

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ULUSLARARASI AKADEMİK ÇALIŞMALAR VE TEORİK BİLGİLER

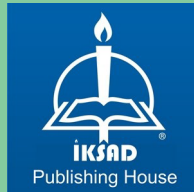
-VI-

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN

Doç. Dr. Sevinç AYDIN

Doç. Dr. H.Turan AKKOYUN



SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ULUSLARARASI AKADEMİK ÇALIŞMALAR VE TEORİK BİLGİLER-VI

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN

Doç. Dr. Sevinç AYDIN

Doç. Dr. H.Turan AKKOYUN

YAZARLAR

Prof. Dr. Ahmet TOPAL

Doç. Dr. Aydın Şükrü BENGÜ

Doç. Dr.Mehtap GÜNEY

Doç.Dr.Özcan DEVECİ

Doç.Dr.Sevinç AYDIN

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARTAL

Dr. Öğr. Üyesi Hakan ÖZKAN

Dr.Öğr.Üyesi Ayfer FİNDİK

Uzm.Dr. Bilal Altunışık

Dr. Aslı Şan DAĞLI GÜL

Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Bilim Uzmanı Leyla GÜNDÜZ

Bilgisayar Mühendisliği Lisans Öğrencisi Zeynep Yaren DEVECİ

Yüksek Lisans Öğrencisi Fırat ŞAHİN

Vet Hekim Öğrecisi Serra Nur ÖNDER



Copyright © 2024 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)

TÜRKİYE 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 – 2024©

ISBN: 978-625-367-771-8

Cover Design: İbrahim KAYA

July / 2024

Ankara / Türkiye

Size = 16x24 cm

Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu da yazarlara aittir.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN, Doç. Dr. Sevinç AYDIN, Doç. Dr. H. Turan AKKOYUN,.....1

BÖLÜM 1

DENİZ HIYARI TÜREVLİ BİLEŞİKLERİN ANTİKANSER ETKİLERİ

Prof. Dr. Ahmet TOPAL.....3

BÖLÜM 2

ALTERNATİF BİR TEDAVİ OLARAK SÜLÜKLER

Prof. Dr. Ahmet TOPAL.....17

BÖLÜM 3

HAYVAN BESLEMEDE PERFORMANSI ARTIRMAK İÇİN UÇUCU YAĞLARIN KAPSÜLLENMESİ

Doç.Dr.Mehtap GÜNEY.....29

BÖLÜM 4

YAPAY ZEKA'NIN ENFEKSİYON HASTALIKLARINDA KULLANIMI

Doç.Dr.Özcan DEVECİ, Zeynep Yaren DEVECİ, Fırat ŞAHİN.....41

BÖLÜM 5

TATLI BİR ZEHİR-MONO SODYUM GLUTAMAT (MSG)

ve SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Doç. Dr. Sevinç AYDIN.....59

BÖLÜM 6

PANKREAS LANGERHANS ADACIKLARI VE ADACIK NAKLİNİN DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Dr. Aslı Şan DAĞLI GÜL.....81

BÖLÜM 7

TRIZ-YARATICI PROBLEM ÇÖZME TEORİSİNİN TIP ALANINDA ve FİZYOLOJİ EĞİTİMİNDE KULLANIM ÖRNEKLERİ

Dr. Aslı Şan DAĞLI GÜL.....91

BÖLÜM 8

AMİGDALA

Dr.Öğretim Üyesi Mehmet KARTAL, Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ...107

BÖLÜM 9

BESLENME TARZIMIZ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Doç. Dr. Aydın Şükrü BENGÜ.....133

BÖLÜM 10

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

Veteriner Hekimlik Öğrencisi Serra Nur ÖNDER, Dr. Öğr. Üyesi Ayfer FİNDİK, Dr. Öğr. Üyesi Hakan ÖZKAN, Uzm. Dr. Bilal ALTUNIŞIK.....143

BÖLÜM 11

İNTESTİNAL SİSTEMİN EN BÜYÜK NEMATODU ASCARIS *LUMBRICOIDES*

Bilim Uzmanı Leyla GÜNDÜZ.....159

ÖNSÖZ

"Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Akademik Çalışmalar ve Teorik Bilgiler VI" isimli kitabımız, ilgili alandaki akademik verileri inceleyerek bu alanlardaki çalışmalara farklı bir bakış açısıyla bakılmasını sağlayacaktır. Farklı alanlara ışık tutan 11 adet bölümün yer aldığı kitabımızın her bir bölümünün hazırlanmasında büyük emeği geçen değerli meslektaşlarımıza ve IKSAD yayın evine teşekkürlerimizi sunarız. Kitapta yer alan bölüm yazılarıyla ilgili tüm akademik ve hukuki sorumluluğun yazarlara ait olduğunu ifade ederek, kitabımızın sadece bugün yaşadığımız sorunlara değil yarına ilişkin sorulara'da yanıt vermesini temenni ederiz.

Temmuz 2024

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN

Doç. Dr. Sevinç AYDIN

Doç. Dr. H. Turan AKKOYUN

BÖLÜM 1

DENİZ HIYARI TÜREVLİ BİLEŞİKLERİN ANTİKANSER ETKİLERİ

Prof.Dr. Ahmet TOPAL¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12735284>

¹ Atatürk Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Erzurum, Türkiye.
ahmet.topal@atauni.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-7484-2599

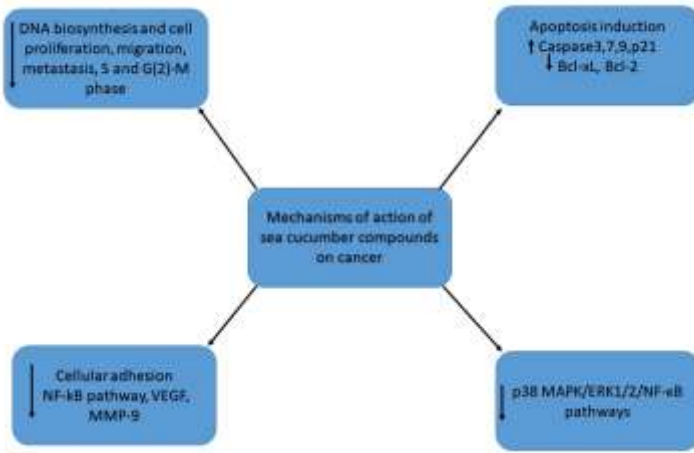
GİRİŞ

İlaç geliştirmek için önemli bir kaynak oluşturan birçok deniz türü, karasal türlere özgü olmayan ikincil metabolitleri sentezleme yeteneğine sahiptirler. Bu metabolitler birçok hastalığın tedavisinde kullanılan farmakolojik aktiviteye sahiptir ve deniz omurgasızlarının karasal türlere göre daha verimli antiviral, antitümör ve antiinflamatuvar kaynakları olduğu düşünülmektedir (Molinski ve ark., 2009). Deniz türlerinden bugüne kadar yaklaşık 27000 farklı kimyasal bileşik tanımlanmıştır (Khotimchenko, 2018). Deniz hıyarları birçok ülkede ticaret, kozmetik, geleneksel tıp ve gıda gibi çeşitli amaçlarla kullanılan deniz omurgasızlarıdır (Wen ve ark., 2010). Deniz hıyarları protein, lipid, mineral ve vitaminler içermekle beraber glikozaminoglikanlar (mukopolisakaritler), fukosile kondroitin sülfatlar, nötral glikanlar, peptitler, sülfatlanmış fukanlar, glikolipitler ve fosfolipitler, çoklu doymamış yağ asitleri, glikosfingolipitler (serebrositler), triterpen glikozitler (saponinler) ve fenoller içerirler (Wu ve ark., 2014; Gao ve ark., 2015; Marques ve ark., 2016). Bu biyoaktif bileşikler antimikrobiyal, antikanser, antitrombotik, antiobezite, antioksidan, antiinflamatuvar, antidiyabetik, antihipertansiyon aktiviteler göstermektedir (Hossain ve ark., 2020). Deniz hıyarının birçok türü genellikle astım, hipertansiyon, romatizma, sinüsler, kesikler ve yanıkların tedavisi gibi farmasötik amaçlarla kullanılmaktadır (Fredalina ve ark., 1999). Son yıllarda, deniz hıyarının ve biyolojik bileşiklerinin tedavi edici potansiyeli araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Birçok çalışmada, deniz hıyarının antikanser etkileri gösterilmiştir. Bu bölümde, deniz hıyarından izole edilen önemli biyoaktif bileşiklerin antikanser etkileri özetlenecektir.

Deniz hıyarının antikanser etkileri

Kanser dünyanın ikinci ölümcül hastalıklarından biridir ve insan sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir (Pratheeshkumar ve ark., 2012). Kanser ilaçlarına karşı direncin hızla gelişmesi, kemoterapi ilaçlarının toksisitesi ve yan etkileri, doğal ürünlerden oluşan yeni antikanser ilaçlarına olan talebi artırmıştır. (Wargasetia ve Widodo, 2017). Son yıllarda, doğal antikanser ajanları arayışı artmış ve deniz ortamı doğal antikanser metabolitleri açısından zengin bir kaynak sunmaktadır (Dyshlovoy ve Honecker, 2015; Wargasetia ve Widodo, 2017). Deniz hıyarının antikanser etkileri birçok çalışmada rapor edilmiştir (Liu ve ark., 2016; Dyshlovoy ve ark., 2017; Attoub ve ark., 2018). *Holothuria scabra*, *Holothuria leucospilota*

ve *Stichopus chloronotus*'un antikanser etkileri incelenmiştir. Üç deniz hıyarı türü yüksek antioksidan aktivite gösterirken, *Stichopus chloronotus* antiproliferatif etki göstererek A549 (insan küçük olmayan akciğer karsinomu) ve C33A (insan serviks kanseri) kanser hücrelerini inhibe etmiştir (Althunibat ve ark., 2009). Deniz hıyarının zebra balıklarında MCF-7 tümör hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği ve insan meme kanseri MCF-7 hücrelerinde apoptozu indüklediği bildirilmiştir (Wei ve ark., 2021). Frondoside A, deniz hıyarlarında bulunan ve antikanser etkisi olan en önemli aktif bileşiklerden biridir. Frondoside A, MDA-MB-231 meme kanseri fare modelinde tümör büyümesini inhibe etmiş ve tümör hacmini %87 oranında azaltmıştır (Sajwani, 2019). Frondosid A ayrıca S2013 ve AsPC-1 insan pankreas kanseri hücre hatlarında artan kaspaz3, kaspaz 7, kaspaz 9 ve p21 aktivasyonu nedeniyle apoptoza neden olarak antitümör aktivite göstermiştir (Li ve ark., 2008). Bir başka çalışmada, Frondoside A'nın insan meme kanseri hücrelerinde TPA ile indüklenen MMP-9 aktivasyonunu NF- κ B ve AP-1 sinyal yolları üzerinden inhibe ederek antiinvaziv etki gösterdiği belirlenmiştir (Park ve ark., 2012). Al Marzouqi ve arkadaşları, Frondoside A'nın kaspaz 9 ve 3/7 hücre ölüm yolunun aktivasyonu yoluyla MDA-MB-231 hücrelerinde alt-G1 (apoptotik) hücre fraksiyonunu arttırdığını ve insan meme kanseri hücre göçünü ve invazyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir (Al Marzouqi ve ark., 2011). Deniz hıyarından elde edilen frondosid A ve cucumarioside A2-2'nin kaspaz 3, 7, 8 ve 9 gen ekspresyonlarını artırarak ve tümör genlerini inhibe ederek intrinsik apoptotik yolu aktive ettiği gösterilmiştir (Jin ve ark., 2009). Başka bir çalışmada, Frondoside A'nın pankreas kanseri hücrelerinin ve A549 akciğer hücrelerinin PAK1'e bağlı büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Nguyen ve ark., 2017). Cucumarioside A2-2, DNA biyosentezini ve S fazındaki hücre proliferasyonunu inhibe ederek anti tümör aktivite göstermiştir. Deniz hıyarı bileşiklerinin kanser üzerindeki etkilerini gösteren mekanizma şekil 1'de gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Deniz hıyarı bileşiklerinin kanser üzerindeki etki mekanizmaları

Deniz hıyarı ekstresi TBL-12'nin, intrinsik kaspaz apoptotik ve p38 mitojenle aktive olan protein kinaz yolları aracılığıyla MMP-2 ve MMP-9'u inhibe ederek insan prostat kanseri hücrelerinin göçünü, hücre çoğalmasını ve proliferasyonunu baskıladığı bildirilmiştir (Yuan ve ark., 2019). Deniz hıyarı türlerinden *Holothuria leucospilota*'nın A549, HepG2 ve Panc02 hücreleri üzerinde antikanser etkilere sahip olduğu, metastazın baskılanması ve apoptozisin indüklenmesi gibi etkileri olduğu belirlenmiştir (Ru ve ark., 2022). Liu ve arkadaşları (2016) deniz hıyarından izole edilen düşük molekül ağırlıklı kondroitin sülfatın p38 MAPK/ERK1/2/NF-κB yollarını baskılaması sonucunda bir antikanser ilaç adayı olabileceğini bildirmişlerdir (Liu ve ark., 2016). *Holothuria scabra* türlerinden izole edilen Holothurin A3 ve A4, insan hepatoselüler karsinom (Hep G2) ve insan epidermoid karsinom (KB) hücre hatlarında sitotoksik etki göstermiştir (Dang ve ark., 2007). Başka bir çalışmada, deniz hıyarının metanol ekstresinden izole edilen Stichorrenosides güçlü A-D (1-4) melanom (SK-Mel2), epidermoid karsinom (KB), meme kanseri (MCF7), hepatoma kanseri (Hep-G2), prostat kanseri (LNCaP) kanser hücre hatlarında sitotoksik etki göstermiştir (Cuong ve ark., 2017). Deniz hıyarı bileşiklerinin anti kanser etkilerini gösteren mekanizma Tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Deniz hıyarından elde edilen bileşiklerin antikanser etkileri

Bileşik	Hücre tipi	Mekanizma	Kaynak
Frondanol-A5P	S2013 ve AsPC-1 insan pankreas kanseri hücreleri	Büyüme inhibisyonuna ve apoptoza neden olur.	Roginsky ve ark., 2010
Echinoside A ds-echinoside A	HepG2 hücre	Hücre döngüsü ilerlemesini engelleyerek ve mitokondriyal yolak aracılığıyla apoptozu indükleyerek anti-kanser aktivitesi gösterir.	Zhao ve ark., 2012
Frondoside A	66.1 hücre	Büyüme inhibisyonuna neden olur.	Ma ve ark., 2012
Frondoside A	LN35	Kaspaz 3/7'ye bağlı hücre ölümüne neden olur.	Attoub ve ark., 2013
Frondoside A	AsPC-1, S2013	Pankreas kanseri hücre büyümesini inhibe eder ve in vitro ve in vivo apoptozu indükler.	Al Shemali ve ark., 2014
ds-echinoside A Phlinopside E	Kanser hücre	MDM2 ve CXCR4'ü inhibe edebilir.	Wargasetia ve ark., 2018
Glikozit	HCT116, MCF7	Hücre hatlarına karşı önemli sitotoksik aktiviteye sahiptir.	Omran ve Khedr, 2015
Saponin	B16F10	Melanom hücrelerinin çoğalmasını engeller.	Baharara ve ark., 2016
Saponin	HL-60, B16F10, MCF-7, ve	B hücreli lenfomayı (Bcl-xL) azaltırken, Bcl-2-ilişkili X Bax proteinini, kaspaz-9'u, kaspaz-3'ü,	Dai ve ark., 2020

	Hep3B	PARP bölünmesini ve apoptotik cisimleri farklı derecelerde artırır.	
Intercedensides A, B ve C	A549, MCF-7, IA9, CAKI-1, U-87-MG, PC-3, KB, KB-VIN, SK-MEL-2, HCT-8	İnsan tümör hücrelerine karşı önemli sitotoksosite gösterir.	Zou ve ark., 2003
Cucumarioside A2-2	Ehrlich karsinom	Calcein'in hücrelerden çıkışını önler.	Menchinskaya ve ark., 2013
Sphingoid bazlar	DLD-1, WiDr ve Caco-2 hücreler	Hücrelerde apoptoza neden olarak hücre canlılığını artırır.	Sugawara ve ark., 2006
Hillasides A ve B	A-549, MCF-7, IA9, CAKI-1, PC-3, KB, KB-VIN ve HCT-8 hücreler	Sekiz insan tümör hücre hattına karşı sitotoksosite gösterir.	Wu ve ark., 2007
Synaptosides A	HeLa tümör hücreleri	Orta derecede sitotoksik aktiviteye sahiptir.	Avilov ve ark., 2008
Ceramides, glucocerebroside, uzun zincirli bazlar	HepG2 hücreler	Hücre proliferasyonu üzerinde inhibitör etki gösterir.	Jia ve ark., 2016

Deniz hıyarından elde edilen serebrositler, S180 tümör hücrelerinde Bcl-xL, Bcl-2 gen ekspresyonlarını azaltırken, kaspaz-9, kaspaz-3, Sitokrom c ve Bax gen ekspresyonlarında artışa neden olmuştur (Du ve ark., 2012). Holothurian glikozaminoglikan, tümör hücrelerinin P-selektin aracılı yapışmasını bloke ederek anti kanser ajan aktivitesine sahiptir ve B16F10 hücrelerinde MMP-2/9, FAK ve integrinlerin protein seviyelerinin azalmasına yol açmıştır (Yue ve ark., 2015). Holothurian glikozaminoglikanın antikanser

etkisi Qian ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir. Bunu, normal ve tümör hücresi arasındaki hücresel yapışmayı engelleme kapasitesi aracılığıyla yaptığını bildirmişlerdir (Qian ve ark., 2015). Holothurin A(1), 24-dehydroechinoside A VEGF ve MMP-9 ekspresyonlarını azaltarak HepG2 hücrelerinin göçünü, yapışmasını ve invazyonunu önemli ölçüde engellemiş ve endotel hücreleri tarafından kapiller oluşumunu bozmuştur. Ayrıca, Holothurin A (1) NF-kB ekspresyonunu azaltarak anti metastatik aktivite göstermiştir (Zhao ve ark., 2010). Stichoposide D ve Psolusoside kanser hücrelerinin büyümesini EGFR seviyesinde inhibe ederken, Frondoside A, Holothurin A1 ve Ds-echinoside A'nın NF-kB seviyelerinde düşüşe neden olduğu dolayısıyla deniz hıyarının NF-kB yolu üzerinden antikanser etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Wargasetia ve ark., 2022). Ds-ekinoid A ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), NF-kB ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonlarının inhibisyonu yoluyla antimetastatik aktivite göstermiştir (Zhao ve ark., 2011). Echinoid A ve ds-echinoside A, triterpen glikozitler, HepG2 hücrelerinde apoptozu indükleyerek ve mitokondriyal yolak aracılığıyla hücre döngüsü ilerlemesini bloke ederek antikanser aktivite göstermiş ve HepG2 hücrelerinde siklin D₁ gen ekspresyonunu azaltırken, hücre döngüsü ile ilgili c-myc, p16 ve p21 gen ekspresyonlarını artırmışlardır (Zhao ve ark., 2012). Stichoposide D'nin insan lösemi hücrelerindeki antitümör etkisi ve p38 kinaz, seramid sentaz 6 (CerS6) ve Fas'ın (CD95) rolleri araştırılmıştır. Stichoposide D, p38 kinaz, seramid sentaz 6 ve Fas'ı indükleyerek lösemi ksenograftlarının büyümesini engellemiştir (Yun ve ark., 2015). Deniz hıyarında bulunan diğer bileşiklerden biri olan Frondanol A5, HCT116 hücrelerinde kaspaz-2 ve H2AX fosforilasyonu ile ilişkili p21(WAF1/CIP)'de artışa neden olurken, Cdc25c hücrelerinde S ve G(2)-M fazında büyüme inhibisyonuna neden olmuştur (Janakiram ve ark., 2010). Triterpen glikozit koloşirozid A farelerde S180 sarkom ve H22 karaciğer kanseri hücrelerinde yüksek inhibisyon göstermiştir. Ayrıca, triterpen glikozit koloşirozid A, kültürlenmiş MKN-28, p388, SGC-7901, A-549, SpC-A4 tümör hücre hatlarında 3,61 +/- 0,55 mg x L(-1) IC 50 değerinde sitotoksik aktivite göstermiştir (Zhang ve ark., 2011). Deniz hıyarında bulunan glikozitler A549, MDA-MB 231 ve Hep3B tümör hücre hatlarının büyümesini baskılamış ve NF-kB seviyesini indüklemiştir (Careaga ve ark., 2009). Deniz hıyarının önemli bileşiklerinden biri olan sülfatlı saponinin in vitro ve in vivo antitümör aktivitesi Tian ve ark. tarafından rapor edilmiştir (Tian ve ark., 2005). Tong ve arkadaşları Philinopside A'nın güçlü antitümör aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir. Deniz hıyarından elde

edilen Philinopside A'nın tümörle ilişkili endotel hücrelerini ve apoptozu indükleyerek sarkom tümör hacmini azalttığını bulmuşlardır (Tong ve ark., 2005).

Sonuç

Deniz hıyarı bileşikleri, in vivo, in vitro ve insan çalışmalarında gösterildiği gibi tümör hücrelerinin büyümesini inhibe etme yeteneğine sahiptir ve tümör büyümesinin azalması, apoptoz indüksiyonu, hücre proliferasyonunun inhibisyonu, tümör hücresinin metastazının baskılanması, sitotoksik aktivite gibi çoklu mekanizmalar yoluyla antikanser potansiyeli göstermektedirler. Dolayısıyla, deniz hıyarı bileşiklerinin fonksiyonel kanser ilaçlarının geliştirilmesinde büyük bir potansiyele sahip olduğu görülmektedir.

KAYNAKÇA

- Al Marzouqi, N., Iratni, R., Nemmar, A., Arafat, K., Ahmed Al Sultan, M., Yasin, J., Collin, P., Mester, J., Adrian, T.E., Attoub, S. (2011). Frondoside A inhibits human breast cancer cell survival, migration, invasion and the growth of breast tumor xenografts. *Eur J Pharmacol.* 668(1-2), 25-34.
- Al Shemaii, J., Mensah-Brown, E., Parekh, K., Thomas, S.A., Attoub, S., Hellman, B., Nyberg, F., Adem, A., Collin, P., Adrian, T.E (2014). Frondoside A enhances the antiproliferative effects of gemcitabine in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 50(7), 1391-8.
- Althuniba, O.Y., Hashim, R.B., Taher, M., Daud, J.M., Ikeda, M.A., Zali, B.I. (2009). In vitro antioxidant and antiproliferative activities of three Malaysian sea cucumber species. *Eur J Sci Res.* 37, 376-387.
- Attoub, S., Arafat, K., Gélaude, A., Al Sultan, M.A., Bracke, M., Collin, P., Takahashi, T., Adrian, T.E., De Wever, O. (2013). Frondoside a suppressive effects on lung cancer survival, tumor growth, angiogenesis, invasion, and metastasis. *PLoS One* 8(1), e53087.
- Attoub, S., Arafat, K., Khalaf, T., Sulaiman, S., Iratni, R. (2018). Frondoside A Enhances the Anti-Cancer Effects of Oxaliplatin and 5-Fluorouracil on Colon Cancer Cells. *Nutrients* 10, 560.
- Avilov, S.A., Silchenko, A.S., Antonov, A.S., Kalinin, V.I., Kalinovskiy, A.I., Smirnov, A.V., Dmitrenok, P.S., Evtushenko, E.V., Fedorov, S.N., Savina, A.S., Shubina, L.K., Stonik, V.A. (2008). Synaptosides A and A1, triterpene glycosides from the sea cucumber *Synapta maculata* containing 3-O-methylglucuronic acid and their cytotoxic activity against tumor cells. *J Nat Prod.* 71(4), 525-31.
- Baharara, J., Amini, E., Nikdel, N., Salek-Abdollahi, F. (2016). The Cytotoxicity of Dacarbazine Potentiated by Sea Cucumber Saponin in Resistant B16F10 Melanoma Cells through Apoptosis Induction. *Avicenna J Med Biotechnol.* 8(3), 112-9.
- Careaga, V.P., Bueno, C., Muniain, C., Alche, L., Maier, M.S. (2009). Antiproliferative, cytotoxic and hemolytic activities of a triterpene glycoside from *Psolus patagonicus* and its desulfated analog. *Chemotherapy* 55, 60-68.
- Cuong, N.C., Vien, L.T., Hoang, L., Hanh, T.T.H., Thao, D.T., Thanh, N.V., Nam, N.H., Thung, D.C., Kiem, P.V., Minh, C.V. (2017). Cytotoxic triterpene diglycosides from the sea cucumber *Stichopus horrens*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27, 2939-2942.
- Khotimchenko, Y. (2018). Pharmacological Potential of Sea Cucumbers. *Int. J. Mol. Sci.* 2, 19(5), 1342.
- Dai, Y.L., Kim, E.A., Luo, H.M., Jiang, Y.F., Oh, J.Y., Heo, S.J., Jeon, Y.J. (2020). Characterization and anti-tumor activity of saponin-rich fractions of South Korean sea cucumbers (*Apostichopus japonicus*). *J. Food Sci. Technol.*

57(6), 2283-2292.

- Dang, N.H., Thanh, N.V., Kiem, P.V., Huong, L.M., Minh, C.V., Kim, Y.H. (2007). Two new triterpene glycosides from the vietnamese sea cucumber *Holothuria scabra*. *Arch Pharm Res.* 30, 1387-1391.
- Dyshlovoy, S.A., Honecker, F. (2015). Marine compounds and cancer: where do we stand? *Marine Drugs* 13, 5657-5665.
- Dyshlovoy, S.A., Madanchi, R., Hauschild, J., Otte, K., Alsdorf, W.H., Schumacher, U., Kalinin, V.I., Silchenko, A.S., Avilov, S.A., Honecker, F. (2017). The marine triterpene glycoside frondoside A induces p53-independent apoptosis and inhibits autophagy in urothelial carcinoma cells. *BMC Cancer*, 17, 23.
- Du, L., Li, Z.J., Xu, J., Wang, J.F., Xue, Y., Xue, C.H., Takahashi, K., Wang, Y.M. (2012). The anti-tumor activities of cerebrosides derived from sea cucumber *Acaudina molpadioides* and starfish *Asterias amurensis* in vitro and in vivo. *J. Oleo Sci.* 61(6), 321-30.
- Fredalina, B.D., Ridzwan, B.H., Zainal Abidin, A.A., Kaswandi, M.A., Zaiton, B., Zali, I., Kittakoop, P., Mat Jais, A.M. (1999). Fatty acid compositions in local sea cucumber, *Stichomus chloronotus*, for wound healing. *Gen Pharm.* 33, 337-340.
- Gao, N., Lu, F., Xiao, C., Yang, L., Chen, K., Zhou, K., Wen, D., Li, Z., Wu, Z., Jiang, J. (2015). β -Eliminative depolymerization of the fucosylated chondroitin sulfate and anticoagulant activities of resulting fragments. *Carbohydr. Polym.* 127, 427-437.
- Hossain, A., Dave, D., Shahidi, F. (2020). Northern sea cucumber (*Cucumaria frondosa*): A potential candidate for functional food, nutraceutical, and pharmaceutical sector. *Mar Drugs* 18, 274.
- Janakiram, N.B., Mohammed, A., Zhang, Y., Zhang, Y., Choi, C.I., Woodward, C., Collin, P., Steele, V.E., Rao, C.V. (2010). Chemopreventive effects of Frondanol A5, a *Cucumaria frondosa* extract, against rat colon carcinogenesis and inhibition of human colon cancer cell growth. *Cancer Prev Res (Phila)* 3(1), 82-91.
- Jia, Z., Song, Y., Tao, S., Cong, P., Wang, X., Xue, C., Xu, J. (2016). Structure of Sphingolipids From Sea Cucumber *Cucumaria frondosa* and Structure-Specific Cytotoxicity Against Human HepG2 Cells. *Lipids* 51(3), 321-34.
- Jin, J.O., Shastina, V.V., Shin, S.W., Xu, Q., Park, J.I., Rasskazov, V.A., Avilov, S.A., Fedorov, S.N., Stonik, V.A., Kwak, J.Y. (2009). Differential effects of triterpene glycosides, frondoside A and cucumarioside A2-2 isolated from sea cucumbers on caspase activation and apoptosis of human leukemia cells. *FEBS Lett.* 583, 697-702.
- Li, X., Roginsky, A.B., Ding, X.Z. (2008). Review of the apoptosis pathways in pancreatic cancer and the anti-apoptotic effects of the novel sea cucumber compound, Frondoside A. *Ann N Y Acad Sci.* 1138, 181-198.
- Liu, X., Liu, Y., Hao, J., Zhao, X., Lang, Y., Fan, F., Cai, C., Li, G., Zhang, L., Yu,

- G. (2016). In Vivo Anti-Cancer Mechanism of Low-Molecular-Weight Fucosylated Chondroitin Sulfate (LFCS) from Sea Cucumber *Cucumaria frondosa*. *Molecules* 21, 625.
- Ma, X., Kundu, N., Collin, P.D., Goloubeva, O., Fulton, A.M. (2012). Frondoside A inhibits breast cancer metastasis and antagonizes prostaglandin E receptors EP4 and EP2. *Breast Cancer Res Treat.* 132(3), 1001-8.
- Marques, J., Vilanova, E., Paulo, A.S., Mourão, P.E.S., Fernández-Busquets, X. (2016). Marine organism sulfated polysaccharides exhibiting significant antimalarial activity and inhibition of red blood cell invasion by *Plasmodium*. *Sc. Rep.* 6, 24368.
- Menchinskaya, E.S., Aminin, D.L., Avilov, S.A., Silchenko, A.S., Andryjashchenko, P.V., Kalinin, V.I., Stonik, V.A. (2013). Inhibition of tumor cells multidrug resistance by cucumarioside A2-2, frondoside A and their complexes with cholesterol. *Nat Prod Commun.* 8(10): 1377-80.
- Molinski, T., Dalisay, D., Lievens, S., Saludes, J.P. (2009). Drug development from marine natural products. *Nat. Rev. Drug Discov.* 8, 69-85.
- Nguyen, B.C.Q., Yoshimura, K., Kumazawa, S., Tawata, S., Maruta, H. (2017). Frondoside A from sea cucumber and nymphaeols from Okinawa propolis: Natural anti-cancer agents that selectively inhibit PAK1 in vitro. *Drug Discov Ther.* 30, 11(2), 110-114.
- Omran, N.E., Khedr, A.M. (2015). Structure elucidation, protein profile and the antitumor effect of the biological active substance extracted from sea cucumber *Holothuria polii*. *Toxicol Ind Health.* 31(1), 1-8.
- Park, S.Y., Kim, Y.H., Kim, Y., Lee, S.J. (2012). Frondoside A has an anti-invasive effect by inhibiting TPA-induced MMP-9 activation via NF- κ B and AP-1 signaling in human breast cancer cells. *Int. J. Oncol.* 41, 933-940.
- Pratheeshkumar, P., Sreekala, C., Zhang, Z., Budhraj, A., Ding, S., Son, Y.O., Wang, X., Hitron, A., Hyun-Jung, K., Wang, L., Lee, J.C., Shi, X. (2012). Cancer prevention with promising natural products: mechanisms of action and molecular targets. *Anti Cancer Agents Med. Chem.* 12(10), 1159-1184.
- Roginsky, A.B., Ding, X.Z., Woodward, C., Ujiki, M.B., Singh, B., Bell, R.H Jr., Collin, P., Adrian, T.E. (2010). Anti-pancreatic cancer effects of a polar extract from the edible sea cucumber, *Cucumaria frondosa*. *Pancreas* 39(5), 646-52.
- Ru, R., Guo, Y., Mao, J., Yu, Z., Huang, W., Cao, X., Hu, H., Meng, M., Yuan, L. (2022). Cancer Cell Inhibiting Sea Cucumber (*Holothuria leucospilota*) Protein as a Novel Anti-Cancer Drug. *Nutrients* 13, 14(4), 786.
- Sajwani, F.H. (2019). Frondoside A is a potential anti-cancer agent from sea cucumbers. *Cancer Res Ther.* 15, 953-60.
- Sugawara, T., Zaima, N., Yamamoto, A., Sakai, S., Noguchi, R., Hirata, T. (2006). Isolation of sphingoid bases of sea cucumber cerebroside and their cytotoxicity against human colon cancer cells. *Biosci Biotechnol Biochem.*

70(12), 2906-12.

- Tian, F., Zhang, X., Tong., Y, Yi, Y., Zhang, S., Li, L., Sun, P., Lin, L., Ding, J. (2005). a new sulfated saponin from sea cucumber, exhibits anti-angiogenic and anti-tumor activities in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther.* 48, 874-882.
- Tong, Y., Zhang, X., Tian., F, Yi, Y., Xu, Q., Li, L., Tong, L., Lin, L., Ding, J. (2005). Philinopside A, a novel marine-derived compound possessing dual anti-angiogenic and anti-tumor effects. *Int J Cancer* 10, 114(6), 843-53.
- Yuan, L., Huang, X., Zhou, K., Zhu, X., Huang, B., Qiu, S., Cao, K., Xu, L. (2019). Sea cucumber extract TBL-12 inhibits the proliferation, migration, and invasion of human prostate cancer cells through the p38 mitogen-activated protein kinase and intrinsic caspase apoptosis pathway. *Prostate* 79, 826-39.
- Yue, Z., Wang, A., Zhu, Z., Tao, L., Li, Y., Zhou, L., Chen, W., Lu, Y. (2015). Holothurian glycosaminoglycan inhibits metastasis via inhibition of P-selectin in B16F10 melanoma cells. *Mol. Cell Biochem.* 410(1-2), 143-54.
- Yun, S.H., Park, E.S., Shin, S.W., Ju, M.H., Han, J.Y., Jeong, J.S., Kim, S.H., Stonik, V.A., Kwak, J.Y., Park, J.I. (2015). By activating Fas/ceramide synthase 6/p38 kinase in lipid rafts, Stichoposide D inhibits growth of leukemia xenografts. *Oncotarget* 6(29), 27596-27612.
- Zhang, Y., Yi, Y. (2011). Studies on antitumor activities of triterpene glycoside colochiroside A from sea cucumber *Colochirus anceps*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 36(4), 504-7.
- Zhao, Q., Xue, Y., Wang, J.F., Li, H., Long, T.T., Li, Z., Wang, Y.M., Dong, P., Xue, C.H. (2012). In vitro and in vivo anti-tumour activities of echinoside A and ds-echinoside A from *Pearsonothuria graeffei*. *J Sci Food Agric.* 15, 92(4), 965-74.
- Zhao, Q., Xue, Y., Wang, J.F., Li, H., Long, T.T., Li, Z., Wang, Y.M., Dong, P., Xue, C.H. (2012). In vitro and in vivo anti-tumour activities of echinoside A and ds-echinoside A from *Pearsonothuria graeffei*. *J Sci Food Agric.* 15, 92(4), 965-74.
- Zhao, Q., Liu, Z.D., Xue, Y., Wang, J.F., Li, H., Tang, Q.J., Wang, Y.M., Dong, P., Xue, C.H. (2011). Ds-echinoside A, a new triterpene glycoside derived from sea cucumber, exhibits antimetastatic activity via the inhibition of NF- κ B-dependent MMP-9 and VEGF expressions. *J Biomed Biotechnol.* 12(7), 534-544.
- Zou, Z.R., Yi, Y.H., Wu, H.M., Wu, J.H., Liaw, C.C., Lee, K.H. (2003). Intercedensides A-C, three new cytotoxic triterpene glycosides from the sea cucumber *Mensamaria intercedens* Lampert. *J. Nat. Prod.* 66(8), 1055-60.
- Zhao, Q., Xue, Y., Liu, Z.D., Li, H., Wang, J.F., Li, Z.J., Wang, Y.M., Dong, P., Xue, C.H. (2010). Differential effects of sulfated triterpene glycosides, holothurin A1, and 24-dehydroechinoside A, on antimetastatic activity via regulation of the MMP-9 signal pathway. *J Food Sci.* 75(9), H280-8.
- Wargasetia, T.L., Ratnawati, H., Widodo, N. (2022). Sea Cucumber Compounds

- Targeting NF- κ B in Cancer Treatment. *Bioinform Biol Insights* 17: 16, 11779322221091740.
- Wargasetia, T.L., Widodo, N. (2017). Mechanisms of cancer cell killing by sea cucumber-derived compounds. *Invest New Drugs* 35(6), 820-826.
- Wargasetia, T.L., Permana, S., Widodo, N. (2018). Potential use of compounds from sea cucumbers as MDM2 and CXCR4 inhibitors to control cancer cell growth. *Exp Ther. Med.* 16(4), 2985-2991.
- Wei, W., Fan, X.M., Jia, S.H., Zhang, X.P., Zhang, Z., Zhang, X.J., Zhang, J.X., Zhang, Y.W. (2021). Sea Cucumber Intestinal Peptide Induces the Apoptosis of MCF-7 Cells by Inhibiting PI3K/AKT Pathway. *Front Nutr.* 14, 8, 763692.
- Wen, J., Hu, C., Fan, S. (2010). Chemical composition and nutritional quality of sea cucumbers. *J. Sci. Food Agric.* 90, 2469-2474.
- Wu, F.J., Xue, Y., Liu, X.F., Xue, C.H., Wang, J.F., Du, L., Takahashi K., Wang, Y.M. (2014). The protective effect of eicosapentaenoic acid-enriched phospholipids from sea cucumber *Cucumaria frondosa* on oxidative stress in PC12 cells and SAMP8 mice. *Neurochem. Int.* 64, 9-17.
- Wu, J., Yi, Y.H., Tang, H.F., Wu, H.M., Zhou, Z.R. (2007). Hillasides A and B, two new cytotoxic triterpene glycosides from the sea cucumber *Holothuria hilla* Lesson. *J. Asian Nat. Prod. Res.* 9(6-8), 609-15.
- Qian, W., Tao, L., Wang, Y., Zhang, F., Li, M., Huang, S., Wang, A., Chen, W., Yue, Z., Chen, L., Liu, Y., Huang, C., Zhang, L., Li, Y., Lu, Y. (2015). Downregulation of Integrins in Cancer Cells and Anti-Platelet Properties Are Involved in Holothurian Glycosaminoglycan-Mediated Disruption of the Interaction of Cancer Cells and Platelets in Hematogenous Metastasis. *J. Vasc. Res.* 52(3), 197-209.

BÖLÜM 2

ALTERNATİF BİR TEDAVİ OLARAK SÜLÜKLER

Prof. Dr. Ahmet TOPAL¹

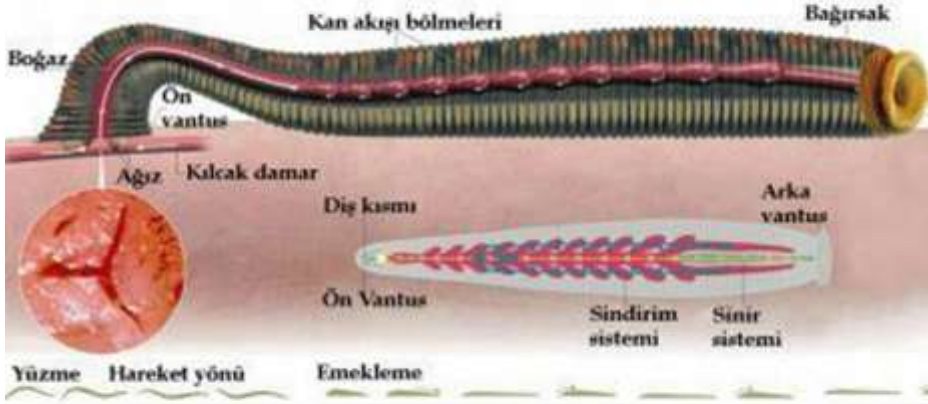
DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12735358>

GİRİŞ

Bir tatlı su amfibi solucanı olan sülükler, genellikle siyah veya kahverenkli, 10 cm uzunluğunda, ağızlarında üç çene ve bu çenelerin her birinde 100 diş bulunan canlılardır (Yantis ve ark., 2009). Koku ve tat alma duyusu olan sülüklerin işitme organı yoktur ve ışığa duyarlı beş çift görme organları bulunmaktadır. Buna ilaveten sıcaklığa duyarlı termoreseptörler ve basıncı algılayan baroreseptörleri bulunmaktadır (Mory ve Bloom,2012). Sülükler geçmişten bu yana hem insan hastalıklarının tedavi edilmesi konusunda kullanılmakta hem de basit ve gelişmiş organizmalarda parazit olarak yaşadığı bilinmektedir (Kaestner, 1967) (Şekil 1 ve Şekil 2). Dolayısıyla tamamlayıcı tedavi yöntemi olan tıbbi sülük tedavisi “Hirudotherapy” olarak isimlendirilmiştir. 1884’ te Haycraft’ın sülükten aldığı tükürük örneği ile birlikte, alınan örnekte kanın pıhtılaşmasını engelleyen bir bileşiğin bulunmasıyla çok önemli gelişmeler yaşanmış, sonrasında yapılan çalışmalarla ‘Hirudin’ olarak adlandırılan bu biyoaktif bileşenin kanın pıhtılaşmasını önleyen ‘antikoagulant’ adı verilen madde olduğu saptanmıştır (Abdullah, 2012). İlerleyen zamanlarda Hirudo cinsi tıbbi sülükler olarak bilinen bu canlının tükürüğünde, beslenme sırasında konakçı dokuya enjekte edilen yüzlerce biyoaktif bileşik bulunduğu tespit edilmiştir (Pourrahimi ve ark., 2020)(Table 1).



Şekil 1. Tedavide kullanılan *Hirudo verbana* (Ayhan ve Mollahaliloğlu, 2018)



Şekil 2. Sülük anatomisi (<https://drmustafaersayan.com/tedavi/suluk-tedavisi/>)

Sülükler plastik, rekonstrüktif ve mikrocerrahi uygulamalardan sonra, kardiyovasküler hastalıklarda, derin ven trombozu, postflebitik sendrom, diyabet komplikasyonları, kulak çınlaması, akut ve kronik otitis ve osteoartrit ağrısının azaltılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (Cherniack, 2011; Abdualkader ve ark., 2013).

Table 1. Sülük tükürüğündeki başlıca biyoaktif maddeler ve fonksiyonları (Jha ve ark., 2015; Sig ve ark., 2017)

Biyoaktif madde	Etki mekanizması
Hirudin	Bir antikoagülan olan bu enzim kan kuogülasyonunu inhibe eder.
Bdellin	Anti-inflamatuvar olarak görev yapan bir proteaz inhibitörü
Apiraz	Kan akışının daha akıcı olmasını sağlayan güçlü bir trombosit anti-agregan faktörü
Eglin	İnflamasyon inhibitörü ve bir antioksidandır.
Destabilaz	Kan pıhtılarını çözerek etki eden ve terapötik yollar açan çok güçlü trombosit anti-agregan aktivitesine sahiptir.
Hiyalüronidaz	Hem difüzyon faktörü hem de antibiyotik görevi görür.
Lipaz ve Esteraz	Hiperlipidemi için kullanılır.
Anti-elastaz	Bu madde, kutanöz elastini özellikle cilt seviyesinde

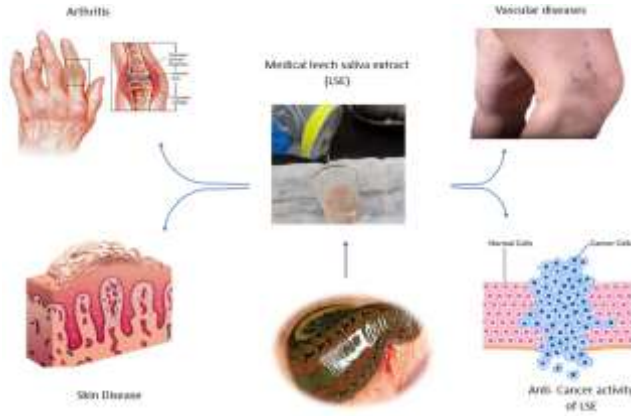
	parçalayan Elastazın etkisini sınırlayarak etki eder.
Antistasin, hirustasin, ghilantens, eglin C, LDTI, kompleman C1 inhibitörü, guamerin ve piguamerin, karboksipeptidaz inhibitörü, bdellinler ve bdellastasin	Analjezik ve antiinflamatuvar etki
Kollajenaz	Hücre dışı matris bozulması
Asetilkolin, histamin benzeri moleküller	Kan akışının arttırılması
Saratin, kalin, apiraz, dekorsin	Trombosit fonksiyonunun inhibisyonu
Gelin, faktör Xa inhibitörü, destabilaz, yeni sülük proteini-1, whitide ve whitmanin	Antikoagülan etki
Kloromisetin, theromacin, theromyzin ve peptid B	Antimikrobiyal etki

Sülüklerin Tedavide Kullanılma Yöntemleri

Sülük tedavisine başlamadan önce kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca arteriyel yetmezlik ile venöz kanama ya da venöz tıkanıklık arasındaki ayrımın yapılması gerekmektedir. Arteriyel yetmezlikte doku şişkin, soluk ve soğuktur, kılcal dolmuş ya yavaştır (iki saniyeden uzun) ya da yoktur. Venöz tıkanıklık durumunda doku mor bir görünüme sahip olup, tıkalı, gergin ve dokunulduğunda sıcak olacaktır. Kılcal damar dolmuş hızlı ve anında olacaktır (bir saniyeden az). (Chepeha ve ark., 2002). Ayrıca hastaya vitamin, bitkisel takviye veya ilaç alıp almadığı sorulmalı çünkü bazı takviye ilaçlar aşırı kanama riskini veya bağışıklık tepkisinin azalma riskini artırabilir. Örneğin yüksek dozda E vitamini protrombin süresini uzatabilir, koagülopatiye neden olabilir ve bağışıklığı baskılayabilir. Sarımsak, zencefil, ginkgo biloba ve ginseng gibi bitkisel takviyeler ve aspirin, heparin, varfarin ve nonsteroidal antiinflamatuvar gibi ilaçlar kanama riskini artırabilir (Fugh-Berman, 2000). Sülük tedavisi, öncelikle ilk ısırma ile başlar ve tükürüklerinde hafif bir anestezi madde içermesinden dolayı genellikle ağrısız bir işlemdir.

Sülükler, ancak temiz ve herhangi bir kimyasal uygulanmamış alanlara tutunabilirler dolayısıyla sülük uygulaması yapılmadan önce uygulanacak alanın temizlenmesine özen gösterilmelidir. Sülük uygulanacak alanın belirlenmesiyle bir adet tüp veya bir adet şırınga ile sülükler söz konusu olan alana yapıştırılabilir. Tedavi uygulanacak kişi, farklı muayene semptomları, enfeksiyonlar ya da diğer duyarlı hallerin kontrol edilmesi amacıyla tedavi süresince düzenli olarak takip edilmelidir. 20 ila 45 dakika süren bir bağlanma periyodu sırasında sülükler 5 ila 15 mL arasında kan emerler. (Ikizceli ve ark., 2005; Kowalczyk, 2002). Son aşamada, pıhtılaşma sürecinde trombini engelleyen bir antikoagülan olan hirudin ve vazodilatasyonu indükleyen histamin benzeri maddeler de dahil olmak üzere sülüğün tükürüğündeki bileşenler birincil tedavi edici faydayı sağlar (Yantis ve ark., 2009). Tek bir sülük, kılcal perfüzyona izin vermek için tıkanmış dokudan 10 mL ye kadar kanı tahliye edebilir. Her ısırık bölgesinden daha uzun süreli, pasif kanamaya izin verebilir. Başlangıçta sülük tedavisinden birincil faydanın, aktif olarak boşaltılan kandan kaynaklandığı düşünülse de, sülük ayrılmasından sonra ortaya çıkan uzun süreli sızıntı (48 saate kadar) aslında klinik olarak daha değerli olabilir. Ayrıca sülüğün vazoaktif salgılarının doku mikrosirkülasyonu üzerinde ek etkileri de olabilir. (Pickrell ve ark., 2020). İşlem bittikten sonra sülüğün yapıştığı bölge, gazlı bir bez ile dezenfekte edilir ve kanamanın engellenmesi amacıyla bu alan pansuman edilerek sıkıca kapatılır. Sülük tutunduğu alandan kendiliğinden ayrılmazsa, sülüğün tutunduğu alana az miktarda toz haldeki zerdeçal veya alkol uygulaması ile bıraktırılabilir, ancak tutunduğu alandan ayrılırken kusturulmamalıdır. Sülük yapıştığı alandan uzaklaştırıldıktan sonra sülüğün tükürüğündeki biyoaktif bileşenlerin tesirinden ötürü kanama 4-48 saat sürebilir. Sülükler tedavide sadece bir defa kullanılır. Aynı zamanda tedavi uygulanan kişide bile aynı sülük tek bir defa uygulanır ve kan ile bulaşma riski taşıyan hastalıkların sülük aracılığı ile bir hastadan diğerine bulaşmalar böylelikle önlenmiş olunur. Tedavi sürecinde kullanılan sülükler uygulanan alandan ayrıldıktan sonra kan ile bulaşan hastalıkların tehlikesini ortadan kaldırmak amacıyla sodyum hipoklorit ya da alkol ile yok edilir. Sülüğün tutunduğu alanlarda zaman zaman ekimoz ve keloid adı verilen ve 2-3 hafta içerisinde kendiliğinden kaybolan lekeler oluşabilir (Rai ve ark., 2016; Ayhan ve Mollahaliloğlu, 2018). Sülük tedavisinin faydalarıyla birlikte toplardamar tıkanıklığı, uzun süreli kanama, alerji ve enfeksiyon gibi tehlikeleri de olabilir. Sülükler gibi bir dış parazitin kan emme davranışı, konakçının vücut yüzeyini delmesi nedeniyle farklı sonuçlara yol açabilir. Sülük ısırığı çok nadir de olsa ölüme de yol açabilir.

Bu nedenle *Aeromonas* türleri enfeksiyon alanında sık görülmektedir. Ayrıca koltukaltı, kasık, boyun, çene altı gibi ana damarların bulunduğu bölgelere sülüğün uygulanması tehlikeli olabilir (Pourrahimi ve ark., 2020). 600'den fazla sülük türü vardır ve *Hirudo medicinalis* ve *Hirudo verbana* tedavi amaçlı kullanılan sülük türleridir (Şekil 3). *Hirudo medicinalis*, diğer sülük türlerine kıyasla hekimlerin çoğunluğu tarafından tercih edilmektedir (Whitaker ve ark., 2004).

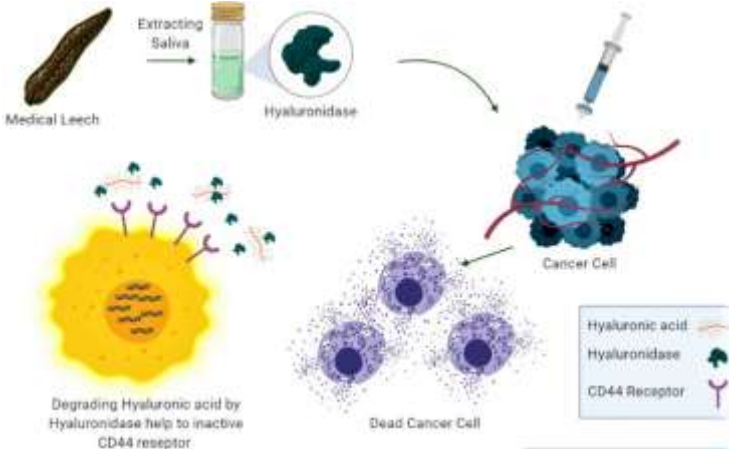


Şekil 3. Sülüğün çeşitli hastalıklarda fonksiyonel etkisi (Shakouri ve Wollina, 2021)

Kanser ve sülük

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre kanser, yılda 140 milyon yeni vaka ve 82 milyon insanın ölümüne sebep olan hastalıkların başında gelmektedir (Alwan, 2014). Ayrıca, yeni kanser vakalarının sayısı %70 oranında artmaktadır. Hirudin kanser hücrelerinin implantasyonunu, proliferasyonunu ve metastazını engelleyebilir çünkü trombin kanser hücrelerinin trombosit, endotel hücreleri, fibronektin ve von Willebrand faktörüne yapışmasını artırdığı gösterilmiştir (Nierodzik, Kajumo, & Karpatkin, 1992). Örneğin, hirudin, kanda kanser hücresi (B16F10) yapışmasını azaltır, akciğer kanseri hücrelerinde, deri altı transplantasyon tümör hücrelerinde, melanin tümör hücrelerinde tümör hacmini ve ağırlığını azaltarak kanser hücrelerinin çoğalmasını engeller ve mitojenle aktive olan protein kinazı ve mitozu inhibe ederek pankreas kanseri hücreleriyle savaşır (Zhang ve Lan, 2018). Bazal hücreli karsinom hastası olan bir hastaya ameliyat sonrası dokuz ay sülük tedavisi uygulanmış ve flep boyunca kan dolaşımının sağlanması açısından iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Masaki ve arkadaşları, intraoral

karsinomlu bir hastada rekonstrüksiyon sonrası serbest önkol flebinin venöz tıkanıklığını gidermek için tıbbi sülükler kullandıklarını bildirmişlerdir (Masaki ve ark., 2002). Sülüklerin tükürük bezi salgıları antimetastatik aktiviteye sahip olup akciğer kanseri kolonizasyonu önleyen antistatin adı verilen bir proteine sahiptirler. Başka bir tropikal sülük olan *H. manillensis*'in tükürüğü, küçük hücreli akciğer kanserine karşı in vitro antiproliferatif aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Abdualkader ve ark., 2013). Başka bir çalışmada, *H. Ghilianii* türünde bulunan ghilanten adı verilen antikoagülan proteinin prostat kanseri, melanom, akciğer kanseri ve meme kanserinde metastazı baskıladığı rapor edilmiştir (Alam ve ark., 2016). Ayrıca sülüklerin kanser hastalarında ağrı tedavisi için kullanıldığı ve ileri evre leyomiyosarkom ve böbrek kanseri hastalarında 2 ay boyunca topikal uygulanan sülüklerin lokal bel ağrısını tamamen iyileştirebildiği bildirilmiştir (Abdualkader ve ark., 2013). Ayrıca hyaluronidaz enziminin anti tümör aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Hyaluronidaz antikanser aktivitesinin bir dereceye kadar tümör stromasına pro-tümörjenik immün hücre inhibisyonu yoluyla gerçekleşebileceği düşünülmektedir (Şekil 4) (Shakouri ve Wollina, 2021).



Şekil 4. Kanserde hyaluronidaz aktivitesi (Shakouri ve Wollina, 2021)

Diyabet ve sülük

Antikoagülanlar içeren sülük tükürüğü diyabet komplikasyonlarını tedavi edici güçlü etkilerinden dolayı geleneksel olarak uygulanmaktadır. Bazı uzmanlar kangren ve ampütasyonu önlemek amacıyla ekstremitelerdeki kan dolaşımını iyileştirmek için sülük tedavisini kullanmaktadırlar (Susanto,

2008). Bir çalışmada, alloksanla indüklenen diyabetik sıçanlarda sülük tükürük ekstraktının kan şekeri düzeyleri üzerindeki etkisi incelenmiş ve sülüğün insülin dozajını azaltmak veya kan şekerinin daha iyi kontrolünü sağlamak için yardımcı ilaç olarak kullanılabilceği tespit edilmiştir (Mohammed ve ark., 2013). Diyabetik katarakt, merceğin oksidasyonu ile oluşmaktadır ve yapılan çalışmada hirudin, reaktif oksijen türlerini ve glutasyon seviyelerini ayarlayarak bu oksidasyonu önleyebileceği rapor edilmiştir. Hirudin ayrıca B hücreli lenfoma 2 ve bax ekspresyonunu inhibe ederek lens epitel hücrelerinde apoptozu da engellemektedir (Ou ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2018). Başka bir çalışmada ise hirudin, sıçanlarda streptozotosin ile oluşturulmuş diyabetik nefropati modelinde P38 MAPK/NF-κB yoluyla inflamasyonu önleyerek böbreklerde oluşan hasarı koruduğu bildirilmiştir (Han ve ark., 2020). Pek çok araştırmada, diyabete bağlı olarak oluşan yaraların tedavisinde sülüklerin kullanıldığı rapor edilmiştir (Dwivedi, 2012).

Sonuç

Dünyada tıbbi sülük tedavisini kullanan gelişmiş ülke sayısı giderek artmaktadır. Sülük tedavisi sağlam biyokimyasal ve fizyolojik etkilere sahip olmasından dolayı etkili bir geleneksel yöntem olduğu sonucuna varılabilir. Sülük tedavisinin modern tıp ilaçlarına göre yan etkilerinin az olması, maliyetinin düşük olması, kullanım avantajını artırmaktadır. Klinik ve farmakolojik çalışmalar göstermektedir ki sülük tedavisi, diyabet, kanser, anjina pektoris, koroner tromboz, hipertansiyon, ateroskleroz, varis gibi pek çok hastalığın tedavisi için güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilir.

KAYNAKÇA

- Abdualkader, A.M., Ghawi, A.M., Alaama, M., Awang, M., Merzouk, A. (2013). Leech therapeutic applications. *Indian J Pharm Sci*, 75(2), 127-137.
- Alam, S.S., Ahmad, W., Yunus, S.S., Irsal-e-Ala. (2016). Leech Therapy Hirudo therapy in Surgical Diseases: A review. *IJMR*, (4):23-27.
- Alwan, A. (2014). Global status report on noncommunicable diseases. World Health Organization.
- Ayhan, H., Mollahaliloğlu, S. (2018). Tıbbi Sülük Tedavisi: Hirudoterapi. *Ankara Med J*. (1):141-8
- Chepeha, D.B., Nussenbaum, B., Bradford, C.R., Teknos, T.N. (2002). Leech therapy for patients with surgically unsalvageable venous obstruction after revascularized free tissue transfer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 128(8), 960-5. doi: 10.1001/archotol.128.8.960.
- Cherniack, E.P. (2011). Bugs as drugs, part two: worms, leeches, scorpions, snails, ticks, centipedes, and spiders. *Altern Med Rev*. 16, 50-8.
- Dwivedi, A.P. (2012). Case study of leech application in diabetic foot ulcer. *IJRAP*. 3(5), 748-51.
- Fugh-Berman, A. (2000). Herb-drug interactions. *Lancet*, 355(9198), 134-8.
- Han, J., Pang, X., Zhang, Y., Peng, Z., Shi, X., Xing, Y. (2020). Hirudin Protects Against Kidney Damage in Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy Rats by Inhibiting Inflammation via P38 MAPK/NF-κB Pathway. *Drug Des Devel Ther*. 7, 14, 3223-3234. doi: 10.2147/DDDT.S257613.
- Haycraft, J.B. (1884). On the action of secretion obtained from the medicinal leech on coagulation of blood. *Proc R Soc London* 36, 478
- Ikizceli, I., Avsarogullari, L., Sözüer, E., Yürümez, Y., Akdur, O. (2005). Bleeding due to a medicinal leech bite. *Emerg Med J*. 22(6), 458-60. doi: 10.1136/emj.2003.013847.
- Jha, K., Garg, A., Narang, R., Das, S. (2015). Hirudotherapy in Medicine and Dentistry. *J Clin Diagn Res*. 9(12), ZE05-7. doi: 10.7860/JCDR/2015/16670.6918.
- Kaestner, A. 1967. Invertebrate Zoology. Volume I. Interscience Publishers. A Division of John Wiley and Sons. p. 597. New York, London, Sydney.
- Kowalczyk, T. (2002). A low-tech approach to venous congestion. *RN* 65(10), 26-30.
- Masaki, I., Tamotsu, M., Kazuhide, N., Etsuro, N., Akihiko, M., Hiroshi, H. (2002). Use of medical leech to relieve congestion of a free forearm flap in the oral cavity. *Japanese Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(12), 632-35.
- Mohammed, A.A., Mohammad, G.A., Mohamed, A., Mohamed, A., Ahmed, M. (2013). In vivo anti-hyperglycemic activity of saliva extract from the tropical leech *Hirudinaria manillensis*. *Chin J Nat Med*. 11(5):488-93. doi: 10.1016/S1875-5364(13)60089-8.
- Mory, R.N, Bloom, D.A. (2000). The Leech and the Physician: Biology, Etymology,

- and Medical Practice 2012 İLKBAHAR SD|83 with *Hirudinea medicinalis*. *World J Surg.* 24, 878-83.
- Ou, Y., Geng, P., Liao, G. Y., Zhou, Z., & Wu, W. T. (2009). Intracellular GSH and ROS levels may be related to galactose-mediated human lens epithelial cell apoptosis: Role of recombinant hirudin variant III. *Chemico-Biological Interactions*, 179(2-3), 103-109.
- Pickrell, B.B., Daly, M.C., Freniere, B., Higgins, J.P., Safa, B., Eberlin, K.R. (2020). Leech Therapy Following Digital Replantation and Revascularization. *J Hand Surg Am.* 45(7), 638-643. doi: 10.1016/j.jhsa.2020.03.026.
- Pourrahimi, M., Abdi, M., Ghods, R. (2020). Complications of leech therapy. *Avicenna J Phytomed.* 10(3), 222-234.
- Rai, P.K., Singh, A.K., Singh, O.P., Rai, N.P., Dwivedi, A.K. (2016). Efficacy of leech therapy in the management of osteoarthritis (Sandhivata). *AYU Journal* 32(2), 213-7.
- Shakouri, A., Wollina, U. (2021). Time to Change Theory; Medical Leech from a Molecular Medicine Perspective Leech Salivary Proteins Playing a Potential Role in Medicine. *Adv Pharm Bull.* 11(2), 261-266. doi: 10.34172/apb.2021.038.
- Sig, A.K., Guney, M., Uskudar Guclu, A., Ozmen, E. (2017). Medicinal leech therapy-an overall perspective. *Integr Med Res.* 6(4), 337-343. doi: 10.1016/j.imr.2017.08.001.
- Susanto, S. (2008). Leeches used to treat diabetes patients [Online]. Indonesia: The Jakarta Post, Bantul. Available: Diabetes-patients.html
- Yantis, M.A., O'Toole, K.N., Ring, P. (2009). Leech therapy. *Am J Nurs.* 109(4), 36-42; quiz 43. doi: 10.1097/01.NAJ.0000348601.01489.77.
- Zhang, J., Lan, N. (2018). Hirudin variants production by genetic engineered microbial factory. *Biotechnol Genet Eng Rev.* 34(2), 261-280. doi: 10.1080/02648725.2018.1506898.
- Whitaker, I.S., Rao, J., Izadi, D., Butler, P.E. (2004). Historical article: *Hirudo medicinalis*: Ancient origins of, and trends in the use of medicinal leeches throughout history. *Br J Oral Maxillofac Surg* 42, 133-7.

BÖLÜM 3

HAYVAN BESLEMEDE PERFORMANSI ARTIRMAK İÇİN UÇUCU YAĞLARIN KAPSÜLLENMESİ

Doç. Dr. Mehtap GÜNEY¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12735366>

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Yemler ve Hayvan Besleme ABD, Van, Türkiye. mguney@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-0613-3600

GİRİŞ

Esansiyel yağlar, son yıllarda çiftlik hayvanlarının beslenmesinde yem katkı maddesi olarak kullanılmakta ve olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Çeşitli aromatik bitki türlerinden elde edilen esansiyel yağlar, antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteye sahip olup antibiyotiklerin yasaklanmasından sonra hayvan beslemede önemli alternatif yem katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Esansiyel yağlar; kanatlılarda bağırsak mikroflorası üzerinde olumlu etkileri ile ruminantlarda ise metan üretiminin azaltılması için rumen modülatörü olarak kullanılarak enerji verimliliğini artırmaktadır. Ancak, esansiyel yağların çevresel faktörlere karşı hassasiyeti, yüksek uçuculuk, kolay bozulma ve kullanılan dozların standartlaştırılmaması gibi nedenlerle yem katkı maddesi olarak kullanımında çeşitli sınırlamalar olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı, esansiyel yağlardaki sorunlara çözüm bulabilmek için esansiyel yağların kapsüllere yüklenmesi önerilmektedir. Enkapsülasyon olarak isimlendirilen bu yöntem, hayvan besleme alanında oldukça yeni bir yöntemdir. Katkı maddesi olarak kullanılmak istenilen esansiyel yağ ve/veya yağ karışımları, çeşitli duvar malzemeleri ile kaplanmaktadır. Dolayısıyla antimikrobiyal, antifungal madde içeren esansiyel yağlar, yenilebilir kapsüller içerisinde kaplanarak başta bitkinin aktif bileşikleri olmak üzere çeşitli kayıpların önlenmesi sağlanmaktadır. Hayvan beslemede oldukça yeni olan bu teknolojinin çiftlik hayvanlarında kullanımını geliştirmek ve uygulama alanını genişletmek için in vivo ve in vitro çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. Esansiyel Yağlar

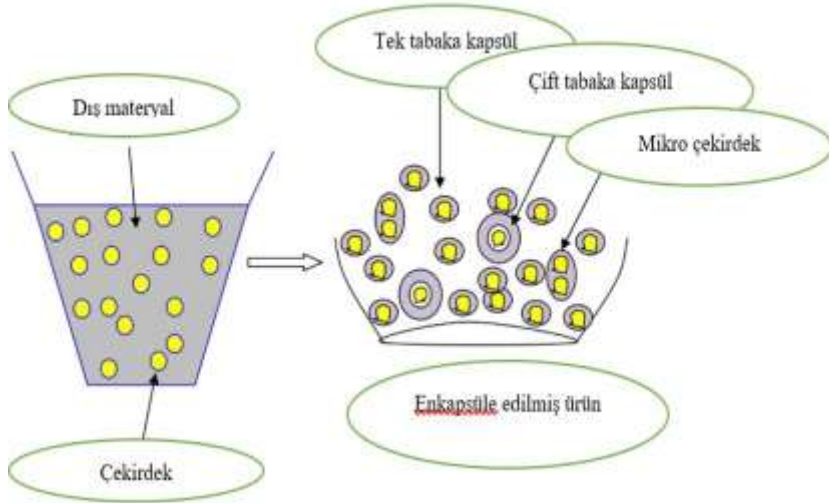
Esansiyel yağlar, güçlü bir koku ile karakterize edilen aromatik bitkilerin sekonder metabolitleri olup çeşitli biyolojik özelliklere sahip uçucu, karmaşık bileşiklerdir (Bakry ve ark., 2016). Son yıllarda önemli ticari uygulamalarda doğal antimikrobiyal ajanlar olarak da kullanılmaktadırlar (Martin ve ark., 2010). Esansiyel yağlar, aromatik bitkilerde ikincil metabolitler olarak biyosentezlenmektedir. Esas olarak terpenlerden oluşmaktadır. Ancak başka kimyasal bileşikler de içermektedir. Genel olarak uçucu yağların kimyasal bileşimleri çok karmaşıktır ve eşit oranlarda farklı bileşiklerle temsil edilebilen bir ana bileşik veya izoprenoidlerin (monoterpenler ve seskiterpenler) karışımından oluşmaktadır (Baser ve Buchbauer, 2015). Esansiyel yağlar, bitkilerden çeşitli yollarla elde edilmektedir. Esansiyel yağ ekstraksiyon yöntemleri hidrofobik olup uçuculuk

doğalarına özeldir. Nitekim geleneksel yöntemlerin çoğu bitkilerin yaprak kısımlar için hidrodistilasyon ve buhar distilasyonunu, narenciye kabukları için ise soğuk ekspresyon yöntemlerini kapsadığı belirtilmektedir (Pejin ve ark., 2011). Esansiyel yağların kimyasal bileşimi çeşitli faktörler tarafından etkilenmekte olup öncelikle bir türün kemotipine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Kemotip “kimyasal bir ırk” olup aynı cins ve türden aynı botanik isme sahip bitkilerin tamamen farklı bir kimyasal bileşim sergileyebileceği anlamına gelmektedir. Esansiyel yağların bileşimi bitki kısımlarına bağlı olarak da değişiklik gösterebilmektedir (Soilhi ve ark., 2019). Farklı yerlerde yetişen aynı bitkiler, farklı kimyasal bileşime sahip uçucu yağlar üretebilmektedir. Hatta bitkinin yetiştiği toprağın bileşimi, iklim, yetiştirme sırasındaki uygulamalar, yağış ve böceklerin ya da diğer biyotik ve abiyotik stres varlığı da esansiyel yağların bileşimini etkilemektedir (Moncada ve ark., 2014). Esansiyel yağlar; biyolojik, fonksiyonel ve fiziko-kimyasal özelliklerinden dolayı güvenli ürünlerin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Bu yağların potansiyel etkilerinden yararlanmak için çeşitli girişimlerde bulunulmasına rağmen, kimyasal olarak kararsız olmaları, bozulmaya yatkın olmaları, oksijene, ışığa, neme ve ısıya maruz kaldıklarında oksidatif bozulmaya neden oldukları dolayısıyla bünyesindeki uçucu bileşiklerinde kayıplara neden olması olumsuz özellikleri arasında sayılmaktadır. Nitekim esansiyel yağlarla zenginleştirilmiş ürünlerin kalitesi, oksidatif bozulma, hoş olmayan tat ve kokular ile serbest radikal oluşumuna neden olarak bozulabilmektedir. Meydana gelen bu değişikliklerin geliştirilen ürünlerin raf ömrü, duyu özellikleri ve genel tüketici beğenisi üzerinde olumsuz etki yarattığı belirtilmektedir (Velasco ve ark., 2003).

2. Esansiyel Yağlarda Enkapsülasyon Tekniği

Enkapsülasyon tekniği, bir amaç için kullanılacak esansiyel yağ veya yağ karışımının başka bir madde içerisine kapsüllenmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır (Madene ve ark., 2006). Katı, sıvı veya gaz halindeki çeşitli bileşenlerin, genellikle karbonhidrat bazlı bir kaplama malzemesi ile kaplanması olarak da ifade edilebilmektedir (Şekil 1). Başka bir deyişle kapsülleme, küçük parçacık veya damlacık halindeki maddelerin bir kaplama malzemesi ile çevrelenerek bir matris içine gömülmesiyle küçük kapsüllerin oluşturulduğu bir yöntemdir (Gökmen ve ark., 2012; Gharsallaoui ve ark., 2007; Calvo ve ark., 2011). Enkapsülasyon teknolojisi günümüzde kimya, farmakoloji, kozmetik, biyoteknoloji, tıp ve gıda alanında kullanılmaktadır.

Bu teknoloji, uygulanan ürünün fonksiyonel özelliklerini geliştirmek için geniş bir kullanım yelpazesi sunmaktadır (Gouin, 2004). Kapsülleme işleminde çoğunlukla katı ve/veya sıvı yağlar, β -karoten, likopen, ω -3, konjuge linoleik asit, antioksidanlar (tokoferol, flavonoidler, polifenoller) ve enzimlerin koruyucu bir malzeme ile kapsülmesi sonucunda birçok fayda sağlandığı belirtilmektedir (Gökmen ve ark., 2012, Güngör ve ark., 2013). Enkapsülasyon yönteminin kullanım alanları arasında; sıvı maddelerin taşınabilmesi için katı forma getirilmesi, uçucu özellikteki maddelerde buharlaşma ile oluşan kayıpların önlenmesi, arzu edilmeyen koku ve tatların saklanması, atmosferik koşullardan korunması, stabilitesinin artırılması, etki süresinin uzatılması ve kontrollü salınımının sağlanması gibi işlemler sıralanabilmektedir (Kaş ve Eldem, 2002). Beslenme ve gıda alanında enkapsülasyon işlemi, kapsülün biyoaktif bileşenini mevcut nem, sıcaklık, ışık ve hava gibi ortamın olumsuz etkilerinden korumak, buharlaşma kaybını önlemek, taşıma sırasında stabiliteyi arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca gıda işlemeyi kolaylaştırmak, probiyotikler gibi canlı hücreleri korumak, kötü aromanın etkilerini önlemek, oksidasyonu ve diğer maddelerle reaksiyonu önlemek ve aktif bileşenlerin biyoyararlanımını arttırmak amacıyla kullanılmaktadır (Desai ve Jin Park, 2005).



Şekil 1. Kapsüllemiş çekirdek (Timilsena ve ark., 2020)

Enkapsülasyon, hayvan besleme endüstrisinde nispeten yeni bir uygulama olup büyüyen bir teknoloji haline gelmektedir. Çoğunlukla çekirdek materyalini dengeli hale getirmek, arzu edilmeyen tat ve kokuları önlemek, oksidasyonu önlemek yanında hem kümes hayvanlarının hem de geviş getiren hayvanların beslenmesinde rasyon bileşenlerinin besin madde kayıplarının önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır.

3. Hayvan Beslemede Kapsüllenmiş Esansiyel Yağların Kullanımı

Antibiyotiklerin yasaklanmasından sonraki süreçte araştırmacılar çalışmalarını antibiyotiklere alternatif olabilecek tıbbi ve aromatik bitkiler, atık ve ekstraktlar, organik asitler, prebiyotikler ve probiyotikler gibi doğal ürünler üzerinde yoğunlaştırmışlardır (Sergezer ve Güngör, 2008; Karasu ve Öztürk, 2014). Bu nedenle kekik, nane, biberiye ve adaçayı gibi bitkilerin doğal biyoaktif bileşiklerinden sağlanan antioksidan, antimikrobiyal aktif fenolik bileşikler gibi ürünlere ilgi artmıştır (Çabuk ve ark., 2003; Erener ve ark., 2003; Gladine ve ark., 2007). Dolayısıyla çiftlik hayvanlarının rasyonlarına esansiyel yağların eklenmesi, doğal beslenme alternatiflerinin bulunması açısından önemli bir adım olmuştur (Cobellis ve ark., 2015). Aromatik bitkilerden elde edilen ekstraktlar, bünyelerindeki polifenoller nedeniyle ortamdaki pH, ısı, ışık, gibi uyaranların varlığında kolaylıkla oksitlenebilmekte, dolayısıyla üretim sürecindeki aktif maddelerin seviyelerini azaltabilmektedir. Bu nedenle hem dış ortamdan hem de sindirim sisteminin olumsuz etkilerinden korunmak amacıyla çeşitli ürünlerde polifenoller kapsüllenmektedir. Fenolik bileşikler genellikle vücuda alındıktan sonra enzimlerin etkisiyle metabolize olurken, ince bağırsaklara geldiklerinde yüksek pH'da parçalanmaktadır. Aktif maddelerin kolonik kontrollü salınımı için asit-baz dengesine duyarlı, mikroorganizma popülasyonuna dirençli, zamana karşı kontrollü sistemler geliştirilmiştir. Midenin asidik pH'sı, ince bağırsağın ve kolonun daha yüksek olan pH'sında bu farklılıkların koloniye özgü etken maddenin dağıtım mekanizmasının geliştirilmesi için kullanılmaktadır. Bu amaçla etken maddenin sistem pH'sına duyarlı polimerler ile kapsüllemesi ve asidik ortamda çözünmemesi, 6 ve üzeri pH değerlerinde çözünmesi arzu edilmektedir. Dolayısıyla kapsülleme sayesinde, biyoaktif bileşenlerin zarar görmeden gastrointestinal kanaldan geçmesine olanak sağladığı belirtilmektedir (Turk ve ark., 2006; Anbinder ve ark., 2011; Coruhli, 2013; Mohammedi ve ark., 2016). Kekik, kırmızı kekik ve tarçın esansiyel yağları zein kullanılarak kapsüllenen bir araştırmada, mikrokapsül

formundaki esansiyel yağların, serbest esansiyel yağlara göre çevre koşullarına daha dayanıklı olduğu, gıdadaki diğer aktif maddelerle daha az etkileşime girdiği ve bu nedenle dayanıklılığının daha uzun sürdüğü belirtilmiştir (Parris ve ark., 2005). Broiler tavuk rasyonlarına kapsüllenmiş kekik esansiyel yağı ve karışımlarının eklenmesinin büyüme performansı, bağışıklık ve bağırsak morfolojisi üzerine etkileri incelenmiştir. Bazik rasyona 200 mg/kg kapsüllü kekik esansiyel yağı+kekik yağı karışımı ve 200 mg/kg kapsülsüz kekik yağı+güveyotu yağı eklenen bir araştırma sonucunda, enkapsüle edilen esansiyel yağ karışımlarının kontrol ve kapsülsüz esansiyel yağ karışımlarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek canlı ağırlık artışı sağladığı, kapsüllü esansiyel yağların diğer gruplara göre hem villus uzunluğunu hem de villus genişliğini önemli ölçüde arttırdığı rapor edilmiştir (Heydarian ve ark., 2020). Yapılan bir çalışmada etlik piliç rasyonlarına çeşitli esansiyel yağlar ve organik asitlerin atık ve kapsüllenmiş formları ilave edilmiştir. Araştırma sonucunda kapsül formunun toz forma göre canlı ağırlık artışına olumlu etkisi olduğu rapor edilmiştir (Lippens ve ark., 2006). Farklı bir çalışmada, sarımsak ve *Phyllanthusniruri L.* tozunun kapsül formularının ve arap zıncı ve peynir altı suyu ile kaplanmış kapsül formunun, piliçlerde canlı ağırlık artışı ve yem değerlendirmesinde toz formuna göre daha etkili olduğu ancak yem değerlendirmesi ve bağırsak mikroflorası üzerine etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (Natsir ve ark., 2013). Kapsülleme malzemesi olarak kitosan ve sodyum tripolifosfatın kullanıldığı etlik piliç diyetlerinde zerdeçal ekstraktının antibiyotik yerine alternatif yem katkı maddesi olarak kullanılabileceği ve etin kolesterolünü düşürerek ürün kalitesini artırabileceği sonucuna varılmıştır (Sundari ve ark., 2014). Tavuk rasyonlarında fitojenik maddeler içeren katkı maddelerinin toz forma kıyasla yemden yararlanma oranını olumlu etkilediği belirtilmektedir (Hafeez ve ark., 2015).Günümüzde sürdürülebilir hayvansal üretimin geliştirilmesi amacıyla son yıllarda çeşitli aromatik bitki esansiyel yağları, bitki ekstraktları, ağaç yaprakları mevcut antimikrobiyal potansiyelleri nedeniyle rumen fermantasyonunun bir değiştiricisi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Nitekim esansiyel yağlarda bulunan aktif bileşenlerinin rumen fermantasyonunu manipüle etmek ve metan (CH₄) emisyonlarını azaltmak amacıyla koyunların temel diyetlerine 200 mg ve 400 mg esansiyel yağ içeren mikrokapsüllenmiş esansiyel yağ karışımı ilave edilmiştir. Kapsüle edilmiş esansiyel yağların rumen fermantasyon sürecini olumlu şekilde değiştirdiği bildirilmiştir (Soltan ve ark., 2018). Bu kitap bölümünde, biyoaktif bileşiklerin kapsülleme uygulanmasına ilişkin genel bir bakış sunulmuştur. Temel amacı çekirdek

malzemenin stabilitesini, çözünürlüğünü, biyoyararlılığını ve duyuşal özelliklerini geliştirmek ve korumak olan kapsülleme teknolojisi uzun yıllardan beri birçok alanda kullanılmaktadır. Son yıllarda çiftlik hayvanlarının metabolik ihtiyaçlarının karşılanmasında önemli olan lipitler, antioksidanlar, probiyotikler, yağ asitleri, vitaminler, peptidler, yağ asitleri gibi biyoaktif bileşenler kapsüllenmiştir. Bu amaçla çeşitli biyoaktif bileşenler ve yem katkı maddelerine yönelik talepler doğrultusunda uygulamalarda yeterli çalışmaların yaygınlaştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Anbinder PS, Deladino L, Navarro AS, Amalvy JI, Martino MN, Yerba mate extract encapsulation with alginate and chitosan systems: interactions between active compound encapsulation polymers. *JEAS*, 2011; 1, 80-87.
- Bakry AM, Abbas S, Ali B, Majeed H, Abouelwafa MY, Mousa A, Liang L, Microencapsulation of Oils: A Comprehensive Review of Benefits, Techniques, and Applications. *Comp. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2016; 15(1): 143-182.
- Baser KHC, Buchbauer G. *Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications*, 2nd ed. p1128. 2015.
- Calvo P, Castano AL, Hernandez MT, Gonzalez-Gomez D. Effects of microcapsule constitution on the quality of microencapsulated walnut oil. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2011; 113:1273-80.
- Cobellis G, Acuti G, Forte C, Menghini L, Vincenzi SDe, Orru M, Valiani A, Pacetti D, Trabalza-Marinucci M. Use of *Rosmarinus officinalis* in sheep diet formulations: effects on ruminal fermentation, microbial numbers and in situ degradability. *Small Ruminant Res.* 2015; 126:10-18.
- Coruhli T. Encapsulation of black mulberry anthocyanins by ionic gelation method and optimization of encapsulation parameters with response surface method. Master Thesis. Istanbul Technical University, Graduate School of Natural and Applied Sciences. 2013.
- Çabuk M, Alcicek A, Bozkurt M, Imre N. Antimicrobial properties of the essential oils isolated from aromatic plants and using possibility as alternative feed additives. II. National Animal Feed Congress. 2003; 18: 184-187.
- Desai KGH, Jin Park H. Recent developments in microencapsulation of food ingredients. *Drying Technol.* 2005; 23: 1361-1394.
- Erener G, Ocağ N, Ak FB, Altop A. Performance of broiler fed peppermint (*Menthol*) or organ (*Carvacrol*) essential oil supplemented diet. In *Proceedings of 3rd National Congress of Animal Nutrition.* 2005; 58-62.
- Gladine C, Rock E, Morand C, Bauchart D, Durand D. Bioavailability and antioxidant capacity of plant extracts rich in polyphenols, given as a single acute dose, in sheep made highly susceptible to lipoperoxidation. *Br J Nutr.* 2007; 98: 691-701.
- Gharsallaoui A, Roudaut G, Chambin O, Voilley A, Saurel R. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Res Int.* 2007; 40: 1107-21.
- Gouin S. Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. *Trends Food Sci Technol.* 2004; 15: 330-347.
- Gokmen S, Palamutoğlu R, Sariçoban C. Encapsulation applications in food industry. *Journal of Food Technol.* 2012; 7: 36-50.

- Gungor O, Zungur A, Koç M, Kaymak-Ertekin F. Emulsions properties and effect of emulsification conditions on microencapsulation of aroma and oil. *Academic Food J.* 2013; 11.
- Hafeez A, Männer K, Schieder C, Zentek J. Effect of supplementation of phytogetic feed additives (powdered vs. encapsulated) on performance and nutrient digestibility in broiler. *Poult Sci.* 2015; 95(3): 622-9. 10.3382/ps/pev368. Epub 2015 Dec 25.
- Heydarian M, Ebrahimnezhad Y, Meimandipour A, Hosseini SA, Banabazi MH. Effects of dietary Inclusion of the encapsulated thyme and oregano essential oils mixture and probiotic on growth performance, immune response and intestinal morphology of broiler chickens. *Poult Sci J.* 2020; 8(1): 17-25.
- Karasu K. and Ozturk E. Antioxidant and antimicrobial effects of medicinal and aromatic plants in wingeds. *Turk. Agric. Natural Sci.* 2014; 1(2): 1766-1772.
- Kas HS. and Eldem T. Targeting controlled release systems. Gursoy, A.(Editör), *Controlled Release Systems, İstanbul, Publications of Controlled Releasing Systems Association.* 2002; 308.
- Lippens M, Huyghebaert G, Scicutella S. The efficacy of microencapsulated, gastro-resistant blends of essential oils and/or organic acids in broiler diets. In *European Poultry Conference.* 2006; 12, pp. 359.
- Madene A, Jacquot M, Scher J, Desobry S. Flavour encapsulation and controlled release-A review. *Int J Food Sci Technol.* 2006; 41: 1-21.
- Martín A, Varona S, Navarrete A, Cocero MJ. Encapsulation and Co-Precipitation Processes with Supercritical Fluids: Applications with Essential Oils. *The Open Chem Eng J.* 2010; 4: 31-41.
- Mohammadi A, Jafari SM, Assadpour E, Esfanjani AF. Nano-encapsulation of olive leaf phenolic compounds through WPC–pectin complexes and evaluating their release rate. *Int J Biol. Macromol.* 2016; 82: 816-822.
- Moncada J, Tamayo JA, Cardona CA. Techno-economic and environmental assessment of essential oil extraction from Citronella (*Cymbopogon winteriana*) and Lemongrass (*Cymbopogon citratus*): A Colombian case to evaluate different extraction technologies. *Ind. Crops Prod.* 2014; 54: 175-184.
- Natsir MH, Hartutik OS, Widodo E. Effect of either powder or encapsulated form of garlic and *Phyllanthus niruri* L. mixture on broiler performances, intestinal characteristics and intestinal microflora. *Int J Poult Sci.* 2013; 12: 676.
- Parris N, Cooke PH, Hicks KB. Encapsulation of essential oils in zein nanospherical particles. *J Agric Food Chem.* 2005; 53: 4788-4792.
- Pejin B, Vujisic L, Sabovljevic M, Tesevic V, Vajs V. Preliminary data on essential oil composition of the moss *rhodobryum ontariense* (Kindb.) Kindb. *Cryptogam Bryol.* 2011; 32: 113-117.
- Sergezer E, Güngör T. Effects of essential oils on animals. *Lalahan Hay Araşt Enst Derg.* 2008; 48: 101-110.

- Soilhi Z, Rhimi A, Heuskin S, Fauconnier ML, Mekki M. Essential oil chemical diversity of Tunisian Mentha spp. collection. *Ind. Crops Prod.* 2019; 131: 330-340.
- Soltan Y.A, Natel A.S, Araujo R.C, Morsy A.S, Abdalla A.L. Progressive adaptation of sheep to a microencapsulated blend of essential oils: Ruminal fermentation, methane emission, nutrient digestibility, and microbial protein synthesis. *Anim. Feed Sci. and Techn.* 2018; 237: 8-18.
- Sundari Z, Yuwanta T, Martien R. Effect of nanocapsule level on broiler performance and fat deposition. *Int J Poult. Sci.* 2014; 13: 31-35.
- Timilsena YP, Haque MdA, Adhikari B. Encapsulation in the food industry: A brief historical overview to recent developments. *Food and Nurt Sci.* 2020; 11: 481-508.
- Turk STC, Hascicek C, Gonul N. Drug delivery systems targeted to colon. *J Fac Pharm.* 2006; 35: 125-148.
- Velasco J, Dobarganes C, Marquez-Ruiz G. Variables affecting lipid oxidation in dried microencapsulated oils. *Grasas Aceites.* 2003; 54: 304-14.

BÖLÜM 4


YAPAY ZEKA'NIN ENFEKSİYON HASTALIKLARINDA KULLANIMI


Doç.Dr. Özcan DEVECİ¹


Zeynep Yaren DEVECİ²

Fırat ŞAHİN³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12735372>

1. Genesis Hospital, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Diyarbakır, Türkiye
özcandevceci1@hotmail.com, ORCID NO:  0000-0002-2313-0700

2. Ankara Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği, Ankara, Türkiye, yarendevceci477@gmail.com,
ORCID NO:  orcid: 0009-0009-1628-9455

3. Yazılım Mühendisliği, Ankara, Türkiye, firatsahnn@gmail.com, ORCID NO:  0009-0006-5700-432X

* Bu Kitap Bölümünün özeti Presented at the 8th International Congress of Medicine and Health Sciences'de sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Yapay Zeka(YZ) kavramı, farklı alanlardaki problemlerin ya da sorunların çözülmesine yönelik olarak insanlara özgü zekânın taklit edilmesi ve ileri seviyelere çıkarılmasıyla ilgili teorileri, metotları ve uygulamaları bünyesinde barındıran bir kavram olarak ifade edilmektedir (Shi ve Zheng, 2006, s.810). Ayrıca bu kavram ses tanıma ve robotik uygulamalardan uzman sistemler ve doğal dil işlemeye kadar birçok yöntem ve araçları da ifade etmektedir(Niu, Tang, Xu, Zhou ve Song, 2016, s.1). 2000'li yıllardan itibaren tıpta ve sağlık hizmetlerinde de YZ uygulanma alanı bulmaktadır. Sağlık hizmetleri söz konusu olduğunda en fazla fayda sağlanan uygulamalar arasında teşhis ve tedavi işlemleri için robotik uygulamalar yer almaktadır. Massachusetts Teknoloji Enstitüsü (MIT)'ın Bilgisayar Bilimleri yöneticilerinden Edward Fredkin tarihteki en önemli üç olaydan birinin YZ ortaya çıkışı olarak ifade etmektedir(A. G. H. Pirim 2006, s81-93). Ayrıca zaman geçtikçe YZ sağlık ekosisteminin bir parçası haline gelmiştir. Özellikle hastalıkların tanısını belirlemede, halk sağlığını korumada ve tedaviyi tespit etme gibi birçok alanda kullanılabilir (Büyükgöze S, Dereli E, 2019; 07-10). Bakteriler, parazitler, virüsler ve mantarlar enfeksiyon hastalıklarına tetikleyicisidir. Bu mikroorganizmalar, vücut sıvılarına (kan, tükürük veya mukus dahil) maruz kalma, kontamine yüzeylerle ve enfekte bireylerle temas kontamine gıda tüketimi gibi çeşitli yollarla hem insanlarda hem de hayvanlarda enfeksiyonlara neden olma potansiyeline sahiptir(Kotra L.P. I 2007). Bununla enfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisi, hesaplamalı biyoloji ve çeşitli yapay zeka tabanlı yaklaşımların yardımıyla doğaçlama olarak geliştirilmiştir(Ali A. Rabaan, 2023). Bu derlemede, Yapay Zeka'nın mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarının tedavisi, önlenmesi ve kontrolünde etkinliğini araştırılması amaçlandı. Çalışma için YZ ve enfeksiyon hastalıkları için yapılmış makaleler tarandı. Belirlenen makalelerle derleme hazırlandı.

Yapay zeka(YZ) ve Makine öğrenimi(ML)

Yapay zeka(YZ), akıllı sistemler için bir platform oluşturmak amacıyla teknolojiyle iç içe geçmiş bir bilgisayar bilimi dalıdır. Yapay zeka iki kelimeden oluşur: yapay ve zeka; burada "yapay" insan yapımını, "zeka" ise öğrenme sürecini ifade etmektedir. Geniş spektrumlu uygulamalara sahiptir. YZ geniş spektrumlu uygulamalara sahip olup, matematik, biyoloji, psikoloji, sosyoloji, bilgisayar bilimi, nöron çalışmaları ve istatistik

alanlarında sürekli olarak uygulanmaktadır. YZ kesin sonuçlar sağlar ve aynı görevi yüksek doğrulukla birçok kez gerçekleştirebilir(A.I. Tutorial, 2022). Bu yüzden, sağlık sektöründe makine öğrenimi algoritmaları, bilgisayarlı görme robotiği, derin öğrenme ve doğal dil işleme (NLP) gibi yapay zeka yöntemlerinin kullanımı artıyor. Ayrıca, yapay zekanın bir alt kümesi olan ML, çeşitli algoritmalar kullanarak mevcut verilerden özelliklerin çıkarılmasında rol oynar. Böylece bilgisayar sisteminin tahminlerde bulunmasını sağlar. ML uygulaması birçok adımı içerir: 1. veri toplama (girdi), 2: veri hazırlama, 3: veri düzenleme, 4: verileri analiz etme, 5: eğitim modeli, 6: test modeli ve 7:dağıtım. Ayrıca, ML, öğrenme sürecine bağlı olarak iki türe ayrılır: a: denetimli öğrenme ve b: denetimsiz öğrenme. Denetimli öğrenme, bilinmeyen koşullarda daha fazla tahmin yapabilen modeli eğitmek için mevcut veri kümelerini kullanır. Denetimsiz öğrenme ise kategorize edilmemiş etiketsiz verileri kullanır ve sistem algoritmaları herhangi bir ön eğitime gerek kalmadan doğrudan veriler üzerinde hareket edebilir. Denetimli öğrenme sınıflandırma ve regresyon olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Sınıflandırma modelleri genellikle etiketli verileri kullanır. Mikroorganizmaların enfeksiyon önleyici bir maddeye duyarlılığını tahmin etmek veya öneride bulunmak gibi bunları farklı sınıflara ayırır. Regresyon modeli ise sonuçları sürekli sayısal değerler olarak tahmin etmek için kullanılır (Bobkov YV, 2021). YZ, heterojen bir takım araçlar, teknikler ve algoritmalar içermektedir (Jarrahi, 2018, ss.1-2; Nilsson, 2014, ss.2-5; Rigla vd., 2018, ss.303-305). Bu özellikleri şu şekilde sırayabiliriz.

Yapay sinir ağları (Artificial Neural Networks)

İnsan beynindeki gibi, birbirine bağlı nöronlara dayanır. En basit birim olan nöron birkaç girdi alırken, yalnızca bir çıktı üretir. , İnsan beyninin işleyiş mekanizmasını taklit eden sistemler olarak da tanımlanmaktadır. Düşünme, hatırlama, öğrenme gibi işlevlerin temelinde sinir hücrelerimiz yatmakta ve sinir hücrelerimizde birbirleri ile bağlantı halinde bulunmaktadır. İnsan beyninin karmaşıklığı göz önünde bulundurulduğunda, insan beyni kadar gelişmiş bir sistem yaratılamıyor olsa da işleyiş mekanizmasını taklit eden ‘yapay sinir ağları’ oluşturulabilmektedir (Öztemel E. 2003, Ergezer H ve ark 2003).

Makine öğrenme (Machine Learning)

Temel özelliği veri sınıflandırmasına dayanan problem çözmedir. Bunun için çevreleyen ortamdan öğrenerek insan zekâsını taklit eder. Geniş anlamda yapay zeka, makinelerin insan zekâsının işlevlerini taklit etme yeteneğidir. Bir yapay zeka biçimi olarak ML, makinelerin açık bir profesyonel bilgiye ihtiyaç duymadan görevleri öğrenmesini sağlamak için istatistiksel yöntemler kullanır. Geniş anlamda yapay zeka, makinelerin insan zekâsının işlevlerini taklit etme yeteneğidir(Handelman, G.S ve ark, 2018). ML verilere ve algoritmalara dayanır. Büyük miktarda veri ve gelişmiş algoritmalar, uygun şekilde eğitilip ayarlanırsa çoğu zaman ideal sonuçlar üretebilir. Hipoteze dayalı geleneksel istatistiksel yöntemlerin aksine, ML algoritmaları en iyi sonuçları üretecek modeli belirlemek için büyük miktarda veriyle donatılabilir. Özellikler ve sonuçlar arasındaki doğrusal ilişkilere ek olarak, ML; algoritmaları daha karmaşık, doğrusal olmayan etkileşimleri yakalayabilir (Rajkomar, A ve ark 2019, Deo, R.C. 2015). ML ayrıca büyük veri kümelerini işleyebilir ve hassas tıp çözümleri sağlamak için farklı veri türlerinden elde edilen bilgileri entegre edebilir(Xin Ding ve ark., 2023).

Derin öğrenme (Deep Learning):

İnsan beynindeki nöron davranışına benzer yeni bir makine öğrenme kısmını temsil etmektedir. Bu yöntemin kullanılması ile birlikte görüntüler, videolar, konuşmalar ve seslerin işlenmesinde önemli ölçüde gelişmeler sağlanmıştır. Çoklu veri işleme katmanları sayesinde model, gerekli özellikleri otomatik olarak algılayabilir ve sonucu tahmin edebilir. Ancak daha büyük miktarda veri ve gelişmiş hesaplama kapasitesi gerektirir (Xin Ding ve ark., 2023). Bu sistemin en büyük dezavantajı tüm algoritmalarının büyük verilere ihtiyaç duymasıdır. Bu nedenden dolayı iyi bir bilgisayara ihtiyaç duyulur. Her ne kadar büyük veri sağlanması öğrenimlerini güçlendirirse de bu öğrenme uzun sürmektedir(Pesapane F. Ve ark, 2018)

Uzman sistemler (Expert Systems)

Bakım sağlayıcılara rutin işlerde yardımcı olmak için uzman bilgisi ve akıl yürütme tekniklerini yakalama yeteneğine sahip sistemleri ifade eder. Uzman sistemler, en basit tanımı ile işlenebilecek bir bilginin makineler ile entegre edildiği sistemlerdir.Burada temel amaç, konuyla ilgili uzman kişilerin mantığa dayalı düşünce ve sonuca ulaşma sisteminin

modellenmesidir. Bu sistemlerde uzmanların düşünce ve muhakeme etme mekanizması bilgisayarların hızı ve kesinliği ile birleştirilir (Atav A, 2020, Atalay M ve ark. 2017).

Doğal dil işleme (Natural Language Processing)

İnsanlar tarafından kullanılan dilin makineler tarafından anlama ve değerlendirme sürecini anlatmaktadır. İnsan dilini düzenlemek ve yorumlamak için algoritmalar oluşturulmuştur. Amaç, insanlar ve makineler arasındaki etkileşimli iletişimi gerçekleştirmektir (Xin Ding ve ark., 2023).

Yöntem

Literatür derlemesi niteliğinde olan bu çalışma ile YZ uygulamalarının Enfeksiyon hastalıkları alanındaki kullanımına yönelik mevcut çalışmaların ortaya konması amaçlanmıştır. Bunun için çalışmaya hem ulusal hem de uluslararası dergilerde yayımlanmış makale ve uygulama örnekleri dâhil edilmiştir.

Yapay Zeka'nın Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanımı İle İlgili Örnekler

Tüberküloz (TB)

Yapılan bir çalışmada YZ tabanlı bir yaklaşım yardımıyla mikobakterilerin patolojik tanısının iyileştirilmesine çalışıldı. Bu çalışmada, 2 akciğer tüberkülozu tanısı konulan ve 40 vaka tanımlanamayan asit dirençli basil (AFB) kullanılarak AI ile güçlendirilmiş AFB tespit yöntemi geliştirilmiştir. Ayrıca 42 hastaya bronkoskopi uygulandı. AFB'yi tespit etmek için yapay zeka ile geliştirilmiş teknoloji kullanılarak değerlendirme yapıldı. YZ yardımı olmadan 2 hastada (%13) AFB pozitif saptanırken, YZ temelli tanıda ise 11 hastada (%69) pozitiflik tespit edildi. Sonuç olarak tüberkülozda YZ destekli tanı koyma oranı mikrobiyolojiden çok daha yüksekti. Bu çalışmada YZ destekli patolojinin seçiciliğinin %100 olduğu ve YZ destekli patolojinin bronkoskopi örneklerinde AFB'yi belirlemede bakteriyel testlerden daha duyarlı olduğu sonucuna varıldı (Zaizen et al. 2022). Dande ve ark. tüberkülozu (TB) teşhis etmek için çeşitli yapay zeka temelli yaklaşımlar uyguladı. Yapay Sinir Ağları (YSA) hastalık tanısını koymada yaygın olarak kullanılan popüler bir araçtır. Bu çalışmada da TB hastalarının radyografik verileri kontrol edilerek TB oluşumunu tespit etmek için iki tür

YSA yaklaşımı kullanılmıştır. (a) Genel regresyon sinir ağı (GRNN) ve (b) Bu çalışmada, TB hastalarının radyografik verilerini kontrol ederek TB oluşumunu tespit etmek için iki tür YSA yaklaşımı kullanılmıştır (a) genel regresyon sinir ağı (GRNN) ve (b) Multilayer neural network (MLNN). GRNN %100 hassasiyet ve %72 doğruluk gösterdi. Diğer yandan MLNN ise tek gizli katmanda %77, iki gizli katmanda ise %99 doğruluk gösterdi. Bu çalışma, MLNN'nin TB tanısında iki katmanlı bir modelle daha iyi sonuçlar sağladığı sonucuna varmıştır(Dande et al 2018).

Sıtma

Sıtma, sivrisinek ısırıklarıyla yayılan bulaşıcı bir hastalıktır ve parazit Plasmodiumdur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2019 yılında yayınlamış olduğu rapora göre 2018'de 90 ülkede 228 milyon sıtma vakası yaşandı. Bunların 40.500'ü ölümlerle sonuçlandı. Bu nedenle sıtmanın primer tanısı önemlidir. Sıtma parazitini tespit etmek için çeşitli mikroskopik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemler zaman alıcıdır. Ayrıca sonuçların duyarlılığında sınırlamalar vardır. Son zamanlardaki bir gelişmede, Lee ve ark. ML tabanlı tanı ile tanı sürecinin hızını artırmak amacıyla sıtma örneğini araştırmak için kullandılar. Altı ML modeli kullanıldı(Lee ve ark. (2021).). Diğer bir çalışmada, ince sıtma yaymaları kullanarak standart mikroskop slaytları üzerinde parazitlerle enfekte olmuş kırmızı kan hücrelerini incelemek için derin öğrenme yaklaşımı kullanıldı. Bu incelemede, tek hücrelerin 27.578 görüntüsünü kullanarak kan yaymalarını 10 kat çapraz doğrulamayla kategorize etmek için bir CNN(Convolutional Neural Networks) modeli kullandılar. Yeni 16 katmanlı CNN modelinin ortalama doğruluğu %93,37 olurken, transfer-öğrenme modelinin doğruluğu %91,99 oldu. Bu çalışmada CNN modelinin büyük miktarda görüntüleme verisini analiz etmek için tercih edileceği sonucuna varıldı(Liang ve ark. 2016).

Hepatit B virüsü(HBV)

HBV, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDC) göre kan, vücut sıvıları ve sperm yoluyla bulaşır. Hastalık enfekte bir anneden bebeğe bulaşabilir Ayrıca cinsel temas, kullanılan şırıngalar veya diğer ilaç dağıtım ekipmanları da bulaşmada rol oynar(Ali A. Rabaan ve ark. 2023). Tian ve ark yaptığı bir çalışmada (2019), (HBV) yüzey antijenini (HBsAg) (LR) tahmin etmek için aşırı gradyan artırma (XGBoost), random forest (RF), lojistik regresyon ve decision tree (DCT) içeren ML algoritmalarını kullandılar.

XGboost, HBsAg'nin görünümünü tahmin etmede diğer modellerden daha iyi performans gösterdi(Tian ve ark 2019). Hepatit virüslerinin tanısı üzerinden yapılan başka bir çalışmada YZ bir alt dalı olan yapay sinir ağıları kullanılmıştır. Bu çalışmada öncelikle hepatit virüsünün tanısına yardımcı olduğu düşünülen; yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, bilirubin düzeyi, alkalin fosfataz düzeyi gibi faktörler tanımlanmıştır. Daha sonra bu faktörler YZ modellemeleri ile ortak bir standardizasyon oluşturulmuştur. Bu çalışmada YZ tarafından oluşturulan tahminler gerçek klinik veriler ile karşılaştırıldığında, YZ doğruluğunun %94.44 olduğu görülmüştü(Abusharekh E. K ve ark, 2018)

Hepatit C virüsü(HCV)

Hepatit C Virüsü (HCV), kronik hastalıklara neden olabilir. Ayrıca siroz ve fibroz gibi daha ciddi durumlara da yol açabilir. Bu sonuçların önlenmesi için HCV enfeksiyonunun erken tespiti çok önemlidir. Fakat enfeksiyonun erken evrelerinde, semptomlar henüz belirgin olmadığında hastalara nadiren HCV testi yapılmaktadır. Bir çalışmada kan verilerini kullanarak bireylerin hastalık durumlarının belirlenmesinde yapay zeka teknolojisi kullanılarak HCV taraması yapıldı(Muhammed Tayyip Koçak ve ark. 2023). Çalışmaya 615 kişi alındı. Kan verilerine ön işleme, filtreleme, özellik seçimi ve sınıflandırma işlemleri uygulanmıştır. Özellik seçimi için korelasyon yöntemi kullanıldı; burada yüksek korelasyon değerlerine sahip özellikler seçilerek, beş farklı sınıflandırma algoritmasına girdi olarak verildi. Çalışmada kan bağışçılarının ve hepatit hastalarının kan değerlerinin kaydedildiği, internet üzerinden erişilebilen veri seti kullanıldı. Çalışmanın sonuçlarına baktığımızda HCV hastalarını tespit etmede en iyi sınıflandırma başarısını %99,1 oranla K-Nearest Neighbor (KNN) algoritması gösterdi. Bu çalışma, YZ teknolojisinin HCV ile ilişkili hastalıkların erken teşhisinde etkili bir araç olabileceğini göstermektedir. Khair Ahammed ve ark.(Khair Ahammed, 2020) yapmış olduğu bir çalışmada HCV'nin dünya çapında karaciğer hastalıklarının ortaya çıkmasında önemli bir faktör olduğunu belirtti. Bu çalışmada Hepatit C virüsü bulaşmış kişilerde karaciğer hastalığı aşamalarını sınıflandırmak için makine öğrenimine dayalı bir yapı yöntemi uygulandı. Sonuçlar analiz edildiğinde en iyi yöntemin %94,40 doğrulukla KNN olduğu görüldü.

Covid-19 (SARS-CoV-2)

2019 yılının Aralık ayında tüm Dünya Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan yeni bir koronavirüs (Sars-cov-2) salgını ile karşılaştı. 11 Mart 2020 tarihinde ülkemizde ilk vaka görüldü. DSÖ de 11 Mart 2020 tarihinde bu salgını pandemi olarak ilan etti(WHO. Situation by Region 2021, WHO. Covid-19. [Internet]. [cited 2021). Hasta sayısı çok büyük olduğunda, COVID tarama testlerini gerçekleştirmek için RT-PCR reaktiflerinin ve özel laboratuvar kaynaklarının sıkıntısı kaçınılmazdır. Bu nedenle, problemleri en aza indirmek için hızlı karar verme ve hasta merkezli sonuçlar elde etme yönleri ile yapay zeka COVID-19 teşhisinde yardımcı bir sistem olarak kullanılabilir(Bhattacharya S, ve ark 2021). Sun ve ark. (2022), SARSCoV-2 ORF1ab geninin sentetik RNA şablonlarını bulmak için derin öğrenme ve mikroakışkan kağıt bazlı analitik cihazla (μ PAD'ler) entegre edilmiş yeni bir YZ eklenen çip yöntemini geliştirdi. Bu yöntem SARS-CoV-2'yi teşhis etmek için kullanıldı. μ PAD'in işlevi, veri elde etmek için aparatı standart qPCR cihazlarıyla hizalayan çok katmanlı bir düzenedir. qPCR verileri, LSTM(Long short-term memory) ağlarını, RNN'yi (Recurrent neural network) ve geçitli tekrarlayan birimleri GRU(Gated recurrent unit) içeren üç derin sinir ağı ML modeline eşzamanlı olarak taşınır. Modelin tamamında GRU, pozitif örneklerin tespitinde en doğru ve etkili sonucu sağladı(Sun ve ark. 2022). Başka bir çalışmada COVID-19 tanısı için bilgisayarlı tomografi verilerini basitleştirmek amacıyla yapay zeka yazılımının uygulanmasını gösterildi. Çalışma sonunda YZ yazılımının, hastalıkları farklı şiddet seviyelerine göre gruplandırmak ve lezyonların derecesinin tarafsız bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak da faydalı olduğu görüldü. Bu çalışmada, Covid -19 tanısı için Thoracic VCAR yazılımı kullanılarak akciğer zarı ölçüldü. Böylece Klinisyenleri hayati tıbbi bilgiler hakkında bilgilendiren açık ve kısa bir beyan hazırlandı. İşlem sonrası aşamada ise YZ yazılımı akciğerdeki buzlu cam görüntüsünü tanır, onu birleşimden ayırır, sağlıklı parankim yüzdesi olarak numaralandırır ve kolorimetrik bir harita kullanır. Bu nedenle yapay zeka yazılımı, bu alanların hacmini hassas bir şekilde hesaplar ve ilaçlara yanıt olarak hastalığın evrimini veya tersine çevrilmesini değerlendirmeye yardımcı olan objektif kanıtları ifade eder. Bundan dolayı yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi tekniğine (HRCT) kıyasla doğru tanıya yardımcı olan ve ilaç yanıtları hakkında bilgi sağlayan yapay zeka gibi ileri tekniklerin kullanılması çok önemlidir(Belfiore ve ark.. 2020).

Orta Kulak İltihabı(Otitis Media(OM)

Yaygın bir enfeksiyon hastalığı olan orta kulak iltihabının (OM) erken tanı oranı düşüktür. Bu da hastalığın tedavisinin zorluğuna yol açmaktadır. Böylece hastada tedavinin geç başlaması; işitme kaybı, konuşma bozukluğu ve hatta kafa içi enfeksiyonu gibi ciddi komplikasyonların gelişme olasılığını önemli ölçüde artırmaktadır. Çeşitli makalelerde ResNet, InceptionV3 ve Unet gibi bazı makine öğrenimi (ML) algoritmalarının OM tanısına başarıyla uygulandığı bildirilmektedir. Bu tekniklerin OM'da kullanımı henüz başlangıç aşamasındadır ancak gelecek potansiyelleri çok büyüktür(Xin Ding ve ark., 2023). OM'nin birincil tedavisi antibakteriyel ilaçların kullanılmasıdır. Ancak çocuk doktorları ve KBB doktorları, ilaçların uzun vadeli güvenliği ve antibiyotik direncinin ortaya çıkması konusunda sürekli endişe duymaktadır. ML modellerinin kullanılması, antibiyotiklere karşı bireysel duyarlılığı ve bunlara karşı direnci tahmin etmemize, antibiyotiklerin etkinliğini artırmamıza ve hatta yeni antibakteriyel ilaçlar tasarlamamıza olanak sağlayabilir(Xin Ding ve ark., 2023). Yapılan çalışmalarda YZ yöntemlerinin OM tanı, tedavi ve prognozunda potansiyelini ortaya koydu. Hastaları etkili bir şekilde teşhis etmek, tedaviye yardımcı olmak ve tedavi yanıtını ve hastalık aktivitesini tahmin etmek amacıyla YZ sistemleri oluşturuldu. Bunun için hastaların tıbbi geçmiş bilgileri, endoskopik otoskopi, radyoloji, odyoloji, laboratuvar verileri, genetik veriler ve cerrahi videolar kullanıldı. Sonuç olarak YZ, OM hastalarının halihazırda almakta olduğu bakımın kalitesinde bir avantaj sağlayarak yaşam kalitesinin iyileşmesine ve OM ile ilgili sağlık sonuçlarının iyileşmesine neden olur. Ancak bu çalışmaların çoğu laboratuvarında yapılmıştır. Bu nedenle, bu sonuçların daha gerçekçi ortamlarda ve daha büyük ölçekte daha fazla hastada doğrulanması, bunların genel OM popülasyonundaki etkinliğini değerlendirmek için gereklidir(Xin Ding ve ark., 2023).

Mikroorganizmaların Tanısında Yapay Zeka'nın Kullanımı

Bakteri, virüs, mantar veya parazit gibi mikroorganizmaların neden olduğu hastalıkların tanısında Mikrobiyoloji laboratuvarı önemli rol oynar. Hastalardan alınan örnekler (kan, gaita, idrar, balgam, sürüntü ve doku parçası) mikroskopik, serolojik, hematolojik veya moleküler yöntemler ile analiz edilir(Medicana 2021). Laboratuvarında kullanılan YZ teknolojisi verilerin daha doğru yorumlanmasına ve üretilen verilerden yeni sonuçlar çıkarılmasına destek olmaktadır(Smith K.P ve ark, 2020, Iadanza ve ark.

2020). Bununla ilgili yapılan bir çalışmada, idrar örnekleri kromojenik agara ekilmiştir. Daha sonra YZ yöntemi, agarda oluşan bakteri kolonilerinin sayımlarını doğru yorumlamak ve kolonileri ayırt etmek için kullanılmıştır. Bu yöntem manuel yöntemler ile karşılaştırıldığında sonuç alma sürelerinin negatif örnekler için 4 saat 42 dakika ve pozitif örnekler için 3 saat 28 dakika kısaldığı görülmüştür. Bu azalmanın sebebi bir insanın görüntüyü analiz etmesini beklemek yerine yapay zekanın görüntüleri yakaladığı anda yorumlamasından kaynaklanmaktadır(Smith K.P ve ark, 2020). Bakteri kavramı deyince aklımıza gelen kavramlardan bir tanesi de mikrobiyotadır. Mikrobiyota insanlarda aynı yerde yaşayan bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmaların tamamını ifade etmektedir. Mikrobiyom ise mikrobiyotanın sahip olduğu genetik materyale verilen isimdir. İnsan genomunun 100 katından daha fazladır. Çeşitli yapay zeka teknikleri ile analiz edilerek hastalıkların tedavisine yeni bir bakış açısı getirilebileceği ifade edilmektedir(Iadanza E ve ark, 2020). Mikrobiyomu tahmin etmek için YZ alt dalı olan ML yöntemi kullanılmıştır. Alınan veriler genellikle operasyonel taksonomik birimlere (OTUs) yerleştirilir. Daha sonra her biri belirli bir bakteriyi temsil eden benzer diziler analiz edilir. Böylece, bakteriler ve mikrobiyom verileri arasındaki ilişkiyi gösteren bir sınıflandırma oluşturulur. Bu sınıflandırma da daha sonra yapılacak çalışmalarda makine öğrenmesinin hızlıca çıktı vermesine imkan tanımaktadır(Iadanza E ve ark, 2020). Diğer bir mikrobiyal etken olan virüs kaynaklı enfeksiyon hastalıklarının doğru, verimli bir şekilde teşhis edilmesine yardımcı olmak için YZ kullanımı, maliyeti, zamanı, insan deneyimini ve yanlış teşhisi azaltabilir (Iadanza E ve ark, 2020).

Yeni Antibiotiklerin Bulunmasında YZ Kullanımı

YZ kullanımının en büyük avantajlarından biri, ilaç geliştirme için gereken süreyi kısaltması, böylece ilaç geliştirmeyle ilişkili maliyetleri azaltmasıdır. IBM de yeni antibiyotiklerin keşfi için yapay zekayı kullanan şirketler arasındadır. Yaptıkları bir çalışmada ile 48 gün gibi az bir sürede 20 farklı molekül tanımlamıştır. Daha sonra bu moleküllerin insanlar üzerinde toksisitesinin değerlendirilmesi için yapay zekanın alt dalı olan derin öğrenme yöntemini kullanılmıştır. Tüm bu değerlendirmeler sonucunda geniş spektrumlu ve insanlar için düşük toksisitede 2 antibiyotik molekülü keşfedilmiştir (Lv J ve ark. 2020). Başka bir çalışmada ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı bir ilaç kütüphanesinden alınan 1.760 molekül ve bitki,

hayvan ve mikrobiyal kaynaklardan izole edilen 800 doğal ürün önceden oluşturulan yapay zeka modeline tanıtılmış ve sınıflandırılmıştır. E. coli üzerinde bakteriyostatik ve bakterisid etkisi araştırılan 2560 molekül yapay zekaya tanıtıldıktan sonra etkili olabileceği düşünülen 2335 belirlenmiştir. Daha sonra bu bileşikler tekrardan yeni bir algoritmaya tanıtılmıştır. Sonuçta E. coli'ye karşı büyüme inhibisyonu gösteren 51 molekülü belirlenmiştir. Belirlenen bu 51 molekül arasından da toksisite, faz çalışmalarının başarılı olma durumu gibi parametreler değerlendirildiğinde en iyi bileşiğin, C-Jun N-terminal kinaz inhibitörü SU3327 (Halisin) olduğu bulunmuştur. Yapılan klinik çalışmalar sonucu da halisin bileşiğinin güçlü bir bakterisid olduğu görülmüştür(Stoke J. M, ve ark. 2020).

Antimikrobiale Direnç ile Mücadelede YZ Uygulamaları

Antibiyotiklerin klinik pratikte yaygın kullanımı sadece ilaç direncine yol açmakla kalmamış, aynı zamanda süper dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına da neden olmuştur. Alexander Fleming'in 1928'de penisilini keşfetmesi modern antibiyotik çağının başlangıcı oldu(Ahmed, I. ve ark 2019). Fakat antibiyotiklerin klinik pratikte yaygın kullanımı, süper dirençli bakterilerin ortaya çıkması tehdidini artırmanın yanı sıra ilaca karşı dirençle de sonuçlandı(Bilal, H ve ark. 2021). Antimikrobiyal direncin (AMD) 2050 yılına kadar yılda yaklaşık 10 milyon ölüme neden olması beklenmektedir. AMD'nin ekonomik yükünün de aynı dönemde 100 milyar ABD dolarına yaklaşması tahmin edilmektedir(Bullens, M. ve ark 2022). Bu krizin üstesinden gelmek için AMR salgınını yönetmeye yönelik gerekli araştırma çabaların yürütülmesi zorunludur(Hormozi, S.F ve ark 2018). Yapay zeka, son yıllarda AMD'nin kontrolü alanında önemli oranda etkili olduğu gösterilmiştir. AMD bulmak için YZ'nin sıralamaya dayalı yöntemi kullanılmıştır(Lv, J. Ve ark 2021). Bununla birlikte YZ, klinik karar destek sistemlerinin geliştirilmesi için klinik verilerin toplanmasını sağlar. Böylece antibiyotiklerin mantıklı uygulamalarını teşvik etmek amacıyla klinisyenlerin antimikrobiyal direnç eğilimlerini izlemelerine yardımcı olabilir(Lau, H.J. ve ark 2021). Ayrıca yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde ve sinerjistik ilaç kombinasyonlarının araştırılmasında YZ uygulamaları yaygın olarak kullanılmaktadır(Raisch, S.ve ark. 2021).

Yeni Antiviral İlaçların Bulunmasında YZ Uygulamaları

Antiviral ilaçlar virüslerin neden olduğu enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Virüslerin tespit edilme zorlukları ve bazı antivirallerin insan hücrelerine zarar vermelerinden dolayı antiviral ilaç sayısı antibiyotiklere göre çok daha azdır(Dar B. P. W ve ark. 2019, Beck B. R ve ark. 2020). Yeni antivirallerin geliştirilmesinde YZ uygulamalarından yararlanılmaktadır. Bir çalışmada YZ algoritması kullanılarak Covid-19 tedavisinde kullanılabilir antiviral kombinasyonları belirlenmiştir. Bu çalışma sonucuna göre lopinavir/ritonavir kombinasyonu nispeten etkisiz iken, lopinavir/ritonavir ve remdesivirin kombinasyonunun ise virüsün replikasyonunu inhibe ettiği saptanmıştır(Blasiak A ve ark. 2020).

Salgınların Kontrolünde YZ Uygulamaları

YZ ülkeler arası enfeksiyon hastalıklarının neden olduğu salgınların yayılmasını engellemek ve kontrolünü sağlamak amacıyla kullanılabilir. Örneğin Singapur Havalimanı terminallerinde, yüksek sıcaklığa sahip bireyleri tespit etmek için sıcaklık ölçümleri bir termal kamera kullanılarak sistematik olarak gerçekleştirilmektedir. Son zamanlarda ise bu sistemlere YZ teknolojisi entegre edilerek enfekte olan kişinin vital bulguları ayrıntılı bir şekilde tespit edilmektedir. Bu kontrol sayesinde enfeksiyonların bulaşması engellenmektedir. İnfluenza riski yüksek olan kişiler YZ uygulaması kullanılarak; kişilerin kalp hızı, solunum sayısı ve yüz sıcaklığı kayıt edildi. Daha sonra bu veriler yapay sinir ağları kullanılarak analiz edildi. Sonuçta influenza riski yüksek olan bireyler başarılı bir şekilde izole edilmiştir. Ayrıca Afrika'da Ebola salgınıyla mücadele etmek ve kontrolünü sağlamak için de mobil telefon verileri ve uygulamaları kullanılmıştır (Scardoni A. ve ark, 2020).

Hastane Enfeksiyonları Kontrolünde YZ Uygulamaları

Hastaneye yattıktan 72 saat sonra ortaya çıkan, yatan hastalarda ise çıkıştan 10 gün sonraya kadar görülebilen enfeksiyonlar Hastane enfeksiyonları olarak tanımlanır. Bu enfeksiyonların kontrolünü sağlamak için 1950'li yıllardan itibaren Enfeksiyon Kontrol Komiteleri kurulmaya başlanmıştır. Hastane enfeksiyonlarını önlemek için YZ ve ML(Makine Öğrenimi) risk faktörlerini anlamayı, bulaş yollarını tanımlanmasını ve enfeksiyonun daha kolay sağlar (Lin L ve ark.2020, Vaishya R ve ark ,2020).

Moni isimli YZ uygulaması Viyana Genel hastanesinde kullanılmaktadır. Bu sistem; idrar yolu enfeksiyonları, pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonları ve santral venöz kateterle ilişkili enfeksiyonları tespit etmek ve izlemek için tıbbi bilgi paketleri içermektedir(Scardoni A. ve ark. 2020).

Sonuç

YZ uygulamaları enfeksiyon hastalıklarının tanısında, epidemiyolojisinde, tedavisinde ve antimikrobiyal ilaç direncini de kapsayan çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu uygulamalarla salgınlara ilgili veriler hızlı bir şekilde toplanarak işlenmekte ve böylece önemli bilgiler elde edilmektedir. Özellikle son zamanlarda Covid-19 salgınında YZ uygulamaları küresel salgının takibinde önemli ölçüde yardımcı olmuştur. Ayrıca YZ uygulamaları hasta özelliklerine göre belirli bir hasta için faydalı olabilecek tedavi protokollerini de öngörmektedir. Böylece bu teknoloji sağlık hizmetlerinde, tanı, tedavi ve sürekli bakım alanlarında önemli katkılar sunmaktadır. YZ uygulamalarının sağlık hizmetlerinde daha fazla yer alması sağlık hizmetlerinin ekonomik olarak sürdürülebilirliği ve kalitesi bakımından önemlidir. Bununla birlikte YZ teknolojisini anlayabilmek ve hangi alanda kullanılabileceğini de bilinmesi gerekir. Burada da en önemli kavram ahlaki ve etik değerlerdir. Meslekler değişim ve dönüşüm içerisinde olabilir. Fakat mesleklerin tamamen yok olması ve YZ teknolojisine bırakılması istenilen bir durum değildir. Bundan dolayı da insanlığın YZ uygulamalarının kontrol etmesi ve bir sonraki adımları iyi atması gerekmektedir. Mesleki bütünlük içerisinde yapay zekayı, işleyişin düzenlenmesi ve devamında bir köprü olarak kullanmak uygun olacaktır. Kısıtlı sayıda insan gücü ile her geçen gün artan sağlık hizmeti ihtiyaçlarının karşılanmasındaki zorluk, diğer yandan komplike problemlere hızlı ve uygun çözüm üretebilme yeteneği YZ uygulamalarını kaçınılmaz kılmıştır. Bu yüzden devletlerin YZ teknolojisinin kullanımına yönelik gerekli olan düzenlemeleri yapmaları gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abusharekh E. K, et al. Diagnosis of hepatitis virus using artificial neural network. 2018.
- Ali A. Rabaan et all. Unleashing the power of artificial intelligence for diagnosing and treating infectious diseases: A comprehensive review. *Journal of Infection and Public Health* 16 (2023) 1837–1847.
- A.G. H. Pirim, “YAPAY ZEKA”, Yaşar Üniversitesi E-Dergisi, vol. 1, no. 1, pp. 81-93, Jun. 2006.
- Ahammed, K., Satu, M.S., Khan, M.I., Whaiduzzaman, M., "Predicting infectious state of hepatitis C virus affected patient's applying machine learning methods", in 2020 IEEE Region 10 Symposium (TENSYP), (2020) : 1371-1374.
- A.I. Tutorial | Artificial Intelligence Tutorial - Javatpoint [Internet]. www.javatpoint.com. [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://www.javatpoint.com/artificial-intelligence-tutorial>.
- Atalay M, Çelik, E. Artificial Intelligence And Machine Learning Applications In Big Data Analysis. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 2017, 9.22: 155- 172.
- Atav A. İlaçların Diğer İlaçlar İle Etkileşimlerinin Uzman Sistem İle Belirlenmesi (Doktora Tezi) İstanbul Maltepe Üniversitesi; 2020.
- Beck B. R, et al. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. *Computational and structural biotechnology journal*, 2020, 18: 784-790.
- Belfiore MP, Urraro F, Grassi R, et al. Artificial intelligence to codify lung CT in Covid-19 patients. *Radio Med* 2020;125:500–4.
- Bhattacharya S, et al. Deep learning and medical image processing for coronavirus (COVID-19) pandemic: A survey. *Sustainable cities and society*, 2021, 65: 102589.
- Bilal, H.; Khan, M.N.; Rehman, T.; Hameed, M.F.; Yang, X. Antibiotic resistance in Pakistan: A systematic review of past decade. *BMC Infect. Dis.* 2021, 21, 244.
- Blasiak A, et al. IDentif. AI: Artificial Intelligence Pinpoints Remdesivir in Combination with Ritonavir and Lopinavir as an Optimal Regimen Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *medRxiv*, 2020.
- Bobkov YV, Walker III WB, Cattaneo AM. Altered functional properties of the codling moth Orco mutagenized in the intracellular loop-3. *Sci Rep* 2021;11:3893.
- Bullens, M.; de Cerqueira Melo, A.; Raziq, S.; Lee, J.; Khalid, G.; Khan, S.; Zada, A.; Wailly, Y.; Zeshan, S.; Saad, N. Antibiotic resistance in patients with urinary tract infections in Pakistan. *Public Health Action* 2022, 12, 48–52

- Büyükgöze S, Dereli E. “Dijital Sağlık Uygulamalarında Yapay Zeka.” VI. Uluslararası Bilimsel ve Mesleki Çalışmalar Kongresi-Fen ve Sağlık, 2019; 07-10.
- Dande P, Samant P. Acquaintance to artificial neural networks and use of artificial intelligence as a diagnostic tool for tuberculosis: a review. *Tuberculosis* 2018;108:1–9.
- Dar B. P. W, Öksüz Z, Algül Ö. Antiviral ilaçlardaki gelişmeler ve değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 9.2: 160-170.
- Deo, R.C. Machine Learning in Medicine. *Circulation* 2015, 132, 1920–1930.
- Ergezer H, Dikmen M, Özdemir E. Yapay sinir ağları ve tanıma sistemleri. *PIVOLKA*, 2003, 2.6: 14-17.
- Jarrahi, M.H. (2018). Artificial intelligence and the future of work: human-ai symbiosis in organizational decision making. *Business Horizons*, 61(4), 577-586.
- Hormozi, S.F.; Vasei, N.; Aminianfar, M.; Darvishi, M.; Saeedi, A.A. Antibiotic resistance in patients suffering from nosocomial infections in Besat Hospital. *Eur. J. Transl. Myol.* 2018, 28, 7594.
- Iadanza E, et al. Gut microbiota and artificial intelligence approaches: A scoping review. *Health and Technology*, 2020, 1-16.
- Kotra L.P. Infectious Diseases. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* [Internet]. Elsevier; 2007 [cited 2022 Jul 29]. p. 1–2.
- Lau, H.J.; Lim, C.H.; Foo, S.C.; Tan, H.S. The role of artificial intelligence in the battle against antimicrobial-resistant bacteria. *Curr. Genet.* 2021, 67, 421–429.
- Lee YW, Choi JW, Shin E-H. Machine learning model for predicting malaria using clinical information. *Comput Biol Med* 2021;129:104151.
- Liang Z., Powell A., Ersoy I., et al. CNN-based image analysis for malaria diagnosis. 2016 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM) [Internet]. Shenzhen, China: IEEE; 2016 [cited 2022 Jul 26]. p. 493–496. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7822567/>.
- Medicana. [Internet]. [cited 2021 Feb. 18]. Available from: www.medicana.com.
- Lin L, Hou Z. Combat COVID-19 with artificial intelligence and big data. *Journal of travel medicine*, 2020, 27.5: taaa080.
- Lv J, Deng S, Zhang Le. A review of artificial intelligence applications for antimicrobial resistance. *Biosafety and Health*, 2020, 3.1: 22-31.
- Muhammed Tayyip Koçaka , Yılmaz Kayab , Fatma Kuncan. Using Artificial Intelligence Methods For Detection Of Hcv-Caused Diseases. *Journal of Engineering Technology and Applied Sciences*, 2023; 8:1; 15-33.
- Nilsson, N. J. (2014). *Principles of Artificial Intelligence*. Burlington: Morgan Kaufmann.

- Niu J., Tang W., Xu F., Zhou,X.,Song Y. (2016). Global research on artificial intelligence from 1990–2014: Spatially-explicit bibliometric analysis. *ISPRS International Journal of Geo-Information*, 5(5), 66.
- Pesapane F. et al. Artificial intelligence as a medical device in radiology: ethical and regulatory issues in Europe and the United States. *Insights into imaging*, 2018, 9.5: 745-753.
- Rajkumar, A.; Dean, J.; Kohane, I. Machine learning in medicine. *New Engl. J. Med.* 2019, 380, 1347–1358. [CrossRef].
- Raisch, S.; Krakowski, S. Artificial intelligence and management: The automation–augmentation paradox. *Acad. Manag. Rev.* 2021, 46, 192–210.
- Rigla, M., García-Sáez, G., Pons, B. ve Hernando, M. E. (2018). Artificial intelligence methodologies and their application to diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 12(2), 303-310.
- Scardoni A, et al. Artificial intelligence-based tools to control healthcare associated infections: A systematic review of the literature. *Journal of infection and public health*, 2020.
- Shi, Z.Z. ve Zheng, N.N. (2006). Progress and challenge of artificial intelligence. *Journal of Computer Science and Technology*, 21(5), 810-822.
- Smith K.P, et al. Applications of artificial intelligence in clinical microbiology diagnostic testing. *Clinical Microbiology Newsletter*, 2020, 42.8: 61-70.
- Stoke J. M, et al. A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell*, 2020, 180.4: 688-702. e13.
- Sun H, Xiong L, Huang Y, et al. AI-aided on-chip nucleic acid assay for smart diagnosis of infectious disease. *Fundam Res* 2022;2:476–86.
- Tian X, Chong Y, Huang Y, et al. Using Machine Learning Algorithms to Predict Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance. *Comput Math Methods Med* 2019;2019:1–7.
- Öztemel E. Yapay Sinir Ağları. *Papatya Yayıncılık*, 2003; s.13- 15.
- WHO. Covid-19. [Internet]. [cited 2021 Apr. 10]. Available from: <https://covid19.who.int/table>.
- WHO. Situation by Region, Country, Territory & Area. [Internet]. [cited 2021 Apr. 10]. Available from: <https://covid19.who.int/table>.
- Xin Ding, Yu Huang, Xu Tian, Yang Zhao, Guodong Feng and Zhiqiang Gao. Diagnosis, Treatment, and Management of Otitis Media with Artificial Intelligence. *Diagnostics* 2023, 13, 2309.
- Vaishya R, et al. Artificial Intelligence (AI) applications for COVID-19 pandemic. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2020, 14.4: 337-339.
- Zaizen Y, Kanahori Y, Ishijima S, et al. Deep-learning-aided detection of mycobacteria in pathology specimens increases the sensitivity in early diagnosis of pulmonary tuberculosis compared with bacteriology tests. *Diagnostics* 2022;12:709.

BÖLÜM 5

TATLI BİR ZEHİR-MONO SODYUM GLUTAMAT(MSG) ve SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

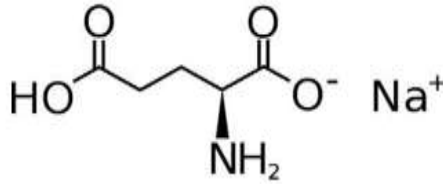
Doç.Dr. Sevinç AYDIN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12735377>

GİRİŞ

1. Mono Sodyum Glutamat (MSG)' In Kimyasal Yapısı

International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)'in tanımına göre Monosodyum glutamat (MSG); sodyum 2-aminopentandioat olan L-glutamik asidin sodyum tuzu olup karboksil grubunda bir sodyum atomu hidrojen atomunun yerini alır (Stanska ve Krzeski, 2016) (Şekil 1).



Şekil 1. MSG'nin kimyasal yapısı (Airaodion ve ark., 2019)

MSG, hem Uluslararası Numaralandırma Sisteminde (INS) hem de gıda katkı maddelerine ilişkin Avrupa Sisteminde 621 kod numarasına sahiptir (Mortensen ve ark., 2017). Ve bu bileşik, monohidrat halinde bulunan renksiz ve kokusuz, kristalimsi bir maddedir (Şekil 2). Suda çözünürlüğü yüksek olup, ancak organik çözücülerde çözünmez. Gıda katkı maddesi olarak kullanılan MSG, 232 °C'lik yüksek bir erime noktasına sahiptir. Bu özelliği sayesinde oda sıcaklığında kalitesini kaybetmeden uzun süre saklanabilir. Diğer taraftan, 350 °C 'nin üzerindeki sıcaklıklarda ayrışır, dolayısıyla rutin gıda işleme sırasında stabilitesini korur (Mortensen ve ark., 2017). Monosodyum glutamat 169.111 g/mol molar kütle ve C₅H₈NO₄Na kimyasal formülüne sahip olup, pH'ı 7,0'dir. (Zanfirescu ve ark., 2019).



Şekil 2. MSG'nin fiziksel görünümü (Wikipedia, 2024)

2. MSG'nin Kullanımı

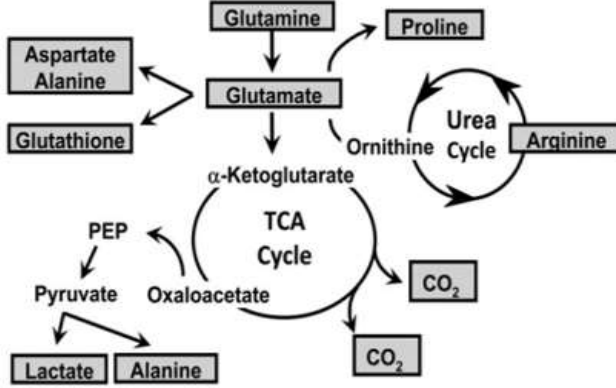
Yaşam tarzındaki değişiklikler, sosyalleşme ve kadınların iş hayatına katılımının artışı toplumda işlenmiş gıdalara yönelimini ve erişilebilirliğini artırmış, bunun sonucunda da işlenmiş gıdaların lezzetini artıran lezzet artırıcılarının kullanımını arttırmıştır. Dünyada yaygın olarak kullanılan önemli katkı maddelerinden biri olan Monosodyum glutamat, sadece işlenmiş gıdalarda değil, aynı zamanda birçok baharatlı gıda ürününde, içerik etiketleri arkasına gizlenerek ve farklı isimler altında listelenerek de bulunabilir. (Erb ve Erb, 2003; Appaiah, 2010). Monosodyum glutamat, yaygın olarak gıda katkı maddesi olarak kabul edilir ve tavsiye edilen günlük doz aşımı olmazsa insan tüketimi için güvenli olarak rapor edilmiştir (Samuels, 1999). FAO/WHO ve Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi tarafından belirlenen raporlara göre, MSG için kabul edilebilir günlük alım miktarı (ADI), vücut ağırlığının kilogramı başına 0,6 g'dır. Yani diğer bir ifadeyle bu oran, günde vücut ağırlığının kilogramı başına 40 mg MSG anlamına gelmektedir (Roberts ve ark., 2018). Belirlenen bu oranlara rağmen, lezzet özellikleri ve kolay erişilebilirliği nedeniyle gıdalarda kullanılarak daha çok suiistimal edilmektedir (Egbonu ve ark., 2009).MSG genellikle çorbalara,

kavrulmuş etlere, sebzelere ve restoran yiyeceklerine lezzeti arttırmak için eklenir. İnsanlar günlük hayatta çoğunlukla et, peynir, baklagiller ve fındık gibi protein içeren gıdalardan günde yaklaşık olarak 0,4-20 g glutamatı zaten tüketirler (Shi ve ark., 2012; Banerjee ve ark., 2021). Ancak, son zamanlardaki raporlar, insanların MSG tüketiminin arttığını ve 2026 yılına kadar bu oranın %6,2 daha da artmasının beklendiğini ortaya koymaktadır (Abdulghani ve ark., 2022). Sindirilen glutamatın dışında, ek olarak günde yaklaşık 40-80 g glutamat sentezlenir ve fazlası ana organlarda (beyin, kaslar, karaciğer vb.) depolanır (Cruzat ve ark., 2018). MSG, doğal bileşenlerin lezzetini ve özellikle gıdanın lezzetinin kıvamını, ağızda dolgunluk etkisini, yumuşaklığını ve kalınlığını artırarak aynı zamanda hipotalamik iştah merkezini de güçlendirerek metabolizmada uyarıcı bir nörotransmitter olarak görev yapar. Bu özellikleriyle nedeniyle, MSG olmadığında balık, et, mantar ve sebzeler neredeyse tatsızdır (Kazmi ve ark., 2017; Kumar ve ark., 2020; Kayode ve ark., 2020).

3. MSG'nin Metabolik Yolu

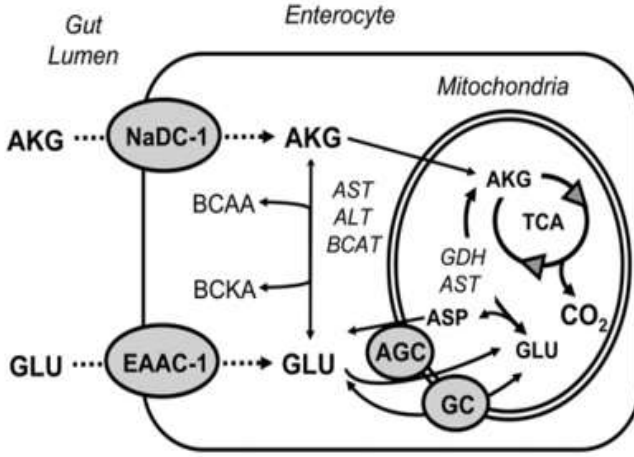
MSG'nin önemli bir bileşeni olan glutamat; aspartat ve glutamin gibi diğer amino asitlerin katabolizmasıyla benzer şekilde ince bağırsak yoluyla taşınır. Uyarıcı amino asit taşıyıcı 1 (EAAC-1) (bağırsak), glutamat/aspartat taşıyıcı-1 (GLAST-1) ve glutamat taşıyıcı-1 (GLT1) (mide) gibi sodyuma bağımlı aktif özel taşıyıcıların yardımıyla taşınır (Kayode ve ark., 2020). Bu taşıyıcılar yoluyla sistemik dolaşıma emilen glutamat, hücrelerde transaminasyon (alanin transferaz (ALT) ve aspartat transferaz (AST) kullanılarak) ve deaminasyon yoluyla (glutamat dehidrojenaz kullanılarak) α -ketoglutarata (AKG), glutamin sentetaz yoluyla da glutamin substratına ve glutatyon ve N-asetilglutamin üretiminin öncülerine metabolize edilir. Üretilen α -ketoglutarat, NADH ve FADH₂ gibi enerji eşdeğerlerinin üretimi için trikarboksilik asit (TCA) döngüsünün öncüsü olarak hizmet eder ve bu da

mitokondriyal matristeki elektron taşıma zinciri tarafından enerji üretimi ve CO₂ salınımı için kullanılır (Kolawole, 2013). (Şekil 3)



Şekil 3. Bağırsaktaki diyet Gutamat'ın metabolik yolu (Airaodion ve ark., 2019)

Diyetteki glutamat (GLU) ve a-ketoglutarat (AKG), sırasıyla uyarıcı amino asit taşıyıcı-1 (EAAC-1) ve Na-dikarboksilat yardımcı taşıyıcı-1 (NaDC-1) taşıyıcıları tarafından bağırsak lümeninden enterosite taşınır. Enterosit içinde hem GLU hem de AKG transaminasyona uğrayabilir ve CO₂'ye oksidatif metabolizma için mitokondriye taşınabilir (Kolawole, 2013) (Şekil 3) Glutamat, hücresel enerji üretimi ve nitrojen atılımında yer alan trikarboksilik asit (TCA) döngüsü ile üre döngüsü arasında önemli bir metabolik bağlantıdır (Kolawole, 2013) (Şekil 4).



Şekil 4. Bağırsak enterositinde diyet Glutamatının (GLU) ve α -ketoglutaratın (AKG) metabolik yolu (Airaodion ve ark., 2019)

Bu nedenle diyetdeki artan glutamat, amino asitlerin glukoneogenez yoluyla glikoza transaminasyon ve deaminasyon dönüşümünü ve ayrıca glutatyon, GABA, N-asetilglutamat ve γ -karboksiglutamin gibi diğer ürünlere dönüşüm düzeyini artırarak enerji üretimini artırabilir (Kazmi ve ark., 2017).

3. MSG'nin Toksik Etkileri

Aşırı glutamat bilinen bir eksitotoksindir. Eksitotoksinler, nöron reseptörlerini aşırı uyararak sinir hücrelerine zarar verir. Eksitotoksinler nöronların iltihaplanmasına, yaralanmasına veya ölümüne neden olur (Mark ve ark., 2001). Aşırı glutamat reseptör stimülasyonundan kaynaklanan artan Ca^{2+} akışının monosodyum glutamat eksitotoksitesine neden olduğu düşünülmektedir. Ca^{2+} -bağımlı katabolik enzimlerin (endonükleazlar, fosfolipazlar, protein fosfatazlar ve proteazlar gibi) aktivasyonu, serbest radikal üretimi ve nöronların ölümüyle sonuçlanan mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu içeren karmaşık bir olaylar zinciri, hücre dışı glutamat fazlalığı tarafından başlatılır ve glutamat reseptörlerini aşırı derecede uyarır (Ezza ve

Khadrawy, 2018).MSG'nin metabolik sistem üzerindeki toksisitesini belirlemek için parenteral uygulamayı içeren çeşitli deneyler kullanılmıştır. Çalışmalardan birinde Kasozi ve arkadaşları, çeşitli MSG konsantrasyonlarının (%5, %1, %0,2, %0,04) erkek *Drosophila melanogaster*'i kullanarak uzun ömür dahil bazı metabolik parametreler üzerindeki etkilerini 30 günlük bir süre boyunca değerlendirmiş ve yüksek MSG konsantrasyonlarının doku sağlığını etkilerken, gıdalardaki MSG tüketiminin %5'in altındaki konsantrasyonlarda güvenli olacağını rapor etmişlerdir (Kasozi ve ark., 2018). MSG kaynaklı nörotoksosite ile ilgili ilk çalışma ise 1969 yılında Olney tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada yeni doğmuş farelere MSG vermenin akut nöronal nekroza neden olduğu, sıçanlarda subkutan ve oral yolla MSG uygulamasından sonra hipotalamus nöronlarında akut nekrotik lezyonların olduğu rapor edilmiştir. Çeşitli dozajlar ve süreler kullanılarak yapılan diğer araştırmalarla çok sayıda nörolojik fenotip üretilmiştir. Ayrıca MSG uygulamasından sonra intraserebroventriküler ve serebral glutamat konsantrasyonlarının hızla arttığı rapor edilmiştir (Mortensen, ve ark., 2017; L'opez-P'erez ve ark., 2010).

4. MSG'nin Sağlık Üzerine Etkileri Ve Hastalıklarla İlişkisi

Monosodyum glutamat (MSG), her ne kadar tavsiye edilen günlük dozajı olmayan güvenli bir gıda katkı maddesi olarak geniş çapta kabul edilse de aşırı tüketimi vücudun çeşitli doku ve organlarında belirgin patofizyolojik olaylarla ilişkilendirilmiştir. Önceki çalışmalarda aşırı maruz kalmanın nörotoksik, kardiyotoksik ve hepatotoksik etkileri rapor edilmiştir. Dahası, bu maddenin gıda katkı maddesi olarak kullanımının metabolik işlev bozukluğunu da tetiklediği, , prostat bezleri ve epididim gibi erkek üreme yardımcı organlarına zarar verdiği ve serum enzimatik aktivitelerini ve testosteron, gonadotropin salgılatıcı hormon, luteinize edici hormon ve kolesterolün serum düzeylerini bozduğu rapor edilmiştir. Azalmış sperm

sayısı, sperm motilitesi, sperm morfolojisi ve sperm yaşayabilirliği, erkek üreme hormonlarındaki dengesizliklerin yanı sıra testislerin ve diğer erkek üreme dokularının histo mimarisindeki değişiklikler de MSG'ye aşırı maruz kalmayla ilişkilendirilmiştir. Literatür raporları aşırı MSG tüketimi ile üreme organı ağırlığı ve erkek cinsel davranışı arasındaki bağlantıyı doğrulamaktadır (Oluwole ve ark., 2024). Bera ve arkadaşlarına göre MSG insan metabolizmasında anahtar rol oynamaktadır (Bera ve ark., 2017). MSG alımının hem hayvan hem de insan araştırmalarında uzun bir olumsuz sonuçlarının geçmişi vardır (Sakr ve Bada, 2013; Vandenbeuch ve Kinnamon, 2016). Buna ek olarak, MSG içeren gıdaları tüketen kişilerde baş ağrıları, mide bulantısı, ishal, irritabl bağırsak sendromu, astımlı kişilerde solunum problemleri atakları ve panik atakların da dahil olduğu bildirilen advers reaksiyonlar rapor edilmiştir (Meraiyebu ve ark., 2012). MSG'nin zararlarının gösterildiği çalışmaların yanında, Zanfirescu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışma ile MSG'nin zararlı olduğunu bildiren çalışmaların kullandığı yöntemleri sorguladı. İncelemeleri sonunda ise bu hayvan çalışmalarında kullanılan dozların, insanlar tarafından tüketilen rapor edilen MSG miktarlarıyla karşılaştırıldığında çok yüksek olduğunu vurguladı (Zanfirescu ve ark. 2019). Ancak daha sonra 2022'de Hamad, 5 mg/kg kadar düşük bir MSG dozunun test sıçanlarında karaciğer ve dalak hasarına neden olduğunu gösterdi (Hamad, 2022). Banerjee ve arkadaşlarının başka bir incelemesinde (2021), MSG'yi yüksek lipitli bir diyetle birleştirmenin maligniteler de dahil olmak üzere çok sayıda hastalığa yol açtığı sonucuna varılmıştır (Banerjee ve ark., 2021). Ayrıca, insanlar üzerinde yapılan ek çalışmalar, monosodyum glutamat'ın cinsel organları etkilediğini ve sıklıkla metabolik bozukluklar, nörotoksik semptomlar ve obezite ile karakterize edilen "Çin restoranı sendromuna" neden olduğunu bildirmiştir (Husarova ve Ostadnikova, 2013). Ketojenik diyetin deney hayvanlarında MSG kaynaklı miyom üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise MSG uygulamasının estradiol

(östrojen) ve kolesterol seviyelerini yükselttiği ve bunun da dişi sıçanlarda uterus leiomyomu'na neden olduğu bildirildi (Kayode ve ark., 2021). Yine erkek kısırlığının da MSG ile bağlantılı olduğu ve deney hayvanlarında sperm üretiminin azalmasına ve testislerin kanamasına neden olabileceği rapor edilmiştir (Sailo ve ark., 2018). Bu konuda; tat arttırıcının erkek üreme fonksiyonuna nasıl müdahale ettiğine dair çeşitli teoriler öne sürülmüştür (Damak ve ark., 2003; Li ve ark., 2005; Yang ve ark., 2021). Ayrıca, tat reseptör aileleri 1, 2 ve bunların aşağı akış molekülleri (Ga ve PLC β 2) dahil olmak üzere tat sinyali faktörlerinin testislerde ve epididim dokularında dağıldığı ve bunların fonksiyonlarının, erkek üremesinin düzenlenmesi için potansiyel hedefler olan spermatogenez, sperm olgunlaşması ve dölleme ile açıkça bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Mosinger ve ark., 2013; Luddi ve ark., 2019; Jiang ve ark., 2021; Liu ve ark., 2022). Yine benzer şekilde MSG'nin çeşitli biyolojik fonksiyonlara (Farombi ve Onyema, 2006; Husarova ve Ostatnikova, 2013; Shimada ve ark., 2013), özellikle de erkek üreme sistemine zararlı etkileri olduğuna dair raporlar bulunmaktadır (Igwebuike ve ark., 2011; Rahimi Anbarkeh ve ark., 2019). Çalışmalar, MSG'nin prostat bezleri ve epididim gibi erkek üreme aksesuar organlarına zarar verdiğini (Hanipah ve ark., 2018), sıçanlarda testosteron ve epididimal sperm konsantrasyonunu azalttığını (Iamsaard ve ark., 2014), serum gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), luteinize edici hormon (LH), testosteron ve kolesterol konsantrasyonlarını düşürdüğünü (Ochiogu ve ark., 2015) ve serum ALT aktivitelerini bozduğunu göstermiştir. Ayrıca bileşik testis kanamasına ve apoptotik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. MSG'ye maruz kalma aynı zamanda kadınlarda ovulatuvar kısırlığın etiyolojisi ile de ilişkilendirilmiştir (Eweka ve Om'iniabohs, 2011).MSG'nin neden olduğu böbrek, karaciğer ve testis toksisitesi, reaktif oksijen moleküllerinin ve hidrojen peroksidin aşırı üretimi nedeniyle DNA hasarına neden olan artan oksidatif stresle ilişkilendirilmiş (Hamza ve Al-Harbi, 2014; Oforofuo ve ark.,

1997) ve hücre zarlarının peroksidasyonu sonucunda ise hücre ölümü gerçekleştiği ifade edilmiştir (Rahimi Anbarkeh ve ark., 2019). Diğer bir çalışmada, Meraiyebu ve arkadaşları, MSG'ye maruz bırakılan sıçanlarda trombosit sayısının, pıhtılaşmanın ve kanama süresinin arttığını, ayrıca hayvanlarda oksidatif stres indüksiyon modelinin ve glukoz metabolik enzimlerindeki değişikliklerin, artan doku glukoz konsantrasyonunun hızlanmış MSG'den kaynaklandığını bildirmiştir. Ayrıca Renal glukoneogenez'in sıçan böbrek dokularında MSG'nin neden olduğu oksidatif strese katkıda bulunmuş olabileceği de vurgulanmıştır (Meraiyebu ve ark.,2012; Onyema ve ark., 2012).Yapılan başka bir araştırmada, Nijerya mutfağında kullanılan bazı baharatların Wistar albino farelerinde seks hormonları testosteron, östrojen ve progesteron düzeylerini olumsuz yönde etkilediğini, bunun nedeninin ise baharatların yüksek düzeyde MSG içermesinden kaynaklı olduğu bildirilmiştir (Nwajei ve ark., 2015).Ancak bu sonuçların aksine, yetişkin Wistar sıçanlarında etkilenen gıda alımı, vücut ağırlığı ve çeşitli biyokimyasal ve hematolojik faktörlere dayanarak, 5-15 mg/kg vücut ağırlığı seviyelerindeki MSG'nin sağlığa zararlı olmadığı bildirilmiştir (Kolawole, 2013). Diğer önemli bir konu olan; yeni doğmuş bir bebeğin hayatında, emzirme sırasında vücut ağırlığının kilogramı başına diğer aşamalara göre daha fazla serbest glutamat aldığı rapor edilmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi Komitesi'ne göre MSG'nin emzirme ve emzirilen bebekler üzerindeki risk üzerinde sınırlı etkisi olduğu bildirilmiştir (Bera ve ark., 2017). Ancak daha sonra, 1970'lerin sonlarında, vücut kütesinin azalması, vücut sıcaklığının artması ve MSG erken verilmediğinde yağ dokusu üretiminin azalması nedeniyle bebek mamalarında MSG içeren tüm bileşenler çıkarıldı ve 1970'lerin başından itibaren imalat firmaları, bebek mamalarında MSG yerine otolize maya ve hidrolize bitkisel protein kullanmaya başladı. (He ve ark., 2011). Gıda ve İlaç İdaresi'ne göre MSG ölçülü olarak güvenlidir, ancak aşırı kullanımı dolaşım, kalp, kas, nörolojik ve mide-bağırsak sorunları

dahil olmak üzere çeşitli olumsuz etkilerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, dislipidemi, obezite ve hipertansiyon gibi metabolik sendromlara yol açabilen hepatotoksisite, nefrotoksisite, genotoksisite ve kardiyotoksisite dahil olmak üzere insan ve hayvan deneklerin kullanıldığı klinik çalışmalarla çeşitli potansiyel sağlık riskleri vurgulanmıştır. Buna karşılık, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi Komitesi'ne göre midede glutamat emilimine ilişkin kısa süreli araştırmalar, üreme araştırmaları ve gelişimsel çalışmalar herhangi bir olumsuz etkiyi ortaya çıkarmamıştır. Bu çalışmalarda MSG'nin gözlemlenen tek olumsuz etkisi kilo alımıydı; dalak veya böbrekler üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmediği rapor edildi (Al-Agili, 2020).MSG tüketimiyle bağlantılı daha önce açıklanan metabolik bozukluklara ek olarak, klinik vaka çalışmaları, ayrıca MSG'ye maruz kalmanın hastalarda astım durumunu kötüleştirilmesiyle birlikte, ağrı uyarısına yönelik algının daha yüksek düzeyde olmasına yatkınlık oluşturduğunu da göstermiştir (Shimada ve ark., 2016; Stevenson, 2000).MSG tüketimi ile obezite arasındaki ilişkiye gelince; MSG alımını hücrel lipogenezin artmasına ve obezitenin son noktasına yol açtığı şeklinde kurulmuştur (Peng ve ark., 2018). MSG'nin neden olduğu obezite ile ilişkili incelendiğinde inflamasyon ve azalan adiponektin'in erkek farelerde daha açık bir şekilde gözlemlenirken, glikoz toleransı, insülin duyarlılığı ve redoks dengesinin ise hem erkek hem de dişi farelerin yaşının artmasıyla birlikte değiştiği bildirilmiştir. Bu bulgularla birlikte MSG kaynaklı obezitedeki metabolik değişikliklerin yaşlanmanın yanı sıra cinsiyetle de ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Hernández Bautista ve ark., 2019).MSG ile kanser arasındaki ilişkinin anlaşılmasına yönelik çalışmalara bakacak olursak; MSG'nin kullanıldığı tütün aromalı sigara tüketimine dayalı olarak karsinojenezle dolaylı olarak ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Böyle bir çalışma ile aynı zamanda MSG'nin neden olduğu obezitenin, insanlarda alkolsüz yağlı karaciğer hastalığında sıklıkla görülen preneoplastik lezyonlara benzeyen steatoz ve steatohepatitte meydana geldiğini de bildirildi. Hargana

ve ark. çeşitli konsantrasyonlarda MSG ile 24 saatlik muameleden sonra, kanser hücresi canlılığını değerlendirdikleri çalışmalarında, canlı hücre sayısında önemli bir artış olduğunu rapor etmiştir. Böylelikle MSG uygulanmasının kanser gelişimiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Hargana ve ark., 2022).Scalise ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir araştırmada (Scalise ve ark., 2017), hiperkolesterolemi, hiperinsülinemi ve hiperglisemi dahil olmak üzere obezite ile ilişkili çeşitli özellikler, 4 gün boyunca 2 mg/g dozda subkutan olarak MSG uygulanan yeni doğmuş farelerde indüklenmiş ve sonuç olarak MSG'ye maruz kalan farelerin kolorektal kansere yakalanma eğiliminin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise, MSG'nin konakçı hücrelerin nükleer organizasyonunda toksisiteye neden olduğu için genotoksisiteye yol açtığı bildirilmiştir (Hamdy ve ark., 2018; El-makawy ve ark., 2016., Umbuzeiro ve ark. 2017). Bu genetik değişiklikler, konakçı hücreyi mutasyonların gelişmesine yatkın hale getirir ve bu da sağlık sorunlarına, nörolojik kusurlara, metabolik hastalıklara ve kansere yol açabilir (Eastmond ve ark., 2009). Burada MSG uygulanmasının karsinogenez ile ilişkili olduğu ve MSG'nin neden olduğu obezitenin insandaki neoplastik öncesi lezyonları taklit ederek steatoz ve steatohepatite'ye neden olduğu rapor edilmiştir (Sasaki ve ark., 2009; Hoang ve ark., 2007). Başka bir çalışmada, MSG'nin benzer şekilde hayvanlarda kolon kanserini tetikleme eğilimi olan hiperinsülinemi, hiperkolesteremi ve hiperglisemi gibi obeziteye bağlı diğer bozuklukları da ürettiği bildirilmiştir (Scalise ve ark., 2017). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar ise bu koşulların doğrudan insan tümör oluşumuna yansıtılamayabileceğini belirtmişlerdir (DeFlora, 1998).MSG daha önce gıda güvenliği otoritelerinden güvenli onay almıştı. ABD Gıda ve Tarım Örgütü (FDA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzmanlar Komitesi, MSG'nin L glutamik asit ve amonyum, kalsiyum, monosodyum ve potasyum tuzlarının kabul edilebilir günlük alım (ADI) sınırını 30 mg kg⁻¹olarak tanımlamıştır (Peng ve ark.,

2018). Amerika Birleşik Devletleri'nde FAO ve WHO, kabul edilebilir günlük MSG alımının günlük (ADI) 120 mg/kg geçmemesi gerektiğini belirtirken, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi günlük glutamik asit limitini 30 mg/kg olarak belirlemiştir. Bununla birlikte, günlük kullanıldığında baş ağrısı (85,8 mg/kg), insülin artışı (>143 mg/kg) ve kan basıncında artış (150 mg/kg) gibi semptomlara yol açabilecek miktarların olduğu Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi tarafından da doğrulanmıştır (Mortensen, ve ark., 2017).

Sonuç

Literatür araştırmasının sonunda görülmektedir ki, yaygın bir diyet güçlendirici olarak kullanılan MSG, çeşitli metabolik mekanizmalar yoluyla obezite, kanser, hipertansiyon ve diyabet gibi metabolik bozuklukların gelişimini ve ilerlemesini tetikleme eğilimine sahiptir. Diğer bir ifadeyle doza bağlı olarak MSG'nin hem avantajlı hem de zararlı etkileri olabilir, düşük dozları enerji dengesini ve homeostaziyi artırma, aşırı tüketimi ise metabolik bozuklukların başlamasına neden olabilme potansiyeline sahiptir. Güvenilir olması ile ilgili endişelere rağmen MSG yine de dünya çapında oldukça fazla tüketilmektedir. Sonuç olarak; MSG'nin aroma maddesi olarak kullanımının en aza indirilmesi, biyolojik bir sistemdeki MSG'nin tolere edilebilir sınırlarının yeniden gözden geçirilmesi ve insanlar üzerindeki biyokimyasal etkileri üzerine daha fazla araştırma yapılması şiddetle tavsiye edilmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdulghani, M.A.M., Alshehade, S.A., Kamran, S., Alshawsh, M.A. (2022). Effect of monosodium glutamate on serum sex hormones and uterine histology in female rats along with its molecular docking and in-silico toxicity. *Heliyon*, 8, e10967.
- Airaodion, AI., Ogbuagu, EO., Osemwowa, EU., Ogbuagu U., Esonu, CE., Agunbiade, AP, Okereke, D, Oloruntoba, AP. (2019). Toxicological Effect of Monosodium Glutamate in Seasonings on Human Health. *Global Journal of Nutrition & Food Science*, 1(5), 1-9.
- Al-Agili, H. (2020). The effect of food additives (monosodium glutamate-MSG) on. *Journal of Al-Maarif University College*, 362–369.
- Appaiah, K.M. (2010). Monosodium glutamate in foods and its biological effects. *Ensuring Global Food Safety*, 217–226.
- Banerjee, A., Mukherjee, S., Maji, B.K. (2021). Monosodium glutamate causes hepato-cardiac derangement in male rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 40, S359–S369.
- Bera, T.K., Kar, S.K., Yadav P.K., Mukherjee, P., Yadav, S., Joshi, B. (2017). Effects of monosodium glutamate on human health: A systematic review. *World J. Pharm. Sci.* 139–144.
- Cruzat, V., Macedo Rogero, M., Noel Keane, K., Curi, R., Newsholme, P. (2018). Glutamine: metabolism and immune function, Supplementation and clinical Translation, *Nutrients*,10 ,1564.
- Damak, S., Rong, M., Yasumatsu, K., Kokrashvili, Z., Varadarajan, V., Zou, S., et al. (2003). Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3. *Science*, 301, (5634), 850–853.
- DeFlora, S. (1998). Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat. Res.* 151-8, 402, 1–2.
- Eastmond, D.A., Hartwig, A., Anderson, D., Anwar, W.A., Cimino, M.C. (2009). Mutagenicity testing for chemical risk assessment: Update of the WHO/IPCS harmonized scheme. *Mutagenesis*, 24 (4), 341–349.

- Egbuonu, A.C., Obidoa, O., Ezeokkonkwo, C.A., Ezeanyika, L.U., Ejikeme, P.M. (2009). Hepatotoxic effects of low dose oral administration of monosodium glutamate in male albino rats. *Afr. J. Biotechnol.* 8, 3031–3035.
- El-makawy, A.I., Abdel-Aziem, S.H., Ibrahim, F.M., Sharaf, H.A., Abd-Elmoneim, O.A., Darwish, A.M. (2016). Potential modulator role of *Chlorella vulgaris* and *Spirulina platensis* on monosodium glutamate oxidative stress, genotoxicity, apoptotic gene expression and histopathological alterations, *International Journal of Pharmaceutical Technology and Research*, 9 (11), 161–177.
- Erb, J.E., Erb, T.M. (2003). *The Slow Poisoning Of America*. Paladins Press.
- Eweka, A., Om'iniabohs, F. (2011). Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the ovaries of adult wistar rats. *Ann. Med. Health Sci. Res.* 1 (1), 37–43.
- Ezza, H., Khadrawy, Y. (2018). Glutamate excitotoxicity and neurodegeneration, *J. Mol. Genet. Med.* 1–4.
- Farombi, E., Onyema, O. (2006). Monosodium glutamate induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin. *Hum. Exp. Toxicol.* 25 (5), 251–259.
- Hamad, S.R. (2022). Histopathological and immunohistochemical studies on the influence of orally administration monosodium glutamate, a food additive dependent on time in vivo. *J. Basic Appl. Zool.*, 83, 59.
- Hamdy, G.M., Saleh, E.M., Seoudi, D.M. (2018). Does monosodium glutamate induce genotoxic stress through altering Gadd45b gene expression? *Res. J. Pharmaceut. Biol. Chem. Sci.* 9 (3), 1058–1071.
- Hamza, R.Z., Al-Harbi, M.S. (2014). Monosodium glutamate induced testicular toxicity and the possible ameliorative role of vitamin E or selenium in male rats. *Toxicol. Rep.* 1, 1037–1045.
- Hanipah, E.N., Yahya, N.J., Ajik, E.M., Yusoff, N.A., Taib, I.S. (2018). Monosodium glutamate induced oxidative stress in accessory reproductive organs of male Sprague-Dawley rats. *Jurnal Sains Kesihatan Malaysia*, 16, 67–73.

- Hargana, A.A., Daghestania, H.M., Harratha, A.H. (2021). Alterations in APC, BECN1, and TP53 gene expression levels in colon cancer cells caused by monosodium glutamate. *Braz. J. Biol.* 1–7.
- He, K., Du, S., Xun, P., Sharma, S., Wang, H., Zhai, F., Popkin, B. (2011). Consumption of monosodium glutamate in relation to incidence of overweight in Chinese adults: China health and nutrition survey (CHNS). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1328–1336.
- Hernández Bautista, R.J., Mahmoud, A.M., Königsberg, M., López Díaz Guerrero, N.E. (2019). Obesity: pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and antiobesity medicinal plants, *Biomed. Pharmacother.* 111, 503–516. Epub 2018 Dec 28. PMID: 30597304.
- Hoang, B.X., Levine, S.A., Pham, P., Shaw, D.G. (2007). Hypothesis of the cause and development of neoplasms. *European Journal of Cancer Previews*, 16 (1), 55–61.
- Husarova, V., Ostatnikova, D. (2013). Monosodium glutamate toxic effects and their implications for human intake: a review. *JMED Res*, 1–12.
- Iamsaard, S., Sukhorum, W., Samrid, R., Yimdee, J., Kanla, P., Chaisiwamongkol, K., Hipkaeo, W., Fongmoon, D., Kondo, H. (2014). The sensitivity of male rat reproductive organs to monosodium glutamate. *Acta Medica Academica*, 43 (1), 3–9.
- Igwebuike, U.M., Ochiogu, I.S., Ihedinihu, B.C., Ikokide, J., Idika, I.K. (2011). The effects of oral administration of monosodium glutamate (msg) on the testicular morphology and cauda epididymal sperm reserves of young and adult male rats. *Veterinarski Arhiv*, 81, 525–534.
- Jiang, J., Liu, S., Qi, L., Wei, Q., Shi, F. (2021). Activation of ovarian taste receptors inhibits progesterone production potentially via NO/cGMP and apoptotic signaling. *Endocrinology*, 162 (3), bqaa240
- Kayode, O.T., Rotimi, D., Kayode, A.A., Olaolu, T.D., Adeyemi, O.S. (2020). Monosodium glutamate (MSG)-induced male reproductive dysfunction: A mini review. *Toxics*, 8 (1).

- Kayode, O.T., Kayode, A.A.A., Mgbojikwe, I., Rotimi, D. (2021). Effect of ketogenic diet on monosodium glutamate-induced uterine fibroids in female wistar rats. *J. Babol Univ. Med. Sci.* 23, 1–8.
- Kazmi, Z., Iffat, F., Perveen, S., Malik, S.S. (2017). Monosodium glutamate: review on clinical reports. *Int. J. Food Prop.* 1807–1813.
- Kolawole, O.T. (2013). Assessment of the effects of monosodium glutamate on some biochemical and hematological parameters in adult wistar rats. *Am. J. Biosci.* 11–15.
- Kasozi, K.I., Namubiru, S., Kiconco, O., Kinyi, H.W., Ssempijja, F., Ezeonwumelu, J.O.C. Ninsiima, H.I., Okpanachi, A.O. (2018). Low concentrations of monosodium glutamate (MSG) are safe in male *Drosophila melanogaster*. *BMC Res.* 11 (1), 670. PMID: 30223880; PMCID: PMC6142384.
- Kumar, N.R., Kumar, U.P., Hemalatha, R. (2020). Monosodium glutamate (MSG)- A Food Additive, *Indian J. Nutr. Diet.* 57 (1), 98.
- Li, X., Li, W., Wang, H., Cao, J., Maehashi, K., Huang, L., et al. (2005). Pseudogenization of a sweet-receptor gene accounts for cats' indifference toward sugar. *PLoS Genet.* 1 (1), 27–35.
- Liu, W., Gong, T., Shi, F., Xu, H., Chen, X. (2022). Taste receptors affect male reproduction by influencing steroid synthesis. *Front. Cell Dev. Biol.*, 10, 956981.
- L'opez-P'erez, S.J., Ureña-Guerrero, M.E., Morales-Villagr'an, A. (2010) Monosodium glutamate neonatal treatment as a seizure and excitotoxic model. *Brain Res.*, 246–256.
- Luddi, A., Governini, L., Wilmskötter, D., Gudermann, T., Boekhoff, I., Piomboni, P. (2019). Taste Receptors: New Players in Sperm Biology. *Int. J. Mol. Sci.* 20 (4), 967.
- Meraiyebu, A., Akintayo, C.O., Uzoechi, A.C., Okere, S. (2012). The effects of orally administered monosodium glutamate (MSG) on blood thrombocyte, blood coagulation and bleeding in rats. *J. Pharm. Biol. Sci.*, 4–8.
- Mark, L.P., Prost, R.W., Ulmer, J.L., Smith, M.M., Daniels, D.L., Strottmann, J.M. Brown, W.D., Haccin-Bey, L. (2001). Pictorial review of glutamate

- excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging, *AJNR Am J Neuroradiol*, 22, 1813–1824. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11733308>.
- Mortensen, A., Aguilar, F., Crebelli, R., Di Domenico, A., Dusemund, B., Lambr'e, C. (2017). Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. *EFSA J*, 15 (7), e04910.
- Mosinger, B., Redding, K.M., Parker, M.R., Yevshayeva, V., Yee, K.K., Dyomina, K., et al. (2013). Genetic loss or pharmacological blockade of testes-expressed taste genes causes male sterility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110 (30), 12319–12324.
- Nwajei, J.C., Onuoha, S.C., Essien, E.B. (2015). Effects of oral administration of Selected food seasonings consumed in Nigeria on some sex hormones of wistar albino rats. *J. Biotechnol. Biochem.* 15–21.
- Ochiogu, I.S., Ogwu, D., Uchendu, C.N., Okoye, C.N., Ihedioha, J.I., Mbegbu, E.C. (2015). Effects of monosodium-L-glutamate administration on serum levels of reproductive hormones and cholesterol, epididymal sperm reserves and testicular histomorphology of male albino rats. *Acta veterinaria Hungarica*, 63 (1), 125–139.
- Oforofuo, I.A.O., Onakewhor, J.U.E., Idaewor, P.E. (1997). The effect of chronic administration of MSG on the histology of the adult Wistar rat testes. *Biosci. Res. Commun.* 9 (2), 30–56.
- Oluwole, D.T., Ebiwonjumi O.S., Ajayi, L.O., Alabi, O.D., Amos, V., Akanbi, G., Adeyemi W. J., Ajayi, A.F. (2024). Disruptive consequences of monosodium glutamate on male reproductive function: A review. *Current Research in Toxicology* 6, 100148.
- Onyema, O.O., Alisi, C.S., Ihetuge, A.P. (2012). Monosodium glutamate induces oxidative stress and affects glucose metabolism in the kidney of rats. *Int. J. Biochem. Res. Rev.* 1–11.
- Peng, Q., Huo, D., Ma, C., Jiang, S., Wang, L., Zhang, J. (2018). Monosodium glutamate induces limited modulation in gut microbiota. *J. Funct. Foods*, 493–500.

- Rahimi Anbarkeh, F., Baradaran, R., Ghandy, N., Jalali, M., Reza Nikravesh, M., Soukhtanloo, M. (2019). Effects of monosodium glutamate on apoptosis of germ cells in testicular tissue of adult rat: An experimental study. *Internat. J. Reproduct. Biomed.* 17 (4), 261–270.
- Roberts, A., Lynch, B., Rietjens, I.M.C.M. (2018). Risk assessment paradigm for glutamate. *Ann. Nutr. Metab.* 73 (Suppl 5), 53–64.
- Sailo, L., Murthy, M.K., Pratima, K., Roy, V.K., Gurusubramanian, G. (2018). Monosodium glutamate toxicity and the possible protective role of l-carnitine. *Science and Technology Journal* 2321–3388.
- Sakr, S.A., Bada, G.M. (2013). Protective effect of curcumin on monosodium glutamate-induced reproductive toxicity in male albino rats. *Global J. Pharmacol.* 416–422.
- Sasaki, Y., Suzuki, W., Shimada, T., Iizuka, S., Nakamura, S., Nagata, M. (2009). Dose dependent development of diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis in monosodium glutamate-induced obese mice. *Life Sci.* 490–498.
- Scalise, M., Pochini, L., Galluccio, M., Console, L., Indiveri, C. (2007). Glutamine transport and mitochondrial metabolism in cancer cell growth. *Front. Oncol.* (7), 306–310.
- Shi, Z., Yuan, B., Wittert, G.A., Pan, X., Dai, Y., Adams, R., Taylor, A.W. (2012). Monosodium glutamate intake, dietary patterns and asthma in Chinese adults. *PLoS One*, 7, e51567.
- Shimada, A., Cairns, B.E., Vad, N., Ulriksen, K., Pedersen, A.M.L., Svensson, P., Baad- Hansen, L. (2013). Headache and mechanical sensitization of human pericranial muscles after repeated intake of monosodium glutamate (MSG). *J. Headache Pain* 14 (2), 1–9.
- Shimada, A., Castrillon, E.E., Baad-Hansen, L., Ghafouri, B., Gerdle, B., Wåhl'en, K. (2016). Increased pain and muscle glutamate concentration after single ingestion of monosodium glutamate by myofascial temporomandibular disorders patients. *Eur. J. Pain*, 20 (9), 1502–1512.
- Stanska, K., Krzeski, A., 2016. The umami taste: from discovery to clinical use. *Otolaryngol. Pol.* 70 (4), 10–15.

- Stevenson, D.D. (2000). Monosodium glutamate and asthma. *J. Nutr.* 73S, 130 (4), 1067S.
- Umbuzeiro, G.A., Heringa, M., Zeiger, E. (2017). In vitro genotoxicity testing: significance and use in environmental monitoring. *Advances in Biochemical Engineering and Biotechnology*, 157, 59–80.
- Vandenbeuch, A., Kinnamon, S.C. (2016). Glutamate: tastant and neuromodulator in taste buds. *Adv. Nutr.*, 823S-7S.
- Wikipedia (2024). Monosodyum glutamat [Online]. Available online at: https://tr.wikipedia.org/wiki/Monosodyum_glutamat (accessed Jun, 27, 2024).
- Yang, L., Cui, M., Liu, B. (2021). Current progress in understanding the structure and function of sweet taste receptor. *J. Mol. Neurosci.* 71 (2), 234–244.
- Zanfirescu, A., Ungurianu, A., Tsatsakis, A.M., Nițulescu, G.M., Kouretas, D., Veskoukis, A., Tsoukalas, D., Engin, A.B., Aschner, M., Margină, D. (2019) A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 18, 1111–1134, <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12448>.

BÖLÜM 6

PANKREAS LANGERHANS ADACIKLARI VE ADACIK NAKLİNİN DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Dr. Aslı Şan DAĞLI GÜL¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12736826>

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. aslisandagli@hacettepe.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-8901-5003

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), pankreas Langerhans adacıklarının insülin üretiminde bozukluk veya dokulardaki insülin direnci sonucu kan glukozunun kontrol edilememesi; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklar ile seyreden kronik bir hastalıktır. Bu metabolik bozukluklar tedavi edilmediği ve kan glukozu regülasyonu sağlanmadığı takdirde retinopati, nöropati, aterosklerotik kalp hastalıkları ve nefropati gibi komplikasyonlara sebep olabilir. DM' un tedavisi için başlangıç döneminde diyet ve oral antidiyabetiklerle; ilerleyen dönemlerde ise insülin replasman terapisi ile kan glukozunun düzenlenmesi hedef alınmaktadır. Özellikle insülin salınımında yetersizlikle seyreden Tip 1 DM' ta eksik olan insülinin yerine konması gerekmektedir. Ancak insülin replasman tedavisinde fizyolojik geribildirim mekanizmalarının yetersiz oluşu, Langerhans adacıkları beta hücrelerinden insülin salınırken ortaya çıkan bir diğer madde olan C-peptid'in olmaması ve sürekli enjeksiyon gerekliliği yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle replasman tedavisine alternatif yöntemler arasında tüm pankreas nakli ve Langerhans adacık nakli de yer almaya başlamıştır.

1-Pankreasın Endokrin İşlevi Ve Tarihçesi

Erişkin insan pankreası, yaklaşık 100 g ağırlığında, 14-25 cm uzunluğundadır ve midenin arka kısmından uzanan, retroperitoneal bir organdır (Longnecker ve ark., 2023). Pankreas, sindirimde, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında, enerji substratlarının kullanımı ve depolanmasında önemli rol oynayan endokrin (iç salgı) ve ekzokrin (dış salgı) işlevlere sahiptir. Ekzokrin asiner hücreler sindirim için gerekli pro-enzimleri sentezler ve duodenuma drene olan duktal sisteme boşaltır. Ekzokrin doku içinde dağılmış olarak endokrin hücrelerden oluşmuş Langerhans adacıkları bulunur (Da Silva Xavier, 2018).1869 yılında Paul Langerhans, mikroskopla pankreasın yapısını incelerken, pankreasın ekzokrin dokusunun içinde yayılmış hücre kümelerine rastlamıştır. Eugene Opie' nin 1901 yılında, Langerhans adacıkları ile diyabet hastalığı arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koymasıyla, DM araştırmalarında çok önemli bir adım atılmıştır (Opie ve ark., 1901). 1916 yılında Schafer, pankreatik adacıklardan antidiyabetik bir hormonun salgılandığını öne sürmüştü ve Latince'de "ada" anlamına gelen "insula" olarak isimlendirmiştir. 1920'lerin başlarında Frederick Banting ve John Macleod pankreastan diyabetik hayvanların kan şekerini düşürebilen bir

madde elde etmeyi başarmış olsalar da diyabetik hastalarda insülinin kullanılabilmesi ancak 1922 yılında gerçekleştirilmiştir (McHardy ve ark., 2020).

2- Langerhans Adacık Organizasyonu Ve İnsülin

Erişkin insan Langerhans adacıkları, pankreas dokusunun içinde dağınık şekilde bulunur ve %60 kadar insülin salgılayan beta (β) hücrelerinden, %30 kadar glukagon salgılayan alfa (α) hücrelerinden, yaklaşık %10'u somatostatin üreten delta (δ) hücrelerinden ve az miktarda da ghrelin ve pankreatik polipeptid salgılayan hücrelerden oluşmaktadır. Adacıkların boyutları değişmekle birlikte ortalama bir adacık 1000 kadar hücre içermektedir (Da Silva Xavier ve ark., 2018). DM hastalığının en önemli hormonu olan insülin, beta hücrelerinden preproinsulin olarak salgılanmaktadır. Preproinsülin, insulin A zinciri, insulin B zinciri, sinyal peptidi ve bir bağlayıcı peptid olan C-peptid dahil toplam 4 adet peptid içerir. Ardından proteolitik enzimlerle parçalanarak insülin ve C-peptid formlarında veziküllerde depolanır (Park et al., 2021). İnsülin salınımını kontrol eden en önemli fizyolojik madde glukozdur ve beta hücreleri birer glukoz sensörü gibi çalışmaktadırlar. Vücuda oral veya intravenöz glukoz yüklenmesini takiben doza bağımlı olarak belirli seviyelere kadar kan insülin ve C-peptid düzeylerinde yükselme beklenir (Rutter ve ark., 2015). Bir glukoz taşıyıcı protein olan GLUT-2 beta hücrelerin zarlarında, özellikle hücrelerin birbirlerine bakan yan yüzeylerinde yoğun olarak bulunur. Bu da glikozun beta hücrelerindeki konsantrasyonunun interstisyel sıvıyla aynı düzeyde olmasına yardım eder. Glukoz hücre içine alındıktan sonra glukokinaz enzimi aracılığıyla fosforile edilir (Hoang ve ark., 2015). Ardından glikolitik yolağa giren glukozdan piruvat ve laktat oluşur. Mitokondriyal piruvat oksidasyonu sonucunda hücre içi ATP/ADP oranı artar, buna bağlı ATP-duyarlı K^+ kanalı kapanır. Bu da potasyumun hücre içinde kalarak beta hücrelerinin depolarize olmasına ve hücre içi Ca^{+2} seviyesi artışına sebep olur. Tüm bu silsileler insülin veziküllerinin ekzositozunu tetikler; böylece heksamerler halindeki insülin ve C-peptid salınır (Kalwat ve ark., 2017). İnsülin, çeşitli hücrelerin yüzeyinde bulunan spesifik reseptörünün alfa alt ünitesine bağlanarak çeşitli fizyolojik cevapların oluşmasını sağlar. Kas ve yağ hücrelerinde hem glukozun hücre içine taşınmasını hem de glikolizi kolaylaştırır. Yağ, kas ve karaciğer dokuları başta olmak üzere insüline duyarlı pek çok dokuda glikojen sentezini uyarıp glukoneogenezi inhibe ederek anabolik etkiler gösterir. Yağ

dokusundan lipoliz hızını azaltır ve trigliseridlerin yağ ve kas dokusuna girişini artırır. Protein sentezini tetikler ve dokulara aminoasit girişini kolaylaştırır (Newsholme ve ark., 2001).

3- Diabetes Mellitus Ve Tedavi Yaklaşımları

DM, periferik insülin direnci ve/veya pankreas beta hücrelerindeki insülin salgısının bozulmasıyla birlikte kan glukoz seviyelerinin kontrol edilememesiyle seyreden kronik bir hastalıktır. Tip 1 DM, insülin üreten pankreas beta hücrelerinin başta oto-immün mekanizmalar olmak üzere çeşitli sebeplerle haraplanması sonucu gelişmektedir. Tip 2 DM, dünyada en yaygın görülen DM tipidir ve insülin direnci ile insülin salgılama bozukluğunun görülebildiği DM tipidir. Bunların dışında gestasyonel diyabet ve diğer spesifik diyabet türleri de tanımlanmıştır. DM semptomları arasında poliüri, polidipsi, halsizlik, ağırlık kaybı gibi belirtiler yer alır. Tedavisinin yapılmaması veya yetersiz olması durumunda iyileşmesi güç yaralar, retinopati, nefropati, aterosklerotik kalp hastalığı ve periferik nöropati gibi kronik komplikasyonlar görülebilir. Bu yüzden kan glukozunun regülasyonu bu hastalığın tedavisinde komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi için oldukça önemlidir (Akpoveso ve ark., 2023).

4- Adacık Naklinin Tarihçesi

1922 yılında insülinin DM tedavisinde kullanılmaya başlanması DM tedavisindeki en büyük adımlardan biri olmuştur. Zamanla insülin preparatlarının etki süreleri uzatılmış ve daha küçük hacimlerle uygulanabilir hale getirilmiştir. Yine de hastaların gün içinde sık insülin enjeksiyonu yapmaları gerekmekteydi ve bu durum hayat kalitesini olumsuz etkileyebiliyordu. 1980' li yıllarla beraber subkutan insülin pompası teknolojisi gündeme geldi. İnsülin replasman tedavileri bir koldan geliştirilirken diğer yanda glisemik kontrolü sağlamak için antidiyabetik ilaçlar da üretiliyordu. Sülfonilüre türevleri ve biguanid türevleri, α -glukozidaz inhibitörleri, miglitinidler, aldoz redüktaz inhibitörleri gibi oral antidiyabetikler diyetle kontrol altına alınamayan DM hastalarına önerilmektedir (Babiker ve ark., 2017).Yine de ilaç ve insülin replasmanı gerektirmeyecek, tam kür sağlayabilecek, doğal insülin kaynaklarını içeren tedavilerin geliştirilmesi bu hastalık için hep hedefte yer alıyordu. Bu amaçla pankreas nakli ve Langerhans adacık nakli tarih içinde farklı bir araştırma kanalında hep yer aldı. Pankreas naklinin bilinen ilk denemeleri 1800'lü

yıllara kadar gitmektedir. 1893 yılında koyunlardan alınmış taze pankreas dokuları, 15 yaşındaki diyabetik bir erkek hastanın cilt altına yerleştirilmişti. Glukozüride 2 günlük geçici bir düzelme görülmüş olsa da, çocuk hasta kontrolsüz ketoasidoz sebebiyle 3. gün kaybedilmiştir (Sutherland ve ark., 2023).1966'da insanda ilk kez başarılı sayılabilecek vaskularize pankreas nakli, böbrek nakliyle birlikte gerçekleştirilmiştir. Tüm organ nakillerinde doku reddinin önlenmesi amacıyla tedaviye eklenen immunsupresanların yan etkileri bazen ölümcül olabilmekteydi. Ancak zamanla alternatif tedavilerle nakil sonrası süreçteki başarı da artırıldı. Yine de DM tedavisi için tüm pankreas dokusunun nakledilmesi, hastalara Langerhans adacığı dışındaki dokuların da gereksiz yere aktarılması ve kapsamlı bir cerrahi operasyon gerektirmesi nedeniyle ideal tedavi olarak görülemiyordu. Bu nedenlerle adacık hücrelerinin kök hücre çalışmalarıyla çoğaltılması veya Langerhans adacık nakli gibi yöntemler öne çıkmaya başladı.Kollagenaz enziminin kullanılmasıyla pankreas dokusundaki adacıkları daha kolay izole edebilmek mümkün olabilmıştır. Böylece kemirgenlerde başarılı adacık transplantasyonları yapılabilmiş ve 1980'li yıllara doğru, bu adacık nakli yöntemleri insanlara uyarlanmaya başlanmış ve hastaların %60'ından fazlası 1-2 yıl içinde insülin bağımsız hale gelebilmişlerdir (Squifflet ve ark., 2008).

5- Yaşanabilen Langerhans Adacık Naklinin Aşamaları Ve Bu Süreçlerde Sorunlar

Langerhans adacık nakli, insülin üreten β hücrelerinin genellikle otoimmün yıkımıyla oluşan tip 1 diyabetli hastalarda uygulanabilir. Adacıkların glukagon salgılayan hücreleri de barındırması sebebiyle DM seyrinde önemli bir yer teşkil eden hipoglisemik atakların da önlenmesi hedeflenmektedir (Pileggi ve ark., 2001). Naklin gerçekleştirilmesi için öncelikle doku uyumunun olduğu uygun donörün seçilmesi ardından Langerhans adacık izolasyonunun yapılması gereklidir. Pankreas dokusu donörden titizlikle alındıktan sonra "Ricordi odası" adı verilen özel bir cihazda, kollagenaz enzimi içerisinde hücrelerin ayrıştırılması sağlanır (Ricordi ve ark., 1988). Langerhans adacıklarının diğer pankreas hücrelerine göre farklı bir dansitesi vardır. Bu dansite farkı adacıkların diğer hücre gruplarından ayrıştırılması ve olabildiğince saf adacık kitlesi elde edilmesi için önemlidir. Çeşitli gradiyentlere göre dizilen dokular arasından Langerhans adacıklarının olduğu katman toplanır ve üst üste yıkamalarla

belirli bir saflık oranında adacık dokusu elde edilmiş olur. Elde edilen adacıkların büyüklükleri, sayıları ve canlılık oranları başarılı bir nakil için önem taşımaktadır. Nakil için %50 ile %90 arasındaki saflık derecelerinde adacık izole edilmiş olmalıdır (Wang et al., 2015). Canlılık değerlendirmesi için çeşitli floresan boyamalar ve adacık fonksiyon testleri yapılır. GSIS (glukozla stimüle edilen insülin sekresyonu) düşük (genellikle 2,8 mM) ve yüksek (genellikle 16.7 mM) glukozla inkübe edilen adacık örneklerinin insülin cevapları ELISA veya RIA gibi yöntemlerle değerlendirilir. Canlılık ve fonksiyonları iyi durumda olan adacıkların yüksek glukoz konsantrasyonlarında daha yüksek insülin cevapları üretmesi beklenir. Tüm bu değerlendirmeler sonrasında sağlıklı ve yeterli olduğu test edilmiş olan adacıklar nakledileceği zamana kadar saklanır. Soğuk ortamlarda veya vücut sıcaklığında (37 C) çeşitli besin maddeleri, büyüme faktörleri ve antibiyotikleri içeren RPMI veya CMRL-1066 gibi medyumalarda adacıklar inkübe edilir. İnkübasyon için genellikle %5 CO₂ li ortam kullanılır ve sıklıkla 24 saatte bir olmak üzere kültür ortamı değiştirilerek, enfekte olması engellenmeye çalışılır (Molano ve ark., 2024). Adacıkların nakli, koşullar uygunsa 24-72 saat içinde yapılmalıdır. Özellikle cerrahi, izolasyon ve saklama süresi dahil 8 saatin altındaki sürelerde başarı oranı çok daha yüksektir (Berney ve ark., 2022). Eğer uygun ameliyat koşulları henüz sağlanamıyorsa, kriyoprezervasyon yöntemiyle -80oC ile -196 oC arası sıcaklıklarda çeşitli yöntemler kullanılarak dondurulabilir. Elbette tüm bu izolasyon ve nakil öncesi saklama süreçlerinde adacıkların canlılıklarında ve fonksiyonlarında azalmalar görülebilir ve bu da nakil başarısını olumsuz etkilemektedir (Liu ve ark., 2014). Pankreas beta hücresi, katalaz, superoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimleri karaciğer, böbrek gibi diğer organlara göre daha az eksprese ettiği için serbest radikallere karşı dayanıklı değildir. İzolasyon ve nakle kadar saklanması gibi işlemler sırasında oluşan oksidatif hasara çevre inflamatuvar cevabın da eklenmesi ile nakil başarısı düşmektedir (Lenzen ve ark., 1996). Bu yüzden birçok klinik ve prelinik araştırma ile söz konusu hasarların azaltılması için birçok antioksidan ve antiinflamatuvar madde incelenmektedir. Nakil sürecinde yaşanabilecek sorunlardan bir diğeri, kullanılan immunsupresan maddelerin (siklosporin A, takrolimus, glukokortikoidler gibi) sağlık üzerine olumsuz etkileridir (Shapiro ve ark., 1998). Edmonton protokolü (Kanada) ile bu yan etkilerin azaltılarak nakil başarısının artırılması sağlanmıştır. Bu protokolün en önemli özellikleri soğukta bekleme süresinin 8 saatin altına indirgenmesi, bir interlökin-2 (IL-2) reseptör antikoru olan daclizumabın sürece eklenmesi,

takrolimus ve sirolimusun düşük dozlarının kullanılabilmesidir (Ryan ve ark., 2001). Toplanan adacıklar, genellikle portal vene veya böbrek kapsülünün altına yerleştirilir ve uygun damarlanmanın gelişmesiyle birlikte, adacıklar insülin ve diğer hormonları salgılamaya başlarlar. Hayvan deneylerinde başarılar elde edilmesi üzerine insanda da testis, serebral ventriküller, timüs dokusu ve göz gibi bölgeler önerilmiş olmakla beraber henüz klinik geçerlilikleri ve yeterlilikleri bulunmamaktadır (Rajab, 2010). Tüm bu süreçlerde başarılı olunsa bile nakledilen adacıklarda yıllar içinde fonksiyon kaybı görülebilmektedir. Yine de 10 yıldan fazla tam bir insülin bağımsızlığı elde edilen vakaların varlığı, bu tedavinin gelecekte daha da ümit vadeden yerlere geleceğini göstermektedir (Muller ve ark., 2013).

Sonuç

DM tedavisinde ilaç ve insülin replasmanı gerektirmeyecek, daha fizyolojik tedaviler her zaman araştırmacıların hedefinde olmuştur. Bu bağlamda, pankreas ve Langerhans adacık nakli, insülin üreten beta hücrelerinin vücutta fonksiyon görebilmesi, adacıklardan salınan C-peptid ve glukagon gibi diğer çok önemli bileşenleri sunabilmesi açısından Tip 1 DM tedavisinde umut verici bir yöntemdir. Adacık naklinin başarılı olması için, adacık izolasyonu ve nakil sürecinde yaşanabilecek hücre kaybı veya fonksiyon azalmalarının önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Edmonton protokolü gibi yöntemlerle immunsupresanların yan etkilerinin azaltılması, adacıkların canlılık ve fonksiyonlarının korunması, nakil başarı oranlarını artırmaktadır.

Sonuç olarak, Langerhans adacık nakli, insülin bağımsızlığı sağlayabilmesi ve yaşam kalitesini artırabilmesi nedeniyle DM tedavisinde önemli bir potansiyele sahiptir. Bu alandaki araştırmaların devam etmesi, mikro kapsülleme veya kök hücre tedavileriyle birleştirilen bazı çalışmalar, gelecekteki DM tedavisinde yeni ve etkili çözümler sunma potansiyeline sahiptir.

KAYNAKÇA

- Akpoveso, O.-O. P., Ubah, E. E., & Obasanmi, G. (2023). Antioxidant phytochemicals as potential therapy for diabetic complications. *Antioxidants*, 12(1), 123.
- Babiker, A., & Al Dubayee, M. (2017). Anti-diabetic medications: How to make a choice? *Sudanese journal of paediatrics*, 17(2), 11.
- Berney, T., Andres, A., Bellin, M. D., de Koning, E. J., Johnson, P. R., Kay, T. W., Lundgren, T., Rickels, M. R., Scholz, H., & Stock, P. G. (2022). A worldwide survey of activities and practices in clinical islet of Langerhans transplantation. *Transplant International*, 35, 10507.
- Da Silva Xavier, G. (2018). The cells of the islets of Langerhans. *Journal of clinical medicine*, 7(3), 54.
- Hoang Do, O., & Thorn, P. (2015). Insulin secretion from beta cells within intact islets: location matters. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 42(4), 406-414.
- Kalwat, M. A., & Cobb, M. H. (2017). Mechanisms of the amplifying pathway of insulin secretion in the β cell. *Pharmacology & Therapeutics*, 179, 17-30.
- Lenzen, S., Drinkgern, J., & Tiedge, M. (1996). Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(3), 463-466.
- Liu, F., Tian, W., Yang, Y., Zhang, Q., Zhu, M., Yang, L., Yang, L., Li, J., Liu, J., & Wu, P. (2014). Optimal method for short-term or long-term islet preservation: comparison of islet culture, cold preservation and cryopreservation. *Journal of Artificial Organs*, 17, 337-343.
- Longnecker, D. S., & Thompson, E. D. (2023). Anatomy, histology, and fine structure of the pancreas. *The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery*, 9-22.
- McHardy, K. C., & Petrie, J. R. (2020). First among equals: macleod, banting, and the discovery of insulin in Toronto. In *Unveiling diabetes-historical milestones in diabetology* (Vol. 29, pp. 73-83). Karger Publishers.
- Molano, R. D., Pileggi, A., Hubert, M. T., Stabler, C. L., & Fraker, C. A. (2024). A static glucose-stimulated insulin secretion (sGSIS) assay that is significantly predictive of time to diabetes reversal in the human islet bioassay. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 12(2), e003897.
- Muller, Y., Gupta, S., Morel, P., Borot, S., Bettens, F., Truchetet, M., Villard, J., Seebach, J., Holmberg, D., & Toso, C. (2013). Transplanted human pancreatic islets after long-term insulin independence. *American Journal of Transplantation*, 13(4), 1093-1097.
- Newsholme, E., & Dimitriadis, G. (2001). Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on glucose metabolism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 109(Suppl 2), S122-S134.

- Opie, E. L. (1901). The relation of diabetes mellitus to lesions of the Pancreas. Hyaline degeneration of the Islands of Langerhans. *The Journal of experimental medicine*, 5(5), 527.
- Park, S. Y., Gautier, J.-F., & Chon, S. (2021). Assessment of insulin secretion and insulin resistance in human. *Diabetes & metabolism journal*, 45(5), 641-654. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0220>
- Pileggi, A., Ricordi, C., Alessiani, M., & Inverardi, L. (2001). Factors influencing Islet of Langerhans graft function and monitoring. *Clinica Chimica Acta*, 310(1), 3-16.
- Rajab, A. (2010). Islet transplantation: alternative sites. *Current Diabetes Reports*, 10, 332-337.
- Ricordi, C., Lacy, P. E., Finke, E. H., Olack, B. J., & Scharp, D. W. (1988). Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes*, 37(4), 413-420.
- Rutter, G. A., Pullen, T. J., Hodson, D. J., & Martinez-Sanchez, A. (2015). Pancreatic β -cell identity, glucose sensing and the control of insulin secretion. *Biochemical Journal*, 466(2), 203-218.
- Ryan, E. A., Lakey, J. R., Rajotte, R. V., Korbitt, G. S., Kin, T., Imes, S., Rabinovitch, A., Elliott, J. F., Bigam, D., & Kneteman, N. M. (2001). Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes*, 50(4), 710-719.
- Shapiro, A., Gallant, H., Hao, E., Wong, J., Rajotte, R., Yatscoff, R., & Kneteman, N. (1998). Portal vein immunosuppressant levels and islet graft toxicity. *Transplantation Proceedings*.
- Squifflet, J.-P., Gruessner, R., Sutherland, D. (2008). The history of pancreas transplantation: past, present and future. *Acta Chirurgica Belgica*, 108(3), 367-378.
- Sutherland, D. E., & Gruessner, R. W. (2023). History of pancreas transplantation. In *Transplantation of the Pancreas* (pp. 59-92). Springer.
- Wang, L.-j., Kissler, H. J., Wang, X., Cochet, O., Krzystyniak, A., Misawa, R., Golab, K., Tibudan, M., Grzanka, J., & Savari, O. (2015). Application of digital image analysis to determine pancreatic islet mass and purity in clinical islet isolation and transplantation. *Cell transplantation*, 24(7), 1195-1204.

BÖLÜM 7

TRIZ-YARATICI PROBLEM ÇÖZME TEORİSİNİN TIP ALANINDA ve FİZYOLOJİ EĞİTİMİNDE KULLANIM ÖRNEKLERİ

Dr. Aslı Şan DAĞLI GÜL¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12736847>

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.
aslisandagligul@hacettepe.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-8901-5003

GİRİŞ

Yaşadığımız yüzyılda, tıp alanındaki bilimsel ve teknolojik ilerlemeler, sağlık profesyonellerinin sağlık sistemlerinin değişen dinamiklerine uyum sağlayabilmeleri için yeni beceri ve yaklaşımlara sahip olmalarını kaçınılmaz kılmıştır. Bu bağlamda, sağlam bir temel eğitim edinmenin ötesinde, sürekli öğrenmeyi benimseme ve yeniliklere açık bir tutum, profesyonellerin bu değişen ortama daha kolay adapte olmalarını sağlar. Tıbbi fizyoloji, insan vücudunun karmaşık biyokimyasal, fiziksel ve işlevsel süreçlerine derinlemesine inen bir disiplindir. Organ sistemlerinin işleyişini ve birbirleriyle etkileşimlerini anlamak, tıp ve sağlık bilimleri öğrencilerine hastalıkları daha iyi kavrama ve etkili bir şekilde tedavi etme yeteneği kazandırır. Canlı organizmalar, doğada bulunan karmaşık ve sofistike mekanizmalarla donatılmış zarif biyolojik makineler gibi işlev görürler. Bu perspektiften bakıldığında, fizyoloji "tersine mühendislik" yaklaşımını simgeler. Son yıllarda, eğitim sistemine Problem Temelli Öğrenme, simülasyonlar ve modelleme, etkileşimli dijital içerikler gibi çeşitli etkili ve yaratıcı öğrenme yaklaşımları entegre edilmiştir (Challa vd., 2021). Bu yeni yöntemler, tıp öğrencilerine klinik ve bilimsel yaklaşımları gerçeğe yakın bir dünya bağlamında öğrenme imkânı sunmaktadır. Öğrencilerde mevcut bilginin daha iyi anlaşılmasını sağlamanın yanı sıra, onlara "yenilikçi" düşünmeyi aşlamak da son derece önemlidir. Yaratıcı problem çözme yöntemleri, sağlık alanında yeni ufuklar açmak için güçlü araçlar olarak hizmet edebilir. Yaratıcı ve yenilikçi problem çözme tekniklerinden biri de, Genrich Altshuller tarafından geliştirilen bir metot olan TRIZ'dir (Theory of Inventive Problem Solving) (Mohammadi ve Forouzanfar, 2021). Altshuller, patent analizleri ve yaratıcı buluşların kapsamlı çalışmalarıyla, temel problem tiplerini ve bunları çözmek için kullanılabilecek prensipleri kategorize etmiştir. Bu metot, disiplinli bir yaklaşımla yaratıcılığı ele alarak problem çözme sürecine yapılandırılmış bir organizasyon sağlar (Pokhrel ve ark., 2015). Başlangıçta mühendislikte kullanılan TRIZ, son yıllarda sağlık profesyonelleri tarafından giderek benimsenmiş ve başarıyla tıp alanına adapte edilmiştir (Sire ve ark., 2015).

1-TRIZ Algoritması

TRIZ, Rusça'da "Teoriya Resheniya Izobretatelskikh Zadach" olarak bilinen veya İngilizce'de "Yaratıcı Problem Çözme Teorisi" olarak adlandırılan, 20. yüzyılın başlarında Sovyet mühendis, mucit ve bilim insanı

Genrich Saulovich Altshuller tarafından geliştirilen bir metodolojidir (Ekmekci ve Nebati, 2019). Altshuller'in insanların nasıl problemleri çözdüğünü araştırma fikri, askeri için patent memuru olarak görev yaptığı dönemde ortaya çıktı. Dört yıl boyunca yaklaşık 200,000 patent inceledi ve yaratıcı problem çözme algoritmasını formüle etti. Bu algoritma, bir problemdeki temel kök çelişkiyi tanımlamak ve belirli çözüm prensiplerini bir algoritma kullanarak uygulamak üzerine dayanır (Stratton ve Mann, 2003).

TRIZ problem çözme algoritmasının adımları şunlardır.

1.1. Problem Tanımı ve Kök Çelişki Analizi: Bir problemi çözme yolunda ilk adım, çözülmesi gereken sorunu net bir biçimde tanımlamaktır. Bu aynı zamanda kök çelişkinin tanımlanmasını içerir. Problemler çelişkilerden ortaya çıkar. Bir istenen durum istenmeyen bir durumla çeliştiğinde, bir çelişki ortaya çıkar ve bu çelişkinin tanımlanması ve çözülmesi gereklidir (Barry ve ark., 2010).

1.2. 39x39 Çelişki Matrisi: Çelişkinin tanımlanmasının ardından, bu genelleştirilir ve evrensel bir problem haline dönüştürülür. Burada, çelişkiyi oluşturan parametreler belirlenir. Bu parametreler, 39x39 çelişki matrisine yerleştirilir ve algoritmanın sonraki adımlarına yol gösterir (Tablo 1).

TRIZ, icatçı problem çözme prensiplerini kullanarak karmaşık problemlere sistemli bir şekilde yaklaşma ve çözme için yapılandırılmış bir çerçeve sunar. TRIZ' in 39x39 Çelişki Matrisi, bir problem tanımında ortaya çıkan çelişkiler için standart çözüm önerilerini tanımlamak, sınıflandırmak ve yönlendirmek için hizmet eder. Her çelişki kombinasyonu, çelişkili veya çatışan iki özellik varlığını temsil eder (Pokhrel ve ark., 2015).

Tablo 1. TRIZ algoritmasında kullanılan 39*39 çelişki matrisinin parametreleri (Canbulut ve Demirtaş, 2019).

No	Mühendislik Parametresi	No	Mühendislik parametresi	No	Mühendislik parametresi
01	Hareketli cismin ağırlığı	14	Mukavemet	27	Güvenilirlik
02	Hareketsiz cismin ağırlığı	15	Hareketli cismin dayanımı	28	Ölçüm güvenilirliği
03	Hareketli cismin uzunluğu	16	Hareketsiz cismin dayanımı	29	İmalat güvenilirliği
04	Hareketsiz cismin uzunluğu	17	Isı	30	Cisme zarar veren faktörler
05	Hareketli cismin alanı	18	Parlaklık	31	Zararlı yan etkiler
06	Hareketsiz cismin alanı	19	Hareketli cismin harcadığı enerji	32	İmalat kolaylığı
07	Hareketli cismin hacmi	20	Hareketsiz cismin harcadığı Enerji	33	Kullanım kolaylığı
08	Hareketsiz cismin hacmi	21	Güç	34	Onarım kolaylığı
09	Hız	22	Enerji kaybı	35	Adapte edilebilirlik
10	Kuvvet	23	Madde kaybı	36	Cihaz karmaşıklığı
11	Gerilme / Basıncı	24	Bilgi kaybı	37	Kontrol karmaşıklığı
12	Şekil	25	Zaman kaybı	38	Otomasyon düzeyi
13	Cismin değişmezliği	26	Madde miktarı	39	Verimlilik

Problemin "iyileştirme özelliği" niteliği için karşılık gelen "kötüleşme özelliği" tanımlanır ve matristeki 40 yaratıcı prensibin hangisi ile karşılık geldiği belirlenir.

1.3.40 Yaratıcı Prensip: Genel problemden genel çözüme geçişte, 40 yaratıcı prensipten faydalanılır. Uygulanabilir prensipler belirlendikten sonra, temel problem için uygun olanlar seçilir. Özünde, problem önce genel bir yaklaşımla ele alınır ve daha sonra benzerlik yoluyla özgül bir çözüme adapte edilir. Matris, çelişki kombinasyonları için çözüm önerilerini temsil eden TRIZ'in temel prensiplerini içerir. Bu prensipler, çelişkiyi çözmek veya minimize etmek için kullanılan farklı stratejileri tanımlar (Stratton ve Mann, 2003) (Tablo 2).

Tablo 2. TRIZ algoritmasında kullanılan 40 yaratıcı prensip ve numara karşılıkları (Canbulut ve Demirtaş, 2019).

No	Yaratıcı Prensip	No	Yaratıcı Prensip	No	Yaratıcı Prensip
01	Bötilme	14	Küresel yapma	27	Ucuz ve kısa ömürlü cisimler kullanma
02	Ayırma	15	Dinamiklik	28	Mekanik sistemin yerine koyma
03	Kısmi kalite	16	Kısmi farlılık	29	Polimatik ve hidrolik yapılar kullanma
04	Asimetri	17	Boyut değişimi	30	İnce film ya da zar
05	Kombinasyon	18	Mekanik titreşim	31	Gözenekli malzeme
06	Evensellik	19	Periyodik eylem	32	Renk değiştirme
07	Yuvalama	20	Yararlı bir eylemin sürekliliği	33	Homojenlik
08	Karşı ağırlık	21	Hızlı hareket	34	Atılan ya da değiştirilen parçalar
09	Öncü karışım eylem	22	Zararı faydaya çevirme	35	Fiziksel ya da kimyasal durum değişikliği
10	Öncü eylem	23	Geri besleme	36	Faz dönüşümü
11	Öncü önlem	24	Araçlık	37	Isıl genleşme
12	Ejüt potansiyel	25	Self servis	38	Güçlü okside ediciler kullanma
13	Ters eylem	26	Kopyalama	39	Duragan çevre
				40	Kompozit malzeme

Çelişkiler Temelinde TRIZ Prensiplerinin Seçimi: TRIZ, önceden tanımlanmış çelişkiler için uygulanan temel yaratıcı prensipleri tanımlamaya dayanır. Bu adımda, TRIZ'in 40 yaratıcı prensibi, benzer problemlere uygulanan çözümleri incelemek için kullanılır. 39x39 çelişki matrisinde, istenen iyileştirme ve kötüleştirme parametresine karşılık gelen bir veya daha fazla temel yaratıcı prensip bulunur. Bu prensipler, analiz edilen patentlerden türetilir ve temel çözümleri temsil eder. Bu prensiplerin belirli bir probleme nasıl uygulanacağını belirlemek sürecin önemli bir parçasıdır. Belirli prensipleri veya prensip kombinasyonlarını nasıl uygulayacağını anlamak, uzmanlık ve deneyim gerektirebilir. Doğru TRIZ eğitimi ve rehberlikle, yenilikçi çözümler elde edilebilir (Dave ve ark., 2017).İdeallik Prensibinin Uygulanması: TRIZ'e göre, "ideallik" veya "mükemmellik" prensibi, bir sistemin nasıl en üst düzey performans ve işlevsellik için optimize edilebileceğini belirlemeyi amaçlar. TRIZ, sistemlerin evriminin belirli bir yol izlediğini ve bu evrimsel süreçte "ideallik" seviyesine doğru ilerlediğini önerir. Bu adımda, çözümün uygunluğu, maliyeti ve etkinliği dikkate alınır (Mishra, 2013).

2-TRIZ Yaklaşımının Sağlık Alanındaki Uygulamaları

TRIZ metodunun sağlık uygulamaları mühendislik bilimine göre nispeten yeni olmasına rağmen, bazı biyomedikal ve tedavi yaklaşımlarındaki uygulamalar dikkat çekicidir. Al-Betar ve arkadaşları, kanser

sınıflandırmasında dinamikleştirme, segmentasyon ve yerel kalite ilkelerini içeren bir TRIZ algoritması üzerinde çalışmıştır. Bunun için yüksek boyutlu 10 adet gen ifadesi veri kümesi üzerinde deneyler yapılmış ve yedisinde diğer karşılaştırmalı yöntemlere eşdeğer ve ikisinde daha yüksek sınıflandırma doğruluğu elde etmişlerdir (Al-Betar ve ark., 2020). Huiquan ve arkadaşları, lenfoma tedavi seçimi üzerine yaptıkları bir TRIZ meta-analiz çalışmasında klinik bir tedavi şeması oluşturmak için 1, 11, 12, 21, 23, 33, 34 ve 40 numaralı ilkeleri kullanmışlardır. TRIZ ile bibliyometriyi birleştirerek yaptıkları çalışmada kanser araştırmaları ve tedavi şemalarının seçiminde etkili algortimalar oluşturabilmişlerdir (Huiquan ve ark., 2020).TRIZ ayrıca ilaç araştırmaları ve güvenliği için değerli bir araç olarak hizmet eder. Farber ve arkadaşları, antibiyotige dirençli mikroorganizmalara yönelik yeni yaklaşımlar, toksisitesi azaltılmış ilaçlar ve dinamik ilaç geliştirme gibi alanlarda TRIZ ve bilgisayar modellemeyi kullanmışlardır (Farber ve ark., 2018). Malzeme seçiminden cerrahi tasarıma, yaşlılarda sağlıklı beslenmeyi teşvik etmekten tıbbi bakım yatakları tasarımına kadar TRIZ, geniş bir tıbbi alanda uygulama bulmaktadır (Gao ve ark., 2015). Bu çalışmalar, TRIZ'in tıbbi bağlamlarda yaratıcı ve yenilikçi çözümler sağlama yeteneğini göstermektedir.

3-Fizyolojik Mekanizmaların Açıklanmasında Triz Örnekleri

Bu bölüm TRIZ perspektifinden üç farklı fizyolojik mekanizmanın açıklamalarını içermekte olup, metodun temel prensiplerinden başlayarak tıbbi sorunlara çözüm sunmak için nasıl etkili bir şekilde kullanılabileceğini tartışmayı amaçlamaktadır. Ayrıca, bu metodun eğitime nasıl ve neden entegre edilebileceğini vurgulayarak, tıp eğitiminde nasıl ve neden entegre edilebileceğini vurgulamaktadır. Bunun için kemikler, nefronlar ve termoregülasyon mekanizmalarına TRIZ temelli yaklaşımlar sunulmuştur.

3.1. Dayanıklı Ama Hafif Destek Dokular Olarak Kemikler

Postürün korunması ve hareket sırasında kemiklerin kırılmasını önlemek için insan kemiklerinin dayanıklı olması gerekir. Ancak, dayanıklılığı artırırken hareketi engelleyecek şekilde ağırlığı artırmamak da önemlidir. Bu tür bir sorun tanımlandığında, 39x39 matrisinde iyileştirilmesi gereken özellikler şunlardır: 15- Hareket eden bir nesnenin eylem süresi ve 16- Durağan bir nesnenin eylem süresi. Bu parametreleri artırmak için daha

fazla yapı taşı kullanılması nesnenin ağırlığını artırabilir, ki bu istenmeyen bir sonuçtur.

Bu durumda korunması gereken özellikler ise şunlar olabilir: 1- Hareket eden nesnenin ağırlığı ve 2- Durağan nesnenin ağırlığı.

Kemiklerin dayanıklı ve hafif olması için Çelişki Matrisindeki parametrelere karşılık gelen çözüm prensipleri şunlardır:

2-Çıkarma: Bu prensip, dayanıklılığı artırmak için gereksiz kalın veya yoğun bölgelerin iskelet sisteminde azaltılmasını ve daha hafif destek için ağırlığı minimize etmeyi içerir. Örneğin, uzun kemiklerin eklemeleri yeterince geniş olmalıdır, ancak bu genişlik vücudun tamamında tutarlı olmak zorunda değildir, bu da daha akışkan bir gövdeye yol açar.

5-Birleştirme: Benzer veya aynı nesnelere bir araya getirerek (veya birleştirerek), paralel işlemler gerçekleştirmek için benzer veya aynı parçaları bir araya getirin. Benzer işlevlere sahip kemikler bu prensibi kullanarak birleştirilebilir. El bileği ve ayak kemikleri küçük birleştirilmiş kemiklerden oluşur.

6-Evrensellik: Bir parçayı veya nesneyi çoklu işlevler için kullanılabilir hale getirin; diğer parçaların gereksinimini ortadan kaldırın. Bazı kemikler birden fazla işlev görebilir, örneğin kuvvet aktarma ve iç organları koruma. Ayrıca, kemik doku işlevleri, mineral depolama, kan hücresi üretimi ve osteoblastlar tarafından osteokalsin gibi hormon ve proteinlerin sentezi gibi kemik doku işlevleri arasında yer alır.

19-Periyodik hareket: Kemikler sürekli yükler yerine periyodik olarak değişen yüklerle karşılaşılırsa, daha dayanıklı hale gelebilirler. Örneğin, egzersiz yapmak veya sadece yer çekimi kuvveti ve bağlı kaslar dışında çeşitli yüklerle karşılaşmak, kemik dayanıklılığında çeşitli düzeylerde değişikliğe yol açabilir.

27-Ucuz, kısa ömürlü nesnelere: Doğada en bol bulunan elementler arasında oksijen, silikon, alüminyum, demir, kalsiyum, sodyum ve potasyum bulunur. Benzer şekilde, insan vücudunun en yaygın elementleri oksijen, karbon, hidrojen, azot, kalsiyum ve fosfor içerir. Fosfor doğada geniş çapta bulunmasa da, yaşam için önemlidir. DNA, RNA gibi genetik materyallerde ve ATP gibi hücresel bileşenlerde bulunan fosfor, kemik yapısında rol oynar.

Doğada yaygın olarak bulunan ve erişilebilir elementler "ucuz" olarak kabul edilebilir. Bunlar arasında, kemiklere dayanıklılık sağlayan kalsiyum ve fosfor bulunur, ancak ağırlıklarını önemli ölçüde artırmazlar.

31-Poröz malzemeler: Kemikleri poröz hale getirmek, ağırlığı azaltmanın önemli bir stratejisi olabilir. Poröz bir kemik yapısı, ağırlığı minimize ederken dayanıklılığı artırabilir. Ancak, bu yapı dış etkilere maruz kalan dış katmanda beklenmez. Bu nedenle, bu fikir bütünüyle değil, bölümler halinde uygulanmalıdır. Kemiklerin iç kısmında trabeküler yapı en uygun yer olacaktır.

34-Atma ve kurtarma: Osteoklastlar, kemik dokusu rezorpsiyonundan sorumludur. Eski ve hasar görmüş kemik dokusunu çözer ve temizler, bu da "atma" aşamasını temsil eder. Ardından, osteoblastlar kemik güçlendirme ve onarımına yardımcı olarak yeni kemik dokusu oluşturur, bu da "kurtarma" sürecini temsil eder.

35-Parametre değişiklikleri: Kemik dokusu hava kanalları, boşluklar, katı ve sıvı bileşenleri içerir. Sıvı bileşen, kalsiyum gibi minerallerin beslenmesini ve taşınmasını kolaylaştırırken, katı bileşen dayanıklılığa katkıda bulunur. Ancak sertlik her zaman dayanıklılık anlamına gelmez. Bu bağlamda, "esneklik derecesi" alt kategorisi önem kazanır. Kemik dokusundaki kolajen lifleri hareket sırasında ve yük altında esnekliği artırırken, kalsiyum gibi mineraller ise dayanıklılık sağlar.

3.3. Bir Sıvı Arıtıcısı Olarak Böbrekler ve Nefronlar

TRIZ algoritmasına göre, özel bir problem genelleştirilmeli ve kök çelişkiler belirlenmelidir. Bu nedenle, plazmayı temizleme fikri genelleştirilmelidir. Şimdi, bazı maddeleri kaldırmamız gereken bir sıvımız varken, diğer bazı maddeleri de korumamız gerekiyor. Bu süreç zararlı olmamalı, mümkün olduğunca hızlı, verimli ve kolay olmalıdır. 21- İşlem yapma hızı, 22 - Bir işlem veya eylem yapma hızı, 23 - Zararlı faktörlerin eksikliği, 25 - Üretim zorluğu, 28 - İşlem için enerji tüketimi, 30 - Dış etkenlerin nesneyi etkileme, 31- Madde miktarı ve 33 - Zararlı yan etkiler gibi parametreleri seçerek, TRIZ 39x39 çelişki matrisinden ortaya çıkan özellikleri gerçek böbrek fonksiyonlarıyla karşılaştırabiliriz.

40 icatçı prensibe göre çelişki matrisinde belirtilen kavramların karşılıkları şunlardır:

1-Segmentasyon: Böbrekler, kanı filtrelemek ve atık maddeleri uzaklaştırmak için birçok segmente ayrılmıştır. Bu en küçük fonksiyonel birimler nefronlar olarak bilinir. Her nefron daha küçük alt-segmentlere ayrılır ve tübüler sistemler ve vasküler yapılarla birlikte işlev görür. Bu segmentasyon, filtrasyon sürecini daha hızlı ve verimli hale getirir.

2-Çıkarma: Sorunlu parçayı ayırın ve sorunsuz parçayı bırakın. Kanı filtrelerken, nefronlar vücuttaki hücreler, proteinler ve gerekli materyaller gibi gerekli maddeleri belirli bir glukoz seviyesine kadar tutarak gereksiz bileşenleri ayırır.

3-Yerel Kalite: Bu prensip, bir sistemin veya sürecin belirli parçalarını veya aşamalarını optimize ederek genel kaliteyi artırmayı amaçlar. Nefron yapısında, her tüp, ultrafiltratdan konsantre idrara kadar olan yol boyunca farklı bileşenleri geliştirme işlevi görür. Örneğin, proximal tüp aktif sodyum ve su reabsorpsiyonu yaparken atık ürünlerin sekresyonunu gerçekleştirir. Henle döngüsü tuzu ve suyun içeriğini düzenler. Son olarak, distal tübüller final kalite ayarlamalarını gerçekleştirir. Distal tübül aşamasındaki önemli bir kalite kontrol sistemi, idrarın konsantrasyonunu kontrol eden jukstaglomerüler aparat aracılığıyla başlangıçtaki hücrelere verilen geribildirimdir. Bu, arteriyol basıncının hassas ayarlamalarını sağlar ve kan basıncı düzenlemesini sağlar.

4-Asimetri: Böbreklerin yapısı, korteks ve medulla olarak adlandırılan belirgin bölgelerden oluşan ve özel fonksiyonlara sahip olan asimetric bir tasarımı örneklendirir. Medulla bölgesi, Henle döngüsü ve tübüler yapıları içeren ve tuz ve suyun konsantrasyonunu düzenlemede kritik bir rol oynar. Öte yandan, kortikal bölge, kanın filtrenmesi ve temizlenmesi gibi yüzeysel görevlerle başa çıkar. Her iki bölümde de yapılan nefronlar, her bir bölgede uzmanlaşmış görevleri yerine getirir ve etkili bir filtreleme süreci sağlar. Bu asimetric düzenleme, vücudun sıvı ve elektrolit dengesini düzenlemeye yardımcı olur.

5-Birleştirme: Kan, böbreklere renal arterler aracılığıyla ulaştırıldıktan sonra yaklaşık 2 milyon nefron arasında dağıtılır ve paralel olarak işlev görür. Bu paralel işlemciler aynı anda çalışarak belirgin bir şekilde daha hızlı, verimli ve doğru bir filtreleme süreci sağlar.

6-Genel Üiversalite: Böbrekler, plazma filtreleme sürecinde çeşitli sorumluluklara sahiptir. Kan basıncını düzenler, asit-baz dengesini korur ve çeşitli hormonları salgılar, çok işlevli doğalarını sergiler.

7-Gömülü Bebekler: Nefronlar, kanın katmanlı bir şekilde filtrelenmesine izin veren gömülü bir yapı sergiler. Bu karmaşık düzenleme, hızlı ve detaylı bir temizleme sürecini mümkün kılar.

9-Önleyici Anti-Eylem: Nefronlarda kanın ilk filtrasyon adımı glomerüler filtrasyondur, burada süreç zararlı maddelerin kan dolaşımına girmesini önlemek için sıkı bir şekilde düzenlenir. Glomerüler filtrasyon basıncını kontrol ederek, aşırı yüksek basınç nedeniyle değerli bileşenlerin kaybı riski en aza indirgenir. Bu şekilde zararlı etkiler önceden önlenir. Bunu takiben, proximal tüp, değerli maddelerin yoğun geri emilimini kolaylaştırırken aynı anda zararlı maddeleri tübüler sıvıya sekrete eder. Önleyici bir eylemin başka bir örneği, idrarın geri akışını önleyen tek yönlü akıştır, bu da idrar yolundan böbreklere geri akışı azaltarak idrar yolu enfeksiyonu riskini azaltır.

25-Kendi kendine hizmet: Nefronlar, uygun işleyişlerini sağlamak için yardımcı işlevleri yerine getirme konseptini sergiler. Henle döngüsündeki karşı akım çarpan mekanizması su ve tuzun konsantrasyonunu düzenler. İnme alçak, üre ve su geçişi yüksek osmotik konsantrasyon yaratırken, yükselen dalga aktif tuz emilimini kolaylaştırarak düşük osmotik konsantrasyon sağlar. Bu fark, idrar yoğunluğunu ayarlamak ve sıvı dengesini korumak için önemli bir rol oynar.

31-Poröz malzemeler: Glomerüllerin poröz yapısı, plazmadan belirli maddelerin filtrasyonunu sağlarken, kanın oluşturulmuş unsurlarının geçişini önler. Bu başlangıç grobun poröz yapısı, bu poröz yapıdaki grobun önemli filtresi ve ultrafiltrat oluşumu gereklidir.

28-Mekanik değişim: Bu kavram, glomerüler filtrelerin elektro-negatif özellikleri ve protein kaybını önleme yetenekleri ile ilgili olabilir. Glomerüler filtrasyon sırasında, süreç mekanik filtrasyon yerine elektriksel ve moleküler etkileşimler içerir. Glomerüler kapillerler, bazal membran ve podositler, pozitif yüklü proteinlerin ve daha büyük moleküllerin geçişini önleyen elektro-negatif şarjlar üretir, önemli bileşenleri korurken daha küçük moleküller ve iyonların geçişine izin verir.

3.3. Sıcaklık Korunumu ve Verimlilik Perpektifinden Termoregülasyon Mekanizmaları

İnsan vücudunun ısı kaybetme veya sıcaklığı koruma açısından yaklaşımını değerlendirebiliriz. Her iki durumda da verimlilik ve enerji faktörleri önemlidir. Burada, kullanılabilecek bazı çelişkili parametreler şunlardır: 17- Sıcaklık vs 19- Hareketle enerji kullanımı ve 39- Verimlilik.

Termoregülasyon mekanizmaları için parametreleri değerlendirirken ortaya çıkan prensipler şunlardır:

3-Yerel kalite: Bir nesnenin yapısını homojen olmaktan heterojen olmaya değiştirin, bir dış ortamı (veya dış etkiyi) homojen olmaktan heterojen olmaya değiştirin. Soğukta vücut içi sıcaklığı artırmak için vazokonstriksiyon, eller, ayaklar ve uzuvlardaki kan akışını azaltarak kanı iç organlara yönlendirir.

15-Dinamikler: Bir nesnenin, dış ortamın veya sürecin özelliklerinin optimal olması veya optimal bir çalışma durumu bulması için değiştirilmesine izin verin (veya tasarlayın). Vücutun, terleme ve vazodilatasyon gibi mekanizmaları dış sıcaklık koşullarına göre optimize etmesi, bu alt prensibin bir örneği olabilir. "Bir nesneyi, birbirine göre hareket edebilecek parçalara bölmek." Bu prensiple uyumlu olarak, soğuk koşullarda ciltte vazokonstriksiyon, kan akışını cilt yüzeyinden vücudun iç bölgelerine yönlendirir. "Bir nesne (veya süreç) katı veya esnekse, hareketli veya adapte edilebilir hale getirin." Ciltteki erekteör pili kaslarının kasılması, saçların dikilmesine yol açar, hava hapseder ve vücut sıcaklığını korumaya yardımcı olur, ya da uzun süre değişen iklim koşullarına adapte olabilir. Bu prensiple uyumlu olabilir.

17-Başka bir boyut: Bir nesneyi iki veya üç boyutlu uzayda hareket ettirmek. Tek katlı düzen yerine nesnelerin çok katmanlı düzenlemesini kullanın. Nesneyi eğin veya yeniden yönlendirin, yanınıza koyun. Bir alanın 'başka bir tarafı' kullanın. İnsanlar soğuk hava koşullarına yanıt olarak vücut pozisyonlarını değiştirirler, sıcaklığı korumak için cenin pozisyonunu alırlar veya maruziyeti azaltmak için yatarlar, 'nesnenin yanını çevirme' alt prensibinin uygulamaları olarak, yanınıza koyun. Vücudunuzun göğüs ve karın organlarının sıcaklığını korumak için soğuk havayla temas halindeki yüzey alanını azaltmak için cenin pozisyonunu almak, "bir alanın 'başka bir tarafı' kullanın" ilkesinin uygulamalarıdır. Soğukta, bireyler genellikle ellerini

kolun iç kısmı gibi daha sıcak alanlara yerleştirir ve avuç içlerini bir araya getirirler, bu da 'Bir alana başka tarafı kullanma' ilkesinin uygulamalarını gösterir.

19-Periyodik eylem: Sürekli hareket yerine periyodik veya vuruşlu hareketler kullanın. İnsan vücudu, soğuk koşullarda iç sıcaklığı korumak ve sıcaklık korumak için hızlı kas kasılmaları ve gevşemelerini içeren titreme kullanır. Ayrıca, avuç içlerini birleştirerek veya geri ve ileri hareketler yaparak cilt yüzeyindeki periyodik, tekrarlayan hareketler, sıcaklığı koruma için yardımcı olur.

35-Parametre değişiklikleri: "Bir nesnenin fiziksel durumunu (örneğin gaz, sıvı veya katıya) değiştirin." Ter bezleri tarafından üretilen ter, sıcak koşullarda buharlaşma yoluyla ısı transferi için kullanılır. Bu mekanizma, vücut yüzeyini soğutur ve termoregülasyonu kolaylaştırır.

Sonuç Ve Öneriler

Tıp ve fizyoloji eğitiminin hızla değişen manzarasında, yenilikçi problem çözme metodolojilerinin entegrasyonu giderek daha da önem kazanmaktadır. Bu makale, fizyolojik mekanizmalar bağlamında TRIZ (Yaratıcı Problem Çözme Teorisi) yaklaşımının uygulanmasına derinlemesine bir bakış sunmaktadır. TRIZ'in temel prensiplerini analiz ederek ve karmaşık biyolojik sistemlere uyarlama sürecini inceleyerek, bu çalışma sağlık eğitimine yaratıcı problem çözme tekniklerinin entegre edilmesinin potansiyel faydalarını ortaya koymaktadır. Geleneksel tıp eğitimi, tarih boyunca kurumsal bilgi ve tedavi yöntemlerinin aktarımına odaklanmıştır. Ancak sağlık alanı karmaşık ve çok disiplinli zorluklarla karşı karşıya kaldıkça, geleneksel yaklaşımların sınırları ortaya çıkmaktadır. TRIZ, sistematik ve yapılandırılmış bir problem çözme metodolojisi olarak, bu zorlukları ele almak için benzersiz bir çerçeve sunar ve yenilikçi ve sıradışı çözümleri teşvik eder. TRIZ' in gözüyle, karmaşık fizyolojik mekanizmalar yeniden incelenebilir; bu da eğitimcilerin ve öğrencilerin yeni perspektifler keşfetmelerine, uyum sağlama yeteneklerini analiz etmelerine ve yenilikçi stratejileri ortaya çıkarmalarına olanak tanır. İskelet sistemi fizyolojisi, böbrekler aracılığıyla kanın filtrelenmesi ve termoregülasyon gibi üç farklı fizyolojik mekanizmanın analizi, TRIZ' in insan biyolojisi alanındaki çeşitli sorunları ele almadaki çok yönlülüğünü göstermektedir. Bu mekanizmalara TRIZ prensiplerinin uygulanması, sadece yenilikçilik potansiyelini vurgulamakla kalmaz, aynı

zamanda tıp eğitiminde disiplinler arası düşüncenin önemini de ortaya koyar. Tıp öğrencileri ve profesyonelleri, TRIZ gibi yaratıcı problem çözme tekniklerini benimseyerek, modern ve karmaşık sağlık sorunlarıyla yaratıcılık ve etkinlikle başa çıkma becerilerini geliştirebilirler. TRIZ ve benzeri problem çözme metodolojilerinin eğitime entegrasyonu, gelecekteki sağlık profesyonellerini hızla değişen bir ortam için hazırlamak konusunda büyük umut vaat etmektedir. TRIZ'in tıp ve fizyoloji müfredatına dahil edilmesi, öğrenciler arasında yenilikçi düşünmeyi teşvik edebilir ve mekanizmaların altında yatan nedensel ilişkileri anlamalarına yardımcı olabilir, ayrıca, disiplinler arası iş birliğini teşvik edebilir. Bu iş birliği, tıp ve mühendislik fakülteleri arasında ortak projelerin teşvik edilmesine yol açabilir ve karmaşık sağlık sorunlarına bütüncül yaklaşımların benimsenmesine katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak, TRIZ ve benzeri metodolojileri kucaklayarak tıp ve fizyoloji eğitimini yeniden değerlendirmek, öğrencilere sadece tıbbi bilgi ile donatmakla kalmayıp, aynı zamanda yenilikçi becerilerle güçlendirerek modern sağlık sorunlarının çözümüne önemli ölçüde katkıda bulunabilir.

KAYNAKÇA

- Al-Betar, M. A., Alomari, O. A., & Abu-Romman, S. M. (2020). A TRIZ-inspired bat algorithm for gene selection in cancer classification. *Genomics*, 112(1), 114-126.
- Canbulut, F., & Demirtaş, B. (2019). Tasarımda beyin fırtınası ve TRIZ kullanımı: baza makas kaldırma sistemi örnek çalışması. *Gazi University Journal of Science Part C: Design and Technology*, 7(3), 614-626.
- Challa, K. T., Sayed, A., & Acharya, Y. (2021). Modern techniques of teaching and learning in medical education: a descriptive literature review. *MedEdPublish*, 10, 18.
- Dave, H. P. (2017). TRIZ: 40 principles and their ranking by contradiction matrix. 2017 2nd International Conference for Convergence in Technology (I2CT).
- Ekmekci, I., & Nebati, E. E. (2019). Triz methodology and applications. *Procedia Computer Science*, 158, 303-315.
- Fan, J., Yijun, W., Zhongmin, X., & Chunliang, Z. (2012). Application TRIZ to innovative ability training in the mechanical engineering major. 2012 7th International Conference on Computer Science & Education (ICCSE).
- Farber, B., Martynov, A., & Kleyn, I. (2018). New discoveries of pharmaceutical drugs based on triz and computer mathematical modeling creation of new medical drugs based on TRIZ and computer mathematical modeling. *Annals of Mechnikov institute*(4), 15-34.
- Gao, C., Guo, L., Gao, F., & Yang, B. (2015). Innovation design of medical equipment based on TRIZ. *Technology and Health care*, 23(s2), S269-S276.
- Huiquan, Y., Penghui, L., Ling, W., & Zhiming, Y. (2020). TRIZ Theory and the Method of Cancer Document Selection for Chemical Complexes and Innovation Schemes of Meta-Analysis with Lymphomas as an Example. *Journal of Chemistry*, 2020(1), 6294613.
- Mishra, U. (2013). Introduction to the Concept of Ideality in TRIZ. Available at SSRN 2273178.
- Mohammadi, A., & Forouzanfar, A. (2021). Application of TRIZ in literature; an algorithm for systematic story writing based on mega problems. *International Journal of Systematic Innovation*, 6(4), 1-17.
- Pokhrel, C., Cruz, C., Ramirez, Y., & Kraslawski, A. (2015). Adaptation of TRIZ contradiction matrix for solving problems in process engineering. *Chemical engineering research and design*, 103, 3-10.
- Sire, P., Haefel , G., & Dubois, S. (2015). TRIZ as a tool to develop a TRIZ educational method by learning it. *Procedia engineering*, 131, 551-560.
- Stratton, R., & Mann, D. (2003). Systematic innovation and the underlying principles behind TRIZ and TOC. *Journal of Materials Processing Technology*, 139(1-3), 120-126.

BÖLÜM 8

AMİGDALA

Dr.Öğretim Üyesi Mehmet KARTAL¹

Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12736856>

¹ Dr. Mehmet Kartal, İstanbul Gelişim Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye, mkartal@gelisim.edu.tr, ORCID ID 0000-0001-7364-0875

² Dr. Yasemin Üstündağ ,Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İzmir, Türkiye, yasemin.ustundag@deu.edu.tr, ORCID ID 0000-0002-8836-0371

GİRİŞ

1.Amigdala'nın Anatomisi

Amigdala, temporal lob içinde badem şeklinde derin olarak yerleşmiş bir yapıdır. Amigdala ve beyin yarıkürenin büyük bir kısmı, tamamen topografik temellere dayalı olarak beyninin çıplak gözle incelenmesiyle tespit edilmiştir (Swanson, 2003). Amigdalar çekirdek, orijinal olarak Karl Friedrich Burdach tarafından 1819 ve 1826 yılları arasında yayınlanan üç ciltlik nöroanatomi incelemesinde belirlenmiş ve isimlendirilmiştir. İnsan beyninin medial temporal lobunun derinliklerinde, amigdala'nın bazal veya bazolateral kompleksi olarak adlandırılan gri madde kütlesi olarak belirlenmiştir(Sah ve ark., 2003; Swanson, 2003).Yaklaşık 50 yıl sonra, seçkin nöroanatomist Theodor Meynert, topolojik temellere dayanarak Burdach'ın amigdala'sının, en derin serebral korteks katmanı olarak gördüğü claustrum'un ventral bileşeni olduğunu öne sürmüştür. O zamandan beri, amigdala'nın yapısal organizasyonu üzerine birçok türde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tam sınırları konusunda bir fikir birliği olmasa da, çoğu çağdaş çalışma, J.B. Johnston'ın 1923'teki dönüm noktası olan makalesinden türetilmiştir. Bu makalede, merkezi, medial ve kortikal 'çekirdekler', ilk olarak Burdach tarafından belirlenen bazal veya derin çekirdeğe eklenmiştir (Swanson ve Petrovich, 1998; Swanson, 2003). Daha sonra, birçok türde tanımlanan ve şu anda amigdaloid kompleks olarak bilinen basolateral kompleksi çevreleyen birçok yapıyı tespit etmiştir. Bu yapı, duygusal işleme merkezi rolü nedeniyle sürekli ilgi çekmiştir (Sah ve ark., 2003).Amigdala, temporal lob içinde badem şeklinde derin olarak yerleşmiş bir yapıdır. Amigdala ve beyin yarıkürenin büyük bir kısmı, tamamen topografik temellere dayalı olarak beyninin çıplak gözle incelenmesiyle tespit edilmiştir (Swanson, 2003). Amigdalar çekirdek, orijinal olarak Karl Friedrich Burdach tarafından 1819 ve 1826 yılları arasında yayınlanan üç ciltlik nöroanatomi incelemesinde belirlenmiş ve isimlendirilmiştir. İnsan beyninin medial temporal lobunun derinliklerinde, amigdala'nın bazal veya bazolateral kompleksi olarak adlandırılan gri madde kütlesi olarak belirlenmiştir(Sah ve ark., 2003; Swanson, 2003).Yaklaşık 50 yıl sonra, seçkin nöroanatomist Theodor Meynert, topolojik temellere dayanarak Burdach'ın amigdala'sının, en derin serebral korteks katmanı olarak gördüğü claustrum'un ventral bileşeni olduğunu öne sürmüştür. O zamandan beri, amigdala'nın yapısal organizasyonu üzerine birçok türde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tam sınırları konusunda bir fikir birliği olmasa da, çoğu çağdaş çalışma, J.B.

Johnston'ın 1923'teki dönüm noktası olan makalesinden türetilmiştir. Bu makalede, merkezi, medial ve kortikal 'çekirdekler', ilk olarak Burdach tarafından belirlenen bazal veya derin çekirdeğe eklenmiştir (Swanson ve Petrovich, 1998; Swanson, 2003). Daha sonra, birçok türde tanımlanan ve şu anda amigdaloid kompleks olarak bilinen basolateral kompleksi çevreleyen birçok yapıyı tespit etmiştir. Bu yapı, duygusal işleme merkezi rolü nedeniyle sürekli ilgi çekmiştir (Sah ve ark., 2003). Amigdala, geniş bir duygusal alana sahip olan ve motivasyonla ilgili davranış yelpazesinde kritik bir subkortikal merkezdir. Amigdala ile ilgili yapılan ilk araştırmalar, bu bölgenin diğer subkortikal ve kortikal bölgelerle yapmış olduğu kapsamlı bağlantıları olduğuna dair önemli katkılarda bulunmuştur. Ancak son metodolojik ilerlemeler araştırmacılara bu bağlantıların ayrıntılarını ve davranışa olan katkılarının daha iyi anlaşılmasına imkan sağlamıştır. Bu çalışmanın büyük bir kısmı özellikle amigdala devrelerinin sosyal bilişteki rolünü araştırmaya odaklanmıştır. Özellikle Meisner ve arkadaşları, amigdala'nın medial prefrontal korteks, orbitofrontal korteks ve hipokampus ile olan devrelerine odaklanmıştır, çünkü bu bölgeler amigdala ile kapsamlı anatomik ve fonksiyonel bağlantılara sahiptir (Meisner et al, 2022). Amigdala ve geniş amigdala olarak adlandırılan yardımcı bölgeler, klasik olarak motive edici eylemler, savunma davranışları ve korku öğrenimi bağlamında incelenmiş olan beyindeki temel duygusal merkezlerdir. Anatomik, moleküler, fizyolojik ve davranışsal çalışmalar, amigdalanın işlevsel olarak farklı alt bölgelerini belirlemiştir, bunlar arasında sırasıyla basolateral (BLA), merkezi (CeA) ve medial (MeA) alt bölgeler bulunmaktadır. Klasik amigdala yapılarına ek olarak, stria terminalis yatağı (BNST), çok sayıda nöronal alt popülasyona sahip heterojen bir ön beyin bölgesidir ve geniş amigdala'nın bir parçası olarak da karakterize edilmiştir (Giardino ve Pomrenze, 2021; Ortiz-Juza vd., 2021). CeA gibi, BNST de çoğunlukla hızlı inhibe edici nörotransmitter GABA'yı kullanan nöronlardan oluşur. Bu GABAergic nöronların büyük çoğunluğu aynı zamanda çeşitli nöropeptit modülatörlerinin değişen kombinasyonlarını sentezler ve salgılar, ancak bu tür çoklu formdaki sinir iletimi genellikle tam olarak karakterize edilmemiştir (Sardar vd., 2023). İnsanlar ve diğer hayvanlarda, amigdala'nın korku oluşturma ve anksiyetenin patogenezinde merkezi bir rol oynadığını düşünülmektedir ve bu düşüncüyü destekleyen önemli kanıtlar bulunmaktadır (Shackman ve Fox, 2016). Yapılan araştırmaların büyük bir kısmı, korkunun davranışsal oluşumunu belirlemek için yabancı tehditler, örneğin yırtıcı hayvanlara maruz bırakma gibi, kullanmıştır. Örneğin, amigdala lezyonlarına sahip hayvanlar

genellikle donma davranışında azalma ve farelere yaklaşımda belirgin bir kaçınma eksikliği sergiler, ve amigdala lezyonlarına sahip maymunlar yılanlara yaklaşır (Meunier vd., 1999). Ancak, amigdalanın bilinçli korku deneyimindeki "zorunlu" rolü hakkında çok az şey bilinmektedir (LeDoux ve Pine, 2016). Bu büyük ölçüde, amigdala lezyonlarına sahip olmayan hayvanların içsel öznel deneyimleri hakkında sözlü olarak rapor verememelerinden kaynaklanmaktadır ve amigdala lezyonlarına sahip insanlar son derece nadirdir (Feinstein ve ark., 2022).

1.1.Amidaloid Kompleks

Medial temporal lobda bulunan amigdaloid kompleks, yapısal olarak çeşitlidir ve 13 çekirdeği içerir. Bunlar, geniş kapsamlı internükleer ve intranükleer bağlantılara sahip alt bölümlere ayrılır. Bu çekirdekler ve alt çekirdekler, sitomimari, histokimya ve yaptıkları bağlantılara dayanarak ayırt edilir. Amigdalanın hücresel organizasyonu ve bağlantıları geniş çapta incelenmiştir (4, 48, 159, 208). Bu incelemelerin çoğu, sıçan amigdala'sı üzerinde yoğunlaşmış olsa da, maymun (8) ve kedi (213) üzerinde de çalışılmıştır. Bu çalışmalar, türler arasında birçok benzerlik olmasına rağmen, farklı amigdaloid çekirdeklerin organizasyonunda ve göreceli boyutlarında belirgin farklılıkların olduğunu da ortaya koymaktadır. Amigdala'nın fonksiyonel çalışmaları büyük ölçüde sıçanda gerçekleştirildiğinden, literatürde çoğunlukla bu türden elde edilen sonuçlara odaklanılmıştır. Buradan elde edilen sınıflandırmada kullanılan terminoloji Price ve arkadaşları tarafından tanımlanan terminolojide yapılan bazı değişikliklerle kullanılmıştır. Bu sınıflandırmada, amigdala çekirdekleri üç gruba ayrılır (Şekil 1): 1) derin veya bazolateral grup, lateral çekirdek, bazal çekirdek ve aksesuar bazal çekirdeği içerir; 2) yüzeysel veya kortikal benzeri grup, kortikal çekirdekleri ve lateral olfaktor traktus çekirdeğini içerir; ve 3) medial ve merkezi çekirdeklerden oluşan centromedial grup. Son olarak, bu üç gruba kolayca girmeyen ayrı bir çekirdek seti vardır ve ayrıca listelenir. Bunlar arasında interkale edilmiş hücre kitleleri ve amigdalohippokampal alan bulunur (Sah ve ark, 2003; Warlow ve ark.,2021).Amigdala, bir dizi bağlantıya sahip olan bazı alt bölgeleri ve çekirdekleri içerir. Bunlar arasında lateral tarafta yer alan basolateral çekirdek (BLA) ve merkezi çekirdek (CeA) bulunmaktadır. CeA, çeşitli hedefler arasında stria terminalis yatağının lateral bölümüne (BNST) çıkış yapar ve CeA ile BNST birlikte lateral genişletilmiş amigdala kompleksini oluşturur. Amigdalanın medial tarafında, kortikal

çekirdek ve medial amigdala çekirdeği (MeA) de benzer şekilde bir dizi bağlantıya sahiptir ve MeA ile çıkış hedefi olan medial BNST birlikte medial genişletilmiş amigdala kompleksini oluşturur(Warlow ve ark.,2021).

1.1.1. Bazolateral Çekirdekler:

Bazolateral veya derin çekirdekler lateral çekirdek (LA), bazen bazolateral çekirdek (BLA) olarak adlandırılan bazal çekirdek (B) ve bazomedial çekirdek olarak da bilinen aksesuar bazal çekirdek (AB) (Şekil 1) den oluşur. Bu üç çekirdek genellikle bazolateral kompleks olarak adlandırılır. LA, amigdalanın dorsal kısmında bulunur ve ventralde bazal çekirdeğe bitişiktir. Lateralde eksternal kapsül ve medial'de santral çekirdek tarafından sınırlanmıştır. Üç alt bölüme ayrılır: daha küçük hücreli dorsolateral alt bölüm, daha büyük hücreli ventrolateral alt bölüm ve medial alt bölüm. Bazal çekirdek, LA'nın ventralinde bulunur ve rostral magnosellüler alt bölüm ve daha kaudal ara ve parvisellüler alt bölümlere ayrılır. AB, bazal çekirdeğin ventralinde bulunur ve amigdalohippokampal alan (AHA) ile bitişiktir. Magnosellüler alt bölüm, ara alt bölüm ve parvisellüler alt bölüm olmak üzere üç alt bölümden oluşur (Sah ve ark., 2003).

1.1.2. Kortikal Bölge Benzeri Çekirdekler:

İkinci grup yüzeysel veya kortikomedial çekirdeklerdir. Bu yüzeysel yapılar çoğunlukla kortikal özelliklere sahip olmalarına rağmen çekirdekler olarak adlandırılır, çünkü beyinin yüzeyinde bulunur ve katmanlı bir yapıya sahiptirler. Bunlar, lateral koku yolunun çekirdeği (NLOT), aksesör koku yolunun yatağı (BAOT), anterior ve posterior kortikal çekirdekler (sırasıyla CoA ve CoP) ve periamigdaloid korteks (PAC) içerir. BAOT, amigdalayın çok rostral bir bölümünde yer alır ve lateral olarak CoA ile sınırlanmıştır. CoA, rostralde NLOT'un yanında ve kaudalde medial çekirdek olacak şekilde yer alan katmanlı bir yapıdır. CoP de üç katmanlıdır ve amigdala'nın en kaudal bölümlerinde yer alır, burada dorsal olarak AHA ile sınırlanır ve lateral'de isePAC ile sınırlanır. PAC, bazal çekirdeğin ventral'inde bulunur ve üç alt bölüme ayrılır: periamigdaloid korteks, medial bölüm ve sulkal bölüm (Price ve ark.,1987; Pitkänen, 2000; Sah ve ark.,2003; Fox ve ark.,2015).

1.1.3. Centromedial Çekirdekler:

Centromedial nükleer grup, amigdaloid kompleksin dorsomedial kısmında bulunur ve merkezi (CeA), medial (M) ve striaterminalis yatağının amigdaloid kısmını içerir (BNST; Şekil 1). Geleneksel olarak, bu çekirdekler kortikal çekirdeklerle bir araya getirilirdi. Ancak, son zamanlarda merkezi, medial ve BNST'nin histo-kimyasal ve gelişimsel özelliklerinin kortikal çekirdeklerden farklı olduğu öne sürülmüştür (aşağıya bakınız). Bu nedenle, 59'da başlatıldığı gibi, bu grubu kortikal çekirdeklerden de ayıracağız. CeA, amigdalanın rostral kısmında dorsomedialde yer alır, lateral olarak bazolateral kompleks tarafından, dorsal olarak globus pallidus tarafından ve medial olarak striaterminalis tarafından sınırlanır. CeA'nın dört bölümü vardır: kapsüler altbölüm (CeC), lateral altbölüm (CeL), ara altbölüm (CeI) ve medial altbölüm (CeM) (92, 149). Medial çekirdek, optik trakt tarafından medial olarak sınırlanmış yüzeyin yakınında bulunur. NLOT seviyesinde başlar ve kaudal yönde uzanır. Rostral, merkezi (dorsal ve ventral) ve kaudal olmak üzere dört alt bölümü vardır (McDonald,1998; Sah ve ark.,2003).

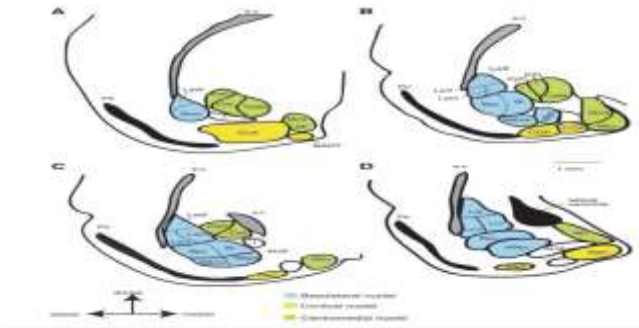
1.1.4. Diğer Amigdaloid Çekirdekler

Kalan amigdala alanlarını oluşturan çekirdeklerin son grubu, anterior amigdala alanı (AAA), amigdaloid-hipokampal alan (AHA) ve aralıklı çekirdekler (I)'dir. AHA, amigdaloid çekirdeklerin en kaudal olanıdır ve medial ve lateral alt bölümlerden oluşur. Aralıklı çekirdekler, farklı amigdaloid çekirdekleri ayıran lif demetleri içinde küme halinde bulunan küçük nöron gruplarıdır (173).

1.1.5. Genişletilmiş Amigdala

Yukarıdaki sınıflandırma birçok kişi tarafından benimsenmiş olsa da, birçok yazar farklı bir sınıflandırmanın daha uygun olduğunu öne sürmüştür. Başlangıçta, amigdaladaki bilinen bağlantılar temelinde, Alheid, Heimer ve arkadaşları , centromedial amigdalaların daha rostral ve medial olarak genişletilmesi gerektiğini savunmuştur. Amigdala'nın BNST'yi ve substantia innominata'nın kaudodorsal bölgelerini (ventral pallidum) innerve ettiğini belirtmişlerdir. Dahası, bu iki bölgenin amigdalanın inen projeksiyonlarına benzer efferent bağlantıları vardır. Bu nedenle, bu bölgelerin amigdaloid kompleksin bir parçası olduğunu savunmuşlardır. Bu bölgeleri içermek suretiyle, centromedial kompleksin "genişletilmiş amigdala" olarak

adlandırılması gerektiğini önermişler (Alheid ve ark., 1995; Alheid ve Heimer,1998). Daha yakın zamanda ise, Swanson ve Petrovich, amigdaloid kompleksin çekirdeklerinin yapısal ve fonksiyonel olarak heterojen bir grup olduğunu ve keyfi olarak gruplandırıldığını öne sürmüşlerdir (Swanson ve Petrovich., 1998). Bu yüzden bahsi geçen çekirdeklerin dört fonksiyonel sistem halinde ayrılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bu sistemler, frontotemporal, otonom, ana koku ve ek koku sistemleridir. Bu sınıflandırmada, embriyolojik olarak kortikal benzeri çekirdekler olan bazolateral çekirdekler, benzer kaynaklardan afferentler alır ve kortikal nöronlara benzeyen hücreler içerir. Bu bölge frontotemporal (kortikal benzeri) sistemin bir parçasıdır. Embriyolojik olarak striatal kökenli olan merkezi çekirdekler, morfolojik olarak striatumdaki hücrelere benzer hücreler içerir ve otonom kontrolle ilgili bölgelerle birçok bağlantı yapar, otonom sistemi oluşturur. Son olarak, kortikal çekirdekler ve medial çekirdek, koku projeksiyonlarının ana hedefi olup, ana ve aksesör koku sistemlerinin bir parçasıdır. Bu çekirdeklerin gruplandırılması, amigdaloid kompleksi belirgin fonksiyonel sistemlere ayırır ve yapıların gelişimiyle iyi uyum sağlar. Yukarıda tanımlanan sınıflandırma, ilk öneriyle büyük ölçüde uyumludur ve sonuç olarak bazolateral çekirdekler frontotemporal grubu oluşturur, centromedial çekirdekler otonom grubu oluşturur ve kortikal benzeri çekirdekler iki koku grubunu oluşturur (Sah ve ark.,2003; Fox ve ark.2015).



Şekil 1. Sıçan amigdoloid kompleksi'nin çekirdekleri. Koronal kesitler rostral'den (A) caudal'e (D) doğru çizilmiştir. Farklı çekirdekler metinde açıklandığı gibi üç gruba ayrılmıştır. Mavi alanlar bazolateral grubun bir parçasını oluşturur, sarı alanlar kortikal grubu temsil eder ve yeşil alanlar centromedial grubun bir parçasını oluşturur. ABmc, aksesuar bazal büyük hücre alt bölümü; ABpc, aksesuar bazal parvüsellüler alt bölüm; Bpc, bazal çekirdek büyük hücre alt bölümü; e.c., dış kapsül; Ladl, lateral amigdala medial alt bölümü; Lam, lateral amigdala medial alt bölümü; Lavl, lateral amigdala ventrolateral alt bölümü; Mcd, medial amigdala dorsal alt bölümü;

bölümü; Mcv, medial amigdala ventral alt bölümü; Mr, medial amigdala rostral alt bölümü; Pir, piriform korteks; s.t., stria terminalis (Sah ve ark.2003).

1.2.Amigdala'nın Bölümleri:

Fox ve arkadaşlarına göre ise amigdala , bir duygu ile ilgili nöronal ağı oluşturan bir dizi alt bölge veya çekirdeği ifade eder. Bu anatomik kavram, tehdit işleme ve duygu işlev bozukluğu teorileri için önemli bir değere sahiptir. Büyük ölçüde, tehdit işleme üzerine yapılan kemirgen çalışmalarına dayanarak, amigdala, anksiyete bozuklukları ve duygu durum bozukluklarının patogenezi üzerine odaklanan psikiyatrik araştırmalarda yoğun bir ilgi alanı haline gelmiştir . Önemli olan, amigdala alt çekirdekleri izole bir şekilde işlev görmez. Diğer beyin bölgeleriyle yoğun bağlantıları, stres yanıtlarını uyumlu bir şekilde yanıtlamak ve hem açıkça belirlenmiş anlık tehditlere hem de daha belirsiz olan uzak tehditlere yanıt verme yeteneğini kolaylaştırmak için kritiktir. Bazı amigdala çekirdeklerinin, diğer bazal ön beyin nöronlarıyla benzerlikler paylaştığı ve “genişletilmiş amigdala” kavramı için temel sağladığı dikkat çekicidir. Buna göre Fox ve arkadaşları ilk olarak, bölgeleri genişletilmiş bir amigdala devresini gruplandırmıştır (Fox ve ark.,2015). Bu gruplandırmaya göre iki ana bileşene odaklanılmıştır; biri amigdala içindeki merkezi çekirdek (Ce), diğeri amigdala dışındaki stria terminalis'in yatak çekirdeği (BST) içindeki çekirdektir. Bu çekirdeklerin işlevlerine bakıldığında, Ce ve BST'yi anksiyete ve korku ile ilgili yanıtlamaya bağlayan türler arası kanıtların olduğu görülür. Özellikle, tehdit işleme konusunda Ce ve BST için önerilen rollerin, korku ve anksiyete ile ilgili davranışları ortaya çıkarmak için nasıl etkileşime girdiği belirlenmiştir. Hayatta kalma, genişletilmiş amigdala bölgeleri arasındaki etkileşime bağlıdır ve tehditlere hızla entegre olup yanıt verir. Genişletilmiş amigdala, insanlarda korku ve anksiyetenin uyumlu ve uyumsuz ifadelerini daha iyi anlamayı sağlayacak önemli ve yararlı bir kavramdır. Amigdala, tek bir işlevsel veya yapısal birim değil, birçok alt çekirdekten oluşur ve en az üç farklı anatomik ve işlevsel ağı oluşturduğu öne sürülmüştür . Koku alma ağı, amigdalanın medial çekirdeği (Me) ile koku alma ile ilgili yapıları bağlar, bu da koku alma yarıcı ipuçlarını içerir. Frontotemporal ağ, amigdalanın büyük bazal ve lateral çekirdeklerini ve onların kortikal bağlantılarını içerir. Bu incelemeye en alakalı olan otonom ağ, Ce aracılığıyla, korku ve anksiyete ile ilgili yanıtları başlatmak için gereken beyin sapı ve hipotalamik yapılarına projeksiyon yapar. Genişletilmiş amigdalanın ilk tanımı, Ce ve BST'yi, amigdala boyunca dağılmış olan interkale edilmiş kitleleri; amigdalanın medial çekirdeği; BST'ye bitişik olan

nükleus accumbens (NAcc) bölümleri; ve Ce ve BST'yi bağlayan beyaz madde boyunca “hücre koridorları” içerir (örneğin, substantia innominata). Genişletilmiş amigdala medial ve merkezi bölümlere ayırıldı. Medial genişletilmiş amigdala, Me'nin dahil edilmesi için adlandırıldı, ayrıca BST'nin medial alt bölümlerini de içerir. Merkezi genişletilmiş amigdala, Ce'nin dahil edilmesi için adlandırıldı ve ayrıca BST'nin lateral bölgelerini de içerir (Fox ve ark., 2015).

2.Amigdala'nın Fizyolojisi

Amigdala'daki yapısal değişiklikler hem insanlarda hem de diğer hayvanlarda ergenlik boyunca belirgindir. Yapısal gelişimle paralel olarak, amigdala'ya bağlı olduğu düşünülen duygusal davranışlarda önemli işlevsel değişiklikler vardır. Erken ergenlikten (4 haftalık) erken yetişkinliğe (8 haftalık) kadar, farelerde çeşitli duygusal tepkilerde değişiklikler gösterilmiştir. Pavlov korku koşullanması, erken ergenlikte erken yetişkinliğe kıyasla daha genelleştirilmiş ve artmıştır, bu değişiklik genellikle genç farelerde talamus'tan gelen sinapslardaki artan plastisiteden kaynaklanmaktadır (Hefner ve Holmes, 2007). Daha genç kemirgenlerde yapılan bulgular, 3 haftalık sıçanların tamamen koşullanmış korkuyu yok ettiklerini göstermiştir, oysa yetişkin hayvanların uzun süreli korku anılarının doğasının özellikle basolateral amigdala'ya bağlı olduğu bilinmektedir. Çok genç sıçan yavruları, korku koşullanmasının yetişkinlerde görülenlerin tam tersine davranışsal etkilere yol açabileceğini göstermiştir: 10 günlük sıçan yavruları, şokla ilişkilendirilen kokulara çekilirler, bu da daha yaşlı hayvanlarda görülen normal davranışsal kaçınmanın aksine bir durumdur (Ito ve ark., 2009). Bu şaşırtıcı etki, amigdala içindeki glukokortikoidlerin ve dopamin salınımındaki farklılıklara bağlıdır ve yardıma muhtaç olan altrisyal hayvanlarda koşulsuz bağlanmayı sağlamak için evrimleşmiş olabileceği düşünülmektedir (Barr ve ark., 2009). Ayrıca, bebek ve daha yaşlı maymunlar arasında amigdala-aracılı davranışlarda önemli farklılıklar vardır. “Amigdala aracılı davranışlarda bebek ve yaşlı maymunlar arasında da önemli farklılıklar vardır, ayrıca insanlarda gelişim boyunca sosyo-duygusal işlevlerde de farklılıklar vardır (Prather ve ark., 2001). Tüm bu bulgular, yaşam boyu değişen sosyo-duygusal işlevleri dikkate almanın gerekliliğini vurgulamaktadır (Fischer ve ark., 2009). Hayvan modellerinde yapılan erken lezyon çalışmaları, davranışta amigdala'nın işlevsel rolünün anlaşılmasına büyük katkı sağlamıştır. Temporal lob lezyonlarının, amigdala da dahil olmak

üzere, maymunlarda sosyal davranışlarda değişikliklere neden olduğu görülmüştür. Daha sonra, bu kez seçici olarak amigdala'yı etkileyen lezyonlar, maymunlarda artan uysallık gibi davranışsal değişikliklere ve birlikteliği öğrenmede değişikliklere neden olmuştur. Sıçanlarda yapılan araştırmalar amigdala'yı korku koşullandırmasıyla ilişkilendirmiştir; bu, bir sıçan çalışmasında sıklıkla acı verici bir ayak şoku gibi koşulsuz bir uyarıcının, belli bir ton ses veya ışık gibi bir koşullu uyarıcı ile eşleştirildiği bir birliktelik öğrenme türüyle kanıtlanmıştır. Amigdala'sı hasarlı insanlarla yapılan çalışmalar, duygu algısı ve iduyguyu işleme eksiklikler olduğunu bulmuştur (Adolphs ve ark., 1994; Anderson ve Phelps, 2001). Bahsedilen çalışmalar, amigdala'nın birliktelik öğrenmesi ve duygusal süreçlerdeki rolünün temelini anlanmasını sağlamıştır (Meisner ve ark., 2022). Amigdala'nın duygu ve motivasyondaki önemi, amigdala lezyonlarının maymunlarda Kluver-Bucy sendromuna neden olduğu erken gözlemlerden bu yana tanınmıştır. Bu amigdala lezyonları, genellikle tehdit edici olan uyarıcılardan korku ve saldırgan tepkileri ortaya çıkarma yeteneğini azaltmış ve aksine, tanıdık uyarıcılara karşı artan keşif koklamasını, sanki tanımadıkları gibi serbest bırakmıştır. Önemli bir şekilde, amigdala lezyonları aynı zamanda yenilemeye uygun olmayan kaya veya metal nesnelere gibi uyarıcıları yeme çabalarını ve uygun olmayan partnerlere karşı artmış cinsel davranışları, örneğin genç maymunlar veya insan deneyicileri (veya kedilerde tavuklarla çiftleşmeye yönelik çabalar) ortaya çıkarmıştır. Gerçekten de, amigdala nöronları hem olumlu hem de olumsuz değerlendirilen uyarıcılardan etkilenebilen bir yapıya sahiptir. Amigdalanın duygusal önemi içsel fizyolojik durumu ile bütünleştirerek eylemleri koordine ettiği öne sürülmüştür. Bu görüşle uyumlu olarak, madde kullanım bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu, amigdalanın ilgili uyarıcılara aşırı reaktivitesi ile ilişkilidir, bunlar esasen önceki durumda madde ile ilgili, ikincisinde ise tehdit ile ilgili uyarıcılardır. (Warlow ve ark., 2021). Türler arasında, amigdala alt bölgelerinin her biri belirgin kortikal ve subkortikal bölgelerden gelen projeksiyonları alır ve gönderir (Sah vd., 2003). Amigdala, genellikle iki büyük alt bölgeye kümelendirilen çekirdek gruplarından oluşur. Bu alt bölgeler, merkezi medulla ve kortikal, medial ve merkezi çekirdekleri içeren daha yüzeysel bir küme olan aksesuar bazal amigdala olarak adlandırılır ve bazal, lateral ve aksesuar bazal çekirdekleri içeren daha derin bir küme olan bazolateral amigdala olarak adlandırılır (McDonald, 2014). Bu çekirdeklerin her biri farklı anatomi bağlantılarına ve dolayısıyla farklı işlevlere sahiptir. Örneğin, merkezi çekirdek, periyakueduktal gri ve diğer beyincik bölgeleri ile

yoğun bağlantılı olup korku koşullandırması gibi birliktelik öğrenme davranışlarında büyük rol oynar. Buna karşılık, bazolateral amigdala, prefrontal, ventral hipokampus ve nükleus akumbens gibi geniş bir yelpazede kortikal ve subkortikal bölgelere uzanan projeksiyonlar gönderir (McDonald, 1998). Bu yapısal bağlantı, bu alt bölümün iç ve dış uyarıcılara adaptif davranışları koordine etmesine izin verir. Kortikal ve subkortikal bölgelerle geniş bağlantıları sayesinde bazolateral amigdala, çeşitli yüksek düzeyde bilişsel süreçlere katkıda bulunur ve bu nedenle insansı primatlarda yoğun bir şekilde araştırılır (Meisner ve ark., 2022). Korku yüz ifadelerinin fizyolojisi, bilinmeyen potansiyel bir avcının tespit edilmesi gereken durumlarda uyum sağlayan, görsel ve koku alma bilgi alımını maksimize eder. Ancak, bu bilgi işleme yönünü tek bir parametre veya psikolojik boyut açısından nicellemek kaçamak olmuştur. Eğer biri klasik olarak tasarlanmış otonom uyarılmayı kastediyorsa, "uyarılmayı" düzgün bir şekilde kavramaya uymaz; ancak, devam eden işlemi kesmek ve yeni bilgi toplamak (daha çok yönlendirmeye uygun) olarak yorumlanan daha bilgi işlem odaklı bir uyarılma kavramıyla ilgili olabilir. Bir süredir, amigdala'nın, geleneksel valans veya uyarılma kavramlarından daha soyut bir uyarıcı boyutunu işlemesi gerektiğine dair ipuçları vardı. Birkaç çalışma, amigdala'nın hem negatif hem de pozitif valanslı uyarıcılara yanıt verdiğini bulmuştur, bu da duygusal uyarılmayı izlediği yaygın görüşe yol açmıştır (ve korku, tehdit veya negatif valans hakkındaki önceki iddialar, bu uyarıcı kategorilerin daha yüksek uyarılmasından türetilmişti). Amigdalanın uyarılmayı işleme üzerindeki bu vurgusu, duygusal hafıza üzerine literatürden ortaya çıkan bir görüşle de uyumludur (Anderson ve ark., 1998; Cahill ve ark., 1998; Ball ve ark., 2009). Ayrıca korku öğrenmesinin, amigdal'anın bazolateral kompleksinde (BLA) nöral plastisitenin indüklenmesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, BLA'nın duyuşal girdinin birleştiği ve sinaptik plastisitenin çevresel uyarılara karşı duygusal tepkilerde kalıcı değişiklikler üretebildiği kritik bir yer olabileceği görüşüne yol açmıştır. Ancak, duygusal uyarılmanın bellek üzerindeki yararlı etkileri, ilişkisel korku öğrenmesinin çok ötesine uzanmaktadır. Duygusal deneyimlerin hatırlanması, genellikle sadece duyuşal ipuçlarının değil, aynı zamanda bunların karşılaşıldığı mekansal ve zamansal bağlamın da temsillerini içerir (Herman ve ark., 2014). Araştırmalar, bağlamsal korku öğrenmesinin amigdala ve hipokampus'un ikisine de bağlı olduğunu öne sürmektedir. Bu paradigmalardan elde edilen sürdürülen korku tepkileri, stria terminalis yatağı (BNST) tarafından sağlanır. İnsula hem BNST hem de amigdala ile yoğun bir şekilde etkileşim halindedir ve öngörülen

anksiyete gibi sürekli korku tepkilerinin oluşturulmasında rol oynar. (VanElzakker ve ark., 2014).Nörogörüntüleme çalışmaları, amigdala'nın diğer duygulardan daha çok korkulu yüz ifadelerine yanıt verdiğiğine dair kanıtlar bulmuştur. Ancak daha sonraki çalışmalar, amigdala'nın tüm yüz ifadelerine yanıt verdiği fikrini desteklemektedir. Bu yanıtlar, belirli bir bireyin belirli bir bağlamdaki sosyal anlamına bağlı olarak karmaşık modülasyonlarla gerçekleşir. Ayrıca amigdala'nın yüz ifadelerine yanıtlarında büyük bireysel farklılıklar olduğuna dair birçok örnek bulunmaktadır. Bu farklılıklar, cinsiyet farklılıklarıyla, ruh hali ve kişilikle (anksiyeteden dışa dönüklüğe kadar değişen) ve genotiple bağlantılıdır (Adolphs, 2010). Son araştırmalar ayrıca amigdala'nın sosyal bilişimdeki rolünü daha iyi anlamaya odaklanmıştır. İlk lezyon çalışmaları, çeşitli türlerde hem yenidoğan hem de yetişkin amigdala lezyonlarının sosyal davranışların gelişimine ve bu davranışların ifadesinde eksikliklere yol açtığını bulmuştur, bu da amigdalanın sosyal bilişime derin katkılar yaptığını göstermektedir (Prather ve ark., 2001). Özellikle, prefrontal-amigdala devreleri, sosyal algı, öğrenme ve karar verme dahil olmak üzere çeşitli sosyal davranışlarla ilişkilendirilmiştir (Gangopadhyay ve ark., 2021), ve amigdala-hipokampal projeksiyonlarının sosyal hafıza ve etkileşim davranışlarıyla ilişkilendirildiği bulunmuştur (Ortiz ve ark., 2019). Yukarıda belirtildiği gibi, amigdala, beynin çeşitli bölgeleriyle kapsamlı ve karşılıklı bağlantıları sayesinde çeşitli sosyal süreçlerde rol oynamak için idealdir (McDonald, 1998; Sah ve ark., 2003). Dahası, korkuyla ilgili süreçler ve sosyal bilişim (Diergaarde ve ark., 2004; Machado ve Bachevalier, 2006; Prather ve ark., 2001) de dahil olmak üzere çeşitli davranışsal süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, amigdalanın veya amigdala devrelerinin bozulması çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklara yol açması şaşırtıcı değildir (Meisner ve ark., 2022).Amigdala, saldırganlık, bağımlılık, anksiyete, madde kötüye kullanımı, epilepsi ve travma sonrası stres bozukluğu dahil olmak üzere davranış bozukluklarının oluşumuna da dahildir. İnsanlardaki amigdala devresinin işlevsel karakterizasyonu, bu nöropsikiyatrik hastalıkların anlaşılması ve amigdala devresini hedefleyen yeni nöromodülatör tedavilerin geliştirilmesi için bir temeldir(Avecillas-Chasin ve ark., 2023).Amigdala'nın bahsedilen bu devreleri şu şekilde tanımlanmıştır: amigdala'nın lateral çekirdeği, kortikal ve subkortikal yapılarla duyusal bilgi ve prefrontal korteks'ten düzenleyici bilgi alır. Lateral çekirdek, korku anılarının oluşumu sırasında koşullu ve koşulsuz uyarılar için amigdalaya giriş noktasıdır. Lateral kümelenmenin, korku tanınmasında rol oynayan duyusal alanlarla, yani oksipital, parietal, tectum ve posterior temporal alanlarla güçlü bir bağlantısı

olduğu belirlenmiştir. Bu lateral küme ayrıca uncinata fasciculus aracılığıyla prefrontal korteks ile daha güçlü bir bağlantıya sahiptir. Diğer yandan, amigdala'nın bazal çekirdeği, lateral çekirdekten girdi alır, ancak aynı zamanda prefrontal korteks singulum ve hipokampus'tan diğer düzenleyici sinyalleri alır. Bu düzenleyici sinyaller, duyuşsal bilgiyi modüle etmek için bağlamsal bilgi sağlarlar (Avecillas-Chasin ve ark., 2023). Bu bağlamda, prefrontal korteks ve hipokampal bağlantıların, bazal çekirdek ile birlikte korkunun oluşumunda da rol oynadığı öne sürülmüştür. Avecillas-Chasin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan elde edilen bulgulara göre bazal kümenin prefrontal korteks, hipokampus ve singulum demeti ile bağlantılarını ortaya koymuştur. Son olarak, sentromedial çekirdekler, lateral ve bazal amigdala'dan gelen bu duyuşsal ve düzenleyici bilgileri hipotalamus, septal alan, BNST ve orta beyin dopaminerjik nöronlarına çevirme konusunda önemli bir rol oynamıştır. Bu bağlantılar, belirli bir uyarana verilen otonomik ve davranışsal yanıtları düzenlemede hayati öneme sahiptir. Ayrıca, medial ve bazal kümelerin, amigdala'nın ana çıkışı olan ventral amigdalofungal yol ve stria terminalis aracılığıyla hipotalamus, septal alan ve BNST ile güçlü bir bağlantıya sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, medial kümenin medial ön beyin demeti aracılığıyla ventral amigdalofungal yol ile benzersiz bağlantılar bulduk ve bu devre, ödülle ilgili davranışlarda bir rol oynamaktadır (Avecillas-Chasin ve ark., 2023). Değer temsili ve karar verme üzerine odaklanıldığı zaman amigdala'nın işlevinin üç önemli yönüne değinilir . Hem insan hem de hayvan verilerini gözden geçirildiğinde duyuşsal dikkatin iki projeksiyonu olduğu görülür. İlki, amigdala'nın merkezi çekirdeğinden kortikal örtüye yaygın ve dağınık projeksiyonlara sahip olan bazal ön beyine giden projeksiyonları; ikincisi, bazal amigdala'dan görsel kortek'sin çeşitli seviyelerine giden projeksiyonları içerir. Ayrıca, bazolateral amigdala'nın değer temsili ve karar vermede nasıl önemli olduğunu anlamak gerekir. Pessoa, genel olarak, amigdala'nın şu sorunu çözmeye önemli bir rol oynadığını savunur: Sınırlı kapasiteli bir bilgi işleme sistemi, sürekli çeşitli girdiler alan bir sistem, sistemin amaçlarına en çok uygun olan girdileri seçici bir şekilde nasıl işler? "Bu nedir?" ve "Ne yapılmalı?" süreçleri, duyuş oluşumunun önemli yapı taşları olarak görülebilir. Bu süreçler, bilişle iç içe geçmiştir. Ayrıca, bu iki soruya verilen cevaplar, organizmanın çevreden ek bilgi ararken kaynaklarını nasıl harekete geçireceğini belirler (Pessoa, 2010). Bu bağlamda, amigdala'nın en az iki alt bölümünü düşünmek yararlıdır, biri bazolateral amigdala (lateral, bazal ve aksesuar bazal çekirdekleri içerir) ve merkezi amigdala (merkezi çekirdeği içerir). Örneğin, bazolateral amigdala

Pavlovian öğrenme ve değer temsili için sorumlu görünmektedir. Merkezi çekirdek birkaç dikkat işlevinde yer alır. İki alt bölüm de birbirinden oldukça farklı bağlantı desenlerine sahiptir. Örneğin, bazolateral amigdala korteksten önemli miktarda duyuşsal bilgi alır ve parietal, singulat, insular ve prefrontal kortekslerle zengin bir şekilde bağlantılıdır. Merkezi amigdala ise “beyin sapının kontrolörü” olarak görülür ve yaygın projeksiyonlarını hipotalamus ve diğer beyin sapı çekirdeklerine, orta beyin retiküler formasyonları dahil, davranışsal, otonomik ve nöroendokrin yanıtları koordine etmek için kullanır. Bazolateral amigdala ayrıca yapısal olarak korteksin izokortikal düzenlemesine daha benzerken, merkezi amigdala daha basitleştirilmiş bir hücre mimarisi ile belirgin laminasyon sergiler (Pessoa, 2010). Amigdala, beyindeki en yoğun bağlantılı yapılarından biridir (Pessoa, 2008). 13 farklı alt çekirdekten oluşur ve her birinin kendi benzersiz bağlantı deseni vardır (Freese ve Amaral, 2009). Amigdala ile beyin sapı arasındaki nöroanatomik bağlantılar inhibitör niteliktedir ve hem solunum hem de kemoresepsiyonla ilgili olan beyin sapı çekirdeklerini belirgin bir şekilde içerir. Amigdala nöroanatomisi hakkındaki bilgilerin büyük bir kısmı, fareler ve maymunlar gibi insan dışı hayvanlarda yapılan çalışmalardan gelmektedir (Freese ve Amaral, 2009). Amigdala nöronlarının fizyolojik özelliklerinde türler arasında farklılıklar olduğundan, bağlantı desenlerini doğrulamak için insan beyinlerinde daha fazla anatomik çalışma yapılması önemlidir (Mori et al., 2017). Merkezi çekirdek, amigdala'nın beyin sapına ana çıkışını sağlar ve 'striatal benzeri' orta dikensi dentritli nöronları içeren bir devami oluşturan stria terminalis yatağı (BNST) ile belirgin bir şekilde farklıdır ve bu da genişletilmiş amigdala olarak bilinen bir kavramın bir parçasıdır (Shackman ve Fox, 2016). Özellikle, merkezi çekirdek ve BNST, beyin sapı çekirdekleriyle birçok bağlantı paylaşmakta ve ayrıca bu çekirdeklerin bu çekirdeklerle çakışan bir zamanlama içinde uyarılar yaptığı görülmektedir. Amigdala'nın merkezi çekirdeğindeki hücrelerin çoğunluğunun GABAerjik inhibitör nöronlar olduğunu tanımak önemlidir. Bu GABAerjik nöronlar, bitişik aralıklı hücre adalarından gelen GABAerjik ara nöronlar ve insuladan gelen GABAerjik projeksiyonlar tarafından innerve edilir ve bu yoğun GABAerjik devre yapısı benzodiazepinlerin anksiyolitik etkisinin temelini oluşturur. Bu düzenlemenin bir sonucu olarak, amigdala'nın merkezi çekirdeğinden beyin sapına yapılan projeksiyonlar da GABAerjik ve dolayısıyla inhibitör niteliktedir (Liu ve., 2021). En önemli projeksiyonlar, otonom işlevleri düzenlemede kritik olarak rol oynayan beyin sapı çekirdeklerine yönlendirilir. Bunlar, solunum ritmini düzenleyen çekirdeklerin

yanı sıra apne oluşturduğu gösterilen bir medulla orta hattı bölgesine yönlendirilen doğrudan projeksiyonları içerir. Merkezi çekirdek ayrıca, savunma davranışlarını yöneten entegre edilmiş bölgeler olan dorsal periaqueductal gri (PAG), dorsal raphe ve lateral ve dorsomedial hipotalamusa yönlendirilir; bunlar donma, kaçınma ve kaçma gibi korku, anksiyete ve panik durumlarını karakterize eden savunma davranışlarının tam repertuarını düzenlemektedir (Feinstein vd., 2022).

Merkezi çekirdek, amigdala'nın beyincikle olan temel çıkışını sağlar ve genişletilmiş amigdala olarak bilinen bir yapıda yer alan 'striatal benzeri' orta dikensi dentritli nöronlarıyla diğer amigdala nükleuslarından oldukça farklıdır (Shackman ve Fox, 2016). Özellikle, merkezi çekirdek ve BNST, beyincik nükleuslarına birçok bağlantı paylaşırlar ve bu nükleuslara impuls gönderme konusunda örtüşen bir zamanlamaya sahip gibi görünürler. Amigdala'nın merkezi çekirdeğindeki hücrelerin çoğunluğunun GABAergik inhibe edici nöronlar olduğunu bilmek önemlidir. Bu GABAergik nöronlar, yanı sıra insula'nın GABAergik projeksiyonlarından, komşu interkale hücre adalarından gelen GABAergik interneuronlar tarafından innerve edilir ve bu yoğun GABAergik devre yapısı, benzodiazepinlerin anksiyolitik etkisinin temelini oluşturduğu bilinmektedir. Bu düzenlemenin bir sonucu olarak, amigdala'nın merkezi çekirdeğinden beyincik nükleuslarına giden projeksiyonlar da GABAergiktir ve bu nedenle doğal olarak inhibe edicidir (Liu ve ark., 2021). En belirgin projeksiyonlar, otonom işlevleri düzenlemede kritik rol oynayan beyincik nükleuslarına yöneliktir. Bunlar, solunum ritmini düzenleyen çekirdekleri içerir, bunlar arasında parabrakiyal çekirdek ve preBötzingere kompleksi bulunur, ayrıca apneyi tetiklediği gösterilen medulla'nın ortasındaki bir siteye projeksiyonlar da vardır. Merkezi çekirdek, ayrıca asfiksi ile tetiklenen ve CO₂ ile tetiklenen uyarılma da dahil olmak üzere sempatik uyarıyı düzenleyen çekirdekleri içerir; bunlar arasında rostral ventrolateral medulla'daki adrenerjik ve noradrenerjik nöronlara yönelik projeksiyonlar, locus coeruleus ve vagus sinirinin dorsal motor çekirdeği bulunur. Merkezi çekirdek, ayrıca dorsal periaqueductal gray (PAG), dorsal raphe ve lateral ile dorsomedial hipotalamus gibi savunma davranışlarını yönlendiren bölgelere ek projeksiyonlara sahiptir; bu bölgeler, korku, anksiyete ve panik durumlarını karakterize eden donma, kaçınma ve kaçınma gibi savunma davranışlarının tam repertuarını düzenlemede önemli bir rol oynar (Feinstein vd., 2022).

Önemli amigdala alt bölgeleri, bazolateral kompleksi (BLA), merkezi çekirdek (CeA), medial çekirdek (MeA), ayrıca yüzeysel kortikal çekirdek (CoA) ve BLA ile CeA arasında bulunan GABAergic interkale çekirdekleri (ITc) gibi diğer alt bölgeleri içerir. BLA, çoğunlukla glutamaterjik nöronlardan (>80%) oluşurken, CeA (ve MeA) çoğunlukla GABAergic nöronlardan oluşur. Klasik amigdala organizasyonu görüşleri, BLA'nın korteks benzeri bir 'giriş yapısı' olduğunu ve örneğin iştme gibi talamo-kortikal duyusal girişleri aldığını ve ardından CeA'ya doğrudan uyarıcı projeksiyonlar (veya ITc aracılığıyla geri beslemeli inhibisyon) sağladığını öne sürmüştür. CeA ise amigdala 'çıkışı' olarak görülmüş ve BNST, hipotalamus, beyincik ve diğer yapılar gibi bölgelere projeksiyon yapmıştır [23,24]. Bu seri işleme görüşü, genellikle korku belleklerinin ve diğer motive edici davranışların kazanılması ve ifadesini anlamak için uygulanmıştır (Jolkkonen ve Aanen, 1998; Pafe ve ark., 2004; Pape ve Pare, 2010; Namburi ve ark., 2015; Warlow ve ark., 2021). CeA , BLA'nın sadece bir çıkış yapısı olmasının ötesinde, aynı zamanda kendi benzersiz girişleri almasından dolayı farklı nöron popülasyonlarını içerir. Bu durum CeA nöronlarının doğrudan motive edici davranışları üretebileceği olasılığını ortaya çıkarır. CeA, farelerde ve sıçanlarda tractus solitarius'un çekirdeğinden ve beyincik duyusal yapılarından doğrudan giriş alırken, aynı zamanda insular korteks ve ventral tegmental alan'dan da girişler alır. Ek olarak, BLA, CeA'yı atlayan doğrudan çıkış projeksiyonlarına sahiptir, örneğin bazal ön beyin veya hipokampus içindeki yapılar (Warlow ve ark., 2021). Bir makrosistem çerçevesinde ele alındığında, telensefalik önbeynin tamamını kortikal, striatal ve palidal seviyelerden oluştuğu görülür. Bununla birlikte BLA korteks benzeri bir yapı olarak görülürken, CeA striatal benzeri bir yapı olarak görülür. Örneğin, BLA, korteks benzeri piramidal nöronları içerir ve az sayıda parvalbumin ekspres eden interneuronları (kortikal yapılar arasında benzer oranlarda bulunan) içerir ve diğer kortikal yapılarla embriyolojik kökenleri paylaşmış olabileceği öne sürülmüştür. Buna karşılık, striatal benzeri bir yapı olan CeA, GABAergic orta spiny benzeri nöronları içerir ve büyük ölçüde D1 tipi veya D2 tipi dopamin reseptörlerine sahip CeA nöronlarının ayrı popülasyonlarına zengin mesolimbik dopamin projeksiyonları alır. CeA, ağırlıklı olarak stria terminalis yatağının lateral bölümüne (BNST) yoğun projeksiyon yapar, ki bu, makrosistem çerçevesinde palidal benzeri bir yapı olabilir. Birlikte, CeA ve lateral BNST aynı zamanda lateral genişletilmiş amigdala kompleksini oluşturur. CeA çıkışları, başta BNST, lateral hipotalamus ve beyincik yapılarına yöneliktir. CeA'nın striatal benzeri

özelliklere sahip olması, CeA uyarılmalarının (örneğin, opioid; optogenetik) yoğun yeme, ödül arayışı veya tersine korku ile ilgili motivasyonları, nükleus accumbens (NAc) ve neostriatum'ın birkaç bölgesi gibi diğer striatal bölgelerle benzer şekilde üretebileceği anlamına gelebilir (Warlow ve ark., 2021). Amigdala'nın, asidik algılama iyon kanalları aracılığıyla doğrudan CO2 ve pH değişikliklerini tespit etme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiş ve bu da CO2 ile tetiklenen korku davranışlarına yol açmaktadır (Ziemann ve ark., 2009). Dahası, birkaç teori, amigdalanın panik atakların oluşumundaki merkezi rolünü vurgulamıştır (Feinstein vd., 2022). Amigdala'nın, duygusal olarak uyarıcı deneyimlerin belleğini desteklemede önemli bir rol oynadığı uzun süredir bilinmektedir. Örneğin, klasik korku koşullandırması, bu ön medial temporal lob bölgesi içinde nöral plastisiteye bağlıdır. Ancak, duygusal uyarımın bellek üzerindeki faydalı etkileri, basit ilişkisel öğrenmeye sınırlı değildir. Duygusal deneyimlerimizin hatırlanması genellikle örneğin mekânsal-zamansal bağlam, duygusal durumlar ve uyarıcı-tepki ilişkileri gibi zengin temsilleri içerir. Kritik olarak, bu tür bellek özelliklerinin beyindeki diğer bölgeler üzerinde ciddi bir etkisi olduğu bilinmektedir. Bu gözlemler, amigdala işlevinin modülasyon hesabına yol açtı; bu hesap, amigdala aktivasyonunun bellek konsolidasyonunu nöral plastisiteyi kolaylaştırarak ve hedef bölgelerinde bilgi depolama süreçlerini artırarak artırdığını öne sürmektedir. Geçmiş on yıllarda yapılan kemirgen çalışmaları, bu modülatör eylemlerde yer alan en önemli beyin bölgelerini ve nörokimyasal süreçleri tanımlamış, insanlarda yapılan nöropsikolojik ve nörogörüntüleme çalışmaları da büyük bir uyumlu veri seti ortaya koymuştur. Önemli bir şekilde, son metodolojik gelişmeler, bu modülasyon etkilerinin gelişimi sırasında altında yatan nöral etkileşimleri izlemeyi giderek daha gerçekçi hale getirmektedir. Örneğin, insanlarda işlevsel bağlantı ağ modelleme, amigdala ile belirli hedef bölgeleri arasındaki bilgi alışverişinin büyük ölçekli nöral ağ etkileşimleri bağlamında nasıl gerçekleştiğini göstermiştir (Herman ve ark., 2014). Amigdala'nın uyanıklık ve uyarılma, aynı zamanda belirsizlik işleme açısından önemli bir rol oynadığını bilinmektedir. Bu konuda Sander ve arkadaşları tarafından sunulan ilgili bir öneri, amigdala'nın ilgi algılama için evrimleşmiş bir sistem oluşturabileceği yönündedir (Sander ve ark., 2003). Ayrıca öğrenmeyi doğal olarak içeren koşullanma, çeşitli dikkat modülasyonlarına tabidir ve daha genel olarak, seçici bilgi işleme çalışmaları için basitleştirilmiş bir sistem olarak görülebilir. Bu bağlamda şu sorun düşünölmeye değerdir: "Sürekli olarak çeşitli girdiler alan sınırlı kapasiteli bir bilgi işleme sistemi, sistemin amaçlarına en çok

önem taşıyan girdileri seçici olarak işlemek için nasıl tasarlanabilir?”. Daha fazla analiz için bilgi seçimi, etkili öğrenme ve muhtemelen pek çok başka süreç -için çözülmesi gereken temel bir problemdir(Sander ve ark., 2003; Pessoa,2010).Dikkat ve uyanıklık mekanizmaları ele alındığında merkezi çekirdek, magnoselüler bazal ön beyin de dahil olmak üzere birçok bazal ön beyin yapısına önemli projeksiyonlara sahiptir. Bu yapı, bazal Meynert çekirdeğini içerir, ancak ayrıca septum ve çapraz bantın yatay kolu içindeki hücre gruplarını da içerir. Magnoselüler bazal ön beyin sistemi, kortikal mantoya yaygın olarak innervasyon yapan bir “yükselen” (yani, kortikopetal) kolinerjik (ve GABAergik) projeksiyon sistemi oluşturur. Bu sistem, böylece duyuusal korteks de dahil olmak üzere beyindeki kortikal siteleri etkilemek için uygun bir konuma sahiptir. Duyusal korteks, çevresel uyarılara yanıt vermede merkezi bir rol oynar. Sonuç olarak, bazal ön beyin, mevcut bilginin içeriğine bağlı olarak bilgi işlemenin mevcut modunu etkiler. Böylece, topografik olarak yaygın etkiler, artan uyanıklık, dikkat ve/veya dikkat sonucunu verebilir. Son zamanlarda elde edilen kanıtlar, bazal ön beyin kolinerjik etkilerinin, sıklıkla varsayıldığı gibi “kortikal uyarılma durumları” ile daha tutarlı olan daha yavaş bir zaman ölçeğinden ziyade, hızlı dikkat süreçleri ile tutarlı bir zaman ölçeğinde çalıştığını göstermektedir. Ayrıca, bazal ön beyinin doğrudan uyarılması, görsel kortekste doğal sahnelerin kodlanmasını iyileştirerek görsel yanıtların güvenilirliğini artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, merkezi çekirdekteki aktivitenin kortikal işlemeyi etkilemesinin bir yolu, kortikal duyuusal nöronlara asetilkolin salgılayan terminalleri olan bazal ön beyin nöronlarını etkinleştirmektir ,kolinerjik mekanizmaların daha sık vurgulanmasına rağmen, diğer kolinerjik olmayan sistemler de dahil olabilir. Amigdala’nın dikkat işlevlerinin bazılarının, bu yapının bazal ön beyin ile yakın bağlantısına bağlı olduğu düşüncesiyle tutarlı olarak, bu yapının lezyonlarının birçok dikkat görevini bozduğu gösterilmiştir. Bunlar, sadece sürdürülen dikkat gerektiren görevleri değil, aynı zamanda seçici işleme bileşenlerini içeren görevleri de içerir (Pessoa, 2010).Amigdala’nın görsel korteks ile ilişkisine bakıldığında maymunlarda amigdala ve görsel korteks arasındaki bağlantı örüntüsü iyi karakterize edilmiştir (Freese ve Amaral, 2005). Amigdala, ön kısımdaki alt temporal korteksten oldukça işlenmiş girdiler alır, ancak dikkat çekici bir şekilde, amigdaladan gelen çıktılar, birincil görsel korteks de dahil olmak üzere ventral akımın neredeyse tüm seviyelerine ulaşır. Bu bağlantılar, daha önce merkezi çekirdek bağlamında tartışılanlardan farklı bir sistem olan bazolateral amigdala’dan kaynaklanır. Bu bağlantı örüntüsü, birçok

araştırmacının, bu “geri besleme” bağlantılarının, işlenen ögenin duygusal önemine göre görsel yanıtları düzenleyici bir etkiye sahip olduğunu öne sürmesine yol açmıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi, duygu yüklü uyarılar, nötr olanlara göre görsel kortekste daha güçlü yanıtlar uyandırır. Örneğin, nötr olanlara göre korkulu yüzlere daha güçlü yanıtlar, fusiform girus'ta ve korku koşullandırılmış ızgara uyarısına, erken, retinotopik olarak organize olmuş görsel kortekste, birincil ve ikincil görsel korteks alanlarında gözlenmiştir. Amigdala'dan görsel kortekse giden projeksiyonlar, bu etkiler için substrat sağlayabilir (Freese ve Amaral, 2005; Pessoa, 2010). Modern çalışmalar, bu erken temaların bazılarını ele almıştır. Bunlardan bazıları tavşanlarda, merkezi amigdala'nın elektriksel uyarılmasının düşük frekanslı aktiviteyi bastırdığını, yani desenkronizasyon oluşturduğunu bildirmiştir. Kortikal aktivasyon ve uyanıklıkta kolinerjik sistemin iyi bilinen rolü nedeniyle amigdala uyarımı sırasında bir kolinerjik antagonistin potansiyel etkilerini araştırdılar. Sonuçları, desenkronizasyonun bu tür antagonistler tarafından belirgin şekilde azaltıldığını ve bunun, kortikal aktivasyonda asetilkolin için bir rolle tutarlı olduğunu ortaya koydu (Pessoa,2010). Amigdala, birçok diğer kortikal ve subkortikal yapıyla geniş bir şekilde bağlantılıdır ve bu nedenle, işlevinin hesapları, bu yoğun bağlantı ağındaki konumuna uygun olmalıdır. Sonunda, amigdala'da önemli bireysel farklılıklar olduğu (bunların uç noktaları birçok psikiyatrik hastalığa katkıda bulunabilir), ayrıca bağlam ve uyarın tarihçesinin önemli etkileri olduğu açıkça görülmüştür. Tüm bunlar, bireysel ve deneme bazlı detaylara bakmanın, grup seviyesi etkileri ve meta-analizleri bulanıklaştırabilecek şekilde, önemli olduğunu göstermektedir (Adolphs, 2010). Amigdala eksizyonu yapılan maymunların diğer maymunlara yönelik davranışları, sosyal etkileşimin karşılıklı olması nedeniyle nicel olarak ölçmek daha karmaşıktır. Daha önceki seçici olmayan lezyonlar, maymunların sosyal davranışlarında ciddi bozulmalara yol açmış ,sonuç olarak maymunlar sosyal statülerini kaybederek grup tarafından dışlanmışlardır. Bu da doğada ölümle sonuçlanmıştır. Seçici nörotoksik lezyonlar, daha karmaşık ve diğer faktörlere bağlı daha ince bozulmalara yol açmıştır. Konuyla ilgili bir çalışma, amigdala eksizyonu yapılan maymunların, diğer (sağlıklı) maymunlara yönelik daha fazla pro-sosyal ipucu gösterdiğini ve daha az kaçınma davranışı sergilediğini belirlemiştir. Ayrıca, pro-sosyal davranışlarındaki artışla tutarlı olarak, tanıdık olmayan insanlara yönelik daha fazla yaklaşım davranışı göstermişlerdir. Ancak, daha karmaşık gruplarda örneğin lezyonlu maymun ,üç sağlıklı maymunla birlikte bir tetrad içinde bulunurken, bu etkiler görülmemiştir. Bunun yerine, diğer maymunlar amigdala eksizyonu yapılan maymuna karşı

daha ince bir kaçınma ve stres davranışları artışı gösterdi. Lezyonlar neonatal olarak yapıldığında daha fazla karmaşıklıklar ortaya çıkar: örneğin, bu tür lezyonlu maymunlarda aşırı sosyal korku (ancak tipik olarak azalmış yeni nesne korkusu) bildirilmiştir, ancak bu profilin maymunlar yaşlandıkça değiştiği görülmüştür. (Rosvold ve ark., 1954; Kling ve ark., 1992; Emery ve ark., 2001; Bauman ve ark., 2004; Machado ve Bachevalier, 2006; Toscano ve ark., 2009). Amigdala'nın obezite üzerine etkilerinin olduğu da düşünülmektedir. Bu amaçla köpekler ve kediler üzerine yapılan lezyon çalışmaları, kritik bölgenin gerçekten de amigdala olduğunu belirlemiştir. Ancak, hangi belirli çekirdeğin etkilendiği konusunda anlaşmazlık vardır. Üç çalışma, obeziteye neden olan lezyonların zararının lateral çekirdeklerde veya lateral ve bazal çekirdekler arasındaki kesişimde olduğunu belirlemiştir. Özellikle ventral posterior kısımlarda olan lateral çekirdeklerin lezyonlarının, köpeklerde hiperfaji ve obeziteye neden olduğunu, ancak dorsomedial lezyonların (yani, merkezi ve medial çekirdekler) afaji ve kilo kaybına neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Öte yandan, medial ve merkezi çekirdeklerin lezyonlarına maruz kalan kedilerde belirgin hiperfaji görülmüştür. Ancak lateral amigdala veya merkezi ve medial amigdala lezyonları olan kedilerin besin alımında herhangi bir değişiklik görmediklerini gözlemlenmiştir (Rollins ve King, 2000). Bütün bunların dışında köpeklerde, ödüle karşı verilen tepkinin belirlenmesinde, tanıdıklık duygusunun ve duyguların işlenmesinde ana bölgeler olan nükleus caudatus, hippokampus ve amigdala'nın, tanıdık kişilerin ve duygusal olarak sakin görünen insan yüzlerinin görülmesiyle aktifleştiği fMRI çekimleri sonrası belirlenmiştir. Bu bölgelerin uyumlu aktivasyonu, insan ve köpeklerin tanıdıklığı ve duyguyu işleme ağlarının benzer olduğunu kanıtlar (Thompkins ve ark., 2021). Amigdala, beyindeki en yoğun bağlantılara sahip yapıların başında gelir. 13 farklı subnükleus içerir ve her biri kendi benzersiz bağlantı desenine sahiptir (Freese ve Amaral, 2009). Amigdala'yı beyincikle birleştiren nöroanatomik bağlantılar doğasında inhibe edici olup hem solunum hem de kemo algıyla ilişkili beyincik nükleuslarını ön plana çıkarır. Bununla birlikte fonksiyonel bir bakış açısıyla, amigdala iki bölüme ayrıldığı görülür. Birinci bölüm kemosensor bölümdür. Kortikal amigdala ve medial genişlemiş amigdala'dan oluşur, ana ve yardımcı olfaktör bulbus'lardan doğrudan projeksiyonlar alır (Martínez-Marcos 2009). İkinci bölüm ise çok modlu bölüm olarak adlandırılır. Kortikal amigdala'nın derinliklerinde yer alır (Martínez-García ve ark., 2007). Bu bölüm, duyuşal ve ilişkilendirici kortikal alanlardan gelen girdileri alır ve lateral, bazolateral ve bazomedial

çekirdeklerden oluşur. Kemirgenlerin amigdala'sının kemosensor (veya kortikomedial) bölümüne odaklanıldığında, medial genişlemiş amigdala'nın bir parçası olarak stria terminalis yatağının vomeronasal alıcı bölümünü içerdiği görülür. Kemosensor amigdalada, ana olfaktör bulbus'tan (olfaktör amigdala) projeksiyon alan yapıları, yardımcı olfaktör bulbus'tan (vomeronasal amigdala) veya her iki bulbus'tan da gelen birleşik girdi alanları ayırt edilebilir (karışık kemosensor amigdala). Mevcut veriler, yardımcı olfaktör bulbus'tan doğrudan girdi almasa bile, aynı zamanda amigdala'nın posterior çekirdeği olarak da adlandırılan amigdal-hippokampal alanın, vomeronasal amigdala ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Gutiérrez-Castellanos ve ark.,2010). Amigdala nöroanatomisinin büyük bir kısmı fareler ve maymunlar gibi insan olmayan hayvanlarda yapılan çalışmalardan gelmektedir (Freese ve Amaral, 2009). Amigdala nöronlarının fizyolojik özelliklerinde türler arasında farklılıklar olduğundan , bağlantı desenlerini doğrulamak için insan beyinlerinde (postmortem yaklaşımları da dahil olmak üzere) daha fazla anatomik çalışma yapmak önemli olacaktır (Mori ve ark., 2017).

KAYNAKLAR

- Adolphs, R. (2010) What does the amigdala contribute to social cognition? *Ann N Y Acad Sci*, 1191(1):42-61.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, A.R. (1998) The human amigdala in social judgment. *Nature*, 393: 470–474.
- Alheid, G.F., De Olmos, J., Beltramino, C.A. (1995) Amigdala and extended amigdala. In: *The Rat Nervous System*, edited by Paxinos G. Orlando, FL: Academic, p. 495–578.
- Alheid, G.F., Heimer L.(1998) New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience*; 27: 1–39.
- Anderson, A.K., Phelps, E.A. (2001) Lesions of the human amigdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature*, 411: 305–309.
- Anderson, A.K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D.G., Glover, G., Gabrieli, J.D., Sobel, N. (2003) Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat. Neurosci*, 6: 196–202.
- Avecillas-Chasin, J.M., Levinson, S., Kuhn, T., Omidbeigi, M., Langevin, J.P., Pouratian, N., Bari, A. (2023) Connectivity-based parcellation of the amigdala and identification of its main white matter connections. *Sci Rep*, 13(1):1305.
- Ball, T., Derix J, Wentlandt, J., Wieckhorst, B., Speck, O., Schulze-Bonhage, A., Mutschler, I. (2009) Anatomical specificity of functional amigdala imaging of responses to stimuli with positive and negative emotional valence. *J. Neurosci. Methods*, 180: 57–70.
- Barr, G.A., Moriceau, S., Shionoya, K., Muzny, K., Gao, P., Wang, S., Sullivan, R.M. (2009) Transitions in infant learning are modulated by dopamine in the amigdala. *Nat. Neurosci*, 12: 1367–1369.
- Bauman, M.D., Lavenex, P. Mason W.A. (2004) The development of social behavior following neonatal amigdala lesions in rhesus monkeys. *J. Cogn. Neurosci*. 16: 1388–1411.
- Behav Brain Res*, 6;411:113376.
- Benarroch, E.E. (2015) The amigdala: functional organization and involvement in neurologic disorders. *Neurology*, 20;84(3):313-24.
- Cahill, L., McGaugh, J.L. (1998) Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci*, 21: 294–299.
- Diergaarde, L., Gerrits, M.A., Stuy, A., Spruijt, B.M., van Ree, J.M. (2004). Neonatal Amigdala Lesions and Juvenile Isolation in the Rat: Differential Effects on Locomotor and Social Behavior Later in Life. *Behavioral Neuroscience*, 118: 298–305.
- Emery, N.J., Capitanio, J.P., Mason, W.A., Machado, C.J., Mendoza, S.P., Amaral, D.G. (2001) The effects of bilateral lesions of the amigdala on dyadic social interactions in rhesus monkeys. *Behav. Neurosci*, 115, 515–544.
- Feinstein JS, Gould D, Khalsa SS. (2022) Amigdala-driven apnea and the chemoreceptive origin of anxiety. *Biol Psychol*, 170:108305.
- Fischer, H., Nyberg, L., Backman, L. (2009). Age-related differences in brain regions supporting successful encoding of emotional faces. *Cortex*, 46(4):490-7.
- Fox, A.S., Oler, J.A., Tromp do, P.M., Fudge, J.L., Kalin, N.H. (2015)

- Extending the amigdala in theories of threat processing. *Trends Neurosci*, 38(5):319-29.
- Freese, J. L., Amaral, D. G. (2009). Neuroanatomy of the primate amigdala. In P. J. Whalen & E. A. Phelps (Eds.), *The human amigdala* (pp. 3–42). The Guilford Press.
- Freese, J.L., Amaral, D.G. (2005) The organization of projections from the amigdala to visual cortical areas TE and V1 in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 13;486(4):295-317.
- Gallagher, M., Chiba, A.A. (1996) The amigdala and emotion. *Opin Neurobiol*, 6(2):221-7.
- Gallagher, M., Holland, P.C. (1994) The amigdala complex: multiple roles in associative learning and attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 6;91(25):11771-6.
- Gangopadhyay, P., Chawla, M., Dal Monte, O., Chang, S.W.C. (2021) Prefrontal-amigdala circuits in social decision-making. *Nat Neurosci*, 24(1):5-18.
- Gorman, J.M., Kent, J.M., Sullivan, G.M., Coplan, J.D. (2000) Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *American Journal of Psychiatry*, 157(4): 493–505.
- Gutiérrez-Castellanos, N., Martínez-Marcos, A., Martínez-García, F., Lanuza, E. (2010) Chemosensory function of the amigdala. *Vitam Horm*, 83:165-96.
- Hefner, K. & A. Holmes. 2007. Ontogeny of fear-, anxiety- and depression-related behavior across adolescence in C57BL/6J mice. *Behav. Brain Res*, 176: 210–215.
- Hermans E.J., Battaglia, F.P., Atsak, P., de Voogd, L.D., Fernández, G., Roozendaal, B. (2014) How the amigdala affects emotional memory by altering brain network properties. *Neurobiol Learn Mem*, 112:2-16.
- Ito, W., Pan, B.X., Yang, C. (2009). Enhanced generalization of auditory conditioned fear in juvenile mice. *Learn. Mem*, 16: 187–192.
- Jolkkonen, E., Aänen, P. (1998) Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the central nucleus. *J. Comp Neurol*, 395: 53–72.
- Kling, A.S., Brothers, L.A. (1992) In *The Amigdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. J.P. Aggleton, Ed. Wiley-Liss. New York, NY.
- Liu, J., Hu, T., Zhang, M.Q., Xu, C.Y., Yuan, M.Y., Li, R.X. (2021) Differential efferent projections of GABAergic neurons in the basolateral and central nucleus of amigdala in mice. *Neuroscience Letters*, 745(2).
- Machado, C.J., Bachevalier, J. (2006) The impact of selective amigdala, orbital frontal cortex, or hippocampal formation lesions on established social relationships in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Behavioral Neuroscience*, 120: 761–786.
- Martínez-García, F., Novejarque, A., and Lanuza, E. (2007). Evolution of the Amigdala in Vertebrates. In “Evolution of Nervous Systems,” (J. H. Kaas, Ed.), Vol. 2, pp. 255–334. Academic Press, Oxford.
- Martínez-Marcos, A. (2009). On the organization of olfactory and vomeronasal cortices. *Prog. Neurobiol*, 87: 21–30.
- McDonald, A.J. (1998) Cortical pathways to the mammalian amigdala. *Prog Brain Res*, 55: 257–332.

- Mcdonald, A.J. (2014) Amigdala. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. Second Edi. Academic Press.
- Meisner, O.C., Nair, A., Chang, S.W.C. (2022) Amigdala connectivity and implications for social cognition and disorders. *Handb Clin Neurol*, 187:381-403.
- Mori, S., Kageyama, Y., Hou, Z., Aggarwal, M., Patel, J., Brown, T., Troncoso, J.C. (2017) Elucidation of white matter tracts of the human amigdala by detailed comparison between high-resolution postmortem magnetic resonance imaging and histology. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11(1).
- Namburi, P., Beyeler, A., Yorozu, S., Calhoon, G.G., Halbert, S.A., Wichmann, R. (2015) A circuit mechanism for differentiating positive and negative associations. *Nature*, 520:675–678.
- Ortiz, S., Latsko, M.S., Fouty, J.L. (2019). Anterior Cingulate Cortex and Ventral Hippocampal Inputs to the Basolateral Amigdala Selectively Control Generalized Fear. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 39: 6526–6539.
- Pape, H.C, Pare, D. (2010) Plastic synaptic networks of the amigdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiol. Rev*, 90: 419–463.
- Paře, D., Quirk, G.J., Ledoux, J.E.(2004) New vistas on amigdala networks in conditioned fear. *J. Neurophysiol*, 92:1–9.
- Patin, A., Hurlmann, R. (2011) Modulating amigdala responses to emotion: evidence from pharmacological fMRI. *Neuropsychologia*, 49(4):706-17.
- Pessoa, L. (2008) On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 9(2):148-58.
- Pessoa, L. (2010) Emotion and cognition and the amigdala: from "what is it?" to "what's to be done?". *Neuropsychologia*, 48(12):3416-29.
- Pitkänen A. (2000) Connectivity of the rat amygdaloid complex. In: *The Amigdala: A Functional Analysis*, edited by Aggleton JP. Oxford,UK: Oxford Univ. Press, p. 31–115.
- Prather, M.D., Lavenex, P., Mauldin-Jourdain, M.L. (2001). Increased social fear and decreased fear of objects in monkeys with neonatal amigdala lesions. *Neuroscience*, 106: 653–658.
- Prather, M.D., Lavenex, P., Mauldin-Jourdain, M.L., Mason, W.A., Capitanio, J.P., Mendoza, S.P., Amaral, D.G. (2001) Increased social fear and decreased fear of objects in monkeys with neonatal amigdala lesions. *Neuroscience*, 106: 653– 658.
- Price, J.L., Russchen F.T., Amaral D.G. *The Limbic Region. II: The Amygdaloid Complex*. New York: Elsevier Science, 1987.
- Rollins, B.L., King, B.M. (2000) Amigdala-lesion obesity: what is the role of the various amygdaloid nuclei?. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279(4):R1348-56.
- Rosvold, H.E., Mirsky, A.F., Pribram, K. (1954) Influence of amygdectomy on social behavior in monkeys. *J. Comp. Physiol. Psychol*, 47: 173–178.
- Sah, P., Faber, E.S., Lopez De Armentia, M., Power, J. (2003) The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev*, 83(3):803-34.
- Sander, D., Grafman, J., Zalla, T. (2003) The human amigdala: an evolved system for relevance detection. *Rev Neurosci*, 14:303–316.

- Sardar, H., Goldstein-Piekarski, A.N., Giardino, W.J.(2023) Amigdala neurocircuitry at the interface between emotional regulation and narcolepsy with cataplexy. *Front Neurosci*, 17:1152594.
- Shackman, A.J., Fox, A.S.(2016) Contributions of the Central Extended Amigdala to Fear and Anxiety. *J Neurosci*. 36(31):8050-63.
- Swanson, L.W. (2003) The amigdala and its place in the cerebral hemisphere. *Ann N Y Acad Sci*, 985:174-84.
- Swanson, L.W., Petrovich, G.D. (1998) What is the amigdala? *Trends Neurosci*,21(8):323-31.
- Thompkins, A.M., Lazarowski, L., Ramaiahgari, B., Gotoor, S.S.R., Waggoner, P., Denney, T.S., Deshpande, G., Katz, J.S. (2021) Dog-human social relationship: representation of human face familiarity and emotions in the dog brain. *Anim Cogn*, 24(2):251-266.
- Toscano, J.E., Bauman, M.D., Mason, W.A., Amaral, D.G. (2009) Interest in infants by female rhesus monkeys with neonatal lesions of the amigdala or hippocampus. *Neuroscience*, 162: 881–891.
- VanElzakker, M.B., Dahlgren, M.K., Davis, F.C., Dubois, S., Shin, L.M. (2014) From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. *Neurobiol Learn Mem*, 113:3-18.
- Warlow, S.M., Berridge, K.C. (2021) Incentive motivation: 'wanting' roles of central amigdala circuitry.
- Ziemann, A.E., Allen, J.E., Dahdaleh, N.S., Drebot, I.I., Coryell, M.W., Wunsch, A.M., Wemmie, J.A. (2009) The amigdala is a chemosensor that detects carbon dioxide and acidosis to elicit fear behavior. *Cell*, 139(5): 1012–1021.

BÖLÜM 9

BESLENME TARZIMIZ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Doç.Dr.Aydın Şükrü BENGÜ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12736866>

GİRİŞ

1.Beslenme ve Demir ilişkisi

Enerji üretimi, büyüme ve gelişme, hastalıklara karşı dirençli olmak özetle hayatın sağlıklı devamı için diyetle makro ve mikro besin öğelerinin alınmasına ‘beslenme’ diyoruz (1). Demir; gündelik alım ihtiyacı 50 mg’dan düşük olduğu için eser element olarak da sınıflandırılan bir mikro element çeşididir. Yani insan için tanımlanan onbir eser elementten biri demirdir (2). Sağlıklı birinde demir muhtevası 5 gram kadar hesaplanmaktadır. Bu miktarın büyük kısmı kanda oksijen taşıyan ve kana kırmızı rengini veren hemoglobin ve kas dokularında oksijen depolamakla görevli miyogloblin proteinlerindedir. Çok basit bir şekilde kanın ve çizgili kas dokusunun kırmızı renginin demirden kaynaklandığını da söyleyebiliriz. İlâveten demir minerali peroksidaz, katalaz, hidroksilazlar ve flavin enzimleri gibi bir grup enzimin yapısına da katılır. Tabiatta ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) demir olarak iki kimyasal formda karşımıza çıksa da demirin ferröz formu suda çözünür olduğu için daha sık karşılaşılmaktadır. Ferröz demir hemoglobin yapısında bulunduğu için +2 yüklü demir; hem demir, ferrik +3 yüklü demir de non-hem demir olarak da adlandırılmaktadır ki sağlık kaynaklarının bunu daha çok tercih ettiği görülmektedir. Ki bu yazının ana fikri olan demir eksikliği anemisinde beslenme açısından bu formların beslenmemizdeki farkı üstünde durulacaktır. Günlük demir gereksinimi kişinin cinsiyeti ve yaşına bağlı değişmekle beraber 1.5-2.2 mg olarak hesaplanmıştır. Bu miktarın karşılanabilmesi için de günlük diyetle 15 mg alınması gereklidir. Ferröz demir ince bağırsaklardan emilir ve kana geçer. Ferik demir, asidik ortamda enzimatik yolla ferröz demire dönüşebildiği için asidik yapıli maddeler (C vitamini gibi) emilimi arttırırken oksalat, fitat ve taninler emilimi azaltırlar. İçerdiği demirden en fazla yararlanılabilen %30 ile kırmızı et olup, daha sonra %6.3 ile karaciğer ve %5.9 ile balık gelmektedir (2). Tahıllar, sebzeler ve sütteki demir emilimi çok az düzeydedir. Kepek içerdiği yüksek fitat sebebiyle demir emilimini azaltmaktadır. Yemekten hemen sonra siyah çay içilmesinin (bir çalışmada da günde 3 bardak çay içilmesinin) de demir emilimi üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (3-5).Gündelik hayatta en sık tüketilen besinlerin 100 gramında mg cinsinden demir miktarı; dana ciğeri 7.9, tavuk ciğeri 7.4, yumurta sarısı 7.2, yumurta beyazı 0.2, mısır 1.5, çavdar unu 1.9, kırmızı et 2.6, ringa balığı 1.1, tereyağı 0.2, beyaz un 1.0, tam buğday un 3.3, orta yağlı peynir 0.35, inek sütü 0.046, yulaf gevreği 5.4, pirinç 0.8, tere otu 3.1, taze bezelye 1.7, marul 2.0, lahana 1.9, yeşil mercimek

8.0, ıspanak 3.8, siyah üzüm 1.3, kültür mantarı 1.3, Çörek mantarı 1.0, patates 0.43, havuç 0.39, domates 0.3, çilek 0.64, kuş üzümü 0.9, kiraz 0.6, erik 0.26, elma 0.25, kayısı 0.65, portakal 0.19, kuşburnu 0.52 olarak tespit edilmiştir (2). Görüldüğü üzere günlük olarak diyetle alınan besinlerin hemen hemen hepsinde değişen miktarlarda da olsa demir bulunmaktadır. Durum böyle iken ülkemizde ve dünyada nasıl oluyor da demir eksikliğine bağlı anemi en yaygın halk sağlığı sorunlarının başını çekmektedir (6)? Yazımımızın devamında bu konuya cevap bulmaya çalışacağız.

2.Vücutumuzdaki Demir Metabolizması

Demirin sağlığımız açısından önemi uzun yıllardır bilinmesine rağmen tıp ve sağlık alanındaki gelişmeler ile netlik kazanmıştır. Oksijen taşınmasındaki rolü başta olmak üzere, elektron transferi, enerji üretimi, nükleik asitlerin sentezi (DNA ve RNA) ve protein sentezinde rol almaktadır. Demir, fizyolojik şartlar altında ya ferröz (Fe^{+2}) yada ferrik (Fe^{+3}) formunda bulunmaktadır. Demir elementinin bu özelliği yani redoks potansiyeli bir açıdan olumlu iken serbest demirin fazlalık durumunda demir, prooksidan role bürünerek serbest oksijen radikallerinin oluşumunda rol oynamaktadır. Vücuttaki antioksidan savunma sistemi tarafından bertaraf edilemeyen serbest oksijen radikalleri çok zararlıdır. Bu sebeple demir elementi metabolizma tarafından serbest bırakılmayıp, transferrin ile taşınıp, ferritin ile depolanmaya çalışılarak mümkün olduğunca kontrol altında tutulur. Vücuttaki demirin yaklaşık yüzde 65'i hemoglobinde ve dolaşımdaki eritrositlerde, yüzde 10'u miyogloblin, sitokromlar ve ilgili enzimlerin yapısındadır. Geriye kalan yaklaşık yüzde 25'i de karaciğer ve retiküloendotelial sistemde depolanmaktadır. Vücut demirinin hayati önemine binaen sıkı şekilde korumaya programlanmıştır. İhtiyaçtan fazlası toksik olan demir elementinin devamlılığı sindirim sistemindeki emilimi ile düzenlenir. Vücutumuzda fazla demirin atılımı ile ilgili bir düzenleme bulunmamaktadır. Gastrointestinal sistemden dökülen epitelyal hücrelerin atılımı ile yaşanan kayıp normal sınırlardadır (6). Hepsidin, son 20 yıl içerisinde keşfedilmiş, peptid yapısında bir hormon olup, barsaklardan demir emilimini, makrofajlardan demir döngüsünü, karaciğer depolarından demir salınımını düzenlemektedir (7).

Anemi Çeşitleri ve Demir Eksikliği Anemisi

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre hemoglobinin (Hb) 15 yaş üstü erkeklerde 13 g/dL nin, kadınlarda 12 g/dL'nin, hamileler ve çocuklarda

11 g/dL nin altında kalmasına ‘**anemi**’ denir (8). Çeşitli kaynaklarda anemi türleri değişkenlik göstermekle beraber başlıca anemi türleri şunlardır; demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi, megaloblastik anemi, aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği anemisi ve malaryal anemi (9). Demir eksikliği anemisi kendi içerisinde hipokrom mikrositer anemiler arasında yer alır (8). Kan testlerinde ferritin ve hemoglobin düşüklüğü ile beraber ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) değerlerinde düşüklük demir eksikliği anemisini kuvvetle düşündürür. Aneminin ilk safhalarında periferik kan yaymalarında eritrositler normositer normokrom iken ilerleyen ve uzayan safhalarda hipokrom ve mikrositer hale dönüştüğü gözlenmiştir (8). Sağlıklı bireylerde 50-100 µg/dL olan serum demiri değerlerinde, demir eksikliği anemisinde düşüş gözlenir. Total demir bağlama kapasitesinde (TDBK) düşüş görülür. Transferrin saturasyonunun normal değerleri %20-50 iken demir eksikliği anemisinde %20 nin altında tespit edilir. Serum ferritini, vücuttaki toplam demir depolarının göstergesi olarak kullanılan bir proteindir. Serum ferritinin fizyolojik değerleri 30-400 µg/L’dir. Demir eksikliği anemisinde 12-15 µg/L sınır değer olarak kabul görmektedir (10). Demir eksikliği anemisinde diyet tarzı, ailedeki genetik yatkınlık, aspirin ve NSAİ ilaç kullanımı, pika öyküsü (besi dışı şeylerin yenmesi) ve sık kan bağışlama öyküsü anamnez olarak araştırılmalıdır (10). Klinik bulgular ve kan testlerinden hemoglobin, MCV ve MCH demir eksikliği anemisini düşündürürken ferritinin normal olduğu durumlarda serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin saturasyonu değerlerine bakılması gerekir (10). Demir eksikliği anemisi ile kronik hastalık anemisi birbirinden şu test sonuçları ayırt edilebilir; serum ferritini, serum demiri, transferrin saturasyonunda düşüş ve total demir bağlama kapasitesinde artış demir eksikliği anemisinde gözlenirken, serum ferritini, serum demiri, transferrin saturasyonunda artış ile beraber total demir bağlama kapasitesinde artış kronik hastalık anemisinde tespit edilir (10). Demir eksikliğine bağlı anemi hastanın şartlarına da bağlı olarak oral veya intravenöz demir preparatları ile tedavi edilebilmektedir. Tabiki bu takviyelerin doktor kontrol ve takibi ile yapılmasının zorunlu olduğunu da hatırlatmakta fayda görüyoruz. Çünkü takviyeye rağmen düzelmeye gözlenmezse gastrointestinal sistemde kanama şüphesinin araştırılması gerekecektir. Ayrıca demirin fazlasının toksik etki gösterme ihtimali de göz ardı edilmemelidir.

1. Demir Eksikliği Anemisinin Dünyada ve Ülkemizde Görülme Sıklığı

Yeryüzündeki insan popülasyonunun hemen hemen yüzde 30'u anemi tehdidi altındadır. Bunlarında neredeyse yarısı demir eksikliği anemisi grubuna dâhildir. Demir eksikliği anemisi ana ve çocuk fiziksel performansını hatta mortalitesini etkileyen en yaygın halk sağlığı sorunudur. Yeni doğan ve anaokulu çağındaki çocuklar, üreme çağındaki ve hamile kadınlar bu hastalık açısından risk grubu olarak kabul edilirler (8). Normal beslenen erkekler ile menapoza girmiş kadınlarda demir eksikliği görülmesi olağan dışı kabul edilir. Bu grupta demir eksikliği görülmesi halinde altta yatan sebepler araştırılmalıdır. Demir eksikliği anemisi ülkenin gelişmişlik düzeyi ile doğrudan ilişkili olan en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Özetle gelişmemiş ülkelerde görülen bir sorundur. Çocuklarda bilişsel, mental ve motor becerileri olumsuz etkiler ve tedavi edilmezse okul başarılarını olumsuz etkiler. Bu yönden bakılırsa bu vakaların tespit edilip tedavi edilmesi koruyucu hekimlik ve halk sağlığı açısından devlet politikası olmalıdır (11). Ülkemizde demir eksikliği anemisinin yaygınlığı ve coğrafik dağılımına ait güncel çalışma google akademikte bulunamamıştır. 2010 yılında bir kongrede sunulan derlemeye göre demir eksikliği anemisinin Şanlıurfa'da 6-16 yaş arasındaki okul çocuklarında %3.18, Malatya'da ilköğretim çocuklarında %9, Erzurum'da okul öncesi çocuklarda %6.5, Ankara'da herhangi bir sebeple hastaneye başvuranlarda %18.48, Manisa'da okul çocuklarında %24.7, Düzce'de adolesan okul çocuklarında %2.2, Elazığ'da herhangi bir sebeple hastaneye başvuranlarda %30, Manisada herhangi bir sebeple hastaneye başvuranlarda %18, Diyarbakır'da okul çocuklarında %2.9 (yetişkinlerde anemi %75.2 olarak tespit edilmiş), Sivas'ta adolesan okul çocuklarında %5.5, Konya'da ilkokul 1. sınıf öğrencilerinde %2.6, İzmir'de adolesan okul çocuklarında %6.5, Adana'da 0-2 yaş arasında %18.3 ve 14 yaş ve üzerinde %16.3, Kahramanmaraş'ta 2-5 yaş arasında %34.5 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde zaman zaman birbirinden bağımsız yapılan araştırmalarda demir eksikliği anemisinin yüzde 15-65 aralığında çıkması üzerine nisan 2004 de Sağlık Bakanlığı tarafından 'Demir gibi Türkiye' adlı bir program başlatılmıştır. Bu program emzirme dönemindeki bebekleri hedef kitle almış, ilk 6 ay anne sütünün önemi ve takviyeler vurgulanmış ve program sonunda demir anemisi görülme sıklığı Yüzde 7'lere çekilmiştir (12). Demir eksikliği anemisi ile halsizlik, yorgunluk, unutkanlık, uyuşukluk, çalışmaya isteksizlik, saç dökülmesi vb. klasik anemi belirtilerinin gözlenmesinin yanı sıra huzursuz

bacak sendromu gibi nörolojik bir hastalık ile de ilişkilendirilmiştir (16,17). Huzursuz bacak sendromu tedavi edilmez ve ilerler ise uykuda ölüme kadar yol açabilmektedir. Demir miktarı fizyolojik olarak sağlıklı bireylerde gün içerisinde dalgalanmaktadır (ki buna sirkadiyen ritm denir) ve gece saatlerinde en düşük düzeydedir. Dopamin uyku ile ilişkili bir nörotransmitter işleve sahiptir (18). Dopamin üretiminde rol olan tirozin hidroksilaz enziminin kofaktörü demirdir. İşte gece saatlerinde azalan demir, dopamini olumsuz etkilemekte ve huzursuz bacak sendromuna sebep olmaktadır.

Demir Emilimini Etkileyen Faktörler ve Beraber Alınmaması Gereken Gıdalar

Sağlıklı bir yetişkin günlük 15-20 mg demiri diyetle alır ve bunun %10'u hem demiri, %90'ı nonhem demiri formundadır. Bunların da yaklaşık 1-2 mg kadarı önemli bir kısmı duodenumdan olmak üzere emilir. Ömrünü tamamlayarak atılan barsak mukoza hücreleri, menstruasyon ve kan kayıpları ile de demir dengesi korunmuş olur. Demir ihtiyacının çeşitli sebeplerle artması durumunda hepsidin hormonun kontrolünde demir emilimi artabilir. Yiyecekten alınan nonhem demir (Fe^{+3}) kullanılabilir form olan hem demire (Fe^{+2}) indirgenmelidir. Bu tepkimeyi koenzim olarak askorbik asit (C vitamini) kullanan ferik redüktaz enzimi katalizler. Bu enzim duodenal membran yüzeyinde yerleşmiştir. Fe^{+2} olgun enterositin lümenine bakan yüzeyinde bulunan ve bakır, kobalt ve çinkoya da ihtiyaç duyan divalent metal transporter 1 (DMT1) ile luminal yüzeyden enterosit içine alınır (8, 13).Çay, coğrafyamıza 1888 yıllarında girmeye başladıysa da ilk çay fabrikası 1947 yılında Rize'ye kurulmuştur (14). İnsanımız çay içmeyi benimsemiş kahvaltıdan yatana kadar her fırsatta çay içmeyi bir alışkanlık haline getirmiştir. Çay üzerine birçok anlam yüklenmiş, psikolojik ve sosyalleşme aracı olarak günlük yaşamda kendine bir yer edinmiştir. Yemekten hemen sonra içilen siyah çay, yemekteki demir kaynaklarının emilimini engellediğine dair bilimsel yayınlar mevcuttur (3-5). Hatta demir eksikliği tedavisi için demir preparatları kullananlarda beraberinde çay içmemeli şeklinde uyarılmıştır. Bahsi gelmişken bu oral yolla alınan demir preparatları asidik ortamda daha iyi emilebildiği için özellikle aç karnına alınmalıdır. Ayran, Türk kültüründe özel bir yere sahiptir. Çoğu kez milli içeceğimiz olarak lanse edilir. Bilindiği üzere probiyotik açıdan zengin ve uzun ömürlü insanların sofrasından eksik etmediği yoğurttan elde edilir. Yoğurt ve dolayısı ile ayran zengin bir kalsiyum (Ca^{+2}) kaynağıdır. İşte ayranın içeriğindeki bu kalsiyum, beraber yenilen yemekteki demirin emilimini engellemektedir (1). Bu cümlemizden ayran zararlıdır, içilmesin gibi bir anlam çıkmamalı. Sadece demir bakımından zengin olan et, ciğer, tavuk, yumurta gibi besinlerle beraber alınması tavsiye edilmemektedir. 2002 yılında üniversite öğrencileri üzerinde yapılan bir çalışmada kız öğrencilerin %97.5'i çay, % 93.1' ide ayranı erkek öğrencilerin ise %97.4'ü çay, %92.2'si ayranı güvenilir içecek olarak

içtiğini belirtmiştir. Ayrıca aynı çalışmada çayı her gün, ayranı da haftada 1-2 kez içtikleri tespit edilmiştir (15). Gelelim tekrar bölüm 1'in son cümlesindeki sorumuzun cevabını aramaya. Madem günlük hayatımızda demir neredeyse tüm gıdalarda var ise neden bu kadar çok eksikliği görülüyor? Nerede hata yapıyoruz ki?Günlük hayatta dışarıda yemek yediğimizde etrafımızdaki diğer insanları gözlemleyecek olursak ciddi bir oranının ayran içtiğini görebiliriz. Buna ilaveten bir çok restaurant misafirperverlik ve gelenek gereği yemeğin üzerine biz istemeden çay ikram etmektedir. İşte tüm bu kombinasyonlar, yemekle almamız gereken demiri olumsuz etkilemektedir. Bu durum belli süreler devam edince de demir eksikliğine bağlı anemi tablosu gelişmektedir. Kahvaltıdaki yumurta ve pekmez gibi zengin demir kaynaklarından maksimum düzeyde istifade edebilmek için çay yerine C vitamini doğal meyve sularını tercih edebiliriz. Tabii ki demir eksikliği anemisini yemekle içilen ayran ve sonrasında içilen çaya indirgemek için akademik olarak güçlü ve güvenilir delillere ihtiyaç vardır. Bu konuya ilgi duyanlar geniş ölçekli ve uzun süreli retrospektif ve prospektif çalışmalar yapıp literatürdeki boşluğa katkıda bulunabilirler.

KAYNAKLAR

- Allen, R. P., Auerbach, S., Bahrain, H., Auerbach, M., & Earley, C. J. (2013). The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *American journal of hematology*, 88(4), 261-264.
- Başol, G., Barutçuoğlu, B., & Bozdemir, A. E. (2007). Demir homeostazının yeni düzenleyicisi hepsidin. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 5(3), 117-125.
- Bengü A. Ş., Keleş M. S., İnsan Sağlığı ve Mineraller ile İlişkisi, Tıp ve Sağlık Araştırmaları, Araştırma ve Uygulama Kitabı, sayfa 137-150, Livre De Lyon, Lyon 2021.
- Bengü A. Ş., Çınar Yılmaz H., Dengeli Beslenme Ve Mantar Tüketimi, Tıp Ve Sağlık Araştırmaları Teori, Yöntem ve Uygulama, sayfa 277-307, Livre De Lyon, Lyon 2021.
- Budak, N., Çiçek, B., & Şahin, H. (2002). Üniversite öğrencilerinin tükettikleri içecekler ve tercihlerini belirleyen etmenler. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 31(2), 31-40.
- Çipil, H., & Demircioğlu, S. (2016). Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics*, 7(3), 34-37.
- Erduran, E. (2010). Türkiye’de Demir Eksikliği Anemisi Ve Güncel Yaklaşım. *Türk Hematoloji Derneği*.
- Gabrielli, G. B., & De Sandre, G. (1995). Excessive tea consumption can inhibit the efficacy of oral iron treatment in iron-deficiency anemia. *Haematologica*, 80(6), 518-520.
- Gürsel, O., Eker, İ., & Kürekçi, A. E. (2015). Demir Metabolizması ve Bozuklukları. *Journal of Pediatric Disease/Cocuk Hastaliklari Dergisi*, 9(1).
<https://blog.korayspor.com/anemi-kansizlik-turleri-ve-belirtileri/>
erişim tarihi: 30.01.2024
- https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Depo/Birimler/Cocuk-Ergen-Sagligi-Db/Programlar/Demr_gb_Türkiye_Programı_Uygulama_Rehber.pdf
erişim tarihi: 08.02.2024
- <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-iii-yetiskinde-demir-eksikligi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf> erişim tarihi: 30.01.2024
- Kaltwasser, J., Werner, E., Schalk, K., Hansen, C., Gottschalk, R., & Seidl, C. (1998). Clinical trial on the effect of regular tea drinking on iron accumulation in genetic haemochromatosis. *Gut*, 43(5), 699.
- Milman, N. T. (2020). A review of nutrients and compounds, which promote or inhibit intestinal iron absorption: making a platform for dietary measures that can reduce iron uptake in patients with genetic haemochromatosis. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2020.
- Saygın, M., & Özgüner, M. (2020). Uykunun mikro yapısı ve mimarisi. *Uyku Bülteni*, 1(1), 19-29.

- Sayın, S., & Atilla, F. D. (2019). Demir eksikliĐinin gözden kaçan klinik prezantasyonu; huzursuz bacak sendromu. *Ankara Medical Journal*, 19(3), 694-697.
- TatoĐlu, M., (2022). Türkiye' de çay tüketim alışkanlıkları ve kültürler üzerine bir inceleme . Uluslararası Karadeniz Modern Bilimsel Araştırmalar Kongresi 2 Ekim 2022 Rize (pp.1226-1237). Rize, Turkey.
- Tüzün Y, Yakut M. (2009) Demir metabolizması ve herediter hemokromatozis, Güncel gastroenteroloji 13/2

BÖLÜM 10

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

Serra Nur ÖNDER¹

Dr. Öğretim Üyesi Ayfer FİNDİK²

Dr. Öğretim Üyesi Hakan ÖZKAN³

Uzm.Dr.Bilal ALTUNIŞIK⁴

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12736880>

Siirt Üniversitesi, Veteriner Hekimlik Fakültesi Bölümü Öğrencisi, Siirt, Türkiye.
Serranuronder@icloud.com, Orcid ID: 0009-0002-6049-7138

²Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Viroloji ABD, Siirt, Türkiye, Email:
dr.findik@gmail.com, Orcid ID:0009-0000-5929-9594

³Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Bölümü, Siirt, Türkiye.
Hakankbb25@gmail.com, Orcid ID: 0009-0004-3024-7626

⁴Özel Hayat Hastanesi, Dahiliye Bölümü, Siirt, Türkiye. Baltunisik@gmail.com,
Orcid ID: 0000-0001-8999-415X

GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), aniden başlayan ateş, yaygın vücut ağrıları, şiddetli baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı ve kusma ile başlayan, kanamaların eşlik ettiği ve ölümcül seyredabilen zoonotik viral bir hastalıktır. Etken virüs, Orthonairovirus cinsinde yer alan (Arbovirüslerin, Bunyaviridea ailesinden Nairoviridae türü içinden), üç segmentli negatif-polar ve tek zincirli bir RNA virüsüdür (Adams MJ, 2017, Watts DM, Ksiazek TG,1988). KKKA, öncelikle Ixodes ailesinin sert gövdeli Hyalomma marginatum marginatum kenelerinin ısırığı, kenenin çıkarılmaya çalışılırken ezilmesi ve enfekte kan veya dokularla temas yoluyla oluşmaktadır. Değişik çalışmalarda %5-30 arasında mortalite bildirilmiştir (Kazan ve Sümer, 2019, Ergönül O, Celikbaş A, 2004). Epidemiyolojide hem vektör hem de rezervuar olarak Hyalomma cinsi keneler önemli rol almaktadır. Evcil ve yabani hayvanlar (Sığır, domuz ve tavşan gibi) bu keneler için ara konak özelliği taşır. Keneler ve ara konak görevi üstlenen hayvanlarda virüs hayat döngüsünü devam ettirmektedir. Bulaşın olduğu evcil veya yabani hayvan ve kemirici kanında viremi tablosu oluşur. Konakta antikor yanıtı gelişir ancak virüs, doğal konakçı görevi üstlenen bu hayvanlarda KKKA tablosuna neden olmaz. Virüs sadece insanlar ile süt emen farelerde hastalığa sebep olur. Tarım ve hayvancılıkla uğraşan, kırsal endemik bölgelerde yaşayanlar ile veteriner hekimler enfeksiyon açısından en yüksek risk grubunu oluştururlar (Whitehouse CA, 2004, Ergönül O, 2006). KKKA etkeni olan kenelerin doğada yaygın olması, yüksek mortalite oranı ile hastalığın tedavi ve önlenmesine yönelik önlemlerin yetersizliği sebebiyle KKKA virüsü, WHO tarafından yüksek derecede öncelikli bir hastalık etkeni olarak değerlendirilmektedir (Dünya Sağlık Örgütü 2022). Bu yazıda, KKKA hastalığının güncel bilgiler eşliğinde derlenmesi ve sunulması amaçlanmıştır.

1.Epidemiyoloji Ve Tarihçesi

KKKA ilk kez bugünkü Tacikistan bölgesinde bir hemorajik sendrom olarak tanımlanmıştır. Hastalık, II Dünya savaşı sırasında 1944'de Kırım'da çiftçilere yardım eden Sovyet askerlerinde yaklaşık olarak 200 kişiyi etkilemiştir. Bu dönemde hastalık %10 civarında mortalite ile seyreden, yaygın kanama ve hemo dinamik şokun eşlik ettiği, ateşli hastalık şeklinde nitelendi. Daha sonra 1956'da Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde benzer bulgularla seyreden hastalıktan izole edilen virüsün Kırım'daki virüs ile aynı antijenik yapıya sahip olduğu tespit edildi. Hastalığın, Kırım-Kongo Kanamalı

Ateşi olarak adlandırılması 1969 yılında olmuştur (Elaldı N,2004, Ergönül O, 2006, Catherine A. Hogan CA,2022, Halstead SB, 2020). Günümüzde Güney-Doğu Avrupa ve Orta Doğu ile Afrika, Asya' da yer alan 30 dolaylarında ülkede bu hastalık tanımlanmıştır (Whitehouse CA, 2004, Messina J P, Pigotta DM, 2015, Engin A,2014). Etken olan RNA virüsünün segment analizleri sonucunda, dünyada bu virüsün 8 farklı türü görülmüştür. Ülkemizdeki türler ise Güney-Batı Rusya ve Kosova türlerine genetik yönden benzer özellikler göstermiştir (Tonbak S, Aktas M,2006). Bu benzer genetik özgürlükten dolayı virüsün göçmen kuşlarla taşınmış olabileceği hususunda teoriler ortaya atılmıştır.Ülkemizde ilk olgu 2002'de Tokat civarında Kelkit Vadisi'nde rapor edildi. Olguların çoğu Doğu Anadolu Bölgesi ve İç Anadolu bölgelerinin kuzey kesimlerinden, özellikle de Çorum, Sivas, Tokat ve Erzurum civarında olmaktadır (Şekil 1).

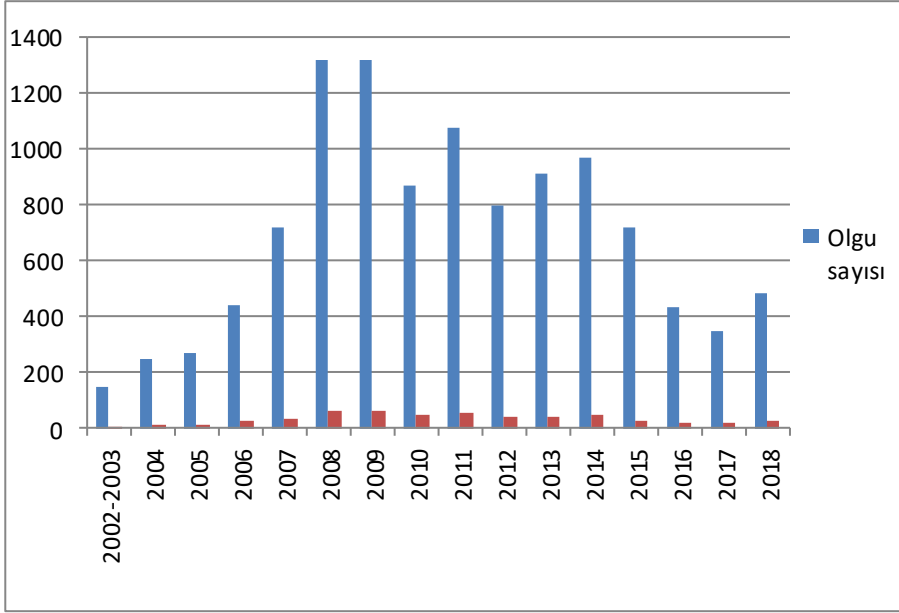


Şekil 1. Ülkemizdeki olguların yoğun olarak görüldüğü Kelkit Vadisinin coğrafik olarak gösterilmesi (Yılmaz GR, Buzgan T, 2008, Kartı SS, Odabasi Z, 2004, Bakir M, Ugurlu M, 2005).

Ülkemizde, 2003 yılında, KKKA Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilmesi zorunlu hastalıklar listesine alınmıştır. Bakanlığa ait veriler (Tablo 1)'de irdelendiğinde, 2002-2008 yılları arasında, KKKA bildirimlerinde önemli bir artış gözlenmiş buna karşın 2008-2018 yıllarında olgu sayıları ile mortalitede ise gerileme görülmüştür. Son beş yıl için online olarak yaptığımız araştırmada sadece 2021 yılına ait verilerde 243 olguya karşı ölüm sayısı 13 olarak tespit ettik. Diğer yıllara ait bir veri bulamadık. Bu veride KKKA ait olgu ve mortalite oranının giderek daha da azaldığını göstermektedir. KKKA, haritadaki endemik bölgenin dışında birçok ilimizden de sporadik olgular bildirilmiştir. Klinik tecrübemiz olarak Özel Siirt Hayat Hastanesi, Acil ve Kulak Burun Boğaz Polikliniğine son 2 yılda 10 hastanın kene ısırması şikayeti ile başvurdu. Hastalarımızda klinik semptomların

yokluğu ve kan tetkiklerinin normal olmasına rağmen hastaların takiplerinde herhangi bir klinik şüphe tespit etmedik. Hastalarımıza bu süreçte gerekli bilgilendirmede yapıldı. Hastanemizde kene ısırığına bağlı KKKA olgusu gözlenmeme sebebi olarak, şehrimizin coğrafik olarak endemik bölgede bulunmayışı olarak düşünmekteyiz. Ülkemizde ise olgu sayılarının giderek düşmesini: vektör sayısı, iklim şartlarındaki değişiklikler, hastalıktan korunma ve hastalık ile ilgili farkındalığın artması ile kenenin çıkarılması için verilen eğitimlerin, sağlık profesyonellerinin bu alanda tecrübelenmesi neticelerine bağlamaktayız. Hastalığın endemik olarak görüldüğü bölgelerde, KKKA bulaşmasından sorumlu olan Hyalomma cinsi keneler ilkbahar-yaz aylarında aktive olur. Olgu sayısı, özellikle Haziran ve Temmuz aylarında pik yapmaktadır (Ergonul O, 2006, Yılmaz GR, Buzgan T,2009). Türkiye'deki hastaların çoğu (yaklaşık olarak %95), İlkbahar- yaz aylarında tespit edilen olgulardır. Yapılan çalışmalarda, KKKA olgularının sıklıkla 15- 67 yaşları arasındaki erkek bireylerde ve kene ısırma öyküsünün olduğu bildirilmiştir (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2022, Sağlık Bakanlığı 2023, Bakir M, Ugurlu M,2005). Türkiye'deki hastaların çoğunun tarım ve hayvancılıkla uğraşan erkek olgulardan oluşması önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Olguların sayısı; sıcaklık ve nem gibi iklimsel özellikler, vektör popülasyonundaki artış-azalışlar, coğrafi koşullar, etkenin bulunduğu flora, yaban hayatındaki değişiklikler ve hayvancılık alanındaki farklılıklar ile ilişkili olabilir (Estrada-Pena A, Vatansver Z,2007 Leblebicioglu H, Ozaras R,2016).

Tablo 1. 2002-2018 yılları, yıl bazında KKKA olgu ve ölüm sayıları (Sağlık Bakanlığı 2023)



1.Patogenez

KKKA'nın patogenezi henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Viral kanamalı ateşli hastalıkların patogenezi birbirine benzer (Bausch DG, Ksiazek TG,2002, Bray M, 2007). KKKA virüsü, vücuda giriş yerinde bir miktar çoğalır ve başta karaciğer olmak üzere lenfoproliferatif organlara yayılır ve orada replikasyona devam eder. Virüsün immün sistem hücrelerini enfekte etme yeteneği neticesinde virüs bu hücreler tarafından uğranması beklenen fagositoz olayından kurtulur ve konakçının bağışık yanıtını devre dışı bırakarak virüsün vücutta yayılımını kolaylaştırır (Geisbert TW and Jahrling BP, 2004). Vasküler endotel, virüsün ana hedefidir ve direkt/ indirekt yollarla hasara uğrar. Virüsün etkisi sonucu buradan proinflatuar sitokinler salınır bunun sonucunda da damar endoteli, hedef hücreler ve dokularda inflamatuar bağışık cevaba sebep olur. Akut faz reaktanlarının ((IL)-1, IL-6 ve TNF-alfa) KKKA' da yükseldiği, mortaliteyle sonuçlanan olgularda TNF-alfa düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek seyrettiği görülmüş ve bu reaktanların patogenezi son derece etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Ergonul ve ark., 2006; Papa ve ark., 2006, Schnittler HJ and Feldmann H 2003). Endotel

hasarı, Trombosit agregasyonunu ve degranülasyonunu uyararak kanama diyatezi oluşmasına katkı sağlar (Bodur H, Akinci E. 2012). Öte yandan hastalık, prokoagülanların, sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınmasıyla inflamasyon kaskadını tetikler ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)'a yol açar. Bütün bu değişiklikler, enfeksiyonun kendine özgü olan mikrovasküler instabiliteye ve hemostazın bozulmasına olanak sağlar (Ergonul O. 2006).

1.Klinik

İnsanlar, KKKA hastalığına bağlı semptomların ortaya çıktığı bilinen tek konaktır (Watts DM, Ksiazek TG,1988). KKKA virüsünün oluşturduğu klinik tablolar aralığı oldukça geniştir. Asemptomatik olgulardan, kanama ile seyreden hatta ölümlü sonuçlanan olgulara kadar değişik klinik tablolarla karşılaşılabilir. Virüs ile enfekte olan yaklaşık olarak 5 kişiden birinde hastalık tablosu ortaya çıkmaktadır. (Çevik M, 2004). Hastalığın klinik progresi esnasında 4 evre (inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan evreler) karşımıza çıkmaktadır (Ergonul O. 2006).

İnkübasyon Evresi: Kene ısırığını takip eden 1-3 günlük dönemi tanımlar, fakat bu süreç 9 güne uzayabilir. Bu evrenin süresi viral yük ve bulaş yoluna göre farklılık gösterebilir (Suleiman MN, Muscat-Baron JM, 1980).

Prehemorajik Evresi: Ani başlayan yüksek ateş, miyalji ve baş ağrısı ile başlar. Ateş ortalama 4 ya da 5 gün sürer. İlaveten diare, bulantı-kusma gelişebilir. Yüzde ve gözde kızarıklıklara birçok olguda rastlanabilir. Prehemorajik Evre 1-7 gün sürer.

Hemorajik Evresi: Kısa süreli bir evredir ve yaklaşık olarak 2-3 gün sürer, çabuk gelişir ve genellikle KKKA hastalığının 3 ile 5. günlerinde başlangıç gösterir. Hemorajik görüntü mukoza ve ciltte purpuralardan geniş hematomlara kadar değişiklik kliniklerle karşımıza çıkabilir. Kanamalar sıklıkla, nazal mukoza, sindirim sistemi, genito-üriner sistem ve respiratuvar sistemdedir. Hastaların üçte birinde hepato-splenomegali görüldüğü saptanmıştır.

Konvalesan Evresi: Bu evreye ulaşan hastalarda konvalesan evre, tablosu hastalık başlangıcının 10 ile 20. günlerine rastlar. Bu dönemde kalp atım hızında belirgin artış, iştihada azalma, saçlarda dökülme, çoklu sinir

iltihabı, dispne, ağız kuruluğu, görme duyusunda kayıp, limbik sistemde bozukluklar gibi birçok sistemi etkileyen semptomlar izlenebilir (Watts DM, Ksiazek TG,1988, Karti SS, Odabasi Z,2004). Enfeksiyon relapsı görülmemekle beraber bifazik seyir gösteren hastalar mevcuttur.

1. Laboratuvar Bulguları

Ateş ve kanama hastalığının ana bulguları olmakla birlikte; anabolizma eksikliği, katabolizmada artış veya hemofagositoya bağlı olarak trombosit ve lökosit sayısında azalma izlenir. Lenfosit hakim periferik yayma izlenir. Kanama olan olgularda doğal olarak Hgb ve Hct değerlerinde azalma görülür. Fibrin yıkım ürünleri artışına karşılık olarak, fibrinojen değeri azalma gösterir. Karaciğer tutulumu neticesinde hemostaz değerlerinde yükselme, INR değerinde de artış görülür. Yine karaciğer tutulumuna bağlı karaciğer kaynaklı enzimler yükselebilir. Olguların bazılarında bilirubin değerleri yükselme gösterebilir. Kas tutulumu neticesinde CK ve AST enzimlerinde yukarı yönlü dalgalanmalar görülebilir (Bakir M, Ugurlu M, 2005, Cevik MA, Erbay A, 2008).Beslenme yetersizliği ile üriner sistem tutulumuna bağlı olarak sıvı-elektrolit dengesizliği meydana gelebilir. Prerenal azotemi gelişebilir. Solunum yetmezliği gelişirse kan gazı değerlerinde değişimler olabilir. Nörolojik semptomları gelişen hastalarda tanı ve takip açısından MRI veya CT görüntülemesi yapılabilir. Respiratuvar sisteme ait semptomları olan olgularda P-A akciğer grafisi ve/veya Toraks tomografisiyle olası hemotoraks veya diğer majör komplikasyonlar araştırılabilir. Karın bölgesine ait semptomları olan hastalarda intraperitoneal kanama araştırılmak üzere USG veya Abdomen CT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri hastaların takibi açısından tekrarlanabilir.

6. Tanı

Coğrafik olarak riskli bulunan bölgelerde KKKK şüphesi uyandıran olgularda ilk olarak basit hemogram tetkiki bakılmalıdır. Platelet sayısında düşüş hastalığın patognomonik bulgusudur. Bununla beraber lökosit sayısında azalma ile AST, ALT, LDH ve CK seviyelerinde artış gözlemlenmektedir. Enfeksiyonun erken döneminde artmış kanama zamanı, PT ve aPTT değerlerinde uzama, fibrinojen düzeyinde azalma ve fibrin yıkım ürünlerinde artış görülmekte ve bu değerler hastalığın hemorajik evresinde önemli ölçüde belirginleşmektedir (Ergonul O, Tuncbilek S. 2006). Tanıda, serolojik testler

ve moleküler PCR yöntemleri kullanılmaktadır (Duran A, Küçükbayrak A. 2013).

Seroloji: Hastalık başlangıcından 1 hafta sonra ELISA ve IFA testleriyle hastalığa ait IgM ve IgG antikorları belirlenebilir. IgM seviyelerinin yüksek olması akut safhada enfeksiyon ile uyumludur (Zeller H, 2007).

Moleküler yöntemler: RT-PCR yöntemi KKKA enfeksiyonunun hızlı tanısında kullanılan etkili bir yöntemdir (Zeller H,2007, Mazzola LT, Kelly-Cirino C 2019).

1.Tedavi

KKKA hastalığında temel tedaviyi semptomatik ve destekleyici yaklaşımlar oluşturur. KKKA kendi kendini sınırlama ve iyileşme özelliğine sahip olsa da, klinik tablosu orta ve ağır olan olgularda yatış ve gerekli tedavinin uygulanması gerekmektedir. Tedavide; sıvı ve elektrolit replasmanı, kan ürünleri ile yardımcı tedaviler kullanılır. Yardımcı tedavi esnasında olgunun hayati değerlerinin ve laboratuvar değerlerinin takibi önem arz eder. Ağır seyreden ve multiorgan yetmezliği olan olgularda sıvı ve elektrolit desteği, aferez ve yoğun bakım takibi gerekebilir. (Kırdar S, Ertuğrul MB 2009). KKKA hastalarının tedavisinde hiperimmünglobulin de kullanılmaktadır. Bu tedavi, iyileşme dönemindeki hastaların serumlarının hastalığın akut evresindeki hastalara verilmesi şeklinde uygulanmaktadır (Öngürü P, Bodur H,2012, Keshtkar-Jahromi M, Kuhn JH,2011). Bulgaristan'da 1970'li yıllarda KKKA virüsünün zayıflatılmasıyla elde edilen aşının (Anti-CHF Vaccine, Bulgaria), riskli bazı meslek grupları (çiftçiler, sağlık çalışanları, askerler...) ve riskli bölgelerde ikamet edenlere Profilaksi amaçlı uygulandığı bildirilmiştir (Christova I., Tasseva E,2008). Fakat bu uygulamaların etkinliği bilimsel olarak ispatlanamamıştır.KKKA tedavisinde antiviral (ribavirin) kullanımı günümüzde tartışmalı olsa da önerilmektedir. Ribavirinin invitro ve invivo çalışmalarda hücre kültürlerinde virüs çoğalmasını durdurduğu belirlenmiştir (Tignor GH, Hanham CA,1993). Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü ve Sağlık Bakanlığımız tarafından hem tedavide hem de proflekside önerilen tek antiviral ajan ribavirindir (Sağlık Bakanlığı 2005, WHO (2008). Ribavirin özellikle hastalığın ilk evrelerinde etkili olduğu, hemorajik evreden sonra etkili olmadığı bildirilmiştir (Ergönul O, 2007). Ribavirin, teratojenik yan etkileri nedeniyle zorunlu haller dışında

gebelerde kullanılmamalıdır. Ribavirinin oral/ parenteral kullanımı arasında etkinlik açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Ergönül O, 2016).

1. Korunma Ve Kontrol

Korunmada özellikle; virüsün yayılımını azaltmayı hedef edinen önlemler ve virüs ile teması en aza indirmeye yönelik tedbirleri ihtiva etmektedir. Hastalık yönünden riskli gruplar; endemik bölgede hayatını devam ettirenler ve bu bölgelerin ziyaretçileri, icra ettiği meslek bakımından riskli meslek sahipleri (çiftçiler, hayvancılık yapanlar, kasaplar, veteriner hekimler, sağlık personeli) ve hastayla temas eden yakınlarıdır (Sağlık Bakanlığı 2023).

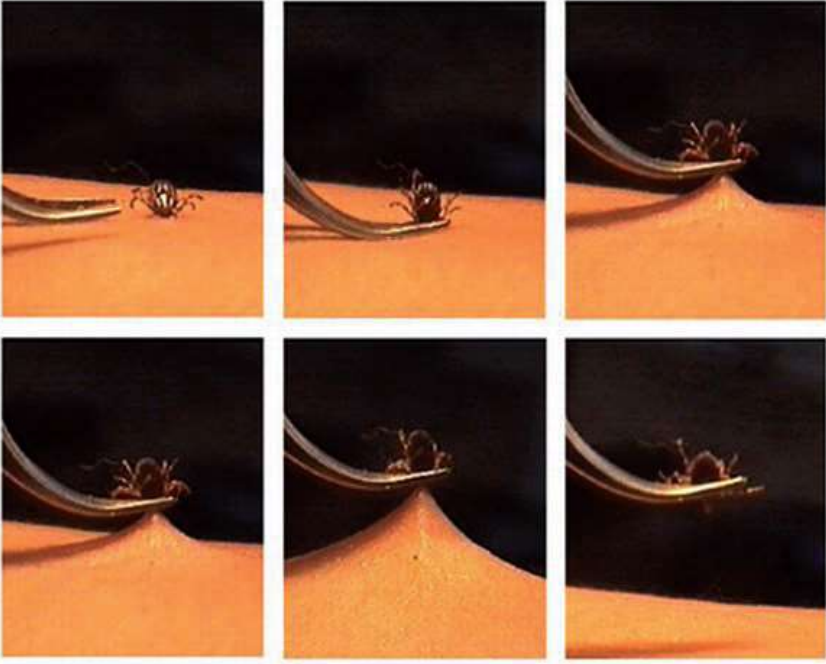
Endemik bölgede yaşayan ve mesleki olarak risk altında yaşayanların alması gereken tedbirler:

1.Kenelerin bulunduğu alanlardan uzak durulması gerekmektedir. Kenelerin yoğun olarak bulunduğu alanlarda zaruri olarak bulunma halinde, kişi bedenini aralıklarla kene açısından kontrol etmeli, bedene henüz yapışmamış keneler özenle uzaklaştırılmalı, bedene yapışan keneler ise hızlıca kenenin vücuda tutunduğu cilde en yakın yerden tutularak uygun malzeme vasıtasıyla çıkarılmalıdır. Kene, çıplak elle çıkarılmaya çalışılmamalıdır. Sağlık Bakanlığı kene ile mücadelede ilkbahar – yaz aylarında çalışmalarını Şekil 2 de görülmektedir (Sağlık Bakanlığı 2023).



Şekil 2. T.C Sağlık Bakanlığı KKKA afişi

Kenelerin ısırığı, salgıladıkları uyuşturucu bir sıvı sebebiyle ağrı, acıma yapmaz ve çoğunlukla bu ısırık hissedilmez. Kene, sindirim sisteminde bulunan gereksiz sıvıları, kanı emdikten hemen sonra cilde salar. Bağırsakta bulunan virüsü de bu sırada kişiye bulaştırmış olur. Bu nedenle kene çıkarılırken ezilmemeli ve üstüne fiziksel veya kimyasal ajan sürülmemelidir. Kenenin üzerine herhangi bir sıvı sürülmemelidir. Kenenin ezilmemesine özen gösterilmelidir. Kenenin usulüne uygun çıkarılması Şekil 3 de gösterilmiştir (Anderson JF, Magnarelli LA, 2008).



Şekil 3. Kenenin uygun bir şekilde çıkarılması

2. KKKA da kene ile mücadele çok önemlidir. Ülkemizde salgınlar sıklıkla İlkbahar- yaz aylarında görülür. Bu sebeple ilk olarak konakçıların bu zaman diliminde, kenelerle teması önlenmelidir. Esas amaç kene sayı düzeyini en aza indirmektir. Hayvanlara akarisitler ile ilaçlama yapılmasında fayda vardır.

3. herhangi bir sebeple riskli alanlarda bulunmuş olanlar riskli alan dönüşünde üzerlerinde kene olması ihtimalini göz önünde bulundurarak kendilerini kontrol etmeli ve kene varlığında keneler uygun şekilde vücuttan uzaklaştırılmalıdır.

4. Hayvan barınakları yapım aşamasında kenelere hayat şansı vermeyecek şekilde inşa edilmeli gerekirse badana yapılmalıdır. Bu barınaklara akarisitler ile uygun ilaçlamalara özen gösterilmelidir.

5. mesleki nedenlerden ötürü yüksek riskli bölgelerde kalma mecburiyetinde olanların lastik çizme ile dolaşmaları veya paçalarını çoraplarının içine sokmaları koruyucu önlem olarak uygulanabilir.

6. Hayvan eti, hayvana ait salgılar ve kan ile temas sırasında gerekli ekipmanlar kullanılmalıdır (eldiven, nem bariyerli önlük, gözlük, cerrahi maske vb.) (WHO,2009).

7. Kene-ara konak-kene sirkülasyonu sıklıkla fark edilemediğinden, evcil hayvanlarda enfeksiyon çoğunlukla bariz olmadığından, hayvanlarda ve kenelerde KKA enfeksiyonunu önlemek veya kontrol etmek güçtür. Vektör olan keneler sayıca çok ve oldukça yaygın olduklarından, bunların akarisitler ile kontrolü, doğal olarak yalnızca üst düzey üretim tesisleri için akılcı ve uygulanması mümkün bir önlemdir (WHO 2022). Kene taşıyan hayvanlara akarisitlerin uygulanması keneleri tümenden yok etmese de kene popülasyonunu azaltarak bulaş riskini azaltmaktadır.

Sonuç

KKA hastalığı için endemik olan ülkemizde özellikle ilkbahar ve yaz aylarında ateş, baş ağrısı, miyalji ve trombositopeniyle başvuran hastalarda ayırıcı tanıda KKA düşünülmesi ve akılda tutulması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Arch Virol.* 2017; 162(8): 2505-38.
- Anderson JF, Magnarelli LA. Biology of Ticks. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22; 195-215.
- Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B et al. Turkish CCHF Study Group. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005;54(Pt 4):385-9.
- Bausch DG, Ksiazek TG: Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the Americas, *Clin Lab Med* 2002;22(4):981-1020.
- Bodur H, Akinci E, Ascioğlu S, Onguru P, Uyar Y (2012) Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. *Emerg Infect Dis* 18: 640-642
- Bray M: Comparative pathogenesis of Crimean Congo hemorrhagic fever and Ebola hemorrhagic fever, "Ergonul O, Whitehouse CA (eds): *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*" kitabında s.221-31, Springer, Dordrecht (2007).
- Catherine A. Hogan CA, Broadhurst MJ, Wang H, Pinsky BA. (2022). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 64, 1266-1289.
- Christova I., Tasseva E., Gladnishka T. Investigations on Tick-borne Infections in Bulgaria., II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, 27-28.11.2008, *Ankara, Bildiri Kitabı*, s: 167-70.
- Çevik M. Kırım-Kongo Kanamalı ateşi: Klinik özellikleri. *Klimik Derg* 2004;17:59-61.
- Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: Predictors of fatality. *Int J Infect Dis* 2008;12:374-9.
- Duran A, Küçükbayrak A, Ocak T, Hakyemez NI, Taş T, Karadağ M, Mengeloğlu ZF (2013) Evaluation of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bolu, Turkey. *Afr Health Sci* 13(2): 233-242
- Elaldı N. Kırım-Kongo hemorajik ateşii epidemiyolojisi. *Klimik Derg* 2004;17:151-6.
- Engin A Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi: Etken ve Epidemiyoloji Türkiye Klinikleri. *J Inf Dis-Special Topics* 2014;7(2):9-13.
- Ergönül O. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever: Treatment and Use of Ribavirin. *Klimik Dergisi* 2016; 29(1): 2-9.
- Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B (2006) Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 193: 941-944

- Ergonul O: Treatment of Crimean Congo hemorrhagic fever, “Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective” kitabında s.245-60, Springer, Dordrecht (2007).
- Ergönül O, Celikbaş A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 284-7.
- Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(4): 203-204.
- Estrada-Pena A, Vatansever Z, Gargili A, Aktas M, Uzun R, Ergonul O, et al. Modeling the spatial distribution of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever outbreaks in Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis.*2007; 7 (4): 667-78.
- Geisbert TW, Jahrling PB (2004) Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med* 10: S110-121
- Halstead SB. (2020). Ebola and other viral hemorrhagic fevers. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 297,1766-1771.
- Karti SS, Odabasi Z, Kortan V et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004;10(8):1379-84.
- Kazan FG, Sümer H. (2019). Tokat il merkezinde Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ön tanısıyla hastanede yatan hastaların, KKKA hastalığı hakkında bilgi düzeyi. *Ankara Medical Journal*, 19 (2), 381-395.
- Keshtkar-Jahromi M, Kuhn JH, Christova I, Bradfute SB, Jahrling PB, Bavari S. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Current and future prospects of vaccines and therapies. *Antiviral Res.* 2011; 90: 85-92.
- Kırdar S, Ertuğrul MB (2009) Kırım-Kongo kanamalı ateşi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 10(2): 45-52
- Leblebicioglu H, Ozaras R, Irmak H, Sencan I (2016) Crimean-congo hemorrhagic fever in Turkey: current status and future challenges. *Antiviral Res* 126:21-34
- Mazzola LT, Kelly-Cirino C (2019) Diagnostic tests for Crimean-Congo haemorrhagic fever: a widespread tickborne disease. *BMJ Glob. Health* 4(Suppl 2): e001114
- Messina J P, Pigotta DM, Golding N et al, The global distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015;109:503-13.
- Öngürü P, Bodur H. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *J. Exp. Clin. Med.* 2012; 29: 175-181.
- Papa, A., Bino, S., Velo, E., Harxhi, A., Kota, M., & Antoniadis, A. (2006). Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Journal of clinical virology*, 36(4), 272-276.
- Sağlık Bakanlığı (2023) Kırım Kongo kanamalı ateşi (hekim dışı sağlık personeline yönelik). https://hsgmdstek.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoootik-vektorel-hastaliklar-db/zoootik-hastaliklar/1-KKKA/7-Sunumlar/KKKA_Sunum_Hekim_Disi_Saglik_Personeline_Yonelik_2023.pdf
f Erişim tarihi: 22.06.2023

- SBHSG Müdürlüğü. (2022). Zoonotik ve Vektörel Hastalıkları Dairesi Başkanlığı. Kırım-Kongo kanamalı ateşi retrieved from <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-kkka>
- Schnittler HJ, Feldmann H (2003) Viral hemorrhagic fever--a vascular disease?. *J Thromb Haemost* 89:967-72
- Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR et al. Congo Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid hospital. *Lancet* 1980; 2: 939-41.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kırım Kongo kanamalı ateşi. 1. Baskı: Ankara:T.C. Sağlık Bakanlığı, 2005.levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J. Clin. Virol.* 36, 272-276
- Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an invivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virüs (CCHF) *infection.Antiviral Res* 1993;22:309-25.
- Tonbak S, Aktas M, Altay K, Azkur AK, Kalkan A, Bolat Y, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: Genetic analysis and tick survey in Turkey. *J Clin Microbiol* 2006;44:4120-4.
- Watts DM, Ksiazek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H. Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Monath TP, ed. *The Arboviruses: epidemiology and ecology*, volume 2. Boca Raton, FL, USA: *CRC Pres.* 1988, p.177-260.
- Whitehouse CA. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antivir Res.* 2004; 64(3): 145-60.
- World Health Organization. Crimean-Congo haemorrhagic fever . <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/> 10 June 2008
- World Health Organization. Accessed date: 2009 February 07. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/print.html>
- WHO (2022) Crimean-Congo haemorrhagic fever. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/crimean-congo-haemorrhagic-fever> Erişim tarihi: 22.06.2023
- Yılmaz GR, Buzgan T, Torunoglu MA, Safran A, Irmak H, Com S, Uyar Y, Carhan A, Ozkaya E, Ertek M. A preliminary report on Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, March -June 2008. *Euro Surveill.* 2008 14; 13 (33).
- Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA, et al. The epidemiology of Crimean- Congo Hemorrhagic Fever in Turkey: 2002-2007. *Int J Infect Dis.* 2008; 13(3): 380-6.
- Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(3): 380-6.
- Zeller H: Laboratory diagnosis of Crimean Congo hemorrhagic fever, "Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A *Global Perspective*" kitabında s.233-43, Springer, Dordrecht (2007).

BÖLÜM 11

İNTESTİNAL SİSTEMİN EN BÜYÜK NEMATODU *ASCARIS LUMBRICOIDES*

Bilim Uzmanı Leyla GÜNDÜZ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12736888>

GİRİŞ

Bağırsak parazitleri, insanlarda sıkça görülen halk sağlığı sorunlarından biridir. Ayrıca geniş bir yayılım gösterip, aynı zamanda bu parazitlerin, gelişim konusunda geride olan ülkelerde çok fazla yayıldığı raporlanmıştır (Merdivenci, 1981, Özcel ve ark., 2007a Unat ve ark., 1995;). Farklı toplumların, farklı yaşam koşulları, iklimsel ve çevresel şartlar, hijyen, eğitim seviyesi, immünitesi ve beslenme şekilleri, yaş gibi etmenler bağırsak parazitlerinin yayılımına etki eden önemli etmenler arasında yer almaktadır. Hastalığın görüldüğü dönem semptomatik olmayıp, fakat dışkılarıyla bu parazitleri etrafa yaymaya neden olan insanların rolü büyüktür. İntestinal parazitlerde etkenin sayısı, çevre şartları, beslenme durumu, türü, bağışıklık durumu ve etkilenmiş olduğu bölgelere göre farklı patolojik düzensizlikler ve bozulmalar söz konusu olmaktadır. Bağırsak parazitleri bulaşlarında, bazı semptomlar sık bir şekilde hastalarda görülebilir bunlar; daha çok hazımsızlık, ateş, karın ağrısı, iştahsızlık, ishal, anal alanda kaşıntı, öksürük, dişlerde gıcırdatma belirtileri gibi kendisini gösterirken, bazende semptomsuz izlendiği durumlarla da karşılaşabilmektedir (Altıntaş, 1996; Saygı, 2009; Özcel ve ark., 2007'a).

1.2. Taksonomi

Şubesi: Nematelminthes

Sınıf: Nematoda

Alt sınıf: Secernentea

Aile: Ascarididae

Cins: *Ascaris*

Tür: *Ascaris lumbricoides*

1.3 *Ascaris Lumbricoides* Ve Parazitlik Durumu

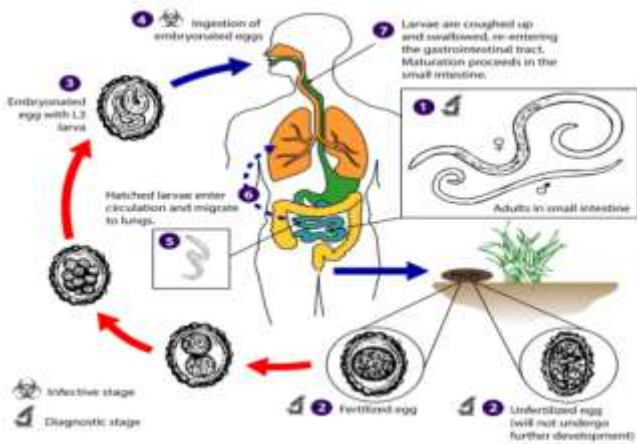
Morfolojik Yapısı Ve Evrimi: Helminth türlerinden insanlarda görülen en büyük parazit olan *Ascaris*, silindirik şeklinde bir yapıya sahip olup, her iki uc kısmına doğru gittikçe incelen vücuda sahip olup, vücut yapısı kütikül tabakasıyla örtülüdür. Kütikül yapısında enine ince ince çizgiler bulunmakta, ağız kısmında biri sırt bölgesinde olup, ikisi batın yüzey kısmında yer alan ve üstünde küçük dişleri taşıyan üç adet dudak yapısı bulunmaktadır. Üçgenimsi

bir yapıyı anımsatan ağız ,bu üç dudak yapısının orta kısmında yer alır. Bu helmint türünün erkek olanı 15 ila 30 cm uzunluğunda, 3 ila 5 mm çapında olup. arka uc kısmı batın yönünde çengel gibi kıvrımlı yapıda ve bu kıvrım bölgesinin uç tarafında iki adet spikül vardır. Dişilerinde ise 20 ila 40 cm uzunluğunda olup, 5 mm çapında olduğu, vulvası ise vücudunun hemen ön 1/3 kısmıyla, orta alanda 1/3 kısmın birleştiği yerde, karın kısmına açılan oval bir deliktir. Dişiler ortalama gün de 200 bin kadar yakın içerisinde embriyonu oluşmamış yumurta yumurtlarlar. Bu yumurtalar oval,kahverengi bazen de yuvarlak olabilir. Yumurtaları döllenme durumuna göre iki farklı şekilde görülür (Saygı, 1998; Markell ve ark., 1992).

Bu helmintin yumurta kabuğu, farklı tabakalardan oluşmaktadır (Unat ve ark., 1995; Saygı, 1998):

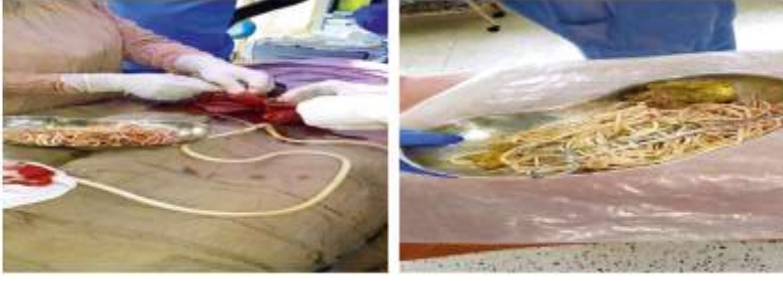
1. Proteinli tabaka: Girintili çıkıntılı bir yapıya sahiptir.
2. Lucida membranı: Şeffaf,kalın ve düzdür. Yumurtaya direnç sağlamaktadır.
3. Askarosid zar yapısı: En içten embriyoyu saran tabakadır.

Yetişkin *Ascarisler*, insanın ince bağırsağında hayatını sürdürür.Daha çok yerleşim gösterdikleri kısım jejunumla birlikte ileum bölgesinin orta hatlarına kadar da yerleşim gösterebilirler.Ayrıca bu helmint türünün dar kanal kesimlerine girebilme kabiliyetleri vardır ve bundan dolayı da safra yollarına girebilir, aynı zamanda özefagus,mide gibi yerlerde geçebildiği bildirilmiştir. Beslenmelerine baktığımız zaman sindirilme durumuna hazır olarak konağın besinlerinden faydalanarak direk bağırsağın lümeninden alınmasıyla gerçekleşir. Domuzlarda görülen askaritler ile ilgili yapılmış olan bazı çalışmalar neticesinde,bağırsağın lümen alanında antiproteolitik enzimi salgılayıp, konakta bulunan pepsin ve tripsin sindirim enzimlerinden korundukları gösterilmiştir (Özcel ve ark., 2007'a).Yetişkin *Ascarisler*,bağırsaklarda yaklaşık bir yıl kadar, bazen de 17 aya kadar canlı kalabildiği bildirilmiştir.Dişi bir parazitin yaşamı süresince 25-27 milyon yumurta yapabildiği, günde ise 200.000 kadar yumurtlama yapabileceği ve bu nedenle dışkıdaki yumurtaların sayımıyla, insanları enfektif eden bağırsaktaki parazit sayısı ile ilgili bilgi edinilebileceği bildirilmiştir (Özcel ve ark., 2007'a).



Şekil 1. *A. lumbricoides*'in yaşam döngüsü (Anonim 1, 2024)

Uygun koşullarda döllenmiş bir yumurta da bir tek embriyon hücresi (blastomer) yer almaktadır. Bu yumurtalarda embriyon gelişebilmesi için gerekli olan uygun sıcaklık 25°C olup düşük sıcaklıkta gelişimi yavaşlamaktadır. Gelişim sağlaması için şartların yeteri kadar uygun halde bulunması gerekir. Bunlar nem ve oksijen miktarıdır. Fazla nemli veya kuru bir yerde, embriyonun gelişiminin yavaşladığı bildirilmiştir. Larvalar, yumurta içerisinde S şeklinde kıvrımlar yaparak durur ve yumurtadan dış ortamda çıkmaz. Dışkıyla beraber dış ortama atılır ve daha sonra ortamda sıcaklık, nem, oksijenin varlığının uygunluğunda, yumurta içerisinde 2-3 hafta içerisinde ikinci dönem larvaları oluşur. Böylelikle bahsedilen yumurtaların varlığı insan için enfektif olmaktadır ve bu yumurtaların fekal veya oral yolla alındıktan sonra, yumurtalar mide asidinden hemen hemen hiç etkilenmeden duodenum kısmına kadar gelir. Bura da sindirim enzimlerinin etkisiyle yumurta kabuğunu inceltip eritir ve sonunda larvanın serbest kalmasında etkili olur. Larvaların ölçüleri 200 ila 300 µm uzunluğundadır. Larvaların bağırsağın çeperini hasar vererek geçip ve karaciğere kadar gelip, 3-4 gün gibi bir süre kaldıktan hemen sonra, vücuttaki kan dolaşım sistemi yardımı sayesinde kalbe ve bu bölgeden akciğere doğru ilerler. Akciğerde ise 5 ila 10 gün gibi bir süreçten sonra evrimini tamamlamış olur ve farinks, özefagus ve mideden geçerek ince bağırsağa doğru ilerler ve buraya yerleşir. Dışı parazitler bulaştıran 60 ila 90 gün gibi süreden sonra yumurtlamaya başlarlar Özcel ve ark., 2007'a, (Saygı, 1998; Markell ve ark., 1992).



Şekil 2: Eksploratuvar laparotomi sırasında *A.Lumbricoides* fiziksel görünümü
(Anonim,2)

Epidemiyolojisi:

Ülkemizde genel olarak çok fazla görülebilen bir parazit olan *Ascaris*, neredeyse dünya genelinde 1.25 milyara yakın kişinin *Ascaris* paraziti ile enfekte olduğu düşünülmektedir. *Ascariste* kaynak, bağırsaklarında yetişkin dişileri bulunduran insanlardan kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Ömürleri genellikle 10 ay gibi bir süreden az olup, içlerinde enfektif larva bulunduran yumurtanın oral yolla ve toprakla bir şekilde yutulmasından sonra bulaş gerçekleşmiş olur. Yumurtalar çok fazla direnç gösterdiklerinden, toprakta uygun şartlarda yıllarca enfektif olarak kalabilir. Bu yumurtaların gelişimi için uygun sıcaklık 15 °C'nin üzerinde ve belirli ölçüde mutlaka neme ihtiyaç vardır. Dışkıların kontrolsüz bir şekilde çevreye yayıldığı ya da gübre gibi kullanıldığı insan atıkları ve kontrolsüz lağım sularının geçtiği yerleşime uygun yörelerde veya yerleşimi devam eden bölgelerde bu enfeksiyona daha çok rastlanılması olasıdır. Bulaş daha çok çocuk kesiminde görülmektedir (Özcel ve ark., 2007'a).

İmmünitesi:

Askariste larvalara karşı bir direnç gelişirken, yetişkinlerde bu durum farklıdır yani bunlara karşı direnç gelişmeyebilir ya da çok düşüktür. Periton ya da başka organlara doğru ilerleyen larvaların etrafında granülomların oluşması hücresel bağışıklık durumuna sebep olmuştur. Bulaş gerçekleşmiş olan insanlarda IgE, IgM, IgG ve IgD düzeyinde artış olduğu bildirilmektedir (Mandell ve ark., 1995; Unat ve ark., 1995; Saygı, 1998; Özcel ve ark, 2007b; Markell ve ark., 1992). *Ascariyazın* immunoglobulin seviyesindeki artış ile, polarize Th2-tip immun yanıt görüldüğü bildirilmektedir. Bu parazitin enfeksiyonlarından oluşan sitokin cevabının belirlenmesi için yetişkin veya

larva dönemindeki *Ascaris* antijenlerine karşı oluşan hücresel immun yanıt enfekte olmayan kontrol gruplarıyla karşılaştırılmış, enfekte durumu gözlenenlerde bu antijenlere karşı oluşan lenfoproliferatif cevabın ve periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-4 ve IL-5 salınımının belirgin bir şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. IL-10 ve interferon gamma salınımında ise her iki grubun birbirlerine benzerlik gösterdiği saptanmıştır (Özcel ve ark., 2007'a; Özcel ve ark., 2007b).

Patojenitesi Ve Klinikteki Belirtiler:

Yumurtadan çıkan larvalar bağırsak duvarını delip geçerken burda nokta şeklinde kanamalar ve küçük lezyonlar meydana getirirler; bu şekilde aynı hasarları karaciğerde de yapabileme özelliğine sahiptirler. Akciğerde bulunan lezyonlar özellikle daha belirgindir. Aynı zamanda larvaların, damarları da delip solunum yollarına geçebildiğinden, kanama durumlarına ve başka reaksiyonların oluşmasına da neden olmaktadır. Akciğer de meydana gelen pnömoni tablosunda, kapiller damarların hasarıyla zaman zaman kanama durumu ve aynı zamanda alveol duvarında inflamasyon hali meydana gelebilmektedir. Alveoller içerisinde lökositlerin birikmesi, eozinofilden ve makrofajdan zenginleşmiş kan hücreleri, epitel ve fibrin hücreleri lobuler pnömoniyeye de neden olabilmektedir (Özcel ve ark., 2007'a, Unat ve ark., 1995). Özellikle jejunum kısmında çok fazla miktarda parazitin olmadığı durumda klinik bir belirti meydana gelmeyebilir. Bu durumda parazit sayısının çok fazla miktarda olması ya da konağın bu duruma çok fazla duyarlı olması halinde yetişkin parazitler alerjik ve toksik bir etki oluşturabilmektedir. Bunlar , bağırsak duvarında veya mukozasında kuvvetli ve dayanıklı dudaklarıyla tutunmakta ve bu bölgede zamanla yaralar, kanama odakları ve yangılar oluşturabilirler. Çiftleşmeleri sırasında olsun yada beraberinde sarılma durumları nedeniyle bağırsak lümen kısmında yumak oluşturabilmekte ve bağırsakta tıkanmalara ve aynı zamanda invaginasyonuna; dar kanallara girebilmelerinden dolayı da safrada ve pankreasta kanallara girerek tıkanmalara; mukoza bölgesinde ise kuvvetli tutunmalarından kaynaklı bağırsakta delinmelerine ve peritonit durumuna yol açabilmektedirler. Bağırsak duvarında ve mukozasında yaptığı hasarlarla, zaman içerisinde bağırsaklarda enfeksiyonlara, metabolizma artıklarıyla ve çıkartıkları artıklarla da alerjik ve toksik reaksiyonlara, sindirim sisteminde bozukluklara ve malnutrasyon durumuna neden olurlar. Özellikle ince bağırsaklarda çok miktarda bulduklarından dolayı ileo ve çekal

bölgesinde tıkanıklıklara da sebep oldukları ve yine enterokolit ve appendisit durumlarında da etkili oldukları bildirilmiştir (Özcel ve ark., 2007'a). Askariste genellikle belirtileri larva dönemlerinin ve yetişkin hallerinden kaynaklı belirtiler olmak üzere farklı iki ayrı bölümde ele alınır. Özellikle larvalar akciğer ve karaciğerden geçişi sırasında herhangi bir semptom göstermeyebilir. Ama bir defadan fazla miktarda yumurta alındığında, çok miktarda larva, aynı anda akciğerden geçeceğinden dolayı , Löffler pnömonisine neden olabilirler (Saygı, 1998). Klinik belirtilerin şiddet durumu, bağırsaktaki parazitin miktarına bağlı değişebilmektedir. Askariste özellikle göbeğin çevre kısmında yoğunlaşan karın ağrısı, iştahsızlık, iştah sapması, mide bölgesinde ağırlık,kusma, diyare,gece ağızdan salya akıntısı, burunda kaşıntı ve ürtikere benzer döküntü durumları görülebilir. Parazitin çok miktarda olması ise bağırsağı tıkayabilir ve kusma gibi semptomlarda olabilir. Dişi parazitler dar kanallara girmeye çok meraklıdırlar. Aynı zamanda, bağırsaktaki olası problemlerden de etkilebilip, mideden ilerleyip yemek borusu aracılığı ile dış kulak ,ağız, burun gibi açıklıklarından çıkma ihtimalleri de oldukça yüksektir.Yaptıkları bu gezinti sırasında, solunumu etkileyip buraya girerek ölüm haline bile sebep olabilirler.Aynı zamanda safra yollarındanda ilerleyerek safraya gidebilir ve safra yollarını tıkayıp kapatabilirler ,aynı zamanda appendix'e kadar gelip burda appendisite neden olabilir, cerrahi operasyon geçirmiş olan hastalarda da sütür yerlerinden çıkabilirler (Özcel ve ark., 2007a Mandell ve ark., 1995 ; Unat ve ark., 1995; Altıntaş, 2002).

Tanısı:

Bu parazititi teşhis etmek için, dışkıdaki yumurtanın veya da etkenin görülmesiyle konur.İntestinal sistemdeki parazitozlar, olgunlaşmamış dişilerden veya sadece erkeklerden oluşuyorsa yumurta görülmeme imkânı yüksektir. Böyle durumda ise hastalığın teşhisi durumunda ultrasonografik yöntemlerden faydalanmak mümkündür. Ascaris ile enfekte olmuş kişiler de akciğer belirtileri olan vakaların balgamında parazite ait kurtçuk hali de aranabilir .Askariyazın tanısında çöktürme yöntemlerinden olan modifiye Ritchie iyi bir sonuç vermektedir. Bu yöntem hem döllenenmiş, döllenenmemiş farketmeksizin yumurtaların rahatlıkla görülebilmesine olanak sağlamaktadır. Bir diğer yöntem olan yüzdürme uygulamsıda ağır gelen döllenenmemiş olan yumurtaların yüzdürülmesi pek olumlu olmadığından olumsuz sonuç alınabileceği unutulmamalı.Ayrıca ince bağırsakların radyolojik

incelenmelerine bakıldığında, parazitin yan yana uzanmış ya da yumak yumak şekilleri görülebilir (Özcel ve ark., 2007a).

Tedavi Ve Korunma Yöntemleri:

Semptomatik ve ağır olmayan enfeksiyonlarda genellikle albendazol veya mebendazol tercih edilmektedir. Bunlar yetişkin parazitlerin üstünde çok etkili bir yapıdadır hatta öldürücü etkiye sahip olup, çok geniş spektrumlu olmalarından bir başka intestinal parazitlere de etki gösterir. Ağızdan bir doz albendazol (400 mg) veya da mebendazol'un (500 mg) askariyazlılarda tedavi süresince %97 oranında etkisinin olduğu bildirilmiştir. Bu parazitin tedavi kısmında kullanılan başka bir ilaç ise piperazin tuzlarından oluşup, tedavide yetişkinlere uygun görülen doz günlük 75 mg/kg'dır. Bu tedavi uygulamasında, 4 gr'dan fazla verilmemelidir. Ayrıca tedavi kısmında ve pyrantel pamoat benzeri ve levamisole (L-tetramisole) gibi ilaçlardan da faydanılabilirdiği bildirilmiştir (Akısü ve Korkmaz, 2005; Mandell ve ark., 1995).

KAYNAKLAR

- Altıntaş K. Tıbbi parazitoloji. Ankara: MN Medikal Nobel; 2002
- Alver O, Özakin C, Yılmaz E, Akçağlar S, Töre O. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde farklı yıllarda bağırsak parazit dağılımlarının belirlenmesi. Türkiye Parazitol Derg. 2005; 29(3):193-9.
- Alver O, Oral B, Töre O. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 2005-2008 yılları arasında başvuran kişilerde saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitol Derg. 2011; 35:194-8.
- Akısü Ç, Korkmaz M. Tıbbi parazitolojide tedavi. İzmir-Bornova: META Basım; 2005.
- Anonim 1 2024 Erişim adresi: <https://docplayer.biz.tr/41958409-Giardiosis-giardia-intestinalis-giardia-duodenalis-giardia-lamblia.html> [Erişim tarihi: 19 Haziran 2024]
- Anonim 2 2024. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/figure/Physical-appearance-of-Ascaris-Lumbricoides-extracts-during-exploratory-laparotomy_fig1_348343553 [Erişim Tarihi 11 Temmuz 2024].
- Budak S, Budak A. Hayvanlarda isimlendirme kuralları ve parazitolojide kullanımı. Türkiye Parazitol Derg. 2002; 26:1-11.
- Feely DE Erlandsen SL, Chase DG. Structure of the trophozoite and cyst. Erlandsen SL, Meyer EA, editors. *Giardia* and giardiasis. Boston: Springer; 1984, pp. 3-31.
- Feely DE Gardner MD, Hardin EL. Excystation of *Giardia muris* induced by a phosphate-bicarbonate medium: localization of acid phosphatase. J Parasitol. 1991;77(3):441-8.
- Gülmez D, Sarıbaş Z, Akyön Y, Ergüven S. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı 2003-2012 yılları sonuçları: 10 yıllık değerlendirme. Türkiye Parazitol Derg. 2013; 37:97-101.
- Karadam SY. Dışkıda *Giardia intestinalis* tanısında üç yöntemin (mikroskopik inceleme, direkt floresan antikor testi, immunokromatografik yöntem) karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi [Doktora Tezi]. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2014.
- Merdivenci A. Medikal protozooloji. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları; 1981.
- Özcel MA, Altıntaş N. Parazit hastalıklarında tanı. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1997.
- Özcel MA. İmmün yetmezlikte önemi artan parazit hastalıkları. Bornova-İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1995.
- Özcel MA, Özbek Y, Ak M. Özcel'in tıbbi parazit hastalıkları. İzmir: Meta Basım; 2007'a.
- Özcel MA, Üner A. Giardiosis. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1997.

- Roxström-Lindquist K, Palm D, Reiner D, Ringqvist E, Svard SG. *Giardia* immunity—an update. Trends Parasitol. 2006;22(1):26-31.
- Saygı G. Temel tıbbi parazitoloji. İzmir: Dizgi Baskı Es-Form Ltd.; 2009.
- Satoskar AR, Simon G, Hotez PJ, Tsuji M. Medical parasitology. USA: Landes Bioscience; 2009.
- Kuman HA, Altıntaş N. Protozoon hastalıkları. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1996.
- Markell EK, Vogt M, John DT. Medical parasitology. 7th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company;1992.
- Yaşarol Ş. Medikal Parazitoloji. İzmir: Ege Üniv. Matbaası; 1984.



ISBN: 978-625-367-771-8