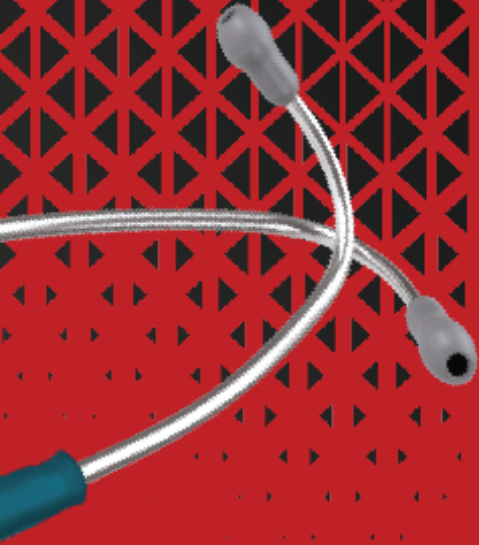


SAĞLIK ALANINDA AKADEMİK ARAŞTIRMA VE ÇALIŞMALAR-II



EDİTÖR:
Dr. Öğr. Üyesi Hakan KEÇECİ



İKSAD
Publishing House

SAĞLIK ALANINDA AKADEMİK ARAŞTIRMA VE ÇALIŞMALAR-II

EDİTÖR:

Dr. Öğr. Üyesi Hakan KEÇECİ

YAZARLAR:

Prof. Dr. Ömer KIZIL

Doç. Dr. Serdar DENİZ

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Fahri ŞAHİN

Dr. Öğr. Üyesi Betül ÇİÇEK

Dr. Öğr. Üyesi Betül DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Hakan KEÇECİ

Dr. Öğr. Üyesi Kadir UÇKAÇ

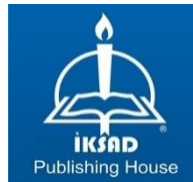
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KOCA

Dr. Öğr. Üyesi Meltem SAĞIROĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Sıdıka GENÇ

Dr. Öğr. Üyesi Yasin GÖKÇE

Dr. Öğr. Üyesi Yeşim YENİ



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: 978-625-367-229-4
Cover Design: İbrahim KAYA
August / 2023
Ankara / Türkiye
Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN ÖNSÖZ

Dr. Öğr. Üyesi Hakan KEÇECİ1

BÖLÜM 1

KEDİ VE KÖPEKLERDE SODYUM, POTASYUM VE KLOR DÜZENSİZLİKLERİ VE YÖNETİMİ

Prof. Dr. Ömer KIZIL3

BÖLÜM 2

SOSYAL POLİTİKALAR VE SAĞLIK SİSTEMİNİN FİNANSMAN YÖNTEMLERİ

Dr. Öğretim Üyesi Mehmet KOCA.....39

BÖLÜM 3

ENTERİK SİNİR SİSTEMİ VE GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTE

Dr. Öğr. Üyesi Meltem SAĞIROĞLU79

BÖLÜM 4

SAĞLIK VE SAĞLIĞIN SOSYAL BELİRLEYİCİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KOCA

Doç. Dr. Serdar DENİZ,105

BÖLÜM 5

ALBİNİZM HASTALIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ VE PSİKOSOSYAL AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Kadir UÇKAÇ

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Fahri ŞAHİN125

CHAPTER 6

EFFECTS OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ON PARKINSON'S DISEASE

Assist. Prof. Dr. Betül DANIŞMAN,

Assist. Prof. Dr. Betül ÇİÇEK145

CHAPTER 7

THE CONNECTION BETWEEN ALZHEIMER'S DISEASE AND EXOSOMES: A PATH TO NEW PERSPECTIVES

Assist. Prof. Dr. Sıdıka GENÇ159

CHAPTER 8
STORE-OPERATED CALCIUM ENTRY MECHANISM IN
THE HEART AND ITS ROLE IN CARDIAC PATHOLOGIES
Assist. Prof. Dr. Yasin GÖKÇE185

CHAPTER 9
THE IMPORTANCE OF THE GABAERGIC SIGNAL IN
DEPRESSION AND HUMAN INTESTINE MICROBIOME
Assist. Prof. Dr. Yeşim YENİ217

CHAPTER 10
IN DOMESTIC BIRD DISEASES; EMERGENCY CARE AND
TREATMENTS
Assist. Prof. Dr. Hakan KEÇECİ219

ÖNSÖZ

Tıbbi ve veterinerlik araştırmalarındaki gelişmeler, insan ve hayvan sağlığının iyileştirilmesinde önemli rol oynamıştır. Yıllar geçtikçe, daha iyi tedavilere yol açan birkaç yeni ilaç, tanı aracı ve cerrahi teknikler geliştirilmiştir. Ayrıca, araştırmalar bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önlemeye yardımcı olmuş ve insan vücudu ile hayvan davranışlarının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bununla birlikte, bazıları bu ilerlemelerin olumsuz sonuçları olduğunu ve etik kaygılara yol açtığını iddia etmektedir.

Bu kitap, tıp ve veterinerlik araştırmalarındaki ilerlemeleri çevreleyen argümanları ve anti tezleri inceleyerek mevcut sağlık araştırmalarına kısa bir bakış sağlayacaktır. Böylesi çalışmalar bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önlemeye yardımcı olduğu gibi, halk sağlığı kampanyaları, hastalıkların önlenmesinin önemi hakkında farkındalığın artmasına da katkı sağlamaktadır. Örneğin, el yıkamayı ve aşılamayı teşvik eden kampanyalar, bulaşıcı hastalıkların yayılmasını azaltmada başarılı olmuştur.

Öte yandan, hayvan testleri araştırmalarındaki gelişmeler, insan vücudunun ve hayvan davranışının daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır. Nörobilim araştırmaları beyin ve sinir sisteminin daha iyi anlaşılmasına yol açmış, bu da Parkinson hastalığı ve epilepsi gibi durumlar için yeni tedavilerle sonuçlanmıştır. Genetik araştırmalar, kalıtsal hastalıkların daha iyi anlaşılmasına yol açmış, bu da daha erken tanı ve tedaviye olanak sağlamıştır. Hayvan davranışı araştırmaları, hayvan refahının ve

insan-hayvan bağının daha iyi anlaşılmasını sağlayarak, hayvan bakımının iyileştirilmesine ve insanlar ile hayvanlar arasında daha olumlu etkileşimlere yol açmıştır.

Ancak, tıbbi ve veterinerlik araştırmalarındaki gelişmeler, sağlık sorunlarının temel nedenleri, halk sağlığı kampanyaları, yoksulluk ve eşitsizlik gibi sağlığın altında yatan sosyal belirleyicileri ele almayabilir. Tıbbi tedaviler, kötü beslenme veya egzersiz eksikliği gibi hastalığa katkıda bulunan yaşam tarzı faktörlerini ele almayabilir. Ayrıca, bazı tıbbi tedaviler bir sağlık sorununun altında yatan nedeni ele almak yerine yalnızca semptomları tedavi edebilir. Örneğin, ağrı kesici ilaçlar kronik ağrının semptomlarını hafifletebilir, ancak ağrının altında yatan nedeni ele almaz.

Sonuç olarak, bu tarz çalışmalar insan ve hayvan sağlığına dikkat çekerek, birçok iyileşmeye yol açacak, yeni bilgilerin paylaşılmasıyla, herkesin güvenli, etkili ve etik sağlık hizmetlerine erişebildiği bir gelecek için çalışabileceğiz.

Dr. Öğr. Üyesi Hakan KEÇECİ

BÖLÜM 1

KEDİ VE KÖPEKLERDE SODYUM, POTASYUM VE KLOR DÜZENSİZLİKLERİ VE YÖNETİMİ

Prof. Dr. Ömer KIZIL¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8262698>

¹ Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Elazığ/TÜRKİYE, Orcid no: 0000-0003-0738-5065, e-mail: okizil@firat.edu.tr

GİRİŞ

1. Kedi ve köpeklerde hipernatremi ve yönetimi

Sodyum (Na), hücre dışı sıvıda en bol bulunan katyondur ve hücre dışı sıvı ozmolalitesinin başlıca belirleyicisidir. Serum sodyum konsantrasyonu, antidiüretik hormon, susama (su alımını) ve aldosteron (böbreklerden sodyumun geri Emilimi) tarafından düzenlenir. Hipernatremi, referans aralığının üzerinde bir plazma veya serum sodyum konsantrasyonu olarak tanımlanır ve sodyumdan ziyade fazla su kaybını veya sudan fazla sodyum ilavesini yansıtan bir durumdur (DiBartola, 2011). Gerçek anlamda sodyum fazlalığının en yaygın nedeni, bilinçsiz sıvı tedavisi, özellikle de replasman sıvılarının uzun süreli uygulanmasıdır. Böbrekler, sodyum atılımını artırarak hipernatremiyi hafifletmeye çalışır, ancak bu düzenleme, özellikle su alımı kısıtlıysa sınırlı düzeyde kalacaktır (Ueda ve ark., 2015). Tuz toksisitesi, büyük miktarlarda sodyum klorürün (NaCl) alımını yansıtır ve köpeklerde akut toksik doz yaklaşık 4 g/kg'dır (Thompson, 2018). Tuz zehirlenmesi olayları nadiren olmakla birlikte, tuzlu su havuzlarından ve okyanuslardan su içen köpeklerde veya kusmayı teşvik etmek için tuzlu su verilen köpeklerde rapor edilmiştir (Khanna ve ark., 1997). Santral veya nefrojenik diabetes insipiduslu hastalarda önemli miktarda saf su kaybı meydana gelir. Akut böbrek hasarı veya karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi poliüriye neden olan sorunları olan hastalar ile mannitol veya furosemid gibi yüksek dozlarda diüretik kullananlarda da hipernatremi belirlenebilir (Guillaumin ve DiBartola, 2017). Çeşitli merkezi sinir sistemi bozuklukları, yetersiz su alımına

(hipodipsi) neden olabilir. Etkilenen hayvanlar susuzluk hissetmezler. Su aramak ve içmek için gerekli bilişsel işlevlerden yoksundurlar (Bach ve Claus, 2014; Miyama ve ark., 2009).

Akut hipernatremi (≤ 24 saatte meydana gelen) hücresel büzülmeye neden olur, ancak yaygın kafa içi kanamalar ve geri dönüşümsüz beyin hasarı meydana geldiğinden özellikle merkezi sinir sisteminde zararlı etkisi ortaya çıkar. Na konsantrasyonu >170 mmol/L olana kadar klinik belirtiler genellikle fark edilmez (Thompson, 2018). Çok fazla tuzun alınması sonucu gelişen gastrointestinal bulgular bazen hipernatremiyi maskeleyebilir (Khanna ve ark., 1997). Buna karşılık kronik hipernatremi (>24 saat süren), nöronlarda ozmotik olarak aktif kimyasalların üretimini tetiklediğinden genellikle iyi tolere edilir. Bu üretilen kimyasallar suyun dışarı çıkmasını önler ve normal hücre hacminin korunmasını sağlarlar (Wilson ve Mongin, 2018).

Hem köpekte hem de kedide normal vücut sodyumu yaklaşık 140 mEq/L'dir. Tedavi amacıyla kullanılan intravenöz sıvıların çoğunluğu izotoniktir ve hastadakine benzer bir sodyum içeriğine sahiptir. Dengeli kristaloid sıvıların çoğunda yaklaşık 132-154 mEq/L sodyum bulunur. Örneğin, Laktatlı Ringer solüsyonunda yaklaşık 132 mEq/L sodyum bulunurken, %0,9 NaCl'de 154 mEq/L hem sodyum hem de klorür bulunur (Lee, 2003).

Plazma sodyum konsantrasyonu 170 mEq/L'nin üzerindeyse veya klinik belirtiler mevcutsa hipernatreminin kesin olarak tedavisi yapılmalıdır (Marks ve Taboada, 1998; Hardy, 1989). Klinik olarak dehidre olan hipernatremik köpekler hipovolemik hipernatremik olarak

sınıflandırılırken, öhidre olanlar izovolemik hipernatremik olarak sınıflandırılır (Hardy, 1989). Hasta hipovolemik hipernatremik bir durumdaysa, tedavide izotonik kristalloidler (%0.9 Nacl, Laktatlı Ringer, Normosol-R, vs) ve şayet hipotansiyon mevcutsa kolloidler kullanılarak intravasküler hacmin eski haline getirilmesine çalışılmalıdır (Hardy, 1989; Rudloff ve Kirby, 1998). Köpeklerde hipovolemik şok için kristalloidlerin dozu 70-90 ml/kg/saattir. Şok dozunun 1/3 - 1/4'lük kısmı 15-20 dakikalık sürede verilmeli, ardından hastanın mukoza rengi, kapiller yeniden dolun süresi, kalp hızı, kan basıncı ve nabız kalitesi gibi yaşamsal belirtileri yeniden değerlendirilmelidir. Kristalloidlerle tedaviye rağmen zayıf perfüzyon devam ediyorsa, hetastarch veya dekstran gibi bir kolloid uygulanabilir (Rudloff ve Kirby, 1998). Sodyum bikarbonat hiperozmolaliteyi kötüleştirebileceğinden, hipernatremik hastalarda metabolik asidoz yalnızca şiddetli olduğunda (pH<7.15) düzeltilmelidir (Hardy, 1989). Trometamin (THAM), tamponlayıcı etkileri olan alternatif bir ilaçtır. Bir çalışmada, anestezi uygulanmış metabolik asidozlu köpeklerde eşdeğer dozlarda THAM ve sodyum bikarbonatın tamponlama kapasiteleri ve yan etkileri karşılaştırılmış ve THAM'ın sodyum bikarbonattan farklı olarak geçici hipernatremiye neden olmadığını belirlenmiştir (Hoste ve ark., 2005). Çeşitli sıvı türlerindeki sodyum içeriği ve bunun hastanın plazma sodyum konsantrasyonu üzerindeki etkisini hesaba katılmadan yapılan tedavi girişimleri sebebiyle, tedavi sırasında su ve sodyum dengesi sürekli değiştiğinden sıvı rejiminin sık sık ve ihtiyaca göre revize edilmesi zorunludur (Adroque ve Madias, 1997). Hipervolemik hipernatremili hastalar için tedavide amaç, su ve

elektrolit eksikliklerini giderme ve renal sodyum atılımını kolaylaştırmaya yönelik olmalıdır. Etkilenen hayvanlar sıklıkla kustukları veya zihinsel olarak depresyonda oldukları için, bu durum intravenöz sıvı ve diüretikler uygulanarak başarılabılır (Barr ve ark., 2004). Natriüresi uyarmak ve pulmoner ve serebral ödem riskini en aza indirmek için furosemid gibi bir loop diüretiği 2-4 mg/kg, damar içi yolla günde 4 kez olacak şekilde uygulanmalıdır (Hardy, 1989).

Akut hipernatremi belirli toksik maddelerin (Ör: boya topları, tuz yutulması, vb.) alınması nedeniyle ortaya çıkabilir. Paintball toksikozunda hipernatremi, aslında boya topları sodyum klorür içermemesine rağmen, sorbitol ve polietilen glikolün varlığından kaynaklanır. Tuz toksisitesi ise (ev yapımı oyun hamuru, tuzlu emetiklerin alımı vb.) hastalarda birkaç saat içinde akut hipernatremi gelişimine neden olabilir (140-180 mEq/L). Akut hipernatremide hastanın sodyumunu hızla düzene koymak adına tedavi derhal başlatılmalı ve sodyum düzeyleri normalleştirilmelidir. Hastaya düşük sodyumlu bir sıvı (örn. %0,45 NaCL + %2,5 dekstroz) verilerek sodyum seviyeleri hızla düşürülebilir (Lee, 2003).

Hipernatremi tedavisi sırasında hastanın nörolojik durumu kötüleşirse beyin ödeminden şüphelenilmeli ve sırasıyla ozmotik ve diüretik etkileri nedeniyle mannitol ve furosemid kullanılmalıdır (Marks ve Taboada, 1998; Hardy, 1989; Tegzes, 2006).

Hipernatremili hastalarda prognoz, altta yatan nedene, hipernatreminin şiddetine hastadaki klinik belirtilere ve sıvı uygulamasına alınan yanıtla bağlıdır. Hipernatremik 35 köpek ve kedi üzerinde yapılan bir

çalışmada (Waldrop ve ark., 2003) ölüm oranı %42 olarak belirlenmiştir. Deneysel olarak oluşturulan hipernatremili yavru kedilerde yapılan başka bir çalışmada ise (Arieff ve Guisado, 1976) ilk 24 saat içinde %30'luk bir ölüm oranı bulunmuştur.

2. Kedi ve köpeklerde hiponatremi ve yönetimi

Hiponatremi, normal referans aralığının altındaki bir plazma veya serum sodyum konsantrasyonu olarak tanımlanır. Yeterli miktarda dengeli bir diyet tüketen sağlıklı hayvanlar, günlük sodyum gereksinimlerinin yaklaşık 4 katını alırlar (DiBartola; 2011). Hücre dışı sıvı hacmindeki azalmalar, glomerüler bölgeden renin salınmasına ve ardından adrenal bezler tarafından aldosteron salgılanmasına neden olur. Bu hormon, böbreğin distal kıvrım tübüllerinde sodyum ve su dengesini kontrol eder. Esasen, hücre dışı sıvı hacminin korunması, normal ozmolalitenin korunmasından daha öncelikli bir konudur. Bu durum, vücuttan önemli miktarda sodyum içeren sıvının kaybedildiği ve bunun yerine alınan su ile değiştirildiği renal veya gastrointestinal rahatsızlığı olan hastalarda yaygın olarak görülür (Ueda ve ark., 2015). Daha az yaygın olarak, hiponatremi sodyumdan fazla su ilavelerini yansıtır ve toplam vücut sodyumu aslında değişmeden kalabilir. Bu durum, sırasıyla vazopressinin (ADH) uygunsuz salgılanması veya konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda normal homeostatik veya kompenzator süreçlerin doğal bir işlev bozukluğunu yansıtır (DiBartola; 2011; Grant ve ark., 2015). Serum sodyum düzeyleri, hiperglisemi gibi serum ozmolalitesini değiştirebilen süreçlerden de etkilenir. Normal şartlar altında kan şekerinin bu değişken üzerinde küçük bir etkisi vardır,

ancak bu etki, özellikle kan şekeri seviyeleri keskin bir şekilde yükseldiğinde önemli hale gelebilir. (DiBartola 2011). Özellikle beyin, serum ozmolalitesindeki değişikliklere karşı savunmasızdır ve bu nedenle hiponatreminin hızla düzeltilmesi, ozmotik olarak indüklenen geri dönüşümsüz nöronal hasar açısından önemlidir (Wilson ve Mongin, 2018).

Gastrointestinal sistem veya böbrekler yoluyla sodyum kaybı, hiponatreminin yaygın nedenidir. Her ne kadar kusmuk ve dışkı içeriği plazmaya göre hipotonik olsa da, ($\text{Na} < 100 \text{ mmol/L}$) bu yollarla olan sıvı kayıpları yalnızca içilen su ile yerine konulursa hiponatremi beklenmelidir. Bir hastanın sıvı hacim durumunun sodyumdan bağımsız olduğunu unutmamak gerekir. Bu nedenle örneğin parvovirüslü bir köpek yavrusu, ağız yoluyla su tüketme yeteneğine bağlı olarak önemli ölçüde hiponatremik ancak hipovolemik veya normovolemik durumda olabilir. Yeterli oral tuz alımı bu etkiyi azaltabilir. Bu nedenle anoreksik hastalarda hiponatremi olasılığı daha yüksektir (Burton ve Hopper, 2019). Hipoadrenokortisizm (Addison hastalığı) olan köpekler, nefronların distal kısmındaki filtrattan sodyumu geri alamazlar ve bu nedenle de normal olarak hiponatremiktirler (DiBartola, 1995; Adler ve ark., 2007). Akut böbrek hasarı olan hastalar, filtrelenmiş sodyumun geri emiliminde yetersizliğe sahip olabilirler ve bu nedenle de hiponatremiye karşı yatkındırlar (Raff, 1987). Su zehirlenmesi durumu köpeklerde yaygın değildir, ancak serum sodyumunda hızlı bir düşüş beyin ödemine neden olabilir. Literatürdeki birkaç vaka, öncelikle göletlerde veya göllerde oynarken

su içen köpeklerde tanımlanmıştır (Toll ve ark., 1999). Renal perfüzyondaki azalmalarla ilişkili çeşitli durumlar (konjestif kalp yetmezliği, siroz, nefrotik sendrom), renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu yoluyla vücutta suyun tutulmasını uyarabilirler. Etkilenen hayvanlar bu nedenle aynı anda hem hiponatremik hem de hipervolemik olabilirler. Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH) olan hayvanlarda da benzer bulgular kaydedilmiştir (Gójska-Zygner ve ark., 2019; Shiel ve ark., 2009). Dehidre bir hastaya öncelikle uygulanması gereken sıvılar yerine alakasız bir sıvının (%5 dekstroz solüsyonu gibi) uygulanması, hiponatreminin yaygın bir nedenidir. Ayrıca yüksek dozda diüretik tedavisi, klinik olarak anlamlı hiponatremi ile sonuçlanabilir (Burton ve Hopper, 2019).

Önemli hiperglisemi, serum sodyumunda kompenzator bir düşüşü tetikleyebilir. Böyle bir durumda sodyum düzeyi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

$$\text{Na}_{(\text{düzeltilen})} = \text{Na}_{(\text{ölçülen})} + 1.6 \times ([\text{Glikoz}_{(\text{ölçülen})} - \text{Glikoz}_{(\text{normal})}] / 100)$$

Kan glikoz düzeyi 400 mg/dL'nin üzerindeyse 1.6 faktörü yerine 2.6 değeri alınabilir (Koenig, 2015).

Hiponatremiye yönelik alınacak tedbirler hastanın hem etiyolojisine hem de durumuna bağlıdır. Akut su zehirlenmesi olan köpeklerde serum sodyum düzeyi acilen 125 mmol/L'ye yükseltilmelidir. Bu, 2 mL/kg dozunda %3 sodyum klorür (NaCl)'ün 10-60 dakika boyunca uygulanmasıyla sağlanabilir. Bu uygulamanın serum sodyum düzeyini 2 mmol/L artırması beklenir ve hayvanın durumu iyileşene veya serum

sodyum düzeyi 4 ila 6 mmol/L daha yüksek olana kadar tekrarlanabilir (Burton ve Hopper, 2019). İlk 24 saatteki toplam sodyum artışı 10-12 mmol/L'yi geçmemelidir. Düzeltme oranının hesaplanan oranı aştığı belirlenirse, natriürezi teşvik etmek için furosemid uygulanarak ozmotik denge bozukluğu önenebilir (Merino, 2014). Bu tip hastalardaki eksiklikler %3 NaCl (513 mmol/L) ile giderilebilir. Hastadaki sodyum kaybı ve eksikliklerin yerine konma süresi aşağıdaki formülle hesaplanabilir;

Sodyum kaybı (mmol) = (Hedeflenen [Na] – Hastadaki [Na]) × total vücut suyu (TBW)

Hedeflenen [Na] = 150 mmol/L, TBW = canlı ağırlık (kg) × 0.6

Kayıpların yerine konma süresi (saat) = (Hedeflenen [Na] – Hastadaki [Na]) × 2.4 saat (DiBartola, 2011). Hasta aynı zamanda dehidre ise, standart bir tamponlu replasman sıvısı (Laktatlı Ringer solüsyonu, Normosol-R) kullanılarak aynı anda bu sorun giderilebilir.

3. Kedi ve köpeklerde hiperkalemi ve yönetimi

Hiperkalemi, plazma veya serum potasyum konsantrasyonunun ([K⁺]) belirli referans aralığını aşması durumunda kullanılan terim olup, evcil hayvan pratiğinde yaygın olarak karşılaşılabilen bir durumdur. Hiperkaleminin nedenleri genel olarak vücuttan potasyum alımının artması, bir diğer sebep vücuttan potasyum atılımının azalması ve hücre içi bölümlerden hücre dışı kompartmanlara kayma olarak sınıflandırılır. Klinik olarak anlamlı hiperkalemi, genellikle böbrekler/idrar yolları veya hipoaldosteronizm nedeniyle azalan potasyum atılımının

sonucudur (DiBartola ve Morais, 2011). Hafif hiperkaleminin (potasyum referans aralığının üzerinde, ancak <6 mmol/L), asites, plöral efüzyon, gebelik veya kolonik parazitler ile (özellikle *trichuris vulpis*) alakalı olabileceği ve bu gibi durumlarda antidiüretik hormonun artan salgılanması ve böbreklerin distal kıvrık tübüllerine sıvı iletiminin azalmasının etkili olabileceği ifade edilmiştir (Kogika ve Morais 2017). Vücuttaki potasyumun %95'inden fazlası hücre içi bölmede yer aldığından, insülin eksikliği gibi hücre içi translokasyonu etkileyen bozukluklar veya hasarlı hücrelerden, özellikle miyositlerden potasyum salınımı ile serum konsantrasyonları artabilir. Potasyumun diyetle fazla alımı, hiperkaleminin bilinen bir nedeni değildir, çünkü sağlıklı hastalar önemli miktarda oral potasyum alımını tolere edebilirler (Smith ve ark., 2003).

Hücre içi ve hücre dışı bölmeler arasındaki potasyum gradyanı, uyarılabilir hücreler tarafından aksiyon potansiyeli oluşumunda önemli bir rol oynar. Hiperkaleminin etkisi en açık şekilde kalpte görülür. Sonuçta kalp kası uyarımının ve iletiminin bozulmasına ve ardından tüm elektriksel aktivitenin kesilmesine neden olur. Hafif hiperkalemi durumu ($[K^+] <6$ mmol/L) genellikle hafif klinik etkiye sahipken, potasyum düzeyi arttığında $[K^+] \geq 6$ mmol/L belirtiler başlar ve $[K^+] >7$ mmol/L değerleri genellikle acil müdahale gerektirir (Tag ve Day, 2008).

Trombositlerin agregasyonu yani kümelenmeleri sırasında potasyum salındığından, artmış trombosit agregasyonu esnasında alınan serum örneklerinde $[K^+]$ artışı not edilebilir.5 Bunun haricinde serum veya

heparinli kan alma tüplerinin EDTA ile kontaminasyonu ve numune toplama veya işleme sırasında aşırı hemoliz gerçekleşmesi yine $[K^+]$ düzeylerinde belirgin artışlara neden olabilir (Reimann ve ark., 1989).

Vücuttaki fazla potasyum böbrekler tarafından düzenli olarak atılır ve potasyumun idrar konsantrasyonları serum konsantrasyonlarından birkaç kat daha yüksektir. Bu atılım mekanizmasındaki bozulmalar beklendiği üzere hem hiperkalemi hem de azotemi ile sonuçlanacaktır. Bu gibi sorunların büyüklüğü değişkendir ve altta yatan etiyojolojiye bağlıdır. Üretral tıkanma durumu hem kedilerde hem de köpeklerde yaşamı tehdit eden hiperkaleminin en yaygın nedeni olup, bu durum hem anamnezde dizüri şikayetinin olmasıyla hem de fizik muayene ile saptanabilir (Lee ve Drobatz, 2003). Bunun yanı sıra nadir de olsa bilateral üreteral obstrüksiyon durumunda postrenal azotemi ve hiperkalemi karşımıza çıkabilir. Tek taraflı üreteral obstrüksiyon durumunda ise, sağlam olan diğer böbreğin önemli bir fonksiyonel bozukluğu yoksa potasyum artışı gözlenmez. Abdominal efüzyon ve hiperkalemisi olan bir hastada idrar yolu rupturu düşünülmelidir. Bu durum alınan asidik sıvı ve serumdaki $[K^+]$ düzeyleri karşılaştırılarak doğrulanabilir ve $>1,4$ oranları karın boşluğuna idrar kaçağı olduğunu gösterir (Stafford ve Bartges, 2013). Oligürik (<1 mL/kg/saat idrar üretimi) veya anürik böbrek yetmezliği olan hastalarda ilerleyici hiperkalemi sıklıkla görülebilen bir durumdur. Tanımlanmamış bir azotemi ve hiperkalemisi olan herhangi bir hastada doğru idrar çıkışının izlenmesi için kalıcı bir idrar sondası uygulanması düşünülmelidir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ise sıklıkla hipokalemi görülür,

ancak hayvanlar nadiren hiperkalemik olabilirler. Bu gibi durumlarda, hiperkalemi genellikle hafiftir, müdahale gerektirmez ve $[K^+]$ 'daki önemli artışlar, şiddetli böbrek yetmezliğinin sonucu yetersiz renin salgılanmasıyla alakalı nadir bir durum olan hiporeninematik hipoadosteronizmi gösterebilir (Kreissler ve Langston, 2011).

Kronik asitesi, kronik plöral efüzyonu ve hatta ilerlemiş hamileliği olan hastalarda gözlenen hiperkalemi durumu eş zamanlı oluşan hiponatremi ile ilişkilidir (Bell ve ark., 2005; Schaer ve ark., 2001; Willard ve ark., 1991). Her ne kadar mekanizması aydınlatılamamış olsa da, *T. vulpis* ile enfeksiyon hiperkalemi ile ilişkilendirilmiştir. Diğer gastrointestinal parazitleri olan köpeklerde ise bu durum bildirilmemiştir (DiBartola ve ark., 1985).

Miyopatik kas hasarı (rabdomiyolizis, basınç yaralanması, iskemik miyopati) hasarlı miyositlerin önemli miktarda potasyum salması nedeniyle hiperkalemiye neden olabilir. Bu gibi durumlarda kas enzim aktiviteleri de eş zamanlı olarak artar (Smith ve ark., 2003).

Metabolik asidoz durumunda şekillenen hafif hiperkalemi (<6 mmol/L), hidrojen iyonları karşılığında potasyum iyonlarının hücre dışına çıkmasından kaynaklanabilir. Bu durum organik asit kaynaklı (laktik asidozis, diyabetik ketoasidozis) olaylardan ziyade inorganik/mineral asit kaynaklı (üremik asidozis) pH azalmalarının neden olduğu asidozisli hastalarda daha sık gözlenir. Çünkü inorganik asitlerin çözümleri daha kolaydır. İnsülin hem potasyumu hem de glikozu hücrelere taşımada etkili olduğundan, insülin eksikliği (örn.

diyabetik ketoasidoz) hiperkalemi ile sonuçlanabilir (Hume ve ark., 2006).

Potasyum tutucu özellikteki diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve aldosteron reseptörü blokerlerinin uygulanması veya IV sıvıların aşırı takviyesi potasyum düzeylerini artırabilir. Genel anestezi uygulanan köpeklerde de bazen hiperkalemi bildirilmiştir. Bu durumun mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber, bazı nöromusküler blokaj ajanlarının (ör: süksinilkolin) ve intravenöz anesteziklerin (ör: propofol) rol oynayabileceği düşünülmektedir (Tong ve ark., 2020).

Hiperkaleminin birincil sonucu, miyositlerin sürekli depolarizasyonunun bir sonucu olarak azalan kardiyak elektriksel aktivitedir. Hiperkalemi arttıkça, T dalgaları uzar ve genişler veya daha derin ve daha negatif hale gelir. P dalgaları giderek küçülür ve genişler. Sonunda atriyal durma meydana geldiğinde kaybolur. Giderek geniş ve anormal QRS kompleksleri şekillenmeye başlar, kalp hızı yavaşlar ve sıklıkla düzensiz hale gelir. Sonuçta ise hiperkalemi kalp içindeki tüm spontan elektriksel aktiviteyi sonlandırır (Justin ve Audrey, 2022). Şüpheli veya doğrulanmış hiperkalemisi olan herhangi bir hastaya bir EKG yapılmalıdır. Ek olarak, nedeni belirlemeye çalışmak önemlidir ve bu ilk değerlendirmede üretral obstrüksiyon gibi durumlar kolayca fark edilebilir. İlk muayene ile belirlenemeyen olaylarda ise teşhis amacıyla ultrasonografi, abdominosentez, adrenal fonksiyon testi gibi işlemler gerekebilir. Böylesi bir durumda en azından ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile diğer rutin laboratuvar verilerinin (tam kan sayımı,

serum biyokimyasal profili, idrar tahlili gibi) dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi gereklidir (Justin ve Audrey, 2022).

Genel bir kural olarak, tedavi kararlarına EKG bulguları rehberlik etmelidir. Bununla birlikte hastanın EKG'si normale veya EKG değerlendirilemiyorsa ve ciddi hiperkalemisi varsa (yani $[K^+] >7$ mmol/L ise) bu durum dikkate alınmalıdır. Bu bağlamda alta yatan neden saptanarak tedavisi mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. Hiperkalemi ve sıvı eksikliği olan her hastaya resüsitatif ve/veya replasman sıvıları sağlanmalıdır. Potasyum içermeyen tek replasman sıvısı %0,9 sodyum klorür (NaCl) olmasına rağmen, Laktatlı Ringer solüsyonu (LRS) gibi dengeli sıvılardaki potasyum miktarı da klinik olarak önemsizdir (4 mEq/L). Daha düşük klorür konsantrasyonu ve tamponlama özelliği nedeniyle, hiperkalemik hastalarda LRS daha çok tercih edilmektedir. Ek olarak, eş zamanlı hiponatremisi olan hastalarda (örn. hipoadrenokortizmi olan köpekler) seçilen sıvının sodyum konsantrasyonu dikkatli değerlendirilmelidir. Glikoz uygulaması, insüline bağımlı glikoz:potasyum yardımcı taşıyıcısını açarak potasyumu hücrelere taşıyacaktır. Bu amaçla da %50'lik dekstroz solüsyonundan 1 mL/kg yeterli olacaktır. Eksojen insülin uygulaması, dekstroz uygulamasının etkisini artıracaktır, ancak ikisi dikkatli bir şekilde dengelenmelidir (0,5 U/kg regüler insülin damar içi + 2 g/kg dekstroz [= 4 mL/kg %50 dekstroz] damar içi) (Justin ve Audrey, 2022).

β -adrenerjik agonistlerin potasyumu hücre içi bölmeye taşıma etkileri olduğu için, terbutalinin 0.01 mg/kg dozunda kas içi veya yavaş damar

İçeriden kullanılması önerilmektedir. Uygulama sonrası potasyum düzeylerindeki normalleşme genellikle 20-30 dakika içinde ortaya çıkar ve birkaç saat devam eder (Hall ve ark., 2010).

Kalsiyum uygulamasının potasyum düzeyleri üzerine doğrudan etkisi olmamakla beraber, kalsiyum hiperkaleminin kardiyak etkilerini azaltır. Bu amaçla uygulanacak kalsiyumun dozu, 20 dakika süreyle damar içi yolla uygulanacak 5 mg/kg elemental kalsiyumdur (%10'luk bir kalsiyum çözeltisinden yaklaşık 0.5 mL/kg). Kalsiyum uygulanması sırasında kardiyotoksisite ihtimaline karşı (ör: kötüleşen bradikardi, kardiyak aritmi) EKG izlenmelidir. Etki hızlı başlar ancak kalsiyum kemik tarafından hızla tamponlandığından bir saatten az sürer (Justin ve Audrey, 2022).

Sodyum bikarbonat hücre dışı pH'ı artırarak potasyum karşılığında protonların hücrelerden dışarı çıkmasına neden olacaktır. Bu amaçla verilecek miktar 15 dakikalık sürede 1-2 mEq/kg damar içi uygulama şeklindedir. Sodyum bikarbonatın %8,4'lük solüsyonu (1 mEq/mL) hiperosmolar ve uygulamadan önce 1:4 oranında seyreltilmelidir (Justin ve Audrey, 2022).

4. Kedi ve köpeklerde hipokalemi ve yönetimi

Hipokalemi terimi, plazma veya serum potasyum konsantrasyonunun normal referans aralığının (genellikle 3.5-5.1 mmol/L) altında olduğu durumu tanımlar. Toplam vücut potasyumunun %95'inden fazlası hücre içerisindedir ve potasyum dinlenme membran potansiyelinin korunmasında kilit bir rol oynar (DiBartola ve Morais, 2011). Bu

nedenle, hücre dışı sıvıdaki potasyum değişiklikleri, toplam vücut potasyum içeriğini zayıf bir şekilde yansıtır. Yeterli miktarda ve dengeli bir diyet tüketen sağlıklı hayvanlar bol miktarda potasyum alırlar ve alınan potasyumun fazlası idrarla atılır. Potasyumun renal atılımı öncelikle adrenal bezlerden salınan aldosteron tarafından belirlenir. Bu hormon, distal kıvrım tübüllerinde potasyum karşılığında filtrelenmiş sodyumun geri kazanılmasını tetikler. Aldosteron salgılanması için birincil sebep, dolaşım hacmindeki bir azalmadır. Bu durumda renin salınımını ve anjiyotensin II oluşumu tetiklenir ve böylece aldosteron sentezi uyarılır (Bollag, 2014). Protonlar potasyum karşılığında hücre zarlarından geçerek yer değiştirdikleri için, asit-baz durumu serum potasyum düzeylerini etkiler. Serumda potasyum düzeyleri bu nedenle asidoz durumunda artarken, alkaloz durumunda azalır. Alkalemik hastalarda artan kaliürez ile renal potasyum kullanımı önemli ölçüde etkilenir (Hamm ve ark., 2013). İnsülin hem glikoz hem de potasyumun hücre içi taşınmasını tetiklediğinden, sınırda hipokalemi olan hiperglisemik bir hastaya insülin verilmesi, potasyum değerinde klinik olarak etkili bir düşüşle sonuçlanabilir (Hamm ve ark., 2013).

Çoğu durumda hipokalemi terimi potasyum kaybını (böbrekler veya gastrointestinal sistem yoluyla) veya potasyumun hücre içi bölmeye translokasyonunu yansıtır (DiBartola ve Morais, 2011; Kogika ve Morais, 2008). Her ne kadar yetersiz potasyum içeren asitleştirici diyetler kedilerde klinik olarak potasyum kaybıyla ilişkilendirilmiş olsa da, diyetle yetersiz potasyum alımı hipokalemi birincil neden değildir (Fettman, 1989). Hafif hipokalemi (3-3,5 mmol/L) yaygın bir elektrolit

düzensizliğidir ve bu düzeylerde toplam vücut depoları önemli ölçüde azalmış olsa da, genellikle çok az klinik sonucu vardır. Bununla birlikte, serum potasyum düzeyi < 3 mmol/L olduğunda dikkat edilmeli ve $< 2,5$ mmol/L olduğunda ise acil önlemler alınmalıdır (DiBartola ve Morais, 2011; Dow ve ark., 1989).

Sindirim sistemi sıvılarında önemli miktarda potasyum bulunduğundan, kusma ve ishali olan hastalar genellikle hipokalemiiktir. Gastrik içeriğin akışının engellendiği obstruksiyonlu hastalarda ise hidroklorik asit eksikliği ve sonuç olarak izleyen hipokloremik metabolik alkalozis durumunda ise potasyum karşılığında protonların hücrelerden dışarı taşınması söz konusu olduğundan, serum potasyumu daha da aşağılara düşer (Audrey ve Justin, 2022).

Gıdayla alınan fazla potasyum rutin olarak böbrekler yoluyla atılsa da, böbreklerdeki fonksiyon bozukluğu veya diğer nedenli poliüri şekillenen hastalarda aşırı kaliürez görülebilir. Kronik böbrek hastalığı olan kediler özellikle hipokalemiye yatkındırlar (DiBartola ve ark., 1987; Elliott ve Barber, 1998). Akut leptospirozlu bir köpekte yaşamı tehdit eden hipokalemi durumu bildirilmiştir (Allen ve ark., 2016). Postobstrüktif diürezi olan hastalar, normal tübüler fonksiyonlar restore edilene kadar önemli miktarda potasyum kaybedebilirler. Tip 1 renal tübüler asidoz durumlarında, distal kıvrım tübüllerinde proton atılımı/bikarbonat üretiminin bozulması nedeniyle hipokalemi gözlenebilir (Bollag, 2014). Primer hiperaldosteronizm kedilerde yaygın değildir ve köpeklerde de çok nadirdir, ancak kalıcı kaliürece

neden olur ve önemli klinik bozukluklara neden olabilir (Ash ve ark., 2005).

Potasyum ilavesi yapılmadan uzun süreli sıvı uygulaması, hipokaleminin yaygın bir nedenidir ve klinisyenler iştahsız olan hastalarda ilerleyici tükenmeyi önlemek için kristalloidlere rutin olarak potasyum eklemelidirler. Loop ve tiazid diüretikleri de ayrıca renal potasyum kaybını artırmaktadır (Cobb ve Mitchell, 1992). İnsülin uygulaması, potasyumun hücre içi bölmeye taşınmasına neden olur. Bu durum diyabetik ketoasidozlu hastalarda bir sorun olarak karşımıza çıkabilir. Serum potasyum düzeyi, eşzamanlı hiperglisemi ve önemli metabolik asidoz sırasında normal olabilir. Ancak sıvı ve insülin uygulamasını takiben düzeyleri hızla düşebilir (Hume ve ark., 2006).

Albuterol uygulaması tüm β -adrenerjik agonistlerde olduğu gibi potasyumun hücre içi hareketini tetikler. Bu etki standart terapötik dozlarda hafif olmakla birlikte, yanlışlıkla aşırı doz veya bir albuterol inhalelerinin yutulması durumunda önemli hipokalemiye neden olabilir. Organik baryum alımını takiben bir köpekte de şiddetli hipokalemi geliştiği bildirilmiştir (Meroni ve ark., 2021).

Hücre dışı sıvının pH'ındaki yükselme, potasyum karşılığında protonların hücrelerden dışarı hareketini tetikler. Alkalozis durumunda özellikle renal sodyum taşıyıcıları uyarılarak kaliürezis artırılır ve idrarla potasyum kaybı teşvik edilir. Bu nedenle, bu tür hastalarda, altta yatan asit-baz bozukluğunun hafifletilmesiyle birlikte bol miktarda potasyum takviyesi gereklidir (Hamm ve ark., 2013).

Serum potasyum düzeyi azaldıkça, hücrenin uyarılabilirliğindeki değişiklikler kas zayıflığına neden olur. Ayrıca toplayıcı kanallarda antidiüretik hormon reseptörlerinin etkili şekilde görev yapması için serum potasyum düzeyinin yeterli olması gerektiğinden, hipokalemi durumu renal konsantrasyon yeteneğinin bozulmasına da neden olur. Etkilenen hastalar değişik şekilde poliürik ve polidipsik olup, idrarın özgül ağırlığı 1.008'in altına düşebilir (Khositseth ve ark., 2015). Şiddetli hipokalemili (< 2,5 mmol/L) olan hastalar, kas hücre zarlarının stabilitesinin bozulması nedeniyle genel bir miyopati ile sonuçlanan iskelet kası zayıflığı bulguları gösterirler. Böyle bir durumda, özellikle gelişmiş bir ense ligamenti olmayan kedilerde, servikal ventrofleksiyon gözlenebilir. Bu bulgular hipokaleminin özelliği olmadığından, resüsitasyon sıvıları veya sıvı replasmanı uygulanmadan önce kas zayıflığı ya da diğer miyopati belirtileri olan herhangi bir hastada potasyum durumu belirlenmelidir. Potasyum durumu belirlenmeden yapılan sıvı tedavisi, basit seyreltme yoluyla serum potasyum değerini daha da azaltabilir ve hastanın durumunun daha fazla kötüleşmesine yol açabilir. Hipokalemi şiddetlendikçe, diyaframın ve diğer solunum kaslarının felç olması nedeniyle hastalar nefes alamaz hale gelirler ve bu da ölümlü sonuçlanır (Reungjui ve ark., 2008; Buffington ve ark., 1991).

Ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile birlikte diğer rutin laboratuvar verilerinin (tam kan sayımı, serum biyokimyasal profili, idrar tahlili, vs) dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesiyle hipokaleminin nedenini belirlemeye çalışmak önemlidir. Sistolik kan

basıncı ölçümü, kas enzim aktiviteleri (kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz), kan gazı analizi, istirahat aldosteron konsantrasyonları ve abdominal görüntüleme gibi ek işlemler tanı koymak için gerekli olabilir (Audrey ve Justin, 2022).

Hipokaleminin tedavisinde, özellikle potasyum düzeyi < 3 mmol/L ise, potasyum sürekli hızlı infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Genel bir kural olarak, potasyum uygulama hızı 0,5 mEq/kg/saati (0,5 mmol/kg/saat)'i geçmemelidir. Potasyum klorür (KCl; 2 mEq/mL) tedavide tercih edilen bir solüsyondur. KCl son derece hiperozmolar (4000 mOsmol/L) olup, periferik bir damara uygulamadan önce 1:9 oranında veya merkezi olarak veriliyorsa 1:4 oranında seyreltilmelidir. Uygulama esnasında bradikardi gelişimi yönünden sürekli elektrokardiyogram izlenmesi gerekir. Hasta ağız yolundan gıda almaya başladığında ise eş zamanlı oral potasyum ilaveleri yapılabilir. Potasyum glukonat en uygun seçimdir ve 0,5 mEq potasyum/kg (162,5 mg potasyum glukonat/kg) ağız yolundan, 6-12 saatte bir uygulanabilir. Serum potasyum düzeyi, her 4-6 saatte bir kontrol edilmeli ve potasyum düzeyi referans aralığına ulaştığında infüzyona son verilmelidir. Hücre dışı sıvı potasyum eksikliği düzeltilmeden önce, hücre içi kayıpların yerine konulacağını unutmamak önemlidir. (Cook, 2018). Şiddetli hipokalemisi olan ancak yoğun intravenöz takviyeye yetersiz yanıt veren hastalar, eş zamanlı magnezyum takviyesinden fayda görebilirler. Böbrekler yoluyla potasyum kaybını sınırlamak için yeterli miktarda hücre içi magnezyuma ihtiyaç vardır. Magnezyum eksikliği bu nedenle kalıcı kaliürezis ile sonuçlanabilir (Huang ve Kuo, 2007). Her ne kadar

total vücut magnezyumunun %99 oranında hücre içinde bulunması ve hipomagnezeminin saptanması güç olsa da, magnezyum sülfat, 1.6-2.5 mg/kg/saat sabit oranlı infüzyon şeklinde uygulanabilir (Bateman, 2011).

5. Kedi ve köpeklerde hiperkloremi ve yönetimi

Hiperkloremi, kandaki klorür düzeylerinin normal konsantrasyonu olan 107-113 mEq/L'den daha yüksek olduğu bir durumdur. Klorür, sodyum ile 1:1 oranına sahip olduğundan, tipik olarak kandaki sodyum seviyelerini yansıtan bir elektrolittir. Bu nedenle sodyum ve klorür her zaman birlikte analiz edilmelidir. Serbest su ve/veya elektrolit açısından zengin sıvılardaki değişiklikler, orantılı olarak sodyum ve klorür konsantrasyonlarını değiştirecektir. Klorürdeki orantsız değişiklikler, alternatif olarak asit-baz dengesi bozukluğunun sonucudur. Sağlıklı hayvanlarda serum klor konsantrasyonu birincil olarak böbrek tarafından düzenlenir. Klorür glomerülden serbestçe süzülür ve yaklaşık olarak %60'ı proksimal kıvrımlı tübüllerden geri emilir. Ayrıca klorür, henle kulpundan ve distal kıvrımlı tübüllerden de geri emilebilir. Bununla birlikte, klorür toplama kanallarında salgılanabilir ya da yeniden emilebilir olma durumu serum aldosteron konsantrasyonlarından ve sodyum alımı ve/veya bikarbonat (HCO_3^-) salgılama oranlarından etkilenir (Nagami, 2016). Düzeltilmiş hiperkloremi, genellikle asit baz durumundaki değişiklikler veya aşırı klorür uygulaması tarafından yönlendirilir. Hiperkloreminin araştırılması genellikle eş zamanlı kan gazı analizi veya en azından hastanın toplam karbondioksitinin (TCO₂) belirlenmesini gerektirir

(Morais ve Biondo, 2011; Hopper ve Epstein, 2012). Bromür, iyodür ve florür tuzlarını alan hastalarda psödohiperkloremi durumu beklenir (Piperisova ve ark., 2009). İyon seçici olmayan yöntemler kullanılırsa lipemi durumunda yanlışlıkla hiperkloremi saptanabilir (Morais ve Biondo, 2011). Tüm replasman sıvıları etkili miktarlarda klorür içerir, ancak %0,9 sodyum klorür, 154 mmol/L ile en yüksek klorür içeriğine sahiptir. Yüksek hacimlerde %0,9 NaCl'nin akut uygulaması serum klorunu hızla yükseltebilir. Sağlıklı insan gönüllülerde 2 L %0,9 NaCl'nin hızlı infüzyonunun 2 güne kadar sodyum ve klorür dengelerini bozduğu gösterilmiştir. Dengeli poliyonik replasman sıvıları (Laktatlı Ringer Solüsyonu, Normosol-R) daha düşük klorür düzeyine sahiptir, ancak uzun süreli uygulanmaları hiperkloremi ile sonuçlanabilir. Tuzlu su verilmesi gerçek bir hiperkloremiye neden olabilir ancak bu sorundan ziyade ilişkili olarak ortaya çıkan hipernatremi öncelikli dikkat edilmesi gereken sorundur (Drummer ve ark., 1992).

HCO_3^- kaybıyla ilişkili herhangi bir sebebin, elektronötraliteyi korumak adına klorür düzeylerinde bir artışa neden olması beklenir ki buna “normal anyon açıklı metabolik asidoz” denilmektedir. HCO_3^- , gastrointestinal sistem yoluyla (ishalli hastalarda) veya böbrekler yoluyla (renal tübüler asidoz, RTA) kaybolabilir (Hopper ve Epstein, 2012.; Goggs ve ark., 2017). Spironolakton bir aldosteron reseptör blokeridir ve konjestif kalp yetmezliği ve sirotik asites gibi olayların tedavisinde kullanılır. Distal kıvrım tübüllerinde sodyumun geri emilimini sınırlar ve bu nedenle diüretik etkiye sahiptir. Bununla birlikte, azalan sodyum alımı proton atılımını da sınırlar ve bu durum

hiperkloremik metabolik asidoz ile sonuçlanabilir (Kraut ve Madias, 2010). Amonyum klorür, idrarı asitleştirerek struvit taşı oluşumunu azaltmak için kullanılmaktadır. Bu konudaki faydaları şüpheli olup, hiperkloremi ile sonuçlanabilir (Biondo ve Morais, 2008).

Hiperkloreminin kendine özgü klinik belirtileri yoktur, ancak hiperkloremiye eşlik eden bir asit-baz denge bozukluğu varsa, hiperventilasyon, mental durumda değişiklikler ve kas seğirmesi gibi bulgular gözlenebilir (Morais, 1992). Hiperkloreminin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi incelendiğinde, renal filtrattaki aşırı klorür içeriğinin renal kan akışını ve glomerüler filtrasyon hızını olumsuz etkilediği belirlenmiştir. Süzüntü içindeki yüksek klorür, lokal olarak aktif mediatörlerin salınmasını tetikler ve afferent arteriyolün daralmasına ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya neden olur (Lobo ve Awad, 2014; Palevsky, 2018). Sağlıklı insanların gönüllü olarak katıldıkları bir araştırmada, %0,9 NaCl gibi yüksek klorürlü bir sıvının verilmesi sonrası 20-30 dakika içinde glomerüler filtrasyon hızının %10 oranında azaldığı saptanmıştır (Chowdhury ve ark., 2012).

İlaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan hiperkloremi ilaç bırakıldıktan sonra 7 gün içinde düzelerken, sıvı tedavisine bağlı klor artışlarının tersine dönmesi birkaç gün alabilir. Renal HCO_3^- kaybının neden olduğu kronik hiperkloremik metabolik asidozlu hastalar için rutin HCO_3^- kullanımı uygun bir seçenektir. Toz haline getirilmiş sodyum bikarbonat (NaHCO_3 ; kabartma tozu) 8-12 mg/kg dozunda, günde 2 veya 3 kez oral yolla kullanılabilir. Yemek sodasının daha yüksek dozlarda kullanılması durumunda, oluşan CO_2 'in gastrik

genişleme ve abdominal rahatsızlığa neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. İshal nedeniyle HCO_3^- kaybı olan hastalarda, asidemi ve hiperkloremiyi hafifletmek için dengeli bir tamponlu replasman sıvısının uygulanması yeterli olabilir. Genel bir kural olarak, açığın üçte biri NaHCO_3 solüsyonu olarak 30 dakikada verilmelidir. Hastanın asit-baz durumu daha sonra yeniden değerlendirilmelidir. Bikarbonat ihtiyacını belirlerken aşağıdaki formül kullanılabilir;

$$\text{HCO}_3^- \text{ kaybı} = \text{Canlı ağırlık (kg)} \times \{ \text{istenen } [\text{HCO}_3^-] - \text{hasta } [\text{HCO}_3^-] \} \times 0.3$$

İstenen HCO_3^- değeri, normal referans aralığının ortasındaki değerdir. HCO_3^- 'ün aşırı veya hızlı uygulanması, paradoksal merkezi sinir sistemi asidozu ile sonuçlanabilir. Ventilasyonu bozulmuş hastalarda hızlı bir şekilde pH'nın düzeltilmesi CO_2 artışına neden olabileceğinden, bu tip hastalarda HCO_3^- dikkatli kullanılmalıdır (Fujii ve ark., 2019).

Klorla ilişkili bozukluklar rutin olarak asit-baz düzensizlikleri ile ilişkilendirilir ve bu nedenle hipokloremik bir hastanın değerlendirilmesinde kan gazı analizi ve aynı anda idrar pH'nının değerlendirilmesi gerekebilir (Biondo ve Morais, 2008). Aynı zamanda normalden düşük serum klorür konsantrasyonları, toplam vücut sıvısı içeriğinde değişiklik olan hastalarda sıklıkla görülür ve bu nedenle serum sodyum değerlerinde orantılı düşüşlerle ilişkilendirilir. Bu tip hayvanlar, bu elektrolit için referans aralığına giren "düzeltilmiş" bir klorüre sahiptirler.

Düzeltilmiş klorür = Normal Na⁺ / Hastanın Na⁺ x Hastanın Kloru⁻ formülüyle hesaplanır. Burada normal sodyum düzeyi olarak, normal referans aralığının ortasındaki değer alınır. Bu hastalarda klorür durumunun özel olarak değerlendirilmesi gereksizdir ve bunun yerine serum Na⁺ değişikliğinin nedenleri araştırılmalıdır. Bununla birlikte, normalin altında düzeltilmiş bir Cl⁻'a sahip hayvanlarda, tanısal ve terapötik etkiler önemli olduğundan bu durumun nedeni araştırılmalıdır (Morais ve Biondo, 2011).

Klorürün böbrek tarafından tutulması karmaşık bir süreçtir ve klor, homeostatik duruma yanıt olarak toplama kanallarından atılabilir veya yeniden emilebilir. Böbreklerin toplama kanalı bölgesindeki net klorür kaybı veya kazancı, öncelikle hastanın sıvı volümü durumundan ve aldosteron konsantrasyonu ve/veya HCO₃ üretimi veya salgılanması ihtiyacından etkilenir. İyatrojenik olmayan hipokloremi bu nedenle genellikle klorürden zengin sıvı kaybına veya respiratuar asidoz varlığına yorumlanabilir (Nagami, 2016).

Şayet bir hastanın serum biyokimyasal profilinde hipokloremi saptanırsa, düzeltilmiş klorür hesaplanmalıdır. Bu değer normal ise, hayvanda dikkat edilmesi gereken bir sodyum/su dengesizliği vardır. Düzeltilmiş klorür referans aralığının altındaysa, gerçek hipokloreminin nedenleri araştırılmalıdır. Hastanın yakın zamanda kusma veya gastroözofageal reflüks öyküsü varsa, gastrik çıkış veya diğer gastrointestinal obstrüksiyon olasılığı hemen araştırılmalıdır. Yüksek TCO₂ ve eş zamanlı asidüri, bu ayırıcı tanıyı kuvvetle desteklemektedir. Genel bir kural olarak, solunuma bağlı asidoza

sekonder yanıt olarak hiperkapni ve hipokloremi geliştiren hastalar klinik olarak ventilasyondaki değişiklikler, anormal torasik oskültasyon bulguları, egzersiz intoleransı öyküsü veya öksürük ile kolayca tanınırlar. (Audrey ve Justin, 2022). Loop (furosemid) ve tiyazid (hidroklorotiyazid) diüretikleri, sırasıyla henle kulpunda veya distal kıvrım tübüllerinde doğrudan renal klorür kaybını arttırmalar ve hastalar ilerleyici olarak hipokloremik hale gelebilirler (Adin ve ark., 2021; Cobb ve Michell, 1992). Glukokortikoidler hipokloremi ile de ilişkilidir, ancak bu değişikliğin boyutu genellikle orta düzeydedir. Sodyum bikarbonatın uygun olmayan şekilde uygulanması da asit-baz durumundaki değişikliklere neden olması sebebiyle hipokloremiye neden olacaktır (Zeugswetter ve ark., 2016). Fazla klorür kaybının en yaygın nedeni, vücuttan önemli miktarda gastrik asit (hidrojen klorür, HCl) kaybına neden olabilen, gastrointestinal tıkanıklığına sekonder yanıt olarak oluşan kusmadır. Klorür kaybına proton kaybı eşlik ettiğinden, metabolik alkalozu ve hipokloremisi olan bir hasta için üst gastrointestinal obstrüksiyon durumu ilk düşünce olmalıdır. Köpeklerde ve kedilerde metabolik alkalozun metabolik asidoza nazaran daha az saptanması nedeniyle, bu konu her zaman dikkatli değerlendirilmelidir (Ha ve ark., 2013). Yakın zamana kadar, kusan bir hastada metabolik alkaloz ile birlikte hipokloreminin bulunmasının, gastrik çıkış obstrüksiyonu için esasen patognomonik olduğu varsayılmıştır. Ancak bu bulgular daha distal obstrüktif bozukluğu olan hastalarda da bildirilmiştir (Boag ve ark., 2005).

HCO_3^- ve Cl^- hücre dışı sıvı bölümündeki birincil anyonlardır ve elektro nötralitenin korunmasında kilit rol oynarlar. Asit-baz değişiklikleri HCO_3^- 'ı etkiledikçe, normal bir anyon açığına korumak için klorürde de telafi edici bir kayma görülmesi beklenir:

Anyonik gap = Hasta $[\text{Na}^+ + \text{K}^+]$ – Hasta $[\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$.

Köpekte = 12 - 24 mEq/L, Kedide = 13 - 27 mEq/L (Artero, 2017).

İlaç uygulamasına bağlı olarak ortaya çıkan hipokloremi, hastanın tedavi şeklindeki değişikliklerle yönetilir ve durumun hızla düzelmesi beklenir. Gastrointestinal obstrüksiyonuna sekonder yanıtta oluşan hipokloremi ve metabolik alkaloz durumunda, başlangıçta yüksek oranlı klorür replasman sıvıları düşünülmelidir. %0,9 NaCl, 154 mmol/L ile tüm ikame sıvıları arasında en yüksek klor oranına sahiptir ve ayrıca asitleştirici bir ürün olma avantajına sahiptir (Audrey ve Justin, 2022).

Kaynaklar

- Adin, D., Atkins, C., Londoño, L., Del Nero, B. (2021). Correction of serum chloride concentration in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35(1): 51-57.
- Adler, J.A., Drobatz, K.J., Hess, R.S. (2007). Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21(6): 1168-1173.
- Adroque, H.J., Madias, N.E. (1997). Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Medicine* 23: 309-316.
- Allen, A.E., Buckley, G.J., Schaer, M. (2016). Successful treatment of severe hypokalemia in a dog with acute kidney injury caused by leptospirosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 26(6): 837-843.
- Arieff, A.I., Guisado, R. (1976). Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney International* 10: 104-116.
- Artero, C.T. (2017). A quick reference on anion gap and strong ion gap. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 47(2): 191-196.
- Ash, R.A., Harvey, A.M., Tasker, S. (2005). Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 7(3): 173-182.
- Audrey C, Justin H. Evaluation and Management of the Hypokalemic Patient. *Internal Medicine* 2022. <https://todaysveterinarypractice.com/internal-medicine/evaluation-and-management-of-the-hypokalemic-patient/>.
- Bach, J., Claus, K. (2014). Primary hypodipsia in a cat with severe hypernatremia. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16(3): 240-242.
- Barr, J.M., Khan, S.A., McCullough, S.M., Petra, A. (2004). Hypernatremia secondary to homemade play dough ingestion in dogs: A review of 14 cases from 1998 to 2001. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 14: 196-202.
- Bateman, S. (2011). Disorders of magnesium: magnesium deficit and excess. In: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 4th ed. St. Louis, MO: Saunders Elsevier; 92-119.

- Bell, R., Mellor, D.J., Ramsey, I., Knottenbelt, C. (2005). Decreased sodium:potassium ratios in cats: 49 cases. *Veterinary Clinical Pathology* 34(2): 110-114.
- Biondo, A.W., de Moraes, H.A. (2008). Chloride: a quick reference. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 38(3): 459-465.
- Boag, A.K., Coe, R.J., Martinez, T.A., Hughes, D. (2005). Acid-base and electrolyte abnormalities in dogs with gastrointestinal foreign bodies. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19(6): 816-821.
- Bollag, W.B. (2014). Regulation of aldosterone synthesis and secretion. *Comprehensive Physiology* 4(3): 1017-1055.
- Buffington, C.A., DiBartola, S.P., Chew, D.J. (1991). Effect of low potassium commercial nonpurified diet on renal function of adult cats. *The Journal of Nutrition* 121(suppl 11): 91-92.
- Burton, A.G., Hopper, K. (2019). Hyponatremia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 29(5): 461-471.
- Chowdhury, A.H., Cox, E.F., Francis, S.T., Lobo, D.N. (2012). A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-Lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Anales de Cirugía* 256(1): 18-24.
- Cobb, M., Michell, A.R. (1992). Plasma electrolyte concentrations in dogs receiving diuretic therapy for cardiac failure. *Journal of Small Animal Practice* 33(11): 526-529.
- Cook, A.K. (2018). Hypokalemia. In: Norsworthy GD, Restine LM, eds. *The Feline Patient*. 5th ed. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 332-333.
- DiBartola, S.P., Johnson, S.E., Davenport, D.J., Prueter, J.C., Chew, D.J., Sherding, R.G. (1995). Clinicopathologic findings resembling hypoadrenocorticism in dogs with primary gastrointestinal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 187(1): 60-63

- DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, Tarr MJ. (1987). Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 190(9): 1196-1202.
- DiBartola SP. (2011). Disorders of sodium and water: hypernatremia and hyponatremia. In: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 4th ed. St. Louis, MO: Saunders Elsevier; 45-75.
- DiBartola SP, de Morais HA. Disorders of potassium: hyperkalemia and hypokalemia. In: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 4th ed. St. Louis, MO: Saunders Elsevier; 2011:92-119.
- Dow, S.W., Fettman, M.J., Curtis, C.R., LeCouteur, R.A. (1989). Hypokalemia in cats: 186 cases (1984-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194(11): 1604-1608.
- Drummer, C., Gerzer, R., Heer, M., Molz, B., Bie, P., Schlossberger, M., Stadaeger, C., Röcker, L., Stollo, F., Heyduck, B. (1992). Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *American Journal of Physiology* 262: 744-754.
- Elliott, J., Barber, P.J. (1998). Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice* 39(2): 78-85.
- Fettman, M.J. (1989). Feline kaliopenic polymyopathy/nephropathy syndrome. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 19(3): 415-432.
- Fujii, T., Udy, A., Licari, E., Romero, L., Bellomo, R. (2019). Sodium bicarbonate therapy for critically ill patients with metabolic acidosis: a scoping and a systematic review. *Journal of Critical Care* 51: 184-191.
- Goggs, R., Myers, M., De Rosa, S., Zager, E., Fletcher, D.J. (2017). Chloride: sodium ratio may accurately predict corrected chloride disorders and the presence of unmeasured anions in dogs and cats. *Frontiers in Veterinary Science* 4: 122.
- Gójska-Zygner, O., Bartosik, J., Górski, P., Zygnier, W. (2019). Hyponatraemia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in non-azotaemic dogs with babesiosis associated with decreased arterial blood pressure. *Journal of Veterinary Research* 63(3): 339-344.

- Grant, P., Ayuk, J., Bouloux, P.M., Cohen, M., Cranston, I., Murray, R.D., Rees, A., Thatcher, N., Grossman, A. (2015). The diagnosis and management of inpatient hyponatraemia and SIADH. *European Society for Clinical Investigation* 45(8): 888-894.
- Guillaumin, J., DiBartola, S.P. (2017). A quick reference on hypernatremia. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 47(2): 209-212.
- Ha, Y.S., Hopper, K., Epstein, S.E. (2013). Incidence, nature, and etiology of metabolic alkalosis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27(4): 847-853.
- Hall, D.J., Rush, J.E., Rozanski, E.A. (2010). ECG of the month. Hyperkalemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236(3): 299-301.
- Hamm, L.L., Hering-Smith, K.S., Nakhoul, N.L. (2013). Acid-base and potassium homeostasis. *Seminars in Nephrology* 33(3): 257-264.
- Hardy, R.M. (1989). Hypernatremia. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 19: 231- 240.
- Hopper, K., Epstein, S.E. (2012). Incidence, nature, and etiology of metabolic acidosis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26(5):1107-1114.
- Hoste, E.A., Colpaert, K., Vanholder, R.C., Lameire, N.H., De Waele, J.J., Blot, S.I., Francis, A. (2005). ColardynSodium bicarbonate versus THAM in ICU patients with mild metabolic acidosis. *Journal of Nephrology* 18: 303-307.
- Huang, C.L., Kuo, E. (2007). Mechanisms of hypokalemia in magnesium deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*. 18(10): 2649-2652.
- Hume, D.Z., Drobatz, K.J., Hess, R.S. (2006). Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993–2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20(3): 547-555.
- Justin, H., Audrey, C. Evaluation and Management of the Hyperkalemic Patient. https://todaysveterinarypractice.com/wp-content/uploads/sites/4/2022/04/TVP-2022-0506_Hyperkalemic_Patient.pdf. (erişim tarihi: 18.04.2023)

- Khanna, C., Boermans, H.J., Wilcock, B. (1997). Fatal hypernatremia in a dog from salt ingestion. *Journal of the American Animal Hospital Association* 33(2): 113-117.
- Khositseth, S., Uawithya, P., Somparn, P., Charngkaew, K., Thippamom, N., Hoffert, J.D., Saeed, F.D., Payne, M., Chen, Fenton, R.A., Pisitkun, T. (2015). Autophagic degradation of aquaporin-2 is an early event in hypokalemia-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Scientific Reports* 5: 18311.
- Koenig A. (2015). Hyperglycemic hyperosmolar syndrome. In: Small Animal Critical Care Medicine. 2nd ed. St. Louis, MO: Elsevier, 347-351.
- Kogika, M.M., de Morais, H.A. (2008). Hypokalemia: a quick reference. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 38(3): 481-484.
- Kogika, M.M., de Morais, H.A. (2017). A quick reference on hyperkalemia. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 47(2): 223-228.
- Kraut, J.A., Madias, N.E. (2010). Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nature reviews. Nephrology* 6(5): 274-285.
- Kreissler JJ, Langston CE. (2011). A case of hyporeninemic hypoaldosteronism in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25(4): 944-948.
- Lee, J.A., Drobatz, K.J. (2003). Characterization of the clinical characteristics, electrolytes, acid-base, and renal parameters in male cats with urethral obstruction. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 13(4): 227-233.
- Lobo, D.N., Awad, S. (2014). Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent ‘pre-renal’ acute kidney injury?: con. *Kidney international* 86(6): 1096-1105.
- Marks, S.L., Taboada, J. (1998). Hypernatremia and hypertonic syndromes. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 28: 533-543.
- Merino, P.L. (2014). Osmotic disorders. In: Merino PL, ed. Merino’s The ICU Book. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 667-668.
- Meroni, E.R., Khorzad, R., Bracker, K., Sinnott-Stutzman, V. (2021). Retrospective evaluation of albuterol inhalant exposure in dogs: 36 cases (2007–2017). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 31(1): 86-93.

- Miyama, T.S., Iwamoto, E., Umeki, S., Nakaichi, M., Okuda, M., Mizuno, T. (2009). Magnetic resonance imaging and clinical findings in a miniature Schnauzer with hypodipsic hypernatremia. *The Journal of Veterinary Medical Science* 71(10): 1387-1391.
- Morais, HSA. (1992). Chloride ion in small animal practice: the forgotten ion. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2(1): 11-24.
- Morais HSA, Biondo AW. (2011). Disorders of chloride: hyperchloremia and hypochloremia. In: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. 4th ed. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 80-91.
- Nagami, G.T. (2016). Hyperchloremia—why and how. *Nefrologia* 36(4): 347-353.
- Palevsky, P.M. (2018). Intravenous fluids: finding the right balance. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 13(12): 1912-1914.
- Piperisova, I., Neel, J.A., Papich, M.G. (2009). What is your diagnosis? Marked hyperchloremia in a dog. *Veterinary Clinical Pathology* 38(3): 411-414.
- Raff, H. (1987). Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion. *American Journal of Physiology* 252: 635-644.
- Reimann, K.A., Knowlen, G.G., Tvedten, H.W. (1989). Factitious hyperkalemia in dogs with thrombocytosis. The effect of platelets on serum potassium concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 3(1): 47-52.
- Reungjui, S., Roncal, C.A., Sato, W., Glushakova, O.Y., Croker, B.P., Suga, S., Ouyang, X., Tungsanga, K., Nakagawa, T., Johnson, R.J., Mu, W. (2008). Hypokalemic nephropathy is associated with impaired angiogenesis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 19(1): 125-134.
- Rudloff, E., Kirby, R. (1998). The critical need for colloids: Administering colloids effectively. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 20(1): 27-43.
- Schaer, M., Halling, K.B., Collins, K.E., Grant, D.C. (2001). Combined hyponatremia and hyperkalemia mimicking acute hypoadrenocorticism in three pregnant dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218(6): 897-899.

- Shiel, R.E., Pinilla, M., Mooney, C.T. (2009). Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with congenital hydrocephalus in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 45(5): 249-252.
- Smith, S.A., Tobias, A.H., Jacob, K.A., Fine, D.M., Grumbles, P.L. (2003). Arterial thromboembolism in cats: acute crisis in 127 cases (1992-2001) and long-term management with low-dose aspirin in 24 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17(1):73-83.
- Stafford, J.R., Bartges, J.W. (2013). A clinical review of pathophysiology, diagnosis, and treatment of uroabdomen in the dog and cat. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 23(2): 216-229.
- Tag, T.L., Day, T.K.(2008). Electrocardiographic assessment of hyperkalemia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 18(1): 61-67.
- Tegzes, J.H. (2006). Sodium, in Peterson ME, Talcott PA (eds): *Small Animal Toxicology*, ed 2. St. Louis, Saunders Elsevier, 1049-1054.
- Thompson LJ. Sodium chloride (salt). (2018). In: Gupta RC, ed. *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. 3rd ed. St. Louis, MO: Elsevier; 476-482.
- Toll J, Barr SC, Hickford FH. (1999). Acute water intoxication in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 9(1): 19-22.
- Tong, C.W., Balakrishnan, A., Wynn, R.M. (2020). Recurrent hyperkalemia during general anesthesia in a dog. *Frontiers Veterinary Science* 7:210.
- Ueda, Y., Hopper, K., Epstein, S.E. (2015). Incidence, severity and prognosis associated with hypernatremia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29(3): 794-800.
- Waldrop, J.E., Rozanski, E.A., Freeman, L.M. (2003). Hypernatremia in dogs and cats. *Proc 9th International Veterinary Emergency Critical Care Symposium*.
- Willard, M.D., Fossum, T.W., Torrance, A., Lippert, A. (1991). Hyponatremia and hyperkalemia associated with idiopathic or experimentally induced chylothorax in four dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 199(3): 353-358.

- Wilson, C.S., Mongin, A.A. (2018). Cell volume control in healthy brain and neuropathologies. *Current Topics in Membranes* 81:385-455.
- Zeugswetter, F.K., Pagitz, M., Friedrich, MS. (2016). Hypochloremia in cats – prevalence and associated diseases. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere* 44(4): 237-244.

BÖLÜM 2
SOSYAL POLİTİKALAR VE SAĞLIK SİSTEMİNİN
FİNANSMAN YÖNTEMLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KOCA¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8262725>

¹ Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Malatya, Türkiye, Orcid ID: 0000-0002-9505-6677, Mehmet.koca@ozal.edu.tr

GİRİŞ

İnsanın var olmasıyla birlikte toplumlar oluşmuş ve toplumsal yapı kavramı ortaya çıkmıştır. Toplumsal yapılar diğer yapı ve kavramlar gibi zamanla değişmiş ve süreç içinde yeni anlamlar yüklenerek gelişmiştir. Literatürde farklı isimlendirme ve tanımlandırmalar yapılsa da çalışma ilişkileri ve düzeni anlamında toplumları; tarım toplumu, sanayi toplumu ve sanayi sonrası toplum şeklinde üç döneme ayırmak mümkündür (Zencirkıran, 2018; Ulu, 2020).

Tarım toplumundan sanayi toplumuna geçiş ile birlikte toplumsal yapıda köklü değişiklikler meydana gelmiş, tarım toplumunda görülen küçük yerleşim yerleri yerini daha çok insanın bir arada yaşadığı daha büyük şehirlere bırakmış ve insanlar belirli bir düzende çalışmaya başlamışlardır. Çalışma hayatına kadın ve çocukların katılmaya başlaması sanayi devrimi ile birlikte makineleşmeye geçilmesiyle fiziksel güç gerektiren işlerin azalmasıyla olmuştur. Bu ve buna benzer değişimler toplumsal çatışmayı artırmış ve birtakım politikaların uygulanması gerekliliği ortaya çıkmış, toplumsal eşitsizlikler, liberalleşme, işçi hakları gibi alanlarda devletin müdahalesini gerekli kılmıştır (Şenkal, 2007). Bu çerçevede işgücü ve sermaye arasındaki adaletsizliği barışçıl yöntemlerle sona erdirmeye, toplumun ekonomik ve sosyal yaşamını dengeli bir biçimde sürdürmesine yönelik dar anlamda sosyal politikalar ortaya çıkmıştır. (Alper, 2019). Küreselleşme ile ulus devlet anlayışındaki değişimler, teknolojik gelişmeler, bireysel toplum anlayışını yaygınlaştırarak

toplumsal hayatı değiştirmiş, sosyal politikanın gelişimini ve sosyal politika uygulamalarını etkilemiştir (Koray, 2020).

Sosyal politika; tarih, iktisat, siyaset ve sosyoloji gibi diğer birçok bilimsel disiplinlerden etkilenmiş ve günümüzde; sağlık, eğitim, yoksulluk ve işsizlik başta olmak üzere, sosyal yaşamın tamamına etki edecek, çevremizi ve dünyamızı anlama ve analiz etmede kendine özgü bir yaklaşım haline gelmiştir.

1. SOSYAL POLİTİKA

“Sosyal politika” kavramına ilk kez 19. yüzyılın ortalarında Almanya’da Wilhelm Heinrich tarafından yayınlanan bir eserde bahsedilmiştir. Sosyal politikanın bilim dalı haline gelmesinde ise Otto V. Zwiedineck-Südenhorst’un “Sosyal Politika” isimli eseri önemli katkıda bulunmuştur. Türkiye’de ise Ziya Gökalp’in öncülük ettiği “Yeni Mecmua” dergisinde Kessler tarafından sosyal politika kavramına yer verilmiş ve sosyal politikanın Türkiye’de gelişmesine önemli katkı sağlamıştır (Tokol 2000; Tınar, 2018).

Sosyal politika, Latince “socius” ve “politika” kavramlarından türemiş bir kavramdır. Socius; Latince dost, arkadaş, ortak anlamına gelirken, politika ise; belirli bir amaca yönelik yapılan planlar bütünü şeklinde ifade edilmektedir (Ersöz, 2003). Bu iki kavramın birleşmesiyle oluşan sosyal politika ise; toplumun istenen amaç ve hedeflere ulaşması için kamu otoritesi tarafından alınan kararların uygulanması şeklinde ifade edilebilir. Bu kapsamda sosyal politikanın toplumsal sınıfların huzurunu, mutluluğunu, refahını arttırmak için,

istihdam, barınma, sağlık, eğitim, güvenlik gibi alanlarda toplum kesimlerine çeşitli imkânların sunulması için bir takım kararların alınması ve uygulamasına dayanan bir bilim olarak tanımlanmaktadır (Erdoğan, 2022).

Diğer bir ifade ile Sosyal Politika, “toplumda bağımlı statü altında çalışan, ekonomik açıdan güçsüz, özel bakım, yardım, gözetim ile desteklenme ve korunma ihtiyacı olan kesimlerin içinde bulunduğu zorluğa veya karşılaşılabilecekleri olumsuzluklara ve risklere karşı en kapsamlı biçimde korunmaları için kamusal politikaları ele alan sosyal bir bilim dalı” olarak belirtilmektedir (Altan, 2009).

Yukarıdaki tanımda özellikle üç unsur öne çıkmaktadır. Bunlardan birincisi toplumda bağımlı statü altında çalışan, ekonomik olarak güçsüz olan kesimler ile özel olarak korunma gereksinimi duyan gruplardır.

Toplumda bağımlı statü altında çalışanlar, sermaye karşısında zayıf olan, kendi üretim imkânlarına sahip olamayan, çalışma ücretlerinden başka bir gelir kaynağı bulunmayan ve serbest çalışma imkânına sahip olmayan grubu ifade etmektedir. Bu grup işverene karşı güçsüz olduğundan, grubun hakları çeşitli sosyal politikalarla korunması gerekmektedir (Tezgel, 2013).

Bir diğer grup; toplumlarda ekonomik yönden zayıf kesimler, sermayesi yeterli olmayan esnaflar, topraksız köylüler, kadınlar, çocuklar, yaşlılar, gençler ile yeterli ve düzenli bir geliri olmayan kişiler ile işsiz, yeterli beslenme, barınma, sağlık ve eğitim imkânları bulunmayan kesimleri kapsamaktadır. Bu kesimlerinde

gözetilmelerine yönelik politikalar, sosyal politikanın alanı içerisinde değerlendirilmektedir (Altan, 2009).

En son grup olan özel olarak korunma gereksinimi duyan kesimler ise; gerek kendi bireysel özellikleri gerekse de içinde bulunduğu toplumun özellikleri nedeniyle özel olarak korunma ihtiyacı duyan gruplardır. Özel korunma gereksinimi duyan bireyler toplumsal yaşamda farklı kimlikleri nedeniyle var olabilmek hem de çalışma yaşamında yer alabilmek için bir takım zorluklara ve engellere karşılaşmaktadırlar. Özel korunma gereksinimi duyan bu grupların karşılaştıkları zorluklar, bu grupların sosyal politika uygulamalarına doğrudan gereksinim duymaktadır. Bu gruplar; engelliler, göçmenler, sığınmacılar, eski hükümlü olan kişiler, farklı cinsel tercihi olan bireyler vb. gruplar özel olarak korunması gereksinimi duyan gruplar içerisinde değerlendirilmektedir (Tezgel, 2013).

2. SOSYAL POLİTİKA ARAÇLARI

18. Yüzyıl da liberalleşme anlayışı içinde özgürlük, eşitlik, mülkiyet temelinde bireysellik ön plana çıkmıştır. Bireyselliğin ön plana çıkması ile toplumsal haklar yerine bireysel haklar öncelenmiş, önemli olan bireydir ve birey kendi geleceklerinden sorumludur ve bunu değiştirme olanağına sahip olduğu düşüncesi hâkimdir. Yani yoksulluk varsa bu bireyin kendisinden kaynaklanmıştır. Adaletsizlik yoksulluğun var olmasından değil, sosyal politikalarla dışsal müdahalelerden kaynaklandığı anlayışının hâkim olduğu bir dönem olmuştur (Başaran, 2022).

19. yüzyılda kapitalizm ve sanayileşme ile birlikte bazı toplum kesimlerinde yoksulluk derinleşmeye başladığı ve sınıf çatışmalarının olduğu bir dönem olmuştur. Bu çatışmalı dönemde sosyal hak anlayışına dayalı politikalar üretilmeye başlanmış ve sosyal hakların yükselişe geçtiği bir dönem olmuştur (Başaran, 2022).

I. Dünya savaşı ile 1920'deki krizin akabinde oluşan refah devleti anlayışı II. Dünya savaşı sonrasında yaygınlaşarak nerede ise tüm dünyada uygulanmaya başlanmıştır. Refah devleti anlayışı ile adil, eşitlikçi bir toplum yapısını oluşturmak için devletler kaynak dağılımına müdahale etmeye başlamış, sendikal hakların yanında yüksek ücret rejimi ile birlikte sürekli birikim politikasını desteklemişlerdir. Devletin her alanda etkin olması ile birlikte kamu hizmet alanları tüm alanlara yayılmıştır (Şaylan ve Sezen, 1998).

Refah devleti anlayışı ile birlikte devlet, toplumsal hayatın düzenlenmesinde ve sosyal politikaların uygulanmasında aktif rol alarak ekonomik ve toplumsal hayata müdahale ederek dezavantajlı gruplar için “tazminat, telafi” ilkesi kapsamında sosyal politika uygulamalarını en üst seviyeye çıkararak sosyal devlet anlayışına yöneldiği söylenebilir (Kartal, 2013; Yılmaz, 2014). Daha sonra 1970'lerde ortaya çıkan ekonomik bunalımla birlikte işsizliğin artması, nüfusun yaşlanmaya başlaması, artan askeri harcamalar gibi nedenlerle devlet bütçelerinin bundan olumsuz etkilenmesi ve Keynesci politikaların enflasyonu düşürmede başarılı olamaması gibi nedenler devletlerin uyguladığı müdahaleci politikaların yoğun bir biçimde eleştirilmesine neden olmuş ve refah devleti anlayışı yerini

devletin toplumsal ve ekonomik alana minimum müdahalesini ön gören neoliberal anlayışa bırakmıştır (Kartal, 2013; Başaran, 2022).

Neoliberal politikalar gelir dağılımındaki adaletsizlikleri daha da artırmış, toplumsal ve ekonomik alana minimal müdahaleleri ilke edinen neoliberal devlet anlayışı soruna köklü çözümler getirmek yerine sosyal yardımları ön plana çıkararak soruna geçici çözümler üretmiştir. Bu dönemde devletin sosyal politika uygulamalarında sivil toplumlar ön plana çıkarılarak, sivil toplumların bu görevi üstlenmesi tercih edilmiştir. Diğer sosyal politika araçlarından sosyal güvenlik ve sosyal hizmet uygulamaları yerine ise sosyal yardımların artırılması tercih edilmiştir (Özer ve Balseven, 2015; Şimşek, 2014). Ancak neoliberal politikalar ile gelir dağılımındaki adaletsizliklerin ve yoksulluğu artırmasının yanında, 1990'lı yıllarla birlikte yolsuzluk sorunu da ortaya çıkmaya başlamıştır (Güzelsarı, 2007). 1990'lı yıllarda Dünya Bankası, devletlerin toplumsal ve ekonomik hayata müdahale etmediği bir ortamda piyasa ekonomisinin de tehlikeye gireceğini belirttiği “devletin yeniden keşfi” sürecini başlatmış, devletlerin eğitim, sağlık, yol gibi kamusal hizmetlerin sunumunu güvence altına alması anlayışı ön plana çıkmaya başlamıştır. Yine 1997 yılında Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD) Raporunda “düzenleyici devlet” anlayışına vurgu yapıldığı görülmektedir (Bayramoğlu, 2010).

Geçmişten günümüze kadar sosyal politika anlayışı sürekli değişmiş ve sosyal politika uygulamaları da çeşitlenmiştir. Devletler günümüzde kamu harcamaları, ekonomik kontroller, vergilendirme ve

devletleştirme gibi araçlarla sosyal ve ekonomik hayatı düzenlediği görülmektedir (Aktan ve Özkıvrak, 2008).

Toplumsal düzen ve refahı sağlamak için üretilen politikaları; özel ve muhtaç kesimlere yönelik sosyal politikalar, sosyal güvenlik, sosyal yardım ve sosyal hizmet başlıklarında toplanabilir (Şener, 2010; Yılmaz, 2021).

3. TOPLUMLARDAKİ ÖZEL BAKIM, YARDIM, GÖZETİM VE DESTEKLENME İHTİYACI OLAN BAĞIMLI KESİMLERE YÖNELİK POLİTİKALAR

Çeşitli toplum tabakalarının desteklenmesinde kullanılan başlıca sosyal politikalardan bazıları aşağıda maddeler halinde açıklanmıştır.

3.1. Kadına Yönelik Sosyal Politikalar

Kadın ve erkeklerin doğuştan gelen özellikleri çerçevesinde tarihin ilk dönemlerinden itibaren çeşitli roller üstlenmiştir. Kadınlar toplumsal dönemlere göre üstlendikleri rolleri zaman içinde değişmiştir. İlk dönemlerde tarım alanında yer alan kadınlar, bunun yanında çocuk bakımı ve ev işlerini üstlenmiştir. Sanayi devrimi ile birlikte artan işgücü gereksinimi ve toplumsal yapının değişmesiyle kadınlar, iş yaşamına daha çok katılmaya başlamalarıyla birlikte bir takım eşitsizlikler ve sorunlar ortaya çıkmaya başlamıştır (Erdal, 2008)

Kadına yönelik eşitsizlikçi uygulamaların kaldırılmasında ülkemizin öncü olduğu söylenebilir. Cumhuriyetin kurulması ile birlikte “Tevhidi Tedrisat Kanunu, Türk Medeni Kanunu” ile köklü

değişiklikler yapılarak kadının eğitim ve sosyal hakları güvence altına alınmış daha sonra 1934 yılında seçme ve seçilme hakkı verilmiştir.

Değişen ve gelişen sosyal yapı ile birlikte kadına yönelik sosyal politikaların geliştirilmesi anayasa ve yasalarla güvence altına alınmış “Kadınlara Karşı Her Türlü Ayrımcılığın Önlenmesi Sözleşmesi (CEDAW), Avrupa Sosyal Şartı, Çocuk Hakları Sözleşmesi, Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO), Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD), Avrupa Güvenlik ve İşbirliği Konferansı (AGİK)” gibi kuruluşların sözleşme, karar ve tavsiyeleri, “Kahire Dünya Nüfus ve Kalkınma Konferansı Eylem Planı, 4. Dünya Kadın Konferansı Eylem Planı ve Pekin Deklarasyonu”na paralel birçok düzenlemeler yapılmıştır (KSGM, 2008).

Artan kadına yönelik şiddetin önlenmesi için 2000 yıllarda Medeni Kanunda ve Türk Ceza Kanunu’nda bir takım değişiklikler yapılmış, 6284 sayılı “Ailenin Korunması ve Kadına Şiddetin Önlenmesine Dair Kanun” ile kadın ve çocukların korunmasına yönelik önemli düzenlemeler çıkarılmıştır (Özsoy, 2022). Bu kanun ile birlikte kadınların sığınacağı “Şiddet Önleme ve İzleme Merkezleri (ŞÖNİM)” kurulmuştur.

Çalışma hayatında ise, 1457 sayılı iş kanunu, 657 sayılı devlet Memurları kanunu ve 5434 sayılı T.C. Emekli Sandığı Kanununda önemli düzenlemeler yapılmıştır. Bu kanunlarla birlikte kadınların doğum, emzirme izinleri ve gece çalıştırılma yasağının getirilmesi gibi düzenlemeler yapılmıştır. Kadın çalışanlara doğum öncesi ve sonrasında 8’er hafta olmak üzere toplamda 16 haftalık gebelik izni

verilmiş, çoğul gebelikte bu süreye 2 hafta daha ekleneceği belirtilmiş, kadın çalışanın istemesi ve doktorunun uygun görmesi halinde doğuma 3 haftaya kadar çalışabilme olanağı tanınarak, izin doğumdan sonraya aktarılması düzenlenmiştir. Yine kadın çalışana bu izinlerin akabinde ücretsiz izin kullanma imkânı sağlanmıştır (Doyran, 2019).

3.2. Çocuklara Yönelik Sosyal Politikalar

Toplumsal değişmelere paralel olarak zaman içinde çocuk hakları da gelişmeye başlamıştır. Orta çağda yetişkin birey gibi değerlendirilen ve ağır sorumluluklar verilen çocuklar, sanayi devrimi ile birlikte çocuk haklarında dönüm noktası yaşanmış ve çocuk hakları ilk kez bu dönemde kurumsal sayılabilecek ve yasal bir temele dayanan uygulamaların görülmeye başladığı bir dönem olmuştur (Genç, 2016; Sunal 2009).

Ancak Sanayi Devrimi ile birlikte çocuk emeği yaygın ve acımasız bir şekilde kullanılmıştır. Bu nedenle çocukların çalışma şartlarını düzenlemek için 1802 yılında İngiltere’de “Çırakların Sağlığı ve Ahlakı” isimli yasa ile çocukların çalışma şartları düzenlenmiş ve çocukların gece çalıştırılmaları yasaklanmıştır. Yine 1833 yılında yapılan düzenleme ile 9- 13 yaşındaki çocuk işçilerin, azami çalışma sürelerini günlük 9, haftalık ise 48 saat olarak belirlenmiştir (Demir, 2010).

20. Yüzyılın başlarında çocuklarının yetişkinlerden farklı olduğu ve korunması gerektiği yönündeki görüşlerle birlikte birçok ülkede çocuk

hakları konusunda düzenlemeler yapılmaya başlanmıştır. Bunlardan en önemlisinin Milletler Cemiyetince 1924 yılında kabul edilen Cenevre Çocuk Hakları Bildirgesi olmuştur. Bu bildirme ile çocukların fiziksel ve ruhsal yönden gelişebilecekleri bir ortamda bulunmalarını; beslenme ve sağlık hizmetlerinden yararlanmalarını, özel olarak davranılmalarını, felaket zamanında en öncelikle yardım edilerek her türlü istismardan korunmalarını öngörülmüştür. Ancak 2. Dünya savaşı nedeni ile Cenevre Çocuk Hakları Bildirgesi kâğıt üstünde kalmış ve uygulamaya geçirilememiştir. Yıllar sonra Birleşmiş Milletler (BM) Genel Kurulu'nda 1959 yılında yeni bir Çocuk Hakları Bildirgesi hazırlanmış ve oy birliği ile onaylanmıştır. Çocuk haklarına ilişkin uluslararası hukuk alanında, 29 Eylül 1924 tarihli Cenevre Çocuk Hakları Bildirgesi ve BM Genel Kurulu'nca 20 Kasım 1959 tarihinde kabul edilen Çocuk Hakları Bildirisi, Milletler Cemiyeti'ne üye devletlerce kabul edilmiştir (Uluç, 2008). 1989 yılında Birleşmiş Milletler sözleşmede eksik kalan özellikle hukuksal yaptırımla ilgili tarafları ve diğer kısımları yenilerek çocuk hakları sözleşmesini genişletmiştir. Bu sözleşme 1990 yılında yürürlüğe girmiş, sözleşme ile çocuklarının temel hak ve sosyal hakları korumacı ve özgürlükçü bir yaklaşımla düzenlendiği söylenebilir (Atılğan ve Atılğan, 2009).

Birleşmiş Milletler öncülüğünde Çocuk Hakları Sözleşmesi ile çocukların ırk, cinsiyet, din, dil, engellilik ve ekonomik veya sosyal statü gözetmeksizin yararlanmasını güvence altına alınmıştır (Kurt, 2016). Yine Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesine göre

cinsiyet ayrımı yapılmaksızın 18 yaşından küçükleri çocuk olarak nitelendirmiştir.

Ülkemizde Cumhuriyetin ilanında sonra korumaya muhtaç çocuklar için Çocuk Esirgeme Kurumu kurulmuştur (Mamur Işıkçı ve Karatepe, 2016). Medeni Kanun, Belediyeler Kanunu, İş Kanunu ve Ceza Kanunu gibi yasal mevzuatlarda düzenleme yapılarak çocukların korunması isteğe bağlı olmaktan çıkarılmıştır (Çocuk Hakları Sözleşmesi Ulusal Rapor, 1999).

Toplumdaki değişimler ışığında Çocuk Esirgeme Kurumunun yerine 1983 yılında Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu (SHÇEK) Kanunu çıkarılarak, “SHÇEK” kurulmuş ve çocuklara yönelik uygulanan sosyal hizmetlerin güçlendirilmesi amaçlanmıştır. Yine 1987 yılında ilk Çocuk Mahkemesi kurularak, 5395 sayılı Çocuk Koruma Kanunu 2005 yılında çıkarılmıştır (Uluğtekin, 1994; Erdoğan, 2022).

3.3. Engellilere Yönelik Sosyal Politikalar

Engellilere yönelik tutum ve davranışlar tarihin en eski zamanlarından itibaren değişik yaklaşımlar göstermiş, Batı ve Doğu Medeniyetleri arasında engelliliğe bakış açısı birbirinden tamamen farklı olmuştur. İlk dönemlerde Doğu toplumları engellileri, desteklenmesi ve korunması gereken bireyler olarak görürken, Batı toplumları ise engellileri topluma bir yük olarak görmüşlerdir (Gündoğdu, 2014). Orta çağda Hıristiyanlar engellilerin olağanüstü (cin ve şeytan) güçlere sahip olduklarına inanarak “cadı” gibi görmüşler ve engelli

bireyleri, topluma zarar verecekleri gerekçesi ile Engizisyon mahkemelerinde yargılayarak en ağır cezaları vermişlerdir (Seyyar, 2015; Seloğlu, 2019).

Dünya’da ve Türkiye’de dezavantajlı gruplar içinde yer alan engelli bireylere yönelik önemli ve olumlu sayılabilecek düzenlemeler ancak 20. Yüzyılın ikinci yarısından itibaren hız kazanmıştır. Devletler ulusal ve uluslararası sosyal politikalarla dezavantajlı gruplarla beraber engelli bireylerinde temel insan haklarından yararlanabilmeleri ve aynı zamanda üretime katılarak, üretken mutlu bireyler olarak ülke değerlerine katkıda bunmalarını sağlamak için yasal düzenlemeler yapılmıştır (Blau ve Abramovitz, 2003).

Bireyin zihinsel ve bedensel fonksiyonların bir veya birkaçının kaybı sonucu meydana gelen sınırlılıkları/kısıtlılıkları belirtmek için kullanılan engelli kavramını, Dünya Sağlık Örgütü, “yeti yitimi” kavramı ile tanımlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre, engelli kavramı, bireylerin duyuşsal, işlevsel, zihinsel ve ruşsal farklılıkları nedeniyle; yönetimsel veya toplumsal tutum ve davranışlar sonucu, yaşamın birçok alanında kısıtlama ve engellerle karşılaşması, durumunu ifade ettiğini belirtmiştir (Altan, 2004; WHO, 2011).

BM Genel Kurulunca 2008’de yürürlüğe giren Engellilerin Haklarına İlişkin Sözleşme ile bütün engelli bireylerin insan hakları ve temel özgürlüklerinden tam ve eşit olarak yararlanmalarını sağlamak için düzenleme yapılmıştır. Bu düzenleme ile engelli olan bireylerin haklarını ve insanlık onurunu güçlendiren, engelli bireylerin ayrımcılığa maruz kalmasını önlemek, ekonomik, sosyal, siyasi ve

medeni hakları kullanmasında fırsat eşitliğini sağlamak ve bunu sürdürülebilir kılmanın önemini vurgulamıştır (Engelli Haklarına Dair Sözleşme, 2006).

Ülkemizde Cumhuriyet döneminden itibaren istihdam, eğitim, erişilebilirlik, bakım ve rehabilitasyon konusunda geliştirilen politikalarla engelli bireylerin ekonomik ve toplumsal uyumunu kolaylaştırmak için birtakım düzenleme ve kurumlar oluşturulmuş, BM Genel Kurulunca 2008’de yürürlüğe giren Engellilerin Haklarına İlişkin Sözleşmesi onaylanmış ve bunun yanı sıra engellilik oranına göre çeşitli indirim ve vergi avantajları sağlanmıştır.

3.4. Yaşlılara Yönelik Sosyal Politikalar

BM bünyesinde 1948 yılında Arjantin delegasyonu tarafından hazırlanan bildirmede ilk kez Uluslararası alanda nüfusun yaşlanmasına ve yaşlı haklarına değinilmiştir. Bu bildirmede aynı zamanda BM bünyesindeki spesifik olarak yaşlı bireyleri konu alan ilk teklif olma özelliğine de sahiptir. BM Genel Kurulu’na bu teklif ile Sosyal ve Ekonomik Konsey’e konuyla ilgili çalışma yapması ve ileride gerçekleştirilecek bir oturumda bu çalışmanın sonuçlarını ele alınmak üzere bir rapor hazırlaması görevleri verilmiştir. Ancak teklif 1971 yılındaki 26. BM Genel Kurulu’na kadar göz ardı edilmiştir (Mordini ve de Hert, 2010). Daha ileriki bir tarihte toplanan 26. BM Genel Kurulu’nda nüfus yaşlanması ve yaşlı hakları görüşülmüş ve hazırlanan karar tasarısında, yaşlılara; yardım, barınma, gıda, giyim, fiziksel sağlık bakımı, manevi sağlık bakımı, rekreasyon, çalışma,

istikrar ve saygı haklarının korunmasına gerekliliği ortaya konulmuştur (Çobanoğlu, 2019).

1973 yılında nüfus yaşlanması ve yaşlıların ekonomik, sosyal ve kültürel rollerinde yaşanan değişimle ilgili yine BM bünyesinde bir çalışma gerçekleştirilmiş ve 1978 yılında daha önce nüfusun yaşlanması ile ilgili yapılan tüm geçmiş çalışmalar ışığında demografik dönüşüme yönelik uluslararası bir toplantı yapılması kararı alınmıştır. Demografik dönüşüme yönelik ilk uluslararası toplantı olma niteliğindeki bu toplantı 1982 yılında Viyana’da BM tarafından yapılmıştır (Mordini ve Hert, 2010).

1982 yılında gerçekleştirilen Dünya Yaşlılık Toplantısı ve ardından hazırlanan Uluslararası Yaşlılık Eylem Planı temel alınarak BM tarafından 1991 yılında Birleşmiş Milletler Yaşlı İlkeleri yayımlanmıştır (Çobanoğlu, 2019). Akabinde yaşlı hakları konusundaki sürecin devamı niteliğinde 2002 yılında Madrid’de II. Dünya Yaşlılık Toplantısı gerçekleştirilerek toplantı sonucunda Madrid Uluslararası Yaşlılık Eylem Planı ilan edilmiştir.

Yaşlı nitelendirmesi belli bir yaşın üstündeki bireyler için kullanılan bir nitelendirme olmakla beraber yaşlı kavramı, dönemden döneme, toplumdan topluma değişebilen bir nitelendirme olduğundan evrensel bir yaşlı tanımından söz etmek zordur (Görgün, 2005).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) “yaşlılığı” kronolojik olarak sınıflandırarak “65 yaş ve üzeri” dönem olarak ifade etmektedir. 2017 yılında DSÖ tarafından yapılan yaşlılık sınıflamasına göre;

- 65-74 yaş aralığındakileri genç yaşlı,
- 75-84 yaş aralığındakileri orta yaşlı,
- 85 yaş ve üzeri kişileri ileri yaşlı şeklinde tanımlamıştır (Değer ve Yıldırım, 2021).

Ülkemizde yaşlıların korunması ve desteklenmesine yönelik politikalar çok eskilere dayanmakta, Osmanlı döneminde vakıflar, tekkeler, aşevleri, hastaneler gibi kurumlar yaşlılara ve muhtaçlara yardım etmiş, 1895 yılında Darülaceze kurulmuştur. Cumhuriyetin ilanından sonra 1930 yılında yaşlı ve muhtaçların korunması, barınması için yaşlı evlerinin kurulması görevi belediyelere verilmiş ve akabinde farklı şehirlerde Huzurevleri açılmıştır (Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2013). 1930 yılında “Maluliyet, İhtiyarlık ve Ölüm Sigortaları” yasası ile düzenleme yapılmış ve 2004 yılında Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Genel Müdürlüğü (SYDGM) kurulmuş, sosyal politika uygulamaları kapsamında 2012 yılından itibaren yaşlı ve engelli bireyler için evde bakım parası ödenmeye başlamıştır (Şişman 2017).

3.5. Yoksullara Yönelik Sosyal Politikalar

İnsanlığın var olması ile beraber değişen toplum ve üretim şeklinde bazı insanların toplumdaki diğer bazı insanlardan daha az gelir veya üretim imkânına sahip olmuşturlardır.

Zaman içerisindeki üretim yapısının değişmesi, sanayi devrimi, feodal toplum yapısının değişmesi, gibi nedenlerle çeşitli toplum kesimlerinin desteklenmesi ihtiyacı doğmuştur. 1348-1349’da ilk

"Yoksullar Yasası" çıkarılmış ve İngiltere'de Elizabeth Döneminde çıkarılan yoksulluk yasalarında mülk sahibi olmayan insanların tamamı yoksul olarak kabul edilmiştir (Tufan ve Karataş, 2003).

Yoksulluğun farklı tanımları olmakla beraber Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) mutlak yoksulluğu "hane halkı veya bireyin yaşamını sürdürebilecek asgari refah düzeyini yakalayamaması durumu" şeklinde tanımlamıştır. Diğer bir ifade ile yoksulluk; bireyin içinde bulunduğu toplumda insan haysiyeti ve onuruna uygun bir yaşam sürmesi için maddi olarak görelî veya tam anlamıyla yoksul olma durumu şeklinde de ifade edilmektedir (Seyyar, 2002).

XVI. yüzyıldan itibaren yoksullara yönelik yasal korumaların yanında aile, cemaatler, dini kurumlara yetki verilmiş XIX. Yüzyıldan sonrada sosyal sigortalar, sosyal yardımlar ve sosyal hizmetler alanında "sosyal devlet" olma konusunda ilk adımlar atılmıştır. 1945-1975 yıllarında gelişmiş ülkelerde zirveye ulaşan "sosyal devlet" anlayışı sonrasında, sosyal adalet ve sosyal devlet olgusuna getirilen eleştiriler neticesinde, bu eleştiriler özellikle demokrasi ve sendikal örgütlenme kültürünün tam olarak yerleşmediği ülkeleri derinden etkileyerek sosyal devlet kazanımlarından tavizler verilmesine neden olmuştur. "Devletin küçültülmesi" yaklaşımıyla devletin ekonomik, eğitim, sağlık, sosyal güvenlik ve sosyal refah alanındaki rolünün en aza indirgenmesi talepleri artmıştır (Tufan ve Karataş, 2003)

1993 yılındaki Dünya İnsan Hakları Konferansında yoksulluğun diğer bütün insan haklarını ihlal eden bir olay olarak kabul edilerek yoksullukla mücadelede iktisadi, siyasal, kültürel, sosyal ve medeni

hakların bölünmez olduğu vurgulanmıştır (Aktan, 2002). 2000’li yıllardan sonra Lizbon Stratejisiyle küresel bilgi toplumunun sağlanması ekonomik amaç edinilerek, herkese en yüksek düzeyde güvence sağlanması sosyal amacı benimsenmiştir. Bu amaçla Avrupa Birliğine üye ve aday ülkelerin ulusal eylem planlarını belirlemeleri kararlaştırılmıştır (Buğra, 2005).

Devletler, yoksullukla mücadele edebilmek için doğrudan veya dolaylı olarak çeşitli politikalar geliştirip uygulamaktadırlar. Yoksullukla mücadelede, sağlık, eğitim, vergi, süspansiyonlar, sosyal güvenlik, sosyal yardım ve sosyal transfer ödemeleri ile istihdam, gelir dağılımını düzenlemek gibi sosyal ve ekonomik amaçlarını gerçekleştirmeye çalışırlar (Şenses, 2014).

3.6. Göçmenlere Yönelik Sosyal Politikalar

Göç, insanlık tarihinin başlaması ile birlikte var olan ve günümüzde de devam eden bir olgudur. Göç kavramını, Uluslararası Göç Örgütü (IOM) sebebi ve süresi ne olursa olsun nüfus hareketlerini göç olarak nitelendirmiştir (Castles ve Miller, 1998).

Göç kavram olarak sığınmacıları ve mültecileri kapsamaktadır. Mültecilik 2. Dünya savaşı sonrasında verilen hukuki bir hak olup, 1951 yılında kabul edilen Cenevre Sözleşmesine göre mülteci; “ırkı, dini, uyruğu, belirli bir toplumsal gruba üyeliği veya siyasi düşünceleri yüzünden, zulme uğrayacağından haklı sebeplerle korktuğu için vatandaşı olduğu ülkenin dışında olan ve vatandaşı olduğu ülkenin korunmasından yararlanamayan veya yararlanmak

istemeyen, çeşitli korku ve endişelerle ülkesine dönmek istemeyen kişi” olarak tanımlanmaktadır (Erdoğan, 2016).

Sığınmacı ise, başka ülkeye göç etmiş ve mültecilik başvurusunu yapmamış veya başvurusunu yapmış ancak başvurusu henüz kabul edilmemiş kişileri tanımlamaktadır. Sığınmacılar, başvuru talepleri resmi otoritelerce onaylanınca mülteci kategorisine geçmektedirler. Sığınmacı da tıpkı mülteci gibi kendi ülkesinde siyasi görüşü, inancı veya ırkı nedeniyle zulüm görmekten korkarak başka ülkeye göç etmiş kişileri belirtmektedir. Her mülteci başlangıçta sığınmacı iken, her sığınmacı mülteci olamamaktadır (UNHCR, 2021).

Mültecilerle ilgili 1951 tarihli Cenevre Sözleşmesi ve 1967 yılında imzalanan Mültecilerin Hukuki Statüsüne ilişkin düzenlemeler ile her ne kadar mültecilerle ilgili doğrudan bir düzenleme olmasa da Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi insan haklarının korunması kapsamında geniş haklardan bahsetmesi nedeniyle mültecilerin haklarını koruyan bir diğer sözleşme niteliğindedir (Erdoğan, 2016; Özkerim, 2016).

Türkiye’de göçmenlere yönelik ilk düzenleme 1934 yılında İskân Kanunu ile yapılmış ve bu kanuna göre göçmenleri, “Türk soyundan ve kültüründen gelen kişiler” olarak tanımlanmıştır. Sonrasında göçmen mevzuatı, 1951 yılında şerh konularak imzalanan uluslararası Cenevre Sözleşmesine dayandırılmıştır. Sözleşmenin imzalandığı dönemde Türkiye’nin etrafındaki ülkelerde yaşanan siyasi çalkantılar ve jeopolitik konumu, vb. nedenlerle Türkiye, sözleşmeyi imzalayan diğer ülkelere farklı olarak mülteci ve sığınmacı kavramını kabul etmiştir. Türkiye sığınmacı ve mülteci kavramlarını coğrafi çekinceye

göre belirlenmiş ve mülteci kavramını sadece Avrupa ülkelerinden gelen kişileri, sığınmacı kavramını ise Avrupa dışındaki ülkelere gelen kişileri belirtmek için kullanmıştır.

Türkiye’de 2013 yılında 6458 sayılı “Yabancılar ve Uluslararası Koruma Kanunu” ile birlikte sığınmacı kavramı yerini “Geçici Koruma” kavramına bırakmıştır (Erdoğan, 2015; Tavukçu, 2019).

Yine göçle ilgili geçici koruma kavramı, BMMYK kararlarına göre, uluslararası koruma ihtiyacı olan ve kitlesel akın halindeki gruplara ya da belli kategorilerdeki kişilere bireysel mülteci statüsünün belirlenmesi usulüne bakılmaksızın sığınma sağlama yolu olarak tanımlanmaktadır. Geçici koruma kavramında en önemli unsur acil durumun bulunmasıdır. Acil durumları oluşturan nedenler; savaşlar, iç çatışmalar ve doğal afetler gibi beklenmeyen ve öngörülemeyen olaylardır. Geçici koruma; mücbir sebeplerle kitlesel göç akınlarında göç edenlerin himaye edilebilmesi için önemli bir koruma biçimidir (İneli Çiğner, 2016).

Ülkemizin jeopolitik konumu sebebiyle önemli ölçüde göç almakta ve göçmenlere insan hakları ve uluslararası sözleşmelerden doğan yükümlülüklerini İç İşleri Bakanlığına bağlı Göç İdaresince organize edilmektedir. Göç İdaresi bünyesindeki hukukçu, sosyolog ve psikolog gibi uzman kadroları ile Türkiye’deki göçmenlere hizmet vermekte, göçmenlerin eğitim, sağlık, barınma, güvenlik gibi temel gereksinimlerini organize etmektedir.

3.7. Madde Bağımlılarına Yönelik Sosyal Politikalar

Biyolojik, psikolojik ve sosyolojik açıdan bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı çok eski zamanlara kadar dayanmaktadır. Bu maddelerin bazıları doğada hazır halde bulunurken bazıları da belirli bir işleme geçtikten sonra kullanılmaktadır.

Buradaki madde kavramı, tıbbi endikasyon olmaksızın, başka amaçlarla kullanılan ilaçları ve diğer birçok kimyasal maddeyi ifade etmektedir. Bu maddelere; narkotik ilaçlar, esrar, eroin vb. uyuşturucular, alkol, nikotin, solunum yoluyla alınan uçucular, halusinojenler (LSD), vb. maddeler örnek olarak verilebilir (Karataşoğlu, 2013).

Madde bağımlılığı ile mücadele tarihsel süreçte yapıla gelmiş ve ilk etkin düzenleme 1900 yılların başında Şanghay Afyon Sözleşmesi ve La Haye Afyon Mukavelesini ile yapılmıştır. Sonrasında 1924 yılında Milletler Cemiyetinin tarafından 37 ülkenin katılımı ile konferans düzenlenmiş ve bu konferansta afyon ve alkaloidler ile koka yaprakları, Hint kenevirleri vb. uyuşturucu ve uyarıcı maddelerin tanımı yapılarak katılımcı devletlerin bağımlılık yapan bu maddelerin kullanımını ve ticaretinin yapılmasının engellenmesi için önleyici tedbirlerin alınması karara bağlanmıştır (Balcı, 2009; Özden, 1992; Öner, 2011).

1931 yılında Cenevre Afyon Mukavelesini ile uyuşturucu maddelerin tanımları yapılarak kimyasal formülleri net bir şekilde ifade edilmiş ve 1936 yılında Türkiye'nin de aralarında bulunduğu 40

ülkenin katılımı ile Zararlı İlaçların Gayrimeşru Ticaretinin Men'i Hakkındaki Cenevre Mukavelenamesi imzalanmıştır. Sözleşme ile uyuşturucu maddelerle ilgili olarak uluslararası suçların niteliğine açıklık getirilmiş, sonuçları tanımlanıp alınması gereken tedbirler belirtilmiştir. Bu amaçla uyuşturucu ilaçların üretimi, analizi, ülke dışına satışı, saklanması, nakli ile transit geçişi suç sayılmıştır. Bu fiilleri kasten gerçekleştirmek ise suç arttırıcı neden olarak ifade edilmiştir. 1948'de uluslararası bir toplantıda Paris Protokolü imzalanmış ve bu protokole göre bağımlılık yapan sentetik maddelerinin de diğer bağımlılık yapıcı maddeler ile birlikte aynı sınıfta değerlendirilmesi kararlaştırılmış ve sentetik maddelerin üretiminin sınırlandırılması için çeşitli esaslar belirlenmiştir (Sürücü, 2019).

New York Afyon Anlaşması ile haşhaş ekimi sınırlandırılarak ekilmesi ruhsata bağlanması kararlaştırılmış ve 1971 tarihinde Viyana Sözleşmesi ile Psikotrop Maddeler Sözleşmesi imzalanarak detaylı düzenlemeler yapılmıştır (Sürücü, 2019).

Madde kullanımını en aza indirmek için Türkiye de uluslararası düzenlemelere taraf olmuş, anayasa, ceza kanunu, 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun ve 3298 Sayılı Uyuşturucu Maddeler İle İlgili Kanunlar çıkarılarak yasal düzenlemeler yapılmıştır (Sürücü, 2019).

Ülkemizde madde bağımlılığı ile mücadele madde kullanımını önlemeye ve tedavi etmeye yönelik tedbirler alınmıştır. Sağlık Bakanlığınca Alkol-Madde Bağımlılığı Araştırma, Tedavi ve Eğitim

Merkezi (AMATEM), çocuk bağımlılar için ÇEMATEM, Uçucu Madde Tedavi Merkezi (UMATEM) kurularak madde bağımlılarının tedavisi sağlanmaktadır (Karataşoğlu, 2013).

4. SOSYAL GÜVENLİK SİSTEMLERİ VE SAĞLIK SİSTEMİNİN FİNANSMANI

İnsanlar tarih boyunca kendilerini çeşitli risklere karşı koruma altına almak için çeşitli yol ve yöntem denemişlerdir. Bazı toplumlar dini kökene dayanan yardımlaşma sistemini ön plana çıkarırken bazı toplumlarda meslek gruplarının dayanışmasını ön plana çıkarmışlardır. Günümüz anlayışına yakın sosyal güvenlik anlayışına ulaşma süreci İngiltere’de sanayi devrimi ile başlamış ve 1883 yılında Almanya’da Bismarck döneminde sosyal sigortaların kapsamına iş kazası, hastalık ve emeklilik gibi konuların dâhil edilmesi devrim noktası olmuş ve sosyal güvenlik kavramı ilk kez 1935 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde çıkarılan Sosyal Güvenlik Kanunu’nda kullanılmıştır (Alper, 2018; Ghai, 2002).

Sosyal güvelik, “hastalık, kaza, analık, yaşlılık, sakatlık, işsizlik, ölüm ve çocuk yetiştirme gibi sosyal risklerin yol açabilecekleri gelir kayıpları ve gider artışlarına karşı kişilerin güvenliklerinin sağlanması” şeklinde tanımlanmaktadır (Dilik, 1992).

Sosyal güvenlik sistemlerinin içinde önemli bir yer tutan sağlık hizmetinin sunumu için ülkeler toplumsal ve mali kaynaklarına göre çeşitli yöntemler geliştirmişlerdir. Bu yöntemler aşağıda kısaca aşağıda ele alınmıştır (Çelik, 2016).

4.1. Sağlık Sistemlerinin Finansman Yöntemleri

Sağlık hizmetleri finansman yöntemleri ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Sağlık Sisteminin finansman yöntemi belirlenirken ülkedeki sağlık sisteminin durumu, ulaşılabilirliği hakkaniyet gibi etmenlerin yanında bu hizmeti alacak olan toplumun sosyal yapısı, ülkenin ekonomik durumu gibi faktörler göz önüne alınmaktadır. Sağlık hizmetlerinin finansman yöntemleri çeşitli yazarlarca farklı yapılsa da Beveridge, Bismarck, Karma Model ve Özel Sağlık Sigortası olmak üzere dört finansman modeli şeklinde incelenmek mümkündür (Kara ve Öztürk, 2021). Günümüzde sağlık hizmetlerinin finansman yöntemlerinden sadece tek birini uygulayan ülke sayısı nerede ise yok denecek kadar az olup ülkeler ağırlıklı olarak kullandıkları sağlık hizmetlerinin finansman yöntemlerine göre kategorize edilmektedir.

4.1.1. Bismarck Modeli

Alman Otto Von Bismarck tarafından geliştirilen modelde bir sigorta fonu oluşturulmuştur. Oluşturulan bu fonun finansmanı ağırlıklı olarak işçi ve işverenler tarafından ödenen primler yolu ile yapılmıştır. Bu finansman modeline devletin katkısı da söz konusu olup bu sisteme sosyal sağlık sigorta sistemi de denmektedir (Güzel ve ark., 2014; Orlu, 2018).

Bu sistemde toplanan primler bir havuzda toplanmaktadır. Sosyal Sağlık Sigortacılığı sisteminde primlerin miktarı, toplanma şekilleri, toplayan kurumların yapısı ve örgütlenme şekilleri ülkeden ülkeye

farklılık gösterse de temelde sistem işleyişi aynıdır (Normnad ve Busse, 2002).

Sosyal Sigortalar sisteminin en belirgin özellikleri, sisteme katılımın prim ödeme esasına dayanması, sisteme katılımın toplumun büyük toplum kesimleri için zorunlu olması, sigortalının aile fertlerinin de yararlanabilmesi ve sistemi yöneten kurumların devletin kontrolünde veya gözetimde olması gibi özellikler sayılabilir (Andaç, 1999).

Sosyal Sigortalar yönteminin ne önemli avantajı toplanan primlerin sürekli ve ön görülebilir bir yapıda olması ve bu sayede hizmet sunumu ve finansmanında uzun dönemli planlamanın yapılabilmesine katkı sağlamaktadır. Ancak sosyal sigortalar sisteminin en önemli dezavantajı kayıt dışı çalışan ve tarım sektöründe çalışanların sisteme dahil edilmesinde yaşanan güçlüklerdir (Tatar, 2011).

Bismarck modeli, birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde uygulanmaktadır. Almanya, Fransa, İsviçre, Belçika, Japonya ve bazı Güney Amerika ülkeleri, bu modele örnek olarak gösterilebilir (Tatar, 2011).

4.1.2. Beveridge Modeli

2. Dünya savaşı sonrasında toplumun değişen ihtiyaçları ve sosyal güvenlik anlayışındaki değişiklikler nedeniyle Churchill tarafından Ulusal Sağlık Sisteminin yeniden organize etmesi için görevlendirilen William Beveridge tarafından hazırlanan “Social Insurance and Allied Services (1942)” isimli raporuna atfen bu sisteme literatürde Beveridge modeli denmektedir. Bu sistemde finansman devlet

tarafından toplanan vergilerle karşılanmaktadır. Bu modelde sağlık hizmetlerini, alt yapı hizmetleri, askeri hizmetler gibi kamu hizmeti olarak görmekte ve sağlık hizmetinin bedeli ister kamuya ister özel sektöre olsun ödemeleri devlet tarafından yapılmaktadır.

Bu sistemin finansmanı genel vergilerle yapıldığı için çalışma ve gelir durumuna bakılmaksızın herkesin bu sisteme dâhil edilmesi en önemli avantajı olup aynı zamanda sağlık hizmeti ve ödeme tutarının devlet tarafından belirlendiği için bireysel sağlık harcama düzeyleri düşük seviyededir. Ancak toplanan vergilerin içinde dolaylı vergilerin fazla olduğu, vergi adaletinin az olduğu ülkelerde bir takım adaletsizliklere neden olmaktadır. Bir başka ifade ile kişi başın gelire göre vergilendirmede sorun yaşayan ülkelerde, vergi havuzuna geliri düşük olanlar, geliri yüksek olanlara göre göreceli olarak daha çok katkı sağlamakta buda düşük gelir gruptakilerinin yüksek gelir gruptakilerinin sağlık hizmetini finanse etmesi sonucunu doğurmaktadır. Bu finans modeli, İngiltere, Yeni Zelanda, İskandinav ülkeleri ve İspanya gibi ülkelerde uygulanmaktadır (Immergut, 1992; Yıldırım, 2018).

4.1.3. Özel Sağlık Sigortası Modeli

Bu finansman modelinde birey ya da kurumlar sağlık risklerine göre özel sigortalar aracılığı ile belirli bir teminat karşılığında sağlık hizmetinden yararlanması prensibine dayanmaktadır. Bu yöntem ABD’de nüfusun önemli bir kısmı için temel sağlık finansman yöntemi, Fransa gibi bazı ülkelerde diğer sağlık finansman sistemlerinin tamamlayıcı unsuru olarak kullanılmaktadır. Özel sigorta

aracılığı ile sağlığın finansmanında en önemli avantaj sigortalıya tercih imkânı tanınması ve kamu sistemi tarafından karşılanmayan bazı maliyetlere karşı koruma sağlamaktadır. Ancak yaşlı, kronik rahatsızlığı bulunan alkol, sigara vb. kullanan sağlık riski yüksek bireylerin, sağlık hizmetinden yararlanma sıklığının sağlık sorunu iyi seviyede olan diğer bireylerden daha fazla risk primi (sigorta bedeli) ödemek durumunda olmaları bazı durumlarda bireylerin ödeme düzeyini aşabilmekte buda sağlığın finansman yapısını bozabilmektedir (Tatar, 2011).

4.1.4. Karma Finansman Modeli

Ülkelerin içinde bulunduğu ekonomik ve sosyal yapının zamanla değişmesi, Sağlık hizmeti maliyetlerinin artması gibi nedenlerden dolayı ülkeler sağlık hizmetlerinin finansmanı için çeşitli yollar aramaktadır. Karma finansman yönteminde; Bismarck, Beveridge ve özel sağlık sigortası modellerinin farklı yönleri bir araya getirilerek oluşturulmuş bir sistemdir (Çetintürk, 2019).

Bu yöntemde kamu ve özel kaynakların birlikte kullanılmasına olanak sağlamakta, hangi kaynağın kullanılacağına, ülkeler sağlık sistemine ve ekonomik yapısına göre karar vermektedirler ve bu modele Kanada, Hollanda, Türkiye, Kolombiya, Kore ve Tayvan örnek olarak verilebilir (Şahin ve Cezlan, 2023).

5. SOSYAL YARDIMLAR

Farklı isimlendirmeler olsa bile tarihin ilk dönemlerinden itibaren insanların birbirine yardım etmiştir. Tarihin ilk dönemlerinde aile,

akraba ve komşuluğun ön planda olduğu sosyal yardımlaşma zamanla dinlerinde etkisiyle fakir ve muhtaçlara yardım yapılmasının teşviki ile daha geniş toplum kesimlerine yayılmıştır.

Değişen toplum ve devlet düzeninde bu yardımların daha sistematik yapılması ihtiyacı doğmuş ve sosyal yardımla ilgili ilk hukuki düzenleme 17. Yüzyılda İngiltere’de yapılan yoksulluk düzenlemeleri ile başlamıştır. 1601 yılında çıkarılan Yoksulluk Kanunu ile fakirleri; yaşlı ve hasta olan yoksuların bu yardımı hak eden, çalışabilir durumda olup da çalışmayan yoksulları ise hak etmeyen yoksullar olmak üzere iki sınıfa ayırmıştır. Ekonomik krizin ve yoksulluğun yoğun olarak hissedildiği dönemde 1795 yılında Speenhamland Parlamentosu Yasası ile sosyal yardımın nitelik ve kapsamı değiştirilerek herkese asgari geçim hakkı tanınmıştır. 2. Dünya savaşı sonrasında tam istidam, tüm vatandaşların sosyal koruma ağı içine alma uygulamalarının sürdürülememesi ve 1980’li yıllarda yaşanan işsizlik ve yoksullukla beraber sosyal yardımlar, sosyal politikaların tamamlayıcı asli unsuru haline gelmiştir (Türkoğlu, 2013).

Sosyal yardım; “sosyal ve iktisadi yönden korunmaya muhtaç kişilere, kendilerinden herhangi bir katkıda bulunmaları beklenilmeksizin insani veya sosyal amaçlarla yapılan yardımlar ve sağlanan maddi destekler” şeklinde ifade edilmektedir. Sosyal yardımda toplanan vergiler sayesinde devlet, engelli, yaşlı, dul ve yetimlere aylık bağlaması, fakirlere ücretsiz sağlık hizmeti verilmesi gibi yardımların yapılmasını sağlamaktadır. Sosyal yardımlar, vatandaşın servet, gelir

ve muhtaçlık durumuna göre devletçe toplanan vergilerle herhangi bir karşılık beklemeden finanse edilmektedir (Kaydu, 2006).

Dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi Türkiye’de de fakirlere, muhtaçlara, yaşlı ve engellilere yönelik sosyal yardım uygulamalarını gerçekleştirmek için bir takım düzenlemeler yapılmış ve süreç içinde toplumun değişen yapısı ve ihtiyaçlarına göre yenilenmiştir. Bu amaçla 1986 yılında Başbakanlığa bağlı olarak Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Fonu kurulmuştur. Kurumun verdiği hizmetlerin geliştirilmesi için 2004 yılında Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Genel Müdürlüğü oluşturulmuş ve bu kurum 2011 yılında ismi Sosyal Yardımlar Genel Müdürlüğü (SYGM) yapılarak Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığına bağlanmıştır. Sosyal Yardımlar Genel Müdürlüğü (SYGM) sosyal yardım faaliyetlerini tüm il ve ilçelerde kurulan birimler aracılığı ile sürdürmektedir (Hacımahmutoğlu, 2009).

6. SOSYAL HİZMETLER

İnsanlar ilk zamanlardan itibaren engelli, yoksul ve muhtaçlara yardım etmek istemişler bu yardımı içinde buldukları toplumsal yapıya göre şekillendirmişlerdir. Tarım toplumunda geniş aile yapısı nedeniyle aile fertlerinin muhtaç olan diğer aile ferdine yardımlaşma ile verdiği destek, sanayi devrimi sonrasında devlet anlayışındaki değişmelere paralel gönüllülük esasından çıkarak daha kurumsal bir yapıya dönmüştür (Çelik, 2016).

Sosyal hizmet bireylerin çeşitli nedenlerle muhtaç duruma düşen fiziki ve ruhsal anlamda yardıma muhtaç kişilere kamu veya özel kuruluşlar tarafından muhtaçlığın giderilmesi için verilen hizmetlerdir.

Sosyal hizmetler, 2828 sayılı Sosyal Hizmetler Kanunu'na göre; “kişi ve ailelerin kendi bünye ve şartlarından doğan veya kontrolleri dışında oluşan maddi, manevi ve sosyal yoksunluklarının giderilmesine ve ihtiyaçlarının karşılanmasına, sosyal sorunlarının önlenmesi ve çözümlenmesine yardımcı olunmasını ve hayat standartlarının iyileştirilmesi ve yükseltilmesini amaçlayan sistemli ve programlı hizmetler bütünü” olarak tanımlanmıştır (Çelik, 2016).

7. SONUÇ

İnsanlığın var oluşundan itibaren bireyler arasında sosyal, psikolojik, ekonomik açıdan çeşitli farklılıklar ola gelmiştir. İlk insanlar içinde yaşadıkları toplumun özelliklerine göre kendilerinden daha düşkün veya çeşitli sebeplerden dolayı yardıma ihtiyacı olan kişilere yardım etmek arzusunda bulunmuşlardır. Bu yardımlar ilk zamanlar aile ve akraba içinde yapılırken, dinlerin de etkisi ile hayırseverlik şekline bürünerek genişlemiştir. Sanayi devrimi ile birlikte toplumsal düzenin köklü olarak değişmesiyle yeni bir takım sorunlar ortaya çıkmış ve kamusal olarak düzenlemenin gerekliliği zorunlu hale gelmiştir. Bunun akabinde devlet anlayışının değişmesi ve gelişmesiyle beraber devletler; toplumdaki, fakir, yaşlı, çocuk, kadın, kimsesiz ve çeşitli fiziksel veya psikolojik engellilerin bulunan kişilerin korunması için bir takım politikalar geliştirmişler, birey ve toplumun refahını artırarak sosyal düzeni geliştirmeye çalışmışlardır. Bu arayışlar insanların, toplumların ve devletlerin içinde bulunduğu koşullara ve anlayışına göre değişmekle birlikte özellikle 20. yüz yıldan itibaren toplumdaki güçsüz, özel olarak korunması gereken gruplara yönelik

uygulamalar en üst seviye ulaşmış ve sosyal polika kavramı ortaya çıkmıştır. Bu çerçevede toplumdaki bu zayıf, yoksul ve dezavantajlı gruplara devletlerin veya diğer kurumların sunduğu bu hizmetlerin ulaştırılabilmesi gerekliliği ile beraber sosyal hizmet kavramı doğmuştur. Sosyal hizmet kavramı zamanla diğer disiplinlerden etkilenerek ayrı bir bilim dalı haline gelmiştir.

Devletler toplumsal düzeni ve refahı sağlayabilmek için bir takım araçlar geliştirmişlerdir. Bu araçları; sosyal politikalar, sosyal güvenlik sistemleri, sosyal yardımlar ve sosyal hizmetler şeklinde özetlemek mümkündür.

KAYNAKÇA

- Aktan, C.C. (2002). Yoksullukla Mücadele Stratejileri. Hak-İş Konfederasyonu Yayınları, Ankara
- Aktan, C. C., Özkıvrak, Ö. (2008). Sosyal Refah Devleti. Okutan Yayıncılık, İstanbul
- Alper, Y. (2018). Temel Sosyal Politika Sorunları. Sosyal Güvenlik. Alper Tokol (Ed.), Dora Basım Yayın, Bursa
- Alper, Y. (2019). Küreselleşme ve Küreselleşmenin Sosyal Sorunları. Sosyal Politika Aysen Tokol ve Yusuf Alper (Ed.), Dora Basım ve Yayın, Bursa
- Altan, Ö. Z. (2004). Sosyal Politika Dersleri. T.C. Anadolu Üniversitesi Yayınları. No: 1592, Eskişehir
- Altan, Ö.Z. (2009). Sosyal Politika Dersleri. T.C Anadolu Üniversitesi Yayını No: 1987, Eskişehir
- Andaç, F. (1999). İşsizlik Sigortası. Türk Ağır Sanayi ve Hizmet Sektörü İşverenleri Sendikası Yayınları, Ankara
- Atılğan, A., Atılğan E.Ü. (2009). Çocuk Hakları Paradigması ve Çocuk Ceza Yargılamasına Hâkim Olan İlkeler Açısından Türkiye'deki Düzenleme ve Uygulamaların Değerlendirilmesi (Rapor). İnsan Hakları Ortak Platformu, Ankara
- Balcı, M. (2009). Türk Ceza Kanunu'nda Uyuşturucu Madde Ticareti Suçları. Adalet Yayınevi, Ankara
- Başaran, K. (2022). Dönüşen Devletin Yeni Sosyal Politika Aracı: Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Vakfı. Akademik Araştırmalar ve Çalışmalar Dergisi 14(27), 259-275, <https://doi.org/10.20990/kilisiibfakademik.1088901>
- Bayramoğlu, S. (2010). Yönetişim Zihniyeti: Türkiye'de Üst Kurullar ve Siyasal İktidarın Dönüşümü (2. Baskı). İletişim Yayınları, İstanbul
- Blau, J., Abramovitz, M. (2003). Social Welfare Policy, New York, Published by Oxford University Press, Inc.198 Madison Avenue
- Buğra, A. (2005). Yoksulluk ve Sosyal Haklar. Boğaziçi Üniversitesi Sosyal Politika Forumu. <https://derinyoksullukagi.org/wp->

content/uploads/2021/04/yoksulluk-ve-sosyal-haklar.pdf (Erişim Tarihi: 20.05.2023)

- Castles, S., Miller, M. J. (1998). *The Age of Migration: International Population Movements in the Modern World*. Macmillan Press, London
- Çelik E.D. (2016). *Türk sosyal güvenlik sisteminde sosyal hizmetler* (Yüksek Lisans Tezi) Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İzmir
- Çetintürk İ. (2019). *OECD ülkelerinin sağlık harcaması göstergelerinin kümeleme analizi ile sınıflandırılması* (Yüksek Lisans Tezi). Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Isparta
- Çobanoğlu D.D. (2019). *Türkiye'de sosyal politikaların dönüşüm süreci ve yaşlılara yönelik sosyal politikalar* (Yüksek Lisans Tezi) Akdeniz Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara
- Çocuk Hakları Sözleşmesi Ulusal İlk Rapor, (1999). <https://www.aile.gov.tr/uploads/chgm/uploads/pages/protokoller/turkce-metin-icin-tiklayiniz-pdf-formatinda.pdf> (Erişim Tarihi: 20.05.2023)
- Değer, E., Yıldırım, B. (2021). Yaşlı İstismarı. Recep Soylu (Ed.). *INSAC Academic Developments on Health Sciences Duvar Yayınları*, İzmir
- Demir, F. (2010). Çalışma hayatında çocukların korunması. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi*, Özel Sayı: Cilt 12
- Dilik, S. (1992). *Sosyal Güvenlik*. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara
- Doyran M. (2019). *Türkiye'de sosyal politikalarda kadın (1999-2004)*(Doktora Tezi) İstanbul Üniversitesi Atatürk İlkeleri ve İnkılap Tarihi Enstitüsü, İstanbul
- Engelli Haklarına Dair Sözleşme (2006). https://insanhaklarimerkezi.bilgi.edu.tr/media/uploads/2015/08/03/Engellileri_nHaklarinaIliskinSozl_Protokol.pdf (Erişim tarihi: 20.05.2023)
- Engelli ve Yaşlı hizmetleri genel Müdürlüğü (2013). <https://tatd.org.tr/geriatri/wp-content/uploads/sites/14/2021/11/TU%CC%88RKI%CC%87YEDE-Yas%CC%A7Iıların-Durumu-Ve-Yas%CC%A7lanma-Ulusal-Eylem-Planı-Uygulama-Programı-2013.pdf> (Erişim tarihi: 20.05.2023)

- Erdal, K.(2008), Halide Edib Adıvar'ın bakış açısıyla kadının çalışma hayatı. *Gaziantep Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, C.7, S.1, ss.109-123.
- Erdoğan, M. M., (2015), Türkiye'deki Suriyeliler: Toplumsal Kabul ve Uyum. İstanbul Bilgi Üniversitesi Yayınları, İstanbul
- Erdoğan, M.M. (2016). Kopuştan uyuma kent mültecileri Suriyeli Mülteciler ve belediyelerin süreç yönetimi İstanbul örneği. *Şehir ve Toplum Dergisi*, Sayı 6. s.159
- Erdoğan E.T. (2022). *Sokak çocuklarına yönelik Türkiye'deki sosyal politikaların analizi* (Yüksek Lisans Tezi) Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
- Ersöz, H. Y. (2003). Doğuşundan günümüze sosyal politika anlayışı ve sosyal politika kurumlarının değişen rolü. *İstanbul Üniversitesi İktisat Fakültesi Mecmuası* 53(2), 119-144.
- Genç, Ö. (2016). Çocukların Orta Çağ Avrupa'sındaki yeri. *VAKANÜVİS-Uluslararası Tarih Araştırmaları Dergisi* 1(1).
- Ghai, D. (2002). Social Security Priorities and Patterns: A Global Perspective. Geneva: International Institute for Labour Studies, Discussion Paper No. 141.
- Görgün, B. A. (2005). Yaşlılıkta sosyalizasyon ve yaşam kalitesi. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi* 1 (2): 86-97
- Gündoğdu, A. (2014). Engelli bireyler için merhamet mi adalet mi? *Eğitim-Öğretim ve Bilim Araştırma Dergisi* Yıl:10, Sayı:31
- Güzel, A., Okur, A., Canioğlu, N. (2014). Sosyal Güvenlik Hukuku. Beta, İstanbul
- Güzelsarı S. (2007). *Küresel kapitalizm ve devletin dönüşümü Türkiye'de mali yeniden yapılanma* (Doktora tezi) Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara
- Hacımahmutoğlu H. (2009). *Türkiye'deki sosyal yardım sisteminin değerlendirilmesi* (Uzmanlık Tezi). T.C. Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Sosyal Sektörler ve Koordinasyon Genel Müdürlüğü, Ankara
- Immergut, M. E. (1992). Interests and Institutions in Western Europe. Health Politics (s. 5). Cambridge University Press, Cambridge

- İneli Çiğer, M. (2016). Uluslararası Hukuka Uygun Geçici Koruma Rejiminin Unsurları Üzerine. *Göç Araştırmaları Dergisi* C: 2, No: 3
- Kara, F., Öztürk, İ. (2021). Birinci basamak sağlık hizmetlerinin karşılaştırmalı analizi (Benchmarking): Türkiye ve İspanya örneği. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi*, 5(1), 7-18. <https://doi.org/10.29058/mjwbs.771151>
- Karataşoğlu, S. (2013). Sosyal Politika Boyutuyla Madde Bağımlılığı. *Türk İdare Dergisi* / Sayı 476
- Kartal, F. (2013). Refah ve demokrasi: Türkiye’de 2000’lerde sosyal hak siyaseti. E. G. İşbir (Ed.), Kamu yönetiminde değişim ve güncel sorunlar (ss. 677-692), TODAİE.
- Kaydu Z. (2006). *Bireysel emeklilik sisteminde tüketici profillerinin farklılaşması: Antalya ve Isparta illerinin karşılaştırılması örneği* (Yüksek Lisans Tezi) Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Isparta
- Koray, M. (2020). Sosyal Politika. İmge Yayınevi, 6. Baskı, Ankara
- KSGM. (2008). Toplumsal Cinsiyet Eşitliği Ulusal Eylem Planı 2008–2013, 2008, s.13-14, <https://www.bpwankara.org/cms-uploads/kadinin-statusu-gm-toplumsal-cinsiyet-esitligi-ulusal-eylem-planı.pdf>, (Erişim Tarihi: 11.05.2023)
- Kurt, S.L. (2016). Çocuk haklarına ilişkin temel uluslararası belgeler ve Türkiye uygulaması. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi* 16(36).
- Mamur Işıkcı, Y., Karatepe, S. (2016). Türkiye’de çocuğa yönelik sosyal politika uygulamaları ve tarihsel analizi. *Akademik Yaklaşımlar Dergisi* Cilt: 7 Sayı:1
- Mordini, E., Hert, P. (2010). Ageing and Invisibility. IOS Press BV, Amsterdam
- Normand, C., Busse, R. (2002). Social Health Insurance Financing. Mossialos, E., A. Dixon, J. Figueras, J. Kutzin (eds), Funding health care: options for Europe, (Buckingham: Open University Press): 272-301.
- Özden, S.Y. (1992). Uyuşturucu Madde Bağımlılığı: Teşhis-Tedavi-Tedbir. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul
- Öner, M.Z. (2011). Türk Ceza Hukukunda Uyuşturucu veya Uyarıcı Madde İmal ve Ticaret Suçları. Adalet Yayınevi, Ankara

- Özer, E., Balseven, H. (2015). Son dönem sosyal devlet anlayışı ve sosyal harcamaların eleştirel bir analizi. *VII. Sosyal İnsan Hakları Uluslararası Sempozyumu*. 10-11 Aralık, Denizli, <http://arastirma.disk.org.tr/wp-content/uploads/2020/08/2015sosyalhaklar.pdf>
- Özkerim, N. (2016). Mültecilerin haklarının korunmasındaki rolü. *Göç Araştırmaları Dergisi C: 2, No: 2*, ss. 214-219
- Özsoy D. (2022). *Kazakistan ve Türkiye’de kadına yönelik sosyal politikaların değerlendirmesi (1991-2021)* (Doktora Tezi), Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara
- Orlu C. (2018). *İsviçre genel sağlık sigortası sisteminin Türkiye ile karşılaştırılarak yeni bir model önerisi* (Yüksek Lisans Tezi). Marmara Üniversitesi Bankacılık ve Sigortacılık Enstitüsü, İstanbul
- Seloğlu Z. (2019). *Türkiye’de engellilikle ilgili sosyal politikaların sosyolojik açıdan değerlendirilmesi* (Yüksek Lisans Tezi) Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Elazığ
- Seyyar, A. (2002). *Sosyal Siyaset Terimleri* (Ansiklopedik Sözlük). Beta Yayınları, İstanbul
- Seyyar, A. (2015). *Dünya’da ve Türkiye’de Engelli Dostu Sosyal Politikalar*, Rağbet Yayınları, İstanbul
- Sunal O. (2009). *Çocuğa yönelik sosyal politika* (Doktora Tezi) Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara
- Sürücü O. (2019). *Sosyal politika boyutu ile madde bağımlılığı sorunu* (Yüksek Lisans Tezi) Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim Enstitüsü, Ankara
- Şahin, K., Cezlan, E.Ç. (2023). OECD Ülkelerinin sağlık göstergeleri ve sağlık finansman modellerinin karşılaştırılması. *Hacettepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi* 41(1), 44-61
- Şaylan, G., Sezen, S. (1998). The paradigmatic crises of public administration and teaching curriculum: Turkish case. *Turkish Public Administration Annual*, 24(26), 59-76.

- Şener, Ü., (2010). Yoksullukla Mücadelede Sosyal Güvenlik, Sosyal Yardım Mekanizmaları ve İş Gücü Politikaları. Türkiye Ekonomi Politikaları Araştırma Vakfı Politika Notu, s. 2-22
- Şenkal, A. (2007). Küreselleşme Sürecinde Sosyal Politika. Alfa Yayıncılık, İstanbul
- Şenses, F. (2014). Küreselleşmenin Öteki Yüzü Yoksulluk. İletişim Yayınları, İstanbul
- Şimşek, A. (2014). Sadaka kültürü ve stratejik hayırseverlik çıkmazında sosyal hak mücadelesi. E. A. Kırılcım, K. Filiz, & Ş. A. Yeliz (Ed.), Sosyal adalet için insan hakları: Sosyal haklar (ss. 193-211), TODAİE.
- Şişman, Y. (2017). Türkiye’de sosyal politikanın dünü, bugünü: hayırseverliğin Kurumsallaşması mı? Gelişim mi? *Optimum Ekonomi ve Yönetim Bilimleri Dergisi*, 4(2), 1-22, 1-22.
- Tatar, M. (2011). Sağlık hizmetlerinin finansman modelleri: sosyal sağlık sigortasının Türkiye’de gelişimi. *Sosyal Güvenlik Dergisi*/1
- Tavukçu N. (2019). *Türkiye’deki Suriyelilere yönelik sosyal politikaların değerlendirilmesi* (Yüksek Lisans Tezi) İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul
- Tezgel, O. (2013). Sosyal Politika. Türkiye İşçi Sendikaları Konfederasyonu Sendikacılık Akademisi Ders Notları 2. ISBN: 978-605-86486-7-8, Ankara
- Tınar Y. (2018). *Engellilere yönelik hizmetlerin yönetimi ve sunumu: karşılaştırmalı bir değerlendirme* (Doktora Tezi) İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul
- Tokol, A. (2000). Sosyal Politika. Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayını, Bursa
- Tufan, B., Karataş, K. (2003). Yoksulluk ve Sosyal Hizmetler. *Sosyal Hizmet Sempozyumu*, Düzenleyenler: Hacettepe Üniversitesi Sosyal Hizmetler Yüksekokulu. Antalya
- Türkoğlu, İ. (2013). Sosyal devlet bağlamında Türkiye’de Sosyal yardım ve sosyal güvenlik. *Akademik İncelemeler Dergisi* Cilt/Volume: 8, Sayı/Number: 3

- United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR), (2021). UNHCR Master Glossary of Terms,. <https://www.unhcr.org/glossary/> (Erişim Tarihi: 20.05.2023)
- Ulu A.S. (2020). *Türkiye’de sosyal politikaların şekillenmesinde iktidar ve muhalefet parti programlarının etkisi: 2002 sonrası dönemde Ak parti ve Chp örnekleri* (Yüksek Lisans Tezi) Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ankara
- Uluç F. (2008). *İlköğretim programlarında çocuk hakları* (Yüksek Lisans Tezi) Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara
- Uluğtekin, S.(1994). Çocuk Mahkemeleri ve Sosyal İnceleme Raporu. Bizim Büro Yayınları, Ankara
- WHO, (2011), http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf , (Erişim Tarihi: 25.05.2023)
- Yıldırım, H.H. (2018). Sağlık Sigortacılığı. T.C Anadolu Üniversitesi, Eskişehir
- Yılmaz, B. (2014). Türkiye’de sosyal devletin dönüşümü ve sosyal yardımlar: Şartlı nakit transferi alan kadınlar üzerine bir değerlendirme. E. A. Kıvılcım, K. Filiz, & Ş. A.Yeliz (Ed), Sosyal adalet için insan hakları: sosyal haklar (ss. 231-261), TODAİE.
- Yılmaz Z. (2021). *Yerel yönetimlerin göçmenlere yönelik sosyal politikaları: Ankara örneği* (Yüksek Lisans Tezi) Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara
- Zencirkıran, M. (2018). Sanayi devrimi ve sosyal politikanın oluşumuna etkileri. Tokol, A. ve Alper, Y. (Ed.). Sosyal Politika içinde (7.ss). Dora yayıncılık, Bursa

BÖLÜM 3

ENTERİK SİNİR SİSTEMİ VE GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTE

Dr. Öğr. Üyesi Meltem SAĞIROĞLU¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8262773>

¹ Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü Fizyoloji Anabilim Dalı Elazığ/TÜRKİYE, Orcid no: 0000-0001-6547-6809. e-mail: mkizil@firat.edu.tr

GİRİŞ

Enterik sinir sistemi

Sinir sisteminin yarı özerk bir parçası olarak anılan enterik sinir sistemi (ESS), motor işlevlerini, yerel kan akışını, mukozal taşımayı, salgıları kontrol eden, bağıışıklık ve endokrin işlevleri modüle eden bir dizi nöral devre içerir (Furness ve Costa, 1987). Bu işlevler uyum içinde çalışmasına ve işlevsel olarak birbirine bağılı olmasına rağmen, her birinde yer alan nöral devreleri ayrı ayrı ele almak yararlıdır. Sindirim sistemi, iç organlar arasında benzersizdir çünkü dış dünyadan alınan gıda şeklinde çok çeşitli fizikokimyasal uyarılara maruz kalır. Sonuç olarak bağırsak sindirim, emilim ve boşaltım sırasında içeriğın uygun şekilde karıştırılmasını ve itilmesini sağlamak için koordineli hareketlerden oluşan zengin bir repertuar geliştirmiştir. Bağırsak içeriğının oro-aboral geçişı, çok çeşitli uzaysal ve zamansal alanlarda meydana gelen bir adaptif hareket biçimi olarak kabul edilebilir (Costa ve ark., 1996).

Vücuttaki tüm içi boş organlar arasında gastrointestinal sistem, merkezi sinir sisteminden (MSS) gelen herhangi bir nöral girdiden tamamen bağımsız olarak işlev görebilen, ESS olarak bilinen kendi tam sinir sistemi ile evrimleşmiş tek organdır (Von Haller, 1936). Belki de ESS'nin otonom doğasını destekleyen en iyi kanıt, bağırsak segmentleri omurgalılarından çıkarıldığında ve ex vivo izolasyonda çalışıldığında daha iyi açıklanabilmektedir. Bu koşullar altında, bağırsak, tüm dış sınırlar kesilmesine rağmen karmaşık itici nörojenik motor modelleri üretmeye devam etmektedir (Trendelenburg, 1917).

Bağırsakların MSS'den bağımsız olarak refleks tepkileri üretebildiği fikri bağırsakları vücuttan çıkardıktan sonra “beyinle tüm iletişiminden yoksun bırakılan bu durumdaki bağırsakların peristaltik hareketlerini koruduğunu” belirten Von Haller tarafından ilk kez 1755 yılında tanımlanmıştır (Von Haller, 1936). Ufuk açıcı çalışmalardan bu yana, insanların ince bağırsağı ve kolonu dahil olmak üzere küçük omurgalıların ince ve kalın bağırsağında nörojenik itmenin altında yatan temel kontrol mekanizmalarını tanımlayan çok ilerleme kaydedilmiştir. Bu bilgiler de MSS'den girdiler olmadan ESS'nin tek başına karmaşık nörojenik motor modelleri üretebildiğini doğrulamıştır (Spencer ve Hu, 2020).

ESS, miyenterik ve submukozal pleksus olarak adlandırılan iki ayrı gangliyonlu nöronal pleksus oluşturan, birbirleriyle nöral sürekliliği koruyan binlerce ayrı küçük gangliyondan oluşur (Furness, 2006). Sadece uyarıcı nöronlar tarafından innerve edilen iskelet kasından farklı olarak, gastrointestinal sistemin düz kas hücreleri hem uyarıcı hem de inhibe edici motor nöronlar tarafından yoğun bir şekilde innerve edilir (Brookes, 2001). Her pleksus içinde, farklı nörokimyasal kodlama, projeksiyonlar ve fonksiyonel rollere sahip bireysel nöronların heterojen bir popülasyonu bulunur (Costa, 1996). Submukozal ve miyenterik pleksuslar içindeki ganglionlar, bağırsak boyunca nöronal sinyallerin hızlı iletimini kolaylaştırmak için aksonları önemli mesafelerden (hatta 13 cm'ye kadar) taşıyan internodal şeritler yoluyla komşu ganglionlara bağlanır (Brookes ve ark., 1995; Furness ve ark, 1998).

ESS'de çok sayıda enterik nöron kaybı, mutlaka hareket veya işlev kaybına yol açmaz. ESS'lerinin en az yarısını kaybeden farelerin, yine de ritmik ilerleyen nörojenik kolonik motor kompleksleri üretebildiği ve normal bir yaşam süresi yaşayabildikleri bildirilmiştir (Ro ve ark, 2006).

Genel olarak, miyenterik pleksus, içeriğin itilmesinin altında yatan kas hareketlerinin koordine edilmesinden sorumluyken, submukozal pleksus geniş ölçüde salgılama ve emilim ile ilgilidir (Furness, 2006).

Enterik nöronların ömrü ve devir oranları ile ilgili olarak farelerde yapılan orijinal çalışmaların, nörojenezin doğum sonrası yaklaşık 21. güne kadar devam ettiği ve daha sonrasında nörojenezin azaldığı belirtilmiştir (Pham ve ark., 1991). 2017 yılında yapılan bir çalışmada yetişkin farelerde enterik nöron döngüsü ve nörogenez oranının hızlı bir şekilde meydana geldiği, bu nedenle yetişkin fare ince bağırsağında miyenterik nöronların %85'inin 2 haftalıktan daha küçük olduğu bildirilmiştir (Kulkarni ve ark., 2017). Bu teori doğruysa, bu nöronal devir hızı, önemli hücre ölümü gerektirecektir, ancak apoptozun, farelerin gelişmekte olan ESS'sinde nadiren meydana geldiği ifade edilmiştir (Spencer ve Hu, 2020). Devam eden nöronal hücre kaybına (apoptoz nedeniyle) rağmen, enterik nöron sayısının, yetişkin fare ince bağırsağında sabit kaldığı bildirilmektedir (Kulkarni ve ark., 2017). Bu durumun, nestin ve p75NTR'yi eksprese eden miyenterik gangliyonlarda bulunan öncü hücrelerin bölünmesi sonucu nöronların oluşumu nedeniyle meydana geldiği öne sürülmektedir. Ayrıca, bu çalışmayla, her 7 günde bir miyenterik nöronların yaklaşık %30'una

eşdeğer, günlük miyenterik nöronların yaklaşık %4-5'inde bir kayıp olduğu öne sürüldü (Kulkarni ve ark., 2017). Nöronların çoğu bu kadar yüksek bir oranda dönüyorsa, retrograd nöronal izlemenin nasıl çalıştığı açık değildir. Sinir hücresi gövdeleri bu kadar hızlı dönüyorsa, nöronlar ve nörotransmisyon arasındaki sinaptik bağlantıların nasıl devam edebileceği de belirsizdir (Spencer ve Hu, 2020).

Tıpkı kalp gibi, bağırsak da düz kas hücrelerinde elektriksel ritmiklik oluşturan nöronal olmayan kalp pili hücreleri içerir. Düz kastaki bu elektriksel salınımlara yavaş dalgalar denir. Gastrointestinal sistemin yavaş dalgalar oluşturan kalp pili hücreleri, Cajal'ın interstisyel hücreleri (ICC) olarak tanımlanmıştır (DickESS ve ark., 1999). Yavaş dalgalar, enterik nöronlardan herhangi bir aktivite gerektirmeden bağırsağın fazik kasılmalarına neden olur (Der-Silaphet ve ark., 1998). Bağırsak boyunca itme için ESS'nin gerekli olduğu kabul edilmektedir. Gastrointestinal sistem, kendi duyuşsal nöronlarını geliştiren tek iç organ olduğundan, intrinsik duyuşsal nöronların aktivasyon mekanizmalarının, gastrointestinal sistemdeki dışsal duyuşsal sinir uçlarından nasıl farklı olduğunu anlamaya yoğun bir ilgi vardır. Ek olarak, içsel ve dışsal duyuşsal sinirlerin kemosensör ve mekanosensör refleks yanıtlarının oluşumuna olan nispi katkısını anlamak, gastrointestinal işlevi değiştirmek için gelecekteki terapötik müdahalelerin geliştirilmesiyle son derece ilgilidir (Spencer ve Hu, 2020).

İçsel duyuşal nöronlar

Mekanotransdüksiyon

Gastrointestinal sistemin, in vitro olarak duyuşal uyarılara yanıt verebilmesi bakımından benzersiz olduğu, ilk olarak 1700'lerin ortalarında gösterildi. Mesane, rahim ve akciğerler gibi diğer iç organlar, motor refleksleri ortaya çıkarmak için spinal veya vagal afferentler yoluyla MSS'ye taşınan duyuşal uyarılara ihtiyaç duyar (Driessen ve ark., 2016). Yapılan çalışmalar, Dogiel tip II morfolojisine sahip nöronların gerçekten de kimyasal ve mekanik uyarılara yanıt verdiğini ortaya çıkardı. Dogiel tip II nöronlar, miyenterik pleksus içinde yoğun bir şekilde dallanan ve hem mukozaya hem de bağırsak boyunca çevresel veya aboral olarak çıkıntılara sahip olan büyük hücre somaları ve çok kutuplu işlemlerden oluşan farklı özelliklere sahiptir. Dogiel tip II nöronlarının ESS'deki tek içsel duyuşal nöron olduğu düşünülürken, araştırmalar, Dogiel tip I morfolojilerine sahip diğer enterik nöron popülasyonlarının da mekanik duyuşal özelliklere sahip olabileceğini göstermiştir (Spencer ve Smith, 2004; Smith ve ark., 2007; Mazzuoli-Weber ve Schemann, 2015).

Mekanotransdüksiyon mekanizmalarının ince bağırsak ve kolon arasında farklı olduğu bildirilmekle birlikte bu farklılığın nedeni açık değildir. Ancak lümen içeriklerinin farklı bileşimi ve çoğunlukla sıvının ince bağırsakta, katıların ise çoğunlukla distal kolonda itilmesinin bu farklılığın nedeni olabileceği belirtilmiştir. Dogiel tip II nöronlarının çözülmemiş en büyük gizemlerinden biri, enteroendokrin hücrelerden maddelerin (serotonin gibi) hızlı salınımının, mukozaya

çıkıntı yapan nöronların terminallerini dinamik olarak aktive edip edemeyeceğidir. Endojen serotoninin, mukozal distorsiyonu takiben enterokromaffin (EC) hücrelerinden salındığı ve bunun, mukozaya çıkıntı yapan Dogiel tip II nöronun terminallerini doğrudan aktive edebileceği varsayımı yapılmıştır. Eksojen 5-hidroksitriptaminin (5-HT) Dogiel tip II nöronlarının terminallerini doğrudan aktive edebileceği kabul edilmesine rağmen, EC hücrelerinden salınan endojen 5-HT'nin Dogiel tip II nöronlarının terminallerini doğrudan aktive edebileceğine dair belirgin bir kanıt yoktur (Spencer ve Hu, 2020).

Vücuttaki kesin fonksiyonel rolleri biraz gizemli kalsa da ESS'de bağırsak nöronlarının mekanotransdüksiyonunun altında yatan mekanizmalara ilişkin bilgiler artmıştır. Bağırsak nöronları, bağırsak duvarında, tipik olarak miyenterik pleksusta hücre gövdeleri bulunan ve bağırsak duvarından prevertebral gangliyonlardaki sempatik nöronlara akson çıkıntıları olan nöronlardır (Miller ve Szurszewski, 1994). Bağırsağın mekanik uyarımı ile aktive edildiğinde, bu nöronlar sempatik nöronlarda hızlı sinaptik potansiyeller ve bazen yavaş sinaptik potansiyeller üretir. Mevcut inanışa göre, ESS'de intestinofugal nöronlar (bağırsak nöronları) aktive edildiğinde, muhtemelen prevertebral gangliyonlardaki noradrenerjik nöronlar yoluyla barsak motilitesinin artmış sempatik inhibisyonuna neden olacak şekilde işlev görürler (Kreulen ve Szurszewski, 1979). Herhangi bir sinaptik iletim olmadan doğrudan kimyasal veya mekanik uyarılara yanıt veren ESS'deki intrinsik duyuşal nöronlar hakkında bilinenlerin aksine,

herhangi bir sinaptik iletim olmaksızın kimyasal veya mekanik uyarılara doğrudan yanıt veren distal kolon ve proksimal kolondaki bağırsak nöronları büyük ölçüde ikinci dereceden nöronlardır ve duyuusal uyarılara doğrudan yanıt veren diğer enterik nöronlardan gelen hızlı sinaptik girdilerle dolaylı olarak etkinleştirilir (Bywater, 1994; Miller ve Szurszewski, 1994; Stebbing ve Bornstein, 1994; Miller ve Szurszewski, 1997).

Kolondaki bağırsak nöronlarının mekanizasyonu hakkında şu anki bilinenler, kolondaki intrinsik duyu nöronları hakkındaki mevcut bilgilere benzer, yani her ikisi de kas gerginliğindeki değişikliklere büyük ölçüde duyarsızdır (Smith ve ark., 2007). Bu bilgilere ek olarak, kas kasılması sırasında barsak nöronlarının ateşlenmelerini azalttığı da bildirilmektedir (Hibberd ve ark., 2012).

Enterik glial hücreler

Enterik glial hücreler (EGH), MSS'deki astrositlere benzer. ESS'nin yapıştırıcısı anlamına gelen Yunanca "gloia" kelimesinden türetilmiş EGH, ESS'de ve bağırsağın hastalık durumlarında çok hayati bir rol oynamaktadır. EGH'ler, şekillerine ve bağırsak duvarındaki konumlarına göre 4 ana tipe sınıflandırılabilir, ancak her bir EGH tipinin gastrointestinal (GI) fizyoloji ve patofizyolojideki kesin rolü tam olarak anlaşılamamıştır (Sharkey, 2015). EGH'ler nöronlar gibi uyarılabilir hücreler değildir çünkü aksiyon potansiyelleri üretmezler. Bununla birlikte, EGH'lerin bağırsak mikroçevresindeki nöronlar, glial hücreler, bağışıklık hücreleri veya diğer hücreler tarafından iletilen bilgileri entegre etmesini sağlayan karmaşık bir Ca²⁺ sinyalleri

repertuarı aracılığıyla geniş iletişim ağları oluştururlar. EGH'ler, nöral devre aktivitesini ve hareketliliğini modüle etmek için Ca^{2+} sinyalleri, Ca^{2+} salınımları veya Ca^{2+} dalgaları aracılığıyla iletişim kurmaktadır (Ochoa-Cortes ve ark., 2016). ESS'nin temel bileşenleri olarak EGH'ler, ekzokrin ve endokrin salgılar, hareketlilik, kan akışı ve bağışıklık/enflamatuvar süreçler gibi çeşitli GI fonksiyonları otonom olarak düzenleme konusundaki benzersiz yeteneği nedeniyle "bağırsaktaki küçük beyin" olarak da bilinmektedir (Goyal ve Hirano, 1996).

100 milyondan fazla nörona sahip ESS, birbirine bağlı ganglionlardan oluşan geniş bir ağ halinde organize edilmiş GI yolunun içsel nöral devrelerini içerir. ESS, nöral, motor, sekretomotor ve vazomotor fonksiyonları düzenler ve koordine eder (Ochoa-Cortes ve ark., 2016). İşlevsel olarak, EGH'ler geleneksel olarak enterik nöronlar için mekanik bir destek olarak kabul edilirler ve periferik nöronların gelişimi, hayatta kalması ve farklılaşmasından sorumlu çok çeşitli faktörleri serbest bırakabilirler. Günümüzde destekleyici rollerinin yanı sıra EGH'lerin daha karmaşık bir yapıya sahip olduğu ve bağırsak homeostazının korunmasında öncü bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (Yu ve Li, 2014).

Ganglionlar sinir hücreleri, sinir liflerinin meydana getirdiği terminal dallar ve glial hücrelerinden oluşur. EGH'ler enterik gangliyonlarda, düz kas tabakalarında ve bağırsak mukozasında bulunur. (Spencer ve Hu, 2020). Ek olarak, az sayıda EGH, mukozanın lamina propriyasında, mukozal pleksusta ve bağ dokusu tabakasındaki subserozal pleksusta

bulunur. EGH'nin GI kanalında enterik nöronların sayısının 4:1 oranından fazla olduğu tahmin edilmektedir (Ochoa-Cortes ve ark., 2016).

Myenterik ve Submukozal Pleksuslar

ESS'de 2 ana sinir pleksusunda düzenlenen bir düzineden fazla işlevsel olarak farklı nöron tipi vardır: miyenterik pleksus (veya Auerbach pleksusu), esas olarak 2 kas tabakasına motor innervasyon ve mukozaya sekretomotor innervasyon sağlar ve submukozal pleksus (veya Meissner pleksusu), sekresyonun kontrolünde ve motilite ve sekresyonun koordinasyonunda önemli bir rol oynar.

ESS, gangliyonlardan, birincil interganglionik lif yollarından ve efektör sistemlere (yani kas sistemi, bezler ve kan damarları) giden ikincil ve üçüncül lif çıkıntılarından oluşur. İki ganglionlu pleksus, ESS'nin en belirgin yapılarıdır. Miyenterik pleksus (Auerbach pleksusu), sindirim sisteminin çoğunun uzunlamasına ve sirküler kas tabakaları arasında yer alır. submukozal pleksus (Meissner pleksusu), submukozal bölgede yer alır. Submukozal pleksus en çok ince ve kalın bağırsakta gangliyonlu bir ağ olarak belirgindir. Yemek borusunda gangliyonlu bir pleksus bulunmaz ve midenin submukozal boşluğunda seyrekir. Daha büyük memelilerde (örneğin, insanlar), intestinal submukozal pleksus muskularis mukozanın serozal tarafında yer alan bir iç submukozal ağdan (Meissner pleksusu) ve sirküler mukozanın lümen tarafına bitişik bir dış pleksustan (Schabadasch pleksusu) oluşur. İnsan ince ve kalın bağırsağında, Meissner ve Schabadasch pleksusu arasında üçüncü bir ara pleksus bulunur. Bağırsak dairesel ve uzunlamasına kas

kaplamalarının çoğu motor innervasyonu, hücre gövdeleri miyenterik pleksusta bulunan motor nöronlardan kaynaklanır. Bağırsak salgı bezlerinin (yani Liberkühn kripleri) ve villusların motor innervasyonu submukozal pleksustan kaynaklanır. Submukozal ganglionlardaki nöronlar miyenterik pleksusa lifler gönderir ve ayrıca miyenterik pleksustan çıkan aksonlardan sinaptik girdi alırlar. Ara bağlantılar, iki ağı işlevsel olarak entegre bir sinir sistemine bağlar. Enterik ganglionların yapısı, işlevi ve nörokimyası diğer otonomik gangliyonlardan farklıdır. İşlevi esas olarak beyin ve omurilikten iletilen sinyallerin dağıtım merkezlerini iletmek olan çoğu sempatik veya parasempatik otonomik gangliyonun aksine, enterik ganglionlar beyin ve omurilikte bulunanlar gibi bilgilerin entegrasyonu ve işlenmesi için mekanizmalara sahip bir sinir sistemi oluşturmak üzere birbirine bağlanır. Bunun ışığında, ESS bazen “bağırsaktaki beyin” olarak anılır (Wood, 2004).

Miyenterik pleksus bağırsak düz kasının longitüdünel ve sirküler tabakaları arasında bulunduğu için özellikle bağırsak boyunca oluşan motor aktivitenin kontrolünden sorumludur. Miyenterik ağ içinde bazı nöronlarda inhibitörük etkiye sahiptir. Bu baskılayıcı uyarılar pilor sfinkteri gibi midenin boşalmasını kontrol eden veya ileoçekal valv gibi ince bağırsak içeriğinin çekuma boşalmasını kontrol eden sfinkter kasların inhibisyonu için gereklidir (Baykal ve ark., 1999; Deniz, 2004).

Submukozal pleksus lokal olarak kan akımını, gastrointestinal salgıları, bölgesel emilimi ve mukozanın içe doğru katlanmalarını sağlayan

submukozal kasların kontrolünü gerçekleştirir (Baykal ve ark., 1999; Deniz, 2004). Kökenini gastrointestinal sistemin epitelı veya bağırsak duvarından alan duysal sinir uçları, afferent liflerini hem miyenterik ve submukozal pleksuslara iletirken aynı zamanda sempatik prevertebral ganglionlara, omuriliğe, n.vagus lifleri içinde beyine yönlendirir. Bu duysal sinirler ile bağırsağın içinde lokal refleksler oluşabilir ve diğer refleksler MSS'nin bazal bölgelerinden veya prevertebral ganglionlardan bağırsağa doğru geriye yayılım yapabilirler (Deniz, 2004, Baykal ve ark., 1999; Guyton ve Hall, 2013).

Enterik sinir sistemi bu ekstrensik sistemlerden bağımsız çalışsa da parasempatik ve sempatik sistemin uyarılması gastrointestinal sistemde farklı tepkilere neden olmaktadır (Guyton ve Hall, 2013). Parasempatikler ESS'deki aktiviteyi arttırır. Parasempatik lifler bağırsaklara gelerek kranial ve sakral bölümlerden köken alır. Kranial parasempatikler vagus siniri içinde taşınarak özofagus, mide, pankreas, safra kesesi ve bağırsağın transvers kolonun ortasına ulaşırken, sakral parasempatikler ise kalın bağırsağın distal yarısına ulaşırlar. Sigmoidal, anal ve rektal kısımlar parasempatik uyarıyı güçlü bir şekilde algılar (dışkılama refleksi). Parasempatik sistemin postganglionik nöronları miyenterik ve submukozal ağ içerisinde bulunurlar. Parasempatik sistemin uyarılmasıyla oluşan tonus artışı gastrointestinal işlevlerin hepsinde aktivite artışına sebep olur. Parasempatik lifler kolinerjik olduğu için bağırsağın bazı bölümlerinde muskarinik bazı bölümlerinde ise nikotinik reseptörler vasıtasıyla enterik nöronlar üzerinde eksitator etkiye sebep olurlar (Erdoğan, 2015).

Sempatikler ESS'deki aktiviteyi inhibe ederler. Gastrointestinal kanalın sempatik lifleri T5-L2 segmentleri arasından köken alır. Sempatik lifler adrenerjik olduğu için, sempatik sinir uçlarından daha çok norepinefrin (NE) salgılanırken daha az epinefrin (E) salgılanır. Sempatik tonusun artması, NE'nin doğrudan düz kaslarda baskılayıcı etkisine (muscularis mukoza hariç) ve ESS nöronlarında güçlü inhibisyona neden olur (Erdoğan, 2015).

ESS'deki nörotransmitterler

Nörotransmitterler miyenterik ve submukoza plexusların etrafında dizilmişlerdir. ESS'de asetilkolin, serotonin gibi nörotransmitterler haricinde ATP, gama amino butirik asit (GABA) gibi aminoasitler, vazoaaktif intestinal polipeptid gibi peptidler ve nitrik oksit de bulunmaktadır (Costa ve Brookes, 1994).

Farklı enterik nöron sınıflarında sentezlenen çok sayıda farklı nörokimyasala rağmen, ESS'de eksprese edildiği ve sentezlendiği gösterilen çoğu nörokimyasalın nörotransmitterler gibi davrandığı gösterilmemiştir. Enterik nöron nöronal (iki nöron arasındaki sinaptik bağlantı) iletiminin altında yatan ana uyarıcı nörotransmitterin, enterik nöronlar üzerindeki nikotinic reseptörler üzerinde etkili olan asetilkolin olduğu iyi bilinmektedir. Çoğu türde, nikotinic iletimin engellenmesi, tüm hızlı sinaptik nörotransmisyonu ortadan kaldırır. Daha küçük bir nöron popülasyonunda, nikotinic reseptör blokajından sonra, adenzin trifosfatın (ATP) P2X reseptörleri üzerinde ve serotoninin 5-HT3 reseptörleri üzerinde etki ederek hızlı uyarıcı postsinaptik potansiyelleri ortaya çıkardığına dair kanıtlar vardır. Glutamat, MSS'de önemli bir

hızlı uyarıcı nörotransmitter olmasına rağmen, ESS'de bir nörotransmitter olduğuna dair kanıtlar zayıftır (Spencer ve Hu, 2020).

ATP gastrointestinal düz kastaki nöromusküler kavşakta hızlı inhibe edici bağlantı potansiyeline aracılık edebilir (Crist ve ark., 1992). β -nikotinamid adenin dinükleotidin (β -NAD)'ın gastrointestinal düz kastaki nöromusküler kavşaklarda ATP yerine inhibitör nörotransmitter olduğu ileri sürülmüştür (Mutafova-Yambolieva ve Sanders, 2015). Ancak bu duruş tüm gruplarca kabul görmemiş ve başka açıklamalar da ileri sürülmüştür. Örneğin, bazıları düz kas reseptörleri üzerinde etki eden β -NAD'nin inhibe edici nörotransmisyonu neden olacak fizyolojik bir rolü olduğuna dair kanıt bulamamıştır (Wang ve ark., 2015). Ek olarak, β -NAD'nin, nöromusküler kavşaklarda nörotransmitterlerin salınmasını bastırmak için adenosin A1 reseptörleri üzerinde hareket ederek ön bağlantı olarak hareket edebildiğine ve bunun azaltılmış inhibitör nöromusküler iletimden sorumlu olabileceğine dair güvenilir kanıtlar da gösterilmiştir (Wang ve ark., 2015). Bu nedenle, β -NAD'nin inhibitör bir nörotransmitter olduğu fikri belirsizdir (Spencer ve Hu, 2020).

Vazoaktif bağırsak peptidinin, sekretomotor nöronlardan salınan önemli bir inhibitör nörotransmitter olduğu bildirilmektedir (Reed ve Vanner, 2001). 5-HT1A, SST1 ve SST2 reseptörlerinin, kolinerjik olmayan (vazoaktif bağırsak peptidi) sekretomotor nöronlarda adrenerjik olmayan inhibe edici postsinaptik potansiyellere aracılık ettiği öne sürülmektedir (Foong ve ark., 2010). GABA_C reseptörlerinin de miyenterik pleksustaki sinaptik iletimi modüle edebildiği

bildirilmektedir (Koussoulas ve ark., 2018). Şu anda miyenterik nöronlarda sinaptik bir potansiyel ortaya çıkarmak için ENS'nin elektriksel uyarımından sonra endojen GABA'nın salındığına dair doğrudan bir kanıt yoktur. İlginç bir şekilde miyenterik pleksustaki GABA'ya karşı immünoreaktif olan hücre gövdelerinin yaklaşık üçte birinin aynı zamanda kolinerjik olduğuna dair kanıtlar vardır. Bununla birlikte, kolinerjik nöronların %5'inden azının aynı zamanda GABA içerdiği bildirilmektedir (Sang ve Young, 1998).

Motilite Şekilleri

Memeli ince bağırsağında sindirim arası durum aktivitesi ve tokluk aktivitesi modeli olmak üzere iki aktivite modeli tanınır. Sindirim arası modeli, insanlarda her 80-110 dakikada bir bağırsak boyunca geçen göç eden miyoelektrik kompleksi (MMC) ile karakterize edilir. Kompleksin bağırsaktaki herhangi bir noktadan geçmesi yaklaşık 6-10 dakika sürer ve geçerken o bölge sirküler kasın yoğun ritmik kasılmalarına maruz kalır. Bu kasılmalar, göç eden kompleksin işgal ettiği bölge boyunca, kompleksin kendisinin yaydığından daha yüksek bir hızda yayılır. Göç eden kompleks aynı zamanda faz III aktivitesi olarak da adlandırılır. Bunu, daha az yoğun bir faaliyet dönemi (evre IV), ardından nispi durgunluk (evre I) ve faz III aktivitesinin tekrar ortaya çıkmasıyla kesintiye uğrayan düzensiz kasılmalar (faz II) takip eder. Koyun ve kobay gibi sürekli beslenen hayvanlarda, MMC, hayvan sindirirken bile bağırsaktan düzenli aralıklarla geçer. Bununla birlikte, insanlar ve köpekler gibi aralıklı beslenenlerde, MMC ve sindirim arası durumun diğer döngüleri, yemek yendikten hemen sonra kaybolur ve yerini

devam eden fazik kontraktil aktiviteden oluşan tokluk aktivitesine bırakır. Kasılmalar oldukça düzensizdir, bu nedenle dakikada yaklaşık 12-15 kasılma olan frekanslarını tanımlamak oldukça zordur. Hem sindirim arası modeli hem de tokluk modeli, ESS yoluyla üretilir. Bilateral infrakardiyak vagotomi, prevertebral sempatik ganglionların çıkarılması, splanik sinirlerin kesilmesi veya total ekstrinsik cerrahi sonrası MMC döngüsünün yine de gözlemlendiği bildirilmektedir (Kunze ve Furness, 1999).

Motiliteye Katkıda Bulunan İçsel Refleksler

Lümen daralmasını içeren içeriğin itilmesi, peristaltizm veya peristaltik refleks olarak adlandırılmıştır. Peristalsis sözcüğü itici aktivite için oldukça kullanışlı bir kısaltmadır. Peristaltizm, bağırsak lümenindeki bir bolusa bağırsaktaki dairesel kasın oral olarak kasılması (yükselen eksitator refleks) ve anal tarafta gevşemesi (inen inhibe edici refleks) sonucu ortaya çıkan hareket olarak tanımlanmıştır. Gerilme, mukozanın mekanik bozulması ve lümen kimyasındaki değişiklik, bağırsakta bağımsız olarak polarize refleks tepkileri, oral eksitasyon ve anal gevşemeyi ortaya çıkarabilir. Bağırsak karışık içeriğini emdikçe, mideden, pankreastan, safra kesesinden ve bağırsağın kendisinden daha fazla materyal geldikçe ve sindirim enzimleri işlerini yaptıkça, bağırsaktaki art arda gelen bölgeleri farklı derecelerde ve değişen yoğunluklarda etkiler. İnce bağırsakta, yerel refleksler içerikleri yayar ve karıştırır, bu nedenle peristaltik hareketlerin sadece kısa mesafeler için ilerlemesi şaşırtıcı değildir. Peristaltik refleksler için tüm nöral elementler bağırsaktadır; bunlar içsel birincil afferent nöronlar, ara

nöronlar ve motor nöronlardır. Refleksleri bağırsak boyunca oral ve anal olarak taşıyan yollar miyenterik pleksusta yer alır (Kunze ve Furness, 1999).

Bağırsaklardaki devre organizasyonunun bazı yönleri türler arasında farklılık gösterir. Bu farklılıklardan biri, enterik sinir sisteminin sinir hücresi gövdelerinin (ganglia) gruplarının dağılımındadır. Miyenterik ganglionlar, fare ve kobaydan domuz ve insan gibi büyük memelilere kadar tüm memelilerde benzer şekilde düzenlenmiş görünmektedir. Dış kasın uzunlamasına ve sirküler tabakaları arasında tek bir pleksus oluştururlar. Küçük hayvanlarda, submukozal ganglionlar tek bir tabaka oluştururlar ve esas olarak transmukozal su ve elektrolit taşınması ve lokal kan akışının kontrolü ile ilgilidirler. Büyük memelilerde, submukozal gangliyonlar iç, dış ve bazı durumlarda ara pleksuslar olarak tanımlanan katmanları oluşturur. (Timmermans ve ark., 1990). İç ve dış submukozal pleksuslar, organizasyonları ve içerdikleri nöron tipleri bakımından farklılık gösterir. Bazı veriler, dış submukozal pleksusun (sirküler kasa en yakın olan) miyenterik pleksus ile dış kasın kontrolünü paylaştığını göstermektedir.

Enterik nöronlar, vericilerin, vericiyle ilgili moleküllerin ve kalsiyum bağlayıcı proteinler gibi diğer düzenleyici moleküllerin kombinasyonlarını içerir. Kombinasyonlar, nöronların fonksiyonel alt gruplarını tanımlayan bir kod oluşturur İkinci bir fark ise nöronların kimyasal kodlamasında ortaya çıkmaktadır (Furness ve ark.,1995; Costa ve ark., 1996).

Motor Nöronlar

Kapsamlı fizyolojik araştırmalar, mide ve bağırsağın kas katmanlarının, hücre gövdeleri bağırsak duvarında bulunan uyarıcı ve inhibe edici motor nöronlar tarafından ikili olarak innerve edildiğini ortaya koymuştur. Midede bu nöronlar uygun bir şekilde vagusun uyarılmasıyla aktive edilebilir ve diğer bölgelerde bağırsak duvarının etrafına veya çevresine yerleştirilen elektrotlarla aktive edilebilirler. Temel olarak uygun antagonistler mevcut olduğu için uyarıcı motor nöronların birincil vericisinin asetilkolin olduğu kısa sürede anlaşılmıştır. Bununla birlikte, kasa kolinerjik iletimin farmakolojik bloğu, uyarıcı iletimi tamamen ortadan kaldırmaz; taşikininin reseptörlerinin antagonistleri tarafından bloke edilen rezidüel iletim meydana gelir (Holzer, 1989). Uyarıcı motor nöronlar, hücre gövdelerinin hemen içindeki dairesel kasa iletilir. Aksonlar, kas hücrelerinin yönünü izleyerek çevresel olarak çalışır. İnce bağırsakta liflerin çoğu, sirküler kasın submukoza ile sınırına yakın, yoğun bir tabaka olan derin müsküler pleksusta bulunur (Gabella, 1972). Uyarıcı motor nöronlara benzer şekilde, inhibitör nöronların yardımcı vericileri vardır, ancak bu vericilerin rolleri tam olarak çözülmemiştir. Aslında, farklı maddelerin rollerinin bağırsak bölgeleri ve türler arasında önemli ölçüde değiştiği görülmektedir (Furnes ve ark., 1995). İletime katkıda bulunabilecek maddeler arasında NO, ATP, vazoaaktif bağırsak peptidi (VIP) ve hipofiz adenilil siklaz aktive edici peptid bulunur. Bunlardan NO, en sık birincil verici olarak yer alır (Stark ve Szurszewski, 1992). Hem eksitator hem de inhibitör motor nöronların kas üzerindeki

etkileri, en azından kısmen, kasa elektriksel olarak bağlı olan interstisyel Cajal hücreleri (ICH) aracılığıyla iletilir. ICH, hem inhibitör verici NO hem de uyarıcı taşıkinin vericileri için reseptörlere sahiptir (Kunze ve Furness, 1999).

Miyenterik ganglionlarda hücre gövdeleri ve anal veya oral olarak uzanan ganglionlarda terminalleri olan nöronların varlığını gösteren yapısal çalışmalar miyenterik pleksusta internöronların varlığına dair kanıtlar sunmaktadır (Kunze ve Furness, 1999).

İntrinsik Sekretomotor ve Vasküler Refleksler

Bağırsaklarda gerginlik, mukozal distorsiyon ve lümendeki kimyasallar gibi aynı tipteki uyarılar, ince bağırsakta motilite değişikliklerine ek olarak salgı ve kan akışı değişikliklerine de neden olur (Greenwood ve Davison, 1987). Sekretomotor refleksler fizyolojik olarak lümen içeriğinin mukoza ile kimyasal veya mekanik etkileşimiyle veya patolojik olarak lümendeki kolera toksini ya da enterotoksinler gibi toksinler tarafından başlatılır (Frieling ve ark., 1992). İnce bağırsakta, glikoz gibi besinlerin varlığı önemli bir fizyolojik uyarıcı gibi görünmektedir. Enterik refleksler ayrıca duodenal asitlenmeye yanıt olarak bikarbonat salgılanmasına da neden olur (Flemström, 1994). Enterik sekretomotor devreler, sonları mukozada olan intrinsik primer afferent nöronlardan ve submukozal ganglionlardaki hücre gövdeleri ile sekretomotor nöronları geri besleyen miyenterik ve submukozal pleksuslarda bir bütünleyici devreden oluşur. Bazı durumlarda, örneğin kolera toksininin neden olduğu sekresyonda, refleks yolları miyenterik ganglionları içerirken mekanik uyarılarla başlatılan reflekslere

tamamen submukozal pleksusun aracılık edebildiği bildirilmektedir (Frieling ve ark., 1992).

Kolinerjik ve kolinerjik olmayan iki tip sekretomotor nöron vardır. Kolinerjik olmayan nöronlar, lokal refleks tepkisinin çoğuna aracılık ediyor gibi görünmektedir ve birincil vericileri olarak VIP veya ilgili bir peptidi kullanırlar. Sekretomotor nöronlar, lümen klorür iyonları salgılamak için epitel hücrelerini uyarır (Cooke ve Reddix, 1994). İnce bağırsak mukozasının mekanik veya kimyasal tahrişiyle lokal vazodilatör refleksler ortaya çıkar ve bu durum da vazodilatör nöronların bağırsağa özgü olduğunu gösterir (Vanner ve Surprenant, 1996). Bu nöronlar uyarıldıktan sonra submukoz kan damarlarının çapındaki değişikliklerin gözlemlenmesi, submukoz pleksusta hem kolinerjik hem de kolinerjik olmayan vazodilatör nöronlar olduğunu doğrulamaktadır (Neild ve ark., 1990; Vanner ve Surprenant, 1991). Histokimyasal çalışmalar, aynı nöronların hem salgı epitelini hem de arteriyolleri beslemek için dallanan aksonlara sahip olduğunu göstermektedir; bu nedenle, bazı sekretomotor ve vazodilatör refleksler aynı son nöronları paylaşabilir. Salgılanan su ve elektrolit dolaylı olarak damar sisteminden geldiği için bu durum fizyolojik olarak anlamlıdır (Kunze ve Furness, 1999).

KAYNAKÇA

- Baykal, Y., Özet, G. and Özdemir., Ç. (1999). Enterik Sinir Sistemi ve Hastalıklardaki Rolü, T Klin Tıp Bil. 19
- Brookes S.J. (2001). Classes of enteric nerve cells in the guinea-pig small intestine. Anat. Rec. 262: 58–70
- Brookes, S.J., Song, Z.M., Ramsay, G.A., et al. (1995). Long aboral projections of Dogiel type II, AH neurons within the myenteric plexus of the guinea pig small intestine. J. Neurosci. 15: 4013–4022
- Bywater R.A. (1994). Activity following colonic distension in enteric sensory fibres projecting to the inferior mesenteric ganglion in the guinea pig. J. Auton. Nerv. Syst. 46: 19-26
- Costa, M., Brookes, S.J. (1994). The enteric nervous system. An J Gastroenterol. 89: 129-37
- Costa, M., Brookes, S.J.H. and Song Z.M. (1996). From enteric neurons to peristalsis. Wenner- Gren International Series, vol. 68. Elsevier. 89-110
- Costa, M., Brookes, S.J., Steeled, P.A., et al. (1996). Neurochemical classification of myenteric neurons in the guinea-pig ileum. Neuroscience. 75: 949-967
- Cooke, H.J., Reddix, R.A. (1994). Neural regulation of intestinal electrolyte transport. In Physiology of the Gastrointestinal Tract. 2083–132
- Crist, J.R., He, X.D. and Goyal, R.K. (1992). Both ATP and the peptide VIP are inhibitory neurotransmitters in guinea-pig ileum circular muscle. J. Physiol. 447: 119–131
- Demet Erdoğan. (2015). Enterik sinir sistemi (ESS) ve insan sağlığındaki rolü. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi. 9: 9-16
- Deniz M. (2004). Enterik Sinir Sistemi; Harran Üni. Tıp Fak. Der. 2
- Der-Silaphet, T., Malysz, J., Hagel, S., et al. (1998). Interstitial cells of cajal direct normal propulsive contractile activity in the mouse small intestine. Gastroenterology 114: 724-736
- DickESS, E.J., Hirst, G.D. and Tomita, T. (1999). Identification of rhythmically active cells in guinea-pig stomach. J. Physiol. 514: 515-531

- Driessen, A.K., Farrell, M.J., Mazzone, S.B. et al. (2016). Multiple neural circuits mediating airway sensations: recent advances in the neurobiology of the urge-to-cough. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 226: 115-120
- Flemström G. (1994). Gastric and duodenal mucosal secretion of bicarbonate. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* 1285–309
- Foong, J.P., Parry, L.J., Gwynne, R.M., et al. (2010). 5-HT1A, SST1, and SST2 receptors mediate inhibitory postsynaptic potentials in the submucous plexus of the guinea pig ileum. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 298: 384–394
- Frieling, T., Wood, J.D. and Cooke, H.J. (1992). Submucosal reflexes: distention-evoked ion transport in the guinea-pig distal colon. *Am. J. Physiol.* 263: 91–96
- Furness J.B. (2006). *The enteric nervous system.* John Wiley & Sons.
- Furness, J.B., Costa, M. (1987). *The enteric nervous system.* Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Furness, J.B., Kunze, W.A., Bertrand, P.P., et al. (1998). Intrinsic primary afferent neurons of the intestine. *Prog. Neurobiol.* 54: 1-18
- Furness, J.B., Young, H.M., Pompolo, S., et al. (1995). Plurichemical transmission and chemical coding of neurons in the digestive tract. *Gastroenterology.* 108: 554–63
- Gabella G. (1972). Innervation of the intestinal muscular coat. *J. Neurocytol.* 1: 341–62
- Goyal, R.K., Hirano, I. (1996). The enteric nervous system. *N Engl J Med.* 34: 1106–1115
- Guyton, A.C., Hall, J.E. (2013). *Tıbbi Fizyoloji.* Nobel Tıp Kitabevi. 62: 753-762
- Hibberd, T.J., Zagorodnyuk, V.P., Spencer, N.J., et al. (2012). Viscerofugal neurons recorded from guinea-pig colonic nerves after organ culture. *Neurogastroenterol. Motil.* 24: 1041-548
- Holzer P. (1989). Ascending enteric reflex: multiple neurotransmitter systems and interactions. *Am. J. Physiol.* 256: 540–45

- Koussoulas, K., Swaminathan, M., Fung, C., et al. (2018). Neurally released GABA Acts via GABAC receptors to modulate Ca²⁺ transients evoked by trains of synaptic inputs, but not responses evoked by single stimuli, in myenteric neurons of mouse ileum. *Front. Physiol.* 9: 97
- Kreulen, D.L., Szurszewski, J.H. (1979). Reflex pathways in the abdominal prevertebral ganglia: evidence for a colo-colonic inhibitory reflex. *J. Physiol.* 295: 21-32
- Kulkarni, S., Micci, M.A., Leser, J., et al. (2017). Adult enteric nervous system in health is maintained by a dynamic balance between neuronal apoptosis and neurogenesis. *Proc. Natl Acad. Sci.* 114: 3709-3718
- Kunze, W.A., Furness, J.B., (1999). The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol.* 61: 117-42
- Mazzuoli-Weber, G., Schemann, M. (2015). Mechanosensitivity in the enteric nervous system. *Front. Cell. Neurosci.* 9: 408
- Miller, S.M., Szurszewski, J.H. (1997). Colonic mechanosensory afferent input to neurons in the mouse superior mesenteric ganglion. *Am. J. Physiol.* 272: 357-366
- Miller, S.M., Szurszewski, J.H. (1994). Physiology of prevertebral ganglia. *Physiol. Gastrointest. Tract.* 19: 795-877
- Mutafova-Yambolieva, V.N., Sanders., K.M. (2015). Appropriate experimental approach is critical for identifying neurotransmitter substances: application to enteric purinergic neurotransmission. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 309: 608–609
- Neild, T.O., Shen, K.Z. and Surprenant, A. (1990). Vasodilatation of arterioles by acetylcholine released from single neurones in the guinea-pig submucosal plexus. *J. Physiol.* 420: 247–65
- Ochoa-Cortes, F., Turco, F., Linan-Rico, A., et al. (2016). Enteric glial cells: A new frontier in neurogastroenterology and clinical target for inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 22(2): 433-49

- Pham, T.D., Gershon, M.D. and Rothman, T.P. (1991). Time of origin of neurons in the murine enteric nervous system: sequence in relation to phenotype. *J. Comp. Neurol.* 314: 789-798
- Reed, D.E., Vanner, S.J. (2001). Converging and diverging cholinergic inputs from submucosal neurons amplify activity of secretomotor neurons in guinea-pig ileal submucosa. *Neuroscience.* 107: 685–696
- Ro, S., Hwang, S.J., Muto, M., et al. (2006). Anatomic modifications in the enteric nervous system of piebald mice and physiological consequences to colonic motor activity. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 290: 710-718
- Sang, Q., Young, H.M. (1998). The identification and chemical coding of cholinergic neurons in the small and large intestine of the mouse. *Anat. Rec.* 251: 185–199
- Smith, T.K., Spencer, N.J., Hennig, G.W. et al. (2007). Recent advances in enteric neurobiology: mechanosensitive interneurons. *Neurogastroenterol. Motil.* 19: 869-878
- Spencer, N.J., Hu, H. (2020). Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 17: 338-351
- Spencer, N.J., Smith, T.K. (2004). Mechanosensory S-neurons rather than AH-neurons appear to generate a rhythmic motor pattern in guinea-pig distal colon. *J. Physiol.* 558: 577-596
- Stark, M.E., Szurszewski, J.H. (1992). Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. *Gastroenterology.* 103: 1928–49
- Stebbing, M.J., Bornstein, J.C. (1994). Electrophysiological analysis of the convergence of peripheral inputs onto neurons of the coeliac ganglion in the guinea pig. *J. Auton. Nerv. Syst.* 46: 93-105
- Timmermans, J.P., Scheuermann, D.W., Stach, W., et al. (1990). Distinct distribution of CGRP-enkephalin-, galanin-, neuromedin U-, neuropeptide Y-, somatostatin, substance P-, VIP- and serotonin-containing neurons in the two submucosal ganglionic neural networks of the porcine small intestine. *Cell Tissue Res.* 260: 367– 79

- Trendelenburg P. (1917). Physiologische und pharmakologische untersuchungen über die dünndarmperistaltik. Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 81: 55-129
- Vanner, S., Surprenant, A. (1991). Cholinergic and noncholinergic submucosal neurons dilate arterioles in guinea pig colon. Am. J. Physiol. 261: 136-44
- Vanner, S., Surprenant, A. (1996). Neural reflexes controlling intestinal microcirculation. Am. J. Physiol. 271: 223-30
- Von Haller A. (1755). A Dissertation on the sensible and irritable parts of animals. Bulletin of the Institute of the History of Medicine. 4: 651-699
- Wang, G.D., Wang, X.Y., Liu, S., et al. (2015). β -Nicotinamide adenine dinucleotide acts at prejunctional adenosine A1 receptors to suppress inhibitory muscolomotor neurotransmission in guinea pig colon and human jejunum. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 308: 955-963
- Wood JD. (2004). Enteric Nervous System. Encyclopedia of Gastroenterology. 701-707

BÖLÜM 4

SAĞLIK VE SAĞLIĞIN SOSYAL BELİRLEYİCİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KOCA¹

Doç. Dr. Serdar DENİZ²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8263528>

¹ Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Malatya, Türkiye, Orcid ID: 0000-0002-9505-6677, mehmet.koca@ozal.edu.tr

² Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Malatya, Türkiye, Orcid ID: 0000-0002-6941-4813, dr.serardeniz@gmail.com

GİRİŞ

Sağlık ve hastalık kavramı iç içe olup, insanlık tarihinin başlangıcından itibaren her iki kavramda var olagelmiştir. İlk zamanlar sağlık, sadece hasta olmama gibi kavransa da zamanla bu anlayış değişmiştir. Sağlık kavramı, toplumdaki topluma ve yapıldığı zamana göre farklı birçok anlamlar yüklenerek günümüze kadar gelmiştir. İnsanın var olma amaçlarından bir tanesi olan sağlıklı bir şekilde yaşamak için insanlar, toplumlar ve kamu otoriteleri çaba göstermişlerdir.

İnsanlar, ilk çağlarda hastalanan ve yaralanan insanları iyileştirmek için çeşitli arayışta olmuşlardır. Eski Mısır'da Thebai (Thebes) şehrinde ilk hekimlik uygulamalarının başladığı söylenebilir (Tözün ve Sönmez, 2014). İlk tıbbi gelenekler Babiller, Antik Yunan, Hindistan ve Çin'de yapılan çalışmalar ile olmuş ve bu çalışmalar tıbbın gelişmesine katkıda bulunmuştur. “Modern Tıbbın Babası” olarak kabul edilen Hipokrat ve takipçileri buldukları dönemde birçok hastalığı tanımlamışlardır (Pawloski ve ark., 2019).

Tarihsel süreç içinde zamanla toplum ve devlet yapısındaki değişim ve gelişmelere paralel olarak halkın sağlığı ile ilgili devletlerce politika geliştirilmesi gerekliliği doğmuştur (Topkaya, 2016). Sağlıkla ilgili ilk politika faaliyetleri tüm toplum kesimlerini ilgilendiren salgın hastalıklara karşı başlatılmıştır. 16. yüzyılda İtalya'da nüfus sayımı yapılmış, 18. yüzyılda doğumlar, ölümler ve hastalıklı kişilerle ilgili istatistik bilgileri tutulmuş, Napolyon döneminde Fransa'da “İstatistik Araştırma Bürosu” kurulmuştur (Porter, 1999). 1798 yılında Thomas

Robert Malthus “ Nüfus Teorisi Üzerine Bir Deneme” eserinde nüfus artış hızı ve gıda arzı arasındaki artış hızının eşitsizliğine dikkat çekerek, aile büyüklüğünün sınırlandırılması için savaş, kıtlık ve hastalığı olası etkenler arasında belirtmiştir. Bu teori büyük yankı uyandırmış ve birçok tartışmaları beraberinde getirmiştir (Sabbağ, 2020).

On dokuzuncu yüzyılın başlarında Fransız hekim Louis Rene Villerme Paris’in farklı semtlerinde yaptığı çalışmada mortalite ile bireylerin fakirlik dereceleri arasında ilişki olduğunu belirlemiş ve sağlığın sosyal yapıdan etkilendiğini ortaya koymuştur. 1842 yılında İngiltere’de Edwin-Chadwick tüccar ve işçi sınıfının yaşam koşulları açısından farklılıkların olduğunu, bu farklılıkların yaşam sürelerini etkilediğini belirtmiştir. 1848 yılında ünlü patoloğ ve epidemiyolog olan Rudolf Ludwig Carl Virchow tifüs epidemisini araştırmış ve bu salgının çıkmasında uygun olmayan barınma, su ve gıda arasında önemli bir ilişkinin olduğunu belirlemiş ve “Tıp sosyal bir bilimdir ve politika da büyük ölçekte tıptan başka bir şey değildir” çıkarımını yaparak, hastalıkların sosyal nedenlerine vurgu yapmıştır. “Sağlığın sosyal belirleyicileri” kavramının tarihçesinin başlangıç noktası olarak Virchow’un bu çalışmaları kabul edilmiştir. Yine 1842 yılında İngiltere’de Edwin-Chadwick, tüccar ve işçi sınıfının yaşam koşulları açısından farklılıkların olduğunu ve bu farklılıkların yaşam sürelerini etkilediğini belirtmiştir (Waitzkin, 1981; Brown ve Fee, 2006; Dereci, 2017). Frederick Engels 1844 yılında “İngiltere’de Emekçi Sınıfının Durumu” adlı çalışmasında işçilerin çalışma şartları ele aldığı

çalışması da bu raporu desteklemektedir (Alpan, 2022). Engels daha sonra 1848 de Almanya'daki devrimci politik eylemlere katılmış ve haftalık yayın yapan “Sağlık Reformu” adlı gazetenin kurucuları arasında yer almıştır. Bu haftalık gazete “Tıp Bir Sosyal Bilimdir” ve “Hekim Yoksulun Avukatıdır” başlıklarıyla sosyal tıbbi görünür hale getirmiştir (Çarıkcı, 2019).

Yirminci yüzyıldan itibaren çeşitli çevrelerce hastalıkla ilgili mücadelenin sınır tanımayacağı, sağlık konusunda ulus devlet anlayışıyla değil uluslararası bir boyutta mücadele edilmesi özellikle salgınlarla mücadele, ilaç, aşı ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için iş birliğinin yapılması gerekliliği kabul edilmeye başlanmıştır. 1946 yılında BM'ye üye 51 ülkenin temsilcisinin “(Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO), Birleşmiş Milletler Eğitim Bilim ve Kültür Örgütü (UNESCO), OIHP (Merkezi Paris'te bulunan Uluslararası Halk Sağlığı Bürosu), Pan Amerikan Sağlık Teşkilatı (PAHO), Kızıllaç, Dünya İşçi Sendikaları Federasyonu ve Rockefeller Vakfı temsilcileri)” katılımı ile Uluslararası Sağlık Konferansı'nda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anayasası oluşturulmuş ve hazırlanan metin 27 Nisan 1948 de yürürlüğe girmiştir (Duda, 2008; Topkaya, 2016; World Health Organization [WHO], 2023). Bu düzenleme ile birlikte DSÖ ana yasasında sağlığın sosyal belirleyicileri yerini almıştır (WHO, 2019).

1. SAĞLIK VE HASTALIK KAVRAMI

Sağlık ve hastalık kavramı zaman içinde değişmekle birlikte, sağlık en eski zamanlarda biyomedikal bir yaklaşımla tanımlanmış ve vücudun

bütün olmasına ve normal işlevini yerine getirmesine sağlıklı olmak denirken, bedenin işlevlerinin zaman zaman aksaması ise hastalık olarak belirtilmiştir (Biri, 2009).

Dünya Sağlık Örgütü ise sağlığı kendi tüzüğünde; “yalnız hastalığın veya sakatlıkların olmayışı değil, fiziken, ruhen ve sosyal olarak tam bir iyilik hali” olarak tanımlamıştır (WHO, 1948).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bu tanımlamadan da anlaşıldığı gibi sağlık, sadece hasta olunmaması değil, insanın içinde bulunduğu fiziksel ve sosyal çevrenin de iyi olmasını gerektirmektedir.

2. SAĞLIĞIN SOSYAL BELİRLEYİCİ FAKTÖRLERİ

İnsanların ve toplumun sağlıklı olma ve sağlığı etkileyen faktörlere bakışı zaman içinde değişmiş, sosyal ve çevresel koşullar ile sağlık ilişkisi 19. yüzyıldan itibaren net olarak ortaya konmaya başlanmıştır. 1946’da Dünya Sağlık Örgütünün tüzüğünün imzalanması ile sağlığın sosyal belirleyicileri resmi bir metinde yer almıştır (Trohel ve ark., 2016).

Ancak 2. Dünya savaşı sonrasında ortam ve soğuk savaş dönemi nedeniyle DSÖ tüzüğünde yer alan sosyal bir sağlık modeli uygulanmasına geçilememiş, sağlık teknolojilerinin öncülüğünde aşı, antibiyotik ilaç ve diğer ilaçların üretiminde önemli başarılar elde edilmiş, bu başarıların dünyadaki sağlık sorunlarına çözüm olacağı hissiyatı uyandırmıştır. İleri teknoloji temelli tedavilere odaklanılmış ve kaynakların büyük bir kısmı buraya harcanmıştır. Teknolojik

gelişmelere paralel çiçek hastalığının eradikasyonu gibi başarılı programlar gerçekleştirilse de kırsal kesimdeki vatandaşlara ve dezavantajlı gruplara yeterli hizmet götürülememiştir. Bu dönem 1960'lı yılların ortalarına kadar sürmüş, başarısız olan dikey hastalık programlarına ve şehir merkezli tedavi hizmetleri yerine alternatifler aranmaya başlanmış ve sağlık hizmetlerinde, sosyal, ekonomik ve politik boyutlarında olduğu toplum temelli sağlık programları (TTSP) olarak bilenen yeni bir anlayış doğmuştur. Bu süreçte sağlık daha kapsamlı olarak ele alınarak toplumun güçlendirilmesi çevresel, ekonomik, sosyal ve politik taleplerin göz önüne alındığı, sağlıkla ilgili karar süreçlerine halkın katılımının esas alındığı, insan hakları temelli bir yaklaşım benimsenmiştir. Bu dönemde ileri tıp teknolojisi önemini yitirmiş ve yükseköğrenim gören sağlık profesyonellerine bağımlılık en aza inerek, yerelde istihdam edilen ve kısıtlı eğitim görmüş sağlık çalışanlarının toplumda görülen yaygın sağlık sorunları ile mücadele edilmesi benimsenmiştir. Toplum temelli bu girişimler Kosta Rika, Bangladeş, Nikaragua, Guatemala, Hindistan, Meksika, Filipinler, Güney Afrika ve Latin Amerika gibi birçok ülkede başarılı sonuçların elde edilmesi nedeniyle ileri gelen bazı âlimler, uluslararası halk sağlığı planlayıcıları TTSP'nin geniş çapta benimsenmesini ve uygulanmasını savunmuşlardır (WHO, 2019). DSÖ'nün Sağlık Hizmetlerinin Güçlendirilmesi Bölüm Başkanı Kenneth Newell 1975 yılında, Afrika, Asya ve Latin Amerika'da hayata geçirilen toplum temelli sağlık uygulamalarından başarı hikâyelerini kaleme aldığı "Health by the People" kitabını yayınlamıştır. Kitap, sağlığın sosyal boyutlarıyla sıkı bağlantılar kurulması gerektiğini savunmuş ve yaygın

“sağlık problemlerinin nedenlerinden birçoğunun toplumun kendisini oluşturan kesimlerden kaynaklandığını ve katı bir sağlık sektörü yaklaşımının etkili olmadığını, sağlık alanı dışından başka uygulamaların salt sağlık odaklı müdahalelerden daha önemli sağlık etkileri olabileceğini gösteren çalışmaların var olduğunu” belirtmiştir (Newell, 1975).

Kazakistan’ın başkenti Alma-Ata kentinde 1978 yılında düzenlenen ve bugün modern halk sağlığının köşe taşlarından biri olarak kabul edilen ve Birinci Basamak Sağlık Hizmetleri (BBSH) Konferansında “2000 Yılına Kadar Herkes için Sağlık” hedefi sağlık hizmetlerinin yalnızca sunumu ile yetinilmeyip sağlık sorunlarının temelinde yer alan sosyal, ekonomik ve politik nedenlerini de kapsayan bütüncül bir yaklaşım benimsenmiştir. 1986 yılında Ottawa’da, Alma-Ata kentinde düzenlenen “2000 Yılına Kadar Herkes için Sağlık” hedefine ulaşmak ve yapılacak çalışmaları planlamak için bir konferans düzenlenmiş ve sağlığın geliştirilmesi ve teşviki için; “insanların kendi sağlıkları üzerindeki kontrollerini artırmalarını ve sağlıklarını geliştirmelerini sağlama süreci” şeklinde belirtilmiştir. İnsanların fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik halini elde edebilmesi için birey ve toplumun amaçları doğrultusunda ihtiyaçları karşılanmalı ve insanların çevreyle baş edebilmesi sağlanması gerektiği vurgulanmış, Jakarta’daki 1997 yılındaki 4. Uluslararası Sağlığı Geliştirme Konferansı’nda ise sağlık için yoksulluk ve eşitsizlik kavramının önemine vurgu yapılarak ulusal ve uluslararası düzeyde toplum kesimleri arasında daha fazla eşitlik sağlanması ve sağlık

beklentilerinin artırılması gerekliliği belirtilmiştir (Dereci, 2017; Çarıkçı, 2019; WHO, 2019).

Halk sağlığı kayıtları incelendiğinde sağlığın sosyal belirleyicilerinin kökleri Kanada'nın "Lalonde Raporu" (1974) ile İngiltere'nin "Black Raporu" (1980) olarak kabul edilmektedir. Yapılan bu çalışmalar Hollanda, İspanya, İsveç gibi birçok ülkede yeni çalışmalara ilham kaynağı olmuş ve özellikle Michael Marmot'un başında bulunduğu İngiltere'deki kamu çalışanlarının sağlık sonuçlarını karşılaştırmalı olarak inceleyen Whitehall 1 (boylamsal) ve Whitehall 2 (kohort) çalışmalarında bireylerin mortalite oranları ile istihdam derecesine göre belirlenen sosyal sınıf arasında ters yönlü bir ilişkinin olduğu yönündeki bulgular, toplumsal koşulların sağlığı etkilediği net bir şekilde ortaya konmuştur (WHO, 2019; Marmot ve ark., 1978; Marmot ve ark., 1991).

"Sağlığın Sosyal Belirleyicileri" (SSB) terimini ilk kez 1996 yılında Tarlov tarafından kullanılmıştır. Tarlov yaptığı çalışmada barınma, eğitim, istihdam, gelir adaletsizliği gibi konuların hastalığı ve sağlığı nasıl etkilediğini açıklamıştır. Tarlov SSB'yi "yaşamın gerçekleştiği yerlerdeki sosyal faktörler" olarak belirtmiş ve bunların; biyolojik ve genetik faktörler, sağlıkla ilişkili bireysel davranışlar, tıbbi bakım hizmetleri ve içinde yaşanan toplumsal koşulların olduğunu belirtmiştir (Raphael, 2006; Özkan, 2019).

2004 yılı mayıs ayındaki 57. Dünya Sağlık Asamblesi'ndeki konuşmasında DSÖ Genel Direktörü Lee Jong-Wook Alma-Ata Konferansında belirlenen "Herkes İçin Sağlık" hedefi doğrultusunda

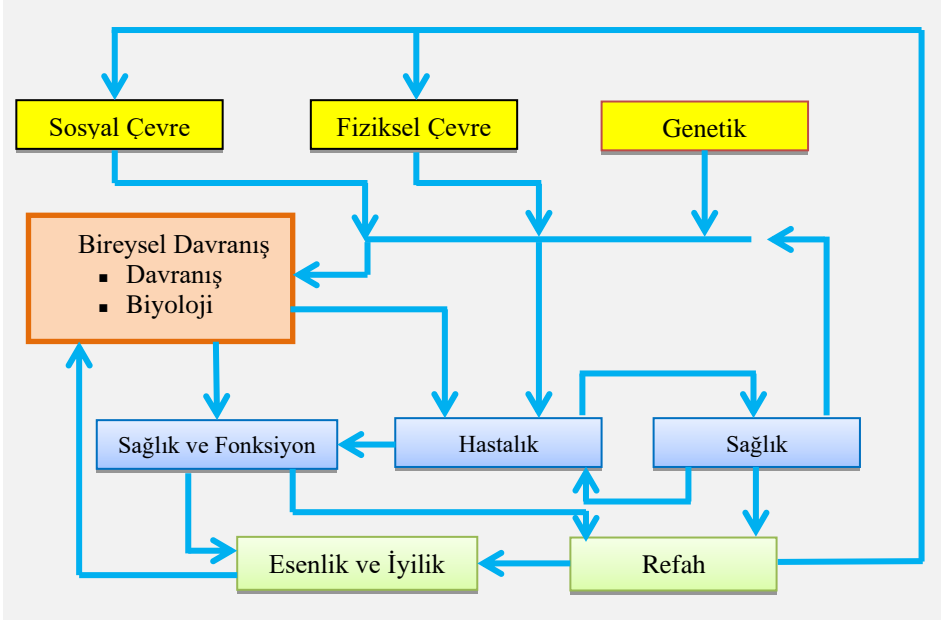
mevcut koşullara adapte edilmesi gerektiğini belirtmiş ve bu amaç doğrultusunda “Sağlığın Sosyal Belirleyicileri Komisyonu” (SSBK) kurulmasını önermiştir. Bu komisyon sayesinde sağlık sorunlarına neden olan sosyal ve çevresel nedenlerine yönelik kapsamlı bir araştırma yapılmasını ve daha önce bu sorunları araştıran uzmanların bir araya getirilerek üye devletlerin desteğinin artırılması hedeflenmiştir (WHO, 2019).

3. SAĞLIĞIN SOSYAL BELİRLEYİCİLERİNE YÖNELİK YAKLAŞIMLAR

Birey ve toplumun sağlığını etkileyen “genden yerküreye” kadar birçok faktör bulunmaktadır. Geçmişten günümüze çok sayıda araştırmacı ve kurum birey ve toplumun sağlığını korumak veya daha üst seviyeye çıkarmak için birçok araştırma yapılmıştır. Araştırmacılar, yapılan araştırma sonuçlarına göre sağlığı etkileyen etmenleri sıralamış ve sağlığın geliştirilmesi için yapılması gerekenleri belirtmişlerdir. Yapılan araştırma ve sonrasında sunulan modellerle göre sağlığın sosyal belirleyicilerine yönelik yaklaşımlardan bazılarını; Evans ve Stoddart’ın Alan Modeli, Dünya Sağlık Örgütü Sağlığın Sosyal Belirleyicileri Komisyonu Modeli, Dahlgren ve Whitehead Sağlığın Sosyal Belirleyicileri Modeli ve County Health Ranking Modeli şeklinde belirtmek mümkündür (Solar ve Irwin, 2010; Country Health Ranking, 2014; Taşdemir, 2015; Şen, 2023).

3.1. Evans ve Stoddart'ın Alan Modeli

Evans ve Stoddart toplumun sağlığı ve sağlığın belirleyicileri arasındaki ilişkiyi anlamak amacıyla sağlık alanı modelini geliştirmiştir (Evans ve Stoddart, 2003).



Şekil 1: Evans ve Stoddart Modeli (Evans ve Stoddart, 2003)

Evans ve Stoddart sağlığın tıbbi olmayan belirleyicilerine ilişkin hızla büyüyen bir bulgular bütünü için kavramsal bir çerçeve sunmuştur. Diğer bir ifadeyle biyomedikal bakış açısıyla ele alınan yalnızca hastalığın olmayışı olarak adlandırılan sağlık, bu model ile fonksiyonel kapasite ve iyilik halini kapsamaktadır (Kar, 2019). Sağlık alan modeli, aynı zamanda fonksiyonel kapasite ve refahıda içermekte ve buna ek olarak bireyden bağımsız olarak gelişen sosyal, fiziksel ve genetik faktörler bireylerin davranışsal ve biyolojik

tepkileri üzerinde sağlığı etkilediğini belirtmektedir. Diğer bir ifadeyle hem biyolojik hem de davranışsal özellikler sağlığın iyi veya kötü olarak şekillenmesinde öne çıkan bireysel faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 1). Alan modeli sağlığı minimal düzeyde etkileyen unsurların yanı sıra büyük ölçüde toplumların sağlığını etkileyen faktörlere dikkat çekmektedir (Druch ve ark., 1997)

3.2. Dahlgren ve Whitehead Sağlığın Sosyal Belirleyicileri Modeli

Sağlığın sosyal belirleyicileri (SSB) denildiğinde bireyin ve toplumun sağlık düzeylerini etkileyen, diğer bir ifade ile bireyin yaşam kalitesi üzerinde etkisi bulunan tüm faktörler anlaşılmalıdır (Marmot, 2011).



Şekil 2: Dahlgren ve Whitehead Modeli (Dahlgren ve Whitehead, 1991)

Dahlgren ve Whitehead tarafından geliştirilen sağlığın sosyal modeli bireylerin sağlığını etkileyen unsurların bulunduğu etmenler özelliklerine göre sınıflandırılarak beş halka şeklinde şematize

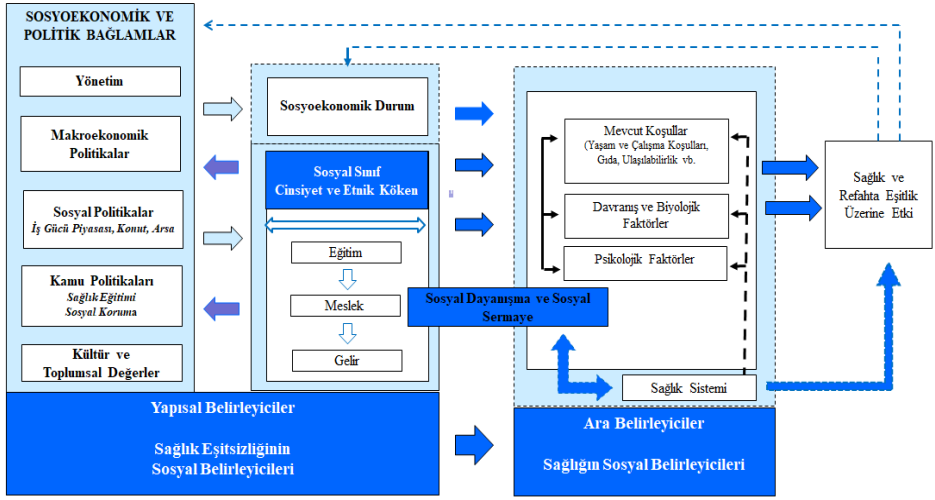
edilmiştir. Bu halkaların ilkinde sağlık için çok önemli faktörlerin olmasına karşın sağlık politikalarından etkilenmeyen yaş, cinsiyet ve kalıtsal faktörler yer almaktadır. Modelin ikinci halkasında bireyin yaşma tarzı özelliklerinin yani kötü beslenme tarzı, sigara, alkol gibi kişisel tercihlerin oluşturduğu bölüm bulunmaktadır. Modelin üçüncü kısmında en küçük en küçük sosyal topluluk olan aile ile başlayıp een geniş toplumsal ağlara kadar uzanan ve sağlıkla ilgili faktörleri içermektedir. Modelin dördüncü kısmında bireyin yaşam ve çalışma koşullarını (barınma ortamı, çalışma ortamı, işsizlik, eğitim, sağlıklı gıda ve suya ulaşım) içeren faktörler bulunmaktadır. Modelin en dış halkasında ise genel çevresel koşullar ile sosyoekonomik ve kültürel koşullar bulunmaktadır (Dahlgren ve Whitehead, 1991).

3.3. DSÖ SSBK Göre Sağlığın Sosyal Belirleyicileri

2005 yılında DSÖ bünyesinde kurulan Sağlığın Sosyal Belirleyicileri Komisyonu (SSBK)'nin açılışında SSBK'nun hazırlayacağı raporun Alma-Ata konferansının otuzuncu yıldönümü ve DSÖ Anayasasının resmi olarak yürürlüğe girmesinden altmış yıl sonra 2008'de sunacağını belirtilmiştir. SSBK'na bu büyük görevinde rehberlik etmek için DSÖ Sekreterliği, sağlığın sosyal belirleyicileri anlamak ve farklı yaklaşımları inceleyerek sağlığın sosyal belirleyicileri ile ilgili özet bir çerçeve yapmıştır. Bu çerçeve ile yaygın olarak kabul edilen sağlığın sosyal belirleyicilerini içeren kavramsal bir çerçeve ortaya konmuştur (Solar ve Irwin, 2010).

SSBK çerçevesi, sağlık sisteminin kendisini sağlığın sosyal belirleyicisi (SSB) olarak kavramsallaştırarak önceki birçok modelden

ayrılır. Sağlık sistemi, hastalığın insanların yaşamlarındaki farklı sonuçlarına aracılık etmede önemli bir rol oynar. Sağlık sistemleri erişim sorunu, maruz kalma, savunmasızlık ve farklılıkları içeren ve sağlık sektörü içinden yönetilen sektörler arası eylemlere özel önem vermektedir (Solar ve Irwin, 2010).



Şekil 3: DSÖ Sağlık Belirleyicileri (Solar ve Irwin, 2010)

Şekil 3'de özetlenen SSB çerçevesi, sosyal, ekonomik ve politik mekanizmaların nüfusları gelir, eğitim, meslek, cinsiyet, ırk/etnisite ve diğer faktörlere göre katmanlaştırdığı bir dizi sosyoekonomik konuma nasıl yol açtığını göstermektedir. İnsanların sosyal hiyerarşiler içindeki yerini yansıtan sağlık durumunun belirli belirleyicilerini (ara belirleyiciler) şekillendirir; ilgili sosyal statülerine bağlı olarak, bireyler sağlığı tehlikeye atan koşullara maruz kalma ve savunmasızlık konusunda farklılıklar yaşarlar. Bireylerin sosyoekonomik konumu ve diğer “yapısal belirleyiciler” altında

County Health Ranking Modeli sağlık sonuçlarını bireyin yaşam süresi ve yaşam kalitesi eşliğinde değerlendirmiş ve eşit olarak ağırlıklandırılmıştır. Sağlık sonuçlarını bireyin ne kadar uzun ve hangi kalitede yaşadığı üzerinden bir değerlendirme yapılmaktadır. Sağlık faktörlerini etkileyen etmenler etkiledikleri ölçüde ağırlıklandırılmış ve kendi içinde klinik bakım, sosyal ve ekonomik faktörler ile fiziki çevre olmak üzere dört ana bölüme ayrılmıştır. Bu bölümler kendi içinde tekrardan detaylandırılarak konut, ulaşım, hava ve su kalitesi, toplum güvenliği, aile ve sosyal destek, gelir, iş, eğitim, sağlık hizmetlerine erişim, sağlık hizmetlerinin bakım kalitesi, cinsel aktivite, diyet, egzersiz, tütün, alkol ve uyuşturucu madde kullanımını içeren alt faktörlere ayrılmıştır (Contry Health Ranking, 2023).

4. SONUÇ

Sağlık anlayışı tarihsel süreç içinde değişikliğe uğrayarak günümüze kadar gelmiştir. İlk başlarda hasta olmama durumu olarak nitelendirilen sağlık kavramı zamanla değişmiş ve “bedenen, ruhen ve sosyal yönden tam bir iyilik hali” olma durumu olarak nitelendirilmiştir. Özellikle 20. yüzyılda yapılan bilimsel çalışmalarda, net bir şekilde bireyin sağlığını olumsuz olarak etkileyen faktörler belirtilmiştir. Çeşitli yazarlar bu faktörleri farklı olarak sıralasa da hepsinin ortak noktası bireyin içinde bulunduğu çevresel, sosyal ve kültürel etmenlerden etkilendiğidir. DSÖ’nün kurulmasından sonra yapılan çalışmalar neticesinde sağlığın sosyal belirleyicileri kavramı ortaya çıkmıştır. Sağlığın sosyal belirleyicileri kavramı ile sağlığı etkilen sosyal faktörler sıralanmıştır. Sağlığın sosyal belirleyicileri

faktörlerine, kısacası “genden yer küreye kadar olan tüm etmenler” denmesi yanlış olmayacaktır. Çünkü birey gerek kendi biyolojik yapısı, gerekse içinde yaşadığı çevresel, kültürel ve sosyal yapıdan etkilenmesinin yanında eğitim, barınma, işsizlik, hava kalitesi gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Sağlığın sosyal belirleyicilerinin belirlenmesi ve bu belirleyicilere yönelik modellemeler aynı zamanda sağlık eşitsizliklerini gidermek için yapılması gerekenlerin neler olduğunun da belirtildiği eylem planlarıdır.

KAYNAKÇA

- Alpan, A. S. (2022). Friedrich Engels: İlk Marksist Tarihçi. *Praksis*, (58), 11-31
- Biri İ. (2009). *Modern batı tıbbının epistemolojik dayanakları üzerine sosyolojik bir inceleme* (Doktora Tezi) Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara
- Brown, T.M., Fee, E. (2006). Rudolf Carl Virchow. *American Journal of Public Health*. 96 (12). ss. 2104-2105. doi:10.2105/AJPH.2005.078436
- County Health Ranking (2014). *What and why we rank*. Retrieved from: www.countyhealthrankings.org, (Erişim tarihi: 15.05.2023)
- County Health Ranking (2023). <https://www.countyhealthrankings.org/reports/2023-county-health-rankings-national-findings-report>, (Erişim tarihi: 15.05.2023)
- Çarıkcı F. (2019). *Sosyal hizmet bölümü öğrencilerinin sağlığın sosyal belirleyicileri hakkındaki bilgilerinin ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi* (Yüksek Lisans Tezi) İstanbul Arel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
- Dahlgren, G., Whitehead, M. (1991). Policies and strategies to promote social equity in health. *Stockholm Institute for Future Studies. Arbetsrapport/Institutet för Framtidsstudier; 2007:14 ISSN: 1652-120X ISBN: 978-91-85619-18-4*
- Dereci O.N. (2017). *Toplum sağlığı merkezlerinde sağlığın sosyal belirleyicileri konusunda yaklaşım ve uygulama farklılıklarının araştırılması: nitel bir çalışma* (Uzmanlık Tezi) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara
- Duda H.Ü. (2008). *Uluslararası örgütler bağlamında global sağlık politikaları* (Doktora Tezi) İstanbul Üniversitesi, İstanbul
- Durch, J.S., Bailey, L.A., Stoto, M. A. (Eds.). (1997). *Improving health in the community: a role for performance monitoring*. National Academies Press, Washington DC
- Evans, R. G., Stoddart, G. L. (2003). Consuming research, producing policy?. *American Journal of Public Health*, 93(3), 371-379

- Kar, A. (2019). Sağlığı etkileyen faktörler. İçinde Özer, Ö., Şantaş, F. (Ed.). *Sosyolojik boyutlarıyla sağlık* (ss. 24-43). Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara
- Marmot, M.G., Rose, G., Shipley, M., Hamilton, P. J. (1978). Employment grade and coronary heart disease in British civil servants. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 32(4), 244-249
- Marmot, M. G., Stansfeld, S., Patel, C., North, F., Head, J., White, I., ... Smith, G. D. (1991). Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *The Lancet*, 337(8754), 1387-1393
- Marmot, M. (2011). Social determinants and the health of Indigenous Australians. *Med J Aust*, 194(10), 512-513
- Newell, K.W., World Health Organization. (1975). Health by the people / edited by Kenneth W. Newell. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40514>
- Özkan, Ö. (2019). Sağlığın sosyal belirleyicileri sağlıktaki eşitsizliklerin temel nedeni olabilir mi. *Toplum ve Hekim, TTB Yayımları*, 34(5), 374-395
- Pawlowski, M., Mendel, Y. ve Kaisermann, J. (2019). Tıp Tarihi Editör: Cambridge Stanford Books, Çeviri: C: S: B: Equipment
- Porter, D. (1999). Health, civilization, and the state: a history of public health from ancient to modern times. Psychology Press
- Raphael, D. (2006) Social determinants of health: Present status, unanswered questions and future directions. *International Journal of Health Services* 36(4):651-677
- Sabbağ, J., (2020). Thomas Robert Malthus'un ve Karl Marx'ın yoksulluk ve nüfus kavramlaştırması *Hukuk ve İktisat Araştırmaları Dergisi* 12 (1): 36-49
- Solar, O., Irwin, A. (2010). A Conceptual Framework for Action on the Social Determinants of Health [Internet]. Social Determinants of Health Discussion Paper 2 (Policy and Practice), <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44489/?sequence=1>, (Erişim tarihi: 15.05.2023)

- Şen B.(2023). *Sağlığın sosyal belirleyicileri: Samsun ili üzerine nitel bir çalışma* (Yüksek Lisans Tezi) Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kütahya
- Taşdemir, M. (2015). Yönetim Epidemiyolojisi. Mustafa Solak (Ed.). Sağlık Hizmetlerinde Araştırma ve Değerlendirme, Eskişehir
- Topkaya, Ö. (2016). Sosyal politika bağlamında dünyada sağlık politikalarının tarihsel gelişimi *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi* C.21, S.2, s.707-722
- Tözün, M., Sönmez M.K.(2014). Halk sağlığının tarihsel gelişimi ve temel kavramları *Smyrna Tıp Dergisi* 2(2), 58-62
- Trohel, G., Bertaut-Gounot V., Soler, M., Chauvin, P., Grimaud, O. (2016). Socioeconomic determinants of the need for dental care in adults. *PLoS ONE* 11(7): e0158842
- Waitzkin, H. (1981). The social origins of illness: a neglected history *Int J Health Serv* 11(1):77-103
- World Health Organization [WHO]. (1948). Constitution-Definition of Health. <https://www.who.int/about/governance/constitution> (Erişim tarihi: 03.06.2023)
- World Health Organization [WHO]. (2019). Sağlıkın Sosyal Belirleyicilerine Yönelik Eylemler: Önceki Deneyimlerden Elde Edilenler © Turkish Healthy Cities Association ISBN: 978-605-80795-1-9 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44488/9786058079519-tur.pdf>
- World Health Organization [WHO]. (2023). <https://www.mfa.gov.tr/who.tr.mfa>, (Erişim tarihi: 15.05.2023)

BÖLÜM 5

ALBİNİZM HASTALIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ VE PSİKOSOSYAL AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Kadir UÇKAÇ¹

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Fahri ŞAHİN²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8263554>

¹ Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-9568-6097, E-mail: drkadiruckac@gmail.com

² Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, ORCID No:0000-0003-0196-2319 fahri.sahin@ozal.edu.tr

GİRİŞ

Melanin biyosentez yolundaki kusurlar, melanozom biyogenezindeki veya işlevindeki kusurlar veya hücre içi taşımanın düzensizliği ve melanin üretimi için gerekli proteinlerin lokalizasyonunun neden olduğu melanosit farklılaşma bozukluğu sonucu oluşan okulokutanöz albinizm, derinin en yaygın kalıtsal pigmenter bozukluğudur. Okulokutanöz albinizmde ciltte tam ya da kısmi melanin pigmentasyon eksikliğinin yanında başta göz olmak üzere diğer organlara ait defisitler de görülebilir.

Yaklaşık insidans toplumda 1/17.000 oranındadır. Afrika'nın akraba evliliği olan bölgelerinde ise bu insidans 1/1000 kadar sıktır. Yine akraba evliliğinin yoğun olduğu Güneydoğu Anadolu'da da bu oranın 1/4000 oranlarına kadar çıkabileceği düşünülmektedir.

Albinizm farklı genetik hastalıklardan kaynaklanır ve az bir türü ağır seyreder (Hermansky-Pudlak ve Chediak-Higashi sendromu gibi). Albinizm hastalarının çoğunluğu mental olarak normal iken görme bozuklukları ve dermatolojik problemler yaşayabilirler. Bu bireyler görme problemleri nedeniyle sosyal hayata, iş hayatına, eğitim hayatına adapte olmakta zorlanmaktadır. Ayrıca güneşe maruziyetten kaynaklı ciddi yanık ve başta skuamöz hücreli karsinom, melanom ve diğer kanserler açısından toplumdaki diğer bireylere göre 1000 kat fazla risk taşımaktadırlar. Albinizm hastalarının önemli bir kısmında 30'lu yaşlarından sonra cilt kanseri görülme ihtimali yüksektir.

Cilt kanserlerinin özellikle albinizm hastalarında cilt kanserlerinin önüne geçmek ve birincil koruma yöntemlerine başvurmak önemlidir. Amerika’da normal popülasyonun en sık görülen kanseri cilt kanserleridir. Albinizm olguları kadar ağır olmayan ve genellikle bazal hücreli kanserlerden kaynaklanan olguların maliyetinin yıllık 8,1 milyar doları bulması ön görülmektedir. Bu nedenle de sosyal devlet sağlık hizmeti olmayan USA’de dahi normal sağlıklı bireyleri hedef alan koruma programları geliştirilmektedir. Cilt kanserlerine yaklaşımda sadece çocuklar ve onların ebeveynlerinin dahil edildiği “The Sunwise” programı, 11.000 potansiyel kanseri kurtaracağını ve harcanan her 1 dolar için 2-4 dolar getirisi olacağını ön görmektedir. Sosyal devlet temelli ülkemizde ise tüm kanser cerrahi (insizyonel ve eksizyonel biyopsiler, cerrahi girişimler) ve medikal girişimleri (hastane yatışları, kemoterapiler, radyoterapiler ve tüm destek tedavileri) devlet fonlarıyla ödenmektedir. Veriler bir skuamoz hücreli cilt karsinomu olgusunun ayaktan izlenen vakalarında kişi başı \$37,102 ve görece ağır olgularda \$66,841/kişi başı ortalama maliyeti olduğunu tahmin edilmektedir. Bu durum özellikle koruyucu sağlık hizmeti ve tedbirlerin önemini göstermektedir.

Albinizm hastaları, dikkat çeken dış görüntüleri, gözlerde var olan nistagmus tablosu ve görme kusurlarından dolayı toplum içinde kolayca fark edilen bireylerdir. Özellikle küçük yaşlarda arkadaş çevreleri tarafından alay edilme gibi durumlarla sıkça karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu sosyal durum albinizimli bireylerin davranışlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Dolayısıyla, albinizm hastalığı

psikososyal sağlık üzerine de olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Bu psikososyal etki, ruhsal sağlığı etkileyen, kişilik özelliklerini, savunma mekanizmalarını, duygusal bilişsel durumu ve kaygı, travma ve stresi teşvik eden sosyal ve çevresel faktörleri etkileyen psikolojik ve sosyal unsurlarla doğrudan bağlantılıdır. Albinizimli bireylere karşı uygulanan tutumlar (dışlama, alay edilme, yalnız bırakılma, kabullenmeme) hastalığın belirtilerinin bireylerde psikososyal baskıya ve zorbalığa sebep olduğu düşünüldüğünde, albinizmin bir halk sağlığı sorunu olma boyutu göz ardı edilmemelidir ve bu durumla baş edebilme yöntemlerinin belirlenmesi uygun olacaktır.

1. Klinik:

1.1. Dermatolojik Patolojiler ve Kanserler

Afrikada albinizm tanılı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda 20 yaş üzeri nüfusun tamamına yakınında kanser gelişeceği tespit edilmiş olup, bunun en az %50'sinde keratoz/ülserasyonların olduğu görülmüştür. Güneş ışınlarına maruziyet oranlarının az olduğu ve sosyoekonomik ve sosyokültürel seviyenin yüksek olduğu ülkelerde ise bu oranlar %24,5-50'e kadar düşmektedir. Albinizm hastalarının dermatolojik patolojilere karşı tedbir amaçlı güneş kremi kullanmalarının yararlı olabileceği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Sao Paolu merkezli 191 albinizm tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada 109 hastanın (57.07%) güneş kremi kullanmadığı tespit edilmiş ve aynı zamanda 138 hastanın (72.25%) cildinde güneş yanığı

saptanmıştır; çalışmada ortalama yaş 47 olarak tespit edilmiş ve 7 yıllık survey takibinde hastaların 26% 'sında cilt kanseri saptanmıştır.

1.2. Göz Problemleri

Albinizm hastaları görme yetilerini tamamen yitirmemekle beraber görme oranları belirgin şekilde düşüktür. Nistagmus gibi olağan dışı göz hareketleri, kırma problemleri, tembel göz, odaklama problemleri ve birçok problem ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda güneş gözlüğü kullanılması ve seçilmiş olgularda mini teleskoplu gözlükler kullanılması önerilmektedir. Ancak kalitesiz güneş gözlükleri (gözü dilate edip, UV girişini önlemediği için daha fazla hasara ve hassasiyete neden olabilmektedir) kullanımı ve merceklili gözlüklerin temin edilememesi önemli problemlere sebep olmaktadır. Bu sosyal hayatta, çevreye uyumda, eğitim hayatında ve meslek hayatında önemli handikaplar oluşturmaktadır. Mental gelişimleri normal/normale yakın olduğu halde görme problemleri nedeniyle eğitimleri ciddi anlamda aksamakta, sosyal hayatta sorun yaşamaktadırlar.

1.3. Sosyal problemler

Albinizm hastaları toplumun bilgisizliği nedeniyle oluşan ön yargılar ve zorbalıklar nedeniyle önemli problemler yaşamaktadırlar. Genç-yaşlı nüfusta ise dışlanma ve hayata karışamama nedeniyle çeşitli potansiyel psikiyatrik problemler (depresyon, kaygı bozuklukları vb) ortaya çıkabilmektedir.

2. Patofizyolojik Değerlendirme:

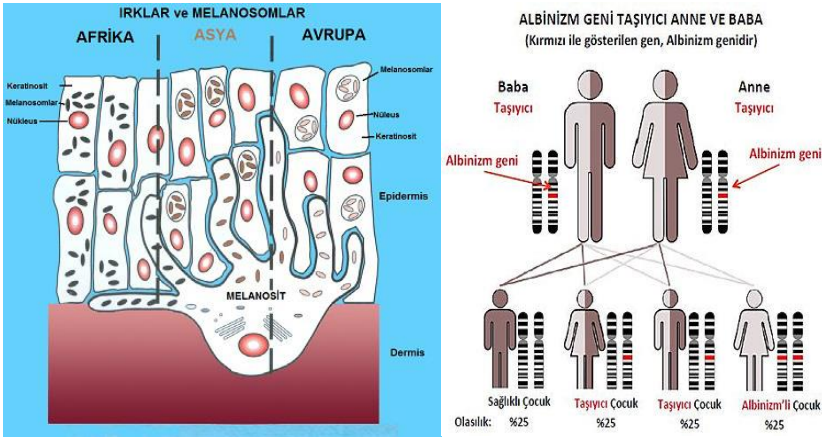
2.1. Melanin Fizyolojisi:

Cildin pigmentasyon oranı kişiden kişiye göre değişir. Epiderminin bazal tabakasındaki melanosit sayısı ve metabolik aktivitesi, bu melanositlerdeki melanozomların melanojenik aktivitesi, sayıları, boyut ve dağılımlarındaki farklılıklar gibi birçok değişken vardır. Melanin tiplerindeki ve metabolizmalarındaki farklılıklar derinin pigmentasyonunu etkiler.

Melanin biyosentezi, özellikle melanositler üzerindeki melanokortin-1 reseptörü (MC1R) ve onun ligandı olan α - melanosit uyarıcı hormon (α MSH) olmak üzere çeşitli faktörler tarafından düzenlenir. Mikro ortamdaki sitokinler ve büyüme faktörleri ve tirozinaz, tirozinazla ilişkili protein-1 (TRP1) ve membranla ilişkili taşıma proteinlerinin bazal aktivitesinin derecesi, bu biyosentezleri düzenleyen ek faktörlerdir.

Cildin melanositleri ve gözlerin uveal yolu, nöral krest hücrelerinden köken alır. Bir dizi gen, nöral krest hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını kontrol eder ve ayrıca öncü melanositlerin cilt ve gözdeki nihai konumlarına göçünü düzenler. Mikroftalmi transkripsiyon faktörü (MITF), melanosit gelişimi, fonksiyonu ve hayatta kalmasının ana düzenleyicisidir ve bazı melanosit-spesifik proteinlerin ekspresyonunu modüle etmekten sorumludur. Melanositlerin farklılaşmasını takiben MITF, UVR'ye maruz kalma sırasında genlerin ekspresyonunu düzenler, böylece cildin

bronzlaşmasına yardımcı olur. Melanin'in çevredeki keratinositlere transferi ve bir nükleer başlık üretimi DNA'yı UVR hasarından korur. Cildin pigmentasyon derecesinin güneş kaynaklı cilt kanseri riski ile ters orantılı olduğu söylenmektedir. Melaninin önemli işlevlerinden biri de cildi ve gözleri ultraviyole radyasyonun (UVR) zararlı etkilerinden korumaktır.



Şekil 1. Melanosit ırklar ve gen transferleri

3. Okulokutanöz Albinizm ve alt tipleri:

Okulokutanöz albinizm, gözlerde, saçta ve deride melanin pigmentinde genel bir azalma veya yokluğun olduğu genetik tabanlı heterojen bir hastalık grubudur. Bu alt tipin en az 10 formu tanımlanmıştır. En yaygın formlar, dünya genelindeki vakaların sırasıyla %40 ve %50'sini oluşturan tip 1 ve 2'dir.

Tip 1A okulokutanöz albinizm

Tip 1A okulokutanöz albinizmde (OCA1A), klasik tip (OMIM 203100), kusur melanositlerde tirozinaz aktivitesinin tamamen yokluğudur. Dünya çapında yaklaşık 1/40.000 sıklıkta ortaya çıkar, farklı ırk/etnik grupları eşit olarak etkiler ve bir mutasyon sonucu enzim tirozinaz (TYR) fonksiyon kaybı ile karakterize edilir. Tip 1A'nın birçok farklı mutasyonu tanımlanmıştır. Tirozinaz, hem kahverengi-siyah eumelanin hem de sarı-kırmızı feomelanin biyosentezindeki kritik enzimdir. OCA1A'lı kişilerde melanin üretimi olmadan tamamen işlevsel olmayan TYR'ye sahiptir. Tip 1A'nın doğum öncesi teşhisi, kafa derisi biyopsisi ile elde edilen fetüslerin saç kökleri üzerinde bir DOPA testi ile konulabilir. Bu teknik yerini fetal tirozinaz geninin analizine bırakmıştır. Kalıtımı tip olarak otozomal resesiftir. Doğumda klinik prezentasyon olarak “beyaz saç ve mavi göz” dikkati çekmektedir. Oküler bozukluklar arasında fotofobi, nistagmus, şaşılık ve görme keskinliğinde azalma bulunur. Deride keratoz ve skuamöz ve bazal hücreli karsinomların görülme sıklığı artar. Malign melanomlar ara sıra gelişebilir. Okulokutanöz albinizmi olan kişilerde displastik nevüs sendromu da bildirilmiştir. Lentijinler ve nevüsler, tirozinaz negatif fenotip olan tip 1A'da oluşmaz. Tip 1A dışındaki tüm fenotiplerde bir miktar artış vardır.

Tip 2 Okulokutanöz albinizm

Otozomal resesif bir hastalık olan okulokutanöz albinizm tip 2'de (OCA2; OMIM 203200) cilt, saç ve gözlerde melanin üretimi

kusurludur. Güney Afrika'da yaygın olan, dünya çapında en yaygın albinizm biçimidir. Siyahları Beyazlardan daha sık etkiler ve p proteinini kodlayan OCA2 genindeki mutasyonlarla karakterize edilir. P genindeki (OCA2) mutasyonlardan kaynaklanır. Kromozom 15q11–q13 üzerinde; protein ürünü olan P proteininin, melanozomal zarda bir taşıyıcı olarak hareket ettiği düşünülmektedir. Angelman sendromu (OMIM 105830) ve Prader-Willi sendromu (OMIM 176270) olan hastaların çoğunda P geni silinmiştir. Bu varyant (OCA2) Afrika'nın bazı bölgelerinde yaygındır; Tanzanya'da insidansı yılda 1400 kişide 1'dir. Bu kişilerin bazılarında cilt kanseri önemli bir sorundur. "Dendritik çil" olarak bilinen belirli bir epilid türü (literatürde lentigo olarak da adlandırılır, Örumceksi çil veya aktinik lentigo), albinizmin bu formuna sahip hastalarda da görülmüştür.

Tirozinaz pozitif okulokutanöz albinizm (OCA2 varyantı)

Afrika'daki en yaygın genetik durumlardan biri olan tirozinaz pozitif okulokutanöz albinizmde 15q11-q13 kromozomunda bozukluk vardır. Tip 2'nin fenotipik bir varyantı gibi görünmektedir. Palmoplantar çiller ve melanositik nevüsler, hastalığın bu formuna sahip hastalarda görülebilir.

Tip 3 Okulokutanöz albinizm

Okulokutanöz albinizm tip 3 (OCA3; OMIM 203290), 9p23'te bulunan tirozinazla ilişkili protein 1 (TYRP1) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu gen, melanozom yapısını koruyan ve melanosit proliferasyonu ve ölümünü etkileyen tirozinazla ilişkili protein 1'i

kodlar. OCA3, ilk olarak Pakistanlı bir ailede bildirilmiş olmasına rağmen, ağırlıklı olarak Afrikalılarda bulunur. Kızıl varyant (OMIM) olarak adlandırılan cilt ve saçın parlak bakır kırmızısı renklenmesi ve iris renginin seyrelmesi ile karakterizedir. Aynı zamanda TYRP1 genindeki bir mutasyona bağlıdır.

Tip 4 Okulokutanöz albinizm

Okulokutanöz albinizm tip 4 (OCA4; OMIM 606574), kromozom 5p13.3. üzerindeki membranla ilişkili taşıyıcı protein (MATP, SLC45A2) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Japonya'daki albinizm türleri, Japon vakalarının yaklaşık dörtte birini temsil eder. Bu albinizm formuna sahip hastalarda skuamöz hücreli karsinom, Bowen hastalığı, aktinik keratoz ve melanotik melanom gelişebilmektedir.

Tip 5 Okulokutanöz albinizm

Yakın zamanda tanımlanan Okulokutanöz albinizm tip 5 (OCA5; OMIM 615312) geni henüz keşfedilmemiş olmasına rağmen, kromozom 4q24 ile eşlenmiştir. Bildirilen vakalardaki özellikler arasında beyaz ten, altın rengi saç, fotofobi, nistagmus, foveal hipoplazi ve bozulmuş görme keskinliği ortak özellikler olarak sıralanabilir.

Tip 6 Okulokutanöz albinizm

Okulokutanöz albinizm tip 6 (OCA6; OMIM 113750), SLC24A5 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Protein ürünü melanozomların olgunlaşmasında rol oynayan kromozom 15q21.1. olarak tespit

edilmiştir. Bu varyantta en önemli bulgu; saçın doğumda açık renkli olması ve yaşla birlikte koyulaşmasıdır.

Tip 7 Okulokutanöz albinizm

Okulokutanöz albinizm tip 7 (OCA7; OMIM 615179), protein ürünü hücre ile ilgili olan kromozom 10q22.2-q22.3'teki C10ORF11 geninin mutasyonlarından kaynaklanır. Yapışma ve sinyalizasyon kusurları mevcuttur. Klinik bulgular cilt ve saçta hipopigmentasyon ve nistagmus ve iris translüminasyonunu içeren göz bulgularıdır.

4. Hermansky–Pudlak Sendromu

Hermansky–Pudlak sendromu (OMIM 203300) lizozomla ilişkili organel biyosentezinin nadir görülen, otozomal resesif geçişli bir bozukluktur. Melanozom disfonksiyonuna ve trombosit yoğun cisimlerin yokluğuna neden olur. Hermansky–Pudlak sendromunun (HPS) sekiz alt tipi tanımlanmıştır. Tüm alt tipler okulokutanöz albinizm kliniğine sahiptir ve trombosit yoğun cisimleri yoktur. Aynı zamanda tüm alt tiplerde pulmoner fibrozis ve immün yetmezliği içerebilen ek özellikler mevcuttur. Solunum yetmezliğine yol açan pulmoner seroid birikimi HPS-1'de yaygın bir ölüm nedenidir. Kutanöz çillenme, okulokutanöz albinizmi olan Hintli ve Asyalı hastalardaki sendrom için klinik bir belirteç olarak hizmet edebilir. HPS-1'li bir hastanın sistemik lupus eritematozus gelişimine yatkın olabileceğine dair bir görüş vardır. Granülomatöz metastatik deri tutulumu olan HPS'li bir çocukta kolit tanısı bildirilmiştir. Hermansky-Pudlak sendromu tip 2 (OMIM 608233), burada ele alınan diğer tek alt tip, AP3

kompleksinin β -3A alt birimini kodlayan gendeki bir mutasyondan kaynaklanır. Fenotipinde immün yetmezlik içerir ve hastalarda oluşan nötropenin bir sonucu olarak enfeksiyonlara karşı yatkınlık vardır.

5. Güneş Işığın Bağı Malign Dönüşüm

Şiddetli Okulokutanöz albinizm (OCA) formları olan çoğu kişi güneş yanığına çok yatkın olduğundan, albinoların güneşe maruz kalan derisinin progenitör bazal hücre keratinositleri, güneş ışığının neden olduğu malign transformasyona uğrama riski altındadır. Albinolarda SCCS ortaya çıkabilir veya keratinositlerde güneş ışığının neden olduğu premalign aktinik lezyonlar görülebilir. Bazal hücre keratinositleri, güneş ışığına maruz kalmanın yoğunluğuna ve süresine göre farklı şiddet derecelerinde DNA hasarını sürdürecektir. Normalde, p53 tümör baskılayıcı gen, hücre döngüsünü durdurarak hasarlı DNA'nın onarılmasına izin verir veya DNA hasarı onarılamaz ise apoptozu destekler. Bununla birlikte, eğer güneş ışığı p53'ün kendisinde, onu işlevsiz hale getiren mutasyonları indüklerse, hücre bölünmesiyle hasarlı DNA'nın yayılması olacaktır ve bu, genomik kararsızlığa sahip başlangıçta dönüştürülmüş keratinositlerin bir klonundan oluşan kanser öncesi bir epitel alanı ile sonuçlanacaktır. SCCS riski, keratinositler tarafından absorbe edilen birikmiş UVR kuantumu ile orantılıdır, ancak sonuçta malign değişim potansiyeli, genetik hasarların sayısı ile belirlenir. Bu nedenle, güneş ışığına çok sayıda daha küçük ve sık maruz kalmanın kanserojen olma olasılığı, daha fazla ancak seyrek olarak güneş ışığına maruz kalmaya göre daha fazladır, çünkü her maruz kalma olayının genetik bir değişikliğe neden

olma potansiyeli vardır. Genetik değişiklikler ne kadar fazla olursa, malign transformasyon şansı o kadar yüksek olacaktır.

Albinizm hastaları ışığa duyarlı olduklarından ve kolayca güneş yanığına eğilimli olduklarından, deride güneş ışığının neden olduğu lokal inflamasyon, başlangıçtaki malign transformasyonu destekleyen bazal keratinositlerin proliferasyonunda ve uzun ömürlülüğünde bir artışa neden olan ek bir faktör olabilir. Güneş yanığından sonra, lokal inflamatuvar hücre kaynaklı ROS, doğrudan DNA hasarına neden olabilir, sadece DNA onarımı ve hücre döngüsü kontrol noktası kontrolünü değil, aynı zamanda apoptoz mekanizmalarını da bozarak SCCS'nin evrimini teşvik edebilir.

Moleküler düzeyde, UVR'nin neden olduğu DNA hasarı, spesifik nükleotidlerin, özellikle normalde hücre döngüsünü, apoptozu ve DNA onarımını düzenleyen p53 proteinini kodlayan p53 geninde bulunan C>T ve CC>TT geçişlerinin yer değiştirmesi ile karakterize edilir. Güneş ışığı düzenli olarak UVR ile ilişkili “imza mutasyonları” olarak adlandırılan bu genetik değişikliklere neden olur ve bu imza mutasyonları güneş ışığının neden olduğu SCCS'nin malign dönüşümünü hızlandırır.

Başlangıçta dönüştürülmüş keratinositler immünojeniktir ve bu nedenle tümör oluşumunu modüle edebilen veya kontrol edebilen bağışıklık tepkileri üretir; ancak güneş ışığının neden olduğu immünosupresyon, bu koruyucu mekanizmayı kritik olarak etkileyebilir.

Siyah albinolarda SCCS riski, genel popülasyondaki riskten 1000 kat daha fazladır ve en sık baş ve boyun bölgesi etkilenir Yaşamlarının üçüncü on yılında, Afrika'daki birçok Siyah albino potansiyel olarak ölümcül SCCS geliştirmiştir. Ancak erken bir aşamada teşhis edilirse SCCS cerrahi eksizyonla tedavi edilebilir. Bu nedenle hastalığın zamanında tanınması çok önemlidir.

HIV'in neden olduğu bağışıklık bozukluğunun veya virüsün kendisinin SCCS'nin etyopatogenezinde ne gibi bir etkisi olabileceği açık değildir. Ancak dudağın skuamöz hücreli karsinom sıklığının HIV seropozitif bağışıklığı baskılanmış hastalarda, bağışıklığı yeterli HIV-seronegatif hastalara kıyasla arttığı bildirilmektedir.

6. Albinizimli hastaların psikososyal açıdan karşılaştığı sorunlar ve baş etme yöntemleri

Toplumda hem dış görünüşleri hem de özel görme bozukluklarından dolayı daha ilk çocukluk döneminden itibaren fark edilen bu hastaların toplumda dışlandığı ve alay edildiği birçok çalışmada tespit edilmiş olup bu durumun hasta bireylerin özgüveninde büyük sarsıntılara yol açtığı ve psikolojik sağlıklarını derinden etkiledikleri düşünülmektedir. Dolayısıyla bu bireylerin okul, iş, ev ve diğer sosyal hayat alanlarında daha konforlu bir hayat yaşamaları için bazı yardımcı önlemlerin alınması gerekmektedir.

- 1- Bu hasta bireyler erken çocukluk döneminden itibaren özel gereksinimli eğitim kurumlarında eğitim almaları önem taşır.

- 2- Bu hasta bireylerin hem kendilerine hem de ebeveynlerine düzenli eğitimler verilmelidir. Hastalıklarının sebepleri ve sonuçları hakkında farkındalık oluşturulup bilgilendirilmelidirler.
- 3- Bu hasta bireylerin fiziksel ve ruhsal gereksinimleri tespit edilmeli ve buna yönelik bir yaklaşımda bulunulmalıdır.
- 4- Görme problemlerine dair göz muayeneleri sık sık yapılmalı ve tedbirler alınmalıdır.
- 5- Toplumun bilinçlenmesi ve bu hastaları benimsenmesi amacıyla kamu spotları hazırlanmalıdır.
- 6- Özellikle okullarda erken çocukluk çağında bu hastaların zorbalığa maruz kalmaması için öğretmenler yardımıyla kaynaştırma ve alıştırmaya dersleri yapılmalıdır. Erken çocukluk döneminde farklı hastalıklara saygı duymayı öğrenen çocuklar ileride ki sosyal hayatın sigortası olacaktır.
- 7- Özel gereksinimli okullardan sonra ortak sosyal alan ve sosyal paylaşımlar için normal okullara gönderilmesi bu hastalara fayda sağlayabilir.
- 8- Albinizimli bireylerin sosyal yaşamda tutunması, kariyer elde etmesi gibi durumlar toplumda bu bireylere karşı özürlü ve sakat algısını yıkacaktır. Bu sebeple bu bireylerin üniversite okuması, memur olması ve kariyer elde edebilmesi için sınavlarda özel kontenjanların açılması fırsat sağlayacaktır.
- 9- Üniversite okuyan ve çalışan albinizimli bireylerin ihtiyaç ve gereksinimlerine uygun sosyal ortamların hazırlanması devlet kurumlarınca sağlanmalıdır.

- 10- Albinizimli bireylerin diğer popülasyona göre daha fazla oranda gerek duydukları medikal ve teknik gereçler için ekonomik olarak desteklenmelidir.
- 11- Albinizmin psikolojik etkilerine yönelik daha detaylı ve kapsamlı araştırmaların yapılması da bu bireylere yaklaşım açısından yardımcı olacaktır.

7. SONUÇ

Albinizm çok farklı genetik mutasyonlar ve patolojiler sonucunda ortaya çıkan bir hastalık olduğu gibi hastalığın patognomisinde bulunan özelliklerinden dolayı da psikososyal etkileşimi olan bir hastalıktır. Özellikle akran zorbalığına maruz kalan albinizm hastalarının sayısının oldukça fazla olması bu hastalığın semptom ve komplikasyonlarıyla baş etmenin yanında psikososyal yan etkileriyle baş etmenin de gerekli olduğunu bizlere göstermektedir. Hem hasta bireyin hem de toplumun hastalık hakkında bilinçlenmesi ve halk sağlığı uygulayıcılarının hastalığın özel gereksinimine yönelik çalışmaları albinizm hastalarının psikososyal yükünü hafifleteceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Awe, O. O., and T. A. Azeke. "Cutaneous Cancers in Nigerian Albinos: A Review of 22 Cases." [In eng]. *Niger J Surg* 24, no. 1 (Jan-Jun 2018): 34-38. https://doi.org/10.4103/njs.NJS_23_17.
- Behera, D., T. Tripathy, and B. R. Kar. "Multiple Basal Cell Carcinomas in a Patient of Oculocutaneous Albinism." [In eng]. *Indian Dermatol Online J* 8, no. 2 (Mar-Apr 2017): 134-35. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.202262>.
- Brilliant, M. H. "Albinism in Africa: A Medical and Social Emergency." [In eng]. *Int Health* 7, no. 4 (Jul 2015): 223-5. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihv039>.
- Cruz-Inigo, A. E., B. Ladizinski, and A. Sethi. "Albinism in Africa: Stigma, Slaughter and Awareness Campaigns." [In eng]. *Dermatol Clin* 29, no. 1 (Jan 2011): 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.det.2010.08.015>.
- Enechukwu, N. A., G. O. Ogun, O. I. Ezejiyor, T. O. Chukwuanukwu, J. Yaria, A. O. George, and A. O. Ogunbiyi. "Histopathologic Patterns of Cutaneous Malignancies in Individuals with Oculocutaneous Albinism in Anambra State, Nigeria: A Paradigm Swing?" [In eng]. *Ecancermedicalscience* 14 (2020): 1013. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1013>.
- Franklin, A., P. Lund, C. Bradbury-Jones, and J. Taylor. "Children with Albinism in African Regions: Their Rights to 'Being' and 'Doing'." [In eng]. *BMC Int Health Hum Rights* 18, no. 1 (Jan 12 2018): 2. <https://doi.org/10.1186/s12914-018-0144-8>.
- Inena, G., B. Chu, D. Falay, B. Limengo, I. Matondo, A. Bokanga, C. Kovarik, and V. L. Williams. "Patterns of Skin Cancer and Treatment Outcomes for Patients with Albinism at Kisangani Clinic, Democratic Republic of Congo." [In eng]. *Int J Dermatol* 59, no. 9 (Sep 2020): 1125-31. <https://doi.org/10.1111/ijd.14988>.
- Mabula, J. B., P. L. Chalya, M. D. McHembe, H. Jaka, G. Giiti, P. Rambau, N. Masalu, *et al.* "Skin Cancers among Albinos at a University Teaching Hospital in Northwestern Tanzania: A Retrospective Review of 64 Cases."

- [In eng]. *BMC Dermatol* 12 (Jun 8 2012): 5. <https://doi.org/10.1186/1471-5945-12-5>.
- Marti, A., E. Lasseaux, K. Ezzedine, C. Léauté-Labrèze, F. Boralevi, C. Paya, V. Coste, *et al.* "Lessons of a Day Hospital: Comprehensive Assessment of Patients with Albinism in a European Setting." [In eng]. *Pigment Cell Melanoma Res* 31, no. 2 (Mar 2018): 318-29. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12651>.
- Nakkazi, E. "People with Albinism in Africa: Contending with Skin Cancer." [In eng]. *Lancet* 394, no. 10198 (Aug 17 2019): 553-54. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31941-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31941-5).
- Nday, D. K., L. K. Ngombe, J. N. Fundi, T. K. Kitenge, and L. Numbi. "[Basal Cell Carcinoma in a Congolese (Drc) Albinos: About One Observation]." [In fre]. *Pan Afr Med J* 20 (2015): 274. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.274.6356>. Carcinome basocellulaire chez un albinos congolais (République Démocratique du Congo): à propos d'une observation.
- Okoro, A. N. "Albinism in Nigeria. A Clinical and Social Study." [In eng]. *Br J Dermatol* 92, no. 5 (May 1975): 485-92.
- Opara, K. O., and B. C. Jiburum. "Skin Cancers in Albinos in a Teaching Hospital in Eastern Nigeria - Presentation and Challenges of Care." [In eng]. *World J Surg Oncol* 8 (Aug 25 2010): 73. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-8-73>.
- Phatoli, R., N. Bila, and E. Ross. "Being Black in a White Skin: Beliefs and Stereotypes around Albinism at a South African University." [In eng]. *Afr J Disabil* 4, no. 1 (2015): 106. <https://doi.org/10.4102/ajod.v4i1.106>.
- Saka, B., S. A. Akakpo, J. N. Teclessou, P. Gnossike, S. Adam, G. Mahamadou, P. Kassang, *et al.* "Skin Cancers in People with Albinism in Togo in 2019: Results of Two Rounds of National Mobile Skin Care Clinics." [In eng]. *BMC Cancer* 21, no. 1 (Jan 5 2021): 26. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07747-8>.
- Sengupta, M., D. Sarkar, M. Mondal, S. Samanta, A. Sil, and K. Ray. "Analysis of Mc1r Variants in Indian Oculocutaneous Albinism Patients: Highlighting the

- Risk of Skin Cancer among Albinos." [In eng]. *J Genet* 92, no. 2 (2013): 305-8. <https://doi.org/10.1007/s12041-013-0250-2>.
- Tsang, M. W., and C. L. Kovarik. "The Role of Dermatopathology in Conjunction with Teledermatology in Resource-Limited Settings: Lessons from the African Teledermatology Project." [In eng]. *Int J Dermatol* 50, no. 2 (Feb 2011): 150-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04790.x>.
- Ünal, Berkay Ömer, and İbrahim Coşkun. "Türkiye’de Albünlü Bireylerin Eğitim Ve Sosyal Hayata Katılımında Karşılaştıkları Sorunlar Ve Baş Etme Yöntemleri." *Trakya Eğitim Dergisi* 11, no. 1 (2021): 482-513.
- Wootton, R., A. Geissbuhler, K. Jethwani, C. Kovarik, D. A. Person, A. Vladzimirsky, P. Zanaboni, and M. Zolfo. "Long-Running Telemedicine Networks Delivering Humanitarian Services: Experience, Performance and Scientific Output." [In eng]. *Bull World Health Organ* 90, no. 5 (May 1 2012): 341-47d. <https://doi.org/10.2471/blt.11.099143>.
- Wright, C. Y., D. J. du Preez, D. A. Millar, and M. Norval. "The Epidemiology of Skin Cancer and Public Health Strategies for Its Prevention in Southern Africa." [In eng]. *Int J Environ Res Public Health* 17, no. 3 (Feb 6 2020). <https://doi.org/10.3390/ijerph17031017>.

CHAPTER 6

EFFECTS OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ON PARKINSON'S DISEASE

Assist. Prof. Dr. Betül DANIŞMAN¹, Assist. Prof. Dr. Betül ÇİÇEK²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8263573>

¹ Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Erzurum, Türkiye. betul.danisman@atauni.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-3812-9884

²Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Erzincan, Türkiye. bcicek@erzincan.edu.tr

ORCID ID: 0000-0003-1395-1326

INTRODUCTION

Parkinson Disease

PD is a neurodegenerative disease characterized by the progressive degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra (SN) and the denervation of dopaminergic pathways (Foffani & Obeso, 2018). The presence of intracytoplasmic alpha-synuclein (α -synuclein) aggregates called Lewy bodies in neurons located in the SN and other affected brain regions plays a key role in PD. (Ferah Okay et al., 2021; Lee & Koh, 2015). Also, abnormalities in synaptic neurotransmission occur in the basal ganglia. Loss of dopaminergic neurons in the SN is associated with resting tremor, rigidity, bradykinesia, postural instability, and gait disturbance in Parkinson's patients. Many factors such as misfolded proteins, neuroinflammation, glial immune activation, reactive oxygen species (ROS) production, toxin exposure, aging, environmental factors and genetic predisposition may be responsible for the development of the disease (Belin & Westerlund, 2008; Mani, Sevanan, Krishnamoorthy, & Sekar, 2021) (Figure 1). Symptoms of PD include both motor and non-motor features. While bradykinesia, rigidity as well as postural and gait disturbance are motor symptoms (Lyons, Pahwa, Troster, & Koller, 1997), PD is often accompanied by non-motor symptoms, such as emotional and cognitive disorders, sleep disturbances, gastrointestinal disorders, genitourinary dysfunctions and pain. As the disease progresses chronically over time, symptoms tend to worsen and profoundly affect patients' quality of life.

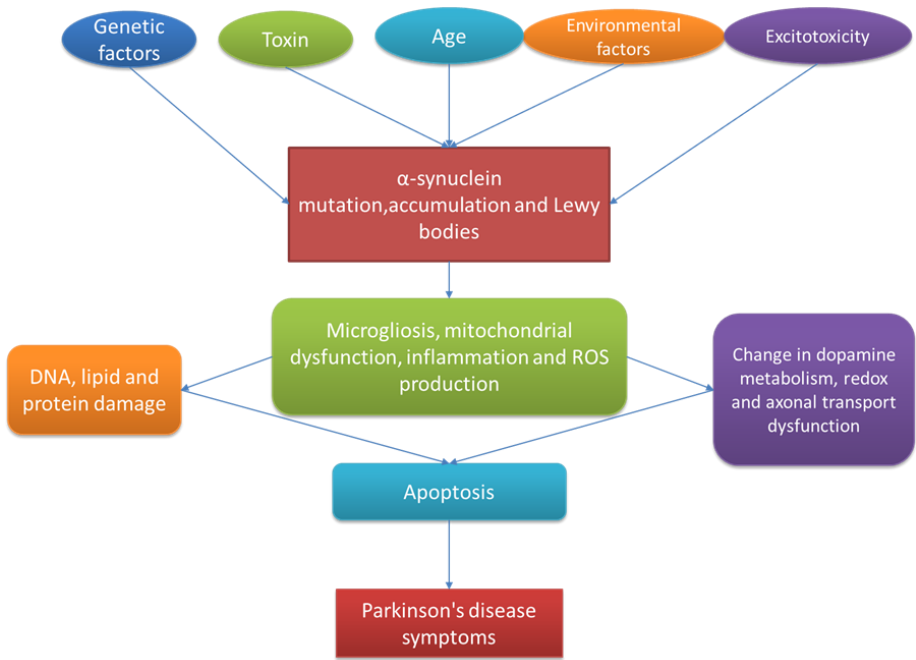


Figure 1: Parkinson's disease risk factors

Treatment strategies for Parkinson's disease

PH treatment is symptomatic; it is aimed to reduce the progression of the disease and increasing the quality of life in patients. Today, there are different treatment methods for PD as medical, surgical, and physical therapy. The basic approach in the medical treatment of PD is dopamine replacement therapy, which is applied to eliminate dopamine deficiency due to dopaminergic neuron degeneration that causes symptoms. Although the main medical treatment of PD is pharmacotherapy (especially levodopa), long-term drug therapy has side effects (Chen & Swope, 2007). For this reason, deep brain stimulation (DBS) techniques have been established as an alternative to the treatment of PD and have

been reported to be effective in improving motor and non-motor dysfunctions (Krack, Volkmann, Tinkhauser, & Deuschl, 2019). However, the high risk and cost associated with invasive neurosurgical procedures remain an important challenge to be resolved. In addition, invasive neurosurgery can be applied if Parkinson's patients have met very specific criteria (During, Kaplitt, Stern, & Eidelberg, 2001). Neuro-rehabilitative methods using non-invasive brain stimulation are currently being explored as a safer alternative protocol that can modulate cortical excitability (Benninger et al., 2010). In particular, tDAS is a relatively easy and safe method to modulate cortical polarization by applying low-intensity current (1.0–2.0 mA) to the scalp (Purpura & McMurtry, 1965). Recent studies show that tDAS with rehabilitation has long-term effects on ameliorating symptoms in various neurological disorders (Bashir & Yoo, 2016). Especially in recent years, tDAS applications are used in studies investigating the effects of cognitive functions such as learning, and memory (Stagg, Antal, & Nitsche, 2018). To date, clinical studies on tDAS to treat PD symptoms have focused on two stimulation regions: the primary motor cortex and the dorsolateral prefrontal cortex. These studies have shown that application of anodal tDAS to the motor cortex improves motor symptoms in PD, while anodal stimulation of the prefrontal cortex improves cognitive and executive functions (Benninger et al., 2010). tDAS, on the other hand, shows its effect by making long-term potentiation and depression-like changes through the activation of Na⁺-Ca²⁺ dependent ion channels and NMDA receptor activity (Webster, Celnik, & Cohen, 2006). Since Parkinson's patients have concurrent

motor and cognitive impairments, a tDCS protocol that can alleviate both symptom types would be an important alternative for the treatment of PD.

Transcranial Direct Current Stimulation

In 1964, it was reported for the first time that there was an activity extending to post-stimulation (Bindman, Lippold, & Redfearn, 1964). Since the results obtained with current intensities in the range of 0.15-0.5 mA are quite inconsistent, studies have turned to current intensities of 1-2 mA, and after the modulation of cortical excitability at these doses in the early 2000s, the interest in this subject increased exponentially (Arul-Anandam & Loo, 2009). The aspects of tDCS that distinguish it from other brain stimulation methods are its low cost, high safety and tolerability, high persistence rate and easy applicability.

tDCS is one of the basic non-invasive brain stimulation methods and changes the resting membrane potential (Stagg et al., 2018). Its main task is to provide current flow between two electrodes placed on the scalp (Woods et al., 2016). While the anodal electrode is also called the active electrode, the term reference electrode is also used instead of the cathodal electrode (Woods et al., 2016). In classical tDCS, the distribution area of the current is related to the mounting used, the distance between the electrodes, whether the cathodal electrode is extracephalic, electrode size and shape, current intensity and density, and electrolyte saturation percentage (Woods et al., 2016).

Cellular and Molecular Mechanisms of Action of tDCS

Despite numerous preclinical and clinical studies, the main mechanism of action of tDCS has not been fully elucidated yet. Although some potential mechanisms have been suggested, the available data are still not sufficient to explain the whole picture. The application of anodal tDCS mainly increases the electrical activity and cortical excitability near the anodal electrode (Bashir & Yoo, 2016; Lauro et al., 2014). This phenomenon is provided by the partial depolarization of the soma in the pyramidal nerve cells and the increased probability of action potential formation (Kamondi, Acsády, Wang, & Buzsáki, 1998). After a single session, cortical excitability is usually up to 150% of initial levels and can last up to 90 minutes (Paulus, Antal, & Nitsche, 2012). In addition to lowering the action potential threshold, another possible mechanism of tDCS is the redistribution of polarization along the cell axis (Roche, Geiger, & Bussel, 2015). The post-stimulation effects of tDCS have been studied by numerous imaging and neurochemical techniques (Arul-Anandam & Loo, 2009; Bashir & Yoo, 2016; Clark, Coffman, Trumbo, & Gasparovic, 2011; Roche et al., 2015). Studies have generally focused on neurochemical changes that occur simultaneously with changes in excitability, and changes in functional connectivity between brain regions. Generally, an increase in anodal tDCS electrical activity and regional blood flow is achieved (Woods et al., 2016). When looking at molecular changes, findings consistent with polarization were generally obtained, and anodal stimulation was shown to increase mainly excitatory peptides such as glutamate and peptides such as

BDNF, which are associated with neural vitality and regeneration, and decrease inhibitory peptides such as Gamma Aminobutyric Acid (GABA). While the excitability changes caused by sodium channel blocker and tDCS are eliminated, calcium channel blocker flunarizine only causes a decrease in its effect (Roche et al., 2015).

It is thought that changes in the levels of acetylcholine, dopamine, and serotonin, which are other common neurotransmitters, may also contribute to the effect of tDCS (Stagg et al., 2018). Due to the role of D2 receptors in N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor modulation, the effects on D2 receptors are also important (Roche et al., 2015). It has been found that executive function deficiency due to dopamine depletion in healthy volunteers is corrected by tDCS (Borwick, Lal, Lim, Stagg, & Aquili, 2020). It was thought that dopamine might have a role in the effects of tDCS on functions.

In addition to single applications, the changes in excitability caused by repetitive tDCS applications are longer lasting. For this reason, it has been shown that repetitive applications strengthen neuroplasticity, increase functional connectivity between various brain areas, including corticostriatal and thalamocortical pathways, and achieve physiological and clinical effects up to a few months (Cosentino, Todisco, & Blandini, 2022; Kuo, Paulus, & Nitsche, 2014; Nitsche, Polania, & Kuo, 2015). This cumulative effect was mainly associated with neuroplasticity and the consolidation period. Neuroplasticity is also a phenomenon that significantly mediates the short- and long-term effects of tDCS. It has

been shown that long-term potentiation can be created in the motor cortex with repetitive applications (Monte-Silva et al., 2013).

The factors that change the effectiveness of the application are quite numerous. The main ones are the neural architecture of the region, the gyrus and sulcus features, the shape, size and number of electrodes, the distance between the electrodes, the current intensity, and the time elapsed between stimulations (Monte-Silva et al., 2013; Nitsche et al., 2015; Paulus et al., 2012). One of the most important factors is polarity. It was initially thought that cathodal stimulation was always inhibited. On the other hand, there is increasing evidence supporting the view that cathodal administration to the primary motor cortex can also increase excitability (Batsikadze et al., 2019). The number of studies examining cortical excitability in prefrontal tDCS applications is relatively few. The effect of current intensity on tDCS efficiency is still not a clarified issue. The findings do not allow us to reach a clear conclusion about the relationship between intensity and tDCS efficiency (Esmailpour et al., 2018). The view that sex can change tDCS activity is based on the changes in excitability produced by the hormone estrogen.

It has been suggested that age is also a factor that modifies the effects of tDCS. The role of the right prefrontal cortex in cognitive functions increases compensation in the elderly, and cognitive functions in which the prefrontal cortex is most involved, such as working memory, are becoming controlled by the bilateral hemispheres (Hurley & Machado, 2018). However, there is no clear evidence regarding the superiority of the applications applied to the right or left regions over each other.

CONCLUSION

tDCS is a neurostimulation method that uses continuous, low-voltage direct current to stimulate the relevant brain region with the help of small electrodes. It works with the principle of stimulating the brain with low-intensity direct current, usually through two electrodes on the scalp. The electrical current can reach the cortex level and change neuronal excitability. Various studies have reported improvement in cognitive and motor functions after anode stimulation in patients with Parkinson's disease. tDCS treatment effectiveness varies according to the size of the electrodes used, the application area, the application time and the current intensity. Since tDCS application is a non-invasive and inexpensive method, research is carried out on its effectiveness and application areas.

REFERENCES

- Arul-Anandam, A. P., & Loo, C. (2009). Transcranial direct current stimulation: a new tool for the treatment of depression? *Journal of affective disorders*, 117(3), 137-145.
- Bashir, S., & Yoo, W.-K. (2016). Neuromodulation for addiction by transcranial direct current stimulation: opportunities and challenges. *Annals of neurosciences*, 23(4), 241-245.
- Batsikadze, G., Rezaee, Z., Chang, D.-I., Gerwig, M., Herlitze, S., Dutta, A., . . . Timmann, D. (2019). Effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on cerebellar-brain inhibition in humans: A systematic evaluation. *Brain stimulation*, 12(5), 1177-1186.
- Belin, A. C., & Westerlund, M. (2008). Parkinson's disease: a genetic perspective. *The FEBS journal*, 275(7), 1377-1383.
- Benninger, D. H., Lomarev, M., Lopez, G., Wassermann, E. M., Li, X., Considine, E., & Hallett, M. (2010). Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(10), 1105-1111.
- Bindman, L. J., Lippold, O., & Redfearn, J. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of physiology*, 172(3), 369.
- Borwick, C., Lal, R., Lim, L. W., Stagg, C. J., & Aquili, L. (2020). Dopamine depletion effects on cognitive flexibility as modulated by tDCS of the dlPFC. *Brain stimulation*, 13(1), 105-108.
- Chen, J. J., & Swope, D. M. (2007). Pharmacotherapy for Parkinson's disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 27(12P2), 161S-173S.
- Clark, V. P., Coffman, B. A., Trumbo, M. C., & Gasparovic, C. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: a 1H magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience letters*, 500(1), 67-71.

- Cosentino, G., Todisco, M., & Blandini, F. (2022). Noninvasive neuromodulation in Parkinson's disease: Neuroplasticity implication and therapeutic perspectives. *Handbook of clinical neurology*, 184, 185-198.
- During, M., Kaplitt, M., Stern, M., & Eidelberg, D. (2001). Subthalamic GAD gene transfer in Parkinson disease patients who are candidates for deep brain stimulation. *Human gene therapy*, 12(12), 1589-1591.
- Esmailpour, Z., Marangolo, P., Hampstead, B. M., Bestmann, S., Galletta, E., Knotkova, H., & Bikson, M. (2018). Incomplete evidence that increasing current intensity of tDCS boosts outcomes. *Brain stimulation*, 11(2), 310-321.
- Ferah Okkay, I., Okkay, U., Cicek, B., Yilmaz, A., Yesilyurt, F., Mendil, A. S., & Hacimuftuoglu, A. (2021). Neuroprotective effect of bromelain in 6-hydroxydopamine induced in vitro model of Parkinson's disease. *Molecular Biology Reports*, 48, 7711-7717.
- Foffani, G., & Obeso, J. A. (2018). A cortical pathogenic theory of Parkinson's disease. *Neuron*, 99(6), 1116-1128.
- Hurley, R., & Machado, L. (2018). Using transcranial direct current stimulation to improve verbal working memory: A detailed review of the methodology. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 40(8), 790-804.
- Kamondi, A., Acsády, L., Wang, X. J., & Buzsáki, G. (1998). Theta oscillations in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo: Activity-dependent phase-precession of action potentials. *Hippocampus*, 8(3), 244-261.
- Krack, P., Volkmann, J., Tinkhauser, G., & Deuschl, G. (2019). Deep brain stimulation in movement disorders: from experimental surgery to evidence-based therapy. *Movement disorders*, 34(12), 1795-1810.
- Kuo, M.-F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*, 85, 948-960.
- Lauro, L. J. R., Rosanova, M., Mattavelli, G., Convento, S., Pisoni, A., Opitz, A., . . . Vallar, G. (2014). TDCS increases cortical excitability: direct evidence from TMS-EEG. *Cortex*, 58, 99-111.
- Lee, H. M., & Koh, S.-B. (2015). Many faces of Parkinson's disease: non-motor

- symptoms of Parkinson's disease. *Journal of movement disorders*, 8(2), 92.
- Lyons, K. E., Pahwa, R., Troster, A. I., & Koller, W. C. (1997). A comparison of Parkinson's disease symptoms and self-reported functioning and well being. *Parkinsonism & related disorders*, 3(4), 207-209.
- Mani, S., Sevanan, M., Krishnamoorthy, A., & Sekar, S. (2021). A systematic review of molecular approaches that link mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 42(11), 4459-4469.
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain stimulation*, 6(3), 424-432.
- Nitsche, M. A., Polania, R., & Kuo, M. F. (2015). Transcranial direct current stimulation: modulation of brain pathways and potential clinical applications. *Brain stimulation: methodologies and interventions*, 233-254.
- Paulus, W., Antal, A., & Nitsche, M. A. (2012). 4 Physiological Basis and Methodological Aspects of Transcranial. *Transcranial brain stimulation*, 93.
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of neurophysiology*, 28(1), 166-185.
- Roche, N., Geiger, M., & Bussel, B. (2015). Mechanisms underlying transcranial direct current stimulation in rehabilitation. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 58(4), 214-219.
- Stagg, C. J., Antal, A., & Nitsche, M. A. (2018). Physiology of transcranial direct current stimulation. *The journal of ECT*, 34(3), 144-152.
- Webster, B. R., Celnik, P. A., & Cohen, L. G. (2006). Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. *NeuroRx*, 3(4), 474-481.
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., . . . Kappenman, E. S. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical neurophysiology*, 127(2), 1031-1048.

CHAPTER 7

**THE CONNECTION BETWEEN ALZHEIMER'S DISEASE
AND EXOSOMES: A PATH TO NEW PERSPECTIVES**

Sıdika GENÇ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8263587>

¹ Bilecik Şeyh Edebali University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Bilecik, Turkey. Sidika.genc@bilecik.edu.tr; 0000-0003-0000-5103

INTRODUCTION

1. ALZHEIMER'S DISEASE

Alzheimer's disease (AD) is a neurological condition that affects the brain and is gradual and irreversible. It causes cognitive and memory loss as well as behavioral and functional impairments. It is the most common cause of dementia. Cognitive impairment is symptoms that interfere with ordinary daily tasks and are linked to decreased memory and thinking abilities (Cai et al., 2018).

Key Characteristics of Alzheimer's Disease Include:

Memory Loss: One of the earliest and most noticeable symptoms is difficulty remembering recent events and information. Long-term memory can also be impacted as the disorder progresses (Grundke-Iqbal et al., 1986).

Cognitive Decline: Alzheimer's impacts thinking and reasoning abilities, making it challenging for individuals to perform everyday tasks, solve problems, or make decisions. (Grundke-Iqbal et al., 1987)

Language Problems: People with Alzheimer's may struggle to find the right words or follow a conversation. They may also repeat themselves frequently.

Disorientation and Confusion: Individuals may become disoriented in familiar places, have trouble recognizing people, and lose track of time.

Changes in mood and behavior: Alzheimer's can cause mood swings, anxiety, depression, and agitation. Behavioral changes may range from withdrawal to outbursts of anger or frustration (Piaceri et al., 2013).

Decline in Self-Care: As the disease advances, individuals may have difficulty managing personal hygiene, nutrition, and other self-care activities (Piaceri et al., 2013).

Alzheimer's disease is caused by an environmental, lifestyle, and genetic variables, although the exact cause is not fully understood. Abnormal protein deposits, such as beta-amyloid plaques and tau tangles, are characteristic features found in the brains of people with Alzheimer's. These deposits interfere with the communication between brain cells, leading to their dysfunction and eventual cell death. Currently, there is no cure for Alzheimer's disease. Treatment aims to manage symptoms and improve the quality of life. Medications may be prescribed to improve cognitive function or manage behavioral symptoms temporarily. Non-drug interventions, such as cognitive stimulation and occupational therapy, can also help maintain cognitive abilities and promote independence. As the disease progresses, individuals with Alzheimer's often require increased care and support. Family members and caregivers are crucial in helping those affected maintain their dignity and quality of life (Serrano-Pozo et al., 2011).

- **Molecular Mechanism:**

The molecular mechanism underlying Alzheimer's disease is complex and not fully understood, but research has provided valuable insights

into its key features. Two primary pathological hallmarks are found in the brains of individuals with Alzheimer's disease: amyloid plaques and neurofibrillary tangles (Serrano-Pozo et al., 2011).

Amyloid Plaques: Amyloid plaques are extracellular deposits of beta-amyloid protein fragments that accumulate between nerve cells (neurons) in the brain. Beta-amyloid is a normal byproduct of brain cell activity, but in Alzheimer's disease, it becomes excessively produced and forms clumps. These plaques can disrupt cell-to-cell communication and may activate the immune system, leading to inflammation and further damage (Grundke-Iqbal et al., 1986).

Neurofibrillary Tangles: Inside neurons, another abnormal protein called tau undergoes changes and forms twisted fibers known as neurofibrillary tangles. Tau is a protein that helps stabilize the internal structure of neurons, but in Alzheimer's disease, it becomes hyperphosphorylated and aggregates into tangles. This disrupts the neuron's transport system, preventing essential nutrients and molecules from moving correctly within the cell. Particularly in brain regions important for memory and cognitive function, the buildup of amyloid plaques and neurofibrillary tangles is thought to lead to the degeneration and death of neurons. As neurons die, the brain's structure and function are progressively affected, leading to the characteristic cognitive and memory decline observed in Alzheimer's disease.

The exact causes of the abnormal accumulation of beta-amyloid and tau in Alzheimer's disease are not fully understood. Genetic factors, such as

mutations in specific genes (e.g., the amyloid precursor protein (APP) gene and presenilin genes), have been associated with familial forms of the disease. Still, the majority of Alzheimer's cases are considered sporadic, with complex interactions between genetic, environmental, and lifestyle factors (Cai et al., 2018).

In addition to amyloid plaques and neurofibrillary tangles, other molecular changes are observed in Alzheimer's disease, including oxidative stress, inflammation, impaired neurotransmitter function, and problems with energy production in neurons. These factors likely contribute to the overall progression of the disease and its wide-ranging effects on brain function. Tau is a microtubule-associated protein primarily found in neurons, where it plays a crucial role in stabilizing and regulating the structure of microtubules. Microtubules are crucial cytoskeleton elements to maintain the form of the cell and facilitate the transport of numerous materials inside the cell, such as nutrients and organelles within the cell. (Alvarez-Erviti et al., 2011).

1.1. Beta-Amyloid

Beta-amyloid, also known as amyloid-beta ($A\beta$), is a small protein fragment that plays a central role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. It is a product of the normal processing of the amyloid precursor protein (APP), which is present in the cell membranes of neurons (Cacabelos et al., 2014).

In a healthy brain, beta-amyloid is produced and cleared in a balanced manner. However, in Alzheimer's disease, there is an imbalance

between the production and clearance of beta-amyloid, leading to its accumulation and subsequent aggregation in the brain. The aggregation of beta-amyloid molecules gives rise to oligomers and fibrillar structures that form insoluble amyloid plaques, which are one of the hallmark pathological features of Alzheimer's disease. These amyloid plaques accumulate between neurons, particularly in brain regions associated with memory and cognition. It is thought that amyloid plaques play a variety of roles in the neurodegeneration and cognitive impairment seen in Alzheimer's disease. (Farlow et al., 2008):

Toxicity: The aggregated forms of beta-amyloid, particularly oligomers, are thought to be toxic to neurons, leading to their dysfunction and eventual death.

Disruption of Cell Signaling: Beta-amyloid can interfere with cellular signaling pathways, affecting synaptic function and impairing communication between neurons.

Activation of Inflammation: Amyloid plaques trigger an inflammatory response in the brain, leading to further damage to neurons and surrounding tissues.

While beta-amyloid is a significant focus of Alzheimer's research, it is essential to note that the exact role of beta-amyloid in the disease and the relationship between amyloid plaques and cognitive decline are complex and not fully understood. Additionally, not all individuals with amyloid plaques develop Alzheimer's symptoms, and the presence of plaques alone does not necessarily equate to the presence of dementia.

Research continues to investigate the role of beta-amyloid in Alzheimer's disease, and it remains a crucial target for potential therapeutic interventions. Several clinical trials have explored treatments to reduce beta-amyloid production or enhance its clearance from the brain. However, as of my last update in September 2021, no disease-modifying therapy targeting beta-amyloid has been approved for treating Alzheimer's, highlighting the disease's complexity and the need for further research.

1.2. Tau Protein

Tau performs its function by binding to microtubules and promoting their assembly and stability. It helps maintain the proper structure and function of neuronal processes, such as axons, responsible for transmitting electrical signals between neurons. Tau is in a balanced condition in healthy neurons, ensuring the integrity of microtubules without leading to excessive aggregation (Iqbal et al., 2010).

However, in various neurodegenerative disorders collectively known as tauopathies, including Alzheimer's disease, chronic traumatic encephalopathy (CTE), and frontotemporal dementia (FTD), tau undergoes abnormal changes. The most common abnormality is hyperphosphorylation, which refers to adding phosphate groups to the tau protein. Hyperphosphorylation disrupts the binding of tau to microtubules, leading to a loss of stability and subsequent aggregation of tau proteins. These aggregated tau proteins form insoluble neurofibrillary tangles (NFTs) inside neurons. The accumulation of

NFTs is a characteristic pathological feature of tauopathies, contributing to neuronal dysfunction and eventual cell death. In Alzheimer's disease, both beta-amyloid plaques (composed of aggregated beta-amyloid protein) and tau neurofibrillary tangles are present in the brain. The exact relationship and interplay between amyloid plaques and tau pathology in Alzheimer's are areas of ongoing research. The presence of tau pathology, particularly in specific brain regions involved in memory and cognitive functions, is associated with the severity of cognitive decline in Alzheimer's disease and other tauopathies (Iqbal et al., 2005).

Research focused on understanding the molecular mechanisms underlying tau pathology is ongoing, and therapeutic strategies targeting tau are being explored as potential treatments for neurodegenerative diseases involving tauopathy. However, as of my last update in September 2021, there was no definitive cure or disease-modifying treatment for these conditions. The development of effective therapies for tauopathies remains an active area of investigation in neuroscience and neurology.

Researchers continue to explore the molecular mechanisms of Alzheimer's disease to develop potential therapeutic targets. Various drugs aimed at reducing beta-amyloid or tau buildup and treatments to address inflammation and other related factors are under investigation. Early detection and intervention are considered critical for future treatment strategies, with the hope of slowing or halting the disease's

progression and ultimately finding a cure. The symptoms of Alzheimer's disease can vary depending on the stage of the disease, but they generally worsen over time as the condition progresses. The symptoms are primarily related to cognitive and memory functions but can also impact behavior and daily activities.

Here are some common symptoms seen in Alzheimer's disease:

Memory Loss: One of the most prominent early signs is difficulty remembering recent events, conversations, or new information. Individuals may frequently repeat themselves and need to remember important dates or appointments.

Confusion and Disorientation: People with Alzheimer's may become disoriented in familiar surroundings, have trouble recognizing family members or friends, and lose track of time or location.

Problems with Communication: Individuals may need help finding the right words to express themselves or follow a conversation. They may also need help understanding spoken or written language.

Impaired Judgment and Decision-Making: Alzheimer's can affect a person's ability to make sound judgments and decisions, leading to poor financial choices or lapses in judgment.

Difficulty with Problem-Solving and Planning: Complex tasks, such as managing finances or following a recipe, become increasingly challenging.

Withdrawal from Social Activities: As the disease progresses, individuals may withdraw from social interactions due to

the difficulties they experience with communication and memory. Mood and Behavioral Changes: Alzheimer's can lead to mood swings, irritability, anxiety, and depression. Behavioral changes can range from agitation and restlessness to apathy and social withdrawal.

Loss of Initiative: Alzheimer's patients may become disinterested in past interests and may struggle to begin or continue new ones. Decline in Self-Care: As the disease advances, individuals may need help maintaining personal hygiene, dressing appropriately, and managing daily self-care tasks. Wandering and Getting Lost: Some individuals with Alzheimer's may wander and get lost, even in familiar places, which can be a safety concern. It's important to note that these symptoms can also be associated with other medical conditions or normal age-related changes. However, if someone is experiencing persistent or worsening cognitive and memory difficulties, it is essential to seek a comprehensive medical evaluation to determine the cause and receive appropriate care.

However, several treatments are available to help manage the symptoms, slow the progression of the disease, and improve the quality of life for individuals with Alzheimer's and their caregivers. These treatments fall into two main categories: pharmacological therapies and non-pharmacological interventions (Mattsson et al., 2016).

1.3. Pharmacological Treatments

Cholinesterase Inhibitors: Medications like Donepezil, Rivastigmine, and Galantamine are commonly prescribed to treat cognitive symptoms. They work by increasing levels of acetylcholine, a neurotransmitter involved in memory and learning, in the brain(Hardy & Higgins, 1992).

NMDA Receptor Antagonist: Memantine is another medication approved for Alzheimer's treatment. It works by regulating glutamate, another neurotransmitter involved in learning and memory.

Combination Therapy: In some cases, a combination of cholinesterase inhibitors and memantine may be prescribed to manage symptoms more effectively. It's important to note that these medications may not work for everyone, and their effects tend to be modest and temporary. They help improve cognitive and functional abilities and temporarily slow down the progression of symptoms in some individuals.

Non-Pharmacological Interventions

Cognitive Stimulation: Engaging in mentally stimulating activities, such as puzzles, games, and memory exercises, may help maintain cognitive function and delay cognitive decline. **Occupational Therapy:**

Occupational therapists can work with individuals to develop strategies to manage daily activities and improve independence.

Physical Exercise: Regular physical activity has been shown to have cognitive and overall health benefits for people with Alzheimer's. **Social Engagement:** Staying socially active and participating in social activities can help improve mood and cognitive function. **Caregiver Support:** Providing support and education to caregivers is essential to helping them cope with the challenges of caring for someone with Alzheimer's.

It's essential to work closely with healthcare professionals to tailor treatment plans to everyone's specific needs and stage of the disease. As Alzheimer's disease progresses, additional support services, such as adult day programs, respite care, and memory care facilities, may be required. It's worth noting that ongoing research explores new potential treatments for Alzheimer's disease, and advancements may have occurred beyond my last update. Clinical trials and research studies are essential to finding more effective treatments and a cure for this devastating disease. If you or a loved one is affected by Alzheimer's, consider consulting with healthcare professionals and organizations specializing in dementia care for the most up-to-date information and treatment options.

2. EXOSOMES

Exosomes are small extracellular vesicles that play a crucial role in intercellular communication and the transfer of biological molecules between cells. They are a type of extracellular vesicle, which are tiny membrane-bound structures released by cells into their surrounding

environment. Exosomes have been extensively studied in cell biology, immunology, and cancer research (Alvarez-Erviti et al., 2011).

Key Characteristics and Functions of Exosomes

Size and Composition: Exosomes are typically small, ranging in size from about 30 to 150 nanometers in diameter. They are formed within the endosomal compartment of cells, and their composition includes lipids, proteins, and various types of nucleic acids, such as RNA and DNA (Rufino-Ramos et al., 2017).

Formation and Release: Exosomes are produced through a process known as endocytosis, during which the cell's plasma membrane invaginates to form an early endosome. This early endosome matures into a late endosome, and as it does, it accumulates intraluminal vesicles (ILVs). These ILVs are eventually released as exosomes when the late endosome fuses with the cell's plasma membrane.

Intercellular Communication: Exosomes act as carriers of bioactive molecules, including proteins, lipids, and genetic material. One cell releases them and takes them up from neighboring or distant recipient cells. Upon uptake, exosomes deliver their cargo, influencing the behavior and function of the recipient cells. This process allows for the transfer of information, regulatory signals, and other biological materials between cells (Rufino-Ramos et al., 2017).

Biological Functions: Exosomes have been implicated in various physiological and pathological processes, including immune response

modulation, tissue repair, cancer progression, and neurodegenerative diseases. Depending on their cargo and the context in which they are released, they can have beneficial and detrimental effects on recipient cells.

Diagnostic and Therapeutic Potential: Exosomes have attracted significant interest as potential biomarkers for various diseases due to their ability to carry specific molecular markers and bioactive molecules from their cell of origin. Additionally, exosomes hold promise as vehicles for targeted drug delivery and therapeutic interventions, as they can be engineered to deliver specific cargo to specific cell types (Saeedi et al., 2019).

Exosomes are fascinating entities that play essential roles in cell-to-cell communication and have significant implications for both health and disease. As research in this field continues, our understanding of exosomes and their potential applications in medicine and biology is likely to expand further.

3. EXOSOMES IN ALZHEIMER'S DISEASE

As of my last update in September 2021, research on the role of exosomes in Alzheimer's disease was an area of active investigation. However, it's important to note that scientific understanding can evolve. Exosomes are small extracellular vesicles released by various cells, including neurons, and they play a crucial role in intercellular communication (Malm et al., 2016).

Exosomes carry proteins, lipids, and nucleic acids, such as microRNAs and messenger RNAs, which can be transferred from one cell to another. In Alzheimer's disease, researchers have been interested in studying exosomes due to their potential involvement in the spread of pathological proteins, such as beta-amyloid and tau, between neurons. The hypothesis is that these toxic proteins can be packaged into exosomes and released from affected neurons, allowing them to be taken up by neighboring healthy neurons, contributing to the propagation of the disease within the brain.

Several studies have shown that exosomes derived from individuals with Alzheimer's disease contain elevated levels of pathological proteins like beta-amyloid and tau compared to those without the disease. Additionally, experiments conducted in animal models have suggested that exosomes can transfer these proteins between brain cells and contribute to the spread of pathology (Yang et al., 2018).

Understanding the role of exosomes in Alzheimer's disease could have implications for developing novel diagnostic and therapeutic approaches. For example, exosomes could serve as biomarkers for early disease detection or as vehicles for drug delivery to target specific brain regions affected by Alzheimer's pathology.

However, it's essential to emphasize that exosome research in Alzheimer's disease is still relatively new, and more investigations are needed to fully comprehend their precise functions and potential therapeutic applications. As research progresses, scientists hope to

understand exosomes' role in Alzheimer's and how they could be harnessed to develop more effective treatments for this devastating neurodegenerative condition.

3.1. Tau Protein and Exosome

The relationship between the tau protein and exosomes is an area of active research in the field of neurodegenerative diseases, particularly in the context of Alzheimer's disease and other tauopathies. Exosomes are small extracellular vesicles released by various cells, including neurons, into the extracellular space. These vesicles involve cell-to-cell communication and transport various molecules between cells, including proteins and genetic material (Xiao et al., 2017).

The potential role that exosomes could have in transmitting harmful proteins like tau across neurons is one of the remarkable elements of exosomes. According to the theory, abnormal proteins called tau that cause neurofibrillary tangles inside afflicted neurons in tauopathies may be bundled into exosomes and discharged. These exosomes can then be taken up by neighboring healthy neurons, leading to the propagation and spread of tau pathology in the brain (Xiao et al., 2017). Several studies have provided evidence supporting this idea. Exosomes derived from individuals with Alzheimer's disease and other tauopathies have been found to contain elevated levels of pathological tau compared to those without the disease. Furthermore, studies using animal models have demonstrated that exosomes released from neurons with aberrant tau can be ingested by healthy neurons, resulting in tau

aggregates in the recipient cells. While the exact mechanisms by which exosomes mediate the spread of tau pathology are still under investigation, they likely involve the transfer of pathological tau proteins and possibly other molecules, such as microRNAs or other proteins, between cells. Understanding the role of exosomes in the propagation of tau pathology could have important implications for developing therapeutic strategies targeting this process. It also highlights the importance of studying intercellular communication mechanisms in neurodegenerative diseases, as they may offer new insights into disease progression and potential avenues for intervention (Nam et al., 2020).

It's important to note that research in this area is ongoing, and our understanding of the complex interactions between tau, exosomes, and other factors involved in neurodegenerative diseases continues to evolve. Further investigations are needed to fully elucidate the molecular mechanisms and potential therapeutic applications of targeting exosomes in tauopathies. For early detection of diseases like Alzheimer's, researchers have been exploring the possibility of identifying specific biomolecules or pathological proteins, such as beta-amyloid or tau, in exosomes derived from body fluids like blood, cerebrospinal fluid (CSF), or even saliva. The idea is that the abnormal proteins associated with Alzheimer's disease, released by affected neurons, could be detected in exosomes, and serve as early indicators of the disease before clinical symptoms become apparent.

- Using Exosomes for Early Detection has Several Potential Advantages;

Non-invasiveness: Collecting body fluids like blood or saliva is less invasive than obtaining brain tissue or CSF, making it a more accessible method for screening and monitoring. **Early Detection:** Detecting disease-specific biomolecules in exosomes may allow for earlier diagnosis, enabling early intervention and treatment. **Disease Monitoring:** Monitoring changes in exosomal biomolecules over time may provide insights into disease progression and response to treatment. While the potential of using exosomes for early disease detection is promising, several challenges remain. Exosome isolation and analysis techniques need to be further refined to ensure accuracy and specificity.

Additionally, large-scale validation studies in diverse populations are required to establish exosome-based biomarkers' reliability and clinical utility for early detection of diseases like Alzheimer's. It's essential to keep in mind that scientific research is continually advancing, and new developments may have occurred since my last update. I recommend consulting the latest scientific literature and reputable sources to stay up-to-date with the most recent advancements in exosome-based early detection research for various diseases, including neurodegenerative disorders (Nam et al., 2020).

3.2. Feature of Exosome Base Alzheimer's Therapy

Exosome-based therapy for Alzheimer's disease is an area of active research, and while it is still in the experimental stage, it shows promising potential as a novel therapeutic approach. Exosomes, as small extracellular vesicles released by cells, have unique features that make them attractive for use in Alzheimer's therapy.

Key features of exosome-based Alzheimer's therapy:

Drug Delivery: Exosomes can be engineered to carry therapeutic molecules, such as drugs or nucleic acids (e.g., microRNAs or siRNAs). These molecules can target specific disease-related pathways, such as reducing the production of pathological proteins like beta-amyloid or tau or enhancing neuroprotective factors (Jiang et al., 2019).

Encapsulation of Cargo: Exosomes have a lipid bilayer membrane that can encapsulate various molecules securely, protecting them from degradation and enabling their delivery to specific target cells, including neurons in the brain. **Natural Biocompatibility:** Exosomes are derived from cells, and therefore, they are considered biocompatible and less likely to trigger adverse immune responses when administered to patients.

Crossing the Blood-Brain Barrier: One of the significant challenges in Alzheimer's therapy is delivering drugs or therapies to the brain effectively. Exosomes have shown the ability to cross the blood-brain

barrier, making them potentially useful vehicles for targeted drug delivery to the brain. **Modulating Neuroinflammation:** Exosomes can carry anti-inflammatory molecules that may help reduce neuroinflammation, a prominent feature of Alzheimer's disease that contributes to neurodegeneration (Xiao et al., 2017).

Promoting Neuronal Survival: Exosomes can transfer neuroprotective factors to neurons, enabling their survival and function in the presence of neurodegenerative insults.

Potential for Early Detection: Exosomes can carry disease-specific biomolecules, making them potential biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. Despite these promising features, exosome-based therapy for Alzheimer's disease is still in the early stages of research, and many challenges need to be addressed before it can be applied in clinical settings. Some challenges include optimizing exosome isolation and purification methods, developing efficient techniques for loading therapeutic cargo into exosomes, ensuring targeted delivery to specific brain regions, and establishing the safety and efficacy of these therapies through rigorous preclinical and clinical studies.

CONCLUSION

The development of exosome-based therapies for Alzheimer's disease holds excellent potential for providing a new and innovative approach to combating this devastating neurodegenerative disorder. However, it's essential to recognize that more research and validation are needed before exosome-based therapies become a standard part of Alzheimer's treatment.

REFERENCES

- Alvarez-Erviti, L., Seow, Y., Schapira, A. H., Gardiner, C., Sargent, I. L., Wood, M. J., & Cooper, J. M. (2011). Lysosomal dysfunction increases exosome-mediated alpha-synuclein release and transmission. *Neurobiology of disease*, 42(3), 360-367.
- Cacabelos, R., Cacabelos, P., Torrellas, C., Tellado, I., & Carril, J. C. (2014). Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: Novel therapeutic strategies for drug development. *Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development*, 323-556.
- Cai, Z. Y., Xiao, M., Quazi, S. H., & Ke, Z. Y. (2018). Exosomes: a novel therapeutic target for Alzheimer's disease? *Neural Regen Res*, 13(5), 930-935. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.232490>
- Farlow, M. R., Miller, M. L., & Pejovic, V. (2008). Treatment options in Alzheimer's disease: maximizing benefit, managing expectations. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 25(5), 408-422.
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y.-C., Quinlan, M., Wisniewski, H. M., & Binder, L. I. (1986). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(13), 4913-4917.
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y., Quinlan, M., Wisniewski, H., & Binder, L. (1987). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein?(tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 1(3), 202.
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185.
- Iqbal, K., Alonso, A. d. C., Chen, S., Chohan, M. O., El-Akkad, E., Gong, C.-X., Khatoon, S., Li, B., Liu, F., & Rahman, A. (2005). Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1739(2-3), 198-210.

- Iqbal, K., Liu, F., Gong, C.-X., & Grundke-Iqbal, I. (2010). Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Current Alzheimer Research*, 7(8), 656-664.
- Jiang, L., Dong, H., Cao, H., Ji, X., Luan, S., & Liu, J. (2019). Exosomes in pathogenesis, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 3329.
- Malm, T., Loppi, S., & Kanninen, K. M. (2016). Exosomes in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, 97, 193-199.
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Janelidze, S., Insel, P. S., Andreasson, U., Stomrud, E., Palmqvist, S., Baker, D., Hehir, C. A. T., & Jeromin, A. (2016). Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology*, 87(17), 1827-1835.
- Nam, E., Lee, Y.-B., Moon, C., & Chang, K.-A. (2020). Serum tau proteins as potential biomarkers for the assessment of Alzheimer's disease progression. *Int J Mol Sci*, 21(14), 5007.
- Piaceri, I., Nacmias, B., & Sorbi, S. (2013). Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Frontiers in Bioscience-Elite*, 5(1), 167-177.
- Rufino-Ramos, D., Albuquerque, P. R., Carmona, V., Perfeito, R., Nobre, R. J., & de Almeida, L. P. (2017). Extracellular vesicles: Novel promising delivery systems for therapy of brain diseases. *Journal of Controlled Release*, 262, 247-258.
- Saeedi, S., Israel, S., Nagy, C., & Turecki, G. (2019). The emerging role of exosomes in mental disorders. *Translational psychiatry*, 9(1), 122.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a006189.
- Xiao, T., Zhang, W., Jiao, B., Pan, C.-Z., Liu, X., & Shen, L. (2017). The role of exosomes in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Translational neurodegeneration*, 6, 1-6.
- Yang, T. T., Liu, C. G., Gao, S. C., Zhang, Y., & Wang, P. C. (2018). The serum exosome derived MicroRNA-135a, -193b, and -384 were potential

Alzheimer's disease biomarkers. *Biomedical and Environmental Sciences*, 31(2), 87-96.

CHAPTER 8

STORE-OPERATED CALCIUM ENTRY MECHANISM IN THE HEART AND ITS ROLE IN CARDIAC PATHOLOGIES

Assist. Prof. Dr. Yasin GÖKÇE¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8263870>

¹ Harran University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Sanliurfa, Türkiye. ygokce@harran.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-2811-0709

INTRODUCTION

The complex process that starts when cardiac muscle cells depolarize, successfully coordinating the contraction and relaxation mechanisms inside these cells, is known as excitation-contraction coupling in the heart. The crucial function that calcium ions (Ca^{2+}) perform in this process is at the center of it. Each cardiomyocyte's cell membrane, or sarcolemma, experiences depolarization with the initial occurrence of an action potential, causing a wave of depolarization. It follows that this wave causes the membrane's voltage-gated calcium channels (VGCC) to open. Upon the initiation of VGCC, a crucial event unfolds whereby calcium ions (Ca^{2+}) permeate into the "junction zone" established between the sarcolemma and the sarcoplasmic reticulum (SR). Within this region, depolarization transpires, leading to a substantial augmentation in the concentration of Ca^{2+} from 100 nM to 10 mM. This distinctive Ca^{2+} signal generated through the activation of VGCC is denoted as the Ca^{2+} sparklet. (S.-Q. Wang, Song, Lakatta, & Cheng, 2001). Ca^{2+} sparklet cannot provide a sufficient Ca^{2+} level for the contraction process on its own, but it activates the Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release (CICR) process and mediates the intracellular Ca^{2+} level to reach a sufficient level for contraction by allowing the firing of the ryanodine receptors (RyRs) found inside the SR stores. When a RyR cluster is activated, Ca^{2+} from the SR is mobilized, resulting in the generation of " Ca^{2+} sparks," a key Ca^{2+} release signal (Cheng & Lederer, 2008). Ca^{2+} ions diffuse from SR Ca^{2+} stores and trigger contraction mechanisms, enhancing cell shortening and blood pumping force. Thousands of Ca^{2+} spark sites are simultaneously engaged by

their unique Ca^{2+} spark triggers during a single action potential (AP) (Cheng & Lederer, 2008). Ca^{2+} ion oscillations and consequent temporal and spatial accumulation contribute to the Ca^{2+} concentration growing globally from 500 nM to approximately 1 M. Troponin C (TnC), a calcium-binding component of contractile filaments, is sensitive to Ca^{2+} levels above this range, allowing for AP-mediated Ca^{2+} transient responses and contraction coupling. Ca^{2+} transients are abruptly terminated at the conclusion of an AP by the excretion of Ca^{2+} in the SR through SERCA (SR Ca^{2+} pump) and through the exterior of the cytoplasm by the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (NCX). The cells then swiftly return to the diastolic resting state, ready for the next contraction (Bers, 2002).

Store-Operated Ca^{2+} Channels (SOCC) in the Heart

The birth, growth, function, and eventual demise of organisms, tissues, and cells depend on calcium, a versatile signal ion. Cells regulate $[\text{Ca}^{2+}]_i$ concentration through a number of transporters and channels. One of the most crucial Ca^{2+} channels present in almost all metazoan cells is the store-operated Ca^{2+} channel. Due to the fact that it becomes active for a decline in Ca^{2+} levels in the interior of the ER, it differs from all other Ca^{2+} channels. Although they were initially found in non-excitable cells, it has subsequently been demonstrated that they are present in nearly all excitable cells, notably brain cells, cells of the skeleton, and cardiomyocytes (Parekh & Putney, 2005). Ca^{2+} influx was first defined as "capacitive calcium inflow" (CCE) by Jim Putney 25 years ago as the consequence of a drop in ER Ca^{2+} concentration

(Putney, James, 2011). They discovered that the muscarinic receptors' emptying of ER stores is what causes Ca^{2+} entrance. Store-operated Ca^{2+} entry depends on the existence or interface of the proteins STIM1 (stromal interaction molecule 1) and Orai1 (a low conductance plasma/sarcolemmal Ca^{2+} channel). A protein called STIM1 is sensitive to the quantity of Ca^{2+} in the ER/SR. Ca^{2+} release from the stores triggers STIM1 aggregation and mobilization to ER areas near the plasma membrane. Ca^{2+} entrance in these locations is induced by the physical contact of STIM proteins with Orai1 proteins, which are Ca^{2+} selective channels. This SOC current via STIM1 and Orai1 is denoted as I_{CRAC} current. STIM1 is a single-domain luminal Ca^{2+} sensitive protein that covers the endoplasmic/sarcoplasmic reticulum membrane. When the Ca^{2+} levels decline in the lumen (when the $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER/SR}}$ value is less than 300 μM), STIM1 proteins form clusters and travel to the ER/SR - PM joint regions, allowing physical contact to activate the Orai1 channel and initiate SOCE current (I_{SOCE}) (Luo et al., 2012; Prakriya et al., 2006; Wu, Buchanan, Luik, & Lewis, 2006). The process of I_{CRAC} currents ending with the filling of SR stores is known as Ca^{2+} -dependent gradual deactivation and is caused by the rise in intracellular Ca^{2+} levels. The STIM sense protein returns to its resting state after binding to the SR luminal Ca^{2+} , inactivating the channel.

Numerous investigations have demonstrated that neonatal and adult rat cardiomyocytes express the sense protein STIM (STIM1, STIM1L, STIM2) and all isoforms of the Orai channel family (Orai1, Orai2, Orai3) (Collins et al., 2014; Correll et al., 2015; Horton, Buckley,

Alvarez, Schorlemmer, & Stokes, 2014; Sabourin, Bartoli, Antigny, Gomez, & Benitah, 2016). Studies using siRNA to silence the STIM1 protein in rat neonatal cardiomyocytes have revealed a decrease in the frequency of spontaneous Ca^{2+} transitions, which control cytosolic and SR Ca^{2+} functioning and lower diastolic Ca^{2+} levels and SR Ca^{2+} content (Voelkers et al., 2010). In contrast to Orai2 and Orai3, much research has been done on the importance of Orai1 in the cardiac muscle. Numerous studies indicate that Orai1 engages actively in SOCE or is essential for the formation of diseases such as arrhythmias, cardiac fibrosis, and cardiac hypertrophy (Ruhle & Trebak, 2013).

In non-stimulating cells, including immune cells and endothelial cells, SOCE is known as the primary Ca^{2+} entry pathway. Later, it was found that excitable cells like cardiac myocytes, skeletal muscle cells, and neurons also included this Ca^{2+} entrance. So far, it has been established that SOCE is a Ca^{2+} signaling route that regulates a range of biological processes in different tissue and organ systems. As a result, SOCC dysfunctions may lead to a number of illnesses, such as immunological deficiencies, vascular disorders, cancer, acute pancreatitis, and myopathy (Tian, Du, Zhou, & Li, 2016).

The SOCE mechanism, a crucial Ca^{2+} signaling channel for both excitable and non-excitable cells, will be explored in this section in relation to its functions in cardiac diseases.

SOCE and Cardiac Hypertrophy

If the increased stress on the heart cell wall is not suppressed by an adaptive mechanism, cardiac failure will follow from this process. The fetal gene program is activated by cells in response to the severe pressure increase that results from increasing wall stress. Numerous recent investigations have demonstrated a link between fetal gene activation during an excessive pressure increase and detrimental Ca^{2+} entry via STIM1 and Orai (Hulot et al., 2011; Parks, Alam, Sullivan, & Mancarella, 2016; Troupes et al., 2017; Zhu-Mauldin, Marsh, Zou, Marchase, & Chatham, 2012). All of these investigations appear to have one thing in common: STIM sensing proteins have an impact on the signal transduction pathways linked to heart development. It is widely acknowledged that the STIM-Orai pathway is activated by hypertrophic agonists like high pressure, excessive catecholamine, and the TGF- β signal. The calmodulin-dependent kinase CamK and the Ca^{2+} -calmodulin-regulated serine-threonine phosphatase (calcineurin) can change the activation status of the pathways by inhibiting the STIM1 protein (Luo et al., 2012). The nuclear factor-activated T-cell (NFAT) family of transcription factors can change the expression patterns of genes linked to heart development and hypertrophy. According to a study by Rosenberg et al., the pressure overload model made in STIM1 KO mice had significantly worse fractional shortening values at the end of 8 weeks compared to the control group (Rosenberg, Zhang, Bryson, & Wang, 2021). Another study revealed that calcineurin and CamK activity decreased in response to pressure overload when STIM1 was

reduced using a cardiotropic adeno-associated virus (Hulot et al., 2011). Numerous studies have also demonstrated how Orai channels influence hypertrophic responses. Angiotensin-induced cardiac stress was significantly harsher in Orai KO mice, according to research by Londono et al. (Segin et al., 2020). A different study, however, demonstrated that inhibiting the Orai channel prevents cardiac hypertrophy after pressure overload and maintains left ventricular (LV) function (Bartoli et al., 2020). Further research is required to clarify such disparities, as is clear from these two contrasting outcomes.

Diabetic Cardiomyopathy and SOCE

Diabetes mellitus (DM) causes diabetic cardiomyopathy (DC), a pathophysiological disease that can result in heart failure (HF). Studies have demonstrated that SOCE is crucial in the control of hypertrophic signaling pathways (Voelkers et al., 2010). Pathological cardiac hypertrophy is a result of both the overexpression of STIM1 and STIM1L variations (Luo et al., 2012). However, studies on the relationship between diabetes-induced cardiac hypertrophy and SOCE are very few. In our own work, in the STZ-induced diabetes model and in another study, in the short-term hyperglycemia model, we demonstrated that in both conditions, hyperglycemia causes suppression of SOCE (Gökçe, Erkan, Savaş, Rahman, & Yaraş, 2022; Pang, Hunton, Bounelis, & Marchase, 2002). Even if the corresponding proteins are expressed more, the breakdown in communication amongst SOCE players is the most likely culprit. Wang et al., however, demonstrated that the STZ-induced diabetic heart exhibits excessive SOCE activation

as a result of elevated expression of the Orai and STIM proteins (J. Wang et al., 2017). This increase is thought to lead to Ca^{2+} overloading and disturbances in Ca^{2+} control. Impaired SOCE Ca^{2+} regulation in both situations raises the possibility that it could be a crucial target in diabetic cardiomyopathy. However, more research is required to fully understand these disparate findings.

SOCE and Cardiac Arrhythmias

Recent research has demonstrated the existence of SOCE players outside of the ventricle in atrial cells, which may have an impact on the transmission of internal impulses (Zhang, Bryson, Luo, Sun, & Rosenberg, 2020). By silencing STIM proteins from atrial cells, it has been shown that electrical impulse propagation is slowed down. When these KO atrial cells are subjected to rapid pacing, atrial fibrillation has been seen to develop. These findings demonstrate the significance of the SOCE mechanism as a regulator of the action potential, Ca^{2+} signal, and membrane potential change. In a different study, it was discovered that catecholaminergic ventricular tachycardia (CPVT) ventricular myocytes experience local, transient Ca^{2+} entry events that are both more frequent and more pronounced than those in the control group (Bonilla et al., 2019). It has also been demonstrated that these Ca^{2+} transients and associated players are intensely localized, particularly in intercalated discs (IDs), which is a very different discovery. As a result, SOCE in IDs in cardiac cells can be thought to play a significant role in SOCE-mediated signaling, arrhythmogenesis, and intracellular electrical and mechanical coupling in both illness and health.

Hypertension and SOCE

Many cardiovascular illnesses, including heart attacks and strokes, have hypertension as a major contributing factor. Verapamil, nifedipine, and diltiazem are examples of VOCC blockers that are effective for decreasing blood pressure, but it has occasionally been noted that these medications may not always have the desired effect on hypertension. Even worse, VOCC blockers used to treat hypertension occasionally make the patient's condition worse and result in heart failure. One essential element that regulates vascular contraction is the calcium ion. Ca^{2+} influx via SOCE has a significant role in raising the intracellular Ca^{2+} level in vascular smooth muscle cells (VSMC), even though VOCCs and SR Ca^{2+} channels play a vital function in the excitation-contraction coupling of the heart and Ca^{2+} control is maintained by these channels (Guibert, Ducret, & Savineau, 2008; Leung, Yung, Yao, Laher, & Huang, 2008). For these reasons, switching from VOCC blockers to SOCE inhibitors, which play a significant role in the regulation of intracellular Ca^{2+} , may have significant positive effects on both the regular contraction of the heart muscle and the potential development of cardiac diseases.

Multi-receptor blockers, on the other hand, are used to treat hypertension because they take into account the impact that various vasoactive substances have on hypertension (Kohan, Rossi, Inscho, & Pollock, 2011). Pharmaceutical studies with SKF-96465 and gadolinium (Gd^{3+}) revealed that Ang-II-induced blood pressure decrease and Ca^{2+} ion release are both positively influenced by SOCE

inhibition (Xu, Elimban, & Dhalla, 2015). Tyrosine kinase inhibitors that regulate blood pressure were also found to lower SOC activity (Zuo et al., 2011). Investigating SOC inhibitors' effects on hypertension is crucial, for this reason.

Pharmacological Properties of SOC channels

To cure various inflammatory illnesses besides cardiac ailments, the discovery of rai blockers is crucial (Jairaman & Prakriya, 2013). Heavy metals, antibodies, aptamers, and the pyrazole derivative are four major kinds of SOC inhibitors. Chemicals such as lanthanides and pyrazoles were employed in research to find SOCE antagonists for cardiomyocytes (Hulot et al., 2011). The earliest Orai inhibitors are lanthanides, however these agents are not very selective because they play a major role on blocking TRPC and VOCC's (Trebak, St. J. Bird, McKay, & Putney, 2002). Bis (triflourmethyl) pyrozoles were found due to their ability to stop NFAT nuclear translocation following T-cell activation, despite the possibility that monoclonal antibodies against SOC channels may represent an intriguing treatment option (Ohga et al., 2008; Zitt et al., 2004). Ca^{2+} entry (SOCE), which happens through Orai channels and can be stopped by SOC channel inhibitors, has been demonstrated in some trials to have a major impact on the action potential (Sabourin et al., 2016; Touchberry et al., 2011). The different behaviors of SOCE blockers should be one of the most crucial factors taken into account in the experiments that will be conducted to conclusively show that the SOCE route plays a part in the action potential process. In order to inhibit SOC currents, BTP-2 should first

be delivered extracellularly. This indicates that the relevant agent does not affect the aggregation of STIM proteins due to the decrease in the amount of Ca^{2+} in the stores or interactions between SOCE players, STIM and Orai proteins (Jairaman & Prakriya, 2013; Shim, Tirado-Lee, & Prakriya, 2015). Second, BTP-2's specificity for SOCE is poor since it may stimulate TRPM4 channels (Simard, Hof, Keddache, Launay, & Guinamard, 2013). There, Ca^{2+} induced non-selective currents provided by TRPM4 channels may stimulate the cell membrane and so restrict Ca^{2+} influx. Because TRPM4 channels are also abundantly expressed in heart muscle cells and have been associated in a number of common cardiac abnormalities, including hypertrophy of the ventricular walls and conduction disorders (Hof et al., 2017), the process underlying the function of BTP-2 in cardiovascular physiology requires additional investigation (Wegierski & Kuznicki, 2018). 2-Aminoethyldiphenyl borate (2-ABP) is yet another pharmaceutical that suppresses SOCE in cardiomyocytes exhibiting considerable potency (Peppiatt et al., 2003; P. Wang et al., 2012). The ability of 2-ABP to open Orai3 channels without the involvement of STIM1 or store depletion is an intriguing feature. Only found in mammals, orai3 channels have been linked to cardiac hypertrophy by a number of research teams based on their expression profile [86, 118]. Acute pancreatitis and covid19 pneumonia are two conditions that are currently being treated with drugs that block Orai currents. It is unknown if these medications can change how heart failure and arrhythmias develop.

CONCLUSION

In addition to the fundamental proteins (RyR, SERCA, SR, PLB, VGCC, etc.) that regulate intracellular Ca^{2+} in cardiomyocytes, it is believed that SOC channel proteins are crucial. Functional issues with SOC channel components may be one of the reasons why intracellular Ca^{2+} homeostasis is impaired in pathological conditions. Nevertheless, relatively moderate therapeutic success has been achieved in treating defective Ca^{2+} handling in diseased and failing cardiomyocytes (McCauley & Wehrens, 2011). Given the lack of novel therapies for heart failure, it is important to further investigate how this pathway influences cardiac mechanics. The formation of SOCE activity in the cardiomyopathy and its rise during stressful circumstances are intriguing developments in the area. SOC channel activity through STIM and Orai proteins might offer potential assignments, particularly in clinical circumstances including, cardiomyopathy, failures, and sinoatrial node functionality.

REFERENCES

- Bartoli, F., Bailey, M. A., Rode, B., Mateo, P., Antigny, F., Bedouet, K., ... Sabourin, J. (2020). Orail Channel Inhibition Preserves Left Ventricular Systolic Function and Normal Ca²⁺ Handling After Pressure Overload. *Circulation*, *141*(3), 199–216.
- Bers, D. M. (2002). Cardiac excitation–contraction coupling. *Nature*, *415*(6868), 198–205.
- Bonilla, I. M., Belevych, A. E., Baine, S., Stepanov, A., Mezache, L., Bodnar, T., ... Gyorke, S. (2019). Enhancement of Cardiac Store Operated Calcium Entry (SOCE) within Novel Intercalated Disk Microdomains in Arrhythmic Disease. *Scientific Reports*, *9*(1), 10179.
- Cheng, H., & Lederer, W. J. (2008). Calcium Sparks. *Physiological Reviews*, *88*(4), 1491–1545.
- Collins, H. E., He, L., Zou, L., Qu, J., Zhou, L., Litovsky, S. H., ... Chatham, J. C. (2014). Stromal interaction molecule 1 is essential for normal cardiac homeostasis through modulation of ER and mitochondrial function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *306*(8), H1231–H1239.
- Correll, R. N., Goonasekera, S. A., van Berlo, J. H., Burr, A. R., Accornero, F., Zhang, H., ... Molkenin, J. D. (2015). STIM1 elevation in the heart results in aberrant Ca²⁺ handling and cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *87*, 38–47.
- Gökçe, Y., Erkan, O., Savaş, K., Rahman, T., & Yaraş, N. (2022). Pharmacological blockade of angiotensin II receptor restores diabetes-associated reduction of store operated Ca²⁺ entry in adult cardiomyocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *610*, 56–60.
- Guibert, C., Ducret, T., & Savineau, J.-P. (2008). Voltage-independent calcium influx in smooth muscle. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, *98*(1), 10–23.
- Hof, T., Liu, H., Sallé, L., Schott, J.-J., Ducreux, C., Millat, G., ... Bouvagnet, P.

- (2017). TRPM4 non-selective cation channel variants in long QT syndrome. *BMC Medical Genetics*, 18(1), 31.
- Horton, J. S., Buckley, C. L., Alvarez, E. M., Schorlemmer, A., & Stokes, A. J. (2014). The calcium release-activated calcium channel Orail represents a crucial component in hypertrophic compensation and the development of dilated cardiomyopathy. *Channels*, 8(1), 35–43.
- Hulot, J.-S., Fauconnier, J., Ramanujam, D., Chaanine, A., Aubart, F., Sassi, Y., ... Engelhardt, S. (2011). Critical Role for Stromal Interaction Molecule 1 in Cardiac Hypertrophy. *Circulation*, 124(7), 796–805.
- Jairaman, A., & Prakriya, M. (2013). Molecular pharmacology of store-operated CRAC channels. *Channels*, 7(5), 402–414.
- Kohan, D. E., Rossi, N. F., Inscho, E. W., & Pollock, D. M. (2011). Regulation of Blood Pressure and Salt Homeostasis by Endothelin. *Physiological Reviews*, 91(1), 1–77.
- Leung, F. P., Yung, L. M., Yao, X., Laher, I., & Huang, Y. (2008). Store-operated calcium entry in vascular smooth muscle. *British Journal of Pharmacology*, 153(5), 846–857.
- Luo, X., Hojayevev, B., Jiang, N., Wang, Z. V., Tandan, S., Rakalin, A., ... Hill, J. A. (2012). STIM1-dependent store-operated Ca²⁺ entry is required for pathological cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 52(1), 136–147.
- McCauley, M. D., & Wehrens, X. H. T. (2011). Targeting ryanodine receptors for anti-arrhythmic therapy. *Acta Pharmacologica Sinica*, 32(6), 749–757.
- Ohga, K., Takezawa, R., Yoshino, T., Yamada, T., Shimizu, Y., & Ishikawa, J. (2008). The suppressive effects of YM-58483/BTP-2, a store-operated Ca²⁺ entry blocker, on inflammatory mediator release in vitro and airway responses in vivo. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 21(2), 360–369.
- Pang, Y., Hunton, D. L., Bounelis, P., & Marchase, R. B. (2002). Hyperglycemia Inhibits Capacitative Calcium Entry and Hypertrophy in Neonatal Cardiomyocytes. *Diabetes*, 51(12), 3461–3467.
- Parekh, A. B., & Putney, J. W. (2005). Store-Operated Calcium Channels.

- Physiological Reviews*, 85(2), 757–810.
- Parks, C., Alam, M. A., Sullivan, R., & Mancarella, S. (2016). STIM1-dependent Ca²⁺ microdomains are required for myofilament remodeling and signaling in the heart. *Scientific Reports*, 6(1), 25372.
- Peppiatt, C. M., Collins, T. J., Mackenzie, L., Conway, S. J., Holmes, A. B., Bootman, M. D., ... Roderick, H. L. (2003). 2-Aminoethoxydiphenyl borate (2-APB) antagonises inositol 1,4,5-trisphosphate-induced calcium release, inhibits calcium pumps and has a use-dependent and slowly reversible action on store-operated calcium entry channels. *Cell Calcium*, 34(1), 97–108.
- Prakriya, M., Feske, S., Gwack, Y., Srikanth, S., Rao, A., & Hogan, P. G. (2006). Orai1 is an essential pore subunit of the CRAC channel. *Nature*, 443(7108), 230–233.
- Putney, James, W. (2011). Origins of the concept of store-operated calcium entry. *Frontiers in Bioscience*, S3(1), 980. <https://doi.org/10.2741/202>
- Rosenberg, P., Zhang, H., Bryson, V. G., & Wang, C. (2021). SOCE in the cardiomyocyte: the secret is in the chambers. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 473(3), 417–434.
- Ruhle, B., & Trebak, M. (2013). Emerging Roles for Native Orai Ca²⁺ Channels in Cardiovascular Disease. In *Current Topics in Membranes* (Vol. 71, pp. 209–235).
- Sabourin, J., Bartoli, F., Antigny, F., Gomez, A. M., & Benitah, J.-P. (2016). Transient Receptor Potential Canonical (TRPC)/Orai1-dependent Store-operated Ca²⁺ Channels. *Journal of Biological Chemistry*, 291(25), 13394–13409.
- Segin, S., Berlin, M., Richter, C., Medert, R., Flockerzi, V., Worley, P., ... Camacho Londoño, J. E. (2020). Cardiomyocyte-Specific Deletion of Orai1 Reveals Its Protective Role in Angiotensin-II-Induced Pathological Cardiac Remodeling. *Cells*, 9(5), 1092.
- Shim, A. H.-R., Tirado-Lee, L., & Prakriya, M. (2015). Structural and Functional Mechanisms of CRAC Channel Regulation. *Journal of Molecular Biology*, 427(1), 77–93.
- Simard, C., Hof, T., Keddache, Z., Launay, P., & Guinamard, R. (2013). The TRPM4

- non-selective cation channel contributes to the mammalian atrial action potential. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 59, 11–19.
- Tian, C., Du, L., Zhou, Y., & Li, M. (2016). Store-operated CRAC channel inhibitors: opportunities and challenges. *Future Medicinal Chemistry*, 8(7), 817–832.
- Touchberry, C. D., Elmore, C. J., Nguyen, T. M., Andresen, J. J., Zhao, X., Orange, M., ... Wacker, M. J. (2011). Store-operated calcium entry is present in HL-1 cardiomyocytes and contributes to resting calcium. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 416(1–2), 45–50.
- Trebak, M., St. J. Bird, G., McKay, R. R., & Putney, J. W. (2002). Comparison of Human TRPC3 Channels in Receptor-activated and Store-operated Modes. *Journal of Biological Chemistry*, 277(24), 21617–21623.
- Troupes, C. D., Wallner, M., Borghetti, G., Zhang, C., Mohsin, S., von Lewinski, D., ... Houser, S. (2017). Role of STIM1 (Stromal Interaction Molecule 1) in Hypertrophy-Related Contractile Dysfunction. *Circulation Research*, 121(2), 125–136.
- Voelkers, M., Salz, M., Herzog, N., Frank, D., Dolatabadi, N., Frey, N., ... Most, P. (2010). Orail and Stim1 regulate normal and hypertrophic growth in cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 48(6), 1329–1334.
- Wang, J., Fu, J., Li, J., Wang, Y., Tang, L., Bai, S., ... Tang, S. (2017). Enhanced store-operated Ca²⁺ entry in high glucose-cultured neonatal and adult diabetic rat cardiomyocytes. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 10(2), 877–889.
- Wang, P., Umeda, P. K., Sharifov, O. F., Halloran, B. A., Tabengwa, E., Grenett, H. E., ... Wolkowicz, P. E. (2012). Evidence that 2-aminoethoxydiphenyl borate provokes fibrillation in perfused rat hearts via voltage-independent calcium channels. *European Journal of Pharmacology*, 681(1–3), 60–67.
- Wang, S.-Q., Song, L.-S., Lakatta, E. G., & Cheng, H. (2001). Ca²⁺ signalling between single L-type Ca²⁺ channels and ryanodine receptors in heart cells. *Nature*, 410(6828), 592–596.
- Wegierski, T., & Kuznicki, J. (2018). Neuronal calcium signaling via store-operated

- channels in health and disease. *Cell Calcium*, 74(July), 102–111.
- Wu, M. M., Buchanan, J., Luik, R. M., & Lewis, R. S. (2006). Ca²⁺ store depletion causes STIM1 to accumulate in ER regions closely associated with the plasma membrane. *Journal of Cell Biology*, 174(6), 803–813.
- Xu, Y., Elimban, V., & Dhalla, N. S. (2015). Reduction of blood pressure by store-operated calcium channel blockers. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19(12), 2763–2770.
- Zhang, H., Bryson, V., Luo, N., Sun, A. Y., & Rosenberg, P. (2020). STIM1-Ca²⁺ signaling in coronary sinus cardiomyocytes contributes to interatrial conduction. *Cell Calcium*, 87, 102163.
- Zhu-Mauldin, X., Marsh, S. A., Zou, L., Marchase, R. B., & Chatham, J. C. (2012). Modification of STIM1 by O-linked N-Acetylglucosamine (O-GlcNAc) Attenuates Store-operated Calcium Entry in Neonatal Cardiomyocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 287(46), 39094–39106.
- Zitt, C., Strauss, B., Schwarz, E. C., Spaeth, N., Rast, G., Hatzelmann, A., & Hoth, M. (2004). Potent Inhibition of Ca²⁺ Release-activated Ca²⁺ Channels and T-lymphocyte Activation by the Pyrazole Derivative BTP2. *Journal of Biological Chemistry*, 279(13), 12427–12437.
- Zuo, W.-L., Du, J.-Y., Huang, J.-H., Li, S., Zhang, G., Chen, S.-L., ... Zhou, W.-L. (2011). Tyrosine phosphorylation modulates store-operated calcium entry in cultured rat epididymal basal cells. *Journal of Cellular Physiology*, 226(4), 1069–1073.

CHAPTER 9

THE IMPORTANCE OF THE GABAERGIC SIGNAL IN DEPRESSION AND HUMAN INTESTINE MICROBIOME

Assist. Prof. Dr. Yeşim YENİ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8263895>

¹ Malatya Turgut Ozal University, Medical Faculty, Medical Pharmacology, Department, Malatya, Turkey. E-mail: yesim.yeni@ozal.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-6719-7077

INTRODUCTION

Depression is an important health problem for which pharmacological therapies are not equally efficient for individuals, families, and society. This disease is the top-line reason for invalidity globally, affecting more than 260 million human beings (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators., 2018). Antidepressants are the most commonly prescribed drugs for depression which is characterized by episodes of low mood and/or anhedonia. Since episodes of depression are recurrent, many people also experience them in adolescence and have a lifelong chronic course (Zalar, Haslberger & Peterlin, 2018). Recently, genetic and environmental factors, as well as the immune system and intestine microbiome, have been recognized as the main factors in depression (Beurel et al.,2020; Bastiaanssen et al., 2020).

The intestine microbiota primarily uses histamine, γ -aminobutyric acid (GABA), dopamine (DA), 5-hydroxytryptamine (5-HT; serotonin), and norepinephrine (NE) to connect with the central nervous system (CNS) (Strandwitz, 2018). The signals produced here are carried to the cerebrum by the afferent vagus nerve fibers. The cerebrum sends signals to enterochromaffin-enteroendocrine cells in the intestinal wall and to the mucosal immune system by efferent vagus nerve fibers. Thus keeping the intestine microbiome in a balanced state (Baj et al., 2019). If unstable, major gastrointestinal disorders may develop, characterized by an increase in enterotoxin levels (Brown, 2019). In vigorous incidents, high toxin levels can change the blood-brain barrier and

intestinal functioning, leading to neurodegeneration (Sharon et al., 2016; Willyard, 2021). Imbalance in the brain- intestine -microbiota axis has a significant role in the pathogenesis of depression. An altered intestine composition affects host health (Bhatt et al., 2023).

Neurotransmitters are separated into four primary categories neurohormones released from the hypothalamus, excitatory neurotransmitters, inhibitory neurotransmitters, and neuromodulators. The neurotransmitter GABA is the main inhibitory neurotransmitter of the CNS (Yang et al., 2021). This neurotransmitter is found in elevated concentrations in many areas of the brain. However, it is an amino acid found naturally in microorganisms, plants and animals (Rashmi et al., 2018). Disturbances in the signaling and transmission of GABA have caused many neurological and psychiatric diseases, including anxiety and depression (Cryan & Kaupmann, 2005). In addition, there are many studies proving that GABA is involved in gastrointestinal function by mediating the enteric nervous system. Its role in the enteric nervous system is to be involved in neuronal excitability, particularly in the GABA-GABAA receptor system. Current studies also reveal the complexity of the microbiota in modulating GABAergic signaling in the CNS (Seifi et al., 2014).

1. GABAergic Signal in the CNS

It is the primary neurotransmitter responsible for reducing neuronal excitability (Rashmi et al., 2018). GABA is critical in regulating the synchronization of neuronal signaling, thereby regulating factors like memory, circadian rhythms, states, neural development, cognition, and

emotion (Jewett & Sharma, 2022). Accordingly, dysfunction in signaling has been shown to be a causal factor in many psychiatric and neurological conditions (Kondziella, 2017).

GABA synthesis is initiated by the breakdown of glutamine, produced by astrocytes in the cytoplasm of presynaptic GABAergic neurons, to glutamate by glutaminase (Strużyńska & Sulkowski, 2004). Glutamate then undergoes α -decarboxylation via glutamic acid decarboxylase. GABA, which is after that transmission to the synaptic vesicles by the vesicular GABA carrier, is released into the synaptic slit upon membrane depolarization (Jewett & Sharma, 2022). The released GABA binds to the GABAA or GABAB receptors located on the post-synaptic neuron. GABAA is the ionotropic receptor that mediates fast inhibitory signals while GABAB is a metabotropic G protein-binding receptor that produces late and long-lasting inhibitory signals (Govindpani et al., 2017; Sherwin et al., 2016). Alternatively, GABA is carried to the synaptic vesicles and transmission backward to the presynaptic neuron, or to neighboring astrocytes, where it is metabolized by mitochondrial GABA transaminase to succinate semialdehyde and subsequently transformed again to glutamine for neuronal uptake (Jewett & Sharma, 2022).

2. GABAergic Signal in the Intestine Microbiome

The bidirectional network between the brain and the intestine microbiome includes the vagus nerve as the communication interface and the endocrine, immune, and neurotransmitter systems (Bonaz, Bazin & Pellissier, 2018). In the intestine microbiome, many microbes

are commensal and support welfare in ways that can be taken to heal host physiology. Some of these intestine microbes modulate serotonergic, glutaminergic, and GABAergic receptors in the brain as well as regulate depression and anxiety-like behaviors (Yong et al., 2020; Bonaz & Bazin, 2018).

The vagus nerve is one of the main paths for CNS reach between the intestine microbiome and the brain. This nerve connects the gastrointestinal tract, innervation of the heart and lungs, and the CNS to the body (Browning, Verheijden & Boeckxstaens, 2017). When the vagus nerve senses metabolites and neuroactive composites secreted by the microbiota, it starts neural activation in the core of the solitary pathway of the CNS. This sensory intestine information is then integrated into common projections of the hypothalamus, such as the amygdala and paraventricular nucleus (Bonaz, Bazin & Pellissier, 2017). This knowledge is after that used to create an adaptive reply like activation of GABAergic signaling to inhibit corticotropin-releasing factor-manufacturing neurons (Bonaz, Bazin & Pellissier, 2018).

In works on sentimental behavior arrangement, the effects on intestinal microbiota of the destruction of many bacterial classes by antibacterial therapy decreased depression and anxiety associated with changes in GABA (El-Ansary et al., 2018). Moreover, studies with probiotics (*Bifidobacteria* and *Lactobacilli*) have shown that via the vagus nerve, some intestinal microbiota modulates GABA receptor expression in mice, increasing the CNS level of GABA, synthesizing GABA and activating GABA, signaling pathways through vagal afferents (Yunes

et al., 2016; Strandwitz et al., 2019). GABA manufactured in the intestine can pass the intestine barrier with the proton-linked amino acid carrier, thus letting microbial GABA interact with GABA receptors and carriers common on vagus afferents, as well as core projections of the common solitary system, such as the paraventricular of the hypothalamus, to effectively reduce hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity (Yong et al., 2020; Nielsen, Carstensen & Brodin, 2012).

3. The Relationship of GABA with Depression and the Intestine Microbiome

A bidirectional communication system between the intestine microbiota and the CNS of animals, including humans, connecting the gastrointestinal tract to the CNS via plural paths containing endocrine, immune, and neural cells has received great attention from scientists (Cryan & Dinan, 2012). This system lets the CNS arrange gastrointestinal functions, including secretion and motility, and report sensations like pain, disturbance, or hunger to the CNS (Julio-Pieper et al., 2013). But novel complex cognitive, sentimental, and behavioral functions are starting to be explored, and bacteria may play a role in this script (Cani & Knauf, 2016). It is well known that bacteria have functions such as metal binding and improving human health (Schertzer, Boulette & Whiteley., 2009).

The interplay between the CNS and the gastrointestinal system is maintained by the enteric nervous tract (second brain), with its high number of neurons, complications, and resemblance of signaling

molecules to the brain (Cryan & Dinan, 2012). This system interfaces with intestine-related lymphoid tissue and thousands of entero-endocrine cells. Moreover, its gastrointestinal system is straight-innervated through the CNS via vagal and spinal afferents (Mayer, 2011).

Known for its major neurotransmitter role in the CNS, GABA is common in nature and has many functions, including herb signaling and communication among bacteria (Dagorn et al., 2013). Marine microorganisms, *E. coli* and *Pseudomonas* can synthesize GABA (Mazzoli & Pessione, 2016). Strains of *Streptococcus*, *Lactobacillus* and *Lactococcus* genera and *Bifidobacterium* strains, which are considered safe or health-promoting, have been informed to biosynthesize GABA (Li & Cao, 2010; Mazzoli et al., 2010; Lyte, 2011). It has been reported that four *Bifidobacterium* strains and one *Lactobacillus* strain isolated from human intestines can manufacture GABA (Barrett et al., 2012). As a probiotic, there are studies reporting that *Lactobacillus rhamnosus* produces antibacterial compounds, regulates intestinal flora, exerts anti-depressant effects, functions in neurotransmitter modulation, and produces GABA (Shi et al., 2020; Ansari et al., 2019).

Changes in intestine microbiota composition and the relative abundance of specific taxa have been related to depressive disorders (Valles-Colomer et al., 2019; Yang et al., 2020). It has also been suggested that the microbiota-intestine-brain axis may use inflammatory mechanisms to mediate the progression of depressive behavior. Clinical studies have

demonstrated net distinctions in the intestinal microbiota signal in patients with depression as per healthy participants (Bastiaanssen et al., 2020; Nikolova et al., 2021). Especially, patients with depression were primarily characterized by decreased abundance of the *Eubacterium* and *Blautia* genera and increased abundance of the *Bacteroides* genus. (Yang et al., 2020). In a major population-based study appraising the neuroactive potential of intestine microbes in patients with depression, distinct bacteria, including *Klebsiella* and *Acinetobacter baumannii* spp., *Ralstonia* and *Burkholderia Oklahomans* spp., are associated with the arrangement of intestine-brain-associated metabolic paths. While the exact mechanism or mechanisms that let the microbiome mediate the thriving of depressive behavior are uncertain, it has been shown that a depressed phenotype can be successfully transferred from patients to rodents via fecal microbiota transplantation, proposing that the intestine microbiota plays a causal role in depressive symptomology (Kelly et al., 2016). In a meta-analysis study involving different psychiatric disorders, these disorders were characterized by changes in intestine microbes related to anti-inflammatory or pro-inflammatory capability, and coherent differences in β variety were found in patients with major depressive disorder. Furthermore, these changes were associated with enriched *Eggerthella* and decreased levels of *Faecalibacterium* and *Coprococcus*; This suggested that depression is characterized by decreased anti-inflammatory butyrate-manufacturing bacteria, whereas pro-inflammatory strains are enriched compared with healthy participants (Nikolova et al., 2021). Studies on animals treated with antibiotics or probiotics or infected with pathogenic bacteria have

proposed that the intestine microbiota may play a role in the formation of depression, multiple sclerosis, and anxiety (Berer et al., 2011; Cryan & Dinan, 2012).

CONCLUSION

In conclusion, in the literature review on the relationship of GABA with depression and intestine microbiota, signals from the CNS and enteric nervous system may be beneficial for the survival and reproduction of specific kinds of bacteria as they alter the microbial composition in the gastrointestinal tract. On the other hand, GABA synthesized by intestinal bacteria communicates with the CNS to control the release of growth-promoting hormones, while communicating with the enteric nervous system via the hypothalamic-pituitary-adrenal. Thus, brain-enteric signaling control keeps the microbiota in a balanced state. However, the disorder in the brain-intestinal microbiota causes neurological disorders like depression and anxiety. However, diverse criteria like microbial population interactions and levels, physiological conditions, and genetic factors, associated with GABAergic activity and potency, instability in the intestinal microbiota causing depression suggest that both experimental and prospective clinical studies are needed.

REFERENCES

- Ansari, J.M., Colasacco C., Emmanouil E., Kohlhepp S., & Harriott O. (2019). Strain-Level Diversity Of Commercial Probiotic Isolates Of Bacillus, Lactobacillus, And Saccharomyces Species Illustrated By Molecular Identification And Phenotypic Profiling. *PLoS ONE*, 14, e0213841.
- Baj, A., Moro, E., Bistoletti, M., Orlandi, V., Crema, F., & Giaroni, C. (2019). Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *International Journal Molecular Science*, 20, 1482.
- Barrett, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J. Appl. Microbiol.*, 113, 411–417.
- Bastiaanssen, T.F.S. , Cussotto, S. , Claesson, M.J. , Clarke, G. , Dinan, T.G., & Cryan, J.F. (2020). Gutted! Unraveling the role of the microbiome in major depressive disorder. *Harv. Rev. Psychiatry*, 28, 26–39.
- Berer, K., Mues, M., Koutrolos, M., Rasbi, Z. A., Boziki, M., Johner C., Wekerle, H., & Krishnamoorthy, G. (2011). Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*, 479, 538–541.
- Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C.B. (2020). The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. *Neuron*, 107, 234–256.
- Bhatt, S., Kanoujia, J., Lakshmi, S. M., Patil, C. R., Gupta, G., Chellappan, D. K., Dua, K. (2023). Role of Brain-Gut-Microbiota Axis in Depression: Emerging Therapeutic Avenues. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 22(2), 276-288.
- Bonaz, B., Sinniger, V., & Pellissier, S. (2017). The vagus nerve in the neuro-immune axis: Implications in the pathology of the gastrointestinal tract. *Front. Immunol.*, 8, 1452.
- Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front. Neurosci.*, 12, 49.

- Browning, K. N., Verheijden, S., & Boeckxstaens, G. E. (2017). The vagus nerve in appetite regulation, mood, and intestinal inflammation. *Gastroenterology*, 152, 730–744.
- Brown, G. C. (2019). The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *J. Neuroinflammation*, 16, 180.
- Cani, P. D., Knauf, C. (2016). How gut microbes talk to organs: the role of endocrine and nervous routes. *Mol. Metab.*, 5, 743–752.
- Cryan, J. F., Kaupmann, K. (2005). Don't worry 'B' happy!: a role for GABA(B) receptors in anxiety and depression. *Trends Pharmacol Sci.*, 26, 36–43.
- Cryan, J. F., Dinan, T. G., (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.*, 13, 701–712.
- Dagorn, A., Hillion, M., Chapalain, A., Lesouhaitier, O., Duclairoir Poc, C., Vieillard, J., Chevalier, S., Taupin, L., Derf Le, F., & Feuilloley, M. G. J. (2013). Gamma-aminobutyric acid acts as a specific virulence regulator in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology*, 159, 339–351.
- El-Ansary, A., Bacha, A. B., Bjørklund, G., Al-Orf N., Bhat, R. S., Moubayed, N., & Abed, K. (2018). Probiotic treatment reduces the autistic-like excitation/inhibition imbalance in juvenile hamsters induced by orally administered propionic acid and clindamycin. *Metab. Brain Dis.*, 33, 1155–1164.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 392, 1789–1858.
- Govindpani, K., Calvo-Flores Guzmán, B., Vinnakota, C., Waldvogel, H. J., Faull, R. L., & Kwakowsky A. (2017). Towards a better understanding of GABAergic remodeling in Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 18, 1813.
- Jewett, B. E., Sharma, S. (2022). Physiology, GABA. *StatPearls*,

- Julio-Pieper, M., O'Connor, R. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2013). Regulation of the brain-gut axis by group III metabotropic glutamate receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 698, 19–30.
- Kelly, J. R., Borre, Y., O'Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P. J, Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A. E., Scott, L., Fitzgerald, P., Paul, R., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J. Psychiatr. Res.*, 82, 109–118.
- Kondziella, D. (2017). The Top 5 Neurotransmitters from a clinical neurologist's perspective. *Neurochem. Res.*, 42, 1767–1771.
- Li, H., Cao, Y. (2010). Lactic acid bacterial cell factories for gamma-aminobutyric acid. *Amino Acids*, 39, 1107–1116.
- Lyte, M. (2011). Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*, 33, 574–581.
- Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat. Rev. Neurosci.*, 12, 453–466.
- Mazzoli R., Pessione E., Dufour M., Laroute V., Giuffrida M. G., Giunta C., Coccagn-Bousquet, M., & Loubière, P. (2010). Glutamate-induced metabolic changes in *Lactococcus lactis* NCDO 2118 during GABA production: combined transcriptomic and proteomic analysis. *Amino Acids*, 39, 727–737.
- Mazzoli R., Pessione E. (2016). The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling. *Front Microbiol.*, 30(7), 1934.
- Nielsen, C. U., Carstensen, M., & Brodin, B. (2012). Carrier-mediated γ -aminobutyric acid transport across the basolateral membrane of human intestinal Caco-2 Cell Monolayers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 81,458–462.
- Nikolova, V. L., Hall, M. R. B., Hall, L. J., Cleare, A. J., Stone, J. M., & Young, A. H. (2021). Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: a review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78, 1343–1354.
- Rashmi, D., Zanan, R., John, S., Khandagale, K., & Nadaf, A. (2018). Chapter 13- γ -Aminobutyric Acid (GABA): Biosynthesis, Role, Commercial Production,

- and Applications. In: Atta-ur-Rahman, editor. *Studies in Natural Products Chemistry*. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 57, 413–452.
- Schertzer, J. W., Boulette, M. L., & Whiteley, M. (2009). More than a signal: non-signaling properties of quorum sensing molecules. *Trends Microbiol.*, 17, 189–195.
- Seifi, M., Brown, J. F., Mills, J., Bhandari, P., Belelli, D., Lambert, J. J., Rudolph, U., & Swinny, J. D. (2014). Molecular and Functional Diversity of GABA-A Receptors in the Enteric Nervous System of the Mouse Colon. *J Neurosci.*, 34, 10361–10378.
- Sharon, G., Sampson, T. R., Geschwind, D. H., & Mazmanian, S. K. (2016). The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell*, 167, 915–932.
- Sherwin, E., Sandhu, K.V., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). May the force be with you: The light and dark sides of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatry. *CNS Drugs*, 30, 1019–1041.
- Shi, C., Cheng, M., Yang, X., Lu, Y., Yin, H., Zeng, Y., Wang, R., Jiang, Y., Yang, W., Wang, J., Zhao, D., Huang, H., Ye, L., Cao, X., Yang, G., & Wang, C., (2020). Probiotic *Lactobacillus Rhamnosus* GG promotes mouse gut microbiota diversity and T cell differentiation. *Front. Microbiol.*, 11, 3216.
- Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.*, 1693, 128–133.
- Strandwitz, P., Kim, K. H., Terekhova, D., Liu, J. K., Sharma, A., Levering, J., McDonald, D., Dietrich, D., Ramadhar T.R., Lekbua A., Mroue, N., Liston, C., Stewart, E. J., Dubin, M. J., Zengler, K., Knight, R., Gilbert, J. A., Clardy, J., Lewis, K. (2019). GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat. Microbiol.*, 4, 396–403.
- Strużyńska L., Sulkowski G. (2004). Relationships between glutamine, glutamate, and GABA in nerve endings under Pb-toxicity conditions. *J. Inorg. Biochem.*, 98, 951–958.
- Willyard, C. (2021). How gut bacteria alter the brain. *Nature*, 590, 22–25.
- Yang, J., Zheng, P., Li, Y., Wu, J., Tan, X., Zhou, J., Sun, Z., Chen, X., Zhang, G., Zhang, H., Huang, Yu., Chai, T., Duan, J., Liang, W., Yin, B., Lai, Jianbo.,

- Huang, T., Du, Y., Zhang, P., Jiang, J., Xi, C., Wu, L., Lu, J., Mou, T., Xu, Y., Perry, S. W., Wong, M., Licinio, J., Hu, S., Wang, G., & Xie, P. (2020). Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders. *Sci. Adv.*, 6, eaba8555.
- Yang, X., Lou, J., Shan, W., Ding, J., Jin, Z., Hu, Y., Du, Q., Liao, Q., Xie, R., & Xu, J. (2021). Pathophysiologic Role of Neurotransmitters in Digestive Diseases. *Front. Physiol.*, 12, 567650.
- Yong, S. J., Tong, T., Chew, J., & Lim, W.L. (2020). Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential. *Front. Neurosci.* 13, 1361.
- Yunes, R. A., Poluektova, E. U., Dyachkova, M. S., Klimina, K. M., Kovtun, A. S., Averina, O. V., Orlova, V. S., Danilenko, V. N. (2016). GABA Production and Structure of GadB/GadC Genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Strains from Human Microbiota. *Anaerobe*, 42, 197–204.
- Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E. F., Wang, J., Tito, R. Y., Schiweck, C., Kurilshikov, A., Joossens, M., Wijnemga, C., Claes, S., Oudenhove, L. V., Zhernakova, A., Vieira-Silva, S., Raes, J. (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat. Microbiol.*, 4, 623–632.
- Zalar, B., Haslberger, A., & Peterlin, B., (2018). The role of microbiota in depression - a brief review. *Psychiatr Danub.*, 30, 136-141.
- .

CHAPTER 10

IN DOMESTIC BIRD DISEASES; EMERGENCY CARE AND TREATMENTS

Assist. Prof. Dr. Hakan KEÇECİ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8263912>

¹ Bingol University Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, Bingöl/TÜRKİYE, ORCID No: 0000-0001-5654-0581, e-mail: hkececi@bingol.edu.tr

1. Introduction

Small psittacines and passerines are popular pet birds that are commonly presented to avian veterinarians on an emergency basis. Providing quick and effective emergency care for these birds is crucial to their survival (Stout, 2016). The purpose of this study was to provide an overview of common ornamental birds, including their normal biological parameters and tube feeding guidelines. Additionally, the article will explore the etiology of dyspnea in pet birds, recommended diagnostic procedures, and treatment protocols (Matos & Morrisey, 2005). Emergency drugs and equipment necessary for handling small avian emergency patients will also be covered, as well as oral and respiratory medication regimens and their potential side effects. By examining these topics, this paper seeks to enhance our understanding of emergency care for pet birds and improve their overall welfare (Lierz & Korbel, 2012).

2. Overview of Common Pet Birds

Small psittacines and passerines are among the most kept pet birds, yet they are not specifically mentioned in the text. Canaries, parakeets, and parrots are commonly kept as pets, and these birds are often bought individually or in pairs (Boseret et al., 2013). Parrots, canaries, budgerigars, lovebirds, and cockatiels are among the most common small pet birds (Boseret et al., 2013). Passeriform species, such as finches, sparrows, and canaries, are also commonly kept in captivity (Boseret et al., 2013). Aviaries can be up to 10 m³ in size and can

house different birds, while in breeding facilities relatively large numbers of the same species are housed in pairs (Boseret et al., 2013). The purpose of breeding varies from pet shops to competitions, and new individuals are regularly introduced, introducing new blood to the birds' genetic diversity (Boseret et al., 2013). Budgerigars can be temporarily kept in the same cage in pet shop facilities or markets, and these small pet birds can act as reservoirs for pathogenic yeasts such as *Cryptococcus neoformans* (Boseret et al., 2013). Additionally, the text does mention wild passerines transmitting *Escherichia coli* O157:H7 strains to cattle, as well as potential zoonotic bacteria identified in pet birds (Boseret et al., 2013). It should also be noted that psittacines, especially parrots, are more aggressive than passerines (Boseret et al., 2013), so the potential risks of keeping these animals must be considered.

2.1. What are the biological parameters for these pet birds?

Among small psittacines and passerines, zebra finches are a popular choice as pet birds (Roldán-Clarà, et al., 2021). Zebra finches are colourful, attractive songbirds known for their diurnal activity patterns, male singing ability, and hardiness in captivity (Roldán-Clarà et al., 2021). They are also easy to keep and reproduce efficiently (Roldán-Clarà, et al., 2021). Furthermore, the zebra finch is an attractive model for biomedical researchers, especially in the field of neurobiology (Roldán-Clarà, et al., 2021). A PubMed search for "zebra finch" shows a steady increase in the number of publications each year and has continued since the 1980s, with more

articles on the zebra finch than any other sparrow species in 2008 (Roldán-Clarà et al., 2021). The zebra finch genome has been sequenced and a high-resolution digital atlas of their brain is available, making them ideal for research applications including male vocal development, behavior, mate preference, and aggression (Roldán-Clarà, et al., 2021). With this, quick reference tables are included that overview the normal biological parameters of Zebra finches, thus facilitating emergency care and treatment of small avian emergency patients (Matos & Morrisey, 2005).

2.2. What are the guidelines for tube feeding for these pet birds?

Zebra finches are a species of pet bird that is highly appreciated for their colorful plumage and melodic song. (Boseret et al., 2013) They are not only kept as pets, but they are also widely used in research due to their relatively short life-span and tame nature. (Matos & Morrisey, 2005) The scientific nomenclature of the species follows the guidelines of the American Ornithological Society. (Alves et al., 2013) Before the introduction of safe inhalant anesthetics, injectable anesthetics were used to induce anesthesia in birds. (Curro, 1998) Fasting recommendations for birds, even small passerines, suggest that a bird should not be fasted for longer than 24 hours, after which a feeding tube may be passed. (Curro, 1998) A feeding tube is usually inserted when the bird is not able to eat on its own due to physical or medical reasons. (Bowles, et al., 2007) There are no established guidelines for the administration of these drugs by tube feeding, but general guidelines suggest that the amount of food administered should not exceed the

bird's own intake. (Briscoe, et al., 2015) The purpose of this article is to provide an overview of the management of tube feeding in ornamental birds. (Lichtenberg, 2007). This disease is of zoonotic importance, and those parrots with clinical signs should be isolated, and their feces, oral swabs and cloacal swabs should be collected. (Schmidt, et al., 2008) Additionally, some general guidelines for the use and application of tube feeding are provided. (Whitworth, et al., 2007) Thus, this article provides hygienic rules and guidelines for tube feeding these pet birds. (Boseret et al., 2013)

3. Etiology of Dyspnea

Dyspnea (labored breathing) in pet birds can be an alarming sign of a life-threatening illness (Phalen, 2000). If your pet bird exhibits this symptom, it is important to determine the root cause as soon as possible to ensure their health and safety. Common causes of dyspnea in pet birds include bacterial or viral infections, heart diseases, air sac mite infestations, or environmental toxins (Phalen, 2000). Bacterial or viral respiratory infections are the most common cause of breathing difficulties in pet birds and are usually caused by poor sanitation, overcrowding or exposure to infected birds. These infections may be accompanied by other signs, such as coughing, sneezing, nasal discharge, or difficulty breathing. Heart diseases are another common cause of dyspnea in pet birds, and can be caused by congenital defects, bacterial infections, or tumors. In addition, air sac mite infestations can cause dyspnea due to the mites' obstruction of the air sacs. Finally, pet birds may also develop dyspnea due to exposure to environmental

toxins, such as lead, zinc, or mercury, which can be found in paint, jewelry, and household cleaning products. Therefore, it is important to act quickly to identify and treat the root cause of your pet bird's breathing difficulties.

3.1. What are the recommended diagnostic procedures for dyspnea in pet birds?

Of the psittaciformes, small birds such as parakeets, budgerigars, and love birds are popularly kept as pets (Matos & Morrisey, 2005). This domestication of pet birds has become a leading cause of respiratory illnesses in birds (Sullivan et al., 2020). When a pet bird presents with tachypnea or dyspnea, it is immediately placed in an incubator to provide a warm, humid atmosphere (Matos & Morrisey, 2005). Diagnostic procedures for dyspnea in pet birds include radiographic imaging, ultrasound, cytology, and endoscopy (Graham, 2004). If a bird is showing severe signs of respiratory distress, the vet may opt to skip the diagnostic tests and begin supportive care such as oxygen and nebulization (Rupley, 1998). In such cases, the bird is usually given a sedative to reduce its excitability which would only worsen its condition (Rupley, 1998). As long as the bird is not in direct danger, diagnostic tests should be performed as they can determine the cause of the dyspnea (Stout, 2016). A variety of parasites, bacterial, fungal, and even viral infections can cause respiratory distress in birds (Orosz & Lichtenberger, 2011). Furthermore, people who are frequently exposed to pet birds at home may have inhaled antigens that can cause shortness of breath (Chan et al., 2011). Therefore, when a bird presents with

dyspnea, a veterinarian should be consulted immediately to determine the cause and provide the necessary treatment (Stout, 2016).

3.2. What are the treatment protocols for dyspnea in pet birds?

When it comes to birds, dyspnea is an acute symptom caused by various disease processes (Bowles, et al., 2007). Common symptoms of dyspnea include open-mouthed breathing, flaring of the nostrils, and an overall decrease in the bird's activity level (Bowles, et al., 2007). To properly diagnose and treat the condition, it is important to take into account the bird's environmental factors, such as housing conditions, husbandry practices, and the presence of any other birds (Bowles, et al., 2007). It is also important to note that birds with dyspnea should be isolated from other birds until diagnosis and treatment are complete (Bowles et al., 2007). To properly diagnose the condition, it is recommended to observe the birds in a heated incubator for two to eight hours prior to performing diagnostic tests (Bowles et al., 2007). Once the condition is diagnosed, various treatment options may be indicated, such as: eg, oxygen supplementation, nebulization, fluid therapy, broad-spectrum antibiotics, antifungal agents, and/or nutritional support (Bowles et al., 2007). After the bird has been treated, it is important to thoroughly disinfect all cages and equipment used to ensure that the risk of disease transmission is minimized (Bowles, et al., 2007).

4. Emergency Drugs and Equipment

4.1. What are the emergency drugs used to treat pet birds?

Emergency drugs are essential for treating pet birds and reptiles, which are common exotic companion animals. Before handling anesthesia, it is necessary to prepare the emergency facility and gather the necessary equipment and supplies. Moreover, the bird must be pre-restrained in a pet carrier, cardboard box, or bird restraint to ensure safety. Doxycycline is the drug of choice for the treatment of poultry infections, and hemostatic drugs or hand-held cautery can be used to stop bleeding (Bowles et al., 2007). Additionally, the use of α -2 -adrenergic agonists is not recommended for pet birds (Abou-Madi, 2001). Corticosteroids, hyperosmotic agents, calcium, and other drugs may be used to facilitate emergency treatment of small birds, and analgesic agents are required before and after surgery (Matos & Morrisey, 2005; Lierz & Korbel, 2012). Moreover, there are numerous companion bird medicine studies on exotic companion pets that have been published (Carpenter & Marion, 2017). However, the dosages used in these studies are not based on clinical trials and thus, the section focused on emergency medicine and critical care in the article reviews emergency medicine in raptors, including common domestic species (Smith, 2017; Muir & Hubbel, 2012). All equipment and drugs must be pre-tested for emergencies, as birds are more sensitive to anesthetic agents than other species (Graham & Heatley, 2007).

4.2. What kind of equipment is necessary to handle pet birds in an emergency?

Small psittacines and passerines are, in fact, popular pet birds (Matos & Morrisey, 2005). As a result, veterinary care is essential to providing support and treatment for pet birds, as well as the equipment and knowledge related to the field (Mitchell & Tully, 2009). In an emergency, a vet must have the necessary equipment to handle pet birds, as well as the knowledge to diagnose and treat them. It is also important to consider anesthesia-related complications in pet birds (Muir & Hubbel, 2012) as well as maximum residual amounts of medications used (Maggs et al., 2008). In order to provide the best care for your companion bird, it is important to understand the principles of veterinary medicine (Carpenter & Marion, 2017) and the equipment needed to perform a physical examination (Hawkins & Graham, 2007). In addition, it is important to consider the influence of other factors such as planning, access to health care and availability of medicines (Connolly & WHO, 2005) in order to provide optimal care for pet birds in emergency situations.

4.3. How can the equipment be used to provide effective emergency care for pet birds?

Emergency care is a critical part of providing quality veterinary care for small pet birds, such as zebra finches. (Matos & Morrisey, 2005) It is important to be prepared with the right medication, drugs, and equipment to facilitate the emergency treatment of the critically ill

small birds. (Jenkin, 2016) Raptor care is especially important, as raptors require different equipment and housing than other birds (Graham & Heatley, 2007). To provide the best emergency care, it is essential to have all the necessary equipment and supplies organized before the bird's arrival. (Lierz & Korbel, 2012). Also, it is important to have the right medication and regimen in place to treat your bird's condition. Furthermore, in some cases, professional practices or medical treatments may be necessary (Muir & Hubbel, 2012). Wild birds or smuggled exotic pets may also serve as potential reservoirs for infectious diseases. (Dorrestein, 2009). Therefore, it is important to know which medicines and equipment to stockpile for emergencies (Panwar et al., 2022; Whittington and Rosenhagen, 2019). Moreover, the same instruments used in companion animal medicine can be used for birds, though specific equipment may be needed for managing wildlife emergencies. (Whittington & Rosenhagen, 2019). Therefore, it is important to understand the equipment and supplies needed in emergency medicine in order to provide the best possible care for your pet bird.

5. Medication Regimens

5.1. What are the oral and respiratory medication regimens for pet birds?

In order to offer medication to pet birds, capture and restraint are almost always necessary (Flammer, 2006). Therefore, choosing a medication regimen requires careful consideration of various factors, such as the route and frequency of administration (Panwar et al., 2022; Flammer,

2006). It is preferable to opt for a regimen that involves less frequent administration if it is effective in treating the illness (Flammer, 2006). In terms of psittacine birds, a liquid formulation is typically used for oral administration (Flammer, 2006). For example, in the case of racing pigeons, an oral medication regimen is provided in the text (Beernaert et al., 2009). However, there is no information available about the respiratory medication regimens for pet birds (Beernaert et al., 2009). In the oral single dose experiment, food was withheld for 12 hours prior to administering voriconazole (Beernaert et al., 2009). This underscores the importance of the chosen medication regimen in treating pet birds.

5.2. What are the side effects of the medication regimens?

Drug regimens used to treat right heart failure and pulmonary hypertension can cause multiple side effects (Burks et al., 2018). These side effects range from vasodilator side effects (such as edema, headache, and hypotension) to drug-specific or drug class-specific side effects (such as anemia, myalgia, and elevated liver enzymes) (Short et al., 2011). Of note, drug- or drug-class-specific adverse reactions are not expected to be additive with combination therapy (Short et al., 2011). This is because each drug has a different mechanism of action and their side effects should not overlap (Burks et al., 2018). Furthermore, treatments targeting the endothelin and nitric oxide pathways are associated with headache and myalgia (Burks et al., 2018), whereas PAH treatment has side effects unrelated to vasodilation (Short et al., 2011). Monitoring of patients is recommended to ensure early detection of any side effects (Short et

al., 2011). Edema is a common side effect of vasodilator therapy and PAH and can be treated depending on whether it is caused by the disease or the drug (Burks et al, 2018; Short et al, 2011). Temporary dose reduction or starting tadalafil at a lower dose can help reduce the side effects (Burks et al., 2018). Combination therapy may have more side effects than monotherapy. However, similar discontinuation rates due to adverse events were observed between combination therapy and monotherapy using an incremental titration approach (Burks et al., 2018). To ensure that the benefit-risk balance remains favorable to the patient, treatment regimens should be tailored to individual needs and provide healthcare professionals with practical advice to assist in the management of clinical combination therapy (Burks et al., 2018).

5.3. How effective are the medication regimens in treating pet birds?

Medication regimens for pet birds can be effective if carefully chosen. Liposomal amphotericin B, for instance, has been proven to have fewer nephrotoxic effects and a longer duration of activity than conventional amphotericin B (Bonar & Lewandowski, 2009). Therefore, it is a suitable alternative to parenteral amphotericin B or oral itraconazole, both of which are well-established treatment options for invasive fungal infections in birds (Bonar & Lewandowski, 2009). Conventional amphotericin B has limited use due to its nephrotoxicity and the need to administer it intravenously twice a day (Bonar & Lewandowski, 2009). In one case, a novel formulation of liposome-encapsulated amphotericin B was shown to be successful in the

treatment of deep *Aspergillus* infections in giant herons (Bonar & Lewandowski, 2009). This treatment regimen for avian patients with chronic diseases typically lasts for months (Balsamo et al., 2017). Besides medication, improving management conditions can reduce the number of fungal spores in the environment (Balsamo et al., 2017). The selected therapeutic agent's route of administration is determined by the severity of the disease condition (Balsamo et al., 2017). Other considerations include the avian patient's predisposing factors (Balsamo et al., 2017). In cases where long-term nebulization treatment is preferred, the composition of the antimycotic formulation must be carefully considered (Balsamo et al., 2017). Oral or parenteral administration of the drug is regularly performed to attain a systemic effect in clinically ill birds (Balsamo et al., 2017). Drug dosage recommendations for avian medicines are often based on reference values from other species and the experience of individual researchers (Balsamo et al., 2017). In addition, the side effects of each drug can be reduced by choosing a different route of administration (Balsamo et al., 2017). All antifungal agents available in the pharmaceutical market have been developed for human medicine, however, azoles and some allylamine and polyene antibiotics are used to treat avian patients with aspergillosis (Balsamo et al., 2017).

6. Treatment Protocols

6.1. What are the recommended treatment protocols for pet birds?

The recommended treatment for your pet bird depends on the severity of the symptoms. In general, birds should be kept in a dark, quiet and cool environment to allow them to recover (Matos & Morrisey, 2005). To prevent dehydration, fluid intake should be limited to between one-half and two-thirds of the bird's normal volume (Matos & Morrisey, 2005). As for food, poultry should be fed only in small quantities to reduce the risk of reflux (Matos & Morrisey, 2005). In addition, birds with burns and/or fistulas should be treated with antibiotics and antifungals (Matos & Morrisey, 2005). To ensure a successful recovery, birds should also be handled gently and kept in a stress-free environment. Moreover, it is important to keep the bird's living area clean and provide it with enough space to move and exercise to promote a healthy lifestyle. Furthermore, regular veterinary check-ups are recommended to monitor the bird's health and progress. With proper care and treatment, pet birds can make a full recovery and live a long and healthy life.

6.2. How should the treatment protocols be adapted for different pet birds?

Small psittacines and passerines are among the most commonly kept pet bird species (Jelinski et al., 2022). In fact, they are the most common pet birds in the world, yet there is very little information available about antimicrobial treatment protocols for these species (Jelinski et al.,

2022). Many veterinarians mistakenly rely on human-based antimicrobial protocols and dosing extrapolations from other species (Jelinski et al., 2022). This can lead to inappropriate dosing and fatal disruptions in the gastrointestinal flora (Jelinski et al., 2022). Thus, there is an urgent need to develop treatment protocols for pet birds that are based on evidence-based literature (Jelinski et al., 2022). The pharmacokinetics of antimicrobials in small birds remain largely unknown (Jelinski et al., 2022), making it difficult to create accurate and effective treatment recommendations. Furthermore, there is a need for consistent, up-to-date, and regulated prescribing practices across veterinary sectors that focus on exotic species, including birds (Jelinski et al., 2022). To this end, it is necessary to conduct more pharmacokinetic studies on antibacterials as well as clinical studies that can strengthen the evidence base for prescribing treatment protocols for pet birds (Jelinski et al., 2022). Additionally, it is important to make antimicrobial dosages and other relevant information readily accessible (Jelinski et al., 2022). App-based approaches are an ideal way of reaching a wide range of potential users of antibacterial recommendations (Jelinski et al., 2022).

6.3. What are the potential risks of the treatment protocols?

The recommended treatment for your pet bird depends on the severity of the symptoms. In general, birds should be kept in a dark, quiet and cool environment to allow them to recover (Matos & Morrissey, 2005).

Emergency care for pet birds is a critical aspect of providing quality veterinary care for small psittacines and passerines (Partridge et al., 2002). This research paper highlights the common ailments and treatments for small pet birds, including dyspnea, heart diseases, air sac mite infestations, and environmental toxins. Diagnostic procedures such as radiographic imaging, ultrasound, cytology, and endoscopy are recommended for identifying and treating respiratory illnesses in birds. The administration of tube feeding for emergency care is also discussed, with a focus on hygienic rules and guidelines. The paper emphasizes the importance of medication regimens for pet birds, with a particular focus on zebra finches, which are popular among pet owners and researchers. However, some limitations are acknowledged, including the lack of information available on respiratory medication regimens for pet birds. The paper also highlights the potential risks of keeping pet birds, including zoonotic bacteria and infectious diseases. Overall, this research paper provides valuable insights into the emergency care of pet birds and suggests future research directions in this field, including the need for more comprehensive guidelines for drug therapy and respiratory disease prevention.

Domestic birds are often vulnerable to various diseases and illnesses, requiring careful consideration of treatment options for their well-being. The choice of treatment method plays a vital role in the effectiveness of the treatment and the overall health of the poultry. Therefore, it is essential for both bird owners and veterinarians to carefully evaluate the potential risks and considerations associated with

different treatment options for domestic birds. One aspect to consider when exploring treatment options for domestic birds is the range of available methods. These methods vary in their administration techniques and delivery mechanisms, offering different advantages and disadvantages. Understanding the characteristics of each treatment option can help determine the most suitable approach for a particular condition or disease. Additionally, there are several factors to consider when deciding which treatment option to use. The general health and condition of the bird, the severity of the condition, and possible side effects of treatment are some of the key factors to consider. By carefully evaluating these factors, bird owners and veterinarians can make informed decisions that promote the well-being of the bird while minimizing any potential risks. Furthermore, a critical aspect of treatment options for domestic birds is the administration of drugs. There are several methods of drug delivery, each with unique properties and mechanisms of action. Understanding how each method works can aid in selecting the most appropriate approach for the specific needs of the bird. However, it is important to recognize that each drug administration method carries potential risks. These risks can range from adverse reactions to the drug, complications during administration, or improper dosage. By being aware of these risks, bird owners and veterinarians can take the necessary precautions to ensure the safety and efficacy of the treatment. By examining the different treatment options available and their advantages and disadvantages, as well as the various drug administration methods and their potential risks, we hope to provide valuable insights for bird owners and

veterinarians in making informed decisions about the treatment of domestic birds.

6.4. Treatment Options for Domestic Birds

The treatment of domestic birds is an underexplored area of research that requires more evidence-based data (Arné et al., 2021). The antifungal drug voriconazole is increasingly used to treat invasive aspergillosis in birds and has attracted attention for its bioavailability in various target species (Arné et al., 2021). Itraconazole oral solution was recently registered in Europe as the first antifungal agent for use in ornamental birds (Arné et al., 2021). In wild birds, various antifungal molecules or routes of administration have been used as curative and preventive treatment options, and itraconazole prophylactic regimens are common in lizards kept in zoos or rescued from oil spills (Arné et al. People, 2021). At one center in Brazil, penguins receiving antifungal prophylaxis had 1.8 times as many animals aspergillosis than untreated birds (Arné et al., 2021). Furthermore, birds with aspergillosis can resist infection if global stress is minimized and environmental quality maximized (Arné et al., 2021). A 3-week prophylactic treatment with terbinafine or itraconazole is recommended for highly susceptible raptor species in various situations, such as: B. For newly captured or ingested individuals, changes in management, extreme heat Condition and juvenile rearing of gyrfalcons (Arné et al., 2021).

Aspergillosis is a fungal infection that affects a variety of bird species and is often fatal if left untreated. Treatment options are available,

including nebulization of antifungal molecules (Arné et al., 2021), which has the potential to be an effective treatment for large groups of animals, even prophylactically. It is important, however, to carefully consider the formulation and route of administration of antifungals to minimize their toxic effects, and ensure the long-term success of the treatment (Arné et al., 2021). It is also important to manage captive birds in a way that minimizes the risk of handling stress, particularly in more fragile individuals or those at greater risk of immunosuppression (Arné et al., 2021). Other treatment options include subcutaneous implants of antifungal agents, although the success of this treatment is dependent on the ability of the agent to reach the targeted plasma concentration (Arné et al., 2021). It is also important to consider environmental factors that may contribute to mold growth, such as leaving crop residues on the ground (Arné et al., 2021). Therefore, it is important to store and monitor grains used in baits, traps or supplementary feeding programs and to keep bird feeders and nest boxes free of moldy substrates (Arné et al., 2021). Other strategies to reduce bird access to contaminated fields or stockpiles include the use of acoustic starters (pyrotechnics), burying or covering crop residues, and regular inspection of fallow land for wildlife (Arné et al., 2021). Vaccines can also be used to treat aspergillosis, for example vectorized vaccines may be able to distinguish vaccinated birds from infected birds (termed the DIVA strategy) (Balsamo et al., 2017). Viral vector vaccines are also effective because they stimulate cellular and humoral immune responses and are effective in preventing clinical disease and reducing viral shedding upon infection in vaccinated birds

(Balsamo et al., 2017). The vaccine can also be administered to day-old chicks at the hatchery, which provides early protection and is inexpensive (Balsamo et al., 2017). However, concerns remain that immune responses to vaccines may be suppressed due to maternal antibodies or pre-existing immunity to vector or AI-HA inserts (Balsamo et al., 2017).

7. Drug Administration Methods

I- Topical Drug Application

Used externally (pomade, topical solution, etc.). Also, if the animal bites or scratches the lesion, a corset (the Elizabeth corset) can be worn around the neck to prevent this from happening. If the animal is small, a neck brace is made from playing cards or plastic bottle caps. Cut a disc with a diameter of 3-6, make a half-moon ring in the middle of the appropriate width for the neck of the animal and attach it to the neck. For larger types, a similar corset can be made in the same way. This prevents the wound from being irritated (Can & Keçeci, 1996).

II- Potion Healing

If the bird is having difficulty feeding, medication can be added to the drinking water. For example, especially with large birds of prey, it is a method that can be used easily like parrots, eagles, falcons, and hawks. The prepared solution should be colorless if possible, and the selected drug should be broad spectrum, tasteless, odorless, and easily soluble in water (Can & Keçeci, 1996).

III- Medicated Feed Treatment

If the animal does not drink the drug for various reasons and the treatment needs to be continued, then it is appropriate to give the drug to the patient with this method. However, the patient's lack of appetite and lack of interest in diet may be a problem. The second disadvantage is that in animals fed with shell feed, a large part of the drug will remain in the shell, and sufficient doses will not be taken because the animal will discard the food shell. But in any case, this method is the most suitable method to treat nutritional, endocrine, and vitamin-mineral deficiencies (Can & Keçeci, 1996).

IV- Oral Drug Administration

This is a method that can be easily applied to small birds. The drug is given by dripping directly into the mouth with the help of a plastic dropper or similar device. It is not suitable to use glass droppers, as they may harm animals (Can & Keçeci, 1996).

V- Gavage Method

It is a practical method that can be used in cases where animals need to be fed artificially or drugs must be administered directly into the crop. This is done by means of a probe. First, you have to open your mouth. For this purpose, the mouth can be opened with special forceps or a simple paper clip. The medication, which was previously drawn into the syringe with a gavage syringe of the appropriate diameter and size, can then be administered directly to the bird. In this way, it is sufficient to give approximately 0.25-1 cc of the drug (Can & Keçeci, 1996).

VI- Intramuscular Injection

It can be used with large birds and in cases where the dose and effect of the drug must be applied correctly. If the patient is already in the hospital, this fast and effective method is usually used. It is convenient to make syringes with 24-26 gauge and 0.5 mm diameter needles or with the help of an insulin injector. It is usually injected into the chest or leg muscles (Can & Keçeci, 1996).

VII- Subcutaneous Injection

It is the easiest, safest, and most practical method, especially when applying fluid therapy. The most suitable place for this process is the hairless area under the wings. Therefore, in small birds (budgies, canaries, and finches) no more than 1-1.5 ml of fluid should be loaded on one side of the body. This amount should not exceed 3-3.5 ml for medium-sized birds (e.g., cockatiels) and 5-10 ml for larger birds, especially for hunting birds (eagles, falcons, hawks etc.) (Can & Keçeci, 1996).

VIII- Intravenous Injection

Since some of the caged birds do not have the left vena jugularis, IV injections are usually made from the right vena jugularis. However, this method is very difficult to implement, and animals can die from extreme excitement and fear. This is an underused method (Can & Keçeci, 1996).

IX- Intraocular Applications

Topically applied drugs around the eyes can use this approach. Liquid ophthalmic medications can be instilled directly into the eye or irrigated with 0.9% sterile saline. It is more convenient to use a plastic dropper for cleaning. It is mainly used in cases where foreign objects (dust, dirt, etc.) enter the eye and toxic substances meet the eyes (Can & Keçeci, 1996).

X- Inhalation Therapy

More efforts can be made in the treatment of respiratory tract diseases. Especially in a closed box, cough medicines and powder formulations can be used for the same purpose. This is not an overused method (Can & Keçeci, 1996).

Conclusion

As a result, the care and treatment of domestic birds are different from those of humans and other pets. For this reason, when approaching a sick pet bird for treatment, it is necessary to consider its physiological characteristics and the pros and cons of its anatomical structures very well. Thus, the chance of success of the treatment-oriented application will be increased even more.

References

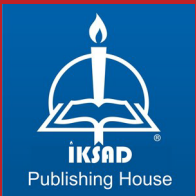
- Abou-Madi N. (2001). Avian anesthesia. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* Jan;4(1):147-67. doi: 10.1016/s1094-9194(17)30055-5. PMID: 11217458.
- Alves R., Lima J., Araujo H. (2013). The live bird trade in Brazil and its conservation implications: An overview. *Bird Conservation International.* 23. 10.1017/S095927091200010X.
- Arné P, Risco-Castillo V, Jouvion G, Le Barzic C, Guillot J. Aspergillosis in Wild Birds. *Journal of Fungi.* 2021; 7(3):241. <https://doi.org/10.3390/jof7030241>
- Balsamo G, Maxted AM, Midla JW, Murphy JM, Wohrle R, Edling TM, Fish PH, Flammer K, Hyde D, Kuty PK, Kobayashi M, Helm B, Oiulfstad B, Ritchie BW, Stobierski MG, Ehnert K, Tully TN Jr. (2017). Compendium of Measures to Control *Chlamydia psittaci* Infection Among Humans (Psittacosis) and Pet Birds (Avian Chlamydiosis), 2017. *J Avian Med Surg.* 2017 Sep;31(3):262-282. doi: 10.1647/217-265. PMID: 28891690.
- Beernaert LA, Baert K, Marin P, Chiers K, De Backer P, Pasmans F, Martel A. (2009). Designing voriconazole treatment for racing pigeons: balancing between hepatic enzyme auto induction and toxicity. *Med Mycol.* 2009 May;47(3):276-85. doi: 10.1080/13693780802262115. Epub 2008 Aug 4. PMID: 18686166.
- Bogan JE Jr. Ambulatory Emergency Medicine. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2018 Sep;21(3):699-717. doi: 10.1016/j.cvex.2018.05.006. PMID: 30078457.
- Bonar C, & Lewandowski A. (2009). Use of a Liposomal Formulation of Amphotericin B for Treating Wound Aspergillosis in a Goliath Heron (*Ardea goliath*). *Journal of Avian Medicine and Surgery.* 18. 10.1647/2003-003.
- Boseret G, Losson B, Mainil JG, Thiry E, Saegerman C. (2013). Zoonoses in pet birds: review and perspectives. *Vet Res.* 2013 May 20;44(1):36. doi: 10.1186/1297-9716-44-36. PMID: 23687940; PMCID: PMC3668993.
- Bowles H, Lichtenberger M, Lennox A. (2007). Emergency and critical care of pet birds. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2007 May;10(2):345-94. doi: 10.1016/j.cvex.2007.04.001. PMID: 17577556.

- Briscoe JA, Latney L, Heinze CR. (2015). Nutritional support in exotic pet species. Book Editor(s):Daniel L. Chan, Chapter 25, First published: 11 May 2015.
- Burks M, Stickel S, Galiè N. (2018). Pulmonary Arterial Hypertension: Combination Therapy in Practice. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018 Aug;18(4):249-257. doi: 10.1007/s40256-018-0272-5. PMID: 29511993; PMCID: PMC6028878.
- Can R., & Keçeci H., (1996). Kafes Kuşlarının Hastalıklarında Teşhis ve Tedavi Yöntemleri. *Derleme, Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*. Cilt 67, sayı 4, Aralık 1996.
- Carpenter JW, & Marion CJ. (2017). *Exotic Animal Formulary: Fifth Edition*.
- Chan A., Juarez M., Leslie K., Ismail H. & Timothy A. (2011). Bird Fancier's Lung: A State-of-the-Art Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 43. 69-83. 10.1007/s12016-011-8282-y.
- Connolly Máire A. & World Health Organization. (2005). Communicable disease control in emergencies: a field manual. WHO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/96340>
- Curro TG. (1998). Anesthesia of pet birds. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, Volume 7, Issue 1, 1998, Pages 10-21, ISSN 1055-937X, [https://doi.org/10.1016/S1055-937X\(98\)80053-4](https://doi.org/10.1016/S1055-937X(98)80053-4).
- De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, Newcomer JW, Uwakwe R, Asai I, Möller HJ, Gautam S, Detraux J, Correll CU. (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011 Jun;10(2):138-51. doi: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb.00036.x. PMID: 21633691; PMCID: PMC3104888.
- Dorrestein, G.M. (2009). Nursing the sick bird. In: *Handbook of Avian Medicine* (ed. T.N. Tully, G.M. Dorrestein and A.K. Jones), 101– 137. Edinburgh: Saunders Elsevier.
- Flammer K. (2006). Antibiotic Drug Selection in Companion Birds. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 15(3), 166-176.

- Graham JE, & Heatley JJ. (2007). Emergency care of raptors. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2007 May;10(2):395-418. doi: 10.1016/j.cvex.2007.01.003. PMID: 17577557.
- Graham, J. (2004). Approach to the dyspneic avian patient. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine - Semin Avian Exotic Pet Med.* 13. 154-159. 10.1053/j.saep.2004.03.005.
- Hawkins MG, & Graham JE. (2007). Emergency and critical care of rodents. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2007 May;10(2):501-31. doi: 10.1016/j.cvex.2007.03.001. PMID: 17577561.
- Jelinski D, Orsel K, Weese J, Conly J, & Julien D. (2022). Antibacterial treatment for exotic species, backyard ruminants and small flocks: a narrative review highlighting barriers to effective and appropriate antimicrobial treatment. *BMC Veterinary Research.* 18. 10.1186/s12917-022-03305-5.
- Jenkins JR. (2016). Critical Care of Pet Birds. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2016 May;19(2):501-12. doi: 10.1016/j.cvex.2016.01.014. PMID: 27131161.
- Lichtenberger M. (2007). Shock and cardiopulmonary-cerebral resuscitation in small mammals and birds. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2007 May;10(2):275-91. doi: 10.1016/j.cvex.2007.02.001. PMID: 17577553.
- Lierz M, & Korbel R. (2012). Anesthesia and Analgesia in Birds. *Journal of Exotic Pet Medicine.* 21. 44-58. 10.1053/j.jepm.2011.11.008.
- Maggs D, Miller P, & Ofri R. (2008). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology.* 10.1016/B978-0-7216-0561-6.X5001-1.
- Matos R, & Morrissey J.K. (2005). Emergency and Critical Care of Small Psittacines and Passerines. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine,* 14, 90-105.
- Mitchell MA, & Tully TN. (2009). *Manual of Exotic Pet Practice.* 10.1016/B978-1-4160-0119-5.X5001-X.
- Muir W, & Hubbell JAE. (2012) *Handbook of Veterinary Anesthesia.* 5th Edition- November 21.
- Orosz SE, Lichtenberger M. (2011). Avian respiratory distress: etiology, diagnosis, and treatment. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2011 May;14(2):241-55, v-vi. doi: 10.1016/j.cvex.2011.03.003. PMID: 21601813.

- Panwar K, Bhati T, Ritod S, Shringi BN. (2022). Detection of antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolates from Egyptian vultures from arid regions of India, *Environment Conservation Journal (ECJ)*, 2022, 23(1&2), PP65-71
- Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. (2002). Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30):135-42. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003451. Erratum in: *J Natl Cancer Inst* 2002 Jun 5;94(11):866. Erratum in: *J Natl Cancer Inst Monogr.*2003;(31):131. PMID: 11773307.
- Phalen DN. (2000). Respiratory medicine of cage and aviary birds. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2000 May;3(2):423-52, vi. doi: 10.1016/s1094-9194(17)30080-4. PMID: 11228887.
- Roldán-Clarà B, Aguilera J, Espejel I, López-Medellín X. (2021). The complex social and legal context of the use of live birds in Mexico. *Ethnobiology and Conservation.* 10.15451/ec2021-09-10.30-1-14.
- Rupley AE. (1998). Critical care of pet birds. Procedures, therapeutics, and patient support. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* Sep;1(1):11-41, doi: 10.1016/s1094-9194(17)30153-6. PMID: 11228719.
- Schmidt V, Schneider S, Schlömer J, Junghanns MEK, Richter E. (2008) Transmission of tuberculosis between men and pet birds: a case report, *Avian Pathology*, 37:6, 589-592, DOI: 10.1080/03079450802428901.
- Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. (2011). Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011 May 10;342:d2549. doi: 10.1136/bmj.d2549. PMID: 21558357; PMCID: PMC3091487.
- Smith C. (2017). Backyard poultry medicine and surgery: a guide for veterinary practitioners. CB Greenacre and TY Morishita (editors). Wiley Blackwell, 2015. ISBN 9781118335437. *Australian Veterinary Journal.* 95. 79-79. 10.1111/avj.12545.

- Stout JD. (2016). Common Emergencies in Pet Birds. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2016 May;19(2):513-41. doi: 10.1016/j.cvex.2016.01.002. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26948267.
- Sullivan A, Shrestha P, Lanham T, Lanham E, Baba M. Bird Fancier's lung: An underdiagnosed etiology of dyspnea. *Respir Med Case Rep.* 2020 Nov 19; 31:101288. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101288. PMID: 33318919; PMCID: PMC7724370.
- Whittington JK, & Rosenhagen N. (2019). *General Principles of Emergency Care.* First published: 10 October 2019 Chapter 4 <https://doi.org/10.1002/9781119036708.ch4>
- Whitworth D., Newman S., Mundkur T., Harris P. (2007). *Wild Birds and Avian Influenza: An Introduction to Applied Field Research and Disease Sampling Techniques*, Food and Agriculture Organization of the United Nations.



ISBN: 978-625-367-229-4