneler üzerinde olmakla birlikte diş kavislerinden uzakta gelişmesidir. Maksiller kaninin infraorbital bölgede, mandibular 3. molar dişin kondil bölgesinde ve maksiller santral kesicinin burun tabanında erüpsiyonu ektopiye örneklerdir. Ektopik dişler gömülü de kalabilir. (Karaoğlu, 2022)

### 1.1.2. Heterotopi

Bir dişin çeneler dışında orbita ve nasal kavite gibi başka bir organ içinde gelişmesidir. Dermoid over kistlerinde diğer epidermik oluşumlarla birlikte dişlere de rastlanabilir. (de Mira et al., 2007).

### 1.1.3. Enversiyon

Bir dişin sürme doğrultusundan bütünüyle ters bir doğrultuda olmasıdır. Bu tip dişler; burun boşluğu, sinüs ve orbitaya doğru sürebilirler. Bu anomaliye daha çok süpernümerer dişler ve 20 yaş dişlerinde rastlanır. (Karaoğlu, 2022).

### 1.1.4. Deplasman

Dişin bukkal, lingual, distal veya mezial yönde yer değiştirmesidir.

### 1.1.5. Maksiller Santraller Arasındaki Diastema

Üst santrallerin sürmeleri sırasında genellikle diastema bulunur, sürmelerinin tamamlanmasıyla zamanla kapanır. Diastemanın kapanmaması patolojiktir. (Huang & Creath, 1995).

### 1.1.6. Transpozisyon

Transpozisyon, dental arktaki komşu iki dişin yer değiştirmesidir. Popülasyonda görülmesi %1'den daha azdır.(Pair, 2011) Yılmaz ve arkadaşları Türklerde %0,38 oranında(Yılmaz et al., 2005), Çelikoğlu ve arkadaşları ise %0,27 oranında transpozisyon gözlendiğini bildirmişlerdir.(Celikoglu et al., 2010) Unilateral transpozisyon, bilateral transpozisyonundan daha sık görülürken, sol taraf sağ taraftan biraz daha sık tutulur.(Shapira & Kuftinec, 2001a) Süt dişlenmede ise transpozisyon bildirilmemiştir. Transpozisyon, maksillada mandibulaya oranla daha sık meydana gelir. En yaygın görülen şekli(%55-70) maksiller kanin ve maksiller birinci premolar arasında olup bunu %20-%42 oranında maksiller kanin ve maksiller lateral arasındaki transpozisyon izler.(Peck & Peck, 1995).

### 1.2. Şekil Anomalileri

Şekil anomalileri, diş gelişiminin morfofiferansiyasyon fazında başlayan ve belirli diş veya diş gruplarını etkileyen, dişlerin normal morfolojilerinden sapması durumudur. Şekil anomalilerinin gelişiminde çevresel faktörler de etkilidir. Örneğin dişlerin gelişimleri sırasında uygulanan radyoterapi, kullanılan sitotoksik ilaçlar, travmalar da bu anomalinin oluşmasında etken olabilmektedir. (Amasyalı, 2018)



Şekil 2: a) Füzyon b) Geminasyon (Altun et al., 2005) c) Konkrasens (Gunduz et al., 2006) d) Dilaserasyon e) Dens invajinatus (Hülsmann, 1997) f) Dens evajinatus (Koh et al., 2001) g) Mine incisi (Rısnen, 1974) h) Taurodontizm (Jafarzadeh et al., 2008)

### 1.2.1. Füzyon

Füzyon, morfordiferansiasyon esnasında iki veya daha fazla dişin mine ve dentin düzeyinde birleşmesi sonucu oluşan gelişimsel anomalidir. Kesin etkeni bilinmemekle birlikte yakın konumdaki dişlerin baskı ve travmaya uğraması sonucu anormal derecede büyük bir dişin oluşumudur.(Shapira & Kuftinec, 2001b) Füzyon hem süt dentisyonunda(%0,5-2,5) hem daimi dentisyonunda(%0,1) görülürken en sık mandibula anteriorda gözlenir.(More & Tailor, 2012) Türklerde ortodontik popülasyonunda görülme sıklığı %0,23'tür.(Oelgiesser et al., 2013)

Klinik olarak füzyon eğer süpernümerer bir dişle gerçekleşmediyse dental arkta diş sayısının azalmasıyla sonuçlanır. Füzyonda düzensiz morfolojiye bağlı olarak estetik sorunlar, yer darlığı veya diastema oluşabilir.(Yordanova-Kostova et al., 2021)

### 1.2.2. Geminasyon

Geminasyon, morfordiferansiasyon esnasında tek bir diş germinin ikiye bölünmesi ile oluşur. Radyografta, geniş ve tek pulpa odası içeren bifid kron izlenir. Türk toplumundaki ortodontik hasta popülasyonunda geminasyon görülme sıklığı %0,07 bulunmuştur.(Altug-Atac & Erdem, 2007)

Süt dentisyonunda daha sık olmakla beraber daimi dentisyonunda da görülebilir. Geminasyonlu dişler, kron boyutundaki artış nedeniyle estetik problemlere ve komşu dişlerde çapraşıklığa yol açabilir. Füzyon ve geminasyonun ayrımı zor olabilir, bölgedeki dişleri sayarak ve radyolojik incelemeyle ayırt edilmesi mümkündür. Füzyonda çoğu zaman diş sayısı azalırken; geminasyonda diş sayısı artar. Füzyon alt keserlerde geminasyon ise üst keserlerde daha sık görülür.(Sener et al., 2012).

### 1.2.3. Konkrasens

Komşu iki veya daha fazla dişin köklerinde meydana gelen sement düzeyindeki kaynaşmadır. Etyolojisinde enfeksiyon ve lokal travma rol oynar. Her iki dentisyonunda da görülebilir. Üçüncü molar ve süpernümerer dişlerde daha sık gözlenir.(Gunduz et al., 2006).

### 1.2.4. Dilaserasyon

Dilaserasyon, dişin kökünde oluşan anormal açılanma veya bükülmedir. Diş gelişimi sırasında oluşan travma dilaserasyona neden olabilir.(Topouzelis et al., 2010) Türklerde kök dilaserasyonunun oluşum oranı %4,3-16 olarak belirtilmiştir ve en sık mandibular üçüncü molar dişlerde görülmektedir.(Colak et al., 2012) Klinik olarak süt dişinin uzun süreli retansiyonuna, bukkal veya labial kortikal tabakanın apikal

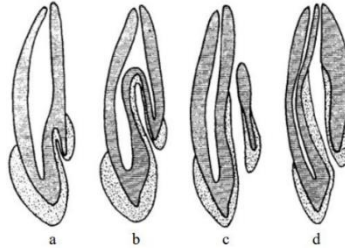
fenestrasyonuna neden olabilir. Dilaserasyonlu dişlerin endodontik tedavilerinde perforasyon veya alet kırılması gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Bu dişler, ortodontik tedaviler esnasında ankiloz, alveoler fenestrasyon, komşu dişlerde eksternal rezorpsiyon gibi komplikasyonlara sebep olabileceğinden dolayı tedavinin başarısını olumsuz etkileyebilmektedir. Ciddi dilaserasyonda sabit tedavi ile kronun hareketi neredeyse imkansızdır, bu dişlerin kökleri çekim esnasında da kolaylıkla kırılabilir.(Topouzelis et al., 2010).

### 1.2.5. Dens İnvajinatus

Dens invajinatus, diş gelişimi sırasında mine organının dental papillaya doğru kıvrılmasıyla oluşan, nadir görülen gelişimsel bir diş anomalisidir. Radyografide dişin içinde bir diş daha varmış gibi görülür, bu nedenle dens in dente olarak da adlandırılmıştır.(Kirzioğlu & Ceyhan, 2009) Süt veya daimi dişlerde ortaya çıkabilen olguların büyük çoğunluğunun maksillada görüldüğü tespit edilmiştir. En sık maksiller lateral kesici dişlerde, ardından sırasıyla santral kesici dişler, premolar dişler, kanin dişler ve molar dişlerde görülmektedir.(Guttal et al., 2010) Dens invajinatusun prevalansı çeşitli çalışmalarda %0,3 ile %10 oranında tespit edilmiştir. Klinik olarak anormal kron morfolojisi ve derin foramen çekum dens invajinatusun ilk belirtisi olabilir.(Kirzioğlu & Ceyhan, 2009)

Erken teşhis ve tedavi çok önemlidir. Eğer konservatif yöntemler ile tedavi edilmezse pulpal ve periapikal patolojiler kaçınılmaz olur. İnvajinasyon, mikroorganizmalar için pulpaya potansiyel bir geçiş yolu oluşturur. Bu durum apse formasyonu ve internal rezorpsiyon oluşumuna neden olabilir.

Oehlers tarafından penetrasyon derinliği ve periapikal doku veya periodontal doku ile etkileşimine göre 3'e ayrılır.



Şekil 3: Oehlers'in Dens invajinatus sınıflandırması

- TİP 1 (Şekil 3.a): En küçük tipteki invajinasyon olup sadece kromda bulunur.
- TİP 2 (Şekil 3.b): Mine sement sınırının altına doğru uzanır ama periodontal membran veya periapikal dokulara ulaşmadan sonlanan invajinasyondur.
- TİP 3(Şekil 3.c,d): Mine sement sınırının altına uzanıp periodontal membran ve periapikal dokularda ikinci foromene ulaşan invajinasyondur.(Hülsmann, 1997).

### 1.2.6. Dens Evajinatus

Dens invajinatusun aksine minenin dışarıya doğru kıvrılması sonucu çoğunlukla posterior dişlerin okluzal yüzeylerinde mine, dentin ve pulpayı içerebilen aksesuar tüberküldür. Evajinatus, odontoma ve okluzal inci olarak da bilinir.(Prabhu et al., 2012) Türk ortodontik hasta popülasyonunda görülme sıklığı %6,2 olup mandibula premolar dişlerde çoğunlukla bilateral izlenir.(Uslu et al., 2009) Dens evajinatus gıda birikim alanı oluşturması nedeniyle; çürük oluşumuna, periapikal lezyon gelişimine, periodontal problemlere, çiğneme ve konuşma sırasında yumuşak dokuların ve dilin zedelenmesine, okluzal uyumsuzluk sebebiyle etkilenen dişin yer değiştirmesine ve temporomandibular eklem ağrısına neden olabilir.(Prabhu et al., 2012) Ortodontik açıdan okluzyonda erken temas kaynaklı kaymalara neden olduğundan tespit edildiğinde kademeli olarak okluzal aşındırmalar yapılmalıdır. Aynı zamanda aksesuar tüberküller, tedavinin son aşamasındaki alt ve üst ön dişler arasında maksimum interküspidasyonun ve iyi bir kesici rehberliğin sağlanmasına engel olurlar.(Yordanova-Kostova et al., 2021)

Dişlerin normal morfolojileri dışında farklı şekillerde aksesuar tüberkülleri de bulunabilmektedir. Talon tüberküli, keserlerin singulumunda insizal ve lingual yönde uzanan mine, dentin ve bazen pulpa içeren aksesuar tüberküldür. (Prabhu et al., 2012) Balk tüberküli ise mandibula veya maksiller molarların vestibül yüzeyinde bulunan ilave tüberküldür. (Rao et al., 2010) Karabelli tüberküli, maksiller birinci molar ve ikinci moların meziopalatal yüzeyindeki ilave tüberküldür. (Rao et al., 2010).

### 1.2.7. Mine İncisi

1-3 mm çapında, diş köklerinin herhangi bir yerinde oluşabilen ektopik mine kitlesidir. Maksillada mandibulaya oranla daha sık görülmektedir. Radyografide yuvarlak radyoopasite olarak görülür.(Rısnes, 1974).

### 1.2.8. Taurodontizm

Taurodontizmde dişler klinik olarak normal şekil ve boyutta iken, radyografda bifurkasyon veya trifurkasyonun apikal yönde yer değiştirdiği ve dişlerin pulpa odalarının büyük olduğu görülür. Pulpa odalarının okluzoapikal mesafeleri daha fazladır. Bu mesafe 2,5 mm'den fazla olduğunda taurodontizm tanısı koyulur. Daimi dişleri daha fazla etkilemesine rağmen süt dişlerinde de görülür. Taurodontizm sadece molar dişlerde görülmez fakat mandibular ikinci molar dişin en sık etkilendiğini belirten araştırmalar vardır. Umar ve ark yaptıkları çalışmada Türk popülasyonunda %3,2 oranında taurodontizm tespit etmişlerdir.(Umar et al., 2014)

Etyolojisi belli değildir ama Hertwig epitel kımının horizontal seviyede invajinasyon yetersizliğinin taurodontizme neden olduğu düşünülmektedir. Taurodontizm varlığı, kavite preparasyonlarında, kök kanal tedavilerinde, protetik uygulamalarda zorluk oluşturabilmektedir.(Jafarzadeh et al., 2008; Reichart & Quast, 1975) Ortodontik açıdan ise bu kök morfolojisinin dişlerin ankraj değerini azalttığı düşünülmektedir.(Haskova et al., 2009).

### 1.3. Boyut Anomalileri

Boyut anomalilerinin etyolojilerini ve sendromlarla ilişkisini bilmek teşhis ve tedavi planlamasını kolaylaştırır. Makrodontili dişlerde geminasyonun, füzyondan ayrımının yapılması, endodontik tedavilerde önemlidir. Makrodoniti ve mikrodoniti özellikle anterior alanda görüldüğünde hem fonksiyonel hem de estetik problemlere yol açabilmektedir. Mikrodoniti vakalarında diestemalara, makrodontili vakalarında ise çapraşıklığa bağlı olarak ortodontik değerlendirme gerekebilir.(Oflaz)



Şekil 4: a) Alt sağ ve sol ikinci premolar makrodontili (Kyriazidou et al., 2013), b) Üst sağ ve sol lateral mikrodontili

### 1.3.1. Makrodoniti

Makrodoniti, dişin meziodistal ve fasiyolingual boyutlarında artışla karakterize olup normalden daha büyük dişleri ifade etmek için kullanılır.

Makrodontinin prevalansı kadınlarda % 0,9 iken erkeklerde % 1-2 dir. Türk popülasyonunda daimi dişlerde görülme sıklığı % 0,03 olup süt dişleri daha çok etkilenmektedir.(Altug-Atac & Erdem, 2007) Daha çok kanin ve kesici dişlerde görülür. Etkilenen dişler morfolojilerine ve boyutlarına bağlı olarak malokluzyon oluşumuna, çapraşıklığa ve dişlerin sürememesine neden olabilir. Bu durumlarda, ortodontik ya da protetik tedavilerin uygulanması uygundur.(Oflaz)

Etyolojisi tam olarak bilinmese de genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Makrodontiye diş gelişimi esnasındaki apoptozisteki bozulmanın neden olabileceği ve bu hücre ölümlerinin makrodontik fenotipe yol açabileceği bildirilmiştir.(Kim et al., 2006)

Makrodonti 3 farklı tipte görülebilir:

1. Gerçek generalize makrodonti: Dentisyonda yarım çenedeki dişlerin tamamının normalden büyük boyutta olmasıdır. Bu durum çoğunlukla sistemik durum ve sendromlarla ilişkilidir.

2. Yalancı generalize makrodonti: Çene yapısı genetik olarak küçük olduğunda dişler normal boyutta olsalar da büyük görülmektedir.

3. Tek diş makrodontisi: Bu tip makrodonti, mandibular molar ve premolar dişlerde daha sık görülür. Tek bir dişin gerçek makrodontisi, füzyon ya da geminasyon ile karıştırılmamalıdır.

Makrodonti sürme bozukluklarına ve dental arkta çapraşıklığa neden olabilir. Tek köklü makrodonti vakalarında, etkilenen dişin çekimi ve boşluğun ortodontik olarak kapatılması uygun bir tedavi yöntemidir.(Oflaz) .

### **1.3.2. Mikrodonti**

Mikrodonti, dişin meziodistal ve fasiyolingual boyutlarında azalma ile karakterize olup dişin normal boyutlarına göre daha küçük olmasıdır. Türk toplumunda görülme sıklığı % 0,7 olarak bildirilmiştir.

En çok üçüncü molarlar, süpernümerer dişler ve maksiller lateral kesiciler etkilenir. Küçük dişler varlığında diastema görülür. Bu durum öncelikle estetik kaygıya ve gıda retansiyonuna neden olur. Süt dişlenme döneminde prevalans %0,5'ten az iken, daimi dişlenme döneminde %2,0'dir.

Mikrodontinin, çevresel ve genetik faktörleri içeren karmaşık bir etyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. Mikrodontili hastalarda çoğunlukla genetik faktörler etkili olup ailesel geçiş saptanmıştır. Bununla birlikte sebebi tespit edilemeyen izole vakalar da tanımlanmıştır.

Mikrodonti 3 farklı tipte görülebilir:

1. Gerçek generalize mikrodonti: Dentisyondaki tüm dişlerin normale kıyasla daha küçük boyutta olmasıdır. Çeşitli sendromlarla ve dental gelişim sırasında alınan radyoterapi ve kemoterapi tedavileriyle ilişkilidir.

2. Yalancı generalize mikrodonti: Çene yapısı genetik olarak büyük olduğunda dişler normal boyutta olsalar da küçük görülmektedir.

3. Tek diş mikrodontisi: Tek bir dişin mikrodontisi olup oldukça yaygın bir durumdur ve çoğunlukla maksiller lateral kesiciler ve üçüncü molarlar etkilenir.(Oflaz).

#### **1.4. Sayı Anomalileri**

Sayı anomalileri, kromozomal bozukluk, genetik gibi etkenlerle veya proliferasyon fazında oluşan mekanik, ışımsal, travmatik ve enfeksiyon kökenli etkenler sebebiyle ortaya çıkabilmektedir.(Amasyalı, 2018)

Diş gelişiminde 300'den fazla gen rol oynamaktadır. Bunlardan PAX9, MSX1, BMP4 morfogenezde kritik role sahiptir. Yapılan çalışmalarda MSX1, PAX9, AX1N2 ve EDA'daki mutasyonlar, sendromik olmayan hipodontiye neden olmaktadır. MSX1 mutasyonunda özellikle anterior diş eksikliği görülürken, PAX9 mutasyonu bireylerde posterior diş eksikliği görülür. Farelerde yapılan çalışmalarda ise FGF, EDA, BMP, RUNX2, APC ve b cateini etkileyen mutasyonların süpernümerer dişlere neden olduğu bildirilmiştir.(Brook, 2009) Örneğin EDA'nın aşırı ekspresyonu molar bölgenin genişlemesine ve 1.molar distalinde süpernümerer diş oluşumuna neden olur.

Sayı anomalileri diş eksikliği ve diş fazlalığı olarak ikiye ayrılır.

##### **1.4.1. Diş Eksikliği**

Diş eksikliği gerçek ve zahiri diş eksikliği olarak ikiye ayrılır. Gerçek diş eksikliğinde diş germi hiç oluşmaz veya sonrasında atrofiye uğrar. Zahiri diş eksikliğinde ise diş germi gelişmesine rağmen herhangi bir nedenle süremezler, çoğunlukla süt diş retansiyonları ve gömülü dişler bu duruma neden olur. Daimi diş eksikliğinin, popülasyonda %1,6 ile 36,5 arasında olduğu ve genel popülasyonda zamanla arttığı bulunmuştur.(Bilgin & Kaya, 2018) Süt dentisyonunda en sık karşılaşılan durum süt maksiller lateral ve mandibular santral kesici diş eksikliği iken daimi dentisyonda ise 3.molar, alt 2.premolar ve üst lateral en sık eksikliği görülen dişlerdir. Genel kural olarak, eğer tek diş eksik ise, eksik dişler o diş tipi için en distaldeki dişdir.(Brook, 2009) .



**Gerçek Diş Eksikliği:** Gerçek diş eksikliği, total veya parsiyel olarak oluşabilir. Anadonti, ağızda hiç bir diş germinin oluşmadığı ender görülen total diş eksikliğidir. Moss'un fonksiyonel matris kavramına göre kemik, fonksiyonel birimlerin oluşturduğu fonksiyonel ilişkilere cevap olarak büyür. Dişler çene büyümesi sürecinde fonksiyonel birim görevi görür. Bu nedenle, diş germelerinin yokluğu apikal kemiğin gelişimsel eksikliklerine neden olabilir.(Bilgin & Kaya, 2018) Türkiye’de ortodontik tedavi uygulanan hastalarda oligodonti görülme sıklığı %0,13-0,3 olarak



bildirilmiştir.(Kazancı et al., 2011).

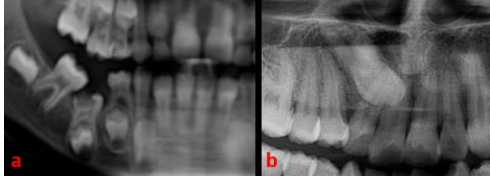
Şekil 5: a) Anadonti (Ohno & Ohmori, 2000), b) Oligodonti, c) Hipodonti

Parsiyel diş eksikliğinde üçüncü molar dişler hariç, altıdan daha az dişin konjenital eksikliği hipodonti, üçüncü molar dişler hariç altı ya da daha fazla dişin konjenital eksikliği oligodonti olarak adlandırılır.(Bilgin & Kaya, 2018)

Diş eksikliğine bağlı olarak görülebilecek maloklüzyonlara örnek olarak; diastemalar, dişlerde rotasyonlar, alt premolar dişlerinden birinin eksikliği sonucu eksik tarafta Angle Sınıf III molar ilişki, eksiklik üst çenede ise Angle Sınıf 2 molar ilişki veya subdivizyonları, komşu dişlerde mezioversiyonlar veya distoversiyonlar gösterilebilir.

Hipodonti çeşitli sendromlarla birlikte ve dudak damak yarığı olan hastalarda görülebilir. Oligodonti durumunda çiğneme, konuşma fonksiyonlarındaki yetersizlik, maloklüzyonlar estetik problemler ve beraberinde gelişen psikolojik problemler hastalarda olumsuz etki oluşturmaktadır.(Bilgin & Kaya, 2018).

## Zahiri Diş Eksikliği:

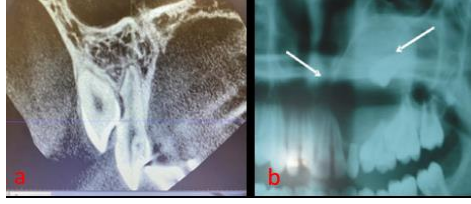


Şekil 6: a) Sağ alt 2. süt azı retansiyonu b) Sağ üst palatinal gömülü kanin

**a) Süt Dişi Retansiyonu:** Sadece süt azılarında rastlanılan bu durum submergion veya ankiloz olarak da bilinir. Alveol kemiğindeki lokalize bir gelişim duraklaması süt molarların retansiyonuna neden olur. Normalde rezorpsiyon hızı apozisyon hızından fazla olduğundan kök zamanla rezorbe olur ama apozisyon hızı daha fazla olursa ankiloz gerçekleşir. Bu durum dişin okluzyon seviyesinin altında kalmasına, karşısındaki dişin uzamasına ve komşu dişlerde devrilmeye neden olur. Eğer retine süt dişinin çekimi gerekirse, ankilozdan dolayı çoğu zaman alveolektomi gerekir ve daimi dişin normal erüpsiyonu için çekimden sonra yer tutucu uygulanmalıdır.(Şenışık & Akalın, 2016)

**b) Gömülü Palatal Kanin:** Yumuşak doku veya sert doku tarafından erüpsiyonu engellenmiş dişlere gömülü diş denir. Kadınlarda görülme oranı erkeklere oranla daha fazladır, maksiller kaninlerin gömülü kalma prevalansı %0,8'den %2,8'e kadar değişmektedir.(Aydın et al., 2004) Maksiller kaninin gömülü kalma oranı mandibular kanine oranla daha fazla olup palatinalde gömülü kalma oranı bukkale göre daha fazladır.

Gömülü kalma nedenleri; sistemik faktörler (endokrin hastalıkları, radyasyon tedavileri), lokal faktörler (süpernümerer dişler, kök dilasasyonu, lateral diş eksikliği, yer darlığı, süt dişlerinin erken dönem kaybı veya uzun süreli retansiyonları, kist ve tümörler) ve genetik faktörlerdir (malpoze diş germi, dudak damak yarığı).

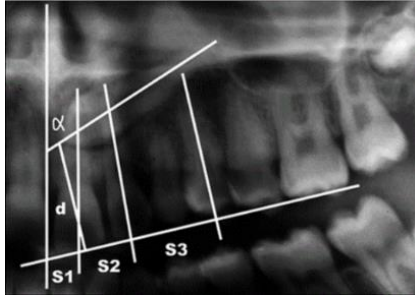


Şekil 7: a) Gömülü maksiller kanin diş kaynaklı lateral dişteki eksternal rezorpsiyon, b) Gömülü maksiller kanin diş kaynaklı kistik oluşum (Mhaske et al., 2009)

Ortodonti kliniğinde sıklıkla karşılaşılan bir durum olup tedavi edilmediği durumlarda kistik oluşumlar, komşu dişlerde kök rezorpsiyonu, eksternal ve internal rezorpsiyon, komşu dişlerde yer değişikliği, ankiloz, ark boyutunda azalma meydana gelebilir. (Chu et al., 2003) Konik Işını BT taraması kullanan çalışmalar, gömülü kaninlerin neden olduğu lateral kesici dişlerde kök rezorpsiyon yüzdesinin% 38 ile %66,7 arasında değiştiğini göstermektedir.(Cruz, 2019)

Klinik muayenede; palatinalde şişkinliğin bulunması, süt kaninin uzun süreli retansiyonu veya daimi kaninin sürmesinin gecikmesi, lateral dişin sürmesinde gecikme veya migrasyonu gömülü dişin işareti olabilir.

Radyolojik olarak periapikal film, okluzal film, panoramik film, CBCT ile lokasyonu, komşu diş ve anatomik oluşumlarla ilişkisi incelenir. Literatürde üç değişkenin incelenmesi önerilmiştir.



Şekil 8: Gömülü palatinal kanin dişin sürdürülebilirliğinin değerlendirilme ölçütleri ( $\alpha$  açısı: Kanin diş uzun aksının orta hatla yaptığı açı, d mesafesi: Kanin tüberkül tepesi ile okluzal düzlem arası mesafe, S1: Kanin kronu orta hat ile santral dişin eksenindeki alan, S2: Kanin kronu santral dişin eksenini ile lateral dişin eksenindeki alan, S3: Kanin kronu lateral dişin eksenini ile birinci premolarların eksenindeki alandır.

$\alpha$  açının her  $5^\circ$  artması yaklaşık 1 hafta, d mesafesinin her 1 mm'lik artışı yaklaşık 1 hafta daha aktif ortodontik traksiyon gerektirir ve S1'deki

gömülü kanin, S3'ekine kıyasla yaklaşık 6 hafta daha aktif ortodontik traksiyon gerektirir. (Crescini et al., 2007) Kısaca okluzyondan uzakta, orta hatta daha yakın ve yatay konumlu gömülü dişlerin tedavisi daha zordur.

### 1.4.2. Diş Fazlalığı



Şekil 9: a) Sol alt premolar bölgesindeki süpernümerer diş, b) Üst çenedeki paramolar dişler (Kariya et al., 2014)

Diş fazlalığının, dişlerin oluşum döneminde dental laminadan meydana gelen epitelyal sapsın hipergenezisi sonucunda meydana geldiği ileri sürülmektedir. Süpernümerer dişlere; erkeklerde kızlara, maksillada mandibulaya oranla daha sık rastlanır.(Brook, 2009) Türk popülasyonunda 7-13 yaş aralığında %4,3 olarak bildirilirken, 3-16 yaş aralığında %0,98 oranında bildirilmiştir. Türk ortodonti hastalarında ise %0,3- 1,3 arasında görülme sıklığı bildirilmiştir.(Kazancı et al., 2011; Khalaf et al., 2005)

Süpernümerer dişler, sürmüş veya gömülü olabilirler. Maksillada daha sık görülen süpernümerer dişler daha çok maksiller santral kesici dişler arasında yer alır ve bu dişler meziodens olarak adlandırılır. Bunu üçüncü molar dişlerin distalinde lokalize olan distomolarlar takip eder. İki molar diş arasında yer alan paramolara daha nadir rastlanılmaktadır. Erken teşhis ve tedavi, ortodontik ihtiyaçları ve komplikasyonları önlemek için gereklidir.(Scheiner & Sampson, 1997)

Süt dentisyonunda süpernümerer diş oluşumu çok nadirdir. Süpernümerer dişlere bağlı olarak erüpsiyon problemleri, dental arka diastema ve çapraşıklık, rotasyon, kök rezorpsiyonu, vitalite kaybı, dilasasyon ve süpernümerer dişle ilişkili kistik oluşum gibi klinik komplikasyonlar oluşabilir. Klinik komplikasyonları göz önüne alarak süpernümerer dişlerin takibine ya da çekimine karar verilir.(Scheiner & Sampson, 1997)



Şekil 10: a) Amelogenesis imperfekta (Arkutu et al., 2012) b) Dentinogenesis imperfekta (Rios et al., 2005) c) Dentin displazisi (de La Dure-Molla et al., 2015) d) Rejyonal odontodisplazi (Çubukçu, 2007)

### 1.5. Yapı Anomalileri

Histolojik yapının değişikliğe uğradığı tek dişte veya diş gruplarında görülen durumlara yapı anomalileri denmektedir. Dişlerin kalsifiye dokularında oluşan anomaliler, mine ve dentinde değişikliğe neden olduğundan dişlerin hacim, şekil ve rengini de etkiler ve hastada estetik sorunlar oluşturabilir.(Amasyalı, 2018).

#### 1.5.1. Amelogenesis İmperfekta

Daimi ve süt dişlerinde görülen mine yapısındaki bozukluk olup çoğunlukla dentin ve kök formunda bozukluk yoktur. Batılı toplumlarda görülme oranı 1/4000 ile 1/14000 arasındadır. Radyolojik ve klinik olarak dört tipe ayrılır. Persson ve ark. bu vakalarda ön açık kapanışın sıklıkla görüldüğünü belirtmiştir.(Persson & Sundell, 1982).

- Hipoplastik tip: Komşu dişlerle teması kaybetmiş, sarımsı kare şeklinde kronlar mevcuttur. Posteriodaki dişlerde atrizyonla karakterizedir ve anterior openbite oluşabilir.
- Hipokalsifiye tip: Kron şekli ve boyutu normaldir, rengi koyu kahverengi pigmentasyon içerir. Mine yapısı yumuşaktır. Amelogenesis imperfektalar arasında sık görülen formudur.
- Hipomatüre tip: Mine yapısı yumuşak olup mine kalınlığı normaldir.
- Hipomatüre-hipoplastik tip: Mine incelmış olup sarı beneklidir.(Arkutu et al., 2012).

#### 1.5.2. Dentinogenesis İmperfecta

Daimi ve süt dişlerinde görülen dentini etkileyen otozomal dominant geçişli bozukluktur. Dişlerin kahverengi veya mavi-gri renklenmesi olarak ortaya çıkar. Mine yeterli dentin desteğini bulamadığından kolayca kırılarak

ortadan kalkar. Hastalarda aşınmaya bağlı olarak ön açık kapanış görülebilir.(Rios et al., 2005).

### 1.5.3. Dentin Displazisi

Dentini etkileyen otozomal dominant geçişli bir anomali olup iki alt tipi bulunmaktadır. Dentin displazisi Tip 1 de, diş kökleri kısadır veya belirgin bir şekil bozukluğu mevcuttur. Dişler normal zamanında sürer ama köklerin ortadan kalkması nedeniyle dişler sallanmaya başlar. Dentin displazisi Tip 2'deki bulgular, dentinogenesis imperfectaya çok benzerdir. Pulpa odası ve kök kanallarının kalsifiye olduğunu görülür.(de La Dure-Molla et al., 2015).

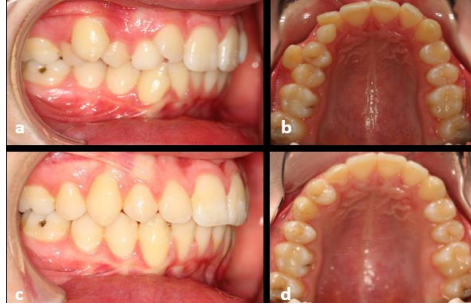
### 1.5.4. Rejyonel Odontodisplazi

Diş gelişimi esnasında lokalize duraksamalar sonucu mine, dentin ve sementi etkileyen bir anomalidir. Mine ve dentin normalden ince olduğundan radyografide hayalet diş olarak tanımlanır.(Çubukçu, 2007).

## 2. KONJENİTAL ANOMALİLERİN ORTODONTİK TEDAVİSİ

### 2.1. Transpozisyon Tedavisi

#### 2.1.1.Premolar ve Kanin Dişlerin Transpozisyonu



Şekil 11: a) 13 ve 14 numaralı transpoze dişlerin tedavi öncesi sağ profil görünümü, b) Tedavi öncesi üst okluzal görünüm, c) Tedavi sonrası sağ profil görünümü, d) Tedavi sonrası okluzal görünüm

Tedavilerde fikir birliği transpozisyonun daimi diş çekimi yapılmaksızın mevcut konumu koruyarak tedavilerinin yapılmasıdır. Çoğunlukla transpoze alanın yanında süt kaninin bulunması daimi kaninin sürmesiyle ilgili alanda geçici çapraşıklık oluşturur. Süt kanin çekimi çoğunlukla hizalama prosedürleri için gerekli alanı sağlar. Kanini arkta olması

gereken konuma getirmek, genellikle kök hareketlerindeki zorluklar nedeniyle istenilen sonucu tam anlamıyla gerçekleştiremeyip ortodontik tedavinin uzamasına neden olur.

Kanin ve 1.premolar dişlerinin bukkal yüzeylerinin birbirine benzemesi nedeniyle dişleri mevcut konumda bırakıp fonksiyonel interferansları kaldırmak için gerektiğinde birinci premoların lingual cuspından aşındırmalar yapılır. Böylece fonksiyon ve estetik görünüm sağlanır.(Peck & Peck, 1995).

### 2.1.2. Kanin ve Lateral Dişlerin Transpozisyonu

Tedavi planlamasında dişin şekli, yüz estetiği, kök pozisyonları, hastanın yaşı, okluzyon, tedavi süresi gibi birçok faktör dikkate alınmalıdır. Maksiller kanin ve lateral kesici dişin tam transpozisyonunda estetik, hasta ve ebeveynler için büyük öneme sahiptir. Çapraşıklığın olmadığı durumda, insizal kenarların kompozitle restore edilip diş eti kontur seviyesinin periodontal prosedürlerle tedavisi uygundur. (Shapira & Kuftinec, 2001b)

Tamamen transpoze olan anterior dişlerin arkta normal dizilişlerine göre yeniden konumlandırılması zaman alıcı ve karmaşıktır. Bazı yazarlar, köklerde rezorpsiyon ve destek yapılara zarar verme riski nedeniyle denenmemesi gerektiğini öne sürmektedir. Bu nedenle, dişlerin transpoze pozisyonlarında hizalanması önerilir.(Shapira & Kuftinec, 2001b)

## 2.2. Füzyon Tedavisi



Şekil 12: a) Üst sol santral füzyonun tedavi öncesi ağız içi görüntüsü, b) Üst sol santral füzyonun tedavi öncesi periapikal görüntüsü, c) Üst sol santral füzyonunun kök kanal tedavisi, d) Füzyonlu kökün, mezial kısmının cerrahi olarak ayrılması, e) Kökün mezial kısmının cerrahi olarak çıkartılması, f) Çekim boşluğunun mine matriks türevleri ile doldurulması, g) Kökün cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra periapikal görünümü, h) Ortodontik tedavi sonucu periapikal görünüm, g) Tedavi sonucu ağız içi görünümü

Füzyonun tedavisi ortodontik, protetik, cerrahi, periodontal işlemleri içeren karmaşık bir tedavidir. Füzyona uğramış iki ayrı köke sahip dişlerin tedavisinde; füzyonlu dişin çekimi, tam füzyona uğramış dişlerin hemiseksiyonu ve bir parçanın çıkarılması, dişin seperasyonu, kronun tekrar şekillendirilmesi, çekim sonrası protetik tedavi ve ortodontik tedavi uygulanabilmektedir.(Yalnız et al.)

Bir vaka raporunda, kökleri birbirinden bağımsız füzyonlu sol maksiller santral dişin multidisipliner yaklaşımla tedavisi gerçekleştirilmiştir. (Şekil 12) Tedavide kök kanal tedavisi yapıldıktan sonra ilgili mezial kökün cerrahi ile ayrılması ve çıkarılması gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sonrasında çekim boşluğuna mine matriks türevleri yerleştirilmiştir. Mezial kök çıkarılmasından ardından ortodontik tedavi ile santral dişler birbirine yaklaştırılıp rezinle restorasyonu yapılmıştır. (Oelgiesser et al., 2013).

### **2.3. Mikrodonti Tedavisi**

Mikrodontinin tedavi planlaması estetik ve fonksiyon gereklilikleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Bu planlama ortodontik değerlendirmeyi de içerisine alacak şekilde kapsamlı olmalıdır. Mikrodontili lateral dişler gömülü maksiller kanin dişlerle ilişkili olabileceğinden dolayı çocukluk döneminde ortodontik tedavi gerekli olabilmektedir. Mikrodontili dişler ortodontik tedavi öncesinde, esnasında veya sonrasında kompozitle uygun boyuta ve şekle getirilebilir. Ortodontik tedavi öncesi restorasyonun yapılmasında mikrodontili dişin pozisyonu, komşu dişlerle ilişkisi ve kapanış ilişkisi değerlendirilmelidir. Bununla birlikte mikrodontili dişlerde braket konumlandırılmasını kolaylaştıracağından, eğer uygun ise restorasyonların ortodontik tedavi öncesinde yapılması tercih edilir.(Oflaz) .

### **2.4. Gerçek Diş Eksikliği Ve Tedavileri**

Hipodonti olgularında ideal sonuç elde etmek için hastanın yaşını, şikayetlerini ve diş gelişimini dikkate alarak bir tedavi planı hazırlamak gereklidir. Planlamada hastanın; profili, kesici diş konumları, diş rengi, diş şekli ve mevcut yer tedavi planlamasında kritik öneme sahiptir. En sık eksikliği görülen dişler daimi mandibular ikinci premolar ve maksiller lateral dişlerdir.

İkinci premolar diş eksikliğinde, eğer hastanın kabul edilebilir bir okluzyonu varsa, süt ikinci molar ağızda bırakılır. Süt moların varlığı ileride planlanan implant veya protetik tedavi için bölgedeki alveol kemiği korumak için önemli bir yoldur. (Carter et al., 2003; Proffit, 2020) Eğer çene ilişkisi ve profil iyiye altında daimi diş bulunmayan süt ikinci molarları 7-9 yaşlarında



çekip birinci moların meziale kayarak boşluğun kapatılması da sağlanabilir.(Proffit, 2020)

Lateralin konjenital eksikliğinde, tedavi olarak kaninin eksik lateralin yerini alınması, restoratif-protetik olarak eksikliğin giderilmesi ve boşluğun implant ile tedavisi uygulanabilecek tedavi yöntemleridir. Kaninin lateral yerine sürdürülmesi mandibular arkta çapraşıklığı olmayan sınıf 2 molar ilişkisi bulunan hastalarda ve mandibulada çekim gerektirecek boyutta çapraşıklığı olan sınıf 1 malokluzyon hastalarda uygulanır.(Kokich & Kinzer, 2005).

Ciddi hipodonti vakalarında hastada mandibular düzlem açısı ve alt yüz yüksekliği azalmıştır. İntraoral muayenede retrokline alt kesici dişler, artmış interinsizal açı ve alt kesici dişlerin aşırı erüpsiyonu nedeniyle artmış bir overbite bulunur. Genellikle damak kubbe derinliği azalmış olup bu hastalarda üst çene hareketli apareylerin tutuculuğu çoğunlukla azalmıştır.(Carter et al., 2003)

Hipodonti olgularında farklı tedavi seçenekleri mevcuttur. Bunlar:

#### 2.4.1. Sürme Rehberliği ile Boşluk Kapatma

Hortz tarafından tanımlanan sürme rehberliği, overjeti artmış, openbite, protruze keserler ve çapraşıklığı bulunan erken karma dentisyonlu çocuklarda maksiller keserlerin konjenital eksikliğinde uygulanabilir. Bu yöntem, maksiller kaninlerin maksiller laterallerin yerine sürmesi, sınıf 2 okluzyon sağlanması ile boşlukların spontan kapatılmasını sağlar. Bu amaçla 1.ve 2.süt molarların mezial ve distalinden minede aşındırma yapılmalıdır. Konjenital 2.premoların eksikliğinde boşlukların sürme rehberliği ile kapatılması amaçlanıyorsa 1.süt molarların distalinden 2.süt moların mezial ve distalinden aşındırma yapılır.(Bilgin & Kaya, 2018).

#### 2.4.2. Ortodontik Boşluk Açılması Ardından Protetik Tedavisi

Şekil 13: a) Sağ üst lateral dişi konjenital eksik olan hastanın ağız içi görünümü, b)



İmplant boşluğu planlanan hastanın ortodontik tedavi sonrası ağız içi görünümü, c) İmplant boşluğunu büyüme ve gelişim sonlanana kadar korumak amacıyla kullanılan pekiştirme apareylerinin ağız içi görünümü

Konjenital eksikliklerde mevcut boşlukların restorasyonla tedavisi çoğu zaman uygun olmayan diş konumları ve boşluğa dişlerin devrilmesi nedeniyle zordur. Ortodontik tedavi ile restorasyon yapımı için uygun alanlar oluşturulur ve boşluklar sabit protetik restorasyonlar, implant destekli protetik restorasyonlar veya modifiye edilmiş adeziv protetik restorasyonları ile kapatılır.(Bilgin & Kaya, 2018; Carter et al., 2003)

İmplant tedavisinin büyümesi devam eden hastalarda uygulanması endike değildir, çünkü büyüme sonlandığında implant infraokluzyonda kalabilir. Bu yüzden implant tedavisinin uygulanması için büyümenin sonlanması beklenmelidir.(Bilgin & Kaya, 2018).

#### 2.4.3. Ortodontik Boşluk Kapatılması Ardından Estetik Restorasyonu



Şekil 14: Sağ üst konjenital lateral eksikliği intraoral fotoğrafları (A,B- Hastanın tedavi öncesi ağız içi frontal ve okluzal fotoğrafı, C,D- Hastanın tedavi sonrası ağız içi frontal ve okluzal fotoğrafı)(Bilgin & Kaya, 2018)

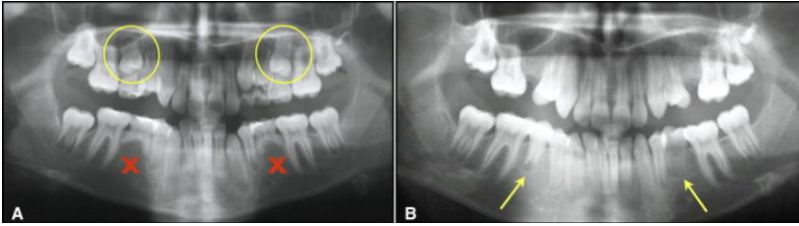
Maksiller lateral dişlerin eksikliğinde artmış overjet, openbite veya protruze kesici dişler mevcutsa boşluk ortodontik işlemlerle kapatıldıktan sonra dişler estetik olarak restore edilebilir. Lateral dişlerin bilateral yokluğunda maksiller arktaki boşluklar ortodontik tedavi ile kapatıldığında sınıf 2 molar ilişki sağlanır. Deepbite, hipodonti hastalarında, özellikle mandibuler kesici dişler eksik olduğunda görülebilir. Bu sorun, kesici dişlerin intrüzyonu, premolar ve molar dişlerin ekstrüzyonu veya kesici dişlerin proklinasyonu ile çözülebilir.

Laterale ve kanin diş görünümü için maksiller kaninler ve premolarlara restoratif uygulamalar gereklidir. Bu tedavi yaklaşımı, sert ve yumuşak dokuların zamanla değişikliklere daha iyi adapte olmasını sağlar.

Kanin dişlerinin yerine 1.premoların kullanıldığı boşluk kapatma işleminde; premoların palatinal kaspını gizlemek için hafif meziopalatinal rotasyon, santral ile dişeti kontur seviyesini ayarlamak için hafif intrüzyon gibi modifikasyonlar yapılabilir.(Bilgin & Kaya, 2018)

Kanin diş rengi lateral diş renginden bir iki ton daha koyu olduğundan lateral diş rengi elde etmek için kaninlerin %10-%15 karbamid peroksit jeli ile beyazlatılması önerilir.

#### 2.4.4. Ototransplantasyon



Şekil 15: A) Konjenital alt sağ ve sol 2.premolar eksikliği olan hastanın tedavi öncesi panoramik görüntüsü, B) Üst sağ ve sol 2.premolarların alt sağ ve sol 2.premolar bölgesine ototransplantasyon tedavisi sonucu panoramik görüntüsü (Plakwicz et al., 2013)

Bir bölgede diş eksikliği olup diğer bölgede çapraşıklığı bulunan hastalarda uygun tedavi seçeneğidir. Transplantasyon diş kökünün üçte ikisi ile dörtte üçü oluştuğunda yapılırsa tedavi prognozu daha iyidir. Maksiller laterali yerine koymak için, mandibular birinci premolarlar en iyi kron ve kök şekline sahip olduğundan sıklıkla tercih edilir.(Proffit, 2020) .

#### 2.5. Gömülü Palatinal Kanin Diş Tedavisi

Gömülü palatinal kanin diş tedavisinde;(Sahinoglu & Özçirpici, 2014)

1. Sürme yolunda odontoma veya süpernümerer dişlerin sürme yolundan uzaklaştırılması

2. Süt kanin dişin çekilmesi: Bu durumdaki palatinal gömülü kaninin %80 oranında spontan sürdüğü belirtilmiştir. Ayrıca spontan erüpsiyon kanin dişinin lateral köküne yer değiştirmesinin az olduğu ve  $\alpha$  açısının 55 dereceden az olduğu durumlarda gerçekleşir.

3. Sürme yolunu geliştirmek: Bu durumda anterior maksilla genişletilmesi veya ortodontik olarak yer açma uygulamaları yapılabilir.

Tüm bu durumlara rağmen sürme gerçekleşmezse ortodontik ve cerrahi olarak diş sürdürülür. Palatinalde konumlanan gömülü dişin açığa çıkarılmasında iki cerrahi teknik kullanılır.

### 2.5.1. Açık Teknik



Şekil 16: Üst sol palatal gömülü kanin dişin açık teknikle sürdürülmesi (Becker, 2012).

Diş üzerindeki yumuşak ve sert doku kaldırılır ardından cerrahi alan patla kapatılarak iyileşme sırasında dişin üzerinin açık kalması sağlanır ve dişin spontan olarak sürmesi beklenir, sürmediği durumda ortodontik ataçmanla sürmesi sağlanır.

### 2.5.2. Kapalı Teknik



Şekil 17: Üst sağ palatal gömülü kanin dişin kapalı teknikle sürdürülmesi (Sahinoglu & Özçirpici, 2014).

Dişin üzeri açıldıktan sonra dişe ataçman yapıştırılır ve flep tekrar eski yerine sütüre edilir. Gömülü dişlerin sürdürülmesinde; balista spring, mini vida, magnet, gold chain veya buton yardımıyla operasyon sonrası 2-3 hafta içinde traksiyon uygulanır.

Gömülü dişin sürdürülmesindeki başarısızlıklar, kistik oluşumlar, ankiloz, pozisyonunun kötü olduğu durumlarda çekim bazen tek seçenektir. Bu durumda ototransplantasyon, implant cerrahisi, protetik işlemler ve premolar dişin kanin yerine sürdürülmesi uygulanabilecek tedavi seçeneklerindedir.(Sahinoglu & Özçirpici, 2014).

## 2.6. Amelogenesis İmperfecta Tedavisi

### 2.6.1. Ortodontik Açıdan Önemi



Şekil 18: a) Amelogenesis imperfecta hastasının tedavi öncesi ağız içi görünümü, b) Tedavi sırasındaki ağız içi görünümü (Arkutu et al., 2012)

Amelogenesis imperfecta vakaları, ortodontistler için tedavisi zor bir anomalidir. Ortodontist, zayıflayan minenin hem tedavi sırasında hem aparat çıkarırken uygulanan kuvvetleri karşılayıp karşılayamayacağını belirlemelidir. Konvansiyonel tedaviler sırasında uygulanan sabit aparatların, mineyle bağlantısı idealden daha düşüktür. Bu durum aparatlarda düşmeye ve tedavi süresinin uzamasına neden olur.

Aparatları dişlerden ayırırken minede kırılmalar gerçekleşebilir bu yüzden metal braketler yerine plastik braketler debonding sırasında mine yüzeyine zarar vermeden çıkarılabileceğinden tercih edilir. Molar tüpler yerine molar bandlar kullanılabilir. Aynı zamanda bu sorunu çözmek için geleneksel bantlı sistemler veya önceden şekillendirilmiş braketli paslanmaz çelik kronlar kullanılabilir. Hastada gömülü diş olup sürdürülmesi planlandığında mineye bağlantı yetersiz olduğundan açık teknikte diş sürdürülmesi tercih edilir. (Arkutu et al., 2012)

## KAYNAKLAR

- Altug-Atac, A. T., & Erdem, D. (2007). Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(4), 510-514.
- Altun, C., Güven, G., Başak, F., Akbulut, E., & Altuğ, H. A. (2005). Süt dişlerinde füzyon ve geminasyon: Beş olgu nedeniyle. *European Annals of Dental Sciences*, 32(3), 223-227.
- Amasyalı, M. (2018). Dişlerde görülen gelişim anomalileri: Genel bir bakış.
- Arkutu, N., Gadhia, K., McDonald, S., Malik, K., & Currie, L. (2012). Amelogenesis imperfecta: the orthodontic perspective. *British Dental Journal*, 212(10), 485-489.
- Aydin, U., Yilmaz, H., & Yildirim, D. (2004). Incidence of canine impaction and transmigration in a patient population. *Dentomaxillofacial Radiology*, 33(3), 164-169.
- Becker, A. (2012). orthodontic treatment of impacted teeth. In *Palatally Impacted Canine* (third ed., pp. 110-150).
- Bilgin, N., & Kaya, B. (2018). Etiology and treatment alternatives in tooth agenesis: a comprehensive review. *Stomatological Disease and Science*, 2(1), 9.
- Brook, A. (2009). Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development. *Archives of oral biology*, 54, S3-S17.
- Carter, N. E., Gillgrass, T. J., Hobson, R. S., Jepson, N., Eechan, J. G., Nohl, F. S., & Nunn, J. H. (2003). The interdisciplinary management of hypodontia: orthodontics. *Br Dent J*, 194(7), 361-366. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4809995>
- Celikoglu, M., Miloglu, O., & Oztek, O. (2010). Investigation of tooth transposition in a non-syndromic Turkish anatolian population: characteristic features and associated dental anomalies. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 15(5), e716-720. <https://doi.org/10.4317/medoral.15.e716>
- Chai, Y., & Maxson, R. E., Jr. (2006). Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Dev Dyn*, 235(9), 2353-2375. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20833>
- Chu, F., Li, T., Lui, V., Newsome, P., Chow, R., & Cheung, L. (2003). Prevalence of impacted teeth and associated pathologies-a

- radiographic study of the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Medical Journal*.
- Colak, H., Bayraktar, Y., Hamidi, M. M., Tan, E., & Colak, T. (2012). Prevalence of root dilacerations in Central Anatolian Turkish dental patients. *West Indian Med J*, 61(6), 635-639.
- Crescini, A., Nieri, M., Buti, J., Baccetti, T., & Pini Prato, G. P. (2007). Orthodontic and periodontal outcomes of treated impacted maxillary canines: An appraisal of prognostic factors. *The Angle Orthodontist*, 77(4), 571-577.
- Cruz, R. M. (2019). Orthodontic traction of impacted canines: Concepts and clinical application. *Dental press journal of orthodontics*, 24, 74-87.
- Çubukçu, Ç. E. (2007). Jeneralize Yaygın Odontodisplazi: Olgu Sunumu. *Güncel Pediatri*, 5(1), 23-24.
- de La Dure-Molla, M., Philippe Fournier, B., & Berdal, A. (2015). Isolated dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia: revision of the classification. *European Journal of Human Genetics*, 23(4), 445-451.
- de Mira, M. C., Ragle, C. A., Gablehouse, K. B., & Tucker, R. L. (2007). Endoscopic removal of a molariform supernumerary intranasal tooth (heterotopic polyodontia) in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(9), 1374-1377.
- Gunduz, K., Sumer, M., Sumer, A. P., & Gunhan, O. (2006). Concrescence of a mandibular third molar and a supernumerary fourth molar: report of a rare case. *Br Dent J*, 200(3), 141-142. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4813191>
- Guttal, K. S., Naikmasur, V. G., Bhargava, P., & Bathi, R. J. (2010). Frequency of developmental dental anomalies in the Indian population. *Eur J Dent*, 4(3), 263-269.
- Haskova, J. E., Gill, D. S., Figueiredo, J. A., Tredwin, C. J., & Naini, F. B. (2009). Taurodontism--a review. *Dent Update*, 36(4), 235-236, 239-240, 243. <https://doi.org/10.12968/denu.2009.36.4.235>
- Huang, W.-J., & Creath, C. J. (1995). The midline diastema: a review of its etiology and treatment. *Pediatric dentistry*, 17, 171-171.
- Hülsmann, M. (1997). Dens invaginatus: aetiology, classification, prevalence, diagnosis, and treatment considerations. *Int Endod J*, 30(2), 79-90. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.1997.00065.x>
- Jafarzadeh, H., Azarpazhooh, A., & Mayhall, J. (2008). Taurodontism: a review of the condition and endodontic treatment challenges. *International endodontic journal*, 41(5), 375-388.

- Kapdan, A., Kustarci, A., Buldur, B., Arslan, D., & Kapdan, A. (2012). Dental anomalies in the primary dentition of Turkish children. *Eur J Dent*, 6(2), 178-183.
- Karaoğlu, C. (2022). ORDU ÜNİVERSİTESİ].
- Kariya, P. B., Mallikarjuna, R., Singh, S., & Mulchandani, V. (2014). Rare combination of paramolar and distomolar supernumerary teeth in a 15-year-old male adolescent. *Case Reports*, 2014, bcr2014205000.
- Kazanci, F., Celikoglu, M., Miloglu, O., Ceylan, I., & Kamak, H. (2011). Frequency and distribution of developmental anomalies in the permanent teeth of a Turkish orthodontic patient population. *Journal of Dental Sciences*, 6(2), 82-89.
- Khalaf, K., Robinson, D., Elcock, C., Smith, R., & Brook, A. (2005). Tooth size in patients with supernumerary teeth and a control group measured by image analysis system. *Archives of oral biology*, 50(2), 243-248.
- Kim, J.-Y., Cha, Y.-G., Cho, S.-W., Kim, E.-J., Lee, M.-J., Lee, J.-M., Cai, J., Ohshima, H., & Jung, H.-S. (2006). Inhibition of apoptosis in early tooth development alters tooth shape and size. *Journal of dental Research*, 85(6), 530-535.
- Kirzioğlu, Z., & Ceyhan, D. (2009). The prevalence of anterior teeth with dens invaginatus in the western Mediterranean region of Turkey. *Int Endod J*, 42(8), 727-734. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2009.01579.x>
- Koh, E., Ford, T. P., Kariyawasam, S., Chen, N., & Torabinejad, M. (2001). Prophylactic treatment of dens evaginatus using mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics*, 27(8), 540-542.
- Kokich, V. O., Jr., & Kinzer, G. A. (2005). Managing congenitally missing lateral incisors. Part I: Canine substitution. *J Esthet Restor Dent*, 17(1), 5-10. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8240.2005.tb00076.x>
- Kyriazidou, A., Haider, D., Mason, C., Parekh, S., & Bloch-Zupan, A. (2013). Case report: Macrodont mandibular second premolars, a hereditary dental anomaly. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 14(6), 411-416.
- Mhaske, S., Ragavendra, T., Doshi, J., & Nadaf, I. (2009). Dentigerous cyst associated with impacted permanent maxillary canine. *People's journal of scientific research*, 2(2).



- More, C. B., & Tailor, M. N. (2012). Tooth fusion, a rare dental anomaly: analysis of six cases. *International. J Oral Maxillofac Pathol*, 4, 50-53.
- Oelgiesser, D., Zyc, R., Evron, D., Kaplansky, G., & Levin, L. (2013). Treatment of a fused/geminated tooth: a multidisciplinary conservative approach. *Quintessence Int*, 44(7), 531-533.
- Oflaz, Ü. Dişlerde Görülen Boyut Anomalileri.
- Ohno, K., & Ohmori, I. (2000). Anodontia with hypohidrotic ectodermal dysplasia in a young female: a case report. *Pediatr Dent*, 22(1), 49-52.
- Pair, J. (2011). Transposition of a maxillary canine and a lateral incisor and use of cone-beam computed tomography for treatment planning. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 139(6), 834-844. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2009.08.035>
- Peck, S., & Peck, L. (1995). Classification of maxillary tooth transpositions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 107(5), 505-517. [https://doi.org/10.1016/s0889-5406\(95\)70118-4](https://doi.org/10.1016/s0889-5406(95)70118-4)
- Persson, M., & Sundell, S. (1982). Facial morphology and open bite deformity in amelogenesis imperfecta. A roentgenocephalometric study. *Acta Odontol Scand*, 40(3), 135-144. <https://doi.org/10.3109/00016358209012722>
- Plakwicz, P., Wojtowicz, A., & Czochrowska, E. M. (2013). Survival and success rates of autotransplanted premolars: a prospective study of the protocol for developing teeth. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 144(2), 229-237.
- Prabhu, R. V., Rao, P. K., Veena, K., Shetty, P., Chatra, L., & Shenai, P. (2012). Prevalence of Talon cusp in Indian population. *J Clin Exp Dent*, 4(1), e23-27. <https://doi.org/10.4317/jced.50650>
- Proffit, W. R. (2020). *Güncel Ortodonti* (P. D. N. DARENDELİLER, Ed. Vol. 6).
- Rao, Y. g., Guo, L. y., & Hu, T. (2010). Multiple dens evaginatus of premolars and molars in Chinese dentition: a case report and literature review. *International Journal of Oral Science*, 2(3), 177-180.
- Reichart, P., & Quast, U. (1975). Mandibular infection as a possible aetiological factor in taurodontism. *Journal of Dentistry*, 3(5), 198-202.

- Rios, D., Vieira, A. L. F., Tenuta, L. M. A., & de Andrade Moreira Machado, M. A. (2005). Osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta: associated disorders. *Quintessence international*, 36(9).
- Risnes, S. (1974). The prevalence, location, and size of enamel pearls on human molars. *European Journal of Oral Sciences*, 82(6), 403-412.
- Roslan, A. A., Rahman, N. A., & Alam, M. K. (2018). Dental anomalies and their treatment modalities/planning in orthodontic patients. *J Orthod Sci*, 7, 16. [https://doi.org/10.4103/jos.JOS\\_37\\_18](https://doi.org/10.4103/jos.JOS_37_18)
- Sahinoglu, Z., & Özçirpici, A. A. (2014). Gömülü Dislerin Tedavi Yaklaşımları/The Treatment Approach of Impacted Teeth. *Türkiye Klinikleri. Dishekimliği Bilimleri Dergisi*, 20(3), 182.
- Scheiner, M., & Sampson, W. (1997). Supernumerary teeth: a review of the literature and four case reports.
- Sener, S., Unlu, N., Basciftci, F. A., & Bozdog, G. (2012). Bilateral geminated teeth with talon cusps: A case report. *Eur J Dent*, 6(4), 440-444.
- Shapira, Y., & Kuftevec, M. M. (2001a). Maxillary tooth transpositions: characteristic features and accompanying dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 119(2), 127-134. <https://doi.org/10.1067/mod.2001.111223>
- Shapira, Y., & Kuftevec, M. M. (2001b). A unique treatment approach for maxillary canine-lateral incisor transposition. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 119(5), 540-545. <https://doi.org/10.1067/mod.2001.111221>
- Şenışık, N. E., & Akalın, Y. (2016). Dental Ankiloz: Tedavi Seçenekleri. *Ege Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi*, 37(2), 75-87.
- Topouzelis, N., Tsaousoglou, P., Pisoka, V., & Zouloumis, L. (2010). Dilaceration of maxillary central incisor: a literature review. *Dental traumatology*, 26(5), 427-433.
- Umar, E., Altun, O., & Dedeoğlu, N. (2014). The retrospective evaluation of taurodontism prevalence in patients admitting İnönü University Faculty of Dentistry. *Cumhuriyet Dental Journal*, 17, 235-243.
- Uslu, O., Akcam, M. O., Evirgen, S., & Cebeci, I. (2009). Prevalence of dental anomalies in various malocclusions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135(3), 328-335.
- Yalınız, H., Çelikten, B., & Zıraman, F. G. Atipik parsiyel füzyon gösteren alt santral dişin endodontik tedavisi: Vaka raporu. *European Annals of Dental Sciences*, 44(1), 47-52.

- Yılmaz, H. H., Türkkahraman, H., & Sayin, M. O. (2005). Prevalence of tooth transpositions and associated dental anomalies in a Turkish population. *Dentomaxillofac Radiol*, 34(1), 32-35. <https://doi.org/10.1259/dmfr/57695636>
- Yordanova-Kostova, G. R., Grancharov, M. V., & Gurgurova, G. D. (2021). Abnormality in the Morphogenesis of Tooth Development and Relationship with Orthodontic Deformities and Treatment Approaches. *Case Reports in Dentistry*, 2021.

## BÖLÜM 6

### OTOFAJİNİN HÜCRE YAŞLANMASINDAKİ ROLÜ

Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye BİTGEN<sup>1,2</sup>, Eren Kaan İPEK<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Sorumlu yazar,Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi, Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK), Kayseri, Türkiye-mail: nazmiyebitgen@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6416-9230

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye e-mail: erenkaan3866@icloud.com; ORCID: 0000-0002-8716-5347



## GİRİŞ

Otofaji, hücre içi makromoleküllerin ve organellerin lizozomal bozulmasını ve geri dönüşümünü kolaylaştırarak hücrel homeostazda önemli bir rolü olan, evrimsel olarak korunmuş bir katabolik süreçtir (Hansen ve ark. 2018). Otofaji bir kalite kontrol sistemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ömrü uzun proteinlerin, hasara uğramış makromoleküllerin, işlevini kaybetmiş organellerin ve patojenlerin ortadan kaldırılmasında etkin bir programlı hücre ölüm şeklidir (Karadağ. 2016; Anding ve Baehrecke. 2015). Otofaji, hasarlı veya gereksiz hücre bileşenlerini temel biyomoleküllere indirgeyen ve daha sonra sitozole geri dönüştüren bir lizozomal bozunma yoludur. Bu açıdan otofaji, sürekli bir bozunma-yenilenme döngüsünde bir biyomolekül akışı yönlendirir. Otofaji genellikle stres veya zayıf besin koşulları altında hücreleri koruyan hayatta kalma yanlısı bir mekanizma olarak kabul edilir. Mevcut araştırmalar, otofajinin hayati biyolojik süreçlerde çok sayıda işlevi yerine getirdiğini açıkça göstermektedir. Gelişim, farklılaşma, doğal ve adaptif bağışıklık, yaşlanma ve hücre ölümü ile yakından ilişkilidir. Ek olarak, biriken kanıtlar, otofaji ile çeşitli insan hastalıkları ve tümör gelişimi arasındaki ilginç bağlantıları göstermektedir. Bu nedenle, otofaji, hücrelerin ve organizmaların yaşamı ve ölümünde önemli bir oyuncu gibi görünmektedir. Otofaji hakkındaki artan bilgiye rağmen, otofajik makinenin bu çeşitli süreçleri düzenlediği mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır (Wirawan ve ark. 2012).

## 1. OTOFAJİ VE MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Otofaji, uyarılma, vezikül oluşumu, vezikül uzaması, tamamlanması, lizozomla birleşme olmak üzere birçok basamağı içeren bir süreçtir (Dana ve ark. 2020).

Mayalarda yapılan çalışmalar da otofaji ile ilgili (autophgy-related (Atg)) en az 37 protein tanımlanmıştır. Bu proteinlerden yarısından çoğu otofajinin kendisi için esas olan proteinlerdir. Atg proteinlerinin diğer yarısı da sitozolden vakuole transport (cytosol-to-vacuole transport (Cvt)) gibi spesifik Atg yolağında görev alan proteinlerdir. Bu proteinlerin çoğu memelilerde de korunmuştur. Çoğu Atg proteinleri maya ve memelilerde korunmuş olmasına rağmen, memelilerde Atg proteinlerinin fonksiyonunu değiştiren birkaç spesifik protein tanımlanmıştır. Bunlardan en iyi çalışılmış olanı Beclin-1 dir. Beclin-1 anti-apoptotik protein olan B-Cell lymphoma/leukemia-2 (Bcl-2) ile birleşir. Bcl-2 otofajiyi baskılar. Açlık sırasında Beclin-1'in Bcl-2 ile etkileşimi azalır ve serbest kalan Beclin-1

otofajiyi aktive eder. Bu nedenle, Bcl-2'nin sadece anti-apoptotik değil aynı zamanda anti-otofajik protein olduğu ileri sürülmektedir (Hamurcu ve ark. 2019).

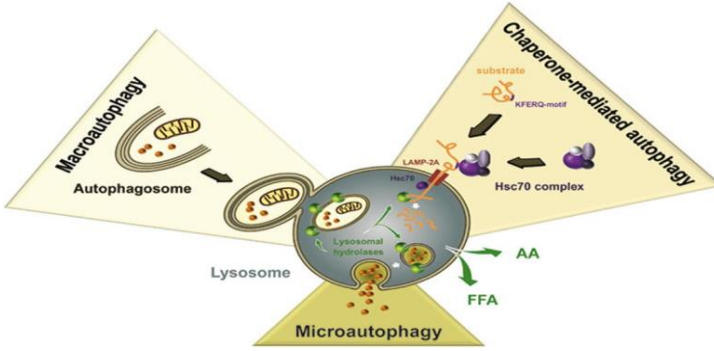
## 2. OTOFAJİ ÇEŞİTLERİ

Otofajinin memeli hücrelerde üç farklı çeşidi olduğu gösterilmiştir (Şekil 1). Bunlar Mikrootofaji, Makrootofaji ve Şaperon Aracılı Otofaji olarak adlandırılır (Cuervo. 2004).

Makrootofaji (MA)'nın diğer otofaji türlerinden farkı, başlangıç ayrılma bölgesinin, lizozomun membranından daha uzak bir bölgede oluşmasıdır. Devamında bu dışarıda oluşan bölgede meydana gelen organel parçalarını taşımakta görevli sitozolik veziküller, bir kargo şekli çalışma ile lizozoma doğru hareket eder. Bu morfoloji farklılığının merkezinde olan bu sitozolik veziküllere otofagozom adı verilmektedir. Dış bölgede oluşan zar, lizozom zarı ile arada kargo görevi gören veziküller ve bu tüm sürecin ismi de otofagozom olarak adlandırılır (Yang. 2019).

Mikrootofaji sırasında, lizozomal zar, sitoplazmanın tamamen kapatıldıktan sonra, parçalanmış kısımlarını yutmak için istila eder (Wirawan ve ark. 2012). Sitoplazmadan ayrılan parçalar veziküller ile lizozomun içerisine alınarak fagosite edilir. Bu özelliği mikrootofajiyi, endozom aracılı mikrootofaji olarak da adlandırmaya yarayabilmektedir. Çoklu veziküler endozomlar, sitoplazma proteinlerini lizozomun içerisinde taşımakta görevlidir (Sahu ve ark. 2011).

Şaperon Aracılı Otofaji (CMA) spesifik bir türdür. 5 peptidli yapılardan oluşan motif dizileri bulunmaktadır. Bu dizilere KFERQ adı verilir (Dice. 1990). Bu KFERQ motifi içeren proteinler, kimyasal şaperonlar ile hedeflenir ve katlanmamış hale getirilerek lizozoma gönderilir. Lizozomun zarında sindirime uğrarlar (Orenstein ve ark. 2010). Bu otofaji yönteminin glikoz enzimleri, proteozom alt birimleri ve transkripsiyon faktörleri gibi çok fazla yapıyı yıkabilme özelliği bulunmaktadır. KFERQ dizilerinin tanınmasında ısı şok proteinleri olan HSPA8 ve HSC70 aktif rol oynamaktadır (Chiang ve ark. 1989). HSPA8, substratı lizozom membranına iletir ve substrat da CMA substrat reseptörü olan lizozomal ilişkili membran protein 2A'ya bağlanır ve bu yolla substrat, lizozom lümenine geçmiş olur (Agarraberes ve ark. 2001).



Şekil 1: Otofaji Çeşitleri ve Yolakları (Wiravan ve ark. 2012)

### 3. HÜCRESEL YAŞLANMADA OTOFAJİ

Yaşlı hücreler, değişmiş veya hasar görmüş DNA, proteinler, lipitler ve organellerin birikmesi, oksidatif stres de artış ve çeşitli biyolojik süreçlerdeki kusurlar ile karakterize edilir. Otofajinin en ilgi çekici özelliklerinden biri, yaşlanma sürecine karşı koyma ve farklı hayvan türlerinde yaşam süresini uzatma yeteneğidir. Gerçekte, çevresel koşulların veya otofajinin indüklenmesini teşvik eden ajanların kullanımının hücrel zindeliği ve sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. (Madeo ve ark. 2010)

Otofajinin başlangıçta hücrel yaşlanmayı baskılayıcı olduğuna inanılıyordu. Çünkü otofaji, yaşlanmayı önleme kapasitesine sahip hasarlı makromolekülleri veya organelleri ortadan kaldırır. Bununla birlikte, son araştırmalar, otofajinin, yaşlanmayla ilişkili salgı proteinlerinin sentezini kolaylaştırarak hücrel yaşlanmayı desteklediğini de göstermektedir (Kim ve ark. 2017). Otofajinin bu görünüşte zıt rolleri, otofajik düzenlemenin karmaşıklığını ve farklı otofaji türleri veya otofajinin benzersiz bir uzamsal-zamansal aktivasyonu dahil olmak üzere hücrel yaşlanma üzerindeki etkisini vurgulamaktadır (Kwon ve ark. 2017). Otofajinin ayrıca onkogen kaynaklı yaşlanma sırasında aktive olduğu gösterilmiştir ve birkaç anahtar otofaji düzenleyicisinin yıkılması, onkogen kaynaklı yaşlanmayı, özellikle yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipini (SASP) geciktirir. Otofaji esas olarak SASP'ı transkripsiyon sonrası seviyede modüle ettiğinden, birçok araştırmacı otofajinin SASP faktörlerinin protein sentezi için yapı taşları sağlayabileceğine inanmaktadır (Young ve ark. 2009).

Organizmanın özellikle hücre yenileme ihtiyacı olan nörodejeneratif hastalıklar, yaralanmalar ve kemoterapi sonrası gibi kritik süreçlerde otofajiye



ihtiyaç duyulmaktadır. Otofaji etkinliğini artırmak önemli bir tedavi yöntemi olarak düşünülmekte haklı olabilmektedir, fakat otofajinin artması gelişmiş veya gelişmekte olan bir kanser var ise onu da artıracığı için bir yandan da kötü artçıları olabilir. Kanser hücreleri ile normal vücut hücreleri arasında ki farkları ayırarak bir otofaji uyarılması yapılabilir mi hepimiz için merak konusudur. Sadece normal vücut hücrelerinin ve kök hücrelerin gelişimine devamı ve yenilenmesi için otofaji kullanılabildiği takdirde birçok hastalığın çözümü olabileceği düşünülmektedir.

Son birkaç yılda yapılan çalışmalar ile ortaya çıkarılan sonuçlar, hücrenin yaşlanma sürecinde otofajinin direkt bir rolü olduğunu göstermektedir. Çok sayıda ki genetik çalışmalar, mayada bulunan ATG1, ATG11, ATG7 genleri (Alvers AL ve ark. 2009), solucanda bulunan unc-51, Ulk, Atg1, Becn1/Bec-1 ve VPS30 genleri ile ATG6, vps-34, atg-18, Wipi1 ve 2 gibi genler, TOR aktivasyonunu inhibe etme süreci de içinde bulunmak üzere, birçok ömür uzunluğu sürecinde aktif ve gerekli olduğunu göstermiştir (Toth ve ark. 2008, Hansen ve ark. 2008). Bu çalışmalara ek olarak diyet ile yaşam süresinin uzatılması çalışmaları da benzer sonuçlanmıştır. Bu çalışmalara bakıldığında, ömür uzaması ile sonuçlanan durumların ortak özelliği, otofaji de görev alan genler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bağlantıyı desteklemek için de, otofaji genlerinin aşırı ekspresyonunun bazı türlerde uzun ömürlülüğü desteklediği belirlenmiştir. Farelerde, ATG5' in aşırı ekspresyonu, otofajiyi uyarmak, genç bir görünümü desteklemek ve yaşam süresini uzatmak için yeterlidir (Pyo ve ark. 2013). Drosophila'da yetişkin sineklerin nöronlarında ve kaslarında Atg8a'nın aşırı ekspresyonu yaşam sürelerini uzatmaktadır. Benzer şekilde, yetişkin Drosophila'da Atg1'in nörona özgü aşırı ekspresyonu, hücreyi hem otonom olarak hem de hücre dışı otofajiyi indükler ve ayrıca yaşam süresinin uzamasına neden olur (Ulgherait ve ark. 2014). Bu gözlemlerin fizyolojik önemi ile uyumlu olarak, birçok otofaji geni (Atg1, Atg6, Atg7, Atg5, Atg8) sineklerde yaşla birlikte azalmış ifade gösterir ve kastaki LC3 ve ATG7 protein seviyeleri de farelerde ve insanlarda yaşla birlikte düşer (Simonsen ve ark. 2008, Demontis ve ark. 2010). Bu nedenle biriken kanıtlar, uzun ömürlü organizmalarda otofaji düzenlemesinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmasada, yaşlanmada otofajinin yararlı bir rolünü destekler.

## 4. OTOFAJİ MEKANİZMALARININ YAŞLANMA ETKİLERİ

Otofaji sistemi, içerisinde birçok mekanizma bulunduran ve vücudun neredeyse tüm mekanizmalarında görevli olan bir sistem olarak karşımıza çıkmaktadır. Vücudun ömür ve hücre denge sistemlerinde hem negatif hem de pozitif etkileri bulunmaktadır. Mekanizmaların kendine özgü etkileri olduğu gibi toplu etkileri de bulunmaktadır.

### 4.1.Mitokondriyal Otofaji

Mitokondriyal metabolizmanın ve otofajinin yaşlanmadaki rolü tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, otofajinin inhibisyonunun yaşlanmayı kolaylaştırdığını göstermiştir (Kang ve ark. 2005, Wang ve ark. 2014). Ayrıca, yaşlanan hücreler azalmış mitofaji (mitokondriyal otofaji) seviyeleri sergiler ve bu da yaşlanmada metabolik işlev bozukluğuna katkıda bulunabilecek kusurlu bir mitokondriyal ağ ile sonuçlanır (Sun ve ark. 2016). Bununla aynı fikirde olan Garcia-Prat ve ark. mitofajinin yenilenme ve regülasyon hücrelerinde yaşlanmayı önleyerek yaşlanma sırasında kas fonksiyonunun korunmasına katkıda bulunduğunu gösterdi (Garcia-Prat ve ark. 2016). Arızalı mitofaji, işlevsiz mitokondri birikimine ve reaktif oksijen türleri (ROS) kaynaklı yaşlanmaya yol açar. Çünkü artan ROS'lar, DNA'da daha yüksek mutasyon riskine ve sonunda lizozomal ve otofajik işlevselliği etkileyen ve kısır bir pro-aging döngüsüne yol açan biyolojik süreçlerdeki kusurlara neden olur (Cuervo ve ark. 2005).

Ömür uzamasında önemli olduğu düşünülen bir otofajik indükleyiciler arasında doğal polifenol resveratrolde bulunmaktadır. Resveratrol, bir deasetilaz aktivatörü olarak görev yapar ve mayalarda Sir2 geni ile memelilerde otoloğu olan Sirtuin 1 (SIRT1)'i hedefler. SIRT1 halihazırda birkaç organizmada yaşam süresinin uzaması ile ilişki bir Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD+) bağımlı protein deasetilazdır (Wood ve ark. 2004). Resveratrol özellikle protein asetilasyonunu azaltarak otofajiyi indüklemektedir (Morselli ve ark. 2011). Resveratrolün düşünülen bir diğer etkisi ise ölümlle ilişkisi olduğu bilinen ölümlle ilişkili protein kinaz 1'in (DAPK1), otofaji üzerinde uyarıcı etki olarak görevlendirilmesidir (Choi ve ark. 2013). Başka kanıtlar ise resveratrolün TOR'u inhibe ederek otofajiyi indüklediği de söylemektedir (Park ve ark. 2016).

Bu çalışmalar ve sonuçlar ışığında otofaji, doğrudan veya dolaylı etkileşimler ile çekirdek proteinlerinin aktivitesinde rol oynamaktadır.

Asetilasyon ve deasetilasyon mekanizmaları arasında ki denge otofajinin koordinatörü olarak görülebilir (Markaki ve ark. 2017).

#### 4.2.Otofaji ve Protein Dengesi

Otofaji proteinlerin iç düzenlenmesinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Yanlış katlanmış, yanlış yerde lokalize olmuş veya kümelenmiş proteinlerin yıkım süreci otofaji ile gerçekleşmektedir. Bu sürecin eksikliğinde Parkinson, Huntington, Lateral Skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklar ortaya çıkmaktadır (Labbadia ve ark. 2015, Lopez-Otin ve ark. 2013). Seçici otofaji olarak bildiğimiz yöntem ile yanlış katlanmış veya oligomerik proteinler moleküler şaperonlar ve ubikuitin-proteazom sistemi (UPS) ile yıkılmaktadır. Otofaji mekanizmasının herhangi bir alanında ki bozulma yaşla ilişkili protein sorunlarını hızlandırarak yaşam süresinin kısalmasına sebep olur. Aynı zamanda nörodejeneratif özellikleri artırır. Öte yandan fazla aktif olan otofaji, protein agregasyonunu baskılayarak, sağlıklı ve uzun ömürlü olmayı destekler (Harrison ve ark. 2009, Ravikumar ve ark. 2004, Fang ve ark. 2014). Çünkü protein agregasyonu, yaşa bağlı olarak ortaya çıkan hastalıkların başlamasını hızlandırır, felç oluşmasını sağlar ve ömrü kısaltır (Toth ve ark. 2008, Kumsta ve ark. 2017).

#### 4.3.Otofaji ve Makromolekül Düzenleyici Rolü

Otofaji yüksek açlık sırasında vücut içinde karbonhidrat, protein, lipid ve elektrolit dengesi açısından hayati önem taşımaktadır. Zorlu koşullar altında, otofaji, besinleri yenilemek, enerji üretmek ve protein sentezini teşvik etmek için sitozolik substratların bozunmasından üretilen amino asitleri geri dönüştürerek hücrel metabolizmayı ve hayatta kalmayı destekler. Otofaji vücut içinde ki varlığa göre üç ana süreç içerisinde denge sağlamaya çalışır. Bu süreçler glikofaji, lipofaji ve RNAotofaji veya DNAotofaji olarak karşımıza çıkmaktadır (Kuma ve ark. 2004, Suzuki ve ark. 2011).

**Glikofaji**, otofaji etkisi ile glikojenin seçici parçalanmasıdır. Glikoz vücut içi dengesinde çok önemlidir. Otofajinin bozulması sonucu glikojen birikmesi, yaşlanma ile ilgili hastalıklarında sebepleri arasında karşımıza çıkmaktadır. Pompe hastalığında lizozomal depo bozukluğu karşımıza çıkmaktadır. Lizozomal hidrolitik enzim asit  $\alpha$ -glukosidaz (GAA) enziminin azalması ile lizozomlar yeterince glikoz parçalayamaz ve yeteneklerinde azalma yaşamaktadırlar. Bu durum tüm kas gruplarında lizozomal glikojen birikimine sebep olmaktadır ve ilerleyici ölümcül sonuçları olan iskelet kas miyopatisi, solunum ve kalp hastalıklarına yol açabilmektedir (Kishnani ve ark. 2009). Bu bulgular, glikojen birikiminin bozulmuş otofajinin bir sonucu

değil, nedeni olabileceğini ve bunun da bozulmuş hücresel fonksiyon ve hastalıkla sonuçlanabileceğini göstermektedir. Bu nedenle glikofaji, hücresel işlev ve hayatta kalma için gereklidir, bu da glikofaji düzeylerinin organizma sağlığını ve muhtemelen uzun ömürlülüğü belirleyebileceğini düşündürür.

**Lipofaji;** lipid damlacıklarının vücut içi dengesinde alternatif mekanizma ile seçici bir bozunma olduğu düşünülmektedir. Lipid damlacıkları, lizozomal asit lipazları tarafından parçalanır. Bu durum enerji azlığı, protein yetersizliği ve organel eksikliği gibi durumlarda emniyet kemeri olarak görev yapmaktadır (Goeritzer ve ark. 2015). Otofajik mekanizmaların yaşa bağlı olarak azalması sonucunda, vücut içinde lipid damlacık artışı ve ektojik yağ birikimleri görülmektedir (Palikaras ve ark. 2017, Stranks ve ark. 2015). SIRT1 aracılı otofajiyi artırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, NAD<sup>+</sup> ile hücresel yağ takviyeli diyet, lipofajinin sağlık ve yaşam süresi üzerinde ki önemini göstermektedir (Zhang ve ark. 2020, Baur ve ark. 2006).

**RNAotofaji veya DNAotofaji;** özellikle transkripsiyon aşamasında dizilimde bir hata olduğu kontrol noktalarında tespit edildiğinde transkripsiyon eğer geri döndürülemez şekilde bozulmuş ise hücre yaşlı hücre olarak işaretlenmektedir. RNA otofaji ve DNA otofaji bu hücrelerin yıkımından sorumlu olarak karşımıza çıkmaktadır. RNA ve DNA otofaji hakkında sağlığı ve yaşlanmayı nasıl etkilediği çok da bilinmemektedir. Hasarlı veya fazla RNA ve DNA'ların birikmesi ile oluşacak inflamasyonun, kanseri hızlandırabilme, yaşlı hücre sayısı ve yaşlanma oranını artırabilme özelliği olduğunu bilmekteyiz. Nükleik asit döngüsü sağlık için hayati önem taşımaktadır (Fang ve ark. 2016, Sliter ve ark. 2018). Genel olarak düşündüğümüzde genomik istikrar sorunları, sitoplazmaya mitokondriyal DNA sızıntısı birikmesi ile hücresel seviyede stres granüllerinin artmasını ve inflamasyon oluşturmaya sebep olabilir. Bununla birlikte hızlanmış yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklarla bağlantı oluşturabilir (Buchan ve ark. 2013, Guo ve ark. 2014). DNA ve RNA otofajisinin uzun vadeli doku sağlığı ve patolojisine katkısı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, vücut içinde DNA ve RNA dengesinin çok kritik bir süreç olduğu bilinmektedir.

#### 4.4.Otofaji ve Kök Hücre

Yaş aldıkça otofaji etkisinin azalmakta olduğu bilinmektedir. Fakat bunun nasıl azaldığı bir belirsizlik olarak karşımıza çıkmaktadır. Hematopoetik Kök Hücreler (HSC) ve Mezenşimal Kök Hücreleri (MSC)

üzerinde yapılan son çalışmalar, MA'nın kök hücre aktivitesinde bozulmaya uğradığını ortaya çıkarmıştır (Revuelta ve ark. 2017). MA'nın doğru işleyişi kan sistemi ve kas sisteminin metabolik stres altında uygun bir şekilde hayatta kalmasını sağlamak için hayati öneme sahip olduğu belirlenmiştir (Garcia-Prat ve ark. 2016, Ho ve ark. 2017).

Çalışmalar kas ve kan kök hücrelerinin, yaş ilerledikçe rejeneratif yeteneklerini kaybettiğini ve eskimiş kök hücre popülasyonlarında otofaji kapasitesinin eksik olduğunu göstermektedir. Çalışmalara bakıldığında otofaji ile kök hücre yaşlanması arasında sağlam bir bağlantı olduğu göz ardı edilememektedir (Warr ve ark. 2013, Ho ve ark. 2017).

## SONUÇ

Otofaji geri dönüşümsel bir hücre yıkım şekli olarak adlandırılabilir (Hamurcu ve ark. 2019). Yaşlanmış hücrelerin ve yanlış katlanmış veya kümelenmiş proteinlerin yıkımında aktif rol oynamaktadır (Labbadia ve ark. 2015, Lopez-Otin ve ark. 2013). Hücre içinde ki ROS detoksifikasyonunda da aktif bir rol oynamaktadır (Cuervo ve ark. 2005). Sağlıklı hücre yaşlanmasında kalite kontrol görevi olduğu da bilinmektedir (Karadağ. 2016, Anding ve Baehrecke. 2015). Bu etkilerine bakıldığında otofaji, hem yaşlı hücrelerin yıkımında görev alırken, hem de yaşlı hücrelerin oluşmasında engelleyici olarak görev yapmaktadır. Hücre homeostazında hem yıkım hem de kalite kontrol görevi dolayısıyla hayati bir sistem olduğunu söylemek de mümkündür. Hücresel düzeyde yanlışların düzeltilmesinin yanı sıra makromolekül yıkımı yaptığı da bilinmektedir. Fazla biriken glikoz, lipid damlacıkları ve genetik materyal yıkımları ile hücrenin inflamasyonunu da engellemektedir (Fang ve ark. 2016, Sliter ve ark. 2018).

Kök hücreler de yapılan çalışmalar yaş aldıkça otofajinin azaldığını ve azalan otofaji ile birlikte, yaşlanma hastalıkları, kas hastalıkları ve nörodejenaratif hastalıklar da artmaktadır. Azalan otofaji ile birlikte biriken ROS, hatalı proteinler, lipofuksinler ve makromoleküller hücresel ve organizma yaşlanmasında kilit rol oynamaktadır (Warr ve ark. 2013, Ho ve ark. 2017).

Model organizma çalışmaları ile ortaya koyulduğu şekilde belirli genlerde yapılan düzenlemeler otofajinin yaşlanma karşıtı ve sağlıklı yaşlanma da hayati olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle ATG ailesi ve mTORC1 geni ile yapılan çalışmalar, otofajinin doğru aktivasyonu ile yaşam süresinin uzatılabildiğini ortaya koymaktadır (Matecic ve ark. 2010, Alvers ve ark. 2009, Karabıyık ve ark. 2021). Otofajinin aktivasyonu yaşam süresinin

yanı sıra hücre rejenarasyonunu da artırdığı gözlemlenmiştir (Warr ve ark. 2013). Yaşlanmış hücrelerde tekrar aktive edilen ATG ailesi genleri ile kaybedilen yeteneklerin geri kazanıldığı da bilinmektedir. Genomik bozuklukların kontrolü ve tamiri içerisinde de rolü olduğu bilinmektedir.

Bu özellikler göz önüne alındığında otofajinin ileri ki yıllarda hem tedavi hem de yaşam süresi uzatmada kullanılmaya çalışılması normal olarak karşımıza çıkabilir. Hücresel düzeyde ve organizma düzeyinde yaşlanma önleyici sistemler olarak uygulanabilir. Otofaji genel özellikleri ile bu duruma bir çare olabilme potansiyeline sahip olmakla birlikte sağlık açısından hayati bir yeri vardır. Vücudu güç tasarrufu modunda çalıştırarak yaşam süresini uzatması, insanoğlunun ömrünü daha uzun yaşaması için bir potansiyel olarak karşımıza çıkmaktadır.

## KAYNAKÇA

- Agarraberes, F. A., & Dice, J. F. (2001). A molecular chaperone complex at the lysosomal membrane is required for protein translocation. *Journal of cell science*, 114(13), 2491-2499.
- Alvers, A. L., Wood, M. S., Hu, D., Kaywell, A. C., Dunn, Jr, W. A., & Aris, J. P. (2009). Autophagy is required for extension of yeast chronological life span by rapamycin. *Autophagy*, 5(6), 847-849.
- Anding, A. L., & Baehrecke, E. H. (2015). Autophagy in cell life and cell death. *Current topics in developmental biology*, 114, 67-91.
- Baur, J. A., Pearson, K. J., Price, N. L., Jamieson, H. A., Lerin, C., Kalra, A., ... & Sinclair, D. A. (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 444(7117), 337-342.
- Buchan, J. R., Kolaitis, R. M., Taylor, J. P., & Parker, R. (2013). Eukaryotic stress granules are cleared by autophagy and Cdc48/VCP function. *Cell*, 153(7), 1461-1474.
- Chiang, H. L., Terlecky, S. R., Plant, C. P., & Dice, J. F. (1989). A role for a 70-kilodalton heat shock protein in lysosomal degradation of intracellular proteins. *Science*, 246(4928), 382-385.
- Choi, A. M., Ryter, S. W., & Levine, B. (2013). Autophagy in human health and disease. *New England Journal of Medicine*, 368(7), 651-662.
- Cuervo, A. M. (2004). Autophagy: in sickness and in health. *Trends in cell biology*, 14(2), 70-77.
- Cuervo, A. M., Bergamini, E., Brunk, U. T., Dröge, W., Ffrench, M., & Terman, A. (2005). Autophagy and aging: the importance of maintaining "clean" cells. *Autophagy*, 1(3), 131-140.
- Dana, H., Bayramov, K. K., Delibasi, N., Tahtasakal, R., Bayramov, R., Hamurcu, Z., Şener, E. F. (2020). Disregulation of Autophagy in the Transgenerational Cc2d1a Mouse Model of Autism. *NEUROMOLECULAR MEDICINE*, vol.22, no.2, 239-249.
- Demontis, F., & Perrimon, N. (2010). FOXO/4E-BP signaling in *Drosophila* muscles regulates organism-wide proteostasis during aging. *Cell*, 143(5), 813-825.
- Dice, J. F. (1990). Peptide sequences that target cytosolic proteins for lysosomal proteolysis. *Trends in biochemical sciences*, 15(8), 305-309.
- Fang, E. F., Scheibye-Knudsen, M., Brace, L. E., Kassahun, H., SenGupta, T., Nilsen, H., ... & Bohr, V. A. (2014). Defective mitophagy in XPA via

- PARP-1 hyperactivation and NAD<sup>+</sup>/SIRT1 reduction. *Cell*, 157(4), 882-896.
- Fang, E. F., Scheibye-Knudsen, M., Chua, K. F., Mattson, M. P., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2016). Nuclear DNA damage signalling to mitochondria in ageing. *Nature reviews Molecular cell biology*, 17(5), 308-321.
- García-Prat, L., Muñoz-Cánoves, P., & Martínez-Vicente, M. (2016). Dysfunctional autophagy is a driver of muscle stem cell functional decline with aging. *Autophagy*, 12(3), 612-613.
- Goeritzer, M., Vujic, N., Schlager, S., Chandak, P. G., Korbelius, M., Gottschalk, B., ... & Kratky, D. (2015). Active autophagy but not lipophagy in macrophages with defective lipolysis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(10), 1304-1316.
- Guo, H., Zhu, P., Yan, L., Li, R., Hu, B., Lian, Y., ... & Qiao, J. (2014). The DNA methylation landscape of human early embryos. *Nature*, 511(7511), 606-610.
- Hamurcu, Z., Delibaşı, N., Nalbantoglu, U., Şener, E. F., Nurdinov, N., Taşçı, B., Taheri, S. (2019). FOXM1 plays a role in autophagy by transcriptionally regulating Beclin-1 and LC3 genes in human triple-negative breast cancer cells. *JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE-JMM*, vol.97, no.4, 491-508.
- Hansen, M., Chandra, A., Mitic, L. L., Onken, B., Driscoll, M., & Kenyon, C. (2008). A role for autophagy in the extension of lifespan by dietary restriction in *C. elegans*. *PLoS genetics*, 4(2), e24.
- Hansen, M., Rubinsztein, D. C., & Walker, D. W. (2018). Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. *Nature reviews Molecular cell biology*, 19(9), 579-593.
- Harrison, D. E., Strong, R., Sharp, Z. D., Nelson, J. F., Astle, C. M., Flurkey, K., ... & Miller, R. A. (2009). Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *nature*, 460(7253), 392-395.
- Ho, T. T., Warr, M. R., Adelman, E. R., Lansinger, O. M., Flach, J., Verovskaya, E. V., ... & Passequé, E. (2017). Autophagy maintains the metabolism and function of young and old stem cells. *Nature*, 543(7644), 205-210.
- Kang, D., & Hamasaki, N. (2005). Alterations of mitochondrial DNA in common diseases and disease states: aging, neurodegeneration, heart



- failure, diabetes and cancer. *Current medicinal chemistry*, 12(4), 429-441.
- Karabiyik, C., Frake, R. A., Park, S. J., Pavel, M., & Rubinsztein, D. C. (2021). Autophagy in ageing and ageing-related neurodegenerative diseases. *Ageing and Neurodegenerative Diseases*, 1(1), 2.
- Karadağ, A. (2016). Otofaji: Programlı hücre ölümü. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 15(2), 19-26.
- Kim, J. H., Lee, C., Lee, M., Wang, H., Kim, K., Park, S. J., ... & Kim, S. (2017). Control of leucine-dependent mTORC1 pathway through chemical intervention of leucyl-tRNA synthetase and RagD interaction. *Nature communications*, 8(1), 1-15.
- Kishnani, P. S., Corzo, D., Leslie, N. D., Gruskin, D., Van der Ploeg, A., Clancy, J. P., ... & Mandel, H. (2009). Early treatment with alglucosidase alfa prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatric research*, 66(3), 329-335.f
- Kuma, A., Hatano, M., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakaya, H., Yoshimori, T., ... & Mizushima, N. (2004). The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature*, 432(7020), 1032-1036.
- Kumsta, C., Chang, J. T., Schmalz, J., & Hansen, M. (2017). Hormetic heat stress and HSF-1 induce autophagy to improve survival and proteostasis in *C. elegans*. *Nature communications*, 8(1), 1-12.
- Kwon, Y., Kim, J. W., Jeoung, J. A., Kim, M. S., & Kang, C. (2017). Autophagy is pro-senescence when seen in close-up, but anti-senescence in long-shot. *Molecules and cells*, 40(9), 607.
- Labbadia, J., & Morimoto, R. I. (2015). The biology of proteostasis in aging and disease. *Annual review of biochemistry*, 84, 435.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
- Madeo, F., Tavernarakis, N., & Kroemer, G. (2010). Can autophagy promote longevity?. *Nature cell biology*, 12(9), 842-846.
- Markaki, M., Metaxakis, A., & Tavernarakis, N. (2017). The role of autophagy in aging: molecular mechanisms. In *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging* (pp. 123-138). Academic Press.
- Matecic, M., Smith Jr, D. L., Pan, X., Maqani, N., Bekiranov, S., Boeke, J. D., & Smith, J. S. (2010). A microarray-based genetic screen for yeast chronological aging factors. *PLoS genetics*, 6(4), e1000921.

- Morselli, E., Mariño, G., Bennetzen, M. V., Eisenberg, T., Megalou, E., Schroeder, S., ... & Kroemer, G. (2011). Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct pathways converging on the acetylproteome. *Journal of Cell Biology*, 192(4), 615-629.
- Orenstein, S. J., & Cuervo, A. M. (2010, September). Chaperone-mediated autophagy: molecular mechanisms and physiological relevance. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 21, No. 7, pp. 719-726). Academic Press.
- Palikaras, K., Daskalaki, I., Markaki, M., & Tavernarakis, N. (2017). Mitophagy and age-related pathologies: Development of new therapeutics by targeting mitochondrial turnover. *Pharmacology & therapeutics*, 178, 157-174.
- Park, D., Jeong, H., Lee, M. N., Koh, A., Kwon, O., Yang, Y. R., ... & Ryu, S. H. (2016). Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Scientific reports*, 6(1), 1-11.
- Pyo, J. O., Yoo, S. M., Ahn, H. H., Nah, J., Hong, S. H., Kam, T. I., ... & Jung, Y. K. (2013). Overexpression of Atg5 in mice activates autophagy and extends lifespan. *Nature communications*, 4(1), 1-9.
- Ravikumar, B., Vacher, C., Berger, Z., Davies, J. E., Luo, S., Oroz, L. G., ... & Rubinsztein, D. C. (2004). Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nature genetics*, 36(6), 585-595.
- Revuelta, M., & Matheu, A. (2017). Autophagy in stem cell aging. *Aging cell*, 16(5), 912-915.
- Sahu, R., Kaushik, S., Clement, C. C., Cannizzo, E. S., Scharf, B., Follenzi, A., ... & Santambrogio, L. (2011). Microautophagy of cytosolic proteins by late endosomes. *Developmental cell*, 20(1), 131-139.
- Simonsen, A., Cumming, R. C., Brech, A., Isakson, P., Schubert, D. R., & Finley, K. D. (2008). Promoting basal levels of autophagy in the nervous system enhances longevity and oxidant resistance in adult *Drosophila*. *Autophagy*, 4(2), 176-184.
- Sliter, D. A., Martinez, J., Hao, L., Chen, X. I., Sun, N., Fischer, T. D., ... & Youle, R. J. (2018). Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. *Nature*, 561(7722), 258-262.
- Stranks, A. J., Hansen, A. L., Panse, I., Mortensen, M., Ferguson, D. J., Puleston, D. J., ... & Simon, A. K. (2015). Autophagy controls acquisition of aging features in macrophages. *Journal of innate immunity*, 7(4), 375-391.

- Sun, N., Youle, R. J., & Finkel, T. (2016). The mitochondrial basis of aging. *Molecular cell*, 61(5), 654-666.
- Suzuki, S. W., Onodera, J., & Ohsumi, Y. (2011). Starvation induced cell death in autophagy-defective yeast mutants is caused by mitochondria dysfunction. *PloS one*, 6(2), e17412.
- Tóth, M. L., Sigmond, T., Borsos, É., Barna, J., Erdélyi, P., Takács-Vellai, K., ... & Vellai, T. (2008). Longevity pathways converge on autophagy genes to regulate life span in *Caenorhabditis elegans*. *Autophagy*, 4(3), 330-338.
- Ulgherait, M., Rana, A., Rera, M., Graniel, J., & Walker, D. W. (2014). AMPK modulates tissue and organismal aging in a non-cell-autonomous manner. *Cell reports*, 8(6), 1767-1780.
- Wang, X., Wang, W., Li, L., Perry, G., Lee, H. G., & Zhu, X. (2014). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(8), 1240-1247.
- Warr, M. R., Binnewies, M., Flach, J., Reynaud, D., Garg, T., Malhotra, R., ... & Passequé, E. (2013). FOXO3A directs a protective autophagy program in haematopoietic stem cells. *Nature*, 494(7437), 323-327.
- Wirawan, E., Berghe, T. V., Lippens, S., Agostinis, P., & Vandenabeele, P. (2012). Autophagy: for better or for worse. *Cell research*, 22(1), 43-61.
- Wood, J. G., Rogina, B., Lavu, S., Howitz, K., Helfand, S. L., Tatar, M., & Sinclair, D. (2004). Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature*, 430(7000), 686-689.
- Yang, Z., Huang, C., Wu, Y., Chen, B., Zhang, W., & Zhang, J. (2019). Autophagy protects the blood-brain barrier through regulating the dynamic of claudin-5 in short-term starvation. *Frontiers in physiology*, 10, 2.
- Young, A. R., & Narita, M. (2009). SASP reflects senescence. *EMBO reports*, 10(3), 228-230.
- Zhang, T., Liu, J., Shen, S., Tong, Q., Ma, X., & Lin, L. (2020). SIRT3 promotes lipophagy and chaperon-mediated autophagy to protect hepatocytes against lipotoxicity. *Cell Death & Differentiation*, 27(1), 329-344.

## BÖLÜM 7

### ACE2 ENZİMİ VE COVID19 İLE BAĞLANTISI

Öğr. Gör. Dr. Havva AYBEK<sup>1</sup>,  
Öğr. Gör. Gülsüm ASILKAN KALDIK<sup>2</sup>, Prof. Dr. Mehmet ÇİFTÇİ<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Eczane Hizmetleri Bölümü, Eczane Hizmetleri Programı, haybek@bingol.edu.tr, Bingöl, Türkiye, ORCID: 0000-0002-5084-8945

<sup>2</sup> Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakımı Programı, gasilkan@bingol.edu.tr, Bingöl, Türkiye, ORCID: 0000-0002-1179-7719

<sup>3</sup> Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Temel Bilimler, mciftci@bingol.edu.tr, Bingöl, Türkiye, ORCID: 0000-0002-1748-3729



## GİRİŞ

ACE2, anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) homolog bir molekülüdür ve hücre zarı yüzeyindeki anjiyotensin II peptitlerini parçalayan bir enzim (karboksipeptidaz) olarak işlev görür. İn vivo olarak, ACE2'nin peptidaz aktivitesinin, kardiyovasküler veya böbrek hastalıklarının yanı sıra akut solunum sıkıntısı sendromunu (ARDS) iyileştirmek için renin-anjiyotensin sistemini (RAS sistemi) baskıladığı gösterilmiştir (Kuba vd.,2021). ACE'nin ilk homologu olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), ACE aktivitesini dengeleyerek renin-anjiyotensin sistemini düzenler. Son yıllarda biriken kanıtlar, ACE2'nin kardiyovasküler, renal ve solunum sistemlerinde fizyolojik ve patolojik bir rolü olduğunu göstermiştir (Imai vd., 2010). Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) önemli bir bileşenidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin I'den üretilir. Özellikle, RAS'ta anjiyotensin II'nin ACE düzeylerini artırabildiği pozitif bir geri besleme döngüsü vardır. Anjiyotensin II ayrıca Na tutulmasına ve K atılımına neden olan aldosteron salgısının artmasına da yol açar (Diamond 2020). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin I ve bradikinin gibi kimyasal haberciler dahil olmak üzere birçok peptit ve proteinin metabolizmasında önemli bir role sahiptir. ACE biyokimyası, fizyolojisi ve farmakolojisine odaklanan araştırmaların üstlendiği önem, kardiyovasküler hastalıkların, özellikle arteriyel hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde ACE inhibitörlerinin gösterdiği klinik etkinlikle yakından bağlantılıdır. 2000 yılında, sonunda ACE2 olarak adlandırılan yeni bir ACE benzeri enzim keşfedildi. Seçici olarak farklı bir substrat gösterdi ve özellikle anjiyotensin I'i aktive edemedi. Aynı zamanda klasik ACE inhibitörlerinin hedefi değildi. Bu nedenle, ACE2'nin rolünü belirlemeyi amaçlayan araştırmalar başlatıldı ve ACE2'nin ACE aktivasyonunun çeşitli fizyolojik sonuçlarına karşı koyabileceği genel hipotezi tanıtıldı.

2003'te ACE2 ayrıca SARS-CoV virüsünün ilk hücresel hedefi olarak tanımlandı, çünkü spike glikoproteininin membran ACE2'nin yüksek afiniteli bir ligandı olduğu bulundu. Benzer özellikler SARS-CoV-2 virüsü tarafından da paylaşılmaktadır ve son COVID-19 pandemisinin büyük etkisi, özellikle farklı hücre tiplerinde ekspresyonunun düzenlenmesinde ACE2'ye yeni bir ilgiyi tetiklemiştir. Hipertansiyonun COVID-19'a yatkınlık ve prognoz üzerinde büyük bir etkisi olduğu öne sürüldü, bu nedenle hipertansiyon, anti-hipertansif ilaçlar ve ACE2 ekspresyonu arasındaki anlaşılması zor bağlantı kısa sürede büyük bir tartışmanın konusu haline geldi. Öte yandan, ACE2

ekspresyonuna müdahale edebilen tedaviler veya SARS-CoV-2 bağlanması için ACE2 kullanılabilirliği, farmasötik araştırmaların yeni bir hedefi olarak tanımlanmıştır (Saponaro vd., 2020).

## 1. ACE Sistemi ve ACE2 Keşfi

İnsan Anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE), çinko bağlayıcı metallopeptidazların M2 ailesine aittir ve somatik ACE (sACE) ve germinal ACE (tACE) olmak üzere iki formda bulunur (Ehlers ve Riordan 1989; Masuyer vd., 2014). Her ikisi de alternatif promotörler tarafından kontrol edilen aynı genden türetilir. sACE, enzimin dolaşımdaki bir formunu üretmek için ACE sekretazları tarafından da parçalanabilen ayrılmaz bir zar proteinidir. Bundan böyle kısaca ACE olarak anılacak olan sACE, renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) sisteminin homeostazındaki ve kardiyovasküler hastalıklardaki önemli rolü nedeniyle kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Takimoto-Ohnishi ve Murakami 2019). ACE'nin iki hücre dışı alanı N ve C alanlarının her ikisi de iki önemli peptidi, yani anjiyotensin I ve bradikinin'i aynı verimlilikle hidrolazlayabilir (Natesh vd.,2003). Aslında ACE, güçlü bir vazopresör, proliferatif ve profibrotik etki uygulayan anjiyotensin II'yi oluşturmak için anjiyotensin I'in C-terminal kısmından iki amino asidin (dipeptidaz eylemi) bölünmesini gerçekleştirir. Ayrıca ACE, vazodilatör hipotansif bir peptit olan bradikininin bölünmesine ve inaktivasyonuna aracılık eder. ACE'nin RAAS sistemindeki önemli rolü, rafine bir kan basıncı kontrolü ve tuz homeostazı sağlar (Sayer ve Bhat, 2014). 1950'lerin ortalarında ACE keşfinin ardından, bu alanda yapılan yoğun araştırmalara rağmen, 50 yılı aşkın bir süredir enzimin insan homologları bulunamadı (Riordan, 2003).

### 1.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), memelilerde birincil hacim düzenleyici olarak hizmet eder ve kan basıncı, elektrolit dengesi ve damar tonusu dahil olmak üzere vücut homeostazının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (Bakhshandeh vd., 2021).

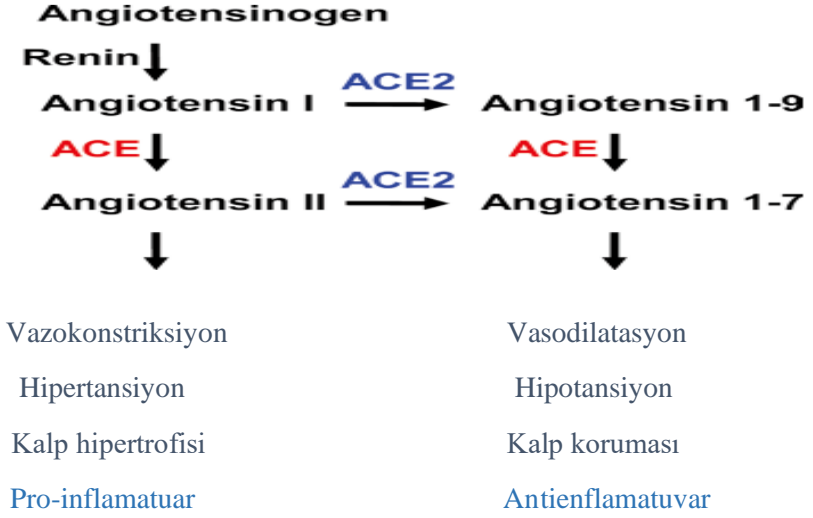
RAS'ta, anjiyotensinojen, renin tarafından anjiyotensin (Ang) I'e dönüştürülür, ardından Ang I'in Ang II'ye hidrolizi, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından yapılır (Bernstein vd., 2018). RAS'ta önemli bir enzim olarak ACE, insan vücudundaki dokuların çoğunda eksprese edilir (Donoghue vd., 2000). ACE, Ang I'in Ang II'ye ve Ang'ın (1-9) Ang'a (1-7) dönüşümünü katalize eden çinko bağımlı bir di-karboksipeptidazdır (Tikellis vd., 2003). Membrana bağlı bir enzimdir ve salgı formunda bulunur

(Bernstein vd., 2018). ACE'nin somatik ACE ve testiküler ACE (tACE) olmak üzere iki farklı izoformu vardır. Somatik ACE, aktif siteler için iki homolog alana sahipken tACE'de sadece bir tane bulunur (Guy vd, 2003).

### **1.2. ACE2'nin Yapısı**

ACE2 40 kb'lik bir genidir ve 17. kromozomda bulunan ACE geninden farklı olarak Xp22 kromozomu üzerinde konumlanmıştır. ACE2'nin 18 ekzonu, ACE eksonlarına oldukça benzerdir. ACE2 geni, büyük bir polimorfizmi gösterir ve ACE2'nin belirli coğrafi dağılıma sahip birkaç yeni polimorfizmi tanımlanmış ve hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalığa duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir (Burrell vd., 2013; Patel vd., 2014; Pinheiro vd., 2019). ACE2 geni, benzersiz bir katalitik alana sahip, 805 amino asitlik (120 kDa) tipik bir çinko-metalopeptidazı kodlar. ACE ve ACE2'nin yüksek benzerliğine rağmen, substratlarında ve ürünlerinde önemli farklılıklar vardır. ACE dipeptidaz görevi görürken, ACE2 substratlarından sadece tek bir amino asidi çıkarır. Bu nedenle ACE2, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüştürülmesinde ve bradikininin inaktive edilmesinde aktif değildir; ayrıca ACE2, lisinopril ve kaptopril gibi ACE inhibitörlerine karşı duyarsızdır (Tipnis vd., 2000; Rice vd., 2004; Turner vd., 2004). ACE2'nin doku lokalizasyonu ağırlıklı olarak kalp, böbrekler ve testislerde ve daha düşük düzeyde kolon ve akciğer dahil olmak üzere çok çeşitli dokularda gözlenir (Saponaro vd., 2020). İlk çalışmalar, ACE2'nin endotel ile sınırlı olduğunu gösterdi, ancak daha sonraki çalışmalar, kardiyomiyositlerde, böbrekte tübüler epitel hücrelerinin lümen yüzeyinde ve yetişkin Leydig hücrelerinde testislerde ACE2 ekspresyonu gösterdi (Imai vd., 2010).





**Şekil1.** ACE ve ACE2 işlevlerinin mevcut görünümü. Anjiyotensin I, hem ACE hem de ACE2 için bir alt tabaka görevi görür. Anjiyotensin II'nin in vivo olarak vazokonstriktör olarak hareket ettiği bilinmektedir. Hem ACE hem de ACE2, vazodilatör peptid olan anjiyotensin 1-7'nin üretiminde yer alır ( Imai vd., 2010).

ACE'ye benzer şekilde, ACE2'nin 2 alanı vardır: amino-terminal katalitik (N-terminal) alanı ve karboksi-terminali (C-terminali kuyruğu) alanı. Katalitik alan bir aktif siteye (çinko metalopeptidaz alanı) sahiptir ve ACE'nin amino alanı ile % 41.8 dizi özdeşliği gösterir (Tipnis vd., 2000). Bu alan, hem vazodilatör peptit Ang (1-7) hem de SARS-CoV-2 S-protein bağlanmasının oluşumu için gereklidir ( Bian vd., 2021). Katalitik alanlarının dizi benzerliğine rağmen, ACE ve ACE2 farklı peptit substratları üzerinde etki ediyor gibi görünmektedir. ACE, AngI'yi AngII'ye bölerken, ACE2, AT1R aracılı eylemleri dengeleyerek ACE'ye karşıt bir role sahip olan Ang1-7'yi oluşturmak için AngII'den tek bir tortuyu ayırır (Santos vd., 2019). ACE2, Ang1-7 oluşturan önemli bir enzim olduğundan, tanımlanması Ang-1-7'nin biyolojik önemine daha fazla destek sağlamıştır (Imai vd., 2010). ACE'nin gen hedeflemesi, spontan hipotansiyon, azalmış sperm fonksiyonu ve böbrek malformasyonu ile sonuçlanır (Kakar vd., 1992). ACE2, ACE'nin işlevini dengeler ve AngII seviyelerini negatif olarak düzenler. Öte yandan, ACE2'nin karboksi-terminal alanı, son zamanlarda böbrekte amino asit absorpsiyonunda, pankreatik beta-hücre proliferasyonunda ve insülineksitozda kritik bir rolü olan katalitik olmayan bir protein olduğu

gösterilen kollektör ile %48 sekans özdeşliği gösterir (Pinar Akpınar vd., 2005).

### 1.3. ACE2'nin Doku Dağılımı

ACE2 genleri X kromozomu ile eşleşir, ekspresyonu Asya'da beyaz ve Afrikalı-Amerikalı insanlara göre daha yüksek görünmektedir ve reseptörler her yerde bulunur. Özellikle, ACE2 reseptörleri kalpte (koroner arterlerin endotelyumunda, miyositlerde, fibroblastlarda, epikardiyal adipositlerde), damarlarda (vasküler endotel ve düz hücreler), bağırsakta (bağırsak epitel hücreleri), akciğerde (trakeal ve bronş epitel hücreleri, tip2 pnömositler, makrofajlar), böbrek (tübüler epitel hücrelerinin lümen yüzeyi), testis, beyin eksprese edilir.(Kuba vd., 2013; Zhang vd., 2020). Akciğerde, alveolar epitel hücrelerinin geniş yüzeyi, bu organın virüs istilasının sonuçlarına karşı savunmasızlığını açıklayabilir. ACE2 çoğunlukla hücre zarlarına bağlıdır ve dolaşımında çözünür bir formda nadiren bulunur (Xu vd., 2017). Tespit edilebilir miktarlarda ACE2 proteini, immün boyama yöntemleri kullanılarak memeli türlerinin dokularında hemen hemen her yerde bulunmuştur. ACE2 ağırlıklı olarak kardiyovasküler sistem ve böbrekte bulunur ve burada muhtemelen hidro elektrolit homeostazının korunmasında rol oynar. Aslında, ACE2 damar sistemi boyunca, arterler ve damarlar seviyesinde, düz kas hücrelerinde ve endotelde yaygın olarak eksprese edilir (Hamming vd., 2004; Burrell vd., 2005). Damarlardan gelen bu tür sinyaller ayrıca belirli organlarda tespit edilen ifadenin bir kısmını iletir. Gerçekten de ACE2, koroner damarlarda ve miyokardiyal kılcal damarlarda, akciğer mikrovasküler endotel hücrelerinde, böbrek interlobüler arterlerinde, beyindeki endotel ve düz kas hücrelerinde belirgindir (Imai vd., 2010). Özellikle, böbrekteki mesangium ve glomerüler endotel ve karaciğerdeki sinüzoidlerin endotel astarının ACE2 için negatif olduğu iddia edilmektedir. Aksine, ACE2, lenfatik sistemde ve insan hemato-lenfoid organlarında (yani dalak, lenf düğümleri ve kemik iliği) hemen hemen yoktur. Kan hücrelerinde trombosit ve makrofajlarda gözlenirken B ve T lenfositlerinde görülmez es (Hamming vd., 2004; Fraga-Silva vd., 2011). ACE2 ekspresyonu orijinal olarak kemirgen kalbinde tanımlandı, burada hem atriyumda hem de ventrikülde ve hücresel olarak kardiyomiyositlerde ve sinoatriyal düğümün özel hücrelerinde meydana geldiği gözlemlendi (Saponaro vd., 2020). İnsan kalbinde, ACE2, miyofibroblastlarda ve fibroblastlarda eksprese edildiği aort kapaklarındaki spongioza tabakasındaki stromal alanda bulunmuştur (Guy vd., 2008). İnsan ve böbrek dahil olmak üzere memelilerde yüksek seviyelerde ACE2 protein ekspresyonu tespit edilmiştir. Proksimal tübüler

hücrelerin fırça sınırında güçlü sinyaller rapor edilirken, glomerüllerde, Henle döngüsünde, distal tübüllerde ve toplama kanalında zayıf ila orta düzeyde sinyaller bulunabilir (Saponaro vd.,2020). Primatların solunum yollarında, nazal ve oral mukozadan gırtlak, trakea, bronşlar ve akciğere kadar birçok bölgede ACE2 için pozitif etiketleme bildirilmiştir (Liu vd., 2011). ACE2'nin insan nazal ve oral epitelinde eksprese edilip edilmediği belirsizliğini koruyor, çünkü pozitif tek hücreli RNA dizileme bulguları karşısında immünohistokimya kullanan çalışmalarda çelişkili sonuçlar rapor edildi. Bu nokta, bu dokuların SARS-CoV-2'nin ilk enfeksiyonu, yayılması ve temizlenmesindeki rolünü anlamak için büyük önem taşımaktadır. Üst solunum yollarında ACE2, epitel astarında ve lamina propriada, bazı kas hücrelerinde ve tükürük bezi kanalı epitelinde eksprese edilir. Kemirgenlerden elde edilen veriler, kadınlara kıyasla erkeklerde yaşla birlikte daha hızlı bir düşüşle birlikte, yaşa ve cinsiyete bağlı bir ifade modeli önermektedir (Xudong vd., 2006). Karaciğerde bir miktar ACE2 sinyali gözlemlenmesine rağmen, bunun esas olarak küçük damar endotelinden ve bazen de safra kanalı epitel hücrelerinden geldiği görülürken, hepatositlerde ihmal edilebilir ekspresyon gözlenir. ACE2 proteini, duodenum, jejunum ve ileum dahil olmak üzere ince bağırsağın tüm bölümlerinin enterositlerinin fırça sınırında bol miktarda eksprese edilir, ancak kolonun enterositlerinde bulunmaz. Mide ve kolon gibi sindirim sisteminin diğer organları, fırça kenar boyaması göstermedi, bunun yerine muskularis mukoza ve muskularis propriada pozitif bir sinyal gösterdi (Hamming vd., 2004). Kemirgenlerde, ACE2 ayrıca hem ekzokrin hem de endokrin pankreas dokusunda, özellikle eksprese edilir (Saponaro vd., 2020). ACE2 dağılımı, fare beyinde telensefalondan medullaya kadar yaygındır. Beklendiği gibi, ACE2, lamina terminalinin vasküler organı, subfornik organ, hipotalamik paraventriküler çekirdekteki magnoselüler nöronlar, alan gibi kardiyovasküler fonksiyonun ve sıvı dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan beyin bölgelerinde bulunur (Doobay vd., 2007). Endokrin sistemle ilgili olarak, hem erkek hem de dişi üreme sistemlerinde ACE2 ekspresyonu bulundu (Douglas vd., 2004). Kemirgen kemiğinde, ACE2 osteoblastlar ve osteoklastların yanı sıra epitel hücreleri ve fibroblastlarda eksprese edilir. Bununla birlikte, insan örneklerinde benzer bir ifade hala açıklanmayı beklemektedir (Saponaro vd., 2020).

## 2. Koronavirüse Genel Bakış

Aralık 2019'un sonlarında, Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan Şehrindeki hastaneler, COVID-19 pandemisinin etken maddesi olan SARS-CoV-2

(şiddetli akut solunum sendromu korona virüsü 2), olarak adlandırılan insanlarda değişen şiddette solunum yolu hastalıklarıyla ilişkili yedi koronavirüsün en yenisini gözlemlediler (Antony vd., 2021; ve Beacon vd., 2021). Küresel halk sağlığı güvenliği için büyük bir tehdit oluşturan, milyonlarca doğrulanmış COVID-19 vakası ve yüzbinlerce ölüm olmuştur. Solunum semptomları baskın olmasına rağmen, akut kalp ve böbrek yaralanmaları, aritmiler ve karaciğer fonksiyon anormallikleri dahil olmak üzere SARS CoV-2 enfeksiyonlarına yanıt olarak çoklu organ fonksiyon bozukluğu meydana gelmiştir.

Şu anda, COVID-19'lu çoğu hastanın prognozu iyi; bununla birlikte, altta yatan bozuklukları olan hastalarda daha fazla şiddet ve daha yüksek mortalite vardır. Tüm hastaların %25,2'sinde hipertansiyon (%14,9) ve koroner kalp hastalığı (%2,5) başta olmak üzere en az bir altta yatan hastalık vardı. Bu nedenle, altta yatan hastalıkları olan COVID-19 hastaları için entegre tedavi, mortaliteyi azaltmanın anahtarıdır (Bian ve Li 2021). SARS-CoV-2'nin şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ile aynı fonksiyonel reseptör olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) paylaştığı gösterilmiştir ( Xu vd., 2020; Wan vd., 2020). ACE2 bir karboksipeptidazdır ve homoloji anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) dengeleyerek renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) negatif düzenleyicisidir. ACE, başta hipertansiyon olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarda anahtar rol oynayan RAS'ı aktive etmek için anjiyotensin (Ang) II üretimine aracılık eder. Bu nedenle, Ang II seviyelerini düşüren ACE inhibitörü (ACEI), hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Forrester vd., 2018). ACE2, ACE'nin bir homologu olduğundan, ACEI'nin ACE2'yi yukarı regüle edip edemeyeceği ve dolayısıyla koronavirüs enfeksiyonunun risk ve şiddetinin artıp artmayacağı konusunda tartışmalar ortaya çıktı. Hipertansiyonu olan virüs bulaşmış hastalarda ACEI kullanmaya devam edilip edilmeyeceği sorusu gündeme gelmektedir. Şu anda bazı uzmanlar, hipertansiyonu olan COVID-19 hastalarının ACEI kullanmayı bırakmaları gerektiğini öne sürüyor (Fang vd., 2020; Diaz 2020). Öte yandan, diğer uzmanlar ACEI'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskini azalttığını, ve COVID-19 hastalarında akciğer hasarını ve kardiyovasküler hasarını da azaltabileceğine inanıyor (Guo vd., 2019). Bu nedenle, COVID-19 hastalarında ACEI tedavisinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi, şiddeti ve mortaliteyi azaltabileceği için büyük önem taşımaktadır. Çünkü dünya çapında yaklaşık 1 milyar hipertansiyon hastası vardır (Hu vd., 2019; Moran vd., 2018). SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski yüksek olan hipertansif hastalar

için ACE2'nin güvenli kullanımı, kritik öneme sahiptir. SARS-CoV-2, Betakoronavirus ailesine ait yedinci insan koronavirüsüdür. Betakoronavirüsler, vahşi hayvanları, sürüleri ve insanları enfekte eden tek sarmallı RNA virüsleridir (Xu vd., 2020). Virüs, enfeksiyon sürecini esas olarak bir konakçı hücrenin zarı üzerindeki işlevsel reseptörlere bağlanarak başlatır. Fonksiyonel reseptör, viral hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için anahtar bir faktör olduğu için, virüslerin istilasını, yayılmasını ve hastaların klinik semptomlarını belirler. (Xu vd., 2020; Kuba vd., 2013; Groneberg vd., 2005). SARS-CoV-2'nin patlak vermesinden bu yana, ACE2 SARS-CoV-2'nin fonksiyonel reseptörü olarak tanımlandı. Fakat, virüs reseptörleri ile ilgili ACE2 ile açıklanamayan birçok biyolojik olgu vardır, bu da SARS-CoV-2 için fonksiyonel reseptörün tam olarak net olmadığını düşündürmektedir.

COVID-19 salgınının ardından, SARS-CoV-2'nin fonksiyonel reseptörünü belirlemek için SARS-CoV-2'nin genom dizisi SARS-CoV ve MERS-CoV ile karşılaştırıldı. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV genomuyla (%70) MERS-CoV'ninkinden (%40) daha yüksek sekans benzerliği paylaştığı bulundu (Xu vd., 2020). Koronavirüsün Spike proteini (S-proteini), konak reseptörlerine bağlanmaktan sorumludur. S-proteini, virüs yüzeyinde bir trimer oluşturur ve her bir monomer, konakçı hücre üzerindeki belirli bir reseptör ile etkileşime giren bir reseptör bağlama alanını (RBD) barındırır (Li, 2016). Ayrıca dizi analizi, SARS-CoV-2'nin S-protein RBD'sinin, MERS-CoV'den çok SARS-CoV'nin RBD'sine benzediğini gösterdi (Xu vd., 2020). Daha sonra, benzerlik modelleme yöntemine dayalı olarak SARS-CoV-2 S-proteininin RBD'si, insan ACE2 molekülleri ile güçlü bir etkileşimi desteklediği belirlendi (Xu vd., 2020). Heyecan verici bir şekilde, SARS-CoV-2 ve ACE2'nin yapıları, kriyo-elektron mikroskobu (kriyo-EM) ile hızlı bir şekilde elde edildi. İlk olarak, SARS-CoV-2 S-proteininin kriyo-EM yapısı ön füzyon konformasyonunda belirlendi. S-protein trimerinin baskın durumu, reseptör tarafından erişilebilen bir konformasyonda yukarı doğru döndürülmüş üç RBD'den birine sahiptir. Biyofiziksel ve yapısal kanıtlar, SARS-CoV-2 S-proteininin ACE2'yi SARS-CoV S-proteininden daha yüksek afiniteyle (yaklaşık 10-20 kat) bağladığını gösterdi, bu da SARS-CoV-2'nin neden SARS-CoV'den daha bulaşıcı olduğunu açıklayabilir (Wrapp vd., 2020). Ardından, nötr bir amino asit taşıyıcı B<sup>0</sup>AT1 ile kompleks halindeki tam uzunluktaki insan ACE2'nin kriyo-EM yapısı ortaya çıkarıldı. Hemen, ACE2 ile bağlı SARS-CoV-2 S-proteininin RBD'sinin kristal yapısı belirlendi. Bu çalışma serisi, ACE2'nin SARS-CoV-2'nin fonksiyonel reseptörü olduğunu kuvvetle doğruladı (Yan vd., 2020; Lan vd., 2020). ACE2,

çeşitli organlarda yaygın olarak eksprese edilir ve ekspresyonu birçok organda (kalp, böbrek vb.) akciğerdekinden daha yüksektir. Ayrıca, akciğer SARS-CoV-2 ile enfekte olan esas organdır (Huang vd., 2020). Ek olarak, ACE2 farelerde SARS-CoV enfeksiyonunda önemli bir azalma gösterse de virüs enfeksiyonunun oluşmasını tamamen engellemedi. Bu veriler, bir viral istilaya dahil olan başka reseptörlerin olabileceğini düşündürdü (Kuba vd., 2005). ACE2, hem bir SARS-CoV-2 reseptörü hem de fizyolojik işlevini korurken virüs girişinin nasıl sınırlanacağı ikilemini sunan RAS modülatörü olarak işlev görür. Bu sebeple, hem ACE2'nin işlevini ve mekanizmasını hemde virüs, ACE2 ve RAS arasındaki ilişkileri tam olarak anlamak büyük önem taşımaktadır. ACE2, bir SARS-CoV-2 reseptörü olarak tanımlanmış olsa da, bu virüs için henüz keşfedilmemiş başka reseptörler veya yardımcı reseptörler olabilir (Bian ve Li 2021).

## SONUÇ

Yapısal açıdan ACE2, ACE ile yakından ilişkili olup keşfi, ACE araştırmalarının yan ürünüdür Aynı zamanda bu makromolekül kısa sürede kendine özgü fonksiyonel özellikler göstermiş ve giderek artan bir ilgi görmüştür. Son COVID-19 salgını, hücre yapışmadan sorumlu reseptörü temsil eden SARS-Cov ve SARS-Cov2 virüslerinin ilk hedefi olarak tanımlandığı için ACE2'yi gündeme getirmiştir. SARS-CoV-2'nin hücre girişi tarafından indüklenen ACE2 aşağı regülasyonunun, önceden ACE2 eksikliği olan kişilerde özellikle zararlı olabileceğini söyleyebiliriz. Bununla birlikte, ACE2 ve COVID-19 patofizyolojisi arasındaki bağlantıyla ilgili önemli konular, deneysel araştırmalara ve ileriye dönük klinik çalışmalara duyulan ihtiyaca işaret ederek hala belirsiz olduğunu düşünebiliriz.

## KAYNAKLAR

- Kuba, K., Yamaguchi, T., & Penninger, J. M. (2021). Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in the Pathogenesis of ARDS in COVID-19. *Frontiers in immunology*, 12.
- Imai, Y., Kuba, K., Ohto-Nakanishi, T., & Penninger, J. M. (2010). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circulation Journal*, 74(3), 405-410.
- Diamond, B. (2020). The renin–angiotensin system: An integrated view of lung disease and coagulopathy in COVID-19 and therapeutic implications. *Journal of Experimental Medicine*, 217(8).
- Saponaro, F., Rutigliano, G., Sestito, S., Bandini, L., Storti, B., Bizzarri, R., & Zucchi, R. (2020). ACE2 in the era of SARS-CoV-2: controversies and novel perspectives. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7, 588618.
- Ehlers, M. R., & Riordan, J. F. (1989). Angiotensin-converting enzyme: new concepts concerning its biological role. *Biochemistry*, 28(13), 5311-5318.
- Masuyer, G., Yates, C. J., Sturrock, E. D., & Acharya, K. R. (2014). Angiotensin-I converting enzyme (ACE): structure, biological roles, and molecular basis for chloride ion dependence. *Biological Chemistry*, 395(10), 1135-1149.
- Takimoto-Ohnishi, E., & Murakami, K. (2019). Renin–angiotensin system research: from molecules to the whole body. *The journal of physiological sciences*, 69(4), 581-587.
- Natesh, R., Schwager, S. L., Sturrock, E. D., & Acharya, K. R. (2003). Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme–lisinopril complex. *Nature*, 421(6922), 551-554.
- Sayer, G., & Bhat, G. (2014). The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiology clinics*, 32(1), 21-32.
- Riordan, J. F. (2003). Angiotensin-I-converting enzyme and its relatives. *Genome biology*, 4(8), 1-5.
- Bakhshandeh, B., Sorboni, S. G., Javanmard, A. R., Mottaghi, S. S., Mehrabi, M. R., Sorouri, F., ... & Jahanafrooz, Z. (2021). Variants in ACE2; potential influences on virus infection and COVID-19 severity. *Infection, Genetics and Evolution*, 90, 104773.

- Bernstein, K. E., Khan, Z., Giani, J. F., Cao, D. Y., Bernstein, E. A., & Shen, X. Z. (2018). Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Nephrology*, *14*(5), 325-336.
- Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., ... & Acton, S. (2000). A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation research*, *87*(5), e1-e9.
- Tikellis, C., Johnston, C. I., Forbes, J. M., Burns, W. C., Burrell, L. M., Risvanis, J., & Cooper, M. E. (2003). Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension*, *41*(3), 392-397.
- Guy, J. L., Jackson, R. M., Acharya, K. R., Sturrock, E. D., Hooper, N. M., & Turner, A. J. (2003). Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2): comparative modeling of the active site, specificity requirements, and chloride dependence. *Biochemistry*, *42*(45), 13185-13192.
- Burrell, L. M., Harrap, S. B., Velkoska, E., & Patel, S. K. (2013). The ACE2 gene: its potential as a functional candidate for cardiovascular disease. *Clinical science*, *124*(2), 65-76.
- Patel, S. K., Velkoska, E., Freeman, M., Wai, B., Lancefield, T. F., and Burrell, L. M. (2014). From gene to protein-experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Front. Physiol.* 5:227. doi: 10.3389/fphys.2014.00227
- Pinheiro, D. S., Santos, R. S., Jardim, P. C. V., Silva, E. G., Reis, A. A., Pedrino, G. R., & Ulhoa, C. J. (2019). The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PloS one*, *14*(8), e0221248.
- Tipnis, S. R., Hooper, N. M., Hyde, R., Karran, E., Christie, G., & Turner, A. J. (2000). A human homolog of angiotensin-converting enzyme: cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *Journal of Biological Chemistry*, *275*(43), 33238-33243.
- Turner, A. J., Hiscox, J. A., and Hooper, N. M. (2004). ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* 25, 291-294. doi: 10.1016/j.tips. 2004.04.001
- Rice, G. I., Thomas, D. A., Grant, P. J., Turner, A. J., & Hooper, N. M. (2004). Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its



- homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochemical Journal*, 383(1), 45-51.
- Bian, J., & Li, Z. (2021). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(1), 1-12.
- Santos, R. A. S., Oudit, G. Y., Verano-Braga, T., Canta, G., Steckelings, U. M., & Bader, M. (2019). The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*.
- Kakar, S. S., Sellers, J. C., Devor, D. C., Musgrove, L. C., & Neill, J. D. (1992). Angiotensin II type-1 receptor subtype cDNAs: differential tissue expression and hormonal regulation. *Biochemical and biophysical research communications*, 183(3), 1090-1096.
- Akpinar, P., Kuwajima, S., Krützfeldt, J., & Stoffel, M. (2005). Tmem27: a cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic  $\beta$  cell proliferation. *Cell metabolism*, 2(6), 385-397.
- Kuba, K., Imai, Y., & Penninger, J. M. (2013). Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. *Circulation Journal*, 77(2), 301-308.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
- Xu, J., Sriramula, S., Xia, H., Moreno-Walton, L., Culicchia, F., Domenig, O., ..& Lazartigues, E. (2017). Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension. *Circulation research*, 121(1), 43-55.
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. V., & 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: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637.
- Burrell, L. M., Risvanis, J., Kubota, E., Dean, R. G., MacDonald, P. S., Lu, S., ... & Johnston, C. I. (2005). Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *European heart journal*, 26(4), 369-375.

- Fraga-Silva, R. A., Costa-Fraga, F. P., Sousa, F. B. D., Alenina, N., Bader, M., Sinisterra, R. D., & Santos, R. A. (2011). An orally active formulation of angiotensin-(1-7) produces an antithrombotic effect. *Clinics*, 66, 837-841.
- Guy, J. L., Lambert, D. W., Turner, A. J., & Porter, K. E. (2008). Functional angiotensin-converting enzyme 2 is expressed in human cardiac myofibroblasts. *Experimental Physiology*, 93(5), 579-588.
- Liu, L., Wei, Q., Alvarez, X., Wang, H., Du, Y., Zhu, H., ... & Chen, Z. (2011). Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. *Journal of virology*, 85(8), 4025-4030.
- Xudong, X., Junzhu, C., Xingxiang, W., Furong, Z., & Yanrong, L. (2006). Age-and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life sciences*, 78(19), 2166-2171.
- Doobay, M. F., Talman, L. S., Obr, T. D., Tian, X., Davisson, R. L., & Lazartigues, E. (2007). Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(1), R373-R381.
- Douglas, G. C., O'Bryan, M. K., Hedger, M. P., Lee, D. K., Yarski, M. A., Smith, A. I., & Lew, R. A. (2004). The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology*, 145(10), 4703-4711.
- Antony, P., & Vijayan, R. (2021). Role of SARS-CoV-2 and ACE2 variations in COVID-19. *biomedical journal*, 44(3), 235-244.
- Beacon, T. H., Delcuve, G. P., & Davie, J. R. (2021). Epigenetic regulation of ACE2, the receptor of the SARS-CoV-2 virus1. *Genome*, 64(4), 386-399.
- Bian, J., & Li, Z. (2021). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(1), 1-12.
- Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., ... & Hao, P. (2020). Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*, 63(3), 457-460.
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based

- on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology*, 94(7), e00127-20.
- Forrester, S. J., Booz, G. W., Sigmund, C. D., Coffman, T. M., Kawai, T., Rizzo, V., ... & Eguchi, S. (2018). Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*, 98(3), 1627-1738.
- Fang, L., Karakiulakis, G., & Roth, M. (2020). Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *The lancet respiratory medicine*, 8(4), e21.
- Diaz, J. H. (2020). Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *Journal of travel medicine*.
- Guo, J., Huang, Z., Lin, L., & Lv, J. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Journal of the American Heart Association*, 9(7), e016219.
- Hu, S., Gao, R., Liu, L., Zhu, M., Wang, W., Wang, Y., ... & Yang, Y. (2019). Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China. *Chin Circ J*, 34(3), 209-20.
- Moran, A. E., Wood, D. A., & Narula, J. (2018). The 2000-2016 WHF Global Atlas of CVD: take two. *Global Heart*, 13(3).
- Kuba, K., Imai, Y., & Penninger, J. M. (2013). Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. *Circulation Journal*, 77(2), 301-308.
- Groneberg, D. A., Hilgenfeld, R., & Zabel, P. (2005). Molecular mechanisms of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Respiratory Research*, 6(1), 1-16.
- Li, F. (2016). Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annual review of virology*, 3(1), 237.
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., ... & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263.
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6485), 1444-1448.

- Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., ... & Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 581(7807), 215-220.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., ... & Penninger, J. M. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*, 11(8), 875-879.



## BÖLÜM 8

### LENFATİK SİSTEM (SYSTEMA LYMPHOIDEUM) ANATOMİSİ

Arş. Gör. Halide TEMELCİ<sup>1</sup>, Doç. Dr. Zülal ÖNER<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> İzmir Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.  
halide.temelci@bakircay.edu.tr ORCID ID 0000-0002-1314-6485

<sup>2</sup> İzmir Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.  
zulal.oner@bakircay.edu.tr, ORCID ID 0000-0003-0459-1015



## GİRİŞ

Hücreler arasındaki lenf sıvısının lenf damarları vasıtasıyla sistemik dolaşıma aktarılmasına lenfatik dolaşım denilmektedir (Öner, 2021). Gelişimin altıncı haftasının sonuna doğru lenfatik sistemin gelişimi başlar. Lenf damarlarının gelişimi dolaşım sistemininkine benzer ve ven sistemi ile ilişkilidir. İlk başta kılcal lenf damarları birbirleriyle bir araya gelerek bir lenf ağı meydana getirirler. Embriyo döneminin son evrelerinde altı tane primer lenf kesesi oluşur. Oluşan primer lenf keselerinden de lenf düğümleri meydana gelecektir (Moore ve Persaud, 2009). Bunlar:

- Gelişimin ilerleyen zamanlarında v. jugularis interna ile birleşecek yere yakın iki tane juguler lenf kesesi
- İliyak venlerin posteriyor kardinal venler ile bir araya gelme noktasına yakın iki tane iliyak lenf kesesi
- Karnın arka duvar kısmında mezenter kökünde bir tane retroperitoneal lenf kesesi
- Retroperitoneal lenf kesesinin arkasına yerleşim yapan bir tane cisterna chyli (Moore ve Persaud, 2009).

Lenfatik sistem sayesinde hücreler arası sıvıya geçen ve kan kapillerlerine geçiş yapamayan plazma proteinleri, yağlar ve büyük molekül yapısındaki maddeler absorbe edilerek büyük venlere nakledilir. Dalak ve böbrekler kanı filtre ederken, lenfatik sistemde lenf nodülleri de lenf sıvısını filtre etmektedir. Günlük yaklaşık 25-30 litre kadar sıvı kan kapillerinden intercellular bölgeye (hücreler arası bölge) aktarılır. Bu sıvının büyük bir kısmı kan kapillerine geri dönüş yapmaktadır. Geriye kalan yaklaşık 2,5-3 litrelik sıvı ise intercellular bölgeden vasa lymphaticum (lenf damarları) ile venöz dolaşıma geçer (Arifoğlu, 2021; Ozan, 2014).

Lenfatik sistemin organları primer ve sekonder lenfoid organlar olmak üzere iki kısımda ele alınmaktadır (Arifoğlu, 2021; Ozan, 2014).

### 1) Organa Lymphoidea Primaria (Primer Lenfoid Organlar):

**Kemik İliği:** Primer olarak tüm immün sistem hücrelerinin yapıldığı yerdir.

**Thymus:** Antitoksinleri üretir, T lenfositlerin oluşumunda rol alır, enfeksiyonlara karşı savunma gücünü artırır, kemiklerin gelişmesine ve büyümesine hız kazandırır. Puberte'de iki lop halinde iken büyümeyle beraber küçülerek kaybolur (Arifoğlu, 2021; Öner, 2021; Özbağ, 2021).



## 2) Organa Lymphoidea Secundaria (Sekonder Lenfoid Organlar)

**Tonsillae:** Waldeyer'in lenfatik halkasını (tonsilla lingualis, tonsilla pharyngea, tonsilla tubaria, tonsilla palatina) oluşturan sindirim ve solunum sisteminin giriş bölümünü kapsayan, immün sistemi destekleyen lenf dokularıdır (Arifoğlu, 2021; Öner, 2021; Özbağ, 2021).

**Nodi Lymphoidei (Lenf Nodları):** Vücudumuza dışarıdan giren enfeksiyonlarla savaşan, direnç gösteren ve savunan lenf düğümleridir.

**Splen (Lien, Dalak):** Vücudumuzun en büyük lenf dokusudur ve cavity abdominalis'in regio hypochondriaca sinistra'sında bulunur. Kanı filtre ederek mikroorganizmaları tutup immün sistemi destekler (Arifoğlu, 2021; Öner, 2021; Özbağ, 2021).

## 3) Lympha (Lenf Sıvısı)

Dansitesi yaklaşık olarak 1015 olan bu sıvı interselüler bölgede bulunur. Kanın plazma kısmına benzetilse de daha berrak, albümin ve tuz içeriği daha azdır. Hücresel yapısı lenfosit ve lökositlerden meydana gelmiştir. Kimyasal yapısını ise enzimler, hormonlar ve bazı kimyasal reaksiyonlar sonrasında ortaya çıkan hücre atıkları oluşturmaktadır. Bölgelere göre lympha'nın hücresel ve kimyasal yapısı değişebilir. Genelde berrak renğinde olan lympha ince bağırsaklarda lenf içeriğinde yer alan emülsiyon şeklindeki yağ, yağ asitleri ve gliserol gibi lipid globüllerinin bulunması nedeniyle süt renğinde bulanıktır ve kıvamı daha yoğundur. Bunun için bu sıvı özel olarak isimlendirilmiştir ve "**chylus**" adı verilmiştir. Chylus'u taşıyan lenf damarlarına da "**lacteal**" denilmektedir (Arifoğlu, 2021; Drake, Vagl ve Mitchell, 2015; Ozan, 2014).

Lympha sağ ve sol tarafta v. subclavia'ya doğru sadece tek yönde hareket etmektedir. Lenf sıvısının dolaşımı cardiovascular sistemdeki gibi merkezi bir pompa yapısı ile olmaz. Lympha'nın lenf nodüllerine ve venöz dolaşıma geçişini sağlayan belirli faktörler mevcuttur. Bunlar:

- Lenf damarlarıyla beraber seyreden çizgili kasların kontraksiyonu (en etkili olanıdır)
- Doku aralıklarındaki filtrasyon basıncının artması
- Lenf damarlarıyla beraber seyreden arterlerin baskısı ve pulsasyonu
- Lenf damarlarının açıldığı v. brachiocephalica'lardaki negatif basınç
- Spor ve masaj yapmak, hareket etmek, solunum hareketleri
- Lenf damarlarının duvarındaki düz kas yapısının sempatik sistemin etkisi ile kontraksiyonu (Arifoğlu, 2021).

#### 4) Vasa Lympho Capillaria (Lenf Kapillerleri)

Lenfatik sistem; doku ve hücreleri çevreleyen, hücreler arasındaki boşluklarda bulunan sıvı ile direkt temasta olan lenf kapillerlerinden başlamaktadır. Kör bir uç ile başlar, sıvının %10'u lenf kapillerine geçer. Lenf nodüllerinden geçtikten sonra venöz sisteme gelir. Lenf kapillerlerinin çeperi tek katlı endotel yapısındadır. Endotel tabaka büyük molekül ve partiküllerin geçebileceği yapıdadır. Lenf kapillerleri bazı dokularda bulunmaz (Drake, Vagl ve Mitchell, 2015; Ozan, 2014). Bunlar:

- Avasküler yapılar (tırnak, cornea, kıl, derinin en üst epidermis tabakası, kıkırdak)
- Beyin zarları (Dura mater encephali, arachnoidea mater encephali ve pia mater encephali)
- MSS (encephalon ve medulla spinalis)
- Orbita ve bulbus oculi (konjunktiva hariç)
- Auris interna'da (iç kulak) bulunan labyrinthus membranceus
- Dalak pulpası
- Pankreas adacıkları
- Kemik iliği (Arifoğlu, 2021).

#### 5) Vasa Lymphaticum (Lenf Damarları)

Lenf kapillerlerinin bir araya gelmesi sonucunda meydana gelir. Küçük çaplı vene benzetilse de çeperi daha incedir ve daha fazla **kapakçık (valvula lymphatica)** mevcuttur. Daha fazla kapakçık bulunduğu için dıştan görünüşleri tespih gibidir. Kan damarlarıyla beraber seyretmektedir. Yüzeysel lenf damarları yüzeysel venleri takip eder, dermis ve altında bulunmaktadır. Derin lenf damarları da derin arter ve venlere paralel seyretmektedir. Lenf nodlarına lenf sıvısını getiren damara **afferent lenf damarı**, lenf nodlarından lenf sıvısını götürene ise **efferent lenf damarı** adı verilmektedir. Sonuç olarak bir lenf nodunun efferent lenf damarı bir sonraki lenf nodunun afferent lenf damarı olmaktadır (Ozan, 2014; Waschke, Böckers ve Paulsen, 2016; Schünke, Schulte ve Schumacher, 2015).

Thymus, dalak, peyer plakları ve Waldeyer halkasının (tonsilla lingualis, tonsilla pharyngea, tonsilla tubaria, tonsilla palatina) afferent lenf damarı bulunmaz, sadece efferent lenf damarı mevcuttur. Bundan dolayı bu organlara lenf sıvısı gelmez (Ozan, 2014).

## 6) Truncus Lymphaticum (Lenf Truncusları)

Yapı olarak daha büyük olan lenf damarları lenf trunkusu olarak adlandırılmaktadır. Lenf trunkuslarını, terminal lenf nodüllerinin efferent lenf damarları bir araya gelerek şekillendirir. Boyun bölgesinde, her iki tarafta olmak üzere üçer tane lenf trunkusu mevcuttur (Ozan, 2014). Bunlar:

**6.1) Truncus Jugularis:** Boyun bölgesinde derinde yer alan lenf nodüllerinin, alt grubunun efferentleri tarafından meydana gelmektedir. V. jugularis interna'nın anterolateralinde bulunmaktadır. Baş ve boynun lenf sıvısını iletir (Ozan, 2014).

**6.2) Truncus Subclavius:** Aksiller lenf nodüllerinin apikal grubunun efferentleri tarafından meydana gelmektedir. V. subclavia boyunca uzanmaktadır. Üst ekstremitenin ve ön kısımda umblicus'a, arka kısımda crista iliaca'ya kadar torakoabdominal duvarın yüzeysel yapılarının lenf sıvısını iletmektedir (Ozan, 2014).

**6.3) Truncus Bronchomediastinalis:** Trakeobronşiyal, parasternal ve brakiosefalik lenf nodüllerinin efferentleri tarafından meydana gelmektedir. Trachea boyunca superior'a doğru uzanmaktadır. Göğüs duvarının derin yapıları, diaphragma, akciğerler, broncus'lar, oesophagus, trachea ve kalbin lenf sıvısını iletir (Ozan, 2014).

Vücudun sağ kısmında, bu üç trunkus vakaların %80'inde angulus venosus dexter'e veya angulus venosus dexter'i oluşturan venlerden birine boşalır. %20 vakada ise ductus lymphaticus dexter'e (ductus thoracicus dexter) boşalmaktadır. Vücudun sol kısmında bu üç trunkus çoğunlukla ductus thoracicus'a boşalır. Kısmen angulus venosus sinister'e veya angulus venosus sinister'i oluşturan venlerden birine boşalmaktadır (Ozan, 2014).

## 6.4) Ductus Lymphaticus Dexter

- Yaklaşık olarak 1-3 cm uzunluğunda, baş ve boynun sağ kısmında, m. scalenus anterior'un medialinde seyreder. **Angulus venosus dexter'e (Pirogow açısı)** açılır, açılma yerinde kanın lenf damarlarına geçişini önlemek için iki adet kapakçık mevcuttur (Arıncı ve Elhan, 2020).

### Ductus lymphaticus dexter'e açılan dallar;

- Baş ve boyun sağ yarısının lenfi **truncus jugularis dexter** aracılığıyla
- Sağ üst ekstremitenin lenfi **truncus subclavius dexter** aracılığıyla

- Thorax'ın sağ tarafı, sağ akciğer, sol akciğerin alt lobunun bir kısmı, kalbin sağ yarısı, karaciğerin üst yüzünün bir kısmı **truncus bronchomediastinalis dexter** aracılığıyla taşınmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2020).

### 6.5) Ductus Thoracicus

Yetişkinlerde yaklaşık olarak 38-45 cm uzunluğunda olan, L1-L2 vertebranın hizasındadır. Cisterna chyli olarak adlandırılan genişlemiş lenf damarının üst ucundan, T12 vertebranın alt kenarı hizasından başlar. Hiatus aorticus'tan ilerleyerek mediastinum posterior'da v. azygos ile pars thoracica aorta arasında devam eder, mediastinum superior'a gelir, buradan da boyun köküne kadar uzanıp **angulus venosus sinister'e (Pirogoff açısı)** açılır. Ductus lymphaticus dexter'de olduğu gibi açılma yerinde kanın lenf damarlarına geçişini önlemek için iki adet kapakçık mevcuttur. Pars abdominalis, pars thoracica, pars cervicalis ve arcus ductus thoracici olmak üzere dört kısma ayrılır. Baş ve boynun sol yarısı, sol üst ekstremitte, sağ ve sol alt ekstremitte, göğüs boşluğunun sol tarafı, sol akciğer ve kalbin sol tarafı ile karın boşluğunda ve pelvis boşluğunda bulunan organlarının lenfini getirir (Arifoğlu, 2021).

#### Ductus thoracicus'a açılan dallar:

- Baş ve boynun sol yarısının lenfi **truncus jugularis sinister** aracılığıyla
- Sol üst ekstremitenin lenfi **truncus subclavius sinister** aracılığıyla
- Göğüs boşluğunun sol yarısı, kalp ve akciğerin sol yarısı, karaciğerin üst yüzünün bir bölümü **truncus bronchomediastinalis sinister** aracılığıyla
- Sağ ve sol alt ekstremitte, karın ve pelvis boşluğundaki organların lenfi **cisterna chyli** aracılığıyla taşınır (Arifoğlu, 2021).

### 6.6) Cisterna Chyli

Yaklaşık olarak 5-7 cm uzunlukta, L1 ve L2 vertebraların ön tarafında yer alan, genişlemiş lenf damarına **cisterna chyli** denilmektedir. **Truncus lumbalis dexter, truncus lumbalis sinister ve truncus intestinales** olmak üzere üç truncus'un birleşmesinden oluşmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2020).

#### Cisterna chyli'ye açılan dallar:

- Sağ ve sol alt ekstremitte, umblicus'un alt kısmından itibaren karın ön duvarı, umblicus'un yukarısında karın bölgesindeki birçok derin

yapının lenfi, pelvis organları, ovaryumlar-testisler, böbrekler ve böbreküstü bezlerinin lenfi **truncus lumbalis dexter ve truncus lumbalis sinister** aracılığıyla taşınır.

- Mide, rectum'un ortasına kadar tüm bağırsak bölümleri, pancreas, dalak ve karaciğerin ön-alt kısmının lenfi **trunci intestinales** aracılığıyla taşınmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2020).

## 7) Nodi Lymphoidei (Lenf Nodülleri/Lenf Düğümleri/Lenf Nodları)

Vücudumuzda sayıları yaklaşık olarak 730-750 kadar olan lenf nodülleri, 0,5-2 cm boyutunda yuvarlak veya oval şeklinde olup; yoğun olarak koltuk altı, boyun, kasık ve karın bölgesinde yer almaktadır. Yüzeyde ve derinde yer almalarına göre yüzeysel ve derin grup olmak üzere iki grupta incelenir. Lenf damarlarının seyretmiş olduğu yol üzerinde bulunmaktadır. Lenf nodülleri korteks ve medulla olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Afferent lenf damarları korteks kısmından giriş yaparken, efferent lenf damarları medulla kısmından çıkış yapmaktadır. Lenf nodülleri içerisinde geçiş yapan lenf sıvısını filtrelemektedir. Lenf nodülünün yapısında bulunan retiküler hücre ağı sayesinde lenfte bulunan yabancı madde ve mikroorganizmaların tutulmasını, lenfosit ve antikor miktarının artmasını sağlar. Palpasyon sırasında sağlıklı bireylerde hissedilmezken enfekte olduklarında hissedilebilir (Arıncı ve Elhan, 2020; Waschke, Böckers ve Paulsen, 2016).

## 8) Lenf Nodüllerinin Buldukları Yere Göre İsimlendirilmesi

### 8. 1) Nodi Lymphoidei Capitis (Başın Lenf Nodülleri)

Baş bölgesindeki saçlı derinin ve yüz kısmının lenfini toplar. Lenf nodüllerinin en yoğun bulunduğu bölgelerdendir. Lenf hareketi yukarı kısımdan aşağı kısımlara ve yüzeysel bölgelerden derin bölgelere doğru seyretmektedir. Nodi submentales ve nodi submandibulares'e drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020).

#### 8. 1.1) Nodi Occipitales

Sayıları 1-3 arasında değişmektedir. Regio occipitalis'de m. trapezius'un arka kenarına yakın bir şekilde, a. occipitales'in seyri boyunca yerleşmişlerdir. Regio occipitales'in saçlı deri kısmının lenfini toplar. Afferent damarları regio occipitales'den gelir, efferent damarları nodi cervicales laterales profundi superior'a açılır (Arıncı ve Elhan, 2020; Arifoğlu, 2021).

### **8. 1.2) Nodi Mastoidei**

Çoğunlukla sayısı 2 tanedir. Proc. mastoideus'un üst kısmında ve m. auricularis posterior'un altında yer alır. Afferent damarları parietal bölgeyi, temporal bölgeyi, dış kulak yolunun arkasını ve kulak kepeçesinin konveks bölgesini getirir, efferent damarları ise nodi cervicales laterales profundi superior'a giderler (Arıncı ve Elhan, 2020; Arifoğlu, 2021).

### **8. 1.3) Nodi Parotidei**

Sayıları 1-3 arasında değişmektedir. Gl. parotidea'nın üzerinde, tragus'un önünde yer almaktadır. Afferent damarları alın, göz kapakları, burun, temporal bölge, dış kulak yolu ve orta kulak bölgesinin lenfını getirir, efferent damarları nodi cervicales laterales profundi superior'a açılır (Arıncı ve Elhan, 2020).

### **8. 1.4) Nodi Faciales**

Sayıları 4-8 arasında değişmektedir. Afferent damarları yüz bölgesinin lenfını getirir efferent damarları ise nodi parotidei'ye giderler (Arıncı ve Elhan, 2020).

### **8. 1.5) Nodi Linguales**

Sayıları 2-3 arasında bulunmaktadır. M. genioglossus'un altında m. hyoglossus'un üst kısmında dilin lenf damarları boyunca tespah tanesi gibi sıralanmıştır (Arıncı ve Elhan, 2020).

### **8. 1.6) Nodi Retropharyngeales**

Sayıları 1-3 arasında değişmektedir. Facia buccopharyngea'nın üzerinde yer alır, nodi cervicales laterales profundi superior'un üst grubuna ait lenf nodülleridir. Afferent damarları burun boşluklarını, nasopharynx'i ve tuba auditiva'yı getirir, efferent damarları ise nodi cervicales laterales profundi superior'a açılır (Arıncı ve Elhan, 2020).

## **9) Nodi Lymphoidei Colli (Boynun Lenf Nodülleri)**

Regio cervicales'de yer alan yüzeysel ve derin grup olmak üzere iki grup lenf nodülüdür. Yüzeysel grup lenf nodülleri derin grup lenf nodüllerine açılır. Derin grup lenf nodüllerinin efferentleri ise v. jugularis interna'nın etrafında vertikal bir zincir meydana getirir. Bunlardan sağda olan truncus jugularis dexter'i, solda olan ise truncus jugularis sinister'i oluşturur. Truncus jugularis dexter ductus lymphaticus dexter'e, truncus jugularis sinister ise ductus thoracicus'a drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020).

Fossa supraclavicularis'de yer alan derin grup lenf nodüllerine **nodi supraclaviculares** adı verilmektedir. Bir diğer ismi ile de **Virchow nodülü** olarak da bilinmektedir. Nodi supraclaviculares'lerin gastrointestinal sistem ile bağlantısı vardır. Mide tümörlerinde nodi supraclaviculares etkilenir ve fossa supraclavicularis'de ele gelen şişlikler meydana gelir. Klinikte tanı aşamasında bu şişlikler önemlidir ve **öncü nod** olarak isimlendirilir (Arıncı ve Elhan, 2020).

### 9.1) Nodi Submentales

Sayıları 1-2 arasında değişen lenf nodülüdür. Sağ ve sol tarafın m. digastricus venter anterior'larının arasında yer almaktadır. Afferentleri dilin ucundan, dil ucunun alt kısmında bulunan ağzın taban kısmından, kesici dişler, gingiva ve alt dudakın lenfini alır, efferentleri nodi submandibulares'e aılır (Arıncı ve Elhan, 2020; Arifoğlu, 2021).

### 9.2) Nodi Submandibulares

Sayıları 3-6 arasında değişmektedir. Gl. submandibulares'in alt-dış yüzünde, corpus mandibula'nın alt kısmında, submandibular üçgenin içerisinde yer almaktadır. Afferent damarları göz kapaklarının medial yarısı, yanak, burnun yan kısımları, üst dudak, alt dudakın dış kısımları, gingiva, dilin kenar kısmının ön tarafları, ağız boşluğunu, sinus ethmoidales, sinus frontales ve sinus maxillaris'in lenfini toplar. Efferentleri ise nodi cervicales laterales profundi superior'a drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Arifoğlu, 2021).

### 9.3) Nodi Cervicales Anteriores

Sayısı değişkenlik gösteren düzensiz yerleşimli lenf nodülüdür. Yüzeysel ve derinde olmak üzere iki gruba ayrılır. Afferent damarları larynx'in alt kısmını, gl. thyroidea'yı ve trachea'nın üst kısmını alır, efferent damarları ise nodi cervicales laterales profundi superior'a drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Arifoğlu, 2021).

### 9.4) Nodi Cervicales Laterales

Kafa tabanından göğüs girişine kadar boynun yan taraflarına yerleşen lenf nodüllerine nodi cervicales laterales denilmektedir. Bir kısmı v. jugularis externa'nın seyrince, boynun derin fasiasının yüzeysel kısmında bulunur ki bunlara **nodi superficiales** denir. Diğer kısmı da a. transversa cervicis seyrince boynun derin fasiasının derin kısmında, karotis kılıfının içerisinde seyreder ki bunlara da **nodi profundi** denilir. Derin grubun lenf nodülleri de m. omohyoideus'un orta kirişinin yukarısında ve altında kalan bölümüne göre

nodi profundi superiores ve nodi profundi inferiores olmak üzere iki gruba ayrılır. Baş ve boynun bütün efferent damarları nodi cervicales laterales profundi superior'a açılır, nodi cervicales laterales profundi superior'un da bir kısmı nodi cervicales laterales profundi inferior'a drene olur geri kalan kısmı da nodi cervicales laterales profundi inferior'un efferent damarları ile birleşip truncus jugularis'i meydana getirir. Truncus jugularis sinister ductus thoracicus'a, truncus jugularis dexter ise ductus lymphaticus dexter'e drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020).

## **10. Nodi Lymphoidei Membri Superius (Üst Ekstremitenin Lenf Nodülleri)**

Yüzeysel ve derin olmak üzere iki bölüm halinde ele alınır. Lenfin akış yönü elin palmar kısmındaki lenf nodüllerinden başlar elin dorsal yüzündeki lenf nodüllerine buradan el bileğine drene olur. Daha sonra yüzeysel ve derin lenf damarları aracılığında bir kısmı nodi brachiales'e ve nodi cubitales'e drene olurken, geri kalan kısmı nodi lymphoidei axillares'e drene olur. Üst ekstremitenin lenf nodülleri nodi lymphoidei axillares, nodi supratrochleares, nodi deltopectorales, nodi cubitales ve nodi brachiales olarak gruplar halinde incelenir (Arifoğlu, 2021).

### **10.1) Nodi Supratrochleares**

Sayıları 1-2 tanedir. Humerus'un epicondylus medialis'inin proximalinde, v. basilica'nın iç kısmında, derin fasianın üzerinde bulunmaktadır. Afferent damarları el ve ön kolun medial kısmının yüzeysel dokularını alır, efferentleri ise derin lenf damarlarına drene olur (Ozan, 2014).

### **10.2) Nodi Deltopectorales**

Sayıları 1-2 adettir. Trigonum deltopectorale'nin içerisinde, v. cephalica'ya komşu clavicula'nın altında yer almaktadır. Afferentleri üst ekstremitenin lateral kısmının lenf damarlarını drene eder, efferentleri ise nodi apicales'e drene olur (Ozan, 2014).

### **10.3) Nodi Cubitales**

Fossa cubiti'de bulunan birkaç tane lenf nodülüdür, pektoral gruba drene olur (Ozan, 2014).

### **10.4) Nodi Brachiales**

Fossa cubitalis'te a. brachialis'in medial kısmında sıralanmış olarak bulunan birkaç tane lenf nodülüdür (Ozan, 2014).



### **10.5) Nodi Lymphoidei Axillares**

Sayıları 20-30 arasında değişen, fossa axillaris'de yağ dokusunun içerisinde bulunan lenf nodülü grubudur. Üst ekstremitenin lenfi çoğunlukla buraya drene olur (Arifoğlu, 2021). 5 grupta incelenir;

#### **10.5.1) Nodi Humerales (Laterales)**

Sayıları 4-6 arasında değişmektedir. Fossa axillaris'in lateral duvarında, v. axillaris'in 2/3'ünün medial ve posterior'unda bulunur. Afferent damarları üst ekstremitenin tüm lenfini alır, efferent damarlarının bir kısmı nodi centrales ve nodi apicales'e geri kalan kısmı da nodi supraclaviculares'e drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020).

#### **10.5.2) Nodi Pectorales (Anteriores)**

Sayıları 4-5 adettir. Fossa axillaris'in medial duvarında, v. thoracica lateralis'e komşu olarak m. pectoralis major'un derin kısmında ve m. pectoralis minor'un dış hattı boyunca seyredir. Afferentleri umblicus'un yukarisından itibaren karın ve göğüs duvarının anterolateral kısmının kas ve derisini, memenin merkez ve dış kısmının lenfini alır, efferentlerinin bir kısmı nodi centrales'e bir kısmı da nodi apicales'e açılır (Arıncı ve Elhan, 2020).

#### **10.5.3) Nodi Subscapulares (Posteriores)**

Sayıları 6-7 tanedir. Fossa axillaris'in arka duvarında, a. subscapularis'e komşu olarak bulunmaktadır. Afferentleri sırt bölgesinin lenfini drene eder, efferentleri ise bir kısmı nodi centrales'e bir kısmı da nodi apicales'e drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020).

#### **10.5.4) Nodi Centrales**

Sayıları 3-4 adettir. Fossa axillaris'in merkezinde yağ dokusunun içerisinde yer alır ve **orta grup** olarak da isimlendirilir. Afferent damarları nodi humerales, nodi pectorales ve nodi subscapulares'i drene ederek, efferent damarları nodi apicales'e açılır (Arıncı ve Elhan, 2020).

#### **10.5.5) Nodi Apicales**

Sayıları 6-12 arasında değişmektedir. Fossa axillaris'in apex'inde yer almaktadır. V. axillaris'in medial kenarından, m. pectoralis minor'un üst-arka kısmında fossa axillaris'in tepesine kadar seyredir. Afferentlerinin çoğu diğer tüm aksiller lenf nodülleri ve central grubun drene olması ile olur. Efferentleri ise birleşerek truncus subclavius'u meydana getirir. Truncus subclavius da sağ tarafta ductus lymphaticus dexter'e sol tarafta ise ductus thoracicus'a drene

olur. Her iki tarafta bu iki kanal da v. jugularis interna ve v. subclavia'nın birleşim yerindeki angulus venosus'a drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020).

### **11) Nodi Lymphoidei Thoracis (Göğüs Duvarının Lenf Nodülleri)**

Göğüs bölgesinin lenf nodülleri; göğüs duvarının lenfini alanlar parietal lenf nodülleri ve göğüs organlarının lenfini alanlar visceral lenf nodülleri olmak üzere ikiye ayrılır (Ozan, 2014).

#### **11.1) Nodi Lymphoidei Parietales (Parietal Lenf Nodülleri)**

##### **11.1.1) Nodi Paramammarii**

Meme dokusunun lateralinde yer alır. Afferentleri memenin lateralini drene eder, efferentleri ise pektoral gruba drene olur (Ozan, 2014).

##### **11.1.2) Nodi Parasternales**

Sayıları 4-5 adettir. A. thoracica interna'nın medialinde, iki kosta arası sternum'a yakın bölgelere yerleşmiştir. Afferentlerini meme bezi, karın orta hattının yukarısındaki karın ön duvarının ve toraks ön duvarının derin yapıları, karaciğerin facies diaphragmatica'sından alır, efferentlerini ise truncus bronchomediastinalis'e getirir (Ozan, 2014).

##### **11.1.3) Nodi Intercostales**

İnterkostal aralıkların arka duvarında, a. intercostalis posterior'a yakın olarak bulunur. Afferentleri toraksın posterolateral bölümünün derin yapılarının ve meme bezinin lenfini drene ederken efferentleri ise son 4-7 interkostal boşluktaki lenf nodülleri ile birleşerek ya ductus thoracicus'a ya da cisterna chyli'ye drene olur. İlk 3 interkostal aralıktaki lenf nodülleri ise sol tarafta olanların efferentleri ductus thoracicus'ta, sağ tarafta olanların efferentleri ductus lymphaticus dexter'e drene olur.

##### **11.1.4) Nodi Phrenici Superiores**

Afferentleri diaphragma'nın toraksa bakan yüzünün ve karaciğerin konveks yüzünün lenfini drene eder, efferentleri nodi parasternales'e, nodi brachiocephalici'ye, nodi mediastinales posteriores'e ve nodi aortici laterales'e drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

#### **11.2) Nodi Lymphoidei Viscerales (Visceral Lenf Nodülleri)**

##### **11.2.1) Nodi Mediastinales Anteriores (Brachiocephalici)**

Mediastinum superius'un üst-ön kısmında, arcus aorta'nın önünde yer almaktadır. Afferentleri thymus, gl. thyroidea, diaphragma ve pericardium'u drene ederken efferentleri ise nodi tracheobronchiales'inkilerle birleşerek

truncus bronchomediastinales dexter ve sinister'e drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **11.2.2) Nodi Mediastinales Posteriores**

Pericardium'un posterior kısmında, aorta thoracica ile komşudur. Afferentleri oesophagus, pericardium'un arka kısmı, diaphragma ve karaciğerin lobus sinister'inin konveks yüzünü drene eder, efferentleri ise büyük bir kısmı ductus thoracicus'a geri kalan kısmı ise nodi tracheobronchiales'e drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **11.2.3) Nodi Tracheobronchiales Superior-Inferior**

Bifurcatio trachea, bronchus principalis dexter ve sinister'in etrafında yer almaktadır. Afferentleri akciğer, trachea, pleura ve kalbi drene ederken efferentleri nodi brachiocephalici ve nodi parasternales ile birleşerek truncus bronchomediastinalis dexter ve sinister'i meydana getirir. Truncus bronchomediastinalis dexter de ductus lymphaticus dexter'e, truncus bronchomediastinalis sinister ise ductus thoracicus'a drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **11.2.4) Nodi Bronchopulmonales (Hilares)**

Sağ ve sol tarafta da akciğerlerin hilum kısmında yer almaktadır. Akciğer ve bronkusların lenf damarları drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **11.2.5) Nodi Pulmonales**

Akciğerlerin içerisinde ve kalın ana bronkusların üzerinde yer almaktadır (Arıncı ve Elhan, 2020).

## **12) Nodi Lymphoidei Abdominis & Pelvis (Abdominal ve Pelvis Lenf Nodülleri)**

Karın ve pelvis bölgesinin duvar kısmının lenfini alanlar parietal lenf nodülleri ve bu bölgelerdeki organların lenfini alanlar visceral lenf nodülleri olmak üzere ikiye ayrılır.

### **12.1) Nodi Lymphoidei Parietales (Parietal Lenf Nodülleri)**

#### **12.1.1) Nodi Iliaci Communes**

Sayıları 4-6 arasında değişmektedir. A. iliaca communis'in yanında ve arkasında komşu olarak bulunmaktadır. Afferentleri nodi iliaci externi ve nodi iliaci interni'yi toplar, efferentleri ise nodi aortici laterales'e açılır (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **12.1.2) Nodi Iliaci Externi**

Sayıları 8-10 adettir. A.v. iliaca externa'nın yanında yer almaktadır. Nodi iliaci externi mediales, intermedii ve laterales olmak üzere üç gruba ayrılır. Afferentleri karın orta hattının alt kısmında ön duvarın derin yapılarını, uyluğun adduktor kısmını, glans penis-clitoris, pars membranacea urethra, prostata, fundus vesicae, cervix uteri, vagina'nın üst bölümünün lenfini drene eder. Efferentleri ise nodi iliaci communes'e drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **12.1.3) Nodi Iliaci Interni**

A.v. iliaca interna'yla beraber seyrederek. Afferentleri pelvis boşluğundaki tüm organları, gluteal bölgeyi, uyluğun arka bölgesi ve perineum'un derinindeki yapıların lenfini alır, efferentleri nodi iliaci communes'e drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **12.1.4) Nodi Epigastrici Inferiores**

Sayıları 3-4 tanedir. A.v. epigastrica inferior'a komşu olarak yer almaktadır. Rectum'un ve pelvis'in arka bölgesinin lenf damarlarını drene eder (Arıncı ve Elhan, 2020).

### **12.1.5) Nodi Phrenici Inferiores**

Diaphragma'nın alt yüzünün lenfini drene eder (Arıncı ve Elhan, 2020).

### **12.1.6) Nodi Lumbales**

Nodi preaortici, nodi aortici laterales ve nodi retroaortici olmak üzere üç terminal gruptan oluşmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2020).

#### **12.1.6.1) Nodi Preaortici**

Aorta abdominalis'in ön tarafında bulunmaktadır. Afferentleri pancreas, karaciğer, dalak ve oesophagus'un alt ucundan rectum'un altına kadar sindirim sistemi organlarının lenfini drene eder. Efferentleri ise trunci intestinales'i meydana getirip cisterna chyli'ye drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020).

#### **12.1.6.2) Nodi Aortici Laterales**

Aorta abdominalis'in sağ ve sol tarafında, truncus sympathicus'un ön kısmında tespit gibi dizili lenf nodülleridir. Afferentleri diaphragma'nın alt yüzü, böbrekler, böbrek üstü bezi, ureterler, testisler-ovaryumlar, pelvis organları, alt ekstremiteler, karın arka bölgesinin derinde bulunan dokuları, umblicus'un altındaki karın duvarı, pelvis ve perine duvarını drene eder.

Efferentleri ise sağ taraftakiler birleşerek truncus lumbalis dexter'i, sol taraftakiler birleşerek truncus lumbalis sinister'i oluşturur. Bu truncus'larda cisterna chyli'ye drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020).

### **12.1.6.3) Nodi Retroaortici**

Özel bir yapıyı drene etmez. Karın arka duvarının derin dokularını drene eder (Arıncı ve Elhan, 2020).

## **12.2) Nodi Lymphoidei Viscerales (Visceral Lenf Nodülleri)**

### **12.2.1) Nodi Coeliaci**

Truncus coeliacus'un aorta abdominalis'den çıktığı yerin etrafında yer almaktadır. Afferentleri dalak, safra kesesi, mide, duodenum, pankreas ve karaciğerin bir kısmının lenfini alır (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **12.2.2) Nodi Gastrici**

Nodi gastrici dextri ve sinistri olmak üzere iki kısımda incelenir. Omentum minus'un iki yaprağı arasında seyretmektedir. Afferentleri arterlerin bulunduğu kısımdan, efferentleri ise nodi coeliaci'ye drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **12.2.3) Nodi Gastro-omentales**

A. gastroepiploica dextra ve a. gastroepiploica sinistra ile omentum majus'un iki yaprağı arasında seyretmektedir. Afferentlerini komşu oldukları arterlerin dağıldığı yerden alır, efferentleri ise nodi coeliaci'ye drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **12.2.4) Nodi Pancreaticosplenic**

Pankreas'ın üst-arka bölgesine yakın, a. splenica'yla beraber seyretmektedir. Lig. gastrosplenicum içerisinde sayıları 1-2 tane olan lenf nodülüdür. Mide, dalak ve pankreasın lenfini drene eder (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **12.2.5) Nodi Hepatici**

A. hepatica propria ve ductus choledochus'a yakın, lig. hepatoduodenale'nin içerisinde bulunmaktadır. Mide, duodenum, karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları, pankreası drene eder (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **12.2.6) Nodi Mesenterici Superiores-Inferiores**

A. mesenterica superiores ve a. mesenterica inferiores'e komşu aorta abdominalis'in önünde yer almaktadır. Afferentleri flexura

duodenojejunalis'ten canalis analis'in üst bölgesine kadar sindirim kanalının lenfını drene eder. Efferentleri ise nodi coeliaci'ye drene olur (Ozan, 2014).

#### **12.2.6.1) Nodi Mesenterici**

Mesenterium'un yaprakları arasına yerleşmiş 100-150 adet lenf nodülüdür (Arıncı ve Elhan, 2020).

#### **12.2.6.2) Nodi Ileocolici**

A. ileocolici'nin seyri boyunca yerleşmiş zincir şeklindeki 10-20 adet lenf nodülüdür. Nodi retrocaecales, nodi preacaecales ve nodi appendiculares olmak üzere üç grup oluşturur (Arıncı ve Elhan, 2020).

#### **12.2.6.3) Nodi Mesocolici**

Nodi paracolici, nodi colici dextri-sinistri, nodi colici medii olarak isimlendirilen grupları vardır. Colon transversum'a komşu şekilde mesocolon transversum'un içerisinde bulunmaktadır. Afferentleri jejunum, ileum, caecum, appendix vermiformis, colon ascendes ve colon transversum'u drene ederken efferentleri ise nodi preaortici'ye drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

#### **12.2.6.4) Nodi Sigmoidei**

Aa. sigmoideae'ların etrafında, mesocolon sigmoideum'un içerisine yerleşmiş olarak bulunmaktadır. Afferentleri colon descendes, colon sigmoideum ve rectum'un üst kısmını alırken, efferentleri nodi preaortici'ye drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

#### **12.2.6.5) Nodi Rectales Superiores**

Mesocolon sigmoideum'un içerisinde, a. rectalis superior'un çevresine yerleşmiştir. Afferentleri colon descendes, colon sigmoideum ve rectum'un üst kısmını alırken, efferentleri nodi preaortici'ye drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **13) Nodi Lymphoidei Membri Inferioris (Alt Ekstremitte Lenf Nodülleri)**

Alt ekstremitenin lenfi nodi inguinalis'lere drene olur buradan da nodi iliaca externa'ya drene olmaktadır. Alt ekstremitenin lenf nodülleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki kısımda taşınmaktadır. Yüzeysel olan lenf nodülleri v. saphena magna ve v. saphena parva ile seyretmektedir. Ayak sırtının medial tarafından lenf toplanılmaya başlanır, malleolus medialis'in önünden yukarıya doğru uzanır, v. saphena magna'nın seyri boyunca bacakta devam eder, femur'un condylus medialis'inin arka kısmından ilerleyip trigonum

femorale'ye girer ve nodi inguinales superficiales'e drene olur. Alt ekstremitenin lenf drenajının %80'i bu şekilde drene olmaktadır. Geriye kalan %20'lik kısım ise v. saphena parva'yı takip ederek nodi poplitei superficialis'e drene olmaktadır (Arifoğlu, 2021; Drake, Vagl ve Mitchell, 2015).

### **13.1) Nodus Tibialis Anterior**

Membrana interossea'nın üst kısmında a.v. tibialis anterior'un proksimal kısmına komşu olarak seyreden her zaman bulunmayan bir lenf nodülüdür. A. tibialis posterior ile seyreden lenf nodülleri olabilir, bu lenf nodüllerine ise nodus tibialis posterior ve nodus fibularis denilmektedir (Arıncı ve Elhan, 2020).

### **13.2) Nodi Popliteales**

Sayıları 6-7 tanedir. Fossa poplitea'da yağ dokusunun içerisine yerleşmiş, v. saphena parva'nın terminasyonuna yakın olarak yer almaktadır. Afferentleri art. genu'nun ve bacağın posterolateral kısmı ile topuğun lateral kısmını drene eder. Efferentlerinin çoğu nodi inguinales profundi'ye açılırken geri kalan kısmı nodi inguinales superficiales'in alt nodüllerine drene olur (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

### **13.3) Nodi Inguinales**

Sayıları 12-20 arasında değişmektedir. Trigonum femorale'nin üst kısmında yer almaktadır. Yüzeysel ve derinde bulunmalarına göre iki gruba ayrılmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2020; Ozan, 2014).

#### **13.3.1) Nodi Inguinales Superficiales**

Bu grup lenf nodülleri de kendi içerisinde nodi superolaterales, nodi superomediales ve nodi inferiores olmak üzere üç alt gruba ayrılır. Nodi superolaterales ve superomediales'in sayıları 5-6 arasında değişmektedir. Lig inguinale'nin altında ligamentle beraber seyretmektedir. Nodi inferiores ise sayıları 4-5 arasında değişmektedir ve v. saphena magna'nın sonlanma yerine yakın vertikal olarak dizilmiş lenf nodülleridir. Nodi superolateralis'in afferentleri gluteal bölgeyi, umblicus'un alt tarafında kalan karın ön duvarını drene eder. Nodi superomedialis'in afferentleri ise erkekte ve kadında dış genital organları, canalis analis'in alt tarafını, regio perinealis'i, umblicus'un altında kalan karın ön duvarının orta kısmını ve uterus'tan gelen lig. teres uteri'yi drene eder. Nodi inferiores'in afferentleri bacağın posterolateral'i hariç alt ekstremitenin tüm yüzeysel lenf damarlarını drene eder. Nodi

inguinales superficiales'in efferentleri ise nodi iliaci externi'ye drene olmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2020; Drake, Vagl ve Mitchell, 2015).

### **13.3.2) Nodi Inguinales Profundi**

Sayıları 1-3 arasında değişen, v. femoralis'in iç kısmında seyreden lenf nodülüdür. Canalis femoralis'in giriş kısmında bulunan lenf nodülüne **Rosenmüller lenf nodülü** veya **Cloquet lenf nodülü** olarak isimlendirilmiştir. Afferentleri a. femoralis ile komşu olan lenf damarlarını, erkeklerde glans penis'i kadınlarda clitoris'i, yüzeysel lenf nodüllerinin efferentlerini drene eder. Efferentleri ise nodi iliaci externi'ye drene olmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2020; Drake, Vagl ve Mitchell, 2015).

## **SONUÇ**

Klinik açıdan oldukça önemli olan lenfatik sistem, immün sistemin bir kısmı olup, enfeksiyon ve kötü huylu tümörlerin de yayılım yoludur. Lenfatik sistemin; hücre içerisindeki normalden fazla miktarda bulunan protein ve suyu toplayıp tekrar kana geri göndermek, yabancı maddeleri ve bakterileri fagosite etmek, antikor üretimi yapmak, lenfosit üretimi yapmak ve depolamak, ince bağırsaktan yağlı venöz sisteme aktarmak gibi görevleri vardır. (Ozan,2014; Özbağ, 2021; Waschke, Böckers ve Paulsen, 2016).



## KAYNAKÇA

- Arıncı, K. ve Elhan, A. (2020). Anatomi. Cilt 2. (7. Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
- Arifoğlu, Y. (2021). Her Yönüyle Anatomi. (3. Baskı). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Drake, R.L., Vogl, A.W., Mitchell, A.W.M. (2015). Gray's Öğrenciler İçin Anatomi. (3. Baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Moore, L.K., Persaud, T.V.N. (2009). Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. (8. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
- Moore, L.K., Persaud, T.V.N. (2009). Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri Biz Doğmadan Önce (7. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
- Ozan, H. (2014). Ozan Anatomi. (3. Baskı). Ankara: Klinisyen Tıp Kitabevleri.
- Öner, Z. (2021). Sağlık Bilimleri için Anatomi. Ankara: Akademisyen Kitabevi.
- Özbağ, D. (2021). İnsan Anatomi. (2. Baskı). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2015). İç organlar Prometheus Anatomi Atlası. (3. Baskı). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Waschke, J., Böckers, T.M., Paulsen, F. (2016). Sabotta Anatomi Konu Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.

**BÖLÜM 9**  
**PROBİYOTİKLERDEN**  
**PARAPROBİYOTİK VE POSTBİYOTİKLERE**

Öğr. Gör. Nilüfer Sena AYDOĞDU<sup>1</sup>, Prof. Dr. Tuğba KÖK  
TAŞ<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi, Ödemiş Meslek Yüksekokulu, Bitkisel Ve Hayvansal Üretim Bölümü, Süt Ve Ürünleri Teknolojisi Programı, İzmir, Türkiye, nilufer.sena.aydogdu@ege.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0002-0771-5792>

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Isparta, Türkiye, tugbakoktas@sdu.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0001-8813-6479>



## GİRİŞ

Tıbbi gıdalar, nutrasötikler, terapötik gıdalar, süper gıdalar, gıda ürünleri ve tıbbi ürünler olarak da bilinen fonksiyonel gıdalar, geleneksel besin maddelerinin ötesinde sağlığı destekleyen bazı bileşen (ler) içeren gıdalar olarak tanımlanmaktadır (Shah, 2007). Fonksiyonel gıdaların geliştirilmesi, sağlıklı beslenmenin desteklenmesinde ve bazı hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Nguyen vd., 2020). Geleneksel yiyecek konsepti değişmiştir. Günümüzde tüketiciler terapötik ve iyileştirici yiyecekler olan fonksiyonel gıdaları talep etmektedir (Afzaal vd., 2019). Fonksiyonel gıda ürünleri dünyanın birçok ülkesinde giderek daha popüler hale gelmiştir. 2018'de fonksiyonel gıdalar için küresel pazarın büyüklüğü 161.49 milyar ABD Doları olarak belirlenmiştir ve 2025 yılına kadar 275.77 milyar ABD Doları değerine ulaşması beklenmektedir (Nguyen vd., 2020).

Dünya nüfusu, beslenme ve sağlık arasındaki ilişkinin bilincine varmaktadır. Tüketicinin bilinçlenmesi, faydalı gıda ve gıda bileşenlerinin tanımlanması konusunda artan araştırmaları teşvik etmektedir. Bu çabaların bir sonucu olarak fonksiyonel gıdalar olarak tanımlanan probiyotik ürünler pazara girmiştir (Agrawal, 2005; Meira vd., 2015). Probiyotik gıdalar, bağırsaktaki mikrobiyota dengesini iyileştirerek sağlığı aktif olarak arttırdığına inanılan canlı mikroorganizmalar içeren gıdalar olarak tanımlanır (Fuller, 1992). Probiyotikleri içeren gıdalar, önemli fonksiyonel gıdalar arasındadır ve dünya fonksiyonel gıda pazarının yaklaşık % 65'ini oluşturmaktadır (Agrawal, 2005). Fonksiyonel gıda pazarı (yani geleneksel besin maddelerinin ötesinde sağlığı iyileştiren bileşenler içeren gıdalar) büyümeye devam ettikçe, probiyotik bakterileri içeren gıda ürünlerinin geliştirilmesi konusundaki araştırmalar artmaya devam edecektir (Boylston vd., 2004).

Probiyotikler yeterli miktarda uygulandığında konakçı sağlığına olumlu katkıda bulunan mikroorganizmalardır (Hotel ve Cordoba, 2001). Probiyotik olarak *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Bifidobacterium* ve *Enterococcus* dahil olmak üzere birçok bakteri (ve maya) kullanılır ancak probiyotik özelliklere sahip olduğuna inanılan bakterilerin başında *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus* ve *L. casei*) ve *Bifidobacterium* spp. gelmektedir (Isolauri vd., 2001; Shah, 2007). *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacterium* spp. insan kolonunun normal sakinleridir (Boylston vd., 2004) ve gıdalarda uzun süredir güvenli kullanım öyküsü nedeniyle genel olarak güvenli (GRAS) olarak kabul edilmiştir

(Talwalkar ve Kailasapathy, 2004; Homayouni vd., 2020). Probiyotik mikroorganizmalar, patojenik bakterileri doğrudan inhibe edebilir veya öldürebilirler ya da patojenlerin gastrointestinal sistemin duvarına yapışmasını engellemektir (Adams, 2010). Böylece probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasını, bağırsak hareketliliğini, mukozal bütünlüğü, pH dengesini, bağışıklık hazırlığını ve istilacı patojenlere karşı koruma sağlayarak genel sağlığın korunmasına yardımcı olmaktadır (Warda vd., 2019). Probiyotiklerin, laktoz metabolizmasında iyileşme, serum kolesterolünde azalma, gastrointestinal enfeksiyonlar üzerinde antimikrobiyal aktivite, antimutajenik özellikler, antikarsinojenik özellikler, anti-diyare özellikleri, bağışıklık sistemi stimülasyonu, inflamatuvar bağırsakta iyileşme ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun baskılanması gibi sağlık üzerine birçok olumlu etkisi vardır (Shah, 2007). Probiyotiklerin sağlık üzerine etkilerinden faydalanmak için tüketilen üründe canlı olmaları gerekmektedir (Forssten vd., 2011) ve raf ömrü boyunca ürünlerde yüksek seviyelerde canlı kalabilmelidir (da Cruz vd., 2009). Bir ürünün probiyotik olabilmesi için tüketilen üründe canlı probiyotik bakteriler  $10^6$  kob  $g^{-1}$  oranında mevcut olmalıdır (Tharmaraj ve Shah, 2004). Probiyotik kültürlerin probiyotik gıdaların üretiminde uygulanmasıyla ilişkili en büyük zorluk, işleme sırasında hayatta kalmalarıdır (Ricciardi vd., 2014). Probiyotik ürünlerin hazırlanmasında kullanılan büyüme ortamı, inkübasyon sıcaklığı ve ön işlem yöntemleri gibi üretim süreci koşulları, test edilen suşların koruyucu özelliklerini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Grzeskowiak vd., 2014) Bunun için probiyotik ürünlerin üretiminde uygun bileşenler, gıda matrisleri ve üretim süreçleri seçilmelidir (Forssten vd., 2011). Probiyotiklerin sağlık üzerine faydalarından yararlanabilmek için, süt ürünlerine (yoğurt, peynir, dondurma, sütlü tatlılar gibi) ve süt ürünü olmayan ürünler (çikolata, tahıllar, meyve suları gibi) gibi çok çeşitli gıdalara dahil edilmiştir (Burgain vd., 2011).

Bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı bir dengesini sürdürmek için en etkili çağdaş stratejilerden biri, probiyotik takviyelerin verilmesi veya probiyotik gıdaların tüketilmesidir (Sánchez vd., 2017; Plummer vd., 2018; Wang, Zhang ve Zhang, 2021). Bu nedenle son yıllarda, genel bağırsak sağlığını desteklemek için probiyotiklerin kullanımı yaygınlaşmıştır (Kothari vd., 2019).

Probiyotikler genellikle sağlıklı bir popülasyon için güvenli kabul edilir. Ancak risk altındaki popülasyon gruplarında da probiyotik tedavinin yararlarına dair farklı raporlar belirtilmiştir. Çok sayıda çalışmada, birçok probiyotiğin sağlığı iyileştirme potansiyellerini doğrulamış olsa da, yüksek

riskli hastalarda (özellikle neonatal evrelerdeki ve/veya maligniteler, sızdıran bağırsak, diabetes mellitus ve organ nakli sonrası iyileşme gibi bazı klinik durumlarda) muhtemelen probiyotiklerin faydalarından yararlanamazlar (Kothari vd., 2019). Yapılan çalışmada, şiddetli akut pankreatit hastalarda, probiyotik suşların kombinasyonu (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Bifidobacterium lactis*) ile enfeksiyöz komplikasyon riskini azaltmadığı ve mortalite riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle probiyotik profilaksisi bu hasta kategorisinde uygulanmaması önerilmiştir. Canlı bakteri hücrelerinin daha zayıf bağışıklık sistemleri olan kişilerde (ileri seviye hastalarda) sağlığa faydalı probiyotik bakterileri sağlığı olumsuz yönde etkileyecek zararlı mikroorganizmalara dönüştürülebileceği belirtilmiştir (Besselink vd., 2008). Bazı probiyotik suşlar, bu savunmasız gruplardaki zayıf bağışıklığı kullanarak fırsatçı patojenlere dönüşerek (Kardiyocerrahi hastalarında sepsis, hassas bireylerde anafilaktik alerjik yanıt, bağışıklığı baskılanmış yaşlı hastalarda sistemik fungemi ve patojenik mikroplara antibiyotik direncinin yatay gen transferi (HGT) riski) koşulları daha da ağırlaştırabilmektedir. Probiyotiklerin zayıf bağışıklık sistemleri olan hastalarda dört yan etki tipi olabileceği bildirilmiştir: (1) sistemik enfeksiyonlar; (2) zararlı metabolik aktiviteler; (3) duyarlı bireylerde aşırı bağışıklık uyarımı ve (4) gen transferi (Kothari vd., 2019).

Probiyotikler, konakçılara sağlık yararları sağlamak için canlı olmaları gerektiğini belirtse de, yapılan araştırmalar inaktive edilmiş probiyotik mikroorganizmaların da bu tür yararlar sağlayabildiğini göstermiştir (Ou vd., 2011; Kawase vd., 2012; Warda vd., 2019 vb. ). İnaktive edilmiş probiyotiklerin, makul bir şekilde probiyotiklerden daha iyi bir güvenlik profiline sahip olması beklenebilir çünkü içerdikleri mikroorganizmalar çoğalma kapasitesini kaybetmiştir ve bu nedenle bakteriyemi veya fungemiye neden olamazlar (Salminen vd., 2021). Ancak probiyotiklerle tedavi edilen yoğun bakım ünitesi hastalarının tedavisinde nadir de olsa probiyotik suşların doğrudan bakteriyemiye neden olabileceği tespit edilmiştir (Yelin vd., 2019). Probiyotik etkilerin altında yatan mekanizmalar genellikle probiyotiklerin diğer mikroorganizmalarla (mikrobiyota üyeleri veya patojenler) etkileşimine dayanır. Etkileşim, rekabetçi dışlama (besinler veya yapışma bölgeleri için rekabet), belirli mikroorganizmaların doğrudan inhibisyonu (antimikrobiyal moleküllerin üretimi) yani tipik olarak probiyotik hücrelerin yaşayabilirliğine bağlıdır. Bunun aksine, konakçı ile doğrudan etkileşimi, inaktive edilmiş probiyotikler

de aracılık edebilmektedir (Taverniti ve Guglielmetti, 2011). Canlı hücrelerin yaygın kullanımından kaynaklanan potansiyel güvenlik sorunlarına ilişkin ortaya çıkan endişe ile yararlı etkiler korunduğu sürece inaktive edilerek zararsız hale getirilmiş bakterilerin kullanımı bir avantaj hale gelmektedir. Bu nedenle canlılık ve raf ömrü sorunlarını ortadan kaldırmak ve mikrobiyal translokasyon ve enfeksiyon risklerini azaltmak için canlı olmayan probiyotik bakteri formlarının veya bunların hücre ekstraktlarının kullanımına dair artan bir ilgi vardır (Grzeskowiak vd., 2014). Burada devreye inaktive edilmiş ölü Probiyotikler yani paraprobiyotik ve postbiyotik gibi kavramlar girmektedir.

## **1. ÖLÜ PROBİYOTİKLER: PARAPROBİYOTİKLER VE POSTBİYOTİKLER**

Salminen vd. (2021), yaptığı araştırmada PubMed'de 1 Ocak 2000 - 21 Ocak 2021 dönemi için yapılan literatür taramalarında inaktive edilmiş veya öldürülmüş mikroorganizmalara atıfta bulunmak için literatürde postbiyotik, paraprobiyotik, canlı olmayan probiyotik, ısıyla öldürülen probiyotik, tinalize probiyotikler gibi farklı terimlerin kullanıldığını ileri sürmüştür. Bu terimlerden en yaygın kullanılanın “postbiyotik” olduğunu tespit etmişlerdir. Postbiyotik terimi, canlı organizmalarla ilgili veya bunlardan kaynaklanan olarak tanımlanan “biyotik” ve sonra anlamına gelen bir ön ek olan “post” un bir bileşimi olarak seçilmiştir. Bu terimler birlikte 'yaşamdan sonra' anlamına gelir; yani cansız organizmalardır.

İnaktif edilmiş mikroorganizmaların; daha uzun raf ömrünün olması, depolamada soğuk zincire gerek olmaması, depolama ve nakliye kolaylığı ve dolayısıyla daha az gelişmiş bölgelerde potansiyel uygulamalarının olması, savunmasız bireylerde enfeksiyon riskinin olmaması, genetik materyal inaktivasyon adımıyla yok edilmişse bakteriyel virülans veya antibiyotik dirençli kasetlerin translokasyonun olamaması ve antibiyotikler veya anti-fungal ajanlarla birlikte kullanıldığında aktivite kaybı olmaması gibi birçok kullanım avantajları vardır (Warda vd., 2019; Salminen vd., 2021). Ayrıca canlı probiyotiklerden elde edilen yararlı etkilerin çoğu, inaktive hale getirildiğinde de sağlanabilmektedir (Adams, 2010). Literatürde probiyotik mikroorganizmaların her iki formunun (canlı ve cansız) da insan sağlığı açısından önemli faydaları olduğu belirtilmiştir. Ancak hangi formunun daha etkili oldu ile ilgili çelişki sonuçlar mevcuttur. Cansız bakterilerin sağlığı teşvik edici maddeler olarak potansiyel faydasını anlamak için en etkili yol aynı probiyotik suşun canlı ve ölü formlarının etkilerinin bir karşılaştırması olmalıdır. (Taverniti ve Guglielmetti, 2011). Zorzela vd. (2017) yaptıkları

meta analizde aynı probiyotik suşun canlı ve inaktive hallerinin karşılaştırıldığı çalışmalardan %75'inin etkinlik açısından benzer ancak %10'unda inaktive suşların üstünlük gösterdiği (Fujiki vd., 2012; Higashikawa vd., 2016) tespit edilmiştir ve bu üstünlüğün sebebi açıklanamamıştır. Sugahara vd. (2017) ise yaptıkları çalışmada *Bifidobacterium breve* M-16V'nin hem canlı hem de ısıyla öldürülmüş hücrelerinin, dalak hücrelerinde proinflamatuvar sitokin üretimini baskılayan ve bağırsak metabolizmasını etkileyen bağışıklık modüle edici etkiler gösterdiğini tespit etmişlerdir. Fakat, canlı hücreler, bağırsak metabolizmasının düzenlenmesinde ve besin metabolizmasında yer alan bağırsak gen ekspresyonunda daha dikkat çekici bir etki sergilediği belirlenmiştir.

Ölü Probiyotikler deyince ortaya paraprobiyotik ve postbiyotik denilen iki kavram ortaya çıkmaktadır. Genellikle birçok durumda postbiyotikler, tüm postbiyotik ve paraprobiyotik kategorisi için kullanılmaktadır. Ancak paraprobiyotik ve postbiyotik kavramlarını ayırt etmek gerekmektedir. Paraprobiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandığında vücut üzerinde fayda sağlayan cansız mikrobiyal hücreler (bozulmamış veya kırılmış) veya ham hücre ekstraktları (yani karmaşık kimyasal bileşime sahip) olarak tanımlanmıştır (Taverniti ve Guglielmetti, 2011). Postbiyotikler ise konakçı üzerinde doğrudan veya dolaylı yararlı etkiler sergileyen, bakteriyel veya probiyotik bir metabolik süreç tarafından üretilen, çözünebilir canlı olmayan metabolitler (vitaminler, peptidoglikanlar, polisakkaritler, biyosülfaktanlar...) olarak tanımlanır (Salminen vd., 2021; Bourebaba vd., 2022).

Büyüme ve/veya fermantasyon sırasında üretilen mikrobiyal metabolitlerin veya son ürünlerinin varlığı, bazı postbiyotik preparatlarda da beklenir. Ancak tanım, hücresel biyokütlenin yokluğunda büyük ölçüde saflaştırılmış metabolitleri içermez. Aşılar, büyük ölçüde saflaştırılmış bileşenler ve ürünler (örneğin, proteinler, peptitler, ekzopolisakkaritler, SCFA'lar, hücre bileşenleri içermeyen süzüntüler ve kimyasal olarak sentezlenmiş bileşikler) ve virüsler (bakteriyofajlar dahil) gibi biyolojik varlıklar, bazıları postbiyotik preparatlarda bulunabilse de, kendi başlarına postbiyotik olarak nitelendirilemez. Postbiyotik olarak nitelendirilebilmesi için, inaktivasyondan önceki mikrobiyal kompozisyonun karakterize edilmesi gerekir ve bu nedenle tanımlanmamış mikroorganizmalardan türetilenler tanıma dahil edilmez. Örneğin, birçok geleneksel fermente gıda, tanımlanmamış, karışık kültürlerin etkisiyle yapılı ve böyle bir ürün, bir



postbiyotik hazırlamak için kullanılmaz. Bununla birlikte, postbiyotikler, tanımlanmış mikroorganizmalar kullanılarak yapılan fermente ürünlerden türetilir (Salminen vd., 2021).

Bazı gıdalar doğal olarak postbiyotikler ve paraprobiyotikler içerebilir (örneğin, yoğurt, lahana turşusu, salamura sebzeler ve kombucha), ancak bunlar kontrol edilemez ve üretilen miktar in vivo fizyolojik bir tepki oluşturmak için yetersiz kalabilir. Sonuç olarak, fonksiyonel amaçlar için paraprobiyotik ve postbiyotik üretimini uygun maliyetli seviyelerde ölçeklendirmek için kullanılacak teknolojik ve endüstriyel süreçlere ihtiyaç vardır (Cuevas-González vd., 2020).

Paraprobiyotikler ve postbiyotikler tanımı gereği cansız mikroorganizmalardır. Mikroorganizmaları inaktif hale dönüştürmek için birçok farklı yöntem uygulanmaktadır (de Almada vd., 2016; Salminen vd., 2021). Ürün kalitesi ve gıda güvenliğini sağlamak için gıdaya uygulanan yöntemler de inaktivasyonda kullanılabilir (Yıkılmış, 2016). Termal işlemler (TT), yüksek basınç (HP), ultraviyole ışınları (UV), ışınlama (I), sonikasyon (S), Darbeli elektrik alanı (PEF), ohmik ısıtma, süperkritik CO<sub>2</sub>, kurutma ve pH değişiklikleri gibi çeşitli yöntemlerle probiyotik mikroorganizmaların inaktivasyonunda kullanılan yöntemlerdendir. Bununla birlikte, inaktivasyonda kullanılan yönteminin, probiyotik mikroorganizmalar tarafından sağlanan sağlık açısından faydalı etkileri muhafaza edebilmesi gerekmektedir (de Almada vd., 2016).

Probiyotik mikroorganizmaların bağırsak mukozasına yapışması, gözlemlenen probiyotik sağlık etkilerinin çoğu için önemli kabul edilmektedir. Aynı durum inaktive edilmiş probiyotikler içinde geçerlidir. Bununla birlikte, inaktivasyon yönteminin inaktive edilmiş probiyotiklerin etkinliğini etkilediği görülmektedir. Probiyotik mikroorganizmaları etkisiz hale getirmeyi amaçlayan inaktivasyon yöntemleri, probiyotiklerin yapışkanlık özelliklerini değiştirebilir. Canlı olmayan probiyotikler, bağırsak mukozasına daha az bağlanabilir, daha az yer değiştirebilir ve böylece bağışıklık sistemini daha az modüle edebilir. Bu, ölü olmalarından ziyade inaktive edilmiş suşların hücre zarındaki değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir. (Ouweland vd., 2000). Bu nedenle cansız probiyotiklerin potansiyel sağlık özelliklerinden faydalanabilmek için kullanılan suşa özgü en iyi inaktivasyon yöntemi seçilmelidir. Tablo 1.1’ de probiyotiklerin inaktivasyonunda kullanılan çeşitli yöntem ve koşullar gösterilmiştir.

**Tablo 1.1.** Probiyotiklerin İnaktivasyonunda Kullanılan Çeşitli Yöntem ve Koşullar

Mikroorganizma	İnaktivasyon Yöntemi	İnaktivasyon Koşulları	Referanslar
<i>Enterococcus faecalis</i> YM-73	Sıcaklık	60°C'de 30 dakika, 80°C'de 20 dakika, 95°C'de 5 dakika, 100 °C'de 5 dakika	Ou vd., 2011
<i>Lactobacillus gasseri</i> TMC0356	Sıcaklık	70 °C'de 30 dakika 90 °C'de 5 dakika	Kawase vd.,2012
<i>Lactobacillus plantarum</i> b240	Sıcaklık	121 °C'de 15 dakika	Ishikawa vd., 2010
<i>Lactobacillus plantarum</i> 137	Sıcaklık	80 °C'de 20 dakika	Fujiki vd., 2012
<i>Pediococcus pentosaceus</i> LP28	Sıcaklık	121 °C'de 20 dakika	Higashikawa vd., 2016
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Sıcaklık	80°C'de 20 dakika	Li vd., 2009
<i>B. amyloliquefaciens</i> FPTB16 ve <i>B. subtilis</i> FPTB13	Sıcaklık	60 °C'de 2 saat	Kamilya vd., 2015
	UV	2,5 saat	
	Formalin	%1,0, v/v	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	UV (Ultraviyole)	39-W antiseptik UV lambası altında 10 cm mesafede 5 dakika	Lopez vd.,2008
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1	Sıcaklık	100° C'de 10 dakika 80 °C'de 10 dakika	Ouwehand vd., 2000
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LC-705			
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	UV (Ultraviyole)	30-W uvc lambasından 5 cm uzaklıkta 5 dakika	
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12			
<i>Lactobacillus acidophilus</i> La5			
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	γ-ışınlaması	Kobalt-60 kaynağı kullanılarak 2 kGy ile ışınlandı (kaynak- numune mesafesi 20 cm, 15 Gy dk <sup>-1</sup> doz oranı )	
<i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Lactococcus</i> <i>lactis</i> subsp. <i>Cremoris</i>			
<i>Saccharomyces boulardii</i> <i>Propionibacterium</i> <i>freudenreichii</i> subsp. <i>shermani</i> JS	Lityum klorür (LiCl)	30 dk 5 M LiCl	Singh vd., 2017
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Sıcaklık	80 °C'de 10 dakika	

Isıl işlemler, belirli bir süre ısı uygulanmasından oluşan mikroorganizmaları inaktive etmek için en yaygın prosedürleri içerir. Bunların arasında pastörizasyon ve sterilizasyon özel önem taşımaktadır. Genel olarak, ısı ile inaktivasyon mekanizması, zarlarda hasar, besin ve iyon kaybı, ribozom agregasyonu, DNA filamentlerinin kopması, esansiyel enzim inaktivasyonu ve protein pıhtılaşmasını içermektedir. Bu nedenle, neredeyse tüm hücre yapısı yüksek sıcaklıklardan etkilenmektedir (de Almada vd., 2016). Isıyla öldürülmüş laktik asit bakterilerinin hücre yüzeyleri, canlı hücrelere göre daha pürüzlü ve düzensiz olduğu belirlenmiştir. Ayrıca sıcaklık arttıkça bakteri hücre yüzeyinin pürüzlülüğü daha belirgin hale geldiği tespit edilmiştir. Fazla sıcaklığın bakteri hücreleri için zararlı olabileceği ve bağırsak mukozasına yapışma yeteneğini azaltabileceği görülmüştür (Ou vd., 2011). Ancak belirli suşlar için ısı inaktivasyonundan sonra bağırsak mukozası ile artan bir etkileşim tespit edilmiştir (Ouwehand vd., 2000). Bu nedenle ısı işlem kullanılarak yapılan inaktivasyon yönteminde sıcaklığı suşa uygun olarak seçilmesi cansız probiyotiklerin etkisi için önemlidir.

Grzeškowiak vd. (2014), yaptıkları çalışmada üç yerleşik köpek probiyotiğini (*Lactobacillus fermentum* VET9A, *Lactobacillus plantarum* VET14A ve *Lactobacillus rhamnosus* VET16A) ve bunların karışımlarını, köpek mukus patojen (*Enterococcus canis*, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium ve *Clostridium perfringens*) dışlama modeli kullanılarak değerlendirilmiştir. Canlı ve ısıyla inaktive edilmiş (30 dakikada 80°C) probiyotiklerin patojen dışlama özellikleri üzerindeki etkisi incelendiğinde ısı ile inaktive edilen probiyotiklerin canlı formlarına kıyasla patojen dışlanmasını arttırdığı ve bağırsak hücrelerine daha fazla yapışmaya sahip olduğu gözlenmiştir ( $P < 0.05$ ).

Ou vd. (2011), 4 farklı sıcaklıkta (60 °C'de 30 dakika, 80 °C'de 20 dakika, 95 °C'de 5 dakika, 100 °C'de 5 dakika) inaktive edilmiş *Enterococcus faecalis* YM-73'ün FE-SEM fotoğrafları incelendiğinde 100 °C'de 5 dakikalık ısıl işlemin bakteri hücresi için en zararlı olduğu gözlenmiştir. Isıtmanın hücre zarfının bütünlüğünü bozması dolayısıyla hücre yüzeyi yapışma mekanizmaları ile enterosit bağlama bölgeleri veya reseptörleri arasındaki bağlantıları azaltarak laktik asit bakterilerinin yapışma yeteneklerinin azalmasına yol açtığı tespit edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada Farklı inaktivasyon yöntemlerinin (sıcaklık 100° C'de 10 dakika/ 80 °C'de 10 dakika, UV- 30-W uvc lambasından 5 cm uzaklıkta 5 dakika,  $\gamma$ -ışınlaması- Kobalt-60 kaynağı kullanılarak 20 cm

mesafede 15 Gy dk<sup>-1</sup> dozda 2 kGy ile ışlandı) dokuz probiyotik suşun (*Lactobacillus johnsonii* La1, *Lactobacillus rhamnosus* LC-705, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* Bb12, *Lactobacillus acidophilus* La5, *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactococcus lactis* subsp. *Cremoris*, *Saccharomyces boulardii*, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermani* JS) immobilize edilmiş bağırsak mukusuna yapışma yetenekleri değerlendirilmiştir. Isı veya  $\gamma$ -ışınlaması ile inaktivasyon genellikle bağırsak mukusuna yapışma yeteneklerini azalttığı belirlenmiştir. Ancak *Bifidobacterium lactis* Bb12 (80 °C'de,  $P < 0.05$ ) ve özellikle *Propionibacterium freudenreichii* 'de(80 °C'de,  $P < 0.0001$  ve 100°C'de  $P < 0.0001$ ) ısı işlemin, *Lactobacillus casei* Shirota' da ( $P = 0.01$ ) ise  $\gamma$ -ışınlamasının bağırsak mukusuna yapışma yeteneklerini önemli ölçüde artığı tespit edilmiştir. UV ile inaktivasyon, canlı organizmalara kıyasla test edilen suşların yapışma özelliğini önemli ölçüde etkilemediği belirlenmiştir. Ayrıca canlı olmayan probiyotikleri incelemek ve kontrol ürünleri hazırlamak için en uygun yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (Ouwehand vd., 2000).

Singh vd. (2017), yaptıkları çalışmada, sekiz probiyotik *Lactobacillus reuteri* suşunun yaşayabilir/işlenmemiş, Lityum klorür (LiCl) (30dk 5M LiCl) ile işlenmiş veya ısıyla (80 °C'de 10 dk) öldürülmüş formlarının seçilen patojenlerin yapışma özellikleri üzerindeki antagonistik aktivitesini belgelemektedir. Tüm suşların Caco-2 hücrelerine yapışabildiği gözlenmiştir. Probiyotik suşların adezyon ve antagonistik potansiyeli, 5 M LiCl' ye maruz kaldıktan sonra önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Bunun sebebinin proteinli yüzey moleküllerindeki değişimden kaynaklandığı düşünülmüştür. Isıyla öldürülmüş formları, seçilen patojenlerin (*L. reuteri* suşları, *Escherichia coli* ATCC25922, *Salmonella typhi* NCDC113, *Listeria monocytogenes*) Caco-2 hücrelerine yapışmasını engellediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, in vitro deneyler, canlı veya ısıyla öldürülmüş formlar olarak *L. reuteri* suşlarının Caco-2 hücrelerine yapıştığını ve yüzeyle ilişkili proteinlerin önemli bir rol oynadığını aynı zamanda test edilen patojenlere karşı oldukça antagonistik olduğunu göstermiştir.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde probiyotiklerin inaktivasyon yöntemi ve inaktivasyon koşullarının bağırsak mukozasına tutunma üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca inaktivasyonda kullanılan yöntem ve koşulların her bakteri üzerinde farklı bir etkisi olabileceği gözlenmiştir. Kullanılan inaktivasyon yöntemi bazı bakterilerin bağırsak mukozası ile etkileşimini olumlu etkilerken bazılarını ise olumsuz etkilediği belirlenmiştir.

Mikrobiyal biyokütleyi analiz etmek, yani mikrobiyal popülasyonu canlı, hasarlı ve ölü hücrelere ayırabilmek için akış sitometrisi (Kramer vd.,2009; Chiron vd., 2018), Propidium MonoAzide (PMA) gerçek zamanlı PCR (Kramer vd.,2009) ve damlacık dijital PCR (Gobert vd., 2018; Hansen vd., 2020) gibi yöntemler kullanılmaktadır.

Akış sitometrisi, tek hücre seviyesinde ışık saçılımına ve floresana dayalı olarak hücrelerin multiparametrik analizi için kullanılan bir teknolojidir. Chiron vd. (2018), akış sitometrisinin probiyotiğe özgü numaralandırma ve canlılık değerlendirmesi için yeni bir yöntem olarak değerlendirmişlerdir. Ayrıca Probiyotik suşlara karşı spesifik antikorların üretilebileceğini ve probiyotik mikroorganizmaların spesifik sayımı ve canlılık değerlendirmesi için canlılık boyama (diferansiyel floresan boyama) ile birlikte kullanılabilirliğini göstermişlerdir. Akış sitometrisi, halihazırda kullanılan klasik mikrobiyoloji yöntemlerine kıyasla daha fazla bilgiye (canlı ancak kültürlenemeyen hücreler, ölü hücreler), zamandan tasarruf ederek erişim sağlamaktadır.

PMA gerçek zamanlı PCR'nin, akış sitometrisine göre ana avantajı, mutlak kantifikasyon sağlamasıdır; oysa akış sitometrisi bozulmamış ve toplam bakteri oranını saptamaktadır. Ayrıca, PMA real-time PCR türe özeldir, ticari DEAD/LIVE canlılık testi ile kullanan akış sitometrisi ise yalnızca toplam bakteri seviyesinin belirlenmesini sağlamaktadır. Ek olarak, akış sitometrisi hücre kümelenmesi nedeniyle karışık popülasyonlar için optimizasyonu zordur. Probiyotik ürünler genellikle fazla suş içerdiğinden bu yöntem genellikle yeterli değildir (Kramer vd., 2009). Damlacık dijital PCR yöntemi ise, çok-suşlu ürünlerde bile delesyonları ve tek baz çifti farklılıklarını hedeflemek üzere kolaylıkla tasarlanabilmektedir (Hansen vd., 2020). Ayrıca gerçek zamanlı PCR daha ucuz olmasına ve teknik olarak gerçekleştirilmesi daha basit olmasına rağmen, daha geniş bir hücre konsantrasyonu aralığında doğru ölçümlere izin vermektedir. Damlacık dijital PCR ise, düşük miktarlarda bile hedef hücre bulunduğu değerli bir alternatif olarak görülmektedir (Gobert vd., 2018).

### **1.1. Paraprobiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri**

Paraprobiyotiklerin, probiyotikler gibi sağlık üzerine olumlu etkilerini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Paraprobiyotiklerin sağlık üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar tablo 1.2'de verilmiştir.

**Tablo 1.2.** Paraprobiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri İle İlgili Çalışmalar

Paraprobiyotikler	İnaktivasyon Yöntemi	Çalışma Bulguları	Referanslar
<i>Enterococcus faecalis</i> YM-73 <i>Lactobacillus salivarius</i> AP-32	Sıcaklık	İmmünomodülatör aktivite (↑ IFN- $\gamma$ , IL-12p70, Th1 ↓ IL-13, Th2)	Ou vd., 2011
<i>Lactobacillus gasseri</i> TMC0356	Sıcaklık	Klinik semptom skorlarında iyileşme (↑ Ağırıklık kaybında azalış, viral yükte azalma, IL-12, IL-15 ve IL-21'in mRNA ifadesi, IFN- $\gamma$ , TNF, IL-12a, IL-12rb1, IL-2rb ve perforin 1'in pulmoner mRNA ifadesi)	Kawase vd., 2012
<i>Lactobacillus plantarum</i> 137	Sıcaklık	İmmünomodülatör aktivite (↑ interlökin-12p40)	Fujiki vd., 2012
<i>B. amyloliquefaciens</i> FPTB16 ve <i>B. subtilis</i> FPTB13	Sıcaklık UV Formalin	Hücre sel bağışıklık tepkilerinin uyarılması	Kamilya vd., 2015
<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305	Sıcaklık	Bağırsak fonksiyonunun iyileşmesi (dışkı çıkışında ve renk tonunda iyileşmeler)	Sawada vd., 2016
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	UV	Bağırsak iltihabının önlenmesi (↓ IL-8 üretimini)	Lopez vd., 2008
<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	Sıcaklık	İrritabl bağırsak sendromunun iyileştirilmesi	Andresen vd., 2020
<i>Lactobacillus plantarum</i> b240	Sıcaklık	Antimikrobiyal aktivite (↓ <i>Salmonella enterica</i> serovar <i>typhimurium</i> )	Ishiawa vd., 2010
<i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> ve <i>B. infantis</i> ; <i>L. plantarum</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> ve <i>L. acidophilus</i> ; <i>Streptococcus thermophilus</i>	Sıcaklık	Anti-inflamatuar etki (↓ STAT3, P-STAT3, IL-6, IL-23, TGF $\beta$ )	Sang vd., 2013
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Sıcaklık	Anti-inflamatuar etki (↓ CINC-1, IL-1b, ↑ IL-10)	Li vd., 2009
<i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Lactobacillus delbrueckii</i>	Sıcaklık	↑ sosyallik ve ↓ temel kortikosteron seviyelerinin (stres hormonu)	Warda vd., 2019
<i>Lactobacillus gasseri</i>	Sıcaklık	Stresle ilişkili semptomların,	Nishida vd.,

CP2305		uyku kalitesi ve bağırsak alışkanlıklarının iyileşmesi	2017
<i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> 327 (Lc327)	Sıcaklık	Serotonin üretiminin düzenlenmesi (↑5-HT reseptörleri)	Hara vd., 2018
<i>Pediococcus pentosaceus</i> LP28	Sıcaklık	↓ BMI, vücut yağ yüzdesi, vücut yağ kütlesi ve bel çevresinde	Higashikawa vd., 2016
<i>Lactobacillus reuteri</i> GMNL-263	Sıcaklık	İnsülin direncini, glikoz intoleransını ve yağlı karaciğeri iyileştirme (hepatik steatoz oluşumunu azaltarak)	Hsieh vd., 2016
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> CECT 8145	Sıcaklık	↑ Enerji harcamasını ve yağsız kütle ve insülin duyarlılığı	Caimari vd., 2017

Yapılan bir çalışmada, denekler (15 erkek ve 24 kadın), kabızlığa eğilimi olan sağlıklı bireylere ısıyla inaktive edilmiş *Lactobacillus gasseri* CP2305 içeren fermente süt bazlı içecek (*Lactobacillus gasseri* CP2305 içeren fermente süt 69°C'de 1 saatten fazla sterilize ederek hazırlanmıştır) 3 gün boyunca verilmiştir. Isıyla inaktive edilmiş CP2305 içeren içecek grubunda kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA'lar) konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Ayrıca kabızlığa eğilimi olan deneklerde (günlük dışkı çıkışı ve sıklığı arttı) iyileşme tespit edilmiştir. Sonuç olarak Isı ile inaktive edilmiş CP2305'in, bağırsak fonksiyonunun düzenlenmesi (dışkı çıkışında ve renk tonunda iyileşmeler) üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Sawada vd., 2016).

Yapılan çalışmada, 500 µg /L'lik bir dozda patojen *P. aeruginosa*'nın flagellini kullanılarak uyarılan Caco-2 hücrelerinde IL-8 üretiminde kontrole kıyasla 17 kat artışa neden olmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Canlı ve UV ile inaktive edilmiş (39-W antiseptik UV lambası altında 10 cm mesafede 5 dakika) *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin IL-8 üretimini önemli ölçüde azalttığı (sırasıyla %66 ve %59) tespit edilmiştir ( $P < 0.05$ ). Sonuçlar inaktive edilmiş probiyotik suşların, bağırsak iltihabını içeren durumların önlenmesi ve tedavisinde canlı mikroplara güvenli ve etkili alternatifler için potansiyel olduğunu göstermiştir (Lopez vd., 2008).

Yapılan başka bir çalışmada, gastrostomi ile beslenen 7 günlük sıçan yavrulara inflamasyona neden olan *E. coli* lipopolisakariti uygulanmıştır ve 6 gün boyunca canlı veya ısıyla öldürülmüş (80 °C'de 20 dakika) *Lactobacillus rhamnosus* GG verilmiştir. İnce bağırsak villus morfolojisi ışık mikroskobu kullanılarak değerlendirildiğinde canlı ve ısı ile öldürülmüş verilen grupların

sonuçları kontrolle bezerken sadece *E. coli* lipopolisakariti uygulanan grubun ince bağırsak villusunda yaralar tespit edilmiştir (Li vd., 2009).

*Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, irritabl bağırsak sendromu (IBS) ve semptomlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilen birkaç probiyotik suştan biridir. Yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada cansız *B. bifidum* etkinliği araştırılmıştır. 443 tane IBS'li hastanın, 221tanesine 8 hafta boyunca günde bir kez ağızdan alınacak şekilde cansız *B. Bifidum* ( $1 \times 10^9$ ) içeren kapsül verilmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, *B. bifidum* grubunun, IBS'nin tüm semptom spektrumunu (karın ağrısı, şişkinlik, rahatsızlık, bağırsak hareketi ile ilişkili ağrı ve sıklığı) önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. *B. bifidum* cansız formunun, canlı formu kadar etkili olduğu hatta daha etkili olduğu bile söylenebilmektedir. Bu sonuçlar, belirli yararlı bakteriyel etkilerin hücre canlılığından bağımsız olarak aracılık ettiğini göstermektedir (Andresen vd. 2020).

Yapılan çalışmada, ısı işlem görmüş ( $80\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 20 dakika) liyofilize *Lactobacillus plantarum* 137'nin fare dalak hücrelerini, canlı L-137'den daha fazla interlökin-12p40 üretmesi için uyardığı tespit edilmiştir. Ayrıca, ısıyla öldürülen L-137, bir fare dekstran sülfat sodyum kaynaklı ülseratif kolit modelinde canlı L-137'den daha koruyucu olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda ısıl işlemin, L-137 hücrelerinin immünomodülatör aktivitesini arttırmak için etkili olabileceği gözlenmiştir (Fujiki vd., 2012).

Kamilya vd. (2015), yaptıkları çalışmada, iki potansiyel probiyotiğin, *Bacillus amyloliquefaciens* FPTB16 ve *B. subtilis* FPTB13'ün Hamilton balığına inaktive edilmiş formunun in vitro immüno-uyarıcı etkilerini araştırmışlardır. Hamilton balığının, baş böbrek lökositleri (HK), ısı şoku ( $60\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 2 saat), UV ışığı (2,5 saat) ve formalin (%1,0, v/v) işlemleriyle inaktive edilmiş ve canlı bakterilerle farklı konsantrasyonlarda ( $10^7$ ,  $10^8$  ve  $10^9$  hücre  $\text{ml}^{-1}$ ) inkübe ( $4\text{ }^\circ\text{C}$ 'de) edilmiştir. İnkübasyondan sonra, solunum patlaması aktivitesi, nitrik oksit üretimi, lökosit peroksidaz içeriği ve proliferatif yanıt gibi farklı hücrel bağışıklık parametreleri analiz edilmiştir. İnaktive edilmiş probiyotik preparatlar, in vitro olarak Hamilton balığının, baş böbrek lökositlerinin tüm hücrel bağışıklık parametrelerini uyardığı gözlenmiştir. Farklı inaktif preparasyonlar arasında ısıl işlem ile inaktive edilmiş formun en iyi etkiyi gösterdiği gözlenmiştir. Her iki suşun en düşük dozu ( $10^7$  hücre  $\text{ml}^{-1}$ ) maksimum stimülasyon göstermiştir. Sonuçlar immüno-uyarıcı olarak inaktive edilmiş bakterilerin kullanılabileceğini göstermektedir.



Yapılan çalışmada, immünomodülatör aktiviteye sahip 11 laktik asit bakteri suşunu inaktif hale getirmek için 4 farklı ısıl işlem (60 °C'de 30 dakika, 80 °C'de 20 dakika, 95 °C'de 5 dakika, 100 °C'de 5 dakika) uygulanmıştır. Laktik asit bakterilerinin Caco-2 hücrelerine yapışması, sıcaklık arttıkça azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca ısıya maruz kalma, immünomodülatör aktiviteyi etkilemediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte; Isı ile öldürülmüş *Enterococcus faecalis* YM-73 ve *Lactobacillus salivarius* AP-32 suşları, Th2 yanıtından Th1 yanıtına geçiş yoluyla (Th1 ile ilişkili sitokinlerde artış, Th2 ile ilişkili sitokinlerde azalış) immünomodülatör yetenekte artış sağlamaktadır. Laktik asit bakterilerinin immünomodülatör özelliklerini iyileştirmek için optimal suş ve ısıl işlemlerin seçiminin önemli olduğu belirlenmiştir (Ou vd., 2011).

Yapılan çalışmada, ısıyla öldürülmüş (70 °C'de 30 dakika ve 90 °C'de 5 dakika) *Lactobacillus gasseri* TMC0356'nın BALB/c farelerine 19 gün boyunca oral olarak uygulandığında lokal ve sistemik bağışıklık tepkilerini uyararak grip virüsü enfeksiyonuna karşı koruma sağladığı gözlenmiştir. İnfluenza virüsü ile intranasal olarak aşılanmış farelerin kontrol grubuna kıyasla klinik semptom skorları (vücut ağırlık kaybında azalış, virüs titrelerinde-viral yükte azalma, interlökin (IL)-12, IL-15 ve IL-21'in mRNA ifadesi ve IFN- $\gamma$  (interferon-  $\gamma$ ), TNF (tümör nekroz faktörü), IL-12a, IL-12rb1, IL-2rb ve perforin 1'in pulmoner mRNA ifadesi önemli ölçüde artış) önemli ölçüde iyileştiği gözlenmiştir ( $P < 0.05$ ). Isıyla inaktive edilmiş *L. gasseri* TMC0356'ya maruz bırakılan farelerde, kontrol grubuna kıyasla vücut ağırlığındaki azalış ve akciğer virüs titreleri önemli oranda azalmıştır. TMC0356-70 (326.5 PFU g<sup>-1</sup>) ve TMC0356-90 (294.4 PFU g<sup>-1</sup>) ile beslenen farelerin virüs titrelerinde anlamlı bir fark gözlenmemiş olsada TMC0356-90 ile beslenen farelerde akciğer virüs titreleri daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, ısıl işlemin *L. gasseri*'nin koruyucu etkilerini artırabileceğini göstermektedir (Kawase vd.,2012).

Yapılan bir çalışmada, ısıyla öldürülmüş (121 °C'de 15 dakika) *Lactobacillus plantarum* suş b240, enfeksiyona neden olan *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* (*S. typhimurium*) ile aşılanmış farelere üç hafta boyunca ağızdan verilmiştir. b240'nın *S. typhimurium*'a karşı önemli ölçüde korunduğu gözlenmiştir. Sonuçlar, canlı olmayan laktik asit bakterilerinin de enterik patojenlerin neden olduğu enfeksiyonu önlemede önemli roller oynadığını göstermiştir (Ishikawa vd., 2010).

Isı ile öldürülmüş (121 °C'de 20 dakika) VSL#3 (*B. breve*, *B. longum* ve *B. infantis*; *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *L. casei* ve *L.*

*acidophilus*; *S. salivarius* subsp. *thermophilus* ) tedavisinin dekstran sülfat sodyum (DSS) kaynaklı akut kolit sıçanlar üzerinde etkisi incelenmiştir. Sıçanlarda %5 DSS ile akut deneysel kolit oluşturulmuş ve 8. günden başlayarak, sıçanlara yedi gün boyunca günde bir kez ısıyla öldürülmüş probiyotik VSL#3 (0.6 g/kg/gün) sonda ile verilmiştir. Probiyotiklerin, DSS kaynaklı akut deneysel kolitte hastalık aktivite indeksini, kolon uzunluğunu ve histolojik doku hasarını iyileştirdiği gözlenmiştir. İnflamatuvar ilişkili mediatörlerin ifadesi ( STAT3, P-STAT3) ve kolonik dokuda sitokinler ( IL-6, IL-23, TGFβ ) azalttığı tespit edilmiştir. Isıyla öldürülmüş ve canlı VSL#3, sıçanlarda DSS'nin neden olduğu akut deneysel kolitte IL-6/STAT3 yolunu inhibe ederek benzer anti-inflamatuvar aktivite göstermiştir (Sang vd., 2013).

Bağırsak mikrobiyotası, hem davranış hem de ruh halini etkileyen önemli faktörlerdendir (Sarkar vd., 2016). Ruh sağlığının geliştirilmesine katkıda bulunabilecek paraprobiyotikler için parapsikobiyotikler terminolojisi oluşturulmuştur (Barros vd., 2020).

Yapılan bir çalışmada %5 oranında ısı ile öldürülmüş *Lactobacillus* suşları (*Lactobacillus fermentum* ve *Lactobacillus delbrueckii*) içeren fare yeminin sağlıklı erkek fareler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu diyetinin uzun süreli tüketiminin antropometri veya genel sağlık üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Diyet hayvanlarda, sosyallik artışında ve temel kortikosteron seviyelerinin (stres hormonu) daha düşük olmasında etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca diyetin mikrobiyotada olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (Warda vd., 2019).

Yapılan çalışmada sağlıklı tıp öğrencilerine (21 erkek ve 11 kadın), kadavra inceleme kursu sırasında 5 hafta boyunca her gün ısıyla inaktive edilmiş *Lactobacillus gasseri* CP2305 içeren fermente içecek (*Lactobacillus gasseri* CP2305 içeren fermente içecek 95°C'de 30 saniye sterilize edilmiştir) verilmiştir. Sonuçların cinsiyete bağlı olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği paraprobiyotik CP2305 alan grupta özellikle kadınlarda stresle ilişkili semptomların etkili ve olumlu bir şekilde hafiflediği tespit edilmiştir. Ayrıca paraprobiyotik CP2305 grubunda (  $P = 0.038$  ), özellikle erkeklerde (  $P = 0.004$  ) uyku kalitesi (uyku gecikmesini kısalttığı ve uyku süresini artırdığı) ve bağırsak alışkanlıklarını (ishal vb.) daha etkili iyileştirdiği gözlenmiştir (Nishida vd., 2017).

Isı ile öldürülmüş *L. casei* subsp. *casei* 327 (Lc327), gastrointestinal (GI) fonksiyonun kritik bir düzenleyicisi olan serotoninin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) kolonik üretimi üzerine etkisi

incelenmiştir. Lc327'nin ısıyla öldürülmüş formu, arka arkaya 14 gün boyunca BALB/c farelerine oral olarak uygulanmıştır. Kontrol farelerine kıyasla Lc327 grubu farelerinin kolonik dokularında önemli ölçüde daha yüksek miktarlarda 5-HT saptanmıştır. Bu bulgulara göre, Lc327 grubu farelerden alınan kolonik epitelyumda, mukozal 5-HT için hız sınırlayıcı enzim olan triptofan hidroksilaz 1 (Tph1) için nispi mRNA seviyelerinde yükselme gözlenmiştir. Ek olarak, ısıyla öldürülmüş Lc327'nin oral uygulaması, farelerde kolonik boncuk atılımının geçiş süresini kısalttı. Sonuç olarak ısı ile inaktive edilmiş Lc327 gastrointestinal sistemin fonksiyonlarında iyileşme sağlamıştır (Hara vd., 2018).

Higashikawa vd., (2016), 62 kişiden (20-70 yaş, BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>) oluşan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada denekler, 12 hafta boyunca günde bir kez ağızdan uygulanan canlı *Pediococcus pentosaceus* LP28 (LP28), ısıyla öldürülmüş LP28 veya plasebo tozu alacak şekilde rastgele üç gruba ayrılmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında canlı ve ısıyla öldürülmüş LP28 alan her iki grubun da BMI, vücut yağ yüzdesi, vücut yağ kütlesi ve bel çevresinde azalma gözlenmiştir. Ancak sadece ısıyla öldürülmüş (121 °C'de 20 dakika) LP28 alan grupta, BMI (0,45 kg/m<sup>2</sup>, %95 CI (0,04, 0,86),  $P=0,035$ ), vücut yağ yüzdesi (%1,11, (0,39, 1,82),  $P=0,002$ ), vücut yağ kütlesi (1,17) kg (0,43, 1,92),  $P=0,004$ ) ve bel çevresinde (2,84 cm (0,74, 4,93),  $P=0,009$ ) gözlenen azalmanın anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Hsieh vd. (2016), ısıyla öldürülmüş (121 °C'de 5 dakika) ve canlı *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 (Lr263)'ün etkilerini araştırmışlardır. Erkek Sprague-Dawley fareleri, 12 hafta boyunca ısıyla öldürülmüş veya canlı Lr263 içeren bir HFD (yüksek yağlı diyet) ile beslendi. Özet olarak, sonuçlarımız, ısıyla öldürülmüş Lr263'ün, canlı Lr263'ün yaptığı gibi, yüksek yağlı diyetle tedavi edilen sıçanlarda insülin direncini, glikoz intoleransını ve yağlı karaciğeri iyileştirme (hepatik steatoz oluşumunu azaltarak) üzerine benzer yararlı etkiler gösterdiği tespit edilmiştir.

Caimari vd. (2017), Isı ile öldürülmüş (121°C'de 20 dakika) probiyotik *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 (Ba8145) metabolik sendromu iyileştirmek için, dört grup erkek Wistar sıçanı ya standart yem ya da obezogenik kafeterya diyeti ile beslemişlerdir ve ısıyla öldürülmüş Ba8145 ( $10^{10}$  kob/gün) ile 84 gün boyunca oral olarak desteklemişlerdir. Sonuç olarak, ısıyla öldürülmüş Ba8145 alımı, metabolik sendromun neden olan sıçanlarda mezenterik adipozite ve dislipidemiye iyileştirdiği, enerji harcamasını ve yağsız kütleyi arttırdığı ve insülin duyarlılığını geliştirdiği gözlenmiştir.

Nekrotizan enterokolit, mortalite, geç başlangıçlı sepsis ve uzun vadeli nörogelişimsel bozukluklar erken doğmuş yenidoğanlarda önemli sağlık sorunlarından. Bu tür hastalarda translokasyon nedeniyle daha yüksek probiyotik sepsis riski olduğu için paraprobiyotiklerin erken doğmuş yenidoğanlarda probiyotiklere göre daha güvenli olabileceği belirtilmiştir (Dani vd., 2016; Deshpande vd., 2018).

Li vd. (2009), yaptıkları bir çalışmada, gastrotomi ile beslenen 7 günlük sıçan yavruları, 6 gün boyunca canlı veya ısıyla öldürülmüş *Lactobacillus rhamnosus* GG uygulanmıştır. Hem canlı hem de ısıyla öldürülmüş LGG, karaciğer ve plazmada *E. coli* lipopolisakariti ile indüklenen sitokin kaynaklı nötrofil kemoatraktan-1 (CINC-1) üretimini azalttığı ( $p < 0.05$ ), *E. coli* lipopolisakariti ile baskılanmış IL-10 seviyesini iyileştirdiği ( $p < 0.05$ ) ve karaciğerde IL-1b üretimini azalttığı gözlenmiştir. Sonuç olarak, enteral yolla sağlanan hem canlı hem de ısıyla öldürülmüş *Lactobacillus rhamnosus* GG, *E. coli* lipopolisakariti ile indüklenen proinflamatuvar mediatörleri azalttığı ve anti-inflamatuvar mediatörleri artırdığı tespit edilmiştir (Li vd., 2009). İnaktive edilmiş probiyotikler, canlı formları ile benzer etkiyi sağladığı için doğumdan hemen sonra, prematüre bebeklerde veya bağışıklığı baskılanmış kişilerde canlı probiyotik kullanmaktan daha güvenli olabileceği düşünülmüştür.

## 1.2. Postbiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri

Postbiyotiklerin, (1) yerleşik mikrobiyotanın modülasyonu; (2) epitel bariyer fonksiyonlarının geliştirilmesi; (3) lokal ve sistemik bağışıklık tepkilerinin modülasyonu; (4) sistemik metabolik tepkilerin modülasyonu ve (5) sinir sistemi yoluyla sistemik sinyalleme olmak üzere beş tane etki mekanizması belirtilmiştir (Salminen vd., 2021). Bu etki mekanizmaları yoluyla konakçı sağlığına katkıda bulunmaktadır.

Bağırsak mikrobiyotası, alınan besinlerin enerjiye dönüştürülmesine yol açan metabolik yolların düzenlenmesinde kilit bir rol oynamaktadır. Ayrıca bağırsak mikroflorası ve konakçı arasındaki etkileşime, kolonda sindirilemeyen maddelerin fermantasyonu ile üretilen metabolitler (postbiyotikler) aracılık etmektedir. Hücre dışı ve hücre içi probiyotik hücrelerden kaynaklanan çeşitli postbiyotik molekül formlarını tanımlamışlardır. Bu postbiyotikler; enzimler, salgılanan proteinler, kısa zincirli yağ asitleri (büterik asit, asetat, propiyonat vb.) vitaminler, salgılanan biyosümfaktanlar, amino asitler, peptitler, ekzopolisakkarit, organik asitler (laktik asit, asetik asit vb.), bakteriyosinler (asidofilin, reuterin, bifidin vb.),

hücre-siz süpernatantlar, hücre duvarı bileşenleri (fimbria, pili veya flagella) gibi canlı probiyotik bakterilerin metabolik yan ürünlerini içermektedir. Postbiyotiklerin, hem bağışıklık sistemini hem de bağırsak bariyer fonksiyonunu artıran anti-inflamatuar, antibakteriyel, immünomodülatör, anti-karsinojenik, antioksidan, antihipertansif, anti-proliferatif ve hipokolesterolemik özellikler dahil olmak üzere birçok potansiyel etkisi tanımlanmıştır (Żółkiewicz vd.,2020; Nataraj vd., 2020; Bourebaba vd., 2022). Postbiyotikler canlı mikroorganizmalar içermemelerine rağmen, probiyotiklerin karakteristik özelliği olan benzer mekanizmalar yoluyla yararlı bir sağlık etkisi gösterirken, alımlarıyla ilişkili riskleri en aza indirmektedirler (Żółkiewicz vd., 2020). Postbiyotiklerin sağlık üzerine etkilerini gösteren çalışmalar tablo 1.3.'te gösterilmiştir.

**Tablo 1.3.** Postbiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri İle İlgili Çalışmalar

Postbiyotikler	Etkili Bileşen	Çalışma Bulguları	Referanslar
<i>Bifidobacterium den</i>	SCFA (Asetat)	Serotonin üretiminin düzenlenmesi (↑5-HT reseptörleri 2a ve 4)	Engevik vd., 2021
<i>Roseburia intestinalis</i>	SCFA (Bütirat)	↓ Sistemik inflamasyon ve ateroprotektif etki	Kasahara vd., 2018
<i>Bifidobacterium lactis</i> ve <i>Bifidobacterium longum</i>	SCFA (Asetat)	Bağırsak mikrobiyotasını modülasyonu, glukoz toleransı ve visseral yağ birikiminin baskılanması	Aoki vd., 2017
<i>Bifidobacterium longum</i> JCM 1217 <sup>T</sup> , <i>Bifidobacterium longum</i> NCC 2705, <i>Bifidobacterium infantis</i> 157F	SCFA (Asetat)	Antimikrobiyal aktivite (↓ <i>Escherichia coli</i> O157: H7)	Fukuda vd., 2012
<i>Lactobacillus casei</i> M5	Peptidoglikan	Antikanser etki (↓ antiapoptotik genleri, ↑ proapoptotik genleri)	Wang vd., 2018
<i>Lactobacillus johnsonii</i> , <i>Lactobacillus plan</i> tarum	Hücre duvarı bileşenleri, Peptidoglikan	Anti-inflamatuar etki (↓ IL-12)	Shida vd., 2009
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Peptidoglikan	Anti-inflamatuar etki (↓ iNOS ve COX-2)	Wu vd., 2013
<i>Akkermansia muciniphila</i> MucT	Hücre dışı	Anti-obezojenik ve anti-inflamatuar etki	Ashrafia n vd.,

	veziküller		2021
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	Lipoteikoik asit	Proinflamatuvar aktivite (↓IL-8 ve NF-κB)	Claes vd., 2012
<i>Lactobacillus plantarum K8</i>	Lipoteikoik asit	Proinflamatuvar aktivite (↓ C3)	Jeon vd., 2016
<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis BPL 1</i>	Lipoteikoik asit	Anti-adipogenez aktivitesi	Balaguer vd., 2022
<i>Lactobacillus paracasei D3-5</i>	Lipoteikoik asit	Sızdıran bağırsak ve iltihaplanmayı azaltma (↓ Muc2)	Wang vd., 2020a
<i>Lactobacillus plantarum (P1, S11 ve M7)</i>	Organik asit (laktik asit, asetik asitler, tartarik asit, sitrik asit, malik asit)	Antimikrobiyal aktivite (↓ <i>Stafilokok aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> )	Hu vd., 2019
<i>Lactobacillus (rhamnosus, plantarum, bulgarica, casei, lactis, fermentum, helveticus)</i> ve <i>Bifidobakteri (bifidum, breve, infantis, longum)</i>	Organik asit (laktik asit, asetik asitler)	Antimikrobiyal aktivite (↓ <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> ve <i>Clostridium difficile</i> )	Tejero-Sariñena vd., 2012
<i>Lactobacillus buchneri TCP016</i>	Ekzopolisak karit	Bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonunu ve karaciğer hasarının inhibisyonu	Xu vd., 2019
<i>Lactobacillus fermentum S1</i>	Ekzopolisak karit	Antioksidan ve anti-biyofilm aktivite	Wang vd., 2020b
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	Ekzopolisak karit	İmmünomodülatör, antibakteriyel ve antitümör etki (↑IgG, IgA, IgM, RBC, trombosit, WBC, ↓ CEA)	Adebayo-Tayo ve Fashogbon, 2020
<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactococcus lacti</i> <i>Lactobacillus reuteri</i>	Hüresiz süpernatantlar	Anti-inflamatuvar ve antioksidan etki (↓ PGE-2, IL-8, TNF- $\alpha$ , ↑ IL-10)	De Marco vd., 2018

<i>Lactobacillus casei</i> ve <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Hücre-siz süpernatantla r	Kolon kanserini önleme (↓ MMP, ↑ ZO-1)	Escamilla, Lane ve Maitin, 2012
<i>Lactobacillus</i> ve <i>Bifidobacterium</i> cinsi bakterilerin	Hücre-siz süpernatantla r	Antimikrobiyal aktivite (↓ <i>Escherichia coli</i> invazyonu)	Khodaii, Ghaderian ve Natanzi, 2017
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Hücre-siz süpernatantla r	Bağırsak Bariyerinin iyileşmesi (↑ IL-6 mRNA, TJP-1, CLDN-1 ve CLDN-4 mRNA ↓ IL-1β, IL- 10, TNF mRNA)	Izuddin vd., 2019
<i>L. plantarum 30B</i> ve <i>L. acidophilus 900</i>	Enzim (Katalaz, dismutaz)	Anti-inflamatuar	Tomusia k- Plebanek vd., 2018
<i>Lactobacillus plantarum</i> RG14	Enzim (Glutasyon peroksidaz)	Antioksidan etki ve bağırsak fonksiyonunun iyileşmesi (↑GPX1, GPX4, Cu/Zn SOD, TJP, OCLD, CLDN1, CLDN4)	Izuddin vd., 2020
<i>Lactobacillus helveticus</i> CD6	Vitamin (Folat-B vitamini)	Antioksidan ve antimikrobiyal aktivite	Ahire vd. (2013),

Kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), bitki polisakaritlerinin bağırsak mikrobiyotası tarafından fermantasyonunun sonucu oluşmaktadır. Asetat, propiyonat ve bütirat en fazla bilenen kısa zincirli yağ asitlerindedir (Żółkiewicz, 2020).

Engevik vd. (2021), erişkin sağlıklı fareleri, canlı *Bifidobacterium dentium* ve ısıyla öldürülmüş *B. dentium* ile tedavi etmişlerdir. *B. dentium* alan fareler, artan fekal asetat göstermiştir. Bu bulgu, artan bağırsak 5-HT konsantrasyonlarına ve 5-HT reseptörleri 2a, 4 ve serotonin taşıyıcının artan ekspresyonuna sebep olduğu düşünülmüştür. *Bu etkiler B. dentium* ile tedavi edilmeyen farelerde tespit edilmemiştir. *B. dentium* tarafından üretilen asetatın enterokromaffin hücrelerden 5-hidroksitriptamin üretimini uyardığı gözlenmiştir. Çünkü beyin dokusunun in situ hibridizasyonu, kontrollere göre *B. dentium* ile tedavi edilmiş farelerde 5-HT-reseptör 2a'nın hipokampal ekspresyonunda önemli ölçüde artış gösterdiği belirlenmiştir. İşlevsel olarak, *B. dentium* kolonizasyonu, daha önce 5-HT-reseptör 2a ile bağlantılı olduğu gösterilen türlere özgü tekrarlayan ve kaygı

benzeri davranışları normalleştirdiği tespit edilmiştir. *B. dentium* ve bakteriyel metabolit asetatın, birden fazla konakçı dokuda serotonerjik sistemin temel bileşenlerini düzenleyebildiğini (5-hidroksitriptamin [5-HT]) ve yetişkin davranışındaki işlevsel bir değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Metabolik ve inflamatuvar hastalıkları olan insanlar, bağırsaklarında sıklıkla düşük seviyelerde bütirat üreten bakteriler barındırır. Yapılan çalışmada, apolipoprotein E eksikliği olan farelerde bağırsakla ilişkili bütirat üreten bakteri *Roseburia intestinalis* bariyer fonksiyonunu iyileştirerek endotoksemiye düşürdüğüne plazma ve aorttaki inflamatuvar belirteçleri ve diyete bağlı bir şekilde aterosklerotik lezyonun derecesini azalttığı tespit edilmiştir. Sonuçlar, *R. intestinalis*'in ateroprotektif etkisine bütiratın aracılık ettiğini göstermektedir (Kasahara vd., 2018).

*Bifidobacterium lactis* GCL2505 (BlaG) ve *Bifidobacterium longum* JCM1217<sup>T</sup> (BloJ) beş haftalık erkek C57BL/6 J farelerinin beslenmesinde karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. *Bifidobacterium lactis* tedavisi visseral yağ birikimini azalttığı ve glikoz toleransını iyileştirdiği gözlenmiştir. Ancak *Bifidobacterium longum* 'un bu parametreler üzerinde hiçbir etkisi olmadığı belirlenmiştir. Asetat ve glukagon benzeri peptid-1 seviyeleri, hem bağırsakta hem de plazmada sadece *Bifidobacterium lactis* tedavisi ile arttığı tespit edilmiştir. *Bifidobacterium lactis* tedavisi ile bağırsak asetat seviyelerinin yükselmesinin, *Bifidobacterium lactis* 'in neden olduğu metabolik sendromu önleyen etkilerde çok önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Sonuç olarak probiyotik olan *B. lactis* GCL2505, SCFA'ların, özellikle asetatın etkisiyle bağırsak mikrobiyotasını modülasyonu ve seviyelerdeki yükselmeler yoluyla gelişmiş glukoz toleransı ve visseral yağ birikiminin baskılanması gibi metabolik sendromu önleyen etkileri gözlenmiştir (Aoki vd., 2017).

Bazı probiyotik bifidobakterilerde bulunan ATP bağlayıcı kaset tipi bir karbonhidrat taşıyıcısını kodlayan genlerin, gnotobiyotik farelerin enterohemorajik *Escherichia coli* O157: H7'nin neden olduğu ölümden korunmasına katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Çoklu omik yaklaşımla birleştirilmiş veriler, koruyucu bifidobakteriler tarafından üretilen asetatın, konakçı epitel hücrelerinin savunma fonksiyonlarını desteklemek için in vivo etki ettiğini ve böylece konakçıyı ölümcül enfeksiyondan koruduğunu açıkça göstermektedir (Fukuda vd., 2012).

Wang vd. (2018), *Lactobacillus paracasei* subsp . *paracasei* M5 suşunun, hücre duvarındaki peptidoglikan yapının, antikanser etkileri açısından değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, hücre duvarındaki



peptidoglikan yapının, kolon kanseri HT-29 hücreleri üzerinde doza bağlı bir şekilde sitotoksik etkiler uyguladığını ve antiapoptotik genleri aşağı doğru düzenlerken proapoptotik genleri yukarı doğru düzenlediğini gösterilmiştir.

Güçlü bir IL-12-indükleme yeteneğine sahip probiyotiklerin, enfeksiyonlar ve kanserler üzerinde baskılayıcı etkiler sergilemesi beklenir, çünkü IL-12, Th1 baskın bir bağışıklık tepkisini indükler ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisini artırır. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar aşırı IL-12 üretimine neden olan bazı probiyotiklerin inflamatuvar hastalık riskini artırabileceğini belirtmiştir (Shida vd., 2009). Shida vd. (2009), *Lactobacillus johnsonii* ve *Lactobacillus plantarum* gibi kolayca sindirilebilen laktobasiller veya bunların bozulmamış hücre duvarları, makrofajlar tarafından zayıf veya çok zayıf şekilde indüklenen IL-12 üretimini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu bulgular, kolayca sindirilebilen bakterilerin ve peptidoglikanın, TLR2(Toll benzeri reseptör 2) ve NOD2(Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı 2) gibi model tanıma reseptörleri yoluyla IL-12 üretimini baskıladığını göstermektedir. Bu inhibe edici mekanizma ayrıca bağırsak homeostazının korunmasına da katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

Wu vd. (2013), bu çalışmada *Lactobacillus acidophilus*'tan izole edilen peptidoglikanın anti-inflamatuvar kapasitesi, model RAW 264.7 hücrelerinde değerlendirilmiştir. NO sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2), inflamatuvar yanıtlarda önemli bir rol oynamaktadır. 200 µg/mL' ye kadar peptidoglikan eklendiğinde indüklenebilir NO sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) seviyelerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Bu sonuçlar, peptidoglikanın Lipopolisakkarit ile indüklenen makrofajlar üzerindeki anti-inflamatuvar kapasitesine dair ikna edici kanıtlar sağlanmıştır.

Ashrafian vd. (2021), canlı ve inaktif *Akkermansia muciniphila* MucT (*A. muciniphila*) ve hücre dışı veziküllerinin yüksek yağlı diyetin neden olduğu obezite üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Farelerde, yüksek yağlı diyet grubunda vücut ağırlığı, metabolik doku ağırlığı, gıda tüketimi ve plazma metabolik parametrelerinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca yüksek yağlı diyetin, kolonik yağ dokusu ve karaciğer inflamasyonlarında bir artışa yol açtığı ve lipit metabolizması ve homeostazda yer alan genlerin ekspresyonunu arttırdığı belirlenmiştir. Bu etkilerin, *A. muciniphila* ve hücre dışı veziküllerinin uygulandığı farelerde ise inhibe edildiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, *A. muciniphila* ve hücre dışı veziküllerinin, muhtemelen bağırsak-adipoz-karaciğer eksenini etkileyerek obeziteyi önlemek için metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde anahtar rol oynadığı bulunmuştur. İnaktif *A.*

*muciniphila* ve hücre dışı veziküllerinin etkileri, aktif formundan daha belirgin olduğu gözlenmiştir.

Bakteri hücre duvarının birçok bileşeni, bakteriyel lipoteikoik asit (LTA), gram-pozitif bakterilerin hücre duvarlarında bulunmakta ve kendiliğinden çevreye salınabilmektedir. lipoteikoik asit, spesifik bir bağışıklık tepkisi olarak salınmaktadır (Żółkiewicz vd., 2020).

Claes vd. (2012), yaptıkları çalışmada, *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) 'nin Lipoteikoik asitinin, TLR2/6 etkileşimi yoluyla Caco-2 bağırsak epitel hücrelerinde IL-8 indüksiyonu ve HEK293T hücrelerinde NF- $\kappa$ B indüksiyonu gibi proinflamatuvar aktivitelere sahip olduğunu göstermişlerdir.

Jeon vd. (2016), *Lactobacillus plantarum* K8'den izole edilen lipoteikoik asidin HaCaT hücrelerinde tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) veya interferon-gama (IFN-y) aracılı C3 mRNA ve protein ekspresyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir. Ayrıca *Lactobacillus plantarum* K8'in proinflamatuvar sitokinle tedavi edilen hücrelerde aşırı derecede artan C3'ü aşağı regüle ettiğini ve bunun da membran saldırı kompleksi (MAC) oluşumunun inhibisyonuyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Böylece *Lactobacillus plantarum* K8, uygun MAC içeriğini korur ve istilacı patojenleri etkili bir şekilde ortadan kaldırır, ancak doku hasarına neden olmaz.

Obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi ilişkili metabolik bozukluklar, dünya popülasyonunda morbidite ve mortalite için başlıca risk faktörleridir. Bu kapsamda Balaguer vd. (2022), probiyotik suş *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BPL1'in, obezite biyobelirteçlerini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu gözlemin temelini analiz ederek ve klinik öncesi model *Caenorhabditis elegans*'ı kullanarak, BPL1'in lipoteikoik asidinin yağ azaltıcı özelliklerinden sorumlu olduğunu ve bu özelliğin hiperglisemik koşullar altında korunduğu tespit edilmiştir. BPL1'in lipoteikoik asidinin, bu işlevini BPL1 suşu gibi insülin benzeri sinyal yolu (IGF-1) yolu aracılığıyla uyguladığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, yararlı özellikleri metabolik sendrom ve diyabetle ilişkili bozukluklarda terapötik ve/veya önleyici olarak uygulanabilen yeni bir postbiyotik olarak lipoteikoik asidin kullanılabilceğini göstermektedir.

Sızdıran bağırsakla ilişkili artan iltihaplanma, yaşlı erişkinlerde morbidite ve mortalite için önemli bir risk faktörüdür. Wang vd. (2020a), insan kaynaklı bir *Lactobacillus paracasei* D3-5 suşunun (D3-5), canlı olmayan formda bile *Caenorhabditis elegans*'ın ömrünü uzattığını

göstermişlerdir. Ek olarak, yaşlı farelere (> 79 hafta) ısıyla öldürülmüş D3-5 verilmesi, yüksek yağlı diyetin neden olduğu metabolik işlev bozukluklarını önlediği, sızdıran bağırsak ve iltihaplanmayı azalttığı, fiziksel ve bilişsel işlevleri geliştirdiği gözlenmiştir. D3-5 beslemesi *Akkermansia muciniphila*'nın münin üretimini ve orantılı olarak münin parçalayıcı bakterilerin bolluğunu önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir. Mekanik olarak, D3-5'in bir hücre duvarı bileşeni olan lipoteikoik asidin, TLR-2 / p38-MAPK / NF-kB yolunu modüle ederek münin (Muc2) ekspresyonunu arttırdığını ve bunun da yaşa bağlı sızdıran bağırsak ve iltihabı azalttığı tespit edilmiştir.

Hu vd. (2019), yaptıkları çalışmada *Lactobacillus plantarum* suşlarının (P1, S11 ve M7) ürettikleri organik asitlerin (laktik asit, asetik asitler, tartarik asit, sitrik asit, malik asit) patojen *Stafilokok aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* üzerinde antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir.

Tejero-Sariñena vd. (2012), *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* grubunun laktik asit ve asetik asit gibi hücre dışı süpernatantları *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ve *Clostridium difficile*'ye karşı antimikrobiyal özelliklere sahip olduklarını göstermişlerdir.

Mikroorganizmalar büyümeleri sırasında farklı kimyasal özelliklere sahip biyopolimerler üretmektedirler. Bu biyopolimerlere, ekzopolisakarit (EPS) adı verilmektedir ve bakteri hücre duvarının dışına salgılanmaktadır. EPS'lerin sağlık üzerine olumlu etkilerinden dolayı farmasötik ürünlerde ve fonksiyonel gıdalarda kullanımı son zamanlarda ilgi çekmektedir (Żółkiewicz vd., 2020).

Xu vd. (2019), *Lactobacillus buchneri* TCP016'nin, ekzopolisakaritleri (EPS'ler) yoluyla bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek karaciğer hasarının derecesini azaltıp azaltmadığını araştırmışlardır. Elde edilen bulgular, EPS016'nın in vivo olarak plazma ve hepatik enzim ve sitokin seviyelerindeki artışı hafiflettiğini, süperoksit dismutaz ve glutatyon aktivitesini arttırdığını ve karaciğer ve mezenterik lenf düğümlerine bakteriyel translokasyonu hafiflettiğini göstermektedir. Ayrıca, EPS016 bağırsak mukozal hasarını ve bağırsak florası disbiyozunu iyileştirdiği belirlenmiştir. Böylece *Helicobacteraceae*, *Lachnospiraceae* ve *Enterobacteriaceae*'yi azalttığı ve *Lactobacillus*, *Rikenellaceae*, *Bacteroidaceae*, *Bacteroidales*\_S24-7\_group ve *Prevotellaceae*'nin bolluğunu artırdığı gözlenmiştir. Bu bulgular, EPS016'nın lipopolisakaritler/ d -galaktozamin kaynaklı karaciğer hasarını

inhibe ettiğini ve bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonunu iyileştirdiğini göstermektedir.

Wang vd. (2020b), yaptıkları çalışmada, *Lactobacillus fermentum* S1'in ekzopolisakaritlerinin (EPS) serbest radikal süpürme kapasitesi ve ferrik indirgeyici antioksidan gücü ortaya çıkardığını ve 1 mg/mL EPS'nin EPS üretmeyen *L. fermentum* LG1 türünün gastrointestinal geçiş toleransını önemli ölçüde iyileştirdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca S1 EPS, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı olumlu bir anti-biyofilm aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir.

Yapılan çalışmada, yabani tip ve mutant *Lactobacillus delbrueckii* tarafından üretilen EPS'nin antioksidan aktivitesinin doza bağımlı (0.5–10 mg/mL) bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Vahşi tip ve mutant *Lactobacillus delbrueckii* tarafından üretilen EPS, tümör kaynaklı farelere karşı en yüksek IgG, IgA ve IgM üretimini (68–126 mg/dL ve 67–98 mg/dL ve 64–97 mg/dL) modüle ederek antibakteriyel ve antitümör potansiyele sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca test patojenlerine (*B. subtilis* ve *S. aureus*) karşıda antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Yabani tip ve mutant tarafından üretilen EPS ile tedavi edilen tümör indüklenen farelerde, kırmızı kan hücresi (RBC), trombosit ve beyaz kan hücresini (WBC) arttırdığı, yabani tip EPS ile tedavi edilen tümörle indüklenen farelerin karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesi, tedavi edilmeyen tümörle indüklenen farelere kıyasla azaldığı tespit edilmiştir (Adebayo-Tayo ve Fashogbon, 2020).

Hüresiz süpernatantlar, bakteriler ve mayaları çevreleyen sıvıya salgılanan biyolojik olarak aktif metabolitleridir. Farklı mikroorganizmaların kültürlerinden üretilen süpernatantlar farklı aktiviteler göstermektedir (Żółkiewicz vd., 2020).

De Marco vd. (2018), yaptıkları çalışmada, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus reuteri* ve *Saccharomyces boulardii*'nin tarafından üretilen hüresiz süpernatantlarının insan kolon epitelyal HT-29 hücrelerinde PGE-2 (prostaglandin e2) ve IL-8 ekspresyonunu aşağı doğru düzenleyebilğini, *L. acidophilus* ve *L. casei*'nin TNF- $\alpha$  sekresyonunu aşağı regüle edebildiği ve anti-inflamatuar IL-10 üretimini yukarı regüle edildiğini gözlemlemişlerdir. Ek olarak, *L. casei* metabolitlerinin, lipopolisakarit tarafından indüklenen IL-1  $\beta$  aktivasyonunu önlediği tespit etmişlerdir. Ayrıca süpernatantların, önemli bir doza bağlı radikal süpürme aktivitesine sahip olduğunu belirlemişlerdir. Sonuç olarak, probiyotik metabolitlerin, önce

bağırsak epitel hücreleri ve ardından bağışıklık hücreleri üzerinde etkili olan iyi bir anti-inflamatuar ve antioksidan özellik sergilediğini göstermişlerdir.

Yapılan çalışmada, 2 probiyotik *Lactobacillus casei* ve *Lactobacillus rhamnosus GG*'den elde edilen hücresiz süpernatantların (CFS), kültürlenmiş metastatik insan kolorektal karsinom hücrelerinde matris metaloproteinaz-9 (MMP-9) aktivitesini azalttığı ve sıkı birleşme proteini zona occludens-1'in (ZO-1) seviyelerini arttırdığı belirlenmiştir. Böylece kolon kanseri hücre istilasını inhibe ettiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, *Lactobacillus casei* ve *Lactobacillus rhamnosus GG*'den salgılanan faktörlerin in vitro olarak kolon kanseri hücrelerinin metastazını azalttığı gösterilmiştir (Escamilla, Lane ve Maitin, 2012).

Khodaii, Ghaderian ve Natanzi (2017) yaptıkları çalışmada, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsi bakteri kültürlerinden türetilen süpernatantların, *Escherichia coli* suşunun invazyonu tarafından Caco-2 ve T84 hücrelerinin istilasını önleyerek antibakteriyel aktivite sergiledikleri gösterilmiştir. Bu antibakteriyel özellikler, ince ve kalın bağırsağa patojenik bakteri suşlarının yapışmasını engellenmesinden (reseptör bölgeleri için rekabet nedeniyle) kaynaklandığı düşünülmüştür.

Yapılan çalışmada, yeni süttten kesilmiş kuzu rastgele iki tedavi grubuna ayrılmıştır. Postbiyotik (*Lactobacillus plantarum*'un hücresiz süpernatant) takviyesi yapılmayan kontrol grubu ve diyetle %0.9 postbiyotik takviyesi yapılan postbiyotik grubu 60 gün boyunca incelenmiştir. Postbiyotiklerle beslenen kuzularda rumen papilla yükseklik ve genişliğinde iyileşme gözlenmiştir. Postbiyotik alan kuzuların jejunumda daha düşük bir IgA konsantrasyonu, IL-6 mRNA'da artış ve IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF mRNA'da azalma tespit edilmiştir. Ayrıca postbiyotikler TJP-1, CLDN-1 ve CLDN-4 mRNA'nın yukarı regülasyonu yoluyla bağırsak bariyerinin bütünlüğünü de iyileştirdiği gözlenmiştir. Hücresiz süpernatantlar, bağırsağın absorpsiyon yüzeyinde bir artış ve bağırsak patojenlerinin popülasyonunda bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, postbiyotik takviyesi süttten kesim sonrası kuzularda bağırsak bariyerini, bağışıklık durumunu ve gastrointestinal sağlığı iyileştirdiği belirlenmiştir (Izuddin vd., 2019)

Mikroorganizmalar, reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkilerine karşı savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Özellikle, glutatyon peroksidaz (GPx), peroksit dismutaz (SOD), katalaz ve NADH-oksidad gibi antioksidan enzimler, ROS ile mücadelede önemli roller oynamaktadır (Żółkiewicz vd.,).

Tomusiak-Plebanek vd. (2018), yaptıkları çalışmada kırk fare (C57B1/6J), her grupta on fare bulunan dört deney grubuna ayrılmıştır.

Hayvan çalışmalarında kullanılmak üzere *L. plantarum* 30B (en yüksek katalaz aktivitesine sahip olan) ve *L. acidophilus* 900 (en yüksek dismutaz benzeri aktiviteye sahip olan) suşu seçilmiştir. Grup I (kontrol grubu) desteklenmemiştir, grup II (katalaz grubu) oral olarak *L. plantarum* 30B ile desteklenmiştir, grup III (dismutaz benzeri grup) *L. acidophilus* 900 ile desteklenmiştir ve grup IV (karma grup) her iki suş ile desteklenmiştir. Her iki suşun bağırsak iltihabını hafifletmede çok önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Artmış katalaz aktivitesine sahip *Lactobacillus* suşları, farelerde inflamatuvar barsak hastalığı modelinde inflamasyonu hafifletmede aynı bakterinin dismutaz üreten suşlarına göre daha etkili olduğu gözlenmiştir (her iki suş da  $p < 0.05$ ).

Yapılan bir çalışmada, sütten kesildikten sonra on iki Dorper kuzusu kontrol grubuna ve postbiyotik gruba ayrılmıştır (% 0.9 (v / w) postbiyotik *Lactobacillus plantarum* RG14). Postbiyotik grubun antioksidan aktivitesindeki iyileşme, serum ve ruminal sıvıda daha fazla glutatyon peroksidaz (GPX) gözlenmiştir. Bulgular postbiyotik grupta hepatik GPX1, GPX4 ve bakır, çinko süperoksit dismutazın (Cu/Zn SOD) yukarı regülasyonu ile güçlendirilmiştir. Postbiyotik alan kuzular, sıkı bağlantı proteini ( TJP ), oklüdin ( OCLD ), claudin-1 ( CLDN1 ) ve CLDN4'ün yukarı regülasyonu yoluyla rumen bariyer fonksiyonunun iyileştirdiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, diyet postbiyotiklerin serum ve ruminal sıvı antioksidan aktivitesini arttırdığını, serum lipid peroksidasyonunu, yukarı regüle hepatik antioksidan enzimleri ve ruminal bariyer fonksiyonunu artırdığı göstermiştir (Izuddin vd., 2020).

Bakteriyel lizatlar (BL'ler), çevrede yaygın olarak bulunan Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin kimyasal veya mekanik bozulmasıyla elde edilmektedir (Żółkiewicz, 2020). de Boer vd. (2020), yaptıkları meta-analiz sonucunda bakteriyel lizatların bağışıklık modülasyonu yoluyla solunum yolu enfeksiyonlarının sayısını azalttığı ve çocuklarda hışıltı ataklarının ve astım alevlenmelerinin önlenmesine katkı sağladıklarını belirtmişlerdir. Böylece bakteriyel lizatların astım için umut verici bir tedavi yöntemi olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Plasebo veya kimyasal bir bakteri lizat olan Polivalan Mekanik Bakteriyel Lisat (PMBL<sup>®</sup>) tablet'ini almak üzere 152 alerjik astım sergileyen hastada randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Uygun hastalar 9 aylık çalışma sırasında dört ziyarete tabi tutulmuştur. Hasta başına alevlenmenin olduğu ortalama gün sayısı PMBL<sup>®</sup> Tablet grubunda, plasebo grubuna göre önemli ölçüde daha düşük

olduğu gözlenmiştir (tüm çalışma boyunca  $13.3 \pm 11.2$ 'ye karşılık  $19.8 \pm 15.7$ ,  $P = .009$ ). PMBL® Tablet ile tedavi, ikinci alevlenmeye kadar geçen süreyi %55, üçüncü alevlenmeye kadar geçen süreyi %74 uzattığı tespit edilmiştir. PMBL® Tablet uygulaması, okul çağındaki alerjik astımlı çocuklarda alevlenme oranını önemli ölçüde azaltmak için güvenli ve etkili bir araç olabileceği belirtilmiştir (Emeryk, 2018).

Ahire vd. (2013), yaptıkları çalışmada Folat (B vitamini) üreten *Lactobacillus helveticus* CD6 önemli Süperoksit dismutaz aktivitesi ve antioksidan yetenek (askorbat otoksidasyonunun inhibisyonu ile) gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca metal iyonlarını şelatlama ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ), reaktif oksijen türlerini temizleme, aktiviteyi azaltma ve gerekli probiyotik özellikleri gösterme yeteneğini (yüksek asidik koşullarda (pH 2.0), sentetik mide suyu varlığında ve 24 saat boyunca %0.5 safra konsantrasyonunda canlılığını koruması ile) tespit edilmiştir. *Salmonella typhimurium* (NCIM 2501), *Streptococcus pyogenes* (NCIM 2608) ve *Staphylococcus aureus* (NCIM 5021) gibi enterik patojenlere karşı mukus bağlama ve antimikrobiyal aktivite belirlenmiştir.

## SONUÇ

İnaktif edilmiş probiyotiklerin (paraprobİYotiklerler ve postbiyotikler), canlı probiyotikler gibi sağlık üzerine birçok olumlu etkileri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. İnaktif probiyotiklerin, canlı probiyotiklere göre daha uzun raf ömrünün olması, depolamada soğuk zincire gerek olmaması, depolama ve nakliye kolaylığı ve dolayısıyla daha az gelişmiş bölgelerde potansiyel uygulamalarının olması, savunmasız bireylerde enfeksiyon riskinin olmaması, genetik materyal inaktivasyon adımıyla yok edilmişse bakteriyel virülans veya antibiyotik direncinin olmaması ve antibiyotikler veya anti-fungal ajanlarla birlikte kullanıldığında aktivite kaybı olmaması gibi avantajlarının olması, ilginin inaktif probiyotiklere kaymasına neden olmuştur. Ancak yapılan çalışmalarda inaktivasyon yönteminde belli bir standart olmadığından endüstride uygulamada problemler oluşabilir. Bu nedenle bakteriye en uygun inaktivasyon yöntemi ve inaktivasyon koşulları belirlenmelidir. Probiyotik mikroorganizma çalışmaları hem mikroorganizma hem ürün hem endüstride uygulamaları yönünden halen devam etmektedir. Probiyotik mikroorganizmaların inaktif formları ile ilgili çalışmalar ise daha başlangıç düzeyindedir. Sağlık üzerine özellikle bağışıklık sistemime etkileriyle gündeme gelmesi heyecan vericidir.

## KAYNAKÇA

- Adams, C. A. (2010). The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutrition research reviews*, 23(1), 37-46.
- Adebayo-Tayo, B., & Fashogbon, R. (2020). In vitro antioxidant, antibacterial, in vivo immunomodulatory, antitumor and hematological potential of exopolysaccharide produced by wild type and mutant *Lactobacillus delbureckii* subsp. *bulgaricus*. *Heliyon*, 6(2), e03268.
- Afzaal, M., Khan, A. U., Saeed, F., Ahmed, A., Ahmad, M. H., Maan, A. A., ... & Hussain, S. (2019). Functional exploration of free and encapsulated probiotic bacteria in yogurt and simulated gastrointestinal conditions. *Food Science & Nutrition*, 7(12), 3931-3940.
- Agrawal, R. (2005). Probiotics: an emerging food supplement with health benefits. *Food Biotechnology*, 19(3), 227-246.
- Ahire, J. J., Mokashe, N. U., Patil, H. J., & Chaudhari, B. L. (2013). Antioxidative potential of folate producing probiotic *Lactobacillus helveticus* CD6. *Journal of food science and technology*, 50(1), 26-34.
- Andresen, V., Gschossmann, J., & Layer, P. (2020). Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, 5(7), 658-666.
- Aoki, R., Kamikado, K., Suda, W., Takii, H., Mikami, Y., Suganuma, N., ... & Koga, Y. (2017). A proliferative probiotic *Bifidobacterium* strain in the gut ameliorates progression of metabolic disorders via microbiota modulation and acetate elevation. *Scientific reports*, 7(1), 1-10.
- Ashrafian, F., Keshavarz Azizi Raftar, S., Lari, A., Shahryari, A., Abdollahiyan, S., Moradi, H. R., ... & Siadat, S. D. (2021). Extracellular vesicles and pasteurized cells derived from *Akkermansia muciniphila* protect against high-fat induced obesity in mice. *Microbial Cell Factories*, 20(1), 1-17.
- Balaguer, F., Enrique, M., Llopis, S., Barrena, M., Navarro, V., Álvarez, B., ... & Martorell, P. (2022). Lipoteichoic acid from *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BPL1: a novel postbiotic that reduces fat



- deposition via IGF-1 pathway. *Microbial biotechnology*, 15(3), 805-816.
- Barros, C. P., Guimaraes, J. T., Esmerino, E. A., Duarte, M. C. K., Silva, M. C., Silva, R., ... & Cruz, A. G. (2020). Paraprobiotics and postbiotics: concepts and potential applications in dairy products. *Current Opinion in Food Science*, 32, 1-8.
- Besselink, M. G., van Santvoort, H. C., Buskens, E., Boermeester, M. A., van Goor, H., Timmerman, H. M., ... & Dutch Acute Pancreatitis Study Group. (2008). Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 371(9613), 651-659.
- Bourebaba, Y., Marycz, K., Mularczyk, M., & Bourebaba, L. (2022). Postbiotics as potential new therapeutic agents for metabolic disorders management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, 113138.
- Boylston, T. D., Vinderola, C. G., Ghoddusi, H. B., & Reinheimer, J. A. (2004). Incorporation of bifidobacteria into cheeses: challenges and rewards. *International Dairy Journal*, 14(5), 375-387.
- Burgain, J., Gaiani, C., Linder, M., & Scher, J. (2011). Encapsulation of probiotic living cells: From laboratory scale to industrial applications. *Journal of food engineering*, 104(4), 467-483.
- Caimari, A., del Bas, J. M., Boqué, N., Crescenti, A., Puiggròs, F., Chenoll, E., ... & Arola, L. (2017). Heat-killed *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* CECT 8145 increases lean mass and ameliorates metabolic syndrome in cafeteria-fed obese rats. *Journal of Functional Foods*, 38, 251-263.
- Chiron, C., Tompkins, T. A., & Burguière, P. (2018). Flow cytometry: a versatile technology for specific quantification and viability assessment of micro-organisms in multistrain probiotic products. *Journal of applied microbiology*, 124(2), 572-584.
- Claes, I. J., Segers, M. E., Verhoeven, T. L., Dusselier, M., Sels, B. F., De Keersmaecker, S. C., ... & Lebeer, S. (2012). Lipoteichoic acid is an important microbe-associated molecular pattern of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Microbial Cell Factories*, 11(1), 1-8.
- Cuevas-González, P. F., Liceaga, A. M., & Aguilar-Toalá, J. E. (2020). Postbiotics and paraprobiotics: From concepts to applications. *Food research international*, 136, 109502.
- da Cruz, A. G., Buriti, F. C. A., de Souza, C. H. B., Faria, J. A. F., & Saad, S. M. I. (2009). Probiotic cheese: health benefits, technological and

- stability aspects. *Trends in Food Science & Technology*, 20(8), 344-354.
- Dani, C., Coviello, C., Corsini, I., Arena, F., Antonelli, A., & Rossolini, G. M. (2016). Lactobacillus sepsis and probiotic therapy in newborns: two new cases and literature review. *American Journal of Perinatology Reports*, 6(01), e25-e29
- de Almada, C. N., Almada, C. N., Martinez, R. C., & Sant'Ana, A. S. (2016). Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends in food science & technology*, 58, 96-114.
- de Boer, G. M., Żółkiewicz, J., Strzelec, K. P., Ruszczyński, M., Hendriks, R. W., Braunstahl, G. J., ... & Tramper-Stranders, G. A. (2020). Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*, 29(158).
- De Marco, S., Sichetti, M., Muradyan, D., Piccioni, M., Traina, G., Pagiotti, R., & Pietrella, D. (2018). Probiotic cell-free supernatants exhibited anti-inflammatory and antioxidant activity on human gut epithelial cells and macrophages stimulated with LPS. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.
- Deshpande, G., Athalye-Jape, G., & Patole, S. (2018). Para-probiotics for preterm neonates—The next frontier. *Nutrients*, 10(7), 871.
- Emeryk, A., Bartkowiak-Emeryk, M., Raus, Z., Braido, F., Ferlazzo, G., & Melioli, G. (2018). Mechanical bacterial lysate administration prevents exacerbation in allergic asthmatic children—The EOLIA study. *Pediatric Allergy and Immunology*, 29(4), 394-401.
- Engevik, M. A., Luck, B., Visuthranukul, C., Ihekweazu, F. D., Engevik, A. C., Shi, Z., ... & Versalovic, J. (2021). Human-derived Bifidobacterium dentium modulates the mammalian serotonergic system and gut-brain axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 11(1), 221-248.
- Escamilla, J., Lane, M. A., & Maitin, V. (2012). Cell-free supernatants from probiotic Lactobacillus casei and Lactobacillus rhamnosus GG decrease colon cancer cell invasion in vitro. *Nutrition and cancer*, 64(6), 871-878.
- Forssten, S. D., Sindelar, C. W., & Ouwehand, A. C. (2011). Probiotics from an industrial perspective. *Anaerobe*, 17(6), 410-413.

- Fujiki, T., Hirose, Y., Yamamoto, Y., & Murosaki, S. (2012). Enhanced immunomodulatory activity and stability in simulated digestive juices of *Lactobacillus plantarum* L-137 by heat treatment. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 76(5), 918-922
- Fukuda, S., Toh, H., Taylor, T. D., Ohno, H., & Hattori, M. (2012). Acetate-producing bifidobacteria protect the host from enteropathogenic infection via carbohydrate transporters. *Gut microbes*, 3(5), 449-454.
- Fuller, R. (1992). History and development of probiotics. In *Probiotics* (pp. 1-8). Springer, Dordrecht.
- Gobert, G., Cotillard, A., Fourmestraux, C., Pruvost, L., Miguët, J., & Boyer, M. (2018). Droplet digital PCR improves absolute quantification of viable lactic acid bacteria in faecal samples. *Journal of microbiological methods*, 148, 64-73.
- Grzeškowiak, Ł., Collado, M. C., Beasley, S., & Salminen, S. (2014). Pathogen exclusion properties of canine probiotics are influenced by the growth media and physical treatments simulating industrial processes. *Journal of applied microbiology*, 116(5), 1308-1314.
- Hansen, S. J., Tang, P., Kiefer, A., Galles, K., Wong, C., & Morovic, W. (2020). Droplet digital PCR is an improved alternative method for high-quality enumeration of viable probiotic strains. *Frontiers in Microbiology*, 10, 3025.
- Hara, T., Mihara, T., Ishibashi, M., Kumagai, T., & Joh, T. (2018). Heat-killed *Lactobacillus casei* subsp. *casei* 327 promotes colonic serotonin synthesis in mice. *Journal of Functional Foods*, 47, 585-589.
- Higashikawa, F., Noda, M., Awaya, T., Danshiitsoodol, N., Matoba, Y., Kumagai, T., & Sugiyama, M. (2016). Antiobesity effect of *Pediococcus pentosaceus* LP28 on overweight subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *European journal of clinical nutrition*, 70(5), 582-587
- Homayouni, A., Ansari, F., Azizi, A., Pourjafar, H., & Madadi, M. (2020). Cheese as a potential food carrier to deliver probiotic microorganisms into the human gut: a review. *Current Nutrition & Food Science*, 16(1), 15-28.
- Hotel, A. C. P., & Cordoba, A. (2001). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention*, 5(1), 1-10.
- Hsieh, F. C., Lan, C. C. E., Huang, T. Y., Chen, K. W., Chai, C. Y., Chen, W. T., ... & Wu, C. S. (2016). Heat-killed and live *Lactobacillus reuteri*

- GMNL-263 exhibit similar effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats. *Food & Function*, 7(5), 2374-2388.
- Hu, C. H., Ren, L. Q., Zhou, Y., & Ye, B. C. (2019). Characterization of antimicrobial activity of three *Lactobacillus plantarum* strains isolated from Chinese traditional dairy food. *Food science & nutrition*, 7(6), 1997-2005.
- Ishikawa, H., Kutsukake, E., Fukui, T., Sato, I., Shirai, T., Kurihara, T., ... & Matsumoto, T. (2010). Oral administration of heat-killed *Lactobacillus plantarum* strain b240 protected mice against *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 74(7), 1338-1342.
- Isolauri, E., Sütas, Y., Kankaanpää, P., Arvilommi, H., & Salminen, S. (2001). Probiotics: effects on immunity. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 444s-450s.
- Izuddin, W. I., Humam, A. M., Loh, T. C., Foo, H. L., & Samsudin, A. A. (2020). Dietary postbiotic *Lactobacillus plantarum* improves serum and ruminal antioxidant activity and upregulates hepatic antioxidant enzymes and ruminal barrier function in post-weaning lambs. *Antioxidants*, 9(3), 250.
- Izuddin, W. I., Loh, T. C., Foo, H. L., Samsudin, A. A., & Humam, A. M. (2019). Postbiotic *L. plantarum* RG14 improves ruminal epithelium growth, immune status and upregulates the intestinal barrier function in post-weaning lambs. *Scientific reports*, 9(1), 1-10.
- Jeon, B., Kim, H. R., Kim, H., & Chung, D. K. (2016). In vitro and in vivo downregulation of C3 by lipoteichoic acid isolated from *Lactobacillus plantarum* K8 suppressed cytokine-mediated complement system activation. *FEMS microbiology letters*, 363(14).
- Kamilya, D., Baruah, A., Sangma, T., Chowdhury, S., & Pal, P. (2015). Inactivated probiotic bacteria stimulate cellular immune responses of catla, *Catla catla* (Hamilton) in vitro. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 7(2), 101-106.
- Kasahara, K., Krautkramer, K. A., Org, E., Romano, K. A., Kerby, R. L., Vivas, E. I., ... & Rey, F. E. (2018). Interactions between *Roseburia intestinalis* and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nature microbiology*, 3(12), 1461-1471.
- Kawase, M., He, F., Kubota, A., Yoda, K., Miyazawa, K., & Hiramatsu, M. (2012). Heat-killed *Lactobacillus gasser* TMC0356 protects mice

- against influenza virus infection by stimulating gut and respiratory immune responses. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 64(2), 280-288.
- Khodaii, Z., Ghaderian, S. M. H., & Natanzi, M. M. (2017). Probiotic bacteria and their supernatants protect enterocyte cell lines from enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) invasion. *International journal of molecular and cellular medicine*, 6(3), 183.
- Kothari, D., Patel, S., & Kim, S. K. (2019). Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 537-547.
- Kramer, M., Obermajer, N., Bogovič Matijašić, B., Rogelj, I., & Kmetec, V. (2009). Quantification of live and dead probiotic bacteria in lyophilised product by real-time PCR and by flow cytometry. *Applied microbiology and biotechnology*, 84(6), 1137-1147.
- Li, N., Russell, W. M., Douglas-Escobar, M., Hauser, N., Lopez, M., & Neu, J. (2009). Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG: effects on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines/chemokines in gastrostomy-fed infant rats. *Pediatric Research*, 66(2), 203-207.
- Lopez, M., Li, N., Kataria, J., Russell, M., & Neu, J. (2008). Live and ultraviolet-inactivated *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease flagellin-induced interleukin-8 production in Caco-2 cells. *The Journal of nutrition*, 138(11), 2264-2268.
- Meira, Q. G. S., Magnani, M., de Medeiros Júnior, F. C., do Egito, R. D. C. R., Madruga, M. S., Gullón, B., ... & de Souza, E. L. (2015). Effects of added *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* probiotics on the quality characteristics of goat ricotta and their survival under simulated gastrointestinal conditions. *Food Research International*, 76, 828-838.
- Nataraj, B. H., Ali, S. A., Behare, P. V., & Yadav, H. (2020). Postbiotics-parabiotics: The new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microbial cell factories*, 19(1), 1-22.
- Nguyen, N., Nguyen, H. V., Nguyen, P. T., Tran, V. T., Nguyen, H. N., Nguyen, T. M. N., ... & Nguyen, T. H. (2020). Some Key Factors Affecting Consumers' Intentions to Purchase Functional Foods: A Case Study of Functional Yogurts in Vietnam. *Foods*, 9(1), 24.
- Nishida, K., Sawada, D., Kawai, T., Kuwano, Y., Fujiwara, S., & Rokutan, K. (2017). Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP 2305 ameliorates

- stress-related symptoms and sleep quality. *Journal of Applied Microbiology*, 123(6), 1561-1570.
- Ou, C. C., Lin, S. L., Tsai, J. J., & Lin, M. Y. (2011). Heat-killed lactic acid bacteria enhance immunomodulatory potential by skewing the immune response toward Th1 polarization. *Journal of food science*, 76(5), M260-M267.
- Ouwehand, A. C., Tölkö, S., Kulmala, J., Salminen, S., & Salminen, E. (2000). Adhesion of inactivated probiotic strains to intestinal mucus. *Letters in Applied Microbiology*, 31(1), 82-86.
- Plummer, E. L., Bulach, D. M., Murray, G. L., Jacobs, S. E., Tabrizi, S. N., & Garland, S. M. (2018). Gut microbiota of preterm infants supplemented with probiotics: sub-study of the ProPremis trial. *BMC microbiology*, 18(1), 1-8.
- Ricciardi, A., Blaiotta, G., Di Cerbo, A., Succi, M., & Aponte, M. (2014). Behaviour of lactic acid bacteria populations in Pecorino di Carmasciano cheese samples submitted to environmental conditions prevailing in the gastrointestinal tract: evaluation by means of a polyphasic approach. *International journal of food microbiology*, 179, 64-71.
- Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M., ... & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(9), 649-667.
- Sánchez, B., Delgado, S., Blanco-Míguez, A., Lourenço, A., Gueimonde, M., & Margolles, A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular nutrition & food research*, 61(1), 1600240.
- Sang, L. X., Chang, B., Dai, C., Gao, N., Liu, W. X., & Jiang, M. (2013). Heat-killed VSL# 3 ameliorates dextran sulfate sodium (DSS)-induced acute experimental colitis in rats. *International journal of molecular sciences*, 15(1), 15-28.
- Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Burnet, P. W. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends in neurosciences*, 39(11), 763-781.
- Sawada, D., Sugawara, T., Ishida, Y., Aihara, K., Aoki, Y., Takehara, I., ... & Fujiwara, S. (2016). Effect of continuous ingestion of a beverage prepared with *Lactobacillus gasseri* CP2305 inactivated by heat

- treatment on the regulation of intestinal function. *Food Research International*, 79, 33-39.
- Shah, N. P. (2007). Functional cultures and health benefits. *International dairy journal*, 17(11), 1262-1277.
- Shida, K., Kiyoshima-Shibata, J., Kaji, R., Nagaoka, M., & Nanno, M. (2009). Peptidoglycan from lactobacilli inhibits interleukin-12 production by macrophages induced by *Lactobacillus casei* through Toll-like receptor 2-dependent and independent mechanisms. *Immunology*, 128(1pt2), e858-e869.
- Singh, T. P., Kaur, G., Kapila, S., & Malik, R. K. (2017). Antagonistic activity of *Lactobacillus reuteri* strains on the adhesion characteristics of selected pathogens. *Frontiers in microbiology*, 8, 486.
- Sugahara, H., Yao, R., Odamaki, T., & Xiao, J. Z. (2017). Differences between live and heat-killed bifidobacteria in the regulation of immune function and the intestinal environment. *Beneficial microbes*, 8(3), 463-472.
- Talwalkar, A., & Kailasapathy, K. (2004). A review of oxygen toxicity in probiotic yogurts: influence on the survival of probiotic bacteria and protective techniques. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 3(3), 117-124.
- Taverniti, V., & Guglielmetti, S. (2011). The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes & nutrition*, 6(3), 261-274.
- Tejero-Sariñena, S., Barlow, J., Costabile, A., Gibson, G. R., & Rowland, I. (2012). In vitro evaluation of the antimicrobial activity of a range of probiotics against pathogens: evidence for the effects of organic acids. *Anaerobe*, 18(5), 530-538.
- Tharmaraj, N., & Shah, N. P. (2004). Survival of *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium animalis* and *Propionibacterium* in cheese-based dips and the suitability of dips as effective carriers of probiotic bacteria. *International dairy journal*, 14(12), 1055-1066.
- Tomusiak-Plebanek, A., Heczko, P., Skowron, B., Baranowska, A., Okoń, K., Thor, P. J., & Strus, M. (2018). Lactobacilli with superoxide dismutase-like or catalase activity are more effective in alleviating inflammation in an inflammatory bowel disease mouse model. *Drug design, development and therapy*, 12, 3221.

- Wang, K., Niu, M., Song, D., Song, X., Zhao, J., Wu, Y., ... & Niu, G. (2020b). Preparation, partial characterization and biological activity of exopolysaccharides produced from *Lactobacillus fermentum* S1. *Journal of bioscience and bioengineering*, 129(2), 206-214.
- Wang, S., Ahmadi, S., Nagpal, R., Jain, S., Mishra, S. P., Kavanagh, K., ... & Yadav, H. (2020a). Lipoteichoic acid from the cell wall of a heat killed *Lactobacillus paracasei* D3-5 ameliorates aging-related leaky gut, inflammation and improves physical and cognitive functions: from *C. elegans* to mice. *Geroscience*, 42(1), 333-352.
- Wang, S., Han, X., Zhang, L., Zhang, Y., Li, H., & Jiao, Y. (2018). Whole peptidoglycan extracts from the *Lactobacillus paracasei* subsp. *Paracasei* M5 strain exert anticancer activity in vitro. *BioMed Research International*, 2018.
- Wang, X., Zhang, P., & Zhang, X. (2021). Probiotics Regulate Gut Microbiota: An Effective Method to Improve Immunity. *Molecules*, 26(19), 6076.
- Warda, A. K., Rea, K., Fitzgerald, P., Hueston, C., Gonzalez-Tortuero, E., Dinan, T. G., & Hill, C. (2019). Heat-killed lactobacilli alter both microbiota composition and behaviour. *Behavioural Brain Research*, 362, 213-223.
- Wu, Z., Pan, D. D., Guo, Y., & Zeng, X. (2013). Structure and anti-inflammatory capacity of peptidoglycan from *Lactobacillus acidophilus* in RAW-264.7 cells. *Carbohydrate polymers*, 96(2), 466-473.
- Xu, R., Aruhan, Xiu, L., Sheng, S., Liang, Y., Zhang, H., ... & Wang, X. (2019). Exopolysaccharides from *Lactobacillus buchneri* TCP016 attenuate LPS-and d-GalN-induced liver injury by modulating the gut microbiota. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(42), 11627-11637.
- Yelin, I., Flett, K. B., Merakou, C., Mehrotra, P., Stam, J., Snesrud, E., ... & Priebe, G. P. (2019). Genomic and epidemiological evidence of bacterial transmission from probiotic capsule to blood in ICU patients. *Nature medicine*, 25(11), 1728-1732.
- Yıkımsı, S. (2016). New approaches in non-thermal processes in the food industry. *International Journal of Nutrition and Food Sciences*, 5(5), 344-51.
- Żółkiewicz, J., Marzec, A., Ruszczyński, M., & Feleszko, W. (2020). Postbiotics—a step beyond pre-and probiotics. *Nutrients*, 12(8), 2189.



Zorzela, L., Ardestani, S. K., McFarland, L. V., & Vohra, S. (2017). Is there a role for modified probiotics as beneficial microbes: a systematic review of the literature. *Beneficial Microbes*, 8(5), 739-754.

## **BÖLÜM 10**

### **DOĞAL AFETLERİN KADINLARIN SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Nur YILMAZ <sup>1</sup>,  
Dr. Öğr. Üyesi Sümeyye ALTIPARMAK <sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Elazığ, Türkiye.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0489-7639>. anucar@firat.edu.tr, 0545 323 91 33

<sup>2</sup> İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Malatya, Türkiye.  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4759-1210>  
sumeyye.kandemir@inonu.edu.tr, 0505 469 93 27



## GİRİŞ

Doğal afetler, büyük can ve mal kayıplarına yol açabilecek, tahmin edilemeyen kapsam ve etkileri olan, öngörülemeyen deprem, heyelan, sel, dolu, hortum, çığ, fırtına, göktaşı düşmesi, kuraklık gibi doğa olaylarıdır (Karabulut ve Bekler,2019; Yorulmaz ve Karadeniz, 2021). Şüphesiz insanoğlunun tarih boyunca karşı karşıya kaldığı en büyük sorunlardan biridir (Ekinci ve ark., 2020). Dünya genelinde afetlerin hem şiddetinin hem de sıklığının arttığı görülmektedir. Özellikle ülkelerin belirli kesimlerinde daha yıkıcı etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (Çakmak ve ark.,2018).

Her yıl dünya çapında milyonlarca insan doğal afetlerden etkilenmekte ve bunlardan çeşitli şekillerde maruz kalmaktadır. Bu durum ülkeden ülkeye veya bölgeden bölgeye değişiklik gösterse de, afetlerde genellikle kadınların sağlık durumu bozulmaktadır. Doğal afetler, kadınları sosyal, fiziksel, davranışsal ve ruhsal yönden etkileyebilen karmaşık olaylar olarakta bilinir. Afetlerin sağlığa zararlı etkileri üzerine yapılan çok sayıdaki çalışmanın çoğu, kadınların doğal afetlerden erkeklerden daha fazla etkilendiğini ortaya koymuştur. Ayrıca kadınların doğal afetlerin etkilerine karşı daha savunmasız olduğunda göstermektedir (Riyad Fatema et al.,2019; Ginige et al., 2009; Alam et al.,2014; Azad et al., 2013).

Günümüzde 7 milyara yaklaşan dünya nüfusunun yarısını kadınlar oluşturmaktadır. Kadın sağlığı kavramı, anne-çocuk sağlığını içeren dar kapsamından cinsel sağlık ve üreme sağlığını da içine alan, fiziksel, psikolojik, sosyal, entelektüel, duygusal ve spiritüel boyutlar açısından sağlıklı olarak yaşam boyu yaklaşım üzerine kurulu bir kavrama dönüşmüştür. Sürdürülebilir kalkınma hedefleri, sayesinde kadınların yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmiş olsa da, dünya hala bu hedeflerin oldukça gerisindedir (Örüklü ve Çakmak, 2021).

Literatürde doğal afetlerin kadınlar üzerindeki etkisini geniş bir perspektifle ele alan az sayıda çalışma dikkat çekicidir. Doğal afetler nedeniyle her zaman risk altında olan ülkemizde, doğal afetlerin kadın sağlığı üzerindeki etkileri konusunda farkındalık yaratmak önemlidir. Bu derlemenin amacı, doğal afetlerin kadın sağlığı üzerindeki etkilerine dikkat çekmek, strateji önerileri sunmak ve bu stratejilere dayalı olarak kadın sağlığının korunması ve geliştirilmesinde sağlık profesyonellerinin rol ve sorumluluklarına ilişkin önerilerde bulunmaktır.

## DOĞAL AFETLER VE ETKİLERİ

Doğal afetler, etkilediği toplumların sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel faaliyetlerini ciddi şekilde durduran veya bozan, fiziksel yaralanma, sakatlık, can ve mal kaybına neden olan doğal olaylar sonucunda oluşan afetlerdir (Karabulut ve Bekler,2019). Dünyanın her yerinde kadınları, insanları, aileleri ve toplumları önemli bir şekilde etkileyen afetler, yaşam kalitesini etkilediği gibi yaşamı direkt tehdit eden olaylar olarak ifade edilmektedir. Ani sel ve su baskınları, depremler, yağmur, toz, rüzgar, kum, don olayları, çığlar, kar ve kış fırtınaları, hortumlar, fırtınalar, heyelanlar, zemin çökmesi, çamur akıntısı, kaya düşmesi, buzlanma, tsunami, orman yangınları, sis ve düşük görüş mesafesi, kuraklık, sıcak ve soğuk hava dalgaları, deniz ve göl su seviye değişimleri, çölleşme, yıldırımlar, çekirge istilaları, tarımsal zararlılar, salgın hastalıklar gibi olaylar doğal afetlere örnek olarak sayılabilir.

Ani sel ve su baskınları, küresel olarak en yaygın görülen afet türüdür. 2000-2019 yılları arasında Dünya çapında 3254 (%44) sel, 552 (%8) deprem, 2043 (%28) fırtına, 376 (%5) heyelan, 338 (%5) kuraklık ve 432 (%6) ekstrem sıcaklık olayı yaşanmıştır. Can kayıplarının büyüklüğü; afetin türü, süresi, konumu, zarar görenlerin boyutu ve savunmasızlığı olmak üzere pek çok faktörden etkilenmektedir. 2000 ve 2019 yılları arasında Dünyada yaklaşık 4 milyar insan afetlerden etkilenmiştir ve 1.2 milyondan fazla insan hayatını kaybetmiştir (TATD Afet Komisyonu, 2022). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, yüksek gelirli ülkelerin aksine, düşük gelirli ülkelerde afetlerden kaynaklanan ölüm oranlarının dört kat daha yüksek olduğunu bildirmektedir. Afet yönetimi ve doğa kaynaklı afet istatistiklerine göre, Türkiye'de doğal afetler nedeniyle yaşanan can kayıplarının %60'ını depremler oluşturmaktadır (AFAD, 2020).

Afetler, insanların yaşamını çok yönlü etkileyen kompleks olaylardır. Etkilerini tam olarak karakterize etmek oldukça güçtür. Çünkü herhangi bir afet ikincil bir afeti tetikleyebildiği gibi çok yönlü insan yaşamını da etkileyebilmektedir. Doğal afetlerin; genel olarak incelediğimizde fiziksel, sosyal, davranışsal ve psikolojik etkileri bulunmaktadır.

**Fiziksel etkiler**, doğal afetlerin yarattığı travma etkileriyle ilişkili yaygın bir tepkidir. Afetzedeler sağlıklı gruplarla karşılaştırıldığında; psikolojik rahatsızlıklar, kas-iskelet sistemi sorunları, ekstremiteler rahatsızlıklarının ve solunum sorunları gelişmesi açısından risk altında oldukları saptanmıştır (Karabulut ve Bekler, 2019).

*Sosyal etkiler* açısından baktığımız zaman doğal afetlerden sonra toplumsal düzenin bozulması, ekonomik ve güvenlik endişeler göçlere yol açmaktadır. Bu göçler, isteğe bağlı ya da zorunlu olarak gerçekleşir (Karabulut ve Bekler, 2019). Doğal afetlerin bireyler üzerindeki birincil sosyo-ekonomik etkisi, göç etme eğilimleridir. İnsanlar, yaşadıkları yerleri terk etmek zorunda kalarak, yeni yaşam alanlarında dil, kültür, din gibi nedenlerden dolayı uyum sorunları yaşayabilmektedir. Tüm bu zorluklar psikolojik sorunlara da yol açabilmektedir(Kaşan 2015).

*Davranışsal etkiler*, Doğal afetlere tepki olarak bireylerin sergilediği davranışsal değişikliklerdir. Her insan doğal afetin ardından herkesle aynı davranışsal tepkileri göstermeyebilir. Doğal afetin ardından ilk haftalarda, Yaşam koşullarının ve çevresel istikrarın bozulması uyku bozukluklarına yol açabilir (Karabulut ve Bekler, 2019).

*Psikolojik etkileri* ise yaşanan doğal afetlerde maddi ve manevi kayıplar sonucunda kısa ya da uzun vadede karşımıza çıkmaktadır. Ancak bir doğal afet sonrasında herkesin aynı psikolojik sorunları yaşadığını düşünmek yanlış olur. Yapılan çalışmalarda doğal afetlerden sonra bireylerde en sık görülen psikolojik etkilerin, Travma Sonrası Stres Bozukluğu, genel anksiyete, depresyon ve patolojik yas olduğu saptanmıştır.

## DOĞAL AFETLERDEN ETKİLENEN GRUPLAR

Deprem, sel, toprak kayması, fırtına, kasırga, tsunami, yangın, kuraklık, savaş, küresel iklim değişikliği ve benzeri doğal afetlerden etkilenen insanlar tahmin edemeyeceğimiz kadar çok daha büyük bir grubu oluşturmaktadır. Yaşanan her afetin ardında dört farklı afet mağduru grup tanımlanmıştır. Birincil mağdurlar, afet bölgesinde yaşayan ve afetin etkilerine doğrudan maruz kalan kişileri ifade eder. İkincil mağdurlar, doğrudan afetten etkilenen birincil mağdurlar ile ailevi veya kişisel bir bağı bulunan bireylerin oluşturduğu gruptur. Üçüncül mağdurlar, fetzedelere hizmet ve yardım sağlamak için afet bölgesine giden kişileri kapsar. Dördüncül mağdurlar ise afetlerin etkilerini ve afetzedeleri kitle iletişim araçları ile medya aracılığıyla takip eden bireyleri içermektedir.

Topluma sağlık hizmeti sunumu planlanırken, risk altındaki bazı gruplar çeşitli risklere daha açık oldukları için öncelikle birinci basamak sağlık hizmetlerinden yararlanmalıdır. Bu grupların sağlık bakımlarına daha fazla zaman, kaynak ve personel ayrılmalıdır. Özellikle doğal afetlerde bu gruplar gözden kaçırılmaktadır. Afet sonrası verilen hizmetler ve rutin sağlık hizmetlerinin devamlılığı sağlanırken; gebe ve emziren kadınlar, bebek

ve çocuklar, kronik hastalığı olanlar, yaşlılar, engelliler ve akut hastalık geçirenler asla unutulmaması gerekir.

### **DOĞAL AFETLERİN SAĞLIK ÜZERİNDE ETKİLERİ**

Doğal afetlerin türüne bağlı olarak ekonomik kayıplar, evlerin, yolların, tarım arazilerinin hasar görmesi, hayvanların ve mahsullerin kaybı gibi çok yönlü etkileri arasında, afetzedelerin sağlık açıkları da ciddi ve kalıcıdır. Unutulmamalıdır ki her doğal afetin kendine göre sağlık riskleri vardır. Afet planlama ve yönetiminde en önemli sektör sağlık sektörüdür.

Afetler nedeniyle toplumlar, can ve mal kayıplarının yanı sıra pek çok sağlık problemleriyle de karşılaşmaktadır. Doğal afetler yaralanma, sakatlık, kaybolma, ebeveynlerin kaybı veya aile üyelerinden ayrılma, yerinden olma ve temiz su ve gıdaya erişim eksikliği nedeniyle yetersiz beslenme ile sonuçlanabilir. Sağlık hizmeti taleplerinin artması ve mevcut hizmetlerinin yetersizliği bu süreçleri zorlaştırmaktadır. Ayrıca temel gıda kaynaklarının temin edilememesi ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Doğal afetlerde, çadır kent koşullarında beslenmeye geçilmesinden dolayı bazı sağlık sorunları ile sık olarak karşılaşmaktadır. Protein ve enerji yetersizliği, anemi, diyare, vitamin eksiklikleri, yeme davranış bozuklukları ve kronik hastalıklar (diyabetik koma, gastrointestinal kanama) gibi beslenme sorunları görülebilir.

Doğal afetlerden etkilenen bölgelerde enfeksiyon hastalıklarında artış gözlenmekte ve insanlar bulaşıcı hastalıklara karşı daha savunmasız hale gelmektedirler. Kirlenmiş su ve gıda kaynakları, bozulan altyapı, değişen çevre koşulları, zayıf katı ve sıvı atık kontrolü, sanitasyon hizmetlerinin kesintiye uğraması, durması veya sağlık hizmetlerine erişimin kısıtlanması, temiz su ve gıda kaynaklarına erişim güçlüğü, afetlerde ortaya çıkabilecek bulaşıcı hastalıklara ve korunma yollarına dair bilgi eksiklikleri, kötü kişisel hijyenin koşulları, kalabalık yaşam alanlarında dört haftadan daha fazla yaşamak zorunda kalma, gecikmiş defin işlemleri, cesetlerin kamplara yakın yerlerde ve sağlıksız koşullarda saklanması, Sokak hayvanları ve kötü vektör kontrolü gibi pek çok faktör, doğal afet sonrasında hem bulaşıcı hastalık görülme hızını hem de bu hastalıkların yayılma riskini arttırmaktadır (Pascapurnama et al. 2018; Ekşi 2016). Doğal afetlerden sonraki ölümlerin çoğunluğu bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanmaktadır (Gözübüyük et al., 2015). Büyük kamplarda, toplu yaşama ve çevre koşullarının bozulmasına bağlı olarak kolera, tifo ve dizanteri gibi enterik hastalıklar veya difteri, kızamık, tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıkların görülme olasılığı artmaktadır.

Doğal afetlerin travmatik etkilerinden dolayı çeşitli psikolojik sorunlar ortaya çıkabilmektedir. İnsanlar doğal afetlerle karşılaştıklarında korku, panik, çaresizlik, yalnızlık, öfke ve suçluluk gibi ruhsal bozukluklar yaşayabilirler. Bu ruhsal bozuklukların en yaygın olanları travma sonrası stres bozukluğu, anksiyete, depresyon ve anormal yas tepkileridir. En sık görülen semptom uyku bozukluğudur.

## **YAŞ GRUPLARINA GÖRE DOĞAL AFETLERDEN ETKİLENME**

Dünya çapında birçok insan afetlere karşı son derece savunmasızdır. Farklı yaşlardaki bireyler, bir afet sonrasında farklı duygusal, bilişsel ve sosyal tepkiler gösterebilirler.

### **Bebeklik Dönemi (0-3 yaş)**

0-3 yaş bebek ve çocuklarda, kolay şaşırma ve endişeli görünme hali, konuşmada gerileme, ebeveynden ayrılmama isteği, çevreyle ilişkilerde bozulma ve ürkeklik hali, altını ıslatma, uyku bozuklukları ve kâbuslar, kontrol altına alınamayan saldırganlık hali, güvensizlik hali, ağlama krizleri, olay anıyla ilgili tekrarlayan oyunlar oynama gibi sorunlar görülebilir (Yorulmaz ve Karadeniz, 2021). Bu süreçte, bebek ve çocuklarla yumuşak bir ses tonuyla konuşulmalı ve iletişim kurulmalıdır. Sırtını okşama veya dokunma, ovalama, sarılma, kucağına alma gibi davranışlar bebek ve çocuklarda sakinleşmelerine yardımcı olabilir ve huzursuzluk yaşamalarını engelleyebilir. Bebek ve çocuklar, ebeveynlerle uyumasına izin verilmeli ve onlarla oyun oynaması desteklenmelidir. Özellikle ebeveynlere, bebek ve çocuklara yaklaşım, iletişim, bu süreçte neler yapılması gerektiği gibi konularında eğitim verilerek doğal afetlerin olumsuz etkileri en aza indirilmelidir. Doğal afetlerden sonra özellikle bebeklerin düzenli ve sık emzirilmesi; hipoglisemi ve ciddi yetersiz beslenmenin neden olduğu fizyolojik sarılığı önlemenin etkili bir yoludur. Ayrıca emziren kadınlarında sıvı ve besin alımı desteklenmelidir.

### **Oyun Dönemi (4-6 yaş)**

Bu dönemdeki çocuklar doğal afetleri yaşamış ya da kitlesel iletişim araçlarıyla sadece yaşananlara tanık olmuş olabilirler. Doğal afetler her koşulda çocuklarda tepkisel davranış değişikliklerine neden olabilir (Limoncu ve Atmaca 2018; Yorulmaz ve Karadeniz, 2021). Doğal afetlerden sonra 4-6 yaş arası çocuklarda ebeveyne aşırı düşkünlük, altını ıslatma, uyku bozuklukları ve kâbuslar, parmak emme, panik ve korku hali, hayvanlardan



korkma/kaçınma hali, kaçınma davranışları, kekemelik, afetler ilgili sürekli soru sorma ya da bunları hatırlatan oyunlar oynama gibi problemler görülebilir (Yorulmaz ve Karadeniz, 2021). Bu süreçte çocuğu rahatlatmalı, endişeleri azaltılmalı ve güven verecek şekilde yumuşak bir ses tonuyla iletişim kurulmalıdır. Çocuğa yaşadığı ya da gördüğü doğal afet konusunda bilgi verilmedir. Özellikle bebeklere/çocuklara bakan ebeveynlere, bebeklere/çocuklara nasıl davranılacağı, iletişim kurulacağı ve bu süre zarfında ne yapılacağı konusunda eğitim verilerek bir afetin olumsuz etkisi en aza indirilmelidir. Kreş, bakımevi, çadırkent gibi alanlarda güvenli ve koruyucu ortamlar oluşturularak çocuğa, varsa ebeveynlere psikososyal destek sağlanmalıdır (Girardi et al., 2020).

### **Okul Dönemi (7-12 yaş)**

Okul dönemindeki çocuklar çevrelerinde olup bitenlerin farkına varır ve olayları gerçekçi bir bakış açısıyla değerlendirebilirler. Bu çocukların davranışları okul öncesi çağa dönebilir ya da gerileyebilir. Agresif davranışlar, konuşma, konsantrasyon, uyku sorunları ve kabus görme, doğa olaylarından korkma, yetişkinlere/ebeveynlere karşı güven kaybı vb. sorunlar görülebilir. Okula gitmeyi reddetme, akademik performansın düşmesi, akran ilişkilerinin bozulması gibi sorunlar da zaman zaman görülebilir (Karabulut ve Bekler,2019; Yorulmaz ve Karadeniz, 2021). Bu süre zarfında çocuklara sakin ve saygılı şekilde yaklaşılmalıdır. Merak uyandıran soruları cevaplanmalı, yanlış bilgi/anlaşımlar düzeltilmeli, çocuklara duygularını ifade etmeleri için fırsatlar verilmeli, afet sonrasında görülebilecek etkiler konusunda çocuklar bilinçlendirilmeli, akranlarıyla oyun oynamaları teşvik edilmelidir. Gün içinde basit ve yapılandırılmış görevler verilerek sorumluluk almaları sağlanmalı, sosyal ve fiziksel etkinlikler hakkında bilgi verilerek katılımları teşvik edilmelidir. Olumlu davranış, bir afet sonrasında agresif davranışın yanlışlığını açıklayan uygun bir dille desteklenmeli ve ödüllendirilmelidir (Zara, 2011). Afetlerden etkilenen çocukların zihinsel ve duygusal gelişimini desteklemek için sembolik oyunlardan yararlanılmalıdır. Koruyucu ve kültürel güvenlik bölgeleri oluşturularak psikososyal destek imkanı sunulmalıdır (Field et al., 2017; Girardi et al., 2020).

### **Ergenlik Dönemi (13-18 yaş):**

Ergenlik döneminde; günlük aktivitelere ilgi kaybı, uyku ve yeme bozuklukları, karanlıktan korkma, duygusal küntlük, agresif davranışlar, yalnız kalma isteği, okula gitmek istememe, gelecek endişesi ve olumsuz düşünceler, çevreden uzaklaşma, madde kullanımı, post-travmatik stres

bozukluğu, suça yönelme vb. sorunlar görülebilir (Karabulut ve Bekler,2019; Yorulmaz ve Karadeniz, 2021; Limoncu ve Atmaca 2018). Bu süreçte ergenlere hoşgörü ve saygıyla yaklaşılmalı, duygularını aile ve arkadaşlarıyla paylaşmalarına fırsat verilmeli, duygularını ifade etmeleri ve akranlarıyla vakit geçirmeleri teşvik edilmelidir. Sportif ve sosyal faaliyetler hakkında bilgilendirme yapılmalı ve katılım teşvik edilmelidir. Gün içinde sorumluluk almaları için küçük görevler verilmelidir.

### **Yetişkinler ve Yaşlılar**

Afet sonrası yetişkinler ve yaşlılarda; madde kullanımı, uyku ve yeme bozuklukları, anksiyete, depresyon, içe kapanma, travma sonrası stres bozukluğu, saldırgan ve agresif davranışlar, sosyal ilişkilerde bozulma, dikkat dağınıklığı, huzursuzluk, korku, kararsızlık hali, endişe, saygı ve güven duygusunda azalma vb. sorunlarla karşılaşabilmektedir. Bu süreçte bireylere destek olunmalı, güven verecek şekilde yumuşak bir ses tonuyla iletişim kurulmalı, empati kurarak bireyin duygularını ifade etmesine destek olunmalı, bireyin sorularına doğru bilgilerle cevap verilmelidir. Bu bireylerin yaşadıkları kayıp hakkında konuşmaları ve duygularını ifade etmeleri için fırsatlar sağlanmalı ve desteklenmelidir. Bu süreçte çeşitli sosyal aktivitelere katılım sağlanmalı, sosyal çevresiyle zaman geçirmesi desteklenmeli, grup terapisine katılım desteklenmeli, stres yönetimi konusunda bilgilendirme yapılmalı, psikoterapi alabilecekleri hakkında danışmanlık yapılmalı ve fiziksel ihtiyaçlarını karşılamaya yardımcı olabilecek birey veya hizmetler hakkında bilgi verilmelidir. Yetişkinler ve yaşlılar için dengeli ve düzenli beslenme sağlanmalı ve sürdürülmelidir. Ayrıca bağımlılık yapan maddelerin kullanımı da engellenmelidir.

### **DOĞAL AFETLERİN KADINLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Doğal afetlere karşı savunmasızlık durumu cinsiyete göre karşılaştırıldığında, afetlerin hem doğrudan hem de dolaylı etkileri açısından kadınların erkeklere göre daha dezavantajlı olduğu bilinmektedir. Bu dezavantajın başlıca nedenleri ise, toplumsal eşitsizliği nedeniyle, fiziksel özellikleri kadınların erkekler kadar geliştirememeleri, erkeklere kıyasla kaynaklara erişim imkanlarının daha sınırlı olması, iş imkanlarının olmaması, çocuk, yaşlı ve engelli bireylere bakım görevlerinin olması ve aile içi şiddetin, tacizin ve insan kaçakçılığının mağdurları olmaları gibi pek çok faktör vardır (Riyad Fatema et al., 2019).

Pek çok çalışma, doğal afetlerin kadınların fiziksel ve psikolojik sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğunu bildirmiştir (Riyad Fatema et al.,

2019; Azad et al., 2013; Sohrabizadeh et al., 2016). Yapılan çalışmalarda, kadınların fiziksel sağlık savunmasızlıklarının, abortus, ölü doğum, erken doğum, perianal döküntüler ve idrar yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere üreme sonuçlarını etkileyebileceği, cinsel şiddet ve istismara maruz kalabileceği, erkeklere kıyasla daha yüksek ölüm oranlarına ve daha yüksek yetersiz beslenme oranlarına yol açabileceği saptanmıştır. (Zhang et al., 2011). Çin'de Wenchuan depreminden sonra kadınlar arasında yüksek prevalanslı pelvik kırıklar ve inflamasyon rapor edilmiştir (Cao and Kamel, 2011). Benzer şekilde, ortaokuldaki kız öğrenciler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, travma sonrası stres bozukluğu, fobik kaygı ve uyku bozukluklarının daha yüksek rapor edildiği belirtilmiştir (Liu et al., 2010).

Doğal afetlerden sonra kadınların psikolojik sağlığına odaklanan çalışmaların çoğu, kadın olmanın yetişkinler, ergenler ve gebe kadınlar arasında TSSB ve depresif belirtiler geliştirmede en önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ayrıca annelerin psikolojik sağlıkları diğer kadınlara göre daha kötü olduğu da belirtilmektedir (Riyad Fatema et al., 2019).

Literatürde, doğal afetlerin genellikle yoksul insanları etkilediği ve ölümlerin çoğunlukla düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana geldiği ve afet sırasında kadın ve çocukların ölüm oranlarının erkeklerden 14 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (Riyad Fatema et al., 2019). Dünyanın her yerinde kadınların bir doğal afetten sonra aile içi şiddete ve cinsel istismara/tacizine daha yatkın olduğu saptanmıştır. Ayrıca doğal afetler kadınlarda; üreme ve doğuma yönelik erken doğum, abortus, çeşitli doğum komplikasyonları ve infertilite gibi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Üreme sağlığı ve beslenme sorunları, kadınlarda yorgunluğa ve hastalanmalarına neden olur. Kadınların doğurganlık fonksiyonları, doğal afetlere karşı savunmasızlıklarını artırmaktadır. Gebe veya emziren ya da küçük bebekleri olan kadınların kaçma konusunda daha az fiziksel yeteneği olmaktadır.

## **DOĞAL AFETLERİN KADINLARIN SAĞLIĞININ KORUNMASINDA SAĞLIK PROFESYONELLERİNİN ROLÜ**

Dünyanın birçok ülkesinde sağlık profesyonelleri; meydana gelebilecek afetlere karşı hazırlıklı olmak ve afet sırasında ve sonrasında gerekli bilgi ve beceriyi kazanmakla sorumlu tutulmaktadır. Afet öncesi, afet sırasında ve afet sonrasında sağlık profesyonellerinin aktif rolleri bulunmaktadır. Bu rollerini yerine getirirken bakım süreci içerisinde yer alan tanımlama, planlama, uygulama ve değerlendirme basamaklarını kullanarak

afetin her evresinde yer alırlar. Kritik ve eleştirel düşünmenin yanında teknik beceri ve iletişim gibi temel yeteneklere sahip olan hemşireler, bireyin oluşan veya oluşabilecek sağlık sorununun tespit edilmesi ve bakım ihtiyacının saptanması gibi bir dizi mesleki müdahaleler ile sorumluluk altındadır. Afet öncesi eğitim ve tatbikatlara gereken önem verilmeli, mümkün olduğu kadar çok sayıda sağlık profesyonellerinin katılımı sağlanmalıdır. Sağlık profesyonelleri, ilk yardım ve afet tıbbi konusunda eğitim alırken, kurtarma sırasında müdahale, triyaj, halk sağlığı hizmetleri gibi konuları detaylı bir şekilde anlamalı, görevlerini yürütürken karşılaşılabileceği psikolojik, etik, deontolojik sorunlarla başa çıkabilecek düzeye gelmelidir.

Afetlere müdahale eden sağlık ekiplerinde kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının ve ebelerin yer alması sağlanmalıdır. Afet bölgesinde üretilen yiyecek, giyecek, su gibi temel malzemelerin dağıtımında kadınlar ve çocuklar arasında pozitif ayrımcılık yapılmalıdır. Kadın ve çocuk istismarına karşı önleyici tedbir olarak yardım dağıtım ekiplerinde de kadınlar görevlendirilmelidir. Doğal afetlerden sonra kadına yönelik fiziksel ve cinsel şiddetin artması göz önüne alındığında, afet bölgelerinde güvenliğin sağlanması oldukça önemli bir konudur. Ailesini kaybeden ya da yalnız yaşayan kadınların çadırkentlerde barınmaları sağlanmalıdır. Yardımlar dağıtılırken kadınlara özel ihtiyaçlar dikkate alınmalıdır ve gerekli hijyen ürünlerinin dağıtımına önem verilmelidir. Afetten etkilenen kadınlar, çocuklu kadınlar veya gebe kadınlar öncelikli tıbbi hizmet almalıdır. Afetlerden sonra eğitimlere de ağırlık verilmeli, su ve gıda hijyeninin önemi, genel hijyen kuralları, özellikle bulaşıcı hastalıklar anlatılmalıdır.

## SONUÇ

Doğal afetler; kadınlara, ailelere ve topluma derin etkiler bırakan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya çapında her yıl milyonlarca afet meydana gelmekte ve yüzbinlerce insan bunlardan olumsuz etkilenmektedir. Doğal afet yaşayan her yaşta insan; depresyon, travma sonrası stres bozukluğu, uyku ve yeme bozukluğu ve anksiyete gibi ciddi sağlık sorunları yaşamaktadır. Ancak özellikle kadınlar doğal afetlerin yarattığı tehlikelere karşı daha savunmasızdır. Kirlenmiş su ve gıda kaynakları, bozulan altyapı, değişen çevre koşulları, sanitasyon hizmetlerinin kesintiye uğraması, durması veya sağlık hizmetlerine erişimin kısıtlanması, temiz su ve gıda kaynaklarına erişim güçlüğü, afetlerde ortaya çıkabilecek bulaşıcı hastalıklara ve korunma yollarına dair bilgi eksiklikleri, kötü kişisel hijyenin koşulları, kalabalık yaşam alanlarında yaşamak zorunda kalma gibi pek çok faktör afetlerden

sonra kadınları hem fiziksel hem psikolojik olarak olumsuz etkilemektedir. Kadınlara, sosyal medya platformları, kitle iletişim araçları ve kamu spotları aracılığıyla doğal afetlere yönelik farkındalık oluşturulmalıdır. Ayrıca afet hazırlık planları ve önemi hakkında bilgi sağlanmalıdır. Afet sonrası en kısa sürede kadınlara fiziksel ve psikolojik destek verilmelidir. Bu destek ile, psikolojik iyilik hali olumlu olarak desteklenir ve oluşabilecek sağlık sorunları önemli oranda azaltılabilir. Bu stratejiler kapsamında sağlık profesyonellerinin kadın sağlığının korunması ve geliştirilmesinde rol ve sorumlulukları bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

- AFAD. (2020). Türkiye’de Afet Yönetimi ve Doğa Kaynaklı Afet İstatistikleri. (Erişim tarihi:07.03.2023). <https://www.afad.gov.tr/afet-istatistikleri>
- Alam K, Rahman MH. Women in natural disasters: a case study from southern coastal region of Bangladesh. *Int J Disast Risk Re* 2014;8:68–82. 10.1016/j.ijdr.2014.01.003
- Azad AK, Hossain KM, Nasreen M. Flood-induced vulnerabilities and problems encountered by women in northern Bangladesh. *Int J Disaster Risk Sci* 2013;4:190–9. 10.1007/s13753-013-0020-z
- Cao Y, Kamel N. The role of gender and age in fracture distribution following the 2008 Wenchuan earthquake. *Nat Hazards* 2011;59:1357–75. 10.1007/s11069-011-9836-2
- Çakmak H, Ocaktan ME, Akdur R. Doğal Afetler, Eşitsizlikler ve Sağlık Sonuçları. Akın A, editör. Eşitsizlikler ve Sağlık Sonuçları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.88-94.
- Ekinci, R., Büyüksaraç, A. , Ekinci, Y. L. & Işık, E. (2020). Bitlis İlinin Doğal Afet Çeşitliliğinin Değerlendirilmesi . *Doğal Afetler ve Çevre Dergisi* , 6 (1) , 1-11 .
- Ekşi A., 2016. Afetlerden Sonra Ortaya Çıkabilecek Çevresel Risklerin Yönetimi. *Hastane Öncesi Dergisi*. 1 (2): 15- 25.
- Field J.E., Wehrman J.D., Yoo M.S., (2017), Helping the Weeping, Worried, and Willful: Psychological First Aid for Primary and Secondary Students, *Journal of Asia Pacific Counseling*, 7(2), 169-180.
- Ginige K, Amaratunga D, Haigh R. Mainstreaming gender in disaster reduction: why and how? *Disaster Prev Manag* 2009;18:23–34. 10.1108/09653560910938510
- Girardi F.J., Miconi D., Lyke C., Rousseau C., (2020), Creative expression workshops as Psychological First Aid (PFA) for asylumseeking children: An exploratory study in temporary shelters in Montreal. *Clinical child psychology and psychiatry*, 25(2), 483- 493.
- Gözübüyük A.A., Duras E., Dağ H., Arıca V., 2015. Olağan üstü Durumlarda Çocuk Sağlığı. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 6 (3): 324- 330.
- Karabulut, D. & Bekler, T. (2019). Doğal Afetlerin Çocuklar ve Ergenler Üzerindeki Etkileri . *Doğal Afetler ve Çevre Dergisi*, 5 (2) , 368-376.

- Kaştan Y., (2015), Türkiye'de Göç Yaşamış Çocukların Eğitim Sürecinde Karşılaşılan Problemler, Uluslararası Sosyal ve Eğitim Bilimleri Dergisi, 2(4), 216-229
- Limoncu S., Atmaca A.B., (2018), Çocuk Merkezli Afet Yönetimi, Yıldız Teknik Üniversitesi Mimarlık Fakültesi E- Dergisi, 13(1), 132-143.
- Liu X, Yang Y, Yuan P, et al.. A study of the relationship between mental health and menstrual abnormalities in female middle school students from postearthquake Wenchuan. *Biosci Trends* 2010;4:4–8.
- Örüklü, C., & Çakmak, S.(2021). Sürdürülebilir kalkınma hedefleri çerçevesinde kadın sağlığı. *Journal of Human Sciences*, 18(3), 364-373. doi:10.14687/jhs.v18i3.6118
- Pascapurnama D.N., Murakami A., Chagan- Yasutan H., Hattori T., Sasaki H., Egawa S., 2018. Integrated health education in disaster risk reduction: Lesson learned from disease outbreak following natural disasters in Indonesia. *International Journal of Disaster Risk Reduction*. 29: 94–102
- Peterson K. From the field: gender issues in disaster response and recovery. *Nat Hazards Obs* 1997;21:3–4
- Rahman MS. Climate change, disaster and gender vulnerability: a study on two divisions of Bangladesh. *Am J Hum Biol* 2013;2:72–82. 10.11634/216796221302315
- Riyad Fatema, S., Islam, M. S., East, L., & Usher, K. (2019). Women's health-related vulnerabilities in natural disasters: a systematic review protocol. *BMJ open*, 9(12), e032079.
- Sohrabizadeh S, Tourani PhD S, Khankeh HR. Women and health consequences of natural disasters: challenge or opportunity? *Women Health* 2016;56:977–93. 10.1080/03630242.2016.1176101
- TATD Afet Komisyonu. (2022). 2020'de Türkiye ve Dünyada En Sık Görülen Doğal Afetler. (Erişim tarihi:07.03.2023). <https://tatd.org.tr/afet/afet-yazi-dizisi/2020de-turkiye-ve-dunyada-en-sik-gorulen-dogal-afetler/>
- Yavuz A., Dikmen S. (2015). Doğal Afetlerin Zararlarının Finansmanında Kullanılan Afet Öncesi Finansal Araçlar. *Marmara Üniversitesi Siyasal Bilimler Dergisi*. 3 (2): 303-322
- Yorulmaz, D. S. & Karadeniz, H. (2021). Afetlerin Mental Sağlığa Etkileri . *Doğal Afetler ve Çevre Dergisi* , 7 (2) , 392-398 . DOI: 10.21324/dacd.786048

Zara A., (2011), Krizler ve travmalar, Yaşadıkça Psikolojik Sorunlar ve Başa Çıkma Yolları'nın İçinde (Zara A., Ed.), İmge Kitabevi Yayınları, İstanbul, ss.91-121.

Zhang Y, Ho SMY. Risk factors of posttraumatic stress disorder among survivors after the 512 Wenchuan earthquake in China. PLoS One 2011;6:e22371





## **BÖLÜM 11**

### **APİTERAPİNİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Revşa Evin CANPOLAT ERKAN<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı  
drevinerkan@gmail.com. Orcid: 0000-0003-2906-8589



## APİTERAPİ

100 milyon yıl önce çiçekli bitkilerin ortaya çıkmasıyla beraber bal arıları da gelişmeye başladığı ve çiçekli bitkilerle paralel olarak evrimleştiği varsayılmaktadır. Vahşi eşek arılarının iki yüz milyon yıl önce evrimleşmesiyle, günümüzde ki bal arılarının ataları olduğu düşünülmektedir. (Sammataro ve Avitabile, 1998; Demirsoy, 2007). Bal arıları koloni halinde yaşayan sosyal böceklerdir. Bu kolonide kraliçe, işçi ve erkek arı olmak üzere 3 çeşit arı bulunur. Erkek arılar direkt olarak kraliçe arının döllenmemiş yumurtasından (Partenogenez) gelişmektedirler (Erkan, 2021). Kovanda bulunan arıların büyük çoğunluğunu kısır olan dişi işçi arılar oluşturur (Triplehorn ve Johnson, 2005). Kovandaki larvaların kraliçe arı veya işçi arı olmasını belirleyenin genç işçi arılar tarafından salgılanan arı sütü ile beslenme süreleridir (Hooper, 1997).

Tarihi kayıtlara, yazıtlara ve resimlere göre arıcılığın antik Mısır'da başladığı, Mezopotamya, Anadolu ve Avrupa da geliştirildiği bildirilmektedir. Arıcılığın diğer ülkelere 17. yy'da göçmenlerle taşındığı bildirilmektedir (Ulusoy, 2012). Arı poleni, propolis, arı sütü, apilarnil ve arı zehirinin sağlık sektöründe koruyucu ve birçok hastalığın tedavisinde tamamlayıcı uygulama yöntemi olarak kullanılmasına "Apiterapi" adı verilmektedir (Çelik, 2019; Tutkun, 2011; Zumla ve Lulat, 1989). Apiterapinin kökleri antik Mısır'da 6000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Sümerler, Hititler, Yunanlılar, Romalılar ve Çinliler de arı ürünlerinden tıbbi amaçlar için faydalanmışlardır. Hipokrat (M.Ö. 460–370), Aristo (M.Ö. 384–332) ve Galen (130–200 MS) eserlerinde apiterapinin tedavi olarak kullanılmasına yer vermişlerdir (Çelik 2019; Mizrahi ve Lensky 1999). Son yıllarda bilimsel çalışmalarda Apiterapi ile tedavi yöntemlerinde önemli bir artış görülmektedir ve Brezilya, ABD, Japonya, Çin, Türkiye gibi ülkeler bu çalışmalarda en üst sıralarda yer almaktadır (Ulusoy 2012; Şenel ve Demir, 2018). Yüzlerce yıldır geleneksel ve tamamlayıcı tıpta kullanılan bal, polen, propolis ve arı sütünün yanı sıra bilimsel çalışmalar ile kullanım alanı genişleyen bal arısı zehri ve apilarnil (erkek arı larvası) gibi yeni nesil arı ürünleri son zamanlarda halk tarafından da benimsenmeye başlanmıştır (Kekeçoğlu ve ark, 2021). Ayrıca arıcılık faaliyetleri sonucu elde edilen ürünlerin gıda, eczacılık ve kozmetik sanayi gibi birçok alanda kullanılması ile ticari değerinin artacağı da öngörülmektedir (Monte ve ark, 2013; Tutkun, 2011, Zumla ve Lulat, 1989). 27 Ekim 2014 tarih ve 29158 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'ne göre apiterapi, sertifikalı tabip tarafından arı ve arı ürünlerinin bazı hastalıkların (ünite ve merkezlerde,

tanımlı endikasyonlar için) tedavisinde tamamlayıcı ve destekleyici olarak kullanılması şeklinde tanımlanmıştır (Anonim, 2014). Ülkemizde de artık apiterapi ile ilgili tedavilerde ve bilimsel araştırmalarda artış görülmektedir. Yapılan araştırmalara göre her bir arı ürününün içeriğindeki ve etkilerindeki değişkenliğin temel olarak arı türleri, botanik köken, coğrafi konum, mevsim, ekstraksiyon ve işleme prosedürlerinden kaynaklandığı görülmektedir (Kocot ve ark, 2018; Kunugi ve Mohammed, 2019).

## **APİTERAPİDE BAL**

Bal, çiçekli bitkilerin nektarlarının, öz sularının ve bazı böceklerin salgıladıkları maddelerin bal arıları tarafından toplanması işlemi sonrasında bal arısı enzimleri ile bileşiminin değiştirilip petek gözlerine depolanması ve olgunlaşması sonucunda üretilen doğal bir üründür (Erkan, 2021). Bileşimi toplandığı bitki çeşit ve türlerine bağlı olarak değişmekle birlikte kuru ağırlığının yaklaşık %80-95'ini şekerler geriye kalan kısmını ise su ve organik asitler, mineraller, vitaminler, proteinler, fenolik bileşikler, lipidler ve serbest aminoasitler gibi diğer minör bileşikler oluşturmaktadır (Bogdanov ve ark., 2004, Bogdanov, 2009). Önemli bir besin kaynağı olmasının yanı sıra bal doğal bir antioksidan, anti-inflamatuvar, antimikrobal, immunmodülatör, antitusif ve yara iyileşmesine olumlu etkileri sebebiyle birçok hastalıkta destek tedavisi olarak kullanılmaktadır (World Health Organization, 2001; Erejuwa ve ark, 2012; Alvarez-Suarez, 2017; Öztürk ve Ünal, 2018).

Özellikle hızla enerjiye dönüşen hazır besin olması ve sindiriminin kolay olması sebebiyle bal yüzme, dağcılık, atletizm, basketbol, futbol, bisiklet yarışı gibi sporlarla ilgilenen kişilere enerji vermek ve yorgunluklarını azaltmak için kullanılabilir (Ulusoy, 2012).

Balın antibakteriyel özelliği içeriğindeki fenolik bileşiklerden, osmotik yapısından, glikoz oksidaz enziminin oluşturulan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )'ten, düşük pH değerinden, Maillard reaksiyon ürünlerinden ve yine yapısındaki antibiyotik benzeri peptitlerden ileri gelmektedir (Onbaşlı ve ark., 2019; Sorucu, 2019; Nasir ve ark., 2010). Balın antibakteriyel etkisi ile dişlerde çürük oluşumuna neden olan bakterileri ortadan kaldırarak diş çürümesine karşı koruyucu bir tesir oluşturmaktadır. Yeni Zelanda'da üretilen Manuka balının (Medihoney) antimikrobiyal potansiyelinin çok yüksek olması sebebiyle diş plaklarına ve diş iltihabına karşı kullanılmaktadır (Viuda-Martos ve ark., 2008). Ayrıca Manuka balının kronik yaralarda enfeksiyona neden olabilecek bakteriler için de etkili olduğu belirtilmektedir (Özkan ve Bancar, 2015).

Bal son dönemlerde Avrupa ve Amerikada bulunan yanık ünitelerinde tedavi amacıyla kullanılmaya başlamıştır. Klinik gözlemler balın kronik yara ve yanıklarda, lokal sitokin üretimini uyararak yara iyileşmesini başlattığını veya hızlandırdığını göstermiştir. Ayrıca hasarlı bölgelerin enfeksiyondan korunmasında ve deri ülserleri tedavisinde etkili olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle bal antibiyotiklerin keşfinden önce savaş yaralarının iyileştirilmesinde kullanılmıştır (Tonks ve ark., 2003; Çelik 2019). Araştırmacılar balın, tıbbi kalite standartlarına uygun olarak (steril ve antibakteriyel) üretilmiş olması şartıyla yara ve yanık tedavisinde kullanılabileceğini vurgulamaktadırlar (Özkan ve Bancar, 2015).

Balın antioksidan özelliği sayesinde, oksidatif reaksiyonlar sonucunda meydana gelen bazı hastalıklara; özellikle kansere ve kardiyovasküler sistem hastalıklarına karşı koruyucu olduğu belirtilmektedir. Balın antioksidan etkisi, bileşimindeki peroksidad, glikoz oksidaz, katalaz gibi enzimlerin yanı sıra flavonoidler (apigenin, pinobanksin, pinosembrin, kaempferol, galangin, luteolin, hesperetin vb.), fenolik asitler (kafeik, ferulik, ellagik, klorogenik asit vb.) gibi polifenoller, karotenoidler, tokoferoller ve tiamin, riboflavin, C vitamini gibi vitaminler, organik asitler ve Maillard reaksiyon ürünlerinden kaynaklanmaktadır. (Al-Mamary ve ark., 2002; Onbaşı ve ark., 2019; Sorucu, 2019; Silici, 2019).

Genel olarak balın yüksek karbonhidrat içeriğinden (yaklaşık %80) dolayı, glisemik indeksinin yüksek olduğu düşünülür ancak bal ve aynı miktarda şeker veya şekerli besin tüketimi karşılaştırıldığında kan insülin ve glikoz seviyelerinin bal tüketimiyle daha düşük olduğu görülmektedir (Çelik, 2019; Silici, 2019).

Balın çocuklarda, dekstrometorfan ve difenhidramine göre öksürüğün sıklığını ve şiddetini azaltmada daha etkili olduğu, ayrıca hem çocuğun hem de ebeveynlerin uyku kalitesini artırdığı belirtilmiştir (Paul ve ark., 2007; Shadkam ve ark., 2010). Balın antitussif etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte balın tat duyusunu uyarma yoluyla antitussif etki gösterdiği düşünülmektedir. Tat duyusunu uyarıp, refleks olarak ağzın sulanmasına ve solunum sisteminde mukus sekresyonuna neden olduğu bildirilmektedir. Ayrıca Cochrane incelemesine göre 1-2 yemek kaşığı balın akut öksürükte ilaç tedavisine alternatif olabileceği belirtilmektedir (Oduwale ve ark., 2014; Özkan ve Bancar, 2015.).

## APİTERAPİDE ARI SÜTÜ

Arı sütü, 5-15 günlük işçi arıların kraliçe arıyı ve larvaları beslemek için hipofarengial ve mandibular salgı bezlerinden salgıladıkları kalın, sütlü, beyaz-sarımsı, asidik kolloid bir maddedir. Tadı ekşi ve kokusu keskin fenolik yapıdadır (Sorucu 2019; Silici 2019; Ali ve Kunugi, 2020). Arı sütünün ısıya duyarlı olması sebebiyle düşük sıcaklıklarda (+4 °C), koyu renkli cam kaplarda, hava ve nem almayacak şekilde kapalı olarak saklanması gerekmektedir (Çelik, 2019). Arı sütünün temel bileşenleri olarak; proteinik bileşenler (serbest aminoasitler), karbonhidratlar (fruktoz, glikoz), lipitler (serbest yağ asitleri, doymamış yağ asidi olan trans-10-hidroksi-2- dekanoik asit (10-HDA)), vitaminler ve mineraller yer almaktadır (Onbaşı ve ark., 2019). Proteinler, arı sütündeki en büyük fraksiyondur (%18) ve arı sütünün kuru ağırlığının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Arı sütü proteinlerinin %80'inden fazlasını temel arı sütü proteinleri olarak bilinen (MRJP) suda çözünmeyen protein oluşturmaktadır (Kunugi ve Mohammed Ali, 2019; Qiu ve ark., 2020). Arı sütünde prolin ve lizin aminoasitleri, glukozoksidad, fosfataz, kolinesteraz enzimleri bulunmaktadır (Karakoç, 2018). Arı sütünde ikinci sırada %3-19 ile lipitler bulunmaktadır. Arı sütü yağ içeriğinin büyük çoğunluğunu (%80-85) sadece arı sütünde bulunan 10-HDA; kalan kısmını da nötr yağlar, hidrokarbonlar ve steroller oluşturmaktadır (Karakoç, 2018; Ali ve Kunugi, 2020a). 10-HDA'nın birçok bakteri (*Micrococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus* spp.) ve mantar çeşidine karşı antibiyotik aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır (Lercker ve ark. 1981; Bogdanov, 2011). Arı sütünde majör yağ asidi olan 10-HDA arı sütünün ticari kalitesini belirleyen bir marker olarak kabul edilmektedir. Bu yağ asidinin arı sütündeki oranı %1,4-2 arasında değişmektedir (Bogdanov, 2011; Aydın ve ark., 2017). TSE'ye göre arı sütü standardizasyonu için 10-HDA oranının en az %1,40 olması, eğer arı sütü liyofilize ise bu oranın en az %3,40 olması gerektiği belirtilmiştir (Atayoğlu, 2019). Arı sütünün %7.5-16'sını karbonhidratlar (fruktoz, glikoz maltoz, trehaloz, melibiyoz, riboz ve erlos vb.) ve bunun da %90'unu da fruktoz oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak içeriğinde asetilkolin, nükleotidler, mineraller (demir, sodyum, kalsiyum, potasyum, çinko, magnezyum, manganez ve bakır), C, D, E ve B vitaminlerinin tümü bulunmaktadır (Karakoç 2018; Ali ve Kunugi, 2020a).

İşlenmemiş arı sütü içerisinde bulunan, royalisin, 10-HDA, jelleinler ve arı sütü proteinlerinin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere (*E. coli*, *Salmonella*, *Proteus* spp., *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, ve *S.*

*Aureus*) karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (Çelik, 2019; Onbaşlı ve ark., 2019).

Arı sütünün insülin ve gonadotropin aktivitesinin yanı sıra kortikoid, östrojenik ve androjenik etkileri de bulunmaktadır. Ayrıca önemli bir nörotransmitter olan asetilkolinin bilinen tek doğal kaynağını arı sütü oluşturmaktadır (Lercker ve ark., 1981; Krell, 1996). Arı sütünde 1 mg/g kadar bulunan asetilkolin sinir iletiminde, glandüler salgıların üretimi ve salınmasında etkili olup aynı zamanda adrenalinin salgılanmasını da tetiklemektedir (Grassberger ve ark., 2013).

Arı sütü proteinlerindeki peptitlerin bazılarının in vitro lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan etkinliği belirlenmiş ve insan hücre kültürlerinde bu peptitlerin oksidatif strese bağlı apoptoza karşı koruyucu etkili olduğu gösterilmiştir (Guo ve ark., 2009). Önemli bir kemoterapötik ajan olan Cisplatinin ratların böbrek ve karaciğerinde oluşturduğu oksidatif stres ve apoptozun arı sütü tarafından modüle edildiği bildirilmektedir (Aslan ve Aksoy, 2015). Arı sütünün antioksidan, anti-inflamatuar, antibakteriyel, antitümöral, antialerjik özellikleri onun ateroskleroz, hipertansiyon, infertilite, astım, depresyon, diyabet, kanserlerin ve oksidatif stresin sebep olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşüncesini desteklemektedir (Guo ve ark. 2009; Aslan ve Aksoy, 2015). Özellikle Çin ve Japonya'da kan şekeri düşürmek ve diyabetten korumak için arı sütünün insülin benzeri etkisinden faydalandıkları bildirilmektedir (Pavel ve ark., 2011).

Arı sütünde (topikal olarak uygulama sonrası) bulunan 10-HDA'nın insan deri fibroblastlarında Prokollojen Tip-1 ve Transforming Growth Faktör Beta-1 (TGF- $\beta$ 1) üretimini artırdığı ve ultraviyole (UV) ışınlarına karşı cildi koruduğu ve UV'ye bağlı yaşlanmayı geciktirdiği belirtilmektedir (Han ve ark., 2011; Park ve ark., 2011). Bu nedenle yanıklarda ve diğer cilt lezyonlarında kullanılan pek çok dermatolojik preparatta arı sütü kullanılmaktadır (Pavel ve ark., 2011). Arı sütünün birçok tedavi edici etkisinyanında sağlıklı yaşamak ve üretken olmak için arı sütü ile beslenen kıralıçe arının ömrünün diğer dişi işçi arılardan çok fazla olması canlıların ömrünün uzatılmasında beslenmenin etkisini göstermektedir (Erkan 2021).

## **APİTERAPİDE PROPOLİS**

Propolis, bal arılarının bitki tomurcuk ve filizlerinden topladığı reçineleri bal mumu ve tükürük salgıları ile karıştırarak oluşturdukları bir arı ürünüdür (Bankova ve ark., 2002). Propolisin farmakolojik özellikleri ve rengi



(yeşil, kırmızı, kahverengi, siyah vb.) botanik kaynağına, mevsime, iklim kuşağına ve hasat zamanına göre değişmektedir (Bankova ve ark., 2000; Rufatto ve ark. 2017). Propolisin keşfi milattan önceki yıllara dayanmaktadır, Mısırlılar mumyalama işlemlerinde, Yunanlılar ve Romalılar deri apselerinin tedavisinde, Avrupa da ağız, boğaz enfeksiyonları ve diş hastalıklarında, Afrika da ilaç olarak kullanılmıştır (Çelik, 2019). Propolis, kovandaki delik ve çatlakların kapatılması, iç yüzeyin düzleştirilmesi, kovan sıcaklığının korunması, kovanlara giren ölü haşerelerin (örneğin fareler) mumyalanması ve çürümesinin önlemesi için arılar tarafından yapılan koruyucu bir maddedir (Cornara ve ark., 2017; Kocot ve ark., 2018). Kovandan toplanan propolis hamdır ve saflaştırılması için çeşitli ekstraksiyon yöntemleri kullanılmaktadır. Tıbbi amaçlı kullanımlarda ham propolisin ekstraksiyonu için kullanılan en iyi çözücü %70'lik etanoldür Pietta ve ark., 2002). Propolisin işlenmeden kullanılması ciddi alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle ham propolisin işlendikten sonra kullanılması ve üretiminin kontrol altında tutulması ve pazarlanması gerekmektedir (Banskota ve ark., 2001).

Propolis genel olarak %50 reçine, %30 bal mumu, %10 uçucu yağ, %5 polen ve %5 diğer organik bileşiklerden oluşmaktadır. Bu organik bileşikler polifenoller, fenolik aldehytlar, terpenoidler, ketonlar, enzimler ( $\alpha$ - ve  $\beta$ -amilaz), vitaminler (C, E, B vitaminleri), mineraller (kalsiyum, potasyum, magnezyum, demir, sodyum, baryum), alkol, yağ asitleri,  $\beta$ -steroidlerden oluşmaktadır (Hegazi, 2012; Schmidt, 1997; Ali ve Kunugi, 2020a). Propolis bileşiminde en yüksek oranda bulunan bitkiye göre isimlendirilmektedir. Brezilya yeşil propolisinin temel bileşeni artepillin C iken; kavak tipi propolisin temel bileşeni kafeik asit fenil ester (CAPE)'dir. Ülkemizde de araştırması en çok yapılan kavak tipi propolistir (Parlakpınar ve Polat, 2021). Propolisteki terapötik bileşiklerden bazıları CAPE, krisin (5,7-dihidroksiflavon) ve pinocembrin (PB)'dir (Ali ve Kunugi, 2020b). Krisin bazı mantarlarda, çiçeklerde ve diğer arı ürünlerinde bulunan bir flavonoiddir ve anti-inflamatuar, antioksidan, antiproliferatif ve nöroprotektif etkilidir, CAPE ise antioksidan, immünomodülatör, anti-inflamatuar, antiviral ve anti-neoplastik özelliklere sahiptir. CAPE 'nin, kalp, flap ve testis dokusunda iskemi-reperfüzyon hasarını, gentamisine bağlı böbrek hasarını engellediği, subaraknoid kanamada beyinde nitrik oksiti artırarak vasospazmı azalttığı bildirilmektedir (Parlakpınar ve ark., 2005, Aladag ve ark., 2006). Ayrıca CAPE antimikrobiyal aktivitesi nedeniyle mükemmel bir doğal gıda koruyucusu olarak kabul edilmektedir (Ali ve Kunugi, 2020a). Pinocembrinin, nöroprotektif, antioksidan ve anti-inflamatuar aktivitesi bulunmaktadır.

Molekül ağırlığının küçük olması ve iyi bir lipoçözünürlüğe sahip olması sebebiyle kan-beyin bariyerini kolayca geçmektedir. bu sebeple Çin Gıda ve İlaç İdaresi tarafından iskemik inme tedavisinde yeni bir ilaç olarak onaylanmıştır (Shen ve ark., 2019).

Propolisin fenolik ve flavonoid bileşiklerinin güçlü antioksidan aktiviteleri serbest radikallerin temizlenmesini ve antioksidan genlerin ekspresyonunun artırılmasını yol açmaktadır. Antioksidan, anti-inflamatuar yönde etkileri sebebiyle kanser, obezite, diyabet, kalp hastalığı, nörodejenerasyon ve nörotoksisite ve romatoid artrit karşı koruma sağlamaktadır (Ali ve Kunugi, 2020b). Propolisin arı sütüne göre antioksidan aktivitesinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Propolisin içeriğindeki flavonoidler ile reçine içindeki aromatik asitler ve esterler nedeniyle antibakteriyel aktivitesinin bulunduğu ayrıca mevcut antibiyotiklerin etkisini de artırdığı belirtilmektedir (Çelik, 2019). Propolisin *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *B. Subtilis* gibi 75 bakteri suşu (Aydın ve Tekeoğlu, 2018) ve etanol ekstraktının 60 maya-38 mantar suşu üzerinde inhibe edici etki gösterdiği bildirilmektedir. Kronik fungal sinüzit tedavisinde ve oral patojenleri (bakteri, mantar ve virüs) inhibe etmekte, gingival protez, aftöz stomatit, diş eti çekilmesi, periodontitis, dental-gingival hassasiyet ve diş çürümesi gibi ağız ve diş hastalıklarının tedavilerinde Propolis kullanılmaktadır. Propolisin anti-inflamatuar etkisi içeriğindeki galangin ve kuersetin flavonoidlerinden kaynaklanmaktadır (Çelik, 2019). Propoliste bulunan flavonoidlerden krisin ve kaempferol herpes virüs, adenovirüs ve rotavirüsüne; galangin HSV ve Coxsackie B virüsüne; kuersetin ve rutin HSV, syncytial virus, poliovirus ve Sindbis virüsüne karşı antiviral etkili oldukları bildirilmektedir (Viuda-Martos ve ark., 2008).

## APİTERAPİDE POLEN

Polen, çiçeklerin üreme organlarının üst bölümünde yer alan üreme hücrelidir. Arıların beslenmesi, balların sınıflandırılması ve sağlık alanında tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Erdoğan ve Dodoloğlu, 2005). Arı poleni, orijinal olarak arı gövdesine yapışan erkek gametofitleri veya çiçeklerin spermatofitlerini içeren bir apiterapi materyalidir. İşçi arılar bu çiçek polenlerini bal, nektar ve arı tükürüğü ile karıştırır (Ali ve Kunugi, 2020a). Eski Mısırlıların ‘hayat veren toz’ olarak tanımladığı polenin tarihte ilk kullanımı Çin, İran, Mısır ve Yunanistan’da olmuştur. Polenin tıbbi alandaki kullanımı hakkındaki en eski kayıtların İspanya’da yaşamış Arap ve Yahudi hekimlerin yazdıkları kitaplarda olduğu bildirilmektedir (Crane, 1999).

Polenin sarı-siyah-mor-mavi-yeşil-kırmızı gibi geniş bir renk yelpazesinde ve çeşitli şekillerdedir, bunun sebebi arının bulunduğu ortamdaki bitki çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. Karotenoidler polene bu renk skalasını sağlarken, klorofil ise içeriğinde bulunmamaktadır (Çelik, 2019). Arı polenin yapısında aminoasitler, lipitler, vitaminler, makro-mikro besinler ve flavonoidler olmak üzere yaklaşık 250 değişik etken madde bulunmaktadır. Spesifik bir kimyasal bileşim olmamasına karşın, ortalama olarak %40-60 basit şekerler (fruktoz ve glikoz), %20-60 proteinler, %3 mineraller (kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum, potasyum, demir, bakır, çinko, manganez, selenyum), vitaminler (A, B1, B2, B6, D ve E), %1-32 yağ asitleri ve %5 farklı bileşeni içermektedir (Çelik, 2019; Ali ve Kunugi, 2020a) Protein içeriğinin sığır etinden %50 daha fazla olduğu ve et, süt, yumurta gibi hayvansal proteinlerden daha çok temel aminoasitlere sahip olduğu bildirilmektedir (Öztürk ve ark., 2021). İçeriğinde Triptofan, fenilalanin, metiyonin, lösin, lizin, treonin, histidin, izolösin ve valin gibi esansiyel amino asitler yer almaktadır (Khalifa ve ark.,2021). Serbest amino asitlerden ise en çok prolin ve glutamik asit bulunmaktadır (Ares ve ark.,2018).

Arı polenin biyolojik komponentlerinin çoğunluğunu, flavonoid glikozidler, fenolik asit türevleri ve polifenolik bileşikler oluşturmaktadır (Han ve ark., 2007). Fenolik bileşiklerden kuersetin, mirsetin ve kaempferol polene antimikrobiyal özelliğini vermektedir (Silici, 2019). Ayrıca bu flavonoidler antioksidan, antikarsinojen, anti-inflamatuar, antiaterosklerotik, kardiyoprotektif ve endotel fonksiyonunu iyileştirici gibi birçok biyofonksiyonel etkilere sahiptir (Han ve ark., 2007). Bal ve polende bulunan flavonoidlerin, meme kanserini önlediği ve tüm kadınlarda menopoz şikayetlerinin daha hafif atlatılmasını sağladığı bildirilmektedir (Münstedt ve ark., 2015). Polende bulunan bir diğer bileşik olan fitosterollerin ise immunmodülatör, anti-inflamatuar ve kolorektal, meme, prostat gibi farklı kanserlerin gelişimine karşı antikanserojen etkilerinin bulunduğu dair bilimsel çalışmalarda artış görülmektedir (Trautwein ve Demonty, 2007).

Arı poleni son dönemde gıda endüstrisinde de yerini almaya başlamıştır. Yapılan çalışmalarda fermente sütlü içeceklere arı poleni eklenmesi antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Bakkaloğlu, 2021). Küçük baş hayvan yoğurtlarına öğütülmüş arı poleni eklenmesinin, in vitro ortamda antioksidan kapasite ve toplam fenolik içeriği daha da yükselttiği belirtilmektedir (Khalifa ve ark.,2021).

## **APİTERAPİDE PERGA (BEE BREAD)**

Temel maddesi polen olan ve arı ekmeği (bee bread) olarak da isimlendirilen perga aslında çok iyi bilinmeyen bir arı ürünüdür. Polenden farklı arıların enzimleri ile fermente olmasıdır. İçeriğindeki benzersiz ve çok miktardaki yararlı bakteri ve tortu sayesinde normal polene göre çok daha değerli ve faydalıdır (Karaman ve ark., 2017).

Kraliçe arının ve yavru arıların en temel gıda maddesi olan perga işçi arılar tarafından toplanan polenlerin nektarı ile kendi salgıladıkları özel enzimler ile karıştırarak meydana getirdikleri ve sonra bal petekleri içerisinde paketleyerek muhafazaya aldıkları bir arı ürünüdür (Grassberger ve ark., 2013; Karaman ve ark., 2017). Arıların getirdiği polenin etrafındaki dış kabuk nedeniyle midede sindirimi daha sınırlıyken, arının özel enzimleriyle bekletilmiş ve bu polen kabuğun eritilmiş hali olan perganın midede sindirimi ise daha yüksektir (Pascoal ve ark., 2014; Arıgül ve ark., 2021). Yapılan bir çalışmada polen proteinin sindirimi %38-85'i ancak bulurken, perganın sindirilebilirliği ise %95'i bulmaktadır (Zuluaga ve ark., 2015). Ayrıca arı poleni ile perga arasında pH açısından da farklılık vardır. Perga, arı polenine göre daha asidiktir (Mohammad ve ark., 2021).

Perga yapısında %24-35 karbonhidrat, %20-22 protein, %1.6 lipid, %2.43 mineral (kobalt, fosfor, demir, kalsiyum), çok miktarda ve türde vitamin (biotin, folik asit, B C, E, P,K vitaminleri), mineraller (kobalt, fosfor, demir, kalsiyum) %3.5 laktik asit ile enzimler (amilaz, fosfataz), aminoasitler, basit şekerler, flavonoidler, karatenoidler ve hormonlar-fitohormonlar bulunmaktadır (Çeksteryt ve ark., 2008; Vásquez ve Olofsson 2009). Perganın şeker içeriği polene göre daha fazla olmasına rağmen nişasta içeriği daha azdır (Nakilcioğlu ve Nurko., 2022). Ayrıca perga polende bulunmayan K vitaminine ve daha yüksek B vitamini içeriğine sahiptir (Kieliszek, ve ark., 2018). Perga, polenden 3 kat daha güçlü bir besin desteğidir ve aminoasit içeriği ve çeşidi polenden çok daha zengindir (Karaman ve ark. 2017; Parlakpınar ve Polat, 2021). Lösin ve treonin konsantrasyonları yaklaşık %60, valin konsantrasyonu ise yaklaşık %25 pergada daha yüksektir (DeGrandi-Hoffman ve ark., 2013). İnsanda esansiyel olan triptofan, lösin, fenilalanin, valin, arginin izolösin, metiyonin, histidin, lizin, treonin gibi aminoasitleri yapısında bulundurmaktadır (Arıgül Apan, ve ark., 2021). Pergadaki histidin ve perga ve arı sütündeki lizin oranları yumurta ve soyadan daha yüksek olarak tespit edilmiştir. (Fallah ve ark., 2022). Ayrıca basit şekerlerin varlığı nedeni ile de daha sindirilebilir özellik göstermektedir (Karaman ve ark. 2017; Parlakpınar ve Polat, 2021).

Antimikrobiyal özellikleri nedeniyle perga, bağışıklık sistemini güçlendirmekte ve ilaç tedavisini desteklemektedir. Ayrıca, içerdiği çok sayıda antioksidan varlığından dolayı vücudun tüm hücrelerinin yenilenmesini sağlayarak yaşlanma karşıtı etki de göstermektedir. Perga, pediatrik anemi, pnömoni ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı kullanılırken prematürelere 7,5 yaşına kadar ki döneminde pediatrik destek amacıyla da kullanılmaktadır (Çelik, 2019). Perga bileşimindeki hormonlar sebebiyle cinsel performansın ve kas hacminin- gücünün artırılması amaçlı da kullanılmaktadır. Bileşimindeki asetilkolin nedeniyle tansiyon ve kronik kabızlık tedavilerinde de faydalanılmaktadır (Çelik, 2019; Sorucu 2019).

Arı ürünlerinin, son yıllardaki araştırmalara göre organizmada biriken toksik maddelerin hidrofilik bileşiklere dönüştürülerek vücuttan kolay bir şekilde atılmasında yani detoksifikasyon sürecinde de aktif bir rol oynadığı tespit edilmiştir (Estevinho ve ark., 2008; Almeida-Muradian ve ark., 2005).

## **APİTERAPİDE APİLARNİL**

Arı ürünleri arasında belki de çoğumuzun duymadığı, erkek arıların larvalarını içeren ve geleneksel olmayan yeni nesil bir arı ürünüdür. Apilarnil, 1980 yılında Romanya'daki ünlü arıcı Nicolae Iliesu tarafından keşfedilen doğal bal arısı ürünü olarak kabul edilmektedir (Çelik, 2019). Apilarnil, petek gözü kapanmadan erkek arı larvalarının 3-7 günlük süreçlerinde toplanıp homojenize edilmesi ile elde edilmekte ve bunun yanında az miktarda bal, propolis, perga ve arı sütü de içermektedir (Iliesiu 1991; Barnuțiu ve ark., 2013).

Arı sütüne fiziksel ve kimyasal olarak benzerlik gösteren apilarnil çoğunlukla ekşimsi bir tada, homojen ve süt rengi- sarımsı gri bir renge sahiptir. Apilarnil arı larvasının yapıtaşı olan tüm esansiyel aminoasitleri içerdiği için "tam gıda" olarak değerlendirilmektedir (Çelik, 2019, Topal ve ark. 2018). Apilarnilin temel yapısını genel olarak %65-80 su, %10-20 proteinler, %10-15 karbonhidratlar, %4-8 yağ asitleri ve lipitler, %1-1,5 mineral maddeler ve aminoasitler oluşturmaktadır. Ayrıca A, B, D vitaminleri, kalsiyum, magnezyum, demir, manganez, çinko, fitosteroller ve sistein içerir (Kekeçoğlu ve ark., 2021). Ayrıca içeriğinde dihidroksidesenoik asit, testesteron, progesteron, estradiol, prolaktin ve kortizol bulunmaktadır (Bolatovna ve ark., 2015). Apilarnilin bileşimindeki iki yağ asidi esteri olan metil palmitat ve metil oleat, erkek arı larvasında olası androjenik etkiye sahip aktif maddeler olarak tanımlanmaktadır (Seres ve ark., 2014). İçerdiği

androjenik hormonlar nedeniyle spermatogenezisi uyarmakta, afrodisyak ve vücut geliştirme amacıyla kullanılmaktadır (Sorucu, 2019).

Apilarnilin, lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen karaciğer hasarında, TLR-4/HMBG-1/NF-Kb sinyal yolağını inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayarak anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğu ve bu etkinin yanında anti-apoptotik özelliği de gösterilmektedir (Doğanyigit ve ark., 2019).

Apilarnilin, immunmodülatör (dalak tarafından antikor üretimini ve T lenfositlerin bağışıklık tepkisini uyurarak) etkisinin yanı sıra oksidatif stres parametrelerini ve kardiyovasküler atak nedeniyle ölüm riskini de azaltabileceği ileri sürülmektedir (Sawczuk ve ark., 2019).

### **APİTERAPİDE ARI ZEHRİ (APİTOKSİN)**

Arı zehri, işçi arıların iğneleri ile bağlantılı olan karın bölgesindeki iki salgı bezi tarafından üretilmektedir. Arı zehrinin oranı işçi arının ömrünün ilk iki haftası boyunca artmakta, kovan savunması ve besin arama işleri döneminde en yüksek düzeye ulaşmakta ve arı yaşlandıkça üretimi azalmaktadır (Tutkun, 2011; Sorucu 2019). Arı zehrinin kullanım geçmişi Hipokrat ve Galen'in dönemine dek uzanmaktadır (Kelle, 2007). Apitoksin, açık renkte, kokusuz, sıvı bir madde olup hava ile temas ettiğinde opak ya da gri-beyaz kristaller şeklinde çökelen, keskin ve acı bir tada sahip bir yeni nesil arı ürünüdür. İçinde bulunan alarm feromonları sebebiyle aromatik özellik taşımaktadır. Suda çözünebilir özelliktedir ve solüsyonları renksizdir (Onbaşı ve ark 2019; Sorucu 2019; Parlakpınar ve Polat, 2021).

Apitoksin enzimler, proteinler ve aminoasitlerden oluşan kompleks bir karışımdır (Kelle, 2007). Arı zehri bileşiminde bulunan melittin, histamin, hyaluronidaz, apamin, aminoasitler, proteinler, MCD (mast cell degranulation) peptidi, fosfolipaz-A gibi maddeler biyokimyasal ve farmakolojik açıdan önem taşımaktadır (Tutkun, 2011). Bunlardan melittin, antibakteriyel, antifungal, sinir sistemini regüle edici, radyasyondan koruyucu etki ve hatta fosfolipaz A2 enzim aracılı sitotoksik aktivite göstermektedir (Onbaşı ve ark., 2019; Sorucu, 2019). Arı zehrinin, anti-inflamatuvar ve immünoşüpresif etkisi Siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu, Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) ve interlökin-1 beta (IL-1 beta) üretimini ve prostaglandin E-2 (PGE-2) sentezini baskılamasından kaynaklanmaktadır (Mirshafiey, 2007).

Arı zehrinin uygulandığı alanların başında, %30 kas-iskelet hastalıkları (romatoid artrit, multipl skleroz, lupus, bel ağrısı, siyatik ağrısı,

tenisçi dirseği ve diğer yumuşak doku romatizmalarında) ve %15 nörolojik kökenli hastalıklar yer almaktadır (Aydın ve Tekeoğlu 2018, Lee ve ark. 2008). Ayrıca migren, multiple skleroz, romatizmal hastalıklar, artrit, kronik yorgunluk sendromu, gut, epilepsi, astım, yara izleri, ekzema, alerjik hastalıklar, boğaz enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla da uygulanmaktadır (Tutkun, 2011; Bogdanov, 2016).

Sonuç olarak arı ürünleri, eski çağlardan beri uygulanan geleneksel tedavisi yöntemlerinden biri iken son yıllarda dünyada apiterapi adı verilen arı ürünleri kullanımına dayalı tedavi yöntemi her geçen gün daha da artmaktadır. Arı ürünlerinin antioksidan, anti-inflamatuvar, antimikrobiyal, antikanser ve immünstimülan özellikleri sayesinde, dünyadaki önemli merkezlerde bağışıklığın güçlendirilmesinde, yara iyileşmesinde, bazı kas-iskelet sistemi, enfeksiyöz ve kanser hastalıklarının destek ve tedavisinde kullanılmaktadır. Arı ürünlerinin laboratuvar ve deney hayvanları üzerindeki çalışmalarının yanı sıra iyi dizayn edilmiş plasebo kontrollü randomize klinik çalışmaların sayısının artırılmasına ihtiyaç vardır. Arı ürünlerinin tıbbi kullanıma uygun şekilde üretiminin yapılması ve ilgili mevzuata göre uygun endikasyonda ve uygun ortamlarda yetkilendirilmiş sertifikalı hekimlerin reçete edip uygulaması gerekmektedir.

## KAYNAKÇA

- Aladag, M., Turkoz, Y., Ozcan, C., Sahna, E., Parlakpınar, H., Akpolat, N. (2006). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoidal haemorrhage by increasing brain nitric oxide levels. *Int. J. Devl Neurosci.* 24(1): 9-14.
- Ali, A. M., & Kunugi, H. (2020a). Apitherapy for Age-Related Skeletal Muscle Dysfunction (Sarcopenia): A Review on the Effects of Royal Jelly, Propolis, and Bee Pollen. *Foods (Basel, Switzerland)*, 9(10), 1362.
- Ali, A. M., & Kunugi, H. (2020b). Apitherapy for Parkinson's Disease: A Focus on the Effects of Propolis and Royal Jelly. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 1727142.
- Al-Mamary, M., Al-Meer, A., Al-Habori, M. (2002). Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey. *Nutrition research*, 22(9), 1041-1047.
- Almeida-Muradian, L., Pamplona, L., Coimbra, S., Barth, O. (2005). Chemical composition and botanical evaluation of dried bee pollen pellets. *Journal of Food Composition and Analysis.* 18(1), 105-111.
- Alvarez-Suarez, J.M. (2017). Bee Products-Chemical and Biological Properties. Springer; p.1-306.
- Anonim, (2014). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm>.
- Ares AM, Valverde S, Bernal JL, Nozal MJ, Bernal J.( 2018 ). Extraction and determination of bioactive compounds from bee pollen. *J Pharm Biomed Anal.* 5 (1);147:110-124.
- Arıgül Apan, M., Zorba, M., & Kayaboynu, Ü. (2021). Bal arısı ve bal arısı ürünleri. *Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 6(2), 202-223.
- Aslan, Z. & Aksoy, L. (2015). Anti-inflammatory effects of royal jelly on ethylene glycol induced renal inflammation in rats. *International Braz J Urol*, 41(5): 1008-13.
- Atayoğlu, A.T. (2019). Apiterapiye Genel Bakış. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 3(Özel Sayı):61-6.
- Aydın, L., Doğanay, A., Oruç, H.H., Yeşilbağ, K., Bakırcı, S., Girişkin, O. (2017). *Bal Arısı Yetiştiriciliği Ürünleri Hastalıkları*. Dora Basım Yayım Dağıtım. 1. Baskı:155-90.
- Aydın, Y. & Tekeoğlu, İ. (2018). Tamamlayıcı Tıp ve Güncel Apiterapi Uygulamaları. *Biotech&Strategic Health Res.* 2(2): 64-73.



- Bakkaloğlu Z. 2021. Arı Polen Proteinleri ve Fonksiyonel Özellikleri (Bee pollen proteins and their functional properties). *U. Arı D./U. Bee J.* 21(2):247-256.
- Bankova, V. S., de Castro, S. L., Marcucci, M. C. (2000). Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, 31(1), 3-15.
- Bankova, V., Popova, M., Bodganov, S., Sabatini, A.G. (2002). Chemical composition of european propolis: Expected and unexpected results. *Z Naturforschung*. 57(5-6): 530-3.
- Banskota, A.H., Tezuka, Y., Kadota, S. (2001). Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy research : PTR*, 15(7), 561–571.
- Barnuțiu, L.I., Mărghitaș, L.A., Dezmirean, D.S., Bobiș, O., Mihai, C., Pavel, C. (2013). Physicochemical composition of apilarnil (bee drone larvae). *Lucrări Științifice-Seria Zootehnie*. 59: 199-202.
- Bogdanov, S. (2009). *Honey composition*. The honey book, 1-9.
- Bogdanov, S. (2011). *Royal Jelly*, Bee Brood: Composition, Health, Medicine: A Review.
- Bogdanov, S. (2016). Bee venom: Production, composition, quality. *The Bee Venom Book*, Chapter 1, 9s.
- Bogdanov, S., Ruoff, K., Persano Oddo L. (2004). Physicochemical methods for the characterisation of unifloral honeys: A review. *Apidologie*. 35(1): 4- 17.
- Bolatovna, K.S., Rustenov, A., Eleuqalieva, N., Omirzak, T., Akhanov, U.K. (2015). Improving reproductive qualities of pigs using the drone brood homogenate. *Biol Med (Aligarh)*, 7(2): BM-091-15.
- Čeksterytė, V., Račys, J., Kaškonienė, V. Venskutonis, P.R. (2008). Fatty acid composition in beebread. *Biologija (Vilnius)*. 54: 253-7.
- Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J., Burlando, B. (2017). Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Frontiers in Pharmacology*, 8: 412.
- Crane, E. (1999). History of other products from bees. The World history of beekeeping and honeyhunting, *Gerald Duckworth & Co Ltd*; London. 545-553.
- Çelik, K. (2019). *Apiterapi El Kitabı*. 1. Baskı. Ankara: Sonçağ Akademi Yayınları;. p.1- 252.
- DeGrandi-Hoffman, G., Eckholm, B.J. & Huang, M.H. (2013). A comparison of bee bread made by Africanized and European honey bees (*Apis*

- mellifera) and its effects on hemolymph protein titers. *Apidologie*. 44, 52–63.
- Demirsoy, A. (2007). *Genel Zoocoğrafya ve Türkiye Zoocoğrafyası Hayvan Coğrafyası*. 1007s, 6.Baskı, Meteksan A.Ş., Maltepe, Ankara.
- Doğanyığıt, Z., Silici, S., Kaymak, E., Okan, A. Pandır, D. (2019). LPS'nin böbrek DNA'sı üzerine akut toksik etkisi ve apilarnilin koruyucu rolü. *Eurasian Journal of Biological and Chemical Sciences*. Cilt 2 (Ek sayı 1), 111-114.
- Erdoğan, Y. & Dodoloğlu, A. (2005). Balarısı (*Apis mellifera* L.) kolonilerin yaşamında polenin önemi. *Uludağ Bee J*. 5(2): 79-84
- Erejuwa, O.O., Sulaiman, S.A., Ab Wahab, M.S. (2012). Honey: a novel antioxidant. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 17(4), 4400–4423.
- Erkan, M.E. (2021) Nahl Süresi Örneğinde Bir Kolektif Tefsir Denemesi. Bağış M.31s. İlahiyat yayın, Ankara.
- Estevinho, L., Pereira, A.P., Moreira, L., Dias, L.G., Pereira, E. (2008). Antioxidant and antimicrobial effects of phenolic compounds extracts of Northeast Portugal honey. *Food and Chemical Toxicology*. 46(12): 3774-3779.
- Fallah, M., Najafi, F., Kavooosi, G. (2022). Proximate analysis, nutritional quality and anti-amylase activity of bee propolis, bee bread and royal jelly. *International Journal of Food Science & Technology*, 57(5), 2944-2953.
- Grassberger, M., Sherman, R.A., Gileva, O., Kim, C.M., Mumcuoglu, K.Y. (2013). Biotherapy-history, principles and practice. *Springer Dordrecht Heidelberg*. New York London. p. 140.
- Guo, H., Kouzuma, Y., Yonekura, M. (2009). Structures and properties of antioxidative peptides derived from royal jelly protein. *Food Chemistry*, 113(1): 238-45.
- Han, S.M., Yeo, J.H., Cho, Y.H., Pak, S.C. (2011) Royal jelly reduces melanin synthesis through down-regulation of tyrosinase expression. *Am J Chin Med*. 39(6):1253-60.
- Han, X., Shen, T., Lou, H. (2007). Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 8(9), 950–988.
- Hegazi, AG. (2012). Medical importance of bee products. *Uludag Bee J*. 12(4): 136-46
- Hooper, T. (1997). Guide to Bees and Honey, 272 p.9. Marston House, Yeovil, U.K.,

- Iliesiu, N.V. (1991). Apilarnil, EdituraApimondia, Bucuresti, Romania
- Karakoç, B.R. (2018). Plastik ve Doğal Balmumu Yüksüklerde Üretilen Arı Sütlerinin Mikrobiyal Yüklerinin, Protein İçeriklerinin ve Antimikrobiyal Etkinliklerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi. Biyoloji Anabilim Dalı.
- Karaman, M.R., Artık, N., Küçükersan, K., Halıcı, Z., Çelik, M. (2017). Sağlıklı beslenme ve apiterapi için değerli bir arı ürünü: Perga (bee bread). *Gıda 2000 Gıda Teknolojisi ve Tarım Dergisi*, 180, 1-10.
- Kekeçoğlu, M., Çaprazlı, T., Ağan, K., (2021). Erkek arı larvasının sağlık üzerine etkisi. *Kadirli Uygulamalı Bilimler Fakültesi Dergisi*. 1(2): 139-153.
- Kelle, İ. (2007). Apiterapi. *Dicle Tıp Dergisi*.34(4): 311- 315.
- Khalifa SAM, Elashal MH, Yosri N, Du M, Musharraf SG, Nahar L, Sarker SD, Guo Z, Cao W, Zou X, Abd El-Wahed AA, Xiao J, Omar HA, Hegazy MF, El-Seedi HR. (2021). Bee Pollen: Current Status and Therapeutic Potential. *Nutrients*. 13(6):1876.
- Kieliszek, M., Piwowarek, K., Kot, A. M., Błażej, S., Chlebowska-Śmigiel, A., & Wolska, I. (2018). Pollen and bee bread as new health-oriented products: A review. *Trends in Food Science & Technology*. 71; 170-180
- Kocot, J., Kielczykowska, M., Luchowska-Kocot, D., Kurzepa, J., Musik, I. (2018). Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: possible medical application, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 7074229.
- Kocot, J., Kielczykowska, M., Luchowska-Kocot, D., Kurzepa, J., Musik, I. (2018). Antioxidant Potential of Propolis, Bee Pollen, and Royal Jelly: Possible Medical Application. *Oxid Med Cell Longev*. 2:7074209.
- Krell, R. (1996) Value-added products from beekeeping. FAO Print. p:195-219
- Kunugi, H., & Mohammed Ali, A. (2019). Royal Jelly and Its Components Promote Healthy Aging and Longevity: From Animal Models to Humans. *International journal of molecular sciences*. 20(19), 4662.
- Lee, M.S., Pittler, M.H., Shin, B.C., Kong, J.C., Ernst, E. (2008). Bee venom acupuncture for musculoskeletal pain: a review. *The journal of pain*. 9(4), 289–297.

- Lercker, G., Capella, P., Conte, L.S., Ruini, F., Giordiani, G. (1981) Components of Royal Jelly: Identification of the organic acids. *Lipids*, 16: 912-19.
- Mirshafiey, A. (2007). Venom therapy in multiple sclerosis. *Neuropharmacology*. 53(3), 353–361.
- Mizrahi, A. & Lensky, Y. (1999). Bee Products: Properties, Applications, and Apitherapy. *American Entomologist*. Volume 45, Number 2.
- Mohammad SM, Mahmud-Ab-Rashid NK, Zawawi N. (2021). Stingless Bee-Collected Pollen (Bee Bread): Chemical and Microbiology Properties and Health Benefits. *Molecules*. 11;26(4):957.
- Monte AM., Azevedo MLX, Cardoso Filho F, das C, Rodrigues AMD, Moura SG, de Muratori MCS. (2013). Quality of honey from stingless bees native of Piauí, Brazil. *Revista, Brasileira de Medicina Veterinária*, 35: 48- 54.
- Münstedt, K., Voss B., Kullmer, U., Schneider, U., Hübner, J. (2015). Bee pollen and honey for the alleviation of hot flushes and other menopausal symptoms in breast cancer patients. *Mol Clin Oncol*. 3(4): 869–874.
- Nakilcioğlu, E., Nurko, E. (2022). Kovandaki gizli mucize: Arı poleni ve arı ekmeği ile gıdaların zenginleştirilmesi. *GIDA* .47 (4); 604-615
- Nasir, N.A, Halim, AS., Singh. KK., Dorai. AA., Haneef. MN. (2010). Antibacterial properties of tualang honey and its effect in burn wound management: a comparative study. *BMC Complement Altern Med*, 24; 10:31.
- Oduwole, O., Meremikwu, MM., Oyo-Ita, A., Udoh, E. E. (2014). Cochrane in context: Honey for acute cough in children. *Evidence-Based Child Health*, 9(2), 445–446.
- Onbaşlı, D., Çelik, G.Y., Kahraman, S., Kanbur, M. (2019). Apiterapi ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 16(1): 49-56.
- Özkan, S. & Bancar, K. (2015). Apiterapi ve Çocuk Sağlığı. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 8(4),247-251.
- Öztürk, O. & Ünal, M. (2018) Apiterapi ve 1. Ulusal Apiterapi Kongresi. *Konuralp Tıp Dergisi*, 10(1):120-121.
- Öztürk, O., Ünal, M., Göktepe, M.E. (2021). *Apiterapi ve klinik çalışmalar*. Atayoğlu AT, editör. Apiterapi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. p.164-7.

- Park, H.M., Hwang, E., Lee, K.G., Han, S.M., Cho, Y., Kim, S.Y. (2011). Royal jelly protects against ultraviolet B-induced photoaging in human skin fibroblasts via enhancing collagen production. *Journal of Medicinal Food*, 14: 899-906.
- Parlakpınar, H, Polat, S. (2021). *Apiterapi ürünlerinin biyokimyasal içeriği*. Atayoğlu AT, editör. Apiterapi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. p.38-48.
- Parlakpınar, H., Tasdemir, S., Polat, A., Bay-Karabulut, A., Vardi, N., Ucar, M., Acet, A. (2005). Protective role of caffeic acid phenethyl ester (cape) on gentamicin-induced acute renal toxicity in rats. *Toxicology*, 207(2), 169–177.
- Pascoal, A., Rodrigues, S., Teixeira, A., Feás, X. Estevinho, L.M. (2014). Biological activities of commercial bee pollens: antimicrobial, antimutagenic, antioxidant, anti-inflammatory. *Food Chem.Toxicol.* 63:233-9.
- Paul, I.M., Beiler, J., McMonagle, A., Shaffer, M. L., Duda, L., Berlin, C.M. (2007). Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* (Vol. 161).
- Pavel, C., Mărghitaş, L.A., Bobiş, O., Dezmirean, D.S., Şapcaliu, A., Radoi, I., Mădaş, M.N. (2011). Biological Activities of Royal Jelly. *Animal Science and Biotechnologies.* 44(2).
- Pietta, P. G., Gardana, C., Pietta, A. M. (2002). Analytical methods for quality control of propolis. *Fitoterapia*, 73 Suppl 1, S7–S20.
- Qiu, W., Chen, X., Tian, Y., Wu, D., Du, M., Wang, S. (2020). Protection against oxidative stress and anti-aging effect in Drosophila of royal jelly-collagen peptide. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 135, 110881.
- Rufatto, L. C., dos Santos, D. A., Marinho, F., Henriques, J. A. P, Roesch Ely, M., Moura, S. (2017). Red propolis: chemical composition and pharmacological activity, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, vol. 7, no. 7, pp. 591–598.
- Sammataro, D. & Avitabile, A. (1998). *The Beekeeper's Handbook*, Cornell University Press.
- Sawczuk, R., Karpinska, J., Milyk, W. (2019). What do we know and what we would liketo know about drone homogenate. *J Ethnopharmacol.* 245:111581.

- Schmidt, J.O. (1997). Bee product chemical composition and application. International Conference on Bee Product: Properties, Applications and Apitherapy. May, 26-30, Tel Aviv- Israel.
- Seres, A.B., Ducza, E., Báthori, M., Hunyadi, A., Béni, Z., Dékány, M., Hajagos-Tóth, J., Verli, J., Gáspár, R. (2014). Androgenic effect of honeybee drone milk in castrated rats: roles of methyl palmitate and methyl oleate. *J Ethnopharmacol*, 153(2):446-53.
- Shadkam, M. N., Mozaffari-Khosravi, H., Mozayan, M. R. (2010). A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(7), 787–793.
- Shen, X., Liu, Y., Luo, X., Yang, Z. (2019). Advances in Biosynthesis, Pharmacology, and Pharmacokinetics of Pinocembrin, a Promising Natural Small-Molecule Drug. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(12), 2323.
- Silici, S. (2019). Bal Arısı Ürünleri ve Apiterapi. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*. 7(9):1249-62.
- Sorucu, A. (2019). Arı Ürünleri ve Apiterapi. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*. 10(1):1-15
- Şenel, E. & Demir, E. (2018). Bibliometric analysis of apitherapy in complementary medicine literature between 1980 and 2016. *Complementary therapies in clinical practice*, 31, 47–52.
- Tonks, A.J, Cooper, R.A, Jones, K.P, Blair, S., Parton, J., Tonks, A. (2003). Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine*. 7; 21(5):242-7.
- Topal, E., Strant, M., Yücel, B., Kösoğlu, M., Margaoan, R. Dayıoğlu, M. (2018). Ana ve Erkek Arı Larvalarının Biyokimyasal Özellikleri ve Apiterapötik Kullanımı. *Hayvansal Üretim*. 59(2), 77-82.
- Trautwein, E. & Demonty, I. (2007). Phytosterols: natural compounds with established and emerging health benefits. *Oleagineux, CorpsGras, Lipides* 14: 259-266.
- Triplehorn, C. A. & Johnson, N. F. (2005). Borror and DeLong's Introduction to the Study of Insects, Thomson Brooks/Cole. 1. Baskı. 31.s.
- Tutkun, E. (2011). *Arıcılık Tekniği*. Genişletilmiş 2. Baskı. Önder Matbaacılık Ltd.Şti.,
- Ulusoy, E. (2012). Bal ve Apiterapi. *Uludağ Arıcılık Dergisi*. 12 (3) , 89-97.

- Vásquez, A. and Olofsson, T.C. (2009). The lactic acid bacteria involved in the production of bee pollen and bee bread. *J.Aplic. Res.* 48:189-95.
- Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., Pérez-Alvarez, J. A. (2008). Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of food science.* 73(9), R117–R124.
- World Health Organization, (2001). Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. Department of Child and Adolescent Health and Development, 1-39.
- Zuluaga C., Serrato J.C., Quicazan M., 2015, Chemical, nutritional and bioactive characterization of colombian beebread, *Chemical Engineering Transactions*, 43, 175-180 DOI: 10.3303/CET1543030
- Zumla, A. & Lulat, A. (1989). Honey-aremedy Rediscovered, *Journal otheRoyal Society of Medicine*, 82: 384-385.

**BÖLÜM 12**  
**BİYOSENSÖR TEKNOLOJİSİNDEKİ GELİŞMELER**  
Dr. Begümhan TURGUT<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> <Institution>.bturgut@gmail.com

ORCID No: 0000-0002-7594-9128





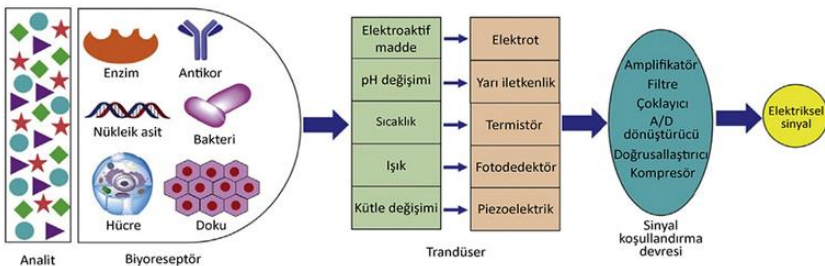
## GİRİŞ

Kimyasal ve fiziksel sensörlerin geliştirilmesi toplumun temel ihtiyacıdır. Clark ve Lyons tarafından 1962'de ilk biyosensörün glikoz enzim elektrotunda kullanılmasıyla, biyosensörlerle ilgili alanda çalışmalar yapılmaya başlandı. Biyosensörler, biyomedikal tanı, tıbbi teşhis, ilaç keşfi, adli tıp, tarım, gıda işleme, savunma sanayi, çevresel izleme ve biyoteknoloji gibi çeşitli alanlarda uygulamalarıyla gelişme gösterdi.

Bir biyosensör, biyolojik bileşen, biyoreseptör, fizikokimyasal detektör ve dönüştürücüden oluşur (Buerk, 1993). Biyoreseptör olarak, hedef analiti saptayabilen veya tanımlayabilen bir antikor, nükleik asit, aptamer, enzim, nükleik asit veya hücre gibi bir biyomolekül kullanılır. Dönüştürücü (transducer), hedef analit ile biyolojik bileşen arasındaki etkileşimden kaynaklanan fiziksel yanıtı ölçülebilir bir sinyale dönüştürür (Şekil 1). Biyosensörlerin temel özellikleri, kararlılık, maliyet, hassasiyet ve tekrar üretilebilirliktir.

Dönüştürücü, bir çözüm sağlayan analitik bir araçtır. Belirli bir ilişkisi olan girdi miktarı ile çıktı miktarından oluşur (McNaught & Wilkinson, 1997).

Biyosensörlerde çeşitli dönüştürücü tabanlı çıkış sinyalleri vardır. Bunlar arasında optik (absorbans, lüminesans, kemilüminesans ve yüzey plazmon gibi) (Ligler & Taitt, 2008), kütle (piezoelektrik ve manyetoelektrik) (Steinem & Janshoff, 2007), termometrik (Zhou et al., 2013), ve elektrokimyasal sinyaller (Cosnier, 2013). Bunlar arasında elektrokimyasal olanlar, ekonomik ve belirli uygulamalar için sağlam, taşınabilir ve minyatür cihazların üretilmesine izin verir.



Şekil 1: Biyosensörlerin şematik gösterimi (Ensafi, 2019).

## BİYOSENSÖRLERİN TARİHÇESİ

1883'te ilk termostatın ortaya çıkışı, bazıları tarafından ilk modern sensör olarak kabul edilsede, ilk biyosensör 1906 yılında ortaya çıktı (Cremer, 1906). Ancak gerçek biyosensör 1956'da Oksijen tesbiti için, Leland C. Clark tarafından geliştirildi (Clark, 1956). Bu araştırmaya dayanarak Guilbault ve Montalvo 1962'de ölçülebilen analit yelpazesini genişletti. 1969 yılında cam elektrotlar kullanarak potansiyometrik biyosensörü buldu (Guilbault & Montalvo, 1969). Yellow Spring Instruments (YSI) ilk ticari biyosensörleri 1975'te geliştirdi. 1998 yılında otomotiv sektöründe ticari uygulamalar için Bosch'un MEMS tabanlı jiroskopları izledi (Marek & Gómez, 2012). İlk sensörler, istenilen miktarı ölçen, mekanik, elektrik veya optik çıkış sinyali üreten basit cihazlardı. Biyosensörler, yıllar sonra hızla gelişen milyar dolarlık endüstriyi oluşturdu.

**Tablo 1.** Biyosensör teknolojisinin gelişimine katkıda bulunan önemli olaylar (Scheller et al., 2001).

Yıllar	Bilime Katkılar
1916	Nelson ve Griffin tarafından ilk defa proteinlerin immobilizasyonları (aktif kömür üzerine invertaz enziminin adsorpsiyonu) gerçekleştirildi (Nelson & Griffin, 1916).
1922	İlk cam pH elektrodu geliştirildi (Telefoncu & Kılınç, 2012).
1950	Erwin Chargaff (1905–2002) tüm yaşayan canlılarda timin/adenin, guanin/sitozin oranını buldu ve Chargaff'ın kuralları olarak literatüre geçti (Chargaff et al., 1950).
1953	James Dewey Watson (1928 doğumlu) ve Francis Harry Compton Crick (1916–2002) DNA'nın çift sarmalının yapısı için bir model geliştirdi (Watson & Crick, 1953).
1955	Frederick Sanger (1918 doğumlu) insülinin iki polipeptit zincirinin tam amino asit dizisini belirledi. 1958'de proteinlerin, özellikle de insülinin yapısı üzerine yaptığı çalışmalarından dolayı Nobel ödülü aldı (Sanger, 1955).

1956	Rudolph A. Marcus, (1923 doğumlu) Marcus teorisi olarak adlandırılan elektron transfer teorisini ileri sürdü ve bu çalışma ile 1992'de Nobel ödülü kazandı (Marcus, 1956; Marcus, 1993).
1956	Leland C. Clark Jr. (1918 – 2005), daha sonra Clark elektrodu olarak adlandırılacak olan oksijen elektrodu hakkındaki ilk makalesini 15 Nisan 1956'da Amerikan Yapay Organlar Derneği'nin Federal Organların yıllık toplantıları sırasında sundu (Clark Jr, 1956). 1962'de Cincinnati Çocuk Hastanesi'nden Clark ve Ann Lyons ilk glikoz enzim elektrodunu geliştirdi. Bu biyosensör, bir oksijen elektrotu üzerindeki ince bir glikoz oksidaz (GOx) tabakasına dayanıyordu. Dolayısıyla okuma, substrat glikoz ile enzimatik reaksiyon sırasında GOx tarafından tüketilen oksijen miktarıydı (Clark & Lyons, 1962). Bu yayın, yaşam bilimlerinde en çok alıntı yapılan makalelerden biri oldu. Bu çalışması nedeniyle, özellikle diyabet hastaları için glikoz algılaması ile ilgili olarak "biyosensörlerin babası" olarak kabul edildi.
1957	Proteinlerin ilk kristal yapıları aydınlatıldı (Kendrew & Perutz, 1957).
1973	R. Sussman Yalow (1921 doğumlu) ve S. Aaron Berson (1918–1972) radyoimmünojenik tayin yöntemini (RIA) geliştirdi ve bu yöntem ile insülin gibi hormonların, antijen-antikor tepkimesine dayanan tayinlerinin yapılmasına olanak sağlandı (Yalow & Berson, 1960; Berson & Yalow, 2006). 1997'de Yalow RIA'yı geliştirmesinden dolayı Nobel ödülü aldı.
1976	İlk mikrobiyal biyosensörler geliştirildi (Riedel et al., 1992).
1982	İlk fiber optik glukoz biyosensörü Schultz tarafından tasarlandı (Schultz, 1982).
1983	İlk yüzey plasmon rezonans (SPR) immuno sensörü geliştirildi (Liedberg et al., 1983; Hutchinson, 1995; Schuck, 1997).
1984	Cass ve diğerleri tarafından hazırlanan ilk ferrosen aracılı amperometrik glikoz biyosensörü geliştirildi (Cass et al., 1984). Çalışma, 1987'de MediSense Inc. (daha sonra Abbott Diagnostics

	tarafından satın alındı) tarafından ticarileştirilen ilk elektronik kan şekeri ölçüm sisteminin geliştirilmesine yol açtı.
1988	Adam Heller ve Yinon Degani, elektron ileten redoks hidrojenleri aracılığıyla enzimlerin redoks merkezlerinin elektrotlara olan elektrik bağlantısını (“kablolama”) tanıttı (Degani & Heller, 1988; Forster & Vos, 1990). Bu çalışma, deri altına implante edilmiş minyatür glikoz biyosensörlerini kullanan sürekli glikoz izleme için temel oluşturdu (Csöeregi et al., 1995; Schmidtke et al., 1998; Wagner et al., 1998).
1988	İmmobilize enzimler aracılığıyla doğrudan ET tanıtıldı (Frew et al., 1988; Tarasevich et al., 1979; Ikeda et al., 1988; Ikeda et al., 1993; Armstrong et al., 1988; Armstrong, 1990; Armstrong et al., 1997).
1990	Barlett ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiş enzimler tanıtıldı (Barlett et al., 1991).
1980'lerden 1990'lara	C 60 gibi nanoyapılı karbon malzemeler ve nanotüpler keşfedildi (Kroto et al., 1985; Monthieux & Kuznetsov, 2006).
1997	IUPAC, kemosensörlerin tanımına benzer şekilde biyosensörler tanımlandı (Thevenot et al., 1999; Thevenot et al., 2001; Thevenot et al., 2001).
1999	İlk ticari in vivo glukoz biyosensörü piyasaya sunuldu (Gross et al., 2000).
2000	Giyilebilir noninvazif glukoz ölçüm sistemleri geliştirildi (Yoo & Lee, 2010).
2001	Arwin tarafından elipsometri temelli biyosensörler geliştirildi (Arwin, 2001).
2002	Schuhmann ve ark. biyosensörler için immobilizasyon matrisleri olarak elektrodpozisyon boyalarının (EDP'ler) kullanımını tanıttı (Kurzawa et al., 2002). Sonraki çalışmalar, redoks araçlarının EDP'lerin polimer yapısına dahil edilmesini sağladı (Guschin et al.,

	2009; Guschin et al., 2010).
2003	Canlı bir bitkiye implante edilen enzimatik glikoz/O <sub>2</sub> yakıt hücresi Heller ve arkadaşları tarafından sunuldu (Mano et al., 2003).
2006	Havadaki düşük H <sub>2</sub> seviyelerinin oksidasyonuna dayanan ilk H <sub>2</sub> /O <sub>2</sub> biyoyakıt hücresi Armstrong ve arkadaşları tarafından tanıtıldı (Vincent et al., 2006).
2007	İmplant edilmiş bir glukoz biyosensörü (Freestyle Navigator System) beş gün süreyle çalıştırıldı (Weinstein et al., 2007).

### **BİYOSENSÖRLERİN ÖZELLİKLERİ**

Bir biyosensör tasarlanırken birçok özellik veya parametrenin karşılanması gerekir. Bu özellikler, bir biyosensörün performans ve kullanımını tanımlar.

#### **Hassasiyet**

Bir biyosensörün en önemli özelliğidir. Bir biyosensörün hassasiyeti, analit konsantrasyonundaki değişiklik ile dönüştürücüden üretilen sinyalin yoğunluğu arasındaki ilişkidir. Bir biyosensör, hedef analitin konsantrasyonundaki küçük dalgalanmalara yanıt olarak bir sinyal üretmelidir. Uygulamaya bağlı olarak, ng/ml veya fg/ml konsantrasyon aralıklarındaki analitleri tespit etmek için biyosensörler gereklidir. Tıbbi uygulama ve çevresel izlemede önemlidir (Saha et al., 2012; Wang et al., 2012).

#### **Seçicilik**

Seçicilik bir biyosensörde olması gereken en önemli özelliklerden biridir. Biyosensörün diğer moleküller veya maddelerin varlığında sadece istenen analite seçici olarak bağlanma ve yanıt verme kabiliyetini ifade eder. Hedef analitten farklı bir analit ile etkileşimlerden bir sinyal veya yanıt üretildiğinde, buna yanlış pozitif sonuç denir. Bu, seçiciliği zayıf olan biyosensörlerde yaygındır ve bu nedenle klinik uygulamalarda başarısız olur. Seçicilik, özellikle test numunesinin veya numune matrisinin, genellikle kan veya idrarın,

hedef analite oldukça benzeyen ve biyolojik reseptöre bağlanmak için rekabet eden çok sayıda molekül içerdiğinden, tıbbi uygulamalarda çok önemli bir özelliktir (Wilkins & Atanasov, 1996; Polatoğlu et al., 2020).

### **Kararlılık**

Biyosensörün kararlılığı, özellikle sürekli izleme için kullanılan biyosensörler için çok önemli bir özelliktir. Bu özellik, biyosensör cihazının dış etkenlerden kaynaklanan kesintilere yanıt olarak belirli bir süre boyunca performansındaki değişime direnme yeteneğini belirler. Bunlar sıcaklık, nem veya diğer çevresel koşullar şeklinde olabilir. Bu tür kesintiler, ölçüm sırasında çıkış sinyalinde yanlışlıklara neden olma potansiyeline sahiptir ve böylece biyosensör cihazının kesinliğini ve doğruluğunu etkiler (Nikhil et al., 2016). Bunun nedeni, biyosensör cihazını oluşturan dönüştürücülerin ve diğer elektronik bileşenlerin çoğunlukla sıcaklığa duyarlı olması onların stabilitesini büyük ölçüde etkileyebilir. Ayrıca sıcaklık, biyolojik reseptörün bütünlüğünü etkileyebilir. Bu bileşen sıcaklıktaki dalgalanmalarla bozulma eğilimi gösterir (Wilkins & Atanasov, 1996).

### **Algılama sınırı**

Tespit limiti, hedefin ölçülebilir bir sinyal veya tepki ortaya çıkarabilen en düşük konsantrasyonu olarak tanımlanır. İdeal olarak, bir biyosensör, özellikle hedef analitin çok düşük konsantrasyonlarda bulunabileceği tıbbi uygulamalarda kullanılacaksa, en düşük saptama sınırına sahip olmalıdır (Wilkins & Atanasov, 1996).

### **Tekrarlanabilirlik**

Biyoalgılamadaki en önemli özelliklerden biridir. Biyosensör cihazının eşleşen çıkış sinyalleri üretme veya yinelenen deneysel çalışmalarda sonuç verme yeteneğini ifade eder. Biyosensörün bu kriterleri karşılama yeteneği, kesin ve doğru bir şekilde gerçekleştirmesi gereken dönüştürücüye bağlıdır (Nikhil et al., 2016). Tekrarlanabilirlik ile biyosensör uygulaması doğru orantılıdır.

### **Tepki süresi**

Bu özellik, biyolojik reseptörün hedef analit ile etkileşimini takiben biyosensörün bir sinyal veya yanıt üretmesi için geçen süreyi belirler (Njagi & Kagwanja, 2011; Ali et al., 2017).

### **Aralık veya doğrusallık**

Bir biyosensör için çok önemli bir özelliktir. Çünkü çoğu uygulama, geniş konsantrasyon aralıklarında bir hedef analiti ölçmek için bir biyosensör gerektirir (Nikhil et al., 2016; Wilkins & Atanasov, 1996). Biyosensör doğrusallığı, farklı konsantrasyonlarda bir dizi ölçüme yanıt olarak elde edilen sinyalin doğruluğunu belirler.

## **BİYOSENSÖRLERİN SINIFLANDIRILMASI**

Sensör cihazına ve biyolojik materyale bağlı olarak birkaç çeşit biyosensör kullanılmaktadır.

**Fiziksel biyosensörler:** Bu biyosensörler en yaygın olanlarıdır. Bir ortamın fiziksel varlığına tepki veren ve dışarıdan gelen fiziksel girdilere dokunma, duyma veya görme yoluyla yanıt veren bir cihazdır. İki çeşittir: Piezoelektrik ve termometrik teknoloji kullanan biyosensörler.

**Piezoelektrik Biyosensörler:** Bu sensörler, "afinite etkileşimi kaydı" yasasına göre çalışan analitik cihazlardır. Bir piezoelektrik sensörün platformunda, salınım dönüşümü yasası uygulanır. Analizden sonra, bir antikor veya antijen ve bir polimer, bu biyosensörün değiştirilmiş yüzeyine moleküler olarak yerleştirilir. Nanopartiküller, algılama bileşenlerini birleştirmek için yaygın olarak kullanılır.

Piezoelektrik biyosensörler, kütle tabanlı biyosensörler olarak kabul edilir. Piezoelektrik biyosensörler akustik (ses titreşimleri) ilkesine dayanır. Başka adıyla, akustik biyosensörler olarak da adlandırılırlar. Piezoelektrik biyosensörler, mekanik bir kuvvet uygulandığında bir elektrik sinyali üretir.

**Termometrik Biyosensörler:** Bu biyosensörler, ısı üretimiyle bağlantılı çeşitli biyolojik süreçlerin temelini oluşturur. Bu biyosensörler başka adıyla, termal biyosensörler olarak da bilinirler. Örneğin, kanınızda ne kadar kolesterol olduğunu bulmak için



kullanılırlar. Kolesterol oksitlenir enzimi kullanılarak oluşan ısıyı hesaplar. Penisilin, üre, glukoz ve ürik asit ölçümünde kullanılır.

**Elektrokimyasal Sensörler:** Elektrokimyasal biyosensör, enzim substrat reaksiyonu ve antijen-antikor etkileşimi gibi biyokimyasal olayları elektrik sinyallerine (örn. akım, voltaj, empedans, vb.) dönüştüren analitik cihazlardır (Li et al., 2016; Zheng et al., 2013). Clark, kan şekeri için elektrokimyasal biyosensörün 1. versiyonunu geliştirdiğinden sonra, çeşitli biyosensör türleri art arda tanıtıldı ve çeşitli uygulamalar için ticarileştirildi (Clark & Lyons, 1962). Bu elektrokimyasal biyosensörde, bir elektrot, biyomoleküllerin (enzim, antikor ve nükleik asit) immobilizasyonu ve elektron hareketi için kullanılan bir faktördür.

**Optik Biyosensör:** Optik biyosensörler, bir algılama elemanının elektromanyetik radyasyonla etkileşimine dayanır. Bir ışık kaynağından ve ayrıca belirli özelliklere sahip bir ışık demeti oluşturmak ve bu ışığı modüle edici bir ajana, bir fotodedektörle birlikte değiştirilmiş bir algılama kafasına yönlendirmek için çok sayıda optik bileşenden oluşurlar. Bir optik yüzey plazmon rezonans (SPR) biyosensörü, sensör çiplerinin yüzeyindeki kırılma indisi değişikliklerini etiketsiz ve gerçek zamanlı olarak algılayabilir. Burada kullanılan absorpsiyon, flüoresans, lüminesans, iç yansıma, yüzey plazmon rezonansı veya ışık saçılım spektroskopisi gibi farklı optik yöntemler popüler hale gelse de, flüoresans ve yüzey plazmon rezonansı etkin spektroskopiler hala en çok araştırılan ve uygulanan yöntemler olmaya devam etmektedir (Leatherbarrow & Edwards, 1999; Bănică, 2012).

**Giyilebilir Biyosensörler:** Dijital bir alet olan giyilebilir biyosensörler tasarlandı. Bunlar insan vücuduna dövme, akıllı saatler ve akıllı giysiler olarak giyilebilir. Kan şekeri seviyesi, kan basıncı ve kalp atış hızı gibi sağlık ile ilgili konularda kişileri bilgilendirir. Bu giyilebilir sensörler, insan sağlığı ile ilgili sinyalleri alıcıya gönderirler.

Giyilebilir biyosensörler üç gruba ayrılır; vücut üstü, giysi ve tekstil bazlı ve aksesuarlar (Steinberg et al., 2016). Vücut üstü biyosensörler, insan vücudu ile etkileşime girebilen dövme sensörleri, kontakt lensler ve cilt yamalarını içerir. Dövme sensörleri genellikle

glikoz, laktat, elektrolit iyonları ve benzeri gibi ter ve ISF'deki biyobelirteçleri saptamak için kullanılır. Dövme biyosensörlerinin bir diğer uygulaması, hidrasyon durumunun değerlendirilmesidir. Örneğin, dehidrasyon teşhisine yardımcı olmak için dermal interstisyel sıvılardaki elektrolitleri izlemek için bir floresan dövme biyosensörü geliştirildi (Jiang et al., 2020). Kontakt lensler, kornea ile noninvaziv arayüzleri nedeniyle gözyaşı sensörlerini entegre etmek için yeteneklidir. Deri yaması biyosensörleri, terdeki biyobelirteçlerin gerçek zamanlı olarak izlenmesini sağlar (Wiorek et al., 2020).

Giyim ve tekstil bazlı biyosensörler, tekstil giyilebilir ürünlerle entegre sensörler olarak tanımlanır (Steinberg et al., 2016). Genellikle yara sıvısı, ter ve ortam havası algılaması için kullanılırlar. Akıllı bandaj en tipik örneklerden biridir. Yara durumunu izlemek ve yara bölgesinde olası enfeksiyonu önlemek için uygulanabilir. Örneğin, açık kronik yaraların durumunu izlemek ve basınç ülserlerinin oluşumunu tespit etmek için omnifobik kağıt tabanlı akıllı bandaj tasarlandı (Pal et al., 2018). Fiber tabanlı biyosensörler, gerçek zamanlı sağlık izleme için uygun bir seçim olabilir. Ter glikoz izleme için altın fiber bazlı giyilebilir elektrokimyasal biyosensörler geliştirildi (Zhao et al., 2019).

Aksesuarlar, giysiye veya vücuda gevşek bir şekilde bağlanan giyilebilir biyosensörleridir (Steinberg et al., 2016). Örnek olarak gözlük tabanlı biyoalgılama gösterilebilir.

## **BİOSENSÖRLERDE MAKİNE ÖĞRENİMİ**

Makine öğrenimi (ML), algoritmaların verilerden otomatik olarak öğrenmesini sağlayan yapay zekanın bir alt sınıfıdır. Makine öğrenimi (ML) yaklaşımı, ile zor işler gerçekleştirilebilir. Genellikle verilerden çeşitli kalıplar geliştirilmesi durumlarında kullanılır. Bu modellerde verilen problemin kesin bir matematiksel formülde tanımlanmasıdır. Bu formül, büyük miktarlarda etiketlenmiş veya etiketlenmemiş verileri kullanır. Ve sonra veri kümesindeki kalıpları bulmak için bazı genel olasılıksal algoritmalar uygulanır. Bu yöntem dezavantajı olduğu gibi birçok avantajı da olabilir. Geliştirilen modellerde maliyetli ve hatta belirsiz olabilen, elle tasarlanmış uzman bilgisine artık gerek kalmamasıdır. Tıbbi uygulamalardaki çalışmalarda

bu tür yaklaşımların insan mühendisliği uzman bilgisinin üstüne çıkarak, yeni bilgiler bile bulabilecekleri kanıtlanmıştır (Najafi et al., 2017). Başka bir avantaj ise, bu yaklaşımların başka türlü tanımlanamayacak ve başlangıçta önemsiz gibi görünen kalıpları ortaya çıkarabilmesidir. Örneğin, birçok uygulamada kapsamlı hesaplamalar gerekir ve bazı modellerin eğitilmesi birkaç hafta sürer. Bazı denetimli ortamlarda, önceden belirlenmiş pahalı etiketlerin kullanılmasına ihtiyaç duyulur. Ayrıca, belirli uygulamalar, seçilen mimarilere veya hiperparametrelere karşı özellikle hassastır. Örneğin, lojistik regresyon veya Destek Vektör Makinesi (SVM) gibi temel algoritmaların birçok geleneksel sınıflandırma durumunda son derece iyi performans gösterdiği kanıtlanmıştır. Daha zor işler için giderek karmaşıklaşan sinir ağı tabanlı tasarımlar gerektirebilir. Bazı biyosensörler, çıktıda hızlı bir şekilde büyük miktarda veri oluşturur. Ve uzman bir kullanıcı tarafından işlenmesi hataya yol açabilir (Sharma et al., 2021; Sharma et al., 2022). Verilerin bir kişi tarafından analizi uzun zaman alabilir. Bu biyosensörün verimliliğini önemli ölçüde azaltır. Bu bağlamda makine öğrenimi (ML), ile özellikler tanımlanır ve kesin sonuçlar sağlanabilir.

Güçlü makine öğrenimi modelleri, sensör yanıtlarındaki kalıpları anlayarak, dizi tabanlı biyosensörlere özgüllük ve kesinlik sunar. Özellikle, hasta kontrollü analjezi (patient controlled analgesia, PCA), bu sistemler için bir özellik çıkarma yaklaşımı olarak büyük performans göstermiştir. PCA'nın, Raman spektrumları veya SERS gibi spektrumlar üreten optik biyosensörlerde benzer güce sahip olduğu gösterilmiştir. Çeşitli biyosensörlerin veri füzyonu ve gürültü azaltma, sensör kayması telafisi ve etki alanı uyarlaması için aktarım öğreniminin tümü makine öğrenimi ile yapılmıştır.

Makine Öğrenimi, bu çeşitli biyoalgılama modalitelerinin analitik yeteneklerinin geliştirilmesine, özellikle de fizik odaklı yerine veri odaklı bir yaklaşım kullanılarak hücrelerin çeşitli kategorilerde sınıflandırılmasında büyük potansiyel yaratmıştır.

## SONUÇ

Makine öğrenimi (ML), hücresel analiz için biyosensörlerden elde edilen verilerin analiz edilmesinde ve sınıflandırılmasında bir araç olarak kullanılır. Biyosensörlerde makine öğrenimi algoritmalarının kullanılması, biyosensörler tarafından üretilen verilerin çıkarılması, işlenmesi ve analiz edilmesi gibi zor ve karmaşık süreci otomatikleştiren avantajlar sağlar. Bu tür bir otomasyon, verileri şekillendirmek için deneyimli bir profesyonele olan ihtiyacı ortadan kaldırır.

Makine öğrenimi (ML) takviyeli biyosensörlerde, sinyal özelliklerine ve uygulamaya göre uygun algoritmaların seçilmesini esas alır. Farklı makine öğrenimi algoritmalarının sunduğu avantajlar vardır. Makine öğrenimi (ML) algoritmaları ile, belirsiz ham verilerden anlaşılır ve değerli bilgilere dönüşüm sağlanır. Ve sağlık izleme, hastalık teşhisi, tedavi değerlendirmesi ve gıda güvenliğinde uygulanan biyosensörlerin performansını artırır.

Taşınabilir ve giyilebilir biyosensörlerin ortaya çıkışı ve gelişimi ile, gerçek zamanlı izleme, klinik dışı teşhis ve yerinde gıda güvenliği tespiti gibi alanlarda potansiyel artırmıştır. Makine öğrenimi ile, büyük miktarlarda yüksek boyutlu algılama verilerini işleyebilir ve bunlar etkin bir şekilde sağlık bilgilerine dönüştürülebilir. Örneğin, sağlık izleme alanında Makine öğrenimi (ML) ile, yumuşak doku yaralanmalarını hafifletmek için hidrasyon durumu hakkında bilgi vermek ve kardiyak aritmileri tespit etmek, sporcuların fizyolojik profilini izlemek, giyilebilir biyosensörlerin özelliklerini artırabilir (Seshadri et al., 2019). Bu bağlamda, kardiyovasküler hastaların ayakta izlenmesinde kullanıldığında, Makine öğrenimi (ML) ile güçlendirilmiş biyosensörler kalp atışlarını yorumlar ve değerlendirir (Krittanawong et al., 2021). LSTM, tekrarlayan sinir ağları mimarisinin özel bir türü olarak Hochreiter ve Schmidhuber tarafından geliştirilen algoritmalar kullanılarak, diyabetik hastalar için kişiselleştirilmiş bir sağlık izleme sisteminde, kan şekeri seviyeleri tahmin edilebilir (Alfian et al., 2018). Makine öğrenimi, biyosensörlerin hastalıkları klinik dışında teşhis etmesine olanak sağlayabilir.

Akıllı telefonun ve giyilebilir sensör teknolojisinin ortaya çıkmasıyla, sağlık yönetimi verileri hızlı bir şekilde toplanarak makine öğrenimi yardımıyla, bu veriler klinik tahminlere dönüştürülerek kullanılır.

Günümüzde kullanışlı, doğru ve çok işlevli sensörlerin kullanımı artıyor. Bu biyosensörler, çevresel (Diamond, 2009) ve sosyal sistemler (Fink et al., 2016) ile etkileşimi dikkate alarak fizyolojik verileri etkili bir şekilde kaydeder. Bu büyük ölçekli, yüksek boyutlu veri kümelerinin entegrasyonu ve analizi, fiziksel koşulların yeniden sınıflandırılabilmesi ve biyobelirteçlerin yörüngelerinin klinik olarak ilgili sonuçlarla ilişkilendirilebileceği Makine öğrenimi (ML) kullanımına ihtiyaç duyar (Arges et al., 2020). Ayrıca, büyük miktarda veriyi ayıklama, analiz etme konusundaki Makine öğrenimi (ML), ciddi teşhis hataları, tedavi hataları ve iş akışlarındaki verimsizlikler gibi konuların çözülmesinde yardımcı olarak, çözüm üretecektir (Topol, 2019).

## KAYNAKLAR

- Alfian, G., Syafrudin, M., Ijaz, M.F., Syaekhoni, M.A., Fitriyani, N.L. & Rhee, J. (2018). A Personalized Healthcare Monitoring System for Diabetic Patients by Utilizing BLE-based Sensors and Real-time Data Processing. *Sensors*, 18(7), 2183.
- Ali, J., Najeeb, J., Ali, M.A., Aslam, M.F. & Raza, A. (2017). Biosensors: Their Fundamentals, Designs, Types and Most Recent Impactful Applications: A Review. *J. Biosens. Bioelectron*, 8(1), 1-9.
- Arges, K., Assimes, T., Bajaj, V., Balu, S., Bashir, M. R., Beskow, L., Blanco, R., Califf, R., Campbell, P., Carin, L., Christian, V. & Wong, C.A. (2020). The Project Baseline Health Study: a step towards a broader mission to map human health. *NPJ digital medicine*, 3(1), 84.
- Armstrong, F.A., George, S.J., Thomson, A.J. & Yates, M.G. (1988). Direct Electrochemistry in the Characterisation of Redox Proteins: Novel Properties of Azotobacter 7Fe Ferredoxin. *FEBS letters*, 234(1), 107-110.
- Armstrong, F.A. (1990). Probing Metalloproteins By Voltammetry . *Bioinorganic Chemistry*, 72, 137 – 221.
- Armstrong, F.A., Heering, H.A. & Hirst, J. (1997). Reaction of Complex Metalloproteins Studied By Protein-film Voltammetry. *Chemical Society Reviews*, 26(3), 169-179.
- Arwin, H. (2001). Is Ellipsometry Suitable for Sensor Applications?. *Sensors and Actuators A: Physical*, 92(1-3), 43-51.
- Bănică, F.G. (2012). What Are Chemical Sensors. *Chemical sensors and biosensors. Chichester: Wiley*, 1-20.
- Bartlett, P.N., Bradford, V.Q., & Whitaker, R.G. (1991). Enzyme Electrode Studies of Glucose Oxidase Modified With A Redox Mediator. *Talanta*, 38(1), 57-63.
- Berson, S.A. & Yalow, R.S. (2006). General Principles of Radioimmunoassay. *Clinica Chimica Acta*, 2(369), 125-143.
- Buerk, D.G. (1993). Biosensors, Theory & Applications. Technomic Publishing Company.
- Cass, A.E., Davis, G., Francis, G.D., Hill, H.A.O., Aston, W.J., Higgins, I.J., Plotkin, E.V., Scott, L.D. & Turner, A.P. (1984). Ferrocene-mediated Enzyme Electrode for Amperometric Determination of Glucose. *Analytical chemistry*, 56(4), 667-671.

- Chargaff, E., Zamenhof, S. & Green, C. (1950). Human Desoxypentose Nucleic Acid: Composition of Human Desoxypentose Nucleic Acid. *Nature*, 165(4202), 756-757.
- Clark, L.C. (1956). Monitor and Control of Blood and Tissue Oxygen Tensions. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 2, 41-46.
- Clark Jr, L.C. & Lyons, C. (1962). Electrode Systems for Continuous Monitoring In Cardiovascular Surgery. *Annals of the New York Academy of sciences*, 102(1), 29-45.
- Cosnier, S. (Ed.), 2013. *Electrochemical Biosensors*. CRC Press.
- Cremer, M. (1906). The Cause of the Electromotor Properties of Tissue, and a Contribution to the Science of Polyphasic Electrolytes. *Zeitschrift Fur Biologie*, 29, 562-608.
- Csöeregi, E., Schmidtke, D.W. & Heller, A. (1995). Design and Optimization of A Selective Subcutaneously Implantable Glucose Electrode Based On "Wired" Glucose Oxidase. *Analytical Chemistry*, 67(7), 1240-1244.
- Degani, Y. & Heller, A. (1988). Direct Electrical Communication Between Chemically Modified Enzymes and Metal Electrodes. 2. Methods for Bonding Electron-Transfer Relays to Glucose Oxidase and D-Aminoacid Oxidase. *Journal of the American Chemical Society*, 110(8), 2615-2620.
- Diamond, A. (2009). The Interplay of Biology and the Environment Broadly Defined. *Developmental Psychology*, 45(1), 1.
- Ensafi, A.A. (2019). An introduction to Sensors and Biosensors. In *Electrochemical Biosensors* (pp. 1-10). Elsevier.
- Fink, D.S., Keyes, K.M. & Cerdá, M. (2016). Social Determinants of Population Health: a Systems Sciences Approach. *Current epidemiology reports*, 3, 98-105.
- Forster, R.J. & Vos, J.G. (1990). Synthesis, Characterization, and Properties of a Series of Osmium-and ruthenium-containing Metallopolymers. *Macromolecules*, 23(20), 4372-4377.
- Frew, J.E. & Hill, H.A.O. (1988). Direct and Indirect Electron Transfer Between Electrodes and Redox Proteins. *European journal of biochemistry*, 172(2), 261-269.
- Gross, T.M., Bode, B.W., Einhorn, D., Kayne, D.M., Reed, J.H., White, N.H. & Mastrototaro, J.J. (2000). Performance Evaluation of the MiniMed® Continuous Glucose Monitoring System During Patient Home Use. *Diabetes technology & therapeutics*, 2(1), 49-56.

- Guilbault, G.G. & Montalvo Jr, J.G. (1969). Urea-specific Enzyme Electrode. *Journal of the American Chemical Society*, 91(8), 2164-2165.
- Guschin, D.A., Shkil, H. & Schuhmann, W. (2009). Electrodeposition Polymers As Immobilization Matrices In Amperometric Biosensors: Improved Polymer Synthesis and Biosensor Fabrication. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 395, 1693-1706.
- Guschin, D.A., Castillo, J., Dimcheva, N. & Schuhmann, W. (2010). Redox Electrodeposition Polymers: Adaptation of the Redox Potential of Polymer-bound Os Complexes for Bioanalytical Applications. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 398, 1661-1673.
- Hikuma, M., Obana, H., Yasuda, T., Karube, I. & Suzuki, S. (1980). A Potentiometric Microbial Sensor Based on Immobilized Escherichia coli for Glutamic Acid. *Analytica chimica acta*, 116(1), 61-67.
- Hutchinson, A.M. (1995). Evanescent Wave Biosensors: Real-time Analysis of Biomolecular Interactions. *Molecular biotechnology*, 3, 47-54.
- Ikeda, T., Fushimi, F., Miki, K. & Senda, M. (1988). Direct Bioelectrocatalysis at Electrodes Modified with d--Gluconate Dehydrogenase. *Agricultural and biological chemistry*, 52(10), 2655-2658.
- Ikeda, T., Miyaoka, S. & Miki, K. (1993). Enzyme-catalysed Electrochemical Oxidation of D-gluconate at Electrodes Coated With D-gluconate Dehydrogenase, a Membrane-bound Flavohemoprotein. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 352(1-2), 267-278.
- Jiang, N., Yetisen, A.K., Linhart, N., Flisikowski, K., Dong, J., Dong, X., Butt, H., Jakobi, M., Schnieke, A. & Koch, A.W. (2020). Fluorescent Dermal Tattoo Biosensors for Electrolyte Analysis. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 320, 128378.
- Kendrew, J.C. & Perutz, M.F. (1957). X-ray Studies of Compounds of Biological Interest. *Annual review of biochemistry*, 26(1), 327-372.
- Krittanawong, C., Rogers, A.J., Johnson, K.W., Wang, Z., Turakhia, M.P., Halperin, J.L. & Narayan, S.M. (2021). Integration of Novel Monitoring Devices with Machine Learning Technology for Scalable Cardiovascular Management. *Nature Reviews Cardiology*, 18(2), 75-91.
- Kroto, H.W., Heath, J.R., O'Brien, S.C., Curl, R.F. & Smalley, R.E. (1985). C60: Buckminsterfullerene. *Nature*, 318(6042), 162-163.



- Kurzawa, C., Hengstenberg, A. & Schuhmann, W. (2002). Immobilization Method for the Preparation of Biosensors Based on pH Shift-induced Deposition of Biomolecule-containing Polymer Films. *Analytical Chemistry*, 74(2), 355-361.
- Leatherbarrow, R.J. & Edwards, P.R. (1999). Analysis of Molecular Recognition Using Optical Biosensors. *Current Opinion in Chemical Biology*, 3(5), 544-547.
- Li, H., Liu, X., Li, L., Mu, X., Genov, R. & Mason, A.J. (2016). CMOS Electrochemical Instrumentation for Biosensor Microsystems: A Review. *Sensors*, 17(1), 74.
- Liedberg, B., Nylander, C. & Lunström, I. (1983). Surface Plasmon Resonance for Gas Detection and Biosensing. *Sensors and actuators*, 4(2), 299-304.
- Ligler, L. & Taitt, C.R. (Eds.) (2008). *Optical Biosensors*, second ed. Elsevier Science.
- Mano, N., Mao, F. & Heller, A. (2003). Characteristics of A Miniature Compartment-less Glucose- O<sub>2</sub> Biofuel Cell and Its Operation In A Living Plant. *Journal of the American Chemical Society*, 125(21), 6588-6594.
- Marcus, R.A. (1956). On the Theory of Oxidation-reduction Reactions Involving Electron Transfer. I. *The Journal of chemical physics*, 24(5), 966-978.
- Marcus, R.A. (1993). Electron Transfer Reactions in Chemistry: Theory and Experiment (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English*, 32(8), 1111-1121.
- Marek, J., & Gómez, U. M. (2012). MEMS (micro-electro-mechanical systems) for Automotive and Consumer Electronics. *Chips 2020: A Guide to the Future of Nanoelectronics*, 293-314.
- McNaught, A.D. & Wilkinson, A. (1997). IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Monthieux, M., & Kuznetsov, V.L. (2006). Who Should Be Given the Credit for the Discovery of Carbon nanotubes?. *Carbon*, 44(9), 1621-1623.
- Najafi, A., Janghorbani, S., Motahari, S.A. & Fatemizadeh, E. (2017). Statistical Association Mapping of Population-structured Genetic Data. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 16(2), 638-649.

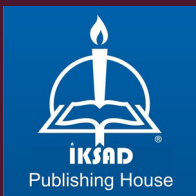
- Nelson, J.M. & Griffin, E.G. (1916). Adsorption of Invertase. *Journal of the American Chemical Society*, 38(5), 1109-1115.
- Nikhil, B., Pawan, J., Nello, F. & Pedro, E. (2016). Introduction to Biosensors. *Essays Biochem*, 60(1), 1-8.
- Njagi, J.I. & Kagwanja, S.M. (2011). The Interface In Biosensing: Improving Selectivity and Sensitivity. In *Interfaces and interphases in analytical chemistry* (pp. 225-247). American Chemical Society.
- Pal, A., Goswami, D., Cuellar, H.E., Castro, B., Kuang, S. & Martinez, R.V. (2018). Biosens. *Bioelectron*, 117, 696-705.
- Polatoğlu, İ., Aydın, L., Nevruz, B.Ç., & Özer, S. (2020). A Novel Approach for the Optimal Design of a Biosensor. *Analytical Letters*, 53(9), 1428-1445.
- Riedel, K., Neumann, B. & Scheller, F. (1992). Microbial Sensors Based on Respiration Measurements. *Chemie Ingenieur Technik*, 64, 518-528.
- Saha, K., Agasti, S.S., Kim, C., Li, X. & Rotello, V.M. (2012). Gold Nanoparticles in Chemical and Biological Sensing. *Chemical reviews*, 112(5), 2739-2779.
- Sanger, F. (1955). La structure de l'insuline. *Bulletin de la Societe de ChimieBiologique*, 37 (1), 23-35.
- Scheller, F.W., Wollenberger, U., Warsinke, A. & Lisdat, F. (2001). Research and Development in Biosensors. *Current Opinion in Biotechnology*, 12(1), 35-40.
- Schmidtke, D.W., Freeland, A.C., Heller, A. & Bonnacaze, R.T. (1998). Measurement and Modeling of the Transient Difference Between Blood and Subcutaneous Glucose Concentrations in the Rat After Injection of Insulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(1), 294-299.
- Schuck, P. (1997). Use of Surface Plasmon Resonance to Probe the Equilibrium and Dynamic Aspects of Interactions Between Biological Macromolecules. *Annual review of biophysics and biomolecular structure*, 26(1), 541-566.
- Schultz, J.S. (1982). Optical Sensor for Plasma Constituents. *U.S. Patent No. 4,344,438*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Seshadri, D.R., Li, R.T., Voos, J.E., Rowbottom, J.R., Alfes, C.M., Zorman, C.A. & Drummond, C.K. (2019). Wearable Sensors for Monitoring the Physiological and Biochemical Profile of the Athlete. *NPJ digital medicine*, 2(1), 72.

- Sharma, A., Pal, T. & Jaiswal, V. (2021). Decision Support Algorithms for Data Analysis.
- Sharma, A., Pal, T. & Jaiswal, V. (2022). Heart Disease Prediction Using Convolutional Neural Network. In *Cardiovascular and Coronary Artery Imaging* (pp. 245-272). Academic Press.
- Steinberg, M.D., Kassal, P. & Steinberg, I.M. (2016). System Architectures in Wearable Electrochemical Sensors. *Electroanalysis*, 28(6), 1149-1169.
- Steinem, C., & Janshoff, A. (Eds.). (2007). *Piezoelectric Sensors* (Vol. 5). Springer Science & Business Media.
- Tarasevich, M.R., Yaropolov, A.I., Bogdanovskaya, V.A. & Varfolomeev, S. D. (1979). Electrocatalysis of A Cathodic Oxygen Reduction by Laccase. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 104, 393-403.
- Telefoncu, A. & Kılınc, A. (2012). *Biyosensörler: Metodlar, Uygulamalar ve Son Gelişmeler*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1-189.
- Thevenot, D.R., Toth, K., Durst, R.A. & Wilson, G.S. (1999). Electrochemical Biosensors: Recommended Definitions and Classification. *Pure and applied chemistry*, 71(12), 2333-2348.
- Thevenot, D.R., Toth, K., Durst, R.A. & Wilson, G.S. (2001). Electrochemical Biosensors: Recommended Definitions and Classification. *Biosensors & Bioelectronics*, 16(1-2), 121-131.
- Thévenot, D. R., Toth, K., Durst, R. A., & Wilson, G. S. (2001). Electrochemical Biosensors: Recommended Definitions and Classification. *Analytical Letters*, 34(5), 635-659.
- Topol, E.J. (2019). High-performance Medicine: the Convergence of Human and Artificial Intelligence. *Nature medicine*, 25(1), 44-56.
- Vincent, K.A., Cracknell, J.A., Clark, J.R., Ludwig, M., Lenz, O., Friedrich, B. & Armstrong, F.A. (2006). Electricity From Low-level H<sub>2</sub> In Still Air—an Ultimate Test for An Oxygen Tolerant Hydrogenase. *Chemical communications*, (48), 5033-5035.
- Wagner, J.G., Schmidtke, D.W., Quinn, C.P., Fleming, T.F., Bernacky, B. & Heller, A. (1998). Continuous Amperometric Monitoring of Glucose in a Brittle Diabetic Chimpanzee With a Miniature Subcutaneous Electrode. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(11), 6379-6382.
- Wang, Y., Knoll, W. & Dostalek, J. (2012). Bacterial Pathogen Surface Plasmon Resonance Biosensor Advanced By Long Range Surface

- Plasmons and Magnetic Nanoparticle Assays. *Analytical chemistry*, 84(19), 8345-8350.
- Watson, J.D. & Crick, F.H. (1953). Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*, 171(4356), 737-738.
- Weinstein, R.L., Schwartz, S.L., Brazg, R.L., Bugler, J.R., Peyser, T.A. & McGarraugh, G.V. (2007). Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: Comparison With Frequent Laboratory Reference Measurements. *Diabetes care*, 30(5), 1125-1130.
- Wilkins, E. & Atanasov, P. (1996). Glucose Monitoring: State of the Art and Future Possibilities. *Medical engineering & physics*, 18(4), 273-288.
- Wiorek, A., Parrilla, M., Cuartero, M. & Crespo, G.A. (2020). Epidermal Patch with Glucose Biosensor: pH and Temperature Correction Toward More Accurate Sweat Analysis During Sport Practice. *Analytical chemistry*, 92(14), 10153-10161.
- Yalow, R.S. & Berson, S.A. (1960). Immunoassay of Endogenous Plasma Insulin in Man. *The Journal of clinical investigation*, 39(7), 1157-1175.
- Yoo, E.H. & Lee, S.Y. (2010). Glucose Biosensors: An Overview of Use in Clinical Practice. *Sensors*, 10(5), 4558-4576.
- Zhao, Y., Zhai, Q., Dong, D., An, T., Gong, S., Shi, Q., & Cheng, W. (2019). Highly Stretchable and Strain-insensitive Fiber-based Wearable Electrochemical Biosensor to Monitor Glucose in the Sweat. *Analytical chemistry*, 91(10), 6569-6576.
- Zheng, H., Ma, X., Chen, L., Lin, Z., Guo, L., Qiu, B. & Chen, G. (2013). Label-free Electrochemical Impedance Biosensor for Sequence-specific Recognition of Double-stranded DNA. *Analytical Methods*, 5(19), 5005-5009.
- Zhou, S., Zhao, Y., Mecklenburg, M., Yang, D. & Xie, B. (2013). A Novel Thermometric Biosensor for Fast Surveillance of  $\beta$ -lactamase Activity in Milk. *Biosensors and Bioelectronics*, 49(15), 99-104.







ISBN: 978-625-6404-93-9