

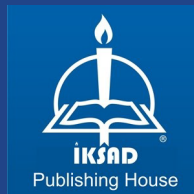


# TEMEL BİLİMLERDEN KLİNİĞE GÜNCEL ÇALIŞMALAR

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Sıddık KESKİN

Doç. Dr. Özlem ERGÜL ERKEÇ



# TEMEL BİLİMLERDEN KLİNİĞE GÜNCEL ÇALIŞMALAR

## EDİTÖRLER

Prof. Dr. Sıddık KESKİN

Doç. Dr. Özlem ERGÜL ERKEÇ

## YAZARLAR

Prof. Dr. Ahmet BAYRAK

Prof. Dr. Sıddık KESKİN

Prof. Dr. Tülin BAYRAK

Doç. Dr. Mehmet ÜYÜKLÜ

Doç. Dr. Okan ARIHAN

Doç. Dr. Özlem ERGÜL ERKEÇ

Doç. Dr. Seda KARAÖZ ARIHAN

Dr. Öğr. Üyesi Elif DOĞAN

Dr. Öğr. Üyesi Evren ŞAVLI

Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt KELEŞ

Uzm. Dr. Emine İNCE

Dr. Sedat KÖSTEKÇİ

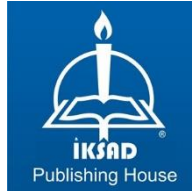
Öğr. Gör. Emine AYDIN BAYAT

Arş. Gör. Seda KESKİN

Dyt. Esra KARACA

Fzt. Sezai ORUK

Sefer DEMİR



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: 978-625-378-077-7**

Cover Design: İbrahim KAYA

December / 2024

Ankara / Türkiye

Size = 16x24 cm

## **İÇİNDEKİLER**

**ÖNSÖZ**.....1

### **BÖLÜM I**

#### **SERYUM VE BİYOLOJİK ÖNEMİ**

Doç. Dr. Mehmet ÜYÜKLÜ.....3

### **BÖLÜM II**

#### **LEPTİNİN METABOLİK VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ**

Öğr. Gör. Emine AYDIN BAYAT.....19

### **BÖLÜM III**

#### **TİP 2 DİABETES MELLİTUS: PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR VE YENİ NESİL İLAÇLAR**

Doç. Dr. Özlem ERGÜL ERKEÇ.....39

### **BÖLÜM IV**

#### **HAMİLELİKTE HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİ**

Öğr. Gör. Emine AYDIN BAYAT.....59

### **BÖLÜM V**

#### **PSÖRİAZİS VE CİLT KANSERİ EKSENİNDE KRONİK İNFLAMASYONUN POTANSİYEL ETKİLERİ**

Sefer DEMİR

Dr. Sedat KÖSTEKÇİ

Arş. Gör. Seda KESKİN.....73

### **BÖLÜM VI**

#### **FERROPİTOZİS VE BEYİN**

Dr. Öğr. Üyesi Elif DOĞAN.....97

### **BÖLÜM VII**

#### **ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI**

Uzm. Dr. Emine İNCE.....109

### **BÖLÜM VIII**

#### **KARDİYOVASKÜLER HASTALIĞIN PATOGENEZİNDE ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ**

Prof. Dr. Tülin BAYRAK,

Dyt. Esra KARACA

Prof. Dr. Ahmet BAYRAK.....135

## **BÖLÜM IX**

### **ÜROGENİTAL ANOMALİLER**

Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt KELEŞ.....149

## **BÖLÜM X**

### **SÜNNET: TARİHÇE, TIBBİ VE PSİKOSOSYAL ETKİLER**

Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt KELEŞ.....175

## **BÖLÜM XI**

### **HAFIZA VE ÖĞRENME SÜREÇLERİNDE ASTROSİTLERİN ROLÜ**

Fzt. Sezai ORUK.....199

## **BÖLÜM XII**

### **REÇETELEME KASKADI**

Dr. Öğr. Üyesi Evren ŞAVLI.....215

## **BÖLÜM XIII**

### **GEÇMİŞTEN GELECEĞE YAŞLANAN DÜNYADA SAĞLIKLI ÖMÜR UZUNLUĞU**

Doç. Dr. Seda KARAÖZ ARIHAN

Doç. Dr. Okan ARIHAN.....243

## **BÖLÜM XIV**

### **KLİNİK ARAŞTIRMALARDA P DEĞERİ YETERLİ Mİ, ETKİ BÜYÜKLÜĞÜ GEREKLİ Mİ?**

Prof. Dr. Sıddık KESKİN.....277

## Önsöz

Sağlık bilimleri, bireyin sağlığını korumak, sağlıklı yaşamı sürdürmek ve yaşam standardını yükseltmek üzere gerekli işlemler bütünü olarak ifade edilebilir. Sağlıkla ilgili yanlış tanı ve tedaviler, bütün toplumlarda önemli bir sorun oluşturmaktadır. Yanlış tanı ve tedavi, başta hastalar olmak üzere, hasta yakınlarını ve doktorları olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle, doğru tanı ve tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesi ve uygulanması ile bu sorun büyük ölçüde azaltılabilir.

Günümüzde, hızla yaygınlaşan Kanıta Dayalı Tıp (KDT) uygulamaları, doğru tanı ve tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesinde hekime önemli katkılar sunmaktadır. Bunun için de kanıt değeri yüksek araştırma ve derlemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Sağlık bilimlerinde ve diğer alanlarda, doğru planlanmış ve sonuçları doğru raporlanmış araştırma ve derlemeler; doğru tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanması ile birlikte hastalıkların olabildiğince azaltılması bakımından oldukça önemlidir. Doğru tedavi yönteminin uygulanabilmesi için doğru tanı konulması gerekmektedir. Bu nedenle, klinisyenler için doğru tanı ve tedaviye önemli katkı sunabilecek, iyi tasarlanmış, doğru ve güvenilir sonuçlar veren araştırma ve derlemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çerçevede, hazırlanan bu kitabın amacı; kolay erişim ve değerlendirme imkânı sağlamak üzere, Sağlık bilimlerindeki bir kısım araştırma ve derlemeleri bir araya getirerek okuyuculara sunmaktır. Bu bağlamda kitabımız, Temel Bilimler ağırlıklı olmak üzere, toplam 14 bölümden oluşmaktadır.

Bu kitabın hazırlanmasında, olası hataları en aza indirmek üzere, zaman ve imkânlar ölçüsünde, olabildiğince dikkatli çalıştık. Ancak yine de oluşabilecek hatalar için okuyucularımızın affına sığınıyoruz. Bu kitabın okuyuculara ve yeni çalışmalar yapmak isteyen araştırmacılara yararlı olması dileğiyle, kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm ekip arkadaşlarımıza teşekkür ederiz.

Editörler

Prof. Dr. Sıddık KESKİN

Doç. Dr. Özlem ERGÜL ERKEÇ



## **BÖLÜM I**

### **SERYUM VE BİYOLOJİK ÖNEMİ**

Doç. Dr. Mehmet ÜYÜKLÜ<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568846>

---

<sup>1</sup>Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye, mmuyuklu@gmail.com. 0000-0002-7100-9817





## GİRİŞ

Lanthanitler “rare earth” yani nadir toprak elementleri olarak tanımlanırlar ve geniş bir kullanım alanı vardır. Lanthanitlerin bir üyesi olan Seryumun (Ce) insan fizyolojisindeki rolü ve önemi kesin olarak bilinmese de, ortalama 70-80 kg ağırlığındaki bir bireyde 40 mg’a yakın Seryum bulunabilmektedir. Çözülebilir  $Ce^{3+}$  tuzları yani seryum nitrat, seryum asetat ve seryum klorür sağlık ve tıp alanlarında birçok uygulamada kullanılmakta ve özellikle fizyolojik mekanizmalarda kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) analogları olarak görev yapabilmektedir. Ekstrakorporeal (vücut dışı dolaşım) sistemlerde normal dolaşım sisteminden farklı olarak fizyolojik olmayan kan akımı ortamında, kırmızı kan hücrelerinin (eritrosit) sitoplazmasında artan kalsiyum iyonları, eritrositlerin şekil değiştirebilme (deformabilite) yeteneklerinin azalmasına neden olur. Eritrositlerin Seryum klorür ile inkübasyonu eritrositlere mekanik olarak herhangi bir zarar vermemekte ve buna bağlı deformabilitesinde bir bozulmaya neden olmamaktadır. Ancak eritrositlerin kısa süreli, hemolize neden olmayan (subhemolitik) mekanik strese maruz kalmasıyla deformabilitenin daha da bozulmasına neden olmuştur. Seryum klorür normalde eritrosit mekaniğine doza bağlı olarak hasar vermemekte ancak, şartların değiştiği (subhemolitik travma) durumlarda hemoreolojik davranışlarının etkilendiği dikkate alınmalıdır.

## Lantanitler

Bir zamanlar yerkabuğunda çok az miktarda buldukları düşünüldüğünden “nadir toprak” elementleri olarak da tanımlanan Lanthanitlerin atom numaraları 57 (Lanthanum) ile 71 (Lutetium) arasındadır ve kendilerine ait çok özgün yapılar sahiptir [(manyetik-optik-kimyasal) Tablo 1]. Ancak bugün lantanitlerin nispeten bol olduğunu bilinmektedir. İlk keşfedilen lantanit 1803 yılında mineral formda bulunan Seryumdur. Her ne kadar küçük miktarlarda kullanılsalar da (dünya çapında yılda yaklaşık 120.000 ton eşdeğer nadir toprak oksit), petrol parçalama katalizörlerindeki aktif çekirdekler, aydınlatma cihazları, motorizasyonda kullanılan mıknatıslar

(elektrikli arabalar, rüzgâr türbinleri, sabit disk sürücülere) veya ses uygulamaları, lazerler ve telekomünikasyon, biyomedikal analizler, görüntüleme ve tarım gibi modern yaşamın neredeyse tüm yönleri için gerekli hale geldiler. Bunun dışında Lanthanitlerin kırmızı kan hücresinde iyon geçişini, hücre zarının kimyasal ve fiziksel özelliklerini (Sneddon 1987; Cheng ve ark., 1999a; Cheng ve ark., 1999b; Cheng ve ark., 1999c), kanal oluşumunu, hücre içi proteinlerin düzenlenmesini (Sun ve ark., 1995; Herscher and Rega 1996; Cheng ve ark., 1999a; Cheng ve ark., 1999b) ve eritrosit mekanizmasını etkileyebileceği söylenmektedir (Alexy ve ark., 2011).

Lanthanit'lerin fiziksel, kimyasal ve elektronik yapıları birbirlerine çok benzemektedir (Tablo 1). Nadir toprak elementleri insan vücudunda özellikle solunum sistemi, dalak, böbrek bezleri, deri, sindirim sistemi, kan ve lenf dolaşımında birikmektedir.

**Tablo 1.** Lanthanitlerin Bazı Fiziksel Özellikleri

İsim	Sembol	Atom Numarası	Yarıçap $Ln^{3+}$ (Å)	Elektronik Yapı		Yoğunluk (g/cm <sup>3</sup> )	Renk $Ln^{3+}$
				Atom	$M^{3+}$		
Lanthanum	La	57	1.17	$4f^0 5d^1 6s^2$	[Xe]	6.174	Renksiz
Seryum	Ce	58	1.15	$4f^1 5d^1 6s^2$	$4f^1$	6.66	Renksiz
Prosedimyum	Pr	59	1.13	$4f^2 6s^2$	$4f^2$	6.782	Yeşil
Neodimyum	Nd	60	1.12	$4f^3 6s^2$	$4f^3$	7.004	Lila
Prometyum	Pm	61	1.11	$4f^4 6s^2$	$4f^4$	---	Pembe, Sarı
Samaryum	Sm	62	1.10	$4f^5 6s^2$	$4f^5$	7.536	Sarı
Europiyum	Eu	63	1.09	$4f^6 6s^2$	$4f^6$	5.259	Açık Pembe
Gadolinyum	Gd	64	1.08	$4f^7 5d^1 6s^2$	$4f^7$	7.895	Renksiz
Terbiyum	Tb	65	1.06	$4f^8 6s^2$	$4f^8$	8.272	Açık Pembe
Disprozyum	Dy	66	1.05	$4f^9 6s^2$	$4f^9$	8.536	Sarı
Holmiyum	Ho	67	1.04	$4f^{10} 6s^2$	$4f^{10}$	8.803	Pembe, Sarı
Erbiyum	Er	68	1.03	$4f^{11} 6s^2$	$4f^{11}$	9.051	Lila
Tulyum	Tm	69	1.02	$4f^{12} 6s^2$	$4f^{12}$	9.332	Yeşil
İterbiyum	Yb	70	1.01	$4f^{13} 6s^2$	$4f^{13}$	6.977	Renksiz
Lutesyum	Lu	71	1.00	$4f^{14} 5d^1 6s^2$	$4f^{14}$	9.843	Renksiz

Benzersiz manyetik ve spektroskopik özelliklerine ek olarak lantanitler aynı zamanda kalsiyumun etkili taklitçileridir ve kalsiyum bağlayıcı proteinlerin işlevini uyarabilir veya inhibe edebilir (Martin ve Richardson 1979, Dosremedios 1981). Lenfositlerdeki kromozomlara ve karaciğere hasar verebilir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, Seryumun hemoglobin oksijen kapasitesini zayıflatabileceği söylenmektedir. Sıçanların yüksek doz Lanthanum (20 mg/kg) içeren beslenme sonrası büyümelerinin olumsuz yönde etkilendiğini, trombosit, retikülosit ve beyaz kan hücrelerinin seviyelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Hemodiyaliz ve sürekli periton diyalizi yapılan hastalarda, serum fosfat düzeylerinin düşürülmesinde lanthanum karbonatın doza bağlı bir etkinliğinin bulunduğu bilinmektedir.

### **Seryum**

Seryum (Ce), periyodik tablonun lantanit serisine ait olan nadir bir toprak elementidir (atom numarası 58). Seryum, esas olarak kalsiyuma benzerliği nedeniyle çeşitli biyolojik etkiler gösteren lantanit serisinin veya nadir toprak elementlerinin bir üyesidir. Lantanit serisinin daha hafif üyeleri için özellikle karakteristik olan bu benzerlik, bu elementlerin biyomoleküllerdeki kalsiyumun işlevsel olarak yerini almasına gerek kalmadan, kendileri kalsiyum yerine geçer (Martin and Richardson 1979, Dosremedios 1981). Kalsiyuma bağlı fizyolojik süreçler (kan pıhtılaşmasında ve nöronal-kas fonksiyonlarında) üzerindeki engelleyici etkiler iyi bilinmesine rağmen, bunların seryumun farmakolojik özellikleriyle ilgisi net değildir. Tarihsel olarak seryum oksalat, özellikle hamilelik kusmalarında ve kinetosisde antiemetik olarak kullanılmış olmasına rağmen etki mekanizması açıklığa kavuşturulmamıştır. Şu anda seryum nitrat, yaranın erken eksizyonuna uygun olmayan geniş yanıkların topikal tedavisi için gümüş sülfadiazin kremine yardımcı olarak kullanılmaktadır. Doğrudan antiseptik etkilerinin yanı sıra seryum, yanık toksinlerini sabitleyerek yanık sonrası sepsisi ve sistemik inflamatuvar yanıtı önlemeye yardımcı olur (Ji ve ark., 2000; Jakupc ve ark., 2005).

### **Eritrositlerin Mekanik Özellikleri**

Sağlıklı, çekirdeği olmayan kırmızı kan hücreleri, dolaşımdaki en uzun ömre sahiptir (100-120 gün), yaklaşık  $5,1 \pm 1,0$  milyon/mm<sup>3</sup> kan veya kan hacminin yaklaşık %40 ila %45'i kadar intravasküler sistemde bulunur. Dikkate değer şekil değiştirebilme yetenekleri nedeniyle, ~8 µm boyutundaki eritrositler, çapı 3 µm kadar küçük olan kılcal kan damarlarına kolaylıkla girip geçebilirler. İşte bu normal kan akımı sırasında akım koşullarında uygulanan kuvvetlere cevap olarak şekil değiştirirler. Eritrositlerin bu reolojik davranışı "Eritrosit Deformabilitesi" olarak tanımlanabilir (Mohandas ve ark., 1980; Mohandas ve ark., 1983; Mohandas 1992; Nash ve Gratzer 1993). Eritrositlerin şekil değiştirebilme yeteneği, bu hücrelerin, mikrosirkülasyondaki en küçük kılcal damarlar da dahil olmak üzere, tüm vasküler sistem boyunca geçişi, gazların yeterli şekilde taşınması, yeterli besin sağlanması ve atık ürünlerin etkili bir şekilde uzaklaştırılması için kritik öneme sahiptir. Doğal olarak yaşlanan eritrositler, daha az şekil değiştirebilir bir hale geldikçe dalak tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır (Mohandas ve ark., 1980; Mohandas ve ark., 1983; Mohandas 1992; Mohandas ve Chasis 1993). Kırmızı kan hücrelerinin şekil değiştirebilme özellikleri membran yüzey alanının hücre hacmine oranı, hücre morfolojisi, sitoplazmik viskozite ve membran reolojik özelliklerinden etkilenir (Smith ve Hochmuth 1982; Evans 1989; Numata ve ark., 2007).

Eritrosit deformabilitesindeki bir azalma [Örneğin; ozmolarite değişikliği (Mohandas ve Shohet 1981), membran bozuklukları, ekinosit, polimerize hemoglobin (Mohandas 1992; Clark ve ark., 1993; Iolascon ve ark., 1998), tip II diyabet (McMillan ve ark., 1983; Kunt ve ark., 1999), iskemi-reperfüzyon hasarı, sepsis (Kayar ve ark., 2001)] eritrositlerin en küçük kılcal damarlardan geçişinin engellenmesine, işleyen kılcal damarların yoğunluğunun azalmasına ve eritrosit ömrünün kısalmasına neden olur.

### **Mekanik Stres**

Kırmızı kan hücreleri, “günlük yaşamları” sırasında dolaşım sisteminin çeşitli seviyelerinde mekanik strese maruz kalır. Bu etkiye şekillerini değiştirerek tepki verirler, ancak fizyolojik koşullar altında bu kuvvetlerden "açıkça" zarar görmezler. Ancak yapay organ veya cihazlar (stentler, yapay kalp kapakçıkları, ventriküler destek cihazları, ekstrakorporeal dolaşım, hemodiyaliz makineleri) aracılığıyla dolaşım gibi fizyolojik olmayan koşullara maruz kaldıklarında, mekanik özelliklerin bozulması, hemoglobinin hücre dışına çıkması yani hemoliz meydana gelir (Dao ve ark., 1994; Kuypers 1998; Baskurt ve ark., 2004; Sakota ve ark., 2008). Yapay dolaşım ortamında mekanik hasara neden olan en önemli faktör yüksek düzeyde kayma gerilimidir (Shear Stress, SS), ancak diğer faktörler de (türbülans, kavitasyon, yabancı yüzeylerle temas/çarpışma ve kan hücreleri arasındaki çarpışmalar) hücrenin zarar görmesine neden olabilir. Hücrenin hasar görmesine neden olan mekanizmalar/travmalar temel olarak subhemolitik (hemolize neden olmaz) ve hemolitik (hemoliz meydana gelir) olacak şekilde ikiye ayrılır. İkisinin arasındaki en önemli fark hasarın derecesidir. Subhemolitik travma, hücre membranından konsantrasyona bağlı olarak çift yönlü ( $K^+$  çıkışı /  $Ca^{++}$  ve  $Na^+$  girişi) bir şekilde iyon geçişini uyarmaktadır (Dao ve ark., 1994) ve bunlardan özellikle  $Ca^{++}$  hücre içerisinde bir takım regülatör proteinleri aktive eder.

Mekanik stresin eritrositlerin şekil değiştirebilme özellikleri üzerindeki etkileri *in vitro* gerçekleştirilen bir dizi temel hemoreolojik çalışmanın sonuçları, kanla temas eden yapay organlarla yapılan klinik öncesi ve klinik testlerdeki gözlemleri desteklemektedir. İnsan dolaşım sistemindeki mekanik kuvvetler ortalama olarak 1-10 Pascal (Pa) (Greve ve ark., 2006) arasında, ekstrakorporeal sisteme ait yapay sistemlerde ise 200-300 Pa ve/veya daha fazladır (Nevaril ve ark., 1968; Deutsch ve ark., 2006). Subhemolitik mekanik travmaya maruz bırakılan hücrelerde şekil değiştirebilme özelliğinde azalma (Kameneva ve ark., 1995; Baskurt ve ark., 2004), hücre zarının yapısında

değişiklikler ve iyon taşınmasında değişiklikler olur ancak hemoliz meydana gelmez (Dao ve ark., 1994; Baskurt ve ark., 2004). Bu hasarlar eritrositlerin normal yaşam süresinin azalmasına (Brinsfield ve ark., 1962), retikülo entoteliyal sistem makrofajları tarafından fagosite edilmesinde artışa (Sandza ve ark., 1974), şekil değişikliklerine (Orear ve ark., 1984) ve reolojik özelliklerinin değişmesine neden olabilir (Baskurt ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada 5 dakika boyunca 290 Pa mekanik stres uygulanan hücrelerde deformabilitenin azaldığı, 300 Pa üzerinde ise hücrelerin parçalandığı (hemoliz) gösterilmiştir (Alexy ve ark., 2011; Baskurt 2012).

### **Mekanik Stres ve Seryum**

Seryumun hücre fizyolojisindeki fonksiyonları ve görevleri yeteri kadar açıklığa kavuşturulamamış olmasına rağmen, çözünebilen  $Ce^{3+}$  tuzlarının bakteri yok edici, anti-tümör, immünomodülatör, bakteriyostatik ve antiemetik özellikleri bulunmaktadır (Ji ve ark., 2000; Jakupc ve ark., 2005). Eritrositlerin Seryum klorür ile inkübasyonu eritrositlere mekanik olarak herhangi bir zarar vermemekte ve buna bağlı deformabilitesinde bir bozulmaya neden olmamaktadır. Ancak Seryum ile kısa süreli muamele edilen eritrositlerin, hemolize neden olmayan (subhemolitik) mekanik strese maruz kalmasıyla deformabilitesinde daha da bozulmaya neden olmuştur. Seryum klorür normalde eritrosit mekaniğine doza bağlı olarak hasar vermemekte ancak şartların değiştiği (subhemolitik travma) durumlarda mekanik değişiklikler ortaya çıkmaktadır.

Yapılan deneysel çalışmalarda subhemolitik mekanik stresin eritrosit deformabilitesinde azalmaya sebep olduğu, Lanthanitlerden Lanthanum'um (La) eritrositleri hasara karşı koruyabileceği, Seryumun ise eritrositleri mekanik hasara karşı koruyamadığı bildirilmiştir (Alexy ve ark., 2011). Tris-NaCl tamponunda hazırlanan 50  $\mu M$  Seryum konsantrasyonunda on dakika oda ısısında inkübe edilen kan örneklerinden, mekanik stres uygulamasından önce ve sonra yapılan ölçümlerde Seryumun hücre hasarını arttırdığı gözlemlenmiştir.

Oluşan bu hasar, hücre membranından basit iyon transportundaki değişiklikler olabileceği gibi, hücrenin parçalanmasına kadar (hemoliz) değişebilir. Genel olarak, üç yüz paskaldan yüksek kayma gerilimi hücrenin parçalanmasına neden olurken (Bernhard ve ark., 1978), daha düşük kayma gerilimleri ise kırmızı kan hücrelerinin membranlarında yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilir (Giersiepen ve ark., 1990). Kayma geriliminin, insan kırmızı kan hücrelerinde gerime duyarlı katyon kanallarının açılmasını sağlayarak hücrenin içine  $Ca^{++}$  girişine neden olduğu (Romero ve Romero, 1999) ve artan hücre içi kalsiyumunda eritrosit deformabilitesinde bozulmalara neden olduğu söylenmektedir. Lanthanit'lerin fiziksel, kimyasal ve elektronik yapıları birbirlerine çok benzemekte ve bu elementlerin fizyolojik mekanizmalarda kalsiyum analogu gibi görev yapmaktadırlar (Martin ve Richardson 1979; Dosremedios 1981). Seryumun da subhemolitik travma sonrasında, hücrenin membranından geçerek hücre içinde kalsiyum gibi davranarak eritrositlerin şekil değiştirebilme yeteneklerini azalttığına inanılmaktadır.

## SONUÇ

Eritrositlerin mikrosirkülasyondaki en küçük kılcal damarlardan geçebilmesi ve gazların yeterli şekilde taşınmasını sağlayabilmesi için şekil değiştirebilme özellikleri son derece önemlidir. Mekanik dolaşıma yardımcı cihazlar ve kanla temas eden diğer yapay cihazlarla ilgili uzun süreli çalışmalar, hemolize neden olmayan hasarın etkilerini de göstermiştir. Hemolize ek olarak, bu cihazların içindeki yüksek kayma kuvvetleri, proteinlerin denatüre olmasına, trombositlerin ve lökositlerin aktivasyonuna, inflamatuvar mediatörlerin konsantrasyonlarının artmasına, kompleman aktivasyonuna ve eritrosit deformabilitesinde azalma dahil olmak üzere kan hücrelerinin mekanik özelliklerinde olumsuz değişikliklere neden olabilir. Lanthanit elementleri (Ln: La-Lu; 57–71), nadir toprak element serisine (Sc, Y ve Ln) aittir. Kendine özgü elektronik yapılarının bir sonucu olan eşsiz



kimyasal, optik ve manyetik özellikler sunarlar. Seryum, esas olarak kalsiyuma benzerliği nedeniyle çeşitli biyolojik etkiler gösteren lantanit serisinin veya nadir toprak elementlerinin bir üyesidir. Lantanit serisinin daha hafif üyeleri için özellikle karakteristik olan bu benzerlik, bu elementlerin biyomoleküllerdeki kalsiyumun işlevsel olarak yerini almasına gerek kalmadan, kendileri kalsiyum yerine geçmelerine imkan verir. Unutulmaya yüz tutmuş olan seryum bileşiklerinin antineoplastik potansiyeli şu anda deneysel ortamlarda yeniden araştırılmaktadır. Ancak biyolojik mekanizmasının ve özellikle de eritrositlerin mekanik özelliklerine, hücre içi ve dışı olası mekanizmalarına ve hemoglobine etkilerinin açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Alexy T, Baskurt OK, Nemeth N, Uyuklu M, Wenby RB, Meiselman HJ. 2011. Effect of lanthanides on red blood cell deformability and response to mechanical stress: role of lanthanide ionic radius. *Biorheology* 48: 173-183.
- Baskurt OK. 2012. Red blood cell mechanical stability. *Engineering* 5: 8-10.
- Baskurt OK, Meiselman HJ. 2004. Analyzing shear stress-elongation index curves: comparison of two approaches to simplify data presentation. *Clin Hemorheol Microcirc* 31: 23-30.
- Baskurt OK, Uyuklu M, Meiselman HJ. 2004. Protection of erythrocytes from sub-hemolytic mechanical damage by nitric oxide mediated inhibition of potassium leakage. *Biorheology* 41: 79-89.
- Bernhard W.F., LaFarge C.G., Liss R.H., Szycher M., Berger R.L., Poirier V. 1978. An appraisal of blood trauma and blood-prosthetic interface during left ventricular bypass in the calf and humans. *Ann Thorac Surg*. 26:427-37.
- Brinsfield DE, Hopf MA, Geering RB, Galletti PM. 1962. Hematological changes in long-term perfusion. *J Appl Physiol* 17: 531-534.
- Cheng Y, Huo Q, Lu J, Li R, Wang K. 1999a. The transport kinetics of lanthanide species in a single erythrocyte probed by confocal laser scanning microscopy. *J Biol Inorg Chem* 4: 447-456.
- Cheng Y, Liu M, Li R, Wang C, Bai C, Wang K. 1999b. Gadolinium induces domain and pore formation of human erythrocyte membrane: an atomic force microscopic study. *Biochim Biophys Acta* 1421: 249-260.
- Cheng Y, Yao H, Lin H, Lu J, Li R, Wang K. 1999c. The events relating to lanthanide ions enhanced permeability of human erythrocyte membrane: binding, conformational change, phase transition, perforation and ion transport. *Chem Biol Interact* 121: 267-289.

- Clark MR, Shohet SB, Gottfried EL. 1993. Hereditary hemolytic disease with increased red blood cell phosphatidylcholine and dehydration: one, two, or many disorders? *Am J Hematol* 42: 25-30.
- Dao KM, O'Rear EA, Johnson AE, Peitersen SE. 1994. Sensitivity of the erythrocyte membrane bilayer to subhemolytic mechanical trauma as detected by fluorescence anisotropy. *Biorheology* 31: 69-76.
- Deutsch S, Tarbell JM, Manning KB, Rosenberg G, Fontaine AA. 2006. Experimental fluid mechanics of pulsatile artificial blood pumps. *Annual Review of Fluid Mechanics* 38: 65-86.
- Dosremedios CG. 1981. Lanthanide Ion Probes of Calcium-Binding Sites on Cellular Membranes. *Cell Calcium* 2: 29-51.
- Evans EA. 1989. Structure and deformation properties of red blood cells: concepts and quantitative methods. *Methods Enzymol* 173: 3-35.
- Giersiepen M., Wurzinger L.J., Opitz R., Reul H. 1990. Estimation of shear stress-related blood damage in heart valve prostheses--in vitro comparison of 25 aortic valves. *Int J Artif Organs*.13.300-6.
- Greve JM, Les AS, Tang BT, Draney Blomme MT, Wilson NM, Dalman RL, Pelc NJ, Taylor CA. 2006. Allometric scaling of wall shear stress from mice to humans: quantification using cine phase-contrast MRI and computational fluid dynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H1700-1708.
- Hardeman MR, Goedhart PT, Dobbe JGG, Lettinga KP. 1994. Laser-Assisted Optical Rotational Cell Analyzer (Lorca) .1. A New Instrument for Measurement of Various Structural Hemorheological Parameters. *Clinical Hemorheology* 14: 605-618.
- Herscher CJ, Rega AF. 1996. Pre-steady-state kinetic study of the mechanism of inhibition of the plasma membrane Ca(2+)-ATPase by lanthanum. *Biochemistry* 35: 14917-14922.

- Iolascon A, Miraglia del Giudice E, Perrotta S, Alloisio N, Morle L, Delaunay J. 1998. Hereditary spherocytosis: from clinical to molecular defects. *Haematologica* 83: 240-257.
- Jakupec MA, Unfried P, Keppler BK. 2005. Pharmacological properties of cerium compounds. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 153: 101-111.
- Ji YJ, Xiao B, Wang ZH, Cui MZ, Lu YY. 2000. The suppression effect of light rare earth elements on proliferation of two cancer cell lines. *Biomed Environ Sci* 13: 287-292.
- Kameneva MV, Antaki JF, Borovetz HS, Griffith BP, Butler KC, Yeleswarapu KK, Watach MJ, Kormos RL. 1995. Mechanisms of red blood cell trauma in assisted circulation. Rheologic similarities of red blood cell transformations due to natural aging and mechanical stress. *ASAIO J* 41: M457-460.
- Kayar E, Mat F, Meiselman HJ, Baskurt OK. 2001. Red blood cell rheological alterations in a rat model of ischemia-reperfusion injury. *Biorheology* 38: 405-414.
- Kunt T, Schneider S, Pfutzner A, Goitum K, Engelbach M, Schauf B, Beyer J, Forst T. 1999. The effect of human proinsulin C-peptide on erythrocyte deformability in patients with Type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 42: 465-471.
- Kuypers FA. 1998. Red cell membrane damage. *J Heart Valve Dis* 7: 387-395.
- Martin RB, Richardson FS. 1979. Lanthanides as probes for calcium in biological systems. *Q Rev Biophys* 12: 181-209.
- McMillan DE, Utterback NG, Mitchell TP. 1983. Doublet formation of diabetic erythrocytes as a model of impaired membrane viscous deformation. *Microvasc Res* 26: 205-220.
- Mohandas N. 1992. Molecular basis for red cell membrane viscoelastic properties. *Biochem Soc Trans* 20: 776-782.

- Mohandas N, Chasis JA. 1993. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol* 30: 171-192.
- Mohandas N, Chasis JA, Shohet SB. 1983. The influence of membrane skeleton on red cell deformability, membrane material properties, and shape. *Semin Hematol* 20: 225-242.
- Mohandas N, Clark MR, Jacobs MS, Shohet SB. 1980. Analysis of factors regulating erythrocyte deformability. *J Clin Invest* 66: 563-573.
- Mohandas N, Shohet SB. 1981. The role of membrane-associated enzymes in regulation of erythrocyte shape and deformability. *Clin Haematol* 10: 223-237.
- Nash GB, Gratzer WB. 1993. Structural determinants of the rigidity of the red cell membrane. *Biorheology* 30: 397-407.
- Nevaril CG, Lynch EC, Alfrey CP, Jr., Hellums JD. 1968. Erythrocyte damage and destruction induced by shearing stress. *J Lab Clin Med* 71: 784-790.
- Numata T, Shimizu T, Okada Y. 2007. TRPM7 is a stretch- and swelling-activated cation channel involved in volume regulation in human epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 292: C460-467.
- Orear EA, Udden MM, Farmer JA, Mcintire LV, Lynch EC. 1984. Increased Intracellular Calcium and Decreased Deformability of Erythrocytes from Prosthetic Heart-Valve Patients. *Clinical Hemorheology* 4: 461-471.
- Romero P.J., Romero E.A. 1999. Effect of cell ageing on Ca<sup>2+</sup> influx into human red cells. *Cell Calcium*.26.131-7.
- Sakota D, Sakamoto R, Sobajima H, Yokoyama N, Waguri S, Ohuchi K, Takatani S. 2008. Mechanical damage of red blood cells by rotary blood pumps: selective destruction of aged red blood cells and subhemolytic trauma. *Artif Organs* 32: 785-791.

- Sandza JG, Jr., Clark RE, Weldon CS, Sutura SP. 1974. Subhemolytic trauma of erythrocytes: recognition and sequestration by the spleen as a function of shear. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 20 B: 457-462.
- Smith L, Hochmuth RM. 1982. Effect of wheat germ agglutinin on the viscoelastic properties of erythrocyte membrane. *J Cell Biol* 94: 7-11.
- Sneddon J. 1987. Action of di- and tri-valent cations on calcium-activated K<sup>+</sup>-efflux in rat erythrocytes. *Biochem Pharmacol* 36: 3723-3730.
- Sun HY, Lin H, Cao Y, Li R, Wang K, Chen R. 1995. Tb<sup>3+</sup> binding to human erythrocyte spectrin resulting in conformation change and aggregation. *J Inorg Biochem* 59: 29-37.



## BÖLÜM II

### LEPTİNİN METABOLİK VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Öğr. Gör. Emine AYDIN BAYAT<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568848>

---

<sup>1</sup>Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Bingöl, Türkiye, eabayat@bingol.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3364-6540





## GİRİŞ

İnsanlarda *ob* geninin kromozomu 7q31 olan, yapısı sitokinlerle benzerlik gösteren 167 amino asitli, 16 kilodalton ağırlıklı bir protein olan leptin (*leptos*: zayıf) hormonu sentezlenmektedir (Tritos ve Mantzoros, 1997; Zhang ve ark., 1997). Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında obezite tipik fenotipinden sorumlu olan obez gen klonunun (*ob/ob*) belirlendiği açıklanmıştır (Zhang ve ark., 1994). Leptinin bedendeki temel işlevi, beyin (özellikle hipotalamus) üzerinde negatif “feedback” etkiyle besin alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesine engel olmaktır (Pelleymounter ve ark., 1995). Leptin, beden yağ kitlesiyle orantılı biçimde dolaşımında yer alıp, merkezi sinir sistemine plazmadaki seviyeleriyle orantılı biçimde geçmektedir. Leptinin majör etki mekanizması pek çok hipofizik hormon regülasyonunda rol üstlenen ve esas işlevi iştahı artırma olan nöropeptid-Y’nin arkuat nükleusundan ekspresyonunu, salınımını inhibe etmektir (Spitzweg ve Heufelder, 1997). Araştırmalar, iki farklı leptin fonksiyon bozukluğunu göstermiştir. Biri; genotipi *ob/ob* mutant farelerde, problem leptin sentezi ile salgılanması yetersizliğidir, bununla ilişkili olarak yağın depolanması fazlalığı vardır, genotipi *db/db* farelerdeyse problem reseptör seviyesindedir. Hücrenin yüzeyindeki leptin reseptörleri duyarsızlığına ilişkin, leptin etkisine karşıt bir direnç böylelikle leptin etkisizliği bulunmaktadır (Schubring ve ark., 2000; Hyeong-Kyu ve Rexford, 2015). Metabolik araştırmalar, adipositlerden uyarıcı bir faktör şeklinde salınan leptinin hipotalamus ile etkileşime girerek immün sisteminde, endokrin sisteminde ve üreme sisteminde enerji dengesi başta olmakla birlikte pek çok metabolik işlevde düzenleyici rol oynadığını, anti-obezite bir faktör olduğunu açığa çıkarmıştır (Aslan ve ark., 2004). Leptinin, sitokin ailesi üyelerinden interlökin 15 (İL-15), interlökin 12 (İL-12), interlökin 6 (İL-6), prolaktin, büyüme hormonu, granülosit koloni düzenleyici faktörlerle yapıca benzerliği açıklanmıştır (Aslan ve ark., 2004). Bedendeki lipitin depolarında artış olduğunda, adipositlerdeki leptinin salgısında bununla ilişkili olarak artış

olmaktadır. Yağ depolarında azalma olması durumundaysa tekrardan akut yanıt şeklinde salınımına hazır şekilde veziküllerin içinde leptin depo edilmektedir. Bundan ötürü dolaşımın leptin düzeyi, öncelikle yağın depolarında leptini şifreleyen mRNA transkripsiyonu ile translasyonuna bağlı olup, adipoz dokunun değişiklikleri kanda leptinin düzeyinin değişmesini doğrudan sağlamaktadır (Martin ve Megan, 2013). Beyaz adipositlerde salınan leptinin daha sonraki çalışmalarda kalpte, iskelet kasında, midede, karaciğerde, ovaryumda, testislerde ve bağırsaklarda leptin reseptörlerinin varlığının tespitiyle buralarda da salgılarının olduğu belirlenmiştir. Sistemden leptin salgısının uzaklaştırılma işlevi böbrekler ile karaciğer vasıtasıyla gerçekleşmektedir (Hekimoğlu, 2006). Yağ dokunun enerji depoları öncelikli olarak dolaşımdaki leptinin miktarı hormonal dengeye, cinsiyete bedendeki yağ oranına, derinin kalınlığına göre çeşitlilik sergilemektedir (Gültürk ve Demirkazık, 2007). Leptin kanda serbest veya proteine bağlı olarak bulunmaktadır. Serbest formu fonksiyon sergileyen biçimdir. Serbest olmayan formunun yapısında bulunan bağlayıcı proteinler, leptinin işlevini ve yarılanma ömrünü saptamaktadır (Yiğitbaşı ve ark., 2010). Periferik ve merkezi işlevlere yol açar. Merkezi işlevlerinde hipotalamusu uyarıp hipotalamusun-hipofiz-in-adrenal aksının (HPA) hormonları salınımı, kemiğin büyümesi, iştah ile otonom sinirsel sistem çıkışlarının düzenlenmesi yer almaktadır. Bazal metabolizmanın hızlandırılmasında, üremenin işlevlerinde, hematopoezde, pankreatik- $\beta$  hücre işlevlerinde, insülinin sekresyonunda düzenleyici roller almaktadır. T-hücrelerinin timik jenerasyonunu, lenf nodüllerindeki yardımcı T hücrelerinin (TH1) farklılaşmasını etkilemekte ve endotelial hücrelerde pro-anjijenik işlev göstermektedir (Gültürk ve İmir, 2006). Plazmada proteine bağlı ve serbest iki şekilde yer alan leptin aktivitesinden serbest formu sorumlu tutulmaktadır. Leptinin dolaşım yarı ömrü otuz dakika kadardır. Yemekten iki-üç saat sonra salgılanmaktadır. Diurnal ritimli olup, sabahın erken saatlerinde maksimum yüksek seviyededir, öğleden sonralarındaysa minimum düşük seviyelere inmektedir (Brabant ve

ark., 2000; Scott ve ark., 2014). Serum seviyeleri kadınlarda erkeklerden oransal olarak daha çoktur. Bunun sebebi kadında yağ dokusunun çokluğu, cilt altı/viseral yağın oranının dahada çok olmasıyla izah edilmektedir (Ostlund ve ark., 1996). Çalışmalar, leptinin başka birtakım mediyatörlerle etkileşimini ve karmaşık iletişim ağını belirlemiştir. Mediyatörler esas olarak ikiye anabolik ve katabolik şeklinde ayrılabilir. Nöropeptid-Y gibi anabolikler, günlük besin alımı artışına neden olduğu gibi enerjinin harcanmasını da azaltarak pozitif enerji dengesine sebep olmaktadır. Kataboliklerse besin alımını azaltır, enerji harcanmasını artırır. Katabolik mediyatörlerin ilk tanımlananı, majör önemli olan melanokortin ailesinin bir üyesi  $\alpha$ -melanosit stimulan hormon ( $\alpha$ -MSH) dur.  $\alpha$ -MSH, proopiomelanokortin (POMC) prekürsöründen meydana gelen bir molekül olup, melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Üyelerden majör önemli öncelikle beyinde sentezlenen melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R) dır. Genetik olarak MC4R defektli farelerin obez olduğu, bu reseptörün yapay agonistinin verilmesiyle besin alımının baskılandığının tespiti, MC4R üstünden sinyallerin gıda alımını, yağ dokusundaki artışı sınırladığını açığa çıkarmıştır. MC3R genetik eksikliği bedende fazlaca yağ depolanmasına sebep olsa da bu tesir ılımlı olup, artmış besin alımı söz konusu değildir. POMC nöronları nükleus arkuatusunda nöropeptid-Y'nin epeyce yakınında bulunmakta olup, leptinin aracılığıyla regüle edilmektedirler (Daniel ve ark., 2002).

### **LEPTİNİN METABOLİK VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ**

Kanda leptin sinyal molekülü şeklinde işlev görmektedir (Gültürk ve İmir, 2006). Serbest ve proteine bağlı formları arasındaki denge durumuna binaen besin alımını baskılamakta, metabolizmanın hızında artışa yol açmaktadır. Ayrıca büyüme, gelişme, üreme ve beden ısısında dengeyi düzenlemektedir ve nöroendokrin sinyal oluşumunu ve insülin direncini de önemli derecede etkilemektedir (Hekimoğlu, 2006). Ayrıca gastrointestinal

fonksiyonlarda, immün sistemde, hormonal sistemde, osteogenesisde, hematopoezde ve anjiogeneizde de önemli etkileri mevcuttur (Comba ve ark., 2014).

Leptinin lipit metabolizmasında, adipositlerde lipit sentezlenmesini ve taşınmasını düzenleme işlevi vardır. Yağ asidinin sentezlenmesinde işlev gören regülatör enzim aktivitelerinin inhibe edilip, yağ asidi alımında ve oksidasyonunda artma sağlamaktadır. Genellikle dokularda oksijen kullanımını artırmakta ve enerji kaynağı olarak yağların kullanılmasını indüklemektedir. İskelet kasının, pankreasın ve karaciğerin hücre içi lipit seviyesini düşürerek, bedendeki lipitin dengesini sağlamaktadır (Trinh ve Boulianne, 2013).

Leptin, besin alımını ve metabolik hızın kontrolünü santral sinir sistemine (SSS) etki ederek yapmaktadır. İntraserabroventriküler leptinin uygulandığı farelerde, oksijen tüketiminde ve leptin aracılı metabolik hızda artma olduğu belirlenmiştir. Bir araştırmada takviye leptin uygulamasıyla ob/ob farelerde oksijen tüketiminde artma olmuş ancak kontrol grubunda yer alan farelerde artış saptanmamıştır. Leptininde yetmezlik bulunan farelerin yağı, enerji kaynağı olarak etkin biçimde tüketmediği belirlenmiştir. İştahı azaltan ve enerji harcamasını artıran, yağ dokusundan salgılanan tek afferent uyarıcı hormon leptindir (Breslow ve ark., 1999; Mistry ve ark., 1999; Friedman, 2011).

Leptin iştahı azaltma işlevini mediobazal hipotalamustaki reseptörünü aktive ederek gerçekleştirmektedir. Aktiflenen OBRb, burda proopiomelanokortin (POMC) nöronları uyarıp  $\alpha$ -melanosit düzenleyici hormon ( $\alpha$ MSH) düzeyini artırmaktadır. Artmış  $\alpha$ MSH düzeyi kuvvetli anoreksik (iştahsız) bir sinyal meydana getirip, nöropeptid Y (NPY) ile agouti ilgili nöropeptid (AgRP) salgısı yapan nöronları baskılayarak buradan salınan oreksijenik (iştah artıran) nöropeptidlerin salınımını inhibe eder. Leptinde eksiklikte ise NPY ile AgRP oreksijenik hormonların hipotalamus düzeyi artarken, POMC kökenli anoreksik nöropeptidler baskılanmaktadır, besin

alımını artışı gerçekleşmektedir (Aslan ve ark., 2004). Leptin iştahı düşürücü etkisini, benzer bir mekanizma ile CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) salınmasını uyarak göstermektedir. (La Cava ve Matarese, 2004).

Obeziteden sorumlu ob genin hormonal bir sonucu olan leptin metabolik yolağında bozukluklar obeziteye yol açmaktadır. Araştırmalar, leptinin ya da reseptörlerinin mutant genlerini taşıyan kişilerde büyüme hormonu eksikliği saptamıştır (Trinh ve Boulianne, 2013). Metabolik bozuklukların çoğuyla ilişkili obezitenin insülin direnci ile ilişkisi, bozukluğun moleküler düzeyinde mekanizmalarını anlama bakımından öneme sahiptir. Bedendeki glikoz dengesi, insülin ve glukagondan başka gıda alınmasında işlevi olan büyüme hormonuyla, amilinle ve leptinle multifonksiyonel mekanizmalar ile ayarlanmaktadır (Yiğitbaşı ve ark., 2010). Obezlerde leptin salgı düzeyinin zayıf kişilere nazaran fazla olmasının nedeni obez bireylerde leptinin kan beyin engelini aşamamasıdır ya da leptinin reseptörlerine karşı meydana gelen dirençtir. Bu nedenle obez bireylerde oluşan enerji tüketimindeki dengesizlik etkisiyle gözlenen metabolik bozulmalar, obezitenin fazla leptin düzeyiyle ilişkisini göstermektedir (Özen ve Özen, 2011). Obezlerde karakteristik leptin reseptörleri bozukluğu neticesinde leptin direncinin geliştiği söylenebilir. Bundan ötürü obezlerdeki leptinin düzeyi, öngörülen aksine normal kişilerdekine kıyasla fazladır ancak aktivite sergileyemez (Semerci, 2004). Araştırmalar, kilo kaybının leptin düzeyini azalttığını, kilo kaybının durmasının ise leptin düzeyini arttırdığını saptamıştır (Comba ve ark., 2014). Obezitenin erken evresinde gözlenen leptin düzeyindeki artma besin alınmasını düşürüp, enerjinin harcanmasında artışa yol açarak, hücrelerde inflamatuvar cevabı indüklemekte ve oksijen harcanmasında artışa yol açmaktadır (Büyüksulu ve Yiğitbaşı, 2015). Mitokondrideki oksijenli solunum metabolik süreçleri gibi oluşan reaktif oksijenin türevleri, hücreler arasında iletişimde, sinyal iletilmesinde görev üstlenerek patojeniteye karşı savunma mekanizması oluşturmaktadır (Buyukguzel, 2013). Bedende leptin düzeyinin artması, meydana gelen

oksijenin tüketiminde, inflamatuvar cevaptaki artma, mitokondrideki metabolik süreçler neticesinde yan ürün şeklinde üretilen reaktif oksijen tiplerinin de artması ifadesidir (Wong-ekkabut ve ark., 2007). Leptinin eksikliği veya reseptör duyarsızlığı obeziteyle sonuçlanır. Teorikte obez bireylerde plazma leptin seviyesinde düşüş olması gerekirken aksine yüksektir, bunun sebebi leptine karşı hipotalamik reseptör duyarsızlığıdır (Bouloumie ve ark., 1998; Iwaniec ve ark., 1998). Obez kişilerde plazma leptinin yoğunluğu, obez olmayan bireylere oranla hayli fazla olsa da, serebral sıvıda leptinin yoğunluğundaki düşük sonuç, SSS'de leptinin transportunda bir bozukluğun olduğunu ifade etmektedir. Eldeki bulgular, transport sistemindeki bozuklukların SSS'de yer alan leptin reseptörlerinin bozukluklarından daha önemli olduğunu göstermektedir (Banks ve ark., 2002).

Karbonhidrat mekanizmasında leptinin etkileri, dokudan dokuya farklılık göstermektedir. Leptin, kahverengi yağ dokusunda glikoz alımı ve tüketimini artırırken, beyaz yağ dokusunda glikoz transportlarını baskılayarak glikoz alımında azalmaya yol açmaktadır. Karaciğerin dokularında insülinin direncini azaltıp glikojen sentezlenmesini uyarmaktadır (Özen ve Özen, 2011). Kasta ise glikojenin sentezini azaltarak yağ asidinin oksidasyonunda artma yapmaktadır (Comba ve ark., 2014).

İnsülin, glikoz dengesinde önemli işlevleri olan ve bedendeki enerji dengesinin düzenlemesini sağlayan bir hormondur (Yiğitbaşı ve ark., 2010). Leptinle yapılan çalışmalarda insülin ile ilişkisine daha çok odaklanılmasının nedeni plazmada artan insülin düzeyinin leptin düzeyiyle pozitif ilişki sergilemesi, bununla ilintili leptinin bedendeki tesirini artırmasıdır (Gültürk ve İmir, 2006). Tip 2 Diabetes mellitus (Tip 2 DM) hastaları ile yapılmış araştırmada hastaya insülin takviye edilmiş olup, leptin düzeyinin akut değil uzun süre sonra arttığı gözlenmiştir (Kolaczynski ve ark., 1996). Bunun nedeni, dışarıdan ek olarak alınan insülinin yağ dokuyu besleyerek adipositlerdeki uyarıcı faktör leptinin sentezini artırması şeklinde

değerlendirilmiştir. Diğer bir araştırmada, aynı beden kütle indeksli tip 2 DM hastalarında, diyabeti olmayan kişilerdeki leptin düzeylerinin istatistik olarak farklı bulunmadığı saptanmıştır (Lönnqvist ve ark., 1997). İnsülinin bedendeki leptin sekresyonunu dolaylı olarak artırmasına karşın yüksek leptin düzeyleri insülin sekresyonunu baskılamaktadır. Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1), leptinin insüline olan antagonistik etkisini engellemektedir. Ancak kandaki yüksek leptin düzeyi, pankreas B hücrelerinde GLP-1 ile etkileşime girerek proinsülin mRNA sentezini baskılamaktadır (Yiğitbaşı ve ark., 2010).

Endokrin sistemin, nöroendokrin sistem üzerinde leptinin düzenleyici işlevleri olduğu belirtilmektedir. Nöroendokrin, immün sistemlerinin çift yönlü şekilde birbirleri ile iletişimini sağlayan esas yapılardan biri HPA aksıdır. Stres durumunda ve enflamasyondaki immün yanıtın kontrolünde HPA aksında salınan hormonlar (CRH-kortikotropin-salgılatıcı-hormon, ACTH adrenokortikotropik hormon ve glukokortikoidler) rol oynamaktadır. Akut fazın reaktanları (interlökin-1, interlökin-6, tümör nekroz faktörü ve leptin) HPA hormonlarının salınımını regüle eylemektedir (Comba ve ark., 2014). Dahası açlık durumunda nöroendokrin ve immün işlev bozukluklarında leptin eksikliğine rastlanmaktadır. Bu etkilerin birçoğunu merkezi sinir sisteminde reseptörlere bağlanarak yapmaktadır (Gültürk ve İmir, 2006).

Leptin reseptörlerinin insanın endotelial hücrelerinde yer aldığı, anjiyogenezisi leptinin in vitro ve in vivo indüklediği tespit edilmiştir. Leptinin plazma seviyesinde izlenen düşüş ve yükselişlere bağlı yağ dokusunun vasküleritesinde izlenen düşüşler ve yükselişler, anjiyogenezde leptin etkisinin mevcudiyetini belirlemiştir. Over follüküllerinin fizyolojik anjiyogenezlerinin ve regresyonlarının leptinle ilişkisi olduğu tahmin edilmektedir. Bunun nedeni over dokusunda bir miktar leptinin sentezlenip salgılanmasıdır. Ovülasyon zamanıyla salınımın ilişkili olduğu saptanmıştır (Aslan ve ark., 2004; Kos ve ark., 2009).

Yüksek olan leptin seviyesi NPY etkinliğini baskılamakta olup, gonadotropinler ve seks steroidlerinin sentezlenmesini de stimüle etmekte



olup, reproduktif işlev ile seksüel gelişimi etkilemektedir. Artan NPY etkinliği gonadotropin aksı ve seksüel gelişimi inhibe etmektedir. Leptin hipotalamustan NPY salınımını etkilemekte olup, reproduktif işlev ve seksüel gelişimde yer aldığı çalışmalarda açıklanmıştır. Glukokortikoidler, dolaşımdaki leptinin seviyelerini çocuklarda ve yetişkinlerde artırmaktadır (Correia ve Haynes, 2004; Bursac ve ark., 2014). Testesteron hormonu da kandaki leptinin baskılanmasını sağlamaktadır. Bununla ilişkili olarak kadınlarda yağ ve leptinin hormon düzeyleri erkeklere oranla daha yüksektir. Büyüme hormonunun eksikliğinde belirlenen total yağ oranındaki artma, bedendeki leptin miktarı artması ile de doğru orantılıdır (Hekimoğlu, 2006).

Leptinin enerji metabolizmasındaki etkisinin yanı sıra ergenliğin başlamasında da işlevi vardır. Gonadotropin değeri düşük ob/ob farelere leptin verildiğinde, uterus ile overlerinin kütleleri ve overlerde folikül sayısının arttığı ergenliğin başladığı, normal dişi farelere leptin verildiğinde ergenliğin hızlandığı bilinir. Kızlardaki fazla leptin değerleri pubertenin belirteci erken menarşla doğrusal orantılıdır. Puberteden önce erkek çocukların da plazma leptin seviyesi hızlı yükselmektedir. Büyümede leptinin etkisinin olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur. Büyüme hormonunun eksikliği beden yağ oranının artması ve artan plazma leptin düzeyleriyle birlikte (Ahima ve ark., 1997; Matkovic ve ark., 1997; Mantzoros ve ark., 1997; Bandini ve ark., 2008).

Leptin defektli (ob/ob), ya da leptinin reseptörü defektli (db/ db) farelerin immün işlevlerinde bozulmalar saptanmıştır. Bozulmalar hücre düzeyindeki immün cevapta meydana gelmektedir. Bu özellikle viral ve bakteriyel enfeksiyonların cevabında düşme ve azalan makrofaj işlevleri biçiminde meydana gelir. Bakterilere benzer şekilde leptin makrofajları etkinleştirerek fagositozu kuvvetlendirmekte, pro ve antiinflamatuvar sitokin salınmasını uyarmaktadır. Enfeksiyonda ve inflamasyonda leptinin düzeyi artmaktadır. Bu artış enfeksiyonda ve inflamasyonda görülen iştahsızlık

sebebini açıklayabilir (Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Mackey-Lawrence ve Petri, 2012).

Çalışmalarda leptin ve gastrointestinal sistemdeki mediatörlerin etkileşimde olduğu ve aralarında karmaşık iletişimsel ağı olduğu belirtilmiştir. Gastrointestinal sistem hormonu kolesistokinin, yağın duodenuma girişine cevap olarak salgılanmaktadır, fazla yemek için beslenmenin merkezlerinde kuvvetli inhibitör etki oluşturmaktadır. Kolesistokinine duyarlılığı leptin arttırmakta olup, beslenme düzenlemesinde ikisi birlikte rol oynarlar. Kolesistokinin olduğunda leptinin barsağın kontraksiyonlarını artırdığı belirtilmiştir. Ratların ince bağırsağında fazla leptin reseptörleri olduğu belirtilmiştir. Araştırmalarda ratlarda leptinin ince bağırsağın boyunu uzattığı, mukozal kütleyi artırdığı ve ince bağırsakta emilim işlevlerini geliştirdiği belirlenmiştir. Bu faktörler sebebiyle leptin ince bağırsağın yeni büyüme faktörü şeklinde de nitelendirilmiştir (Gaige ve ark., 2003; Saleri ve ark., 2004; Gülle ve ark., 2009).

Sempatik sinir sistemin etkinliği leptinin sekresyonunu azaltmaktadır, feokromasitomada bu sebeple düşük leptin plazma düzeyleri mevcuttur. Soğuk maruziyetinde leptin plazma seviyelerinde azalma olmaktadır. Sempatik sinir sisteminin uzun süreli aktivitesi, kalp hızını ve kan basıncını etkilemektedir. Leptinin, sempatik sinir sisteminin aktivitesinde artma sağlayarak, tiroid hormonları plazma düzeyini yükselttiği çalışmalarda belirtilmiştir (Krotkiewski 2002; Kalil ve Haynes, 2012).

Hipertansiyon gelişmesinde leptinin etkisi uzunca süredir araştırma ve merak konusu olmuş, hiperleptinemiyle karakterize obez bireylerde hipertansiyonun yaygın görülmesi bu fikrin temelini oluşmasını sağlamıştır. Araştırmalar, süreğen leptin infüzyonunun kan basıncında ve kalp hızında artışa yol açtığını göstermiştir (Correia ve Haynes, 2004; Kalil ve Haynes, 2012).

Tüketilen besinlerdeki enerjinin büyük bölümü metabolizma sırasında termogenez olarak adlandırılan ısı şeklinde açığa çıkmaktadır. Enerjinin

tüketiminde leptinin sağladığı en önemli işlev termogenez artışına yol açmasıdır. Tiroid bezi salgılarının termogenezde artma sağlayarak enerji metabolizmasında düzenleyici olarak görev aldığı bilinmektedir. Termogenezde ayırıcı proteinler (UCP) faktörü önemlidir. UCP'ler mitokondri iç zarında bulunmaktadır, protonların eşleşmesini engelleyerek ATP sentezinin yerine ısı açığa çıkışını sağlamaktadır. Tiroid bezi hormonları UCP ekspresyonunu kuvvetli bir şekilde uyarmaktadır, bu durum daha çok ısının meydana gelmesini ve daha çok enerjinin harcanması sağlamaktadır. Leptin, tiroid bezi hormonlarının düzeyini ve sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artış sağlayarak daha çok UCP seviyelerinin oluşmasını sağlayıp termogenezini artırmaktadır. Böylelikle leptinin etkisi ile iştahın azaltılmasına ek olarak enerji kullanımı artırılarak obezitenin gelişimi engellenmiş olmaktadır (Marcin, 2002; Medina-Gomez ve ark., 2008).

Leptin, kemik iliğinde adipositlerin osteoblastlara farklılaşmasını indükleyip kemik oluşumunda ve hematopoezi üzerinde düzenleyici işleve sahiptir (Hekimoğlu, 2006). Araştırmalar, obez bireylerde yüksek olan leptin seviyesinin kemik oluşumunu yoğunlaştırdığını ancak hipotalamus ile etkileşime girerek kemik oluşumunu negatif doğrultuda etkileyebildiğini saptamıştır (Comba ve ark., 2014). Leptin defekti olan sıçanlarda kemik kitlesinde azalma, kemik rezorbsiyonunda artma etkinliği ve hiperkalsürinin gelişimi leptin ve kemik ilişkisini düşündürmüştür. Leptininde konjenital olarak eksiklik bulunan sıçana leptinin verilmesiyle in vivo osteoblastik etkinlik ile kemiğin oluşması hızlandırılmıştır. İnsanda leptin düzeylerinin; obezite, kemiğin artmış kitlesi ve kemiğin oluşma hızıyla pozitif korelasyonlu olduğu gösterilmiştir. Kemik iliğindeki adipositlerden leptin sekrete edilmektedir, osteogenesisinde kemik iliğinin stromal hücrelerinin osteoblastlara diferansiyasyonunu desteklemektedir. Leptinin sıçanın tibia kırık iyileşmesi üzerinde doza bağlı olarak yararlı etki oluşturduğu belirtilmiştir (Kume ve ark., 2002; Wang ve ark., 2011).

Kemik iliği kök hücrelerinde leptin reseptörleri olması, leptinin hematopoezde de işlevi olabileceğini anımsatmaktadır. Hematopoetik hücre prekürsörlerinin başka bir lokal leptin kaynağı kemik iliğinin adipositlerinden sentezlenen leptindir. Leptine hematopoetik hücre prekürsörleri doza bağlı yanıt vermektedir. Çalışmalar leptinin hematopoezin çok erken safhalarında sitokinlerle birlikte özellikle T hücreleriyle makrofajlar öncelikli olmakla birçok hematopoetik hücrenin gelişimini etkilediği ve eritropoietinin eritrositler üzerinde uyarıcı tesirini güçlendirdiğini belirtmiştir (Laharrague ve Larrouy, 1998; Laharrague ve ark., 2000). Leptin, eritrositlerin eritropoetinlerle alakasını kuvvetlendirerek makrofajın fagosit etkinliklerini arttırmakta olup, sitokinlerin salınmasını uyararak bakterilere, virüslere karşı immün yanıtı indüklemektedir (Comba ve ark., 2014). Ayrıca yaranın iyileşme sürecinde ve lenfosit sentezinde düzenleyici etkisinin olduğu saptanmıştır (Gültürk ve Demirkazık, 2007).

## SONUÇ

Araştırmalar leptin, gibi uyarıcı olan faktörlerin değişik metabolik mekanizmalarda önemli görevler üstlendiğini ifade etmiştir. Leptinin birden çok sistemde etkileri mevcut olup, yenileri gün geçtikçe tespit edilmektedir. Esas işlevi, hipotalamus üzerine, negatif feedback etkiyle besin alımının düzenlenmesidir. Bunun yanı sıra, nöroendokrin sistemin ve metabolizmanın düzenlenmesinde, pubertede, üremede, hematopoezde, immünitede, gastrointestinal işlevlerin düzenlenmesinde, sempatik sinir sistemi aktivasyonunda, anjiyogenezde, osteogenezde, termogenezde ve hafızanın üzerinde de önemli işlevlerinin olduğu belirtilmiştir. Leptin, beden ağırlığı ve beslenme kontrolü sağlayan obezite karşıtı bir faktör olmasının yanında osteogenezisin, hematopoezin, anjiogenezin ve glikoz dengesinin düzenlenmesinde, immün sistemde ve gastrointestinal sistemde önemli işlevleri olan hormonlardan biridir. Leptinin ve benzeri olan sinyal moleküllerin etki mekanizmalarının bilinmesi, bunların bozukluğunun yol

açtığı multifonksiyonel sağlık sorunlarının genetik temellerinin belirlenebilmesi bakımından öneme sahiptir. Bu sebeple leptin ve benzeri olan sinyal molekülleriyle alakalı araştırmaların ve çalışmaların artması önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

- Ahima RS, Dushay J, Flier SN, et al. (1997). Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest*, 40 99: 391-395.
- Aslan K, Serdar Z, Tokullugil H.A. (2004). Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30: 113-118.
- Bandini LG, Must A, Naumova EN, Anderson S, Caprio S, Spadano-Gasbarro JI, Dietz WH. (2008). Change in leptin, body composition and other hormones around menarche--a visual representation. *Acta Paediatr*. 97(10): 1454 1459
- Banks WA, Neihoff ML, Martin D, Farrell CL. (2002). Leptin transport across the blood brain barrier of the Koletsky rat is not mediated by a product of the leptin receptor gene. *Peptides*, 950: 130-136.
- Bouloumie A, Dresler HCA, Lafontan M. (1998). Leptin, the product of the Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res*. 83: 1059-1066.
- Brabant G, Horn R, Mayr M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F. (2000). Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*, 43; 438-42.
- Breslow MJ1, Min-Lee K, Brown DR, Chacko VP, Palmer D, Berkowitz DE. (1999). Effect of leptin deficiency on metabolic rate in ob/ob mice. *J Physiol*, 276: 443-449.
- Bursac BN, Vasiljevic AD, Nestorovic NM, Veličković NA, Vojnović Milutinović DD, Matić GM, (2014). High-fructose diet leads to visceral adiposity and hypothalamic leptin resistance in male rats do glucocorticoids play a role? *J Nutr Biochem*. 25(4): 446-455
- Buyukguzel E. (2013). Protein oksidasyonun biyokimyasal ve moleküler mekanizması. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*. 3(1):40-51.
- Büyüköslü N, Yiğitbaşı T. (2015). Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*. 5(3):197-203.
- Comba A, et al. (2014). Leptin ve metabolik etkileri. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*. 25(3):87-91.

- Correia ML, Haynes WG. (2004). Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 13: 215-223.
- Daniel P, Denis G, Baskin D, Michael WS. (2002). Leptin and Insulin Action in the Central Nervous System. *Nutr Rev*, 60: 20–9.
- Fantuzzi G, Faggioni R. (2000). Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*. 68(4): 437-46
- Friedman JM. (1997). Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: (Blum WF, Kiess W & Rascher W eds.) *Leptin-the voice of adipose tissue*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Germany. 3-22.
- Friedman JM, (2011). Leptin and the regulation of body weight. *Keio J Med*. 60(1): 1-9
- Hekimoğlu A. (2006). Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi*. 33(4):259-267.
- Hyeong-Kyu P, (2015). Rexford S. A, Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. (1) 64: 24-34
- Gülle K, Uyanıkgil Y, Karaöz E. (2009). Sıçan midesinde leptin ekspresyonunun immunohistokimyasal olarak gösterilmesi. *Ege tıp dergisi*, 48: 001-006
- Gültürk S, İmir G. (2006). Leptin ve nöroendokrin düzenleme. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 7(3):49-54.
- Gültürk S, Demirkazık A. (2007). Leptin ve diyabet. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 29:35-40.
- Gaige S, Abysique A, Bouvier M. (2003). Effects of leptin on rat intestinal motility. *J Physiol*, 546: 267-277.
- Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. (1998). Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res*. 13: 2-12.
- Kalil GZ, Haynes WG. (2012). Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. *Hypertens Res*. Jan; 35(1): 4-16.

- Kolaczynski JW, et al. (1996). Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro (abstract). *Diabetes*. 45(5):699-701.
- Kos K, Wong S, Tan B, Gummesson A, Jernas M, Franck N, Kerrigan D, Nystrom FH, Carlsson LM, Randeva HS, Pinkney JH, Wilding JP. (2009). Regulation of the fibrosis and angiogenesis promoter SPARC/osteonectin in human adipose tissue by weight change, leptin, insulin, and glucose. *Diabetes*. 58(8): 1780-1788.
- Krotkiewski M. (2002). Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol*. 440(2-3): 85-98.
- Kume K, Satomura K, Nishisho S, et al. (2002). Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem*. 50: 159-169.
- La Cava A, Matarese G. (2004). The weight of leptin in immunity. *Nature Reviews Immunology*. 4(5):371-379.
- Laharrague P, Larrouy D. (1998). High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J*, 12: 747-753.
- Laharrague P, Truel N, Fontanilles AM, Corberand JX, Pénicaud L, Casteilla L, (2000). Regulation by cytokines of leptin expression in human bone marrow adipocytes. *Horm Metab Res*. 32(10): 381-385
- Lönnqvist F, et al. (1997). Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *International Journal of Obesity*. 21(4):255-260.
- Mackey-Lawrence N M, Petri W A, (2012). Leptin and mucosal immunity. *Mucosal Immunol*. 5(5): 472-479
- Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. (1997). A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 82: 1066-1070
- Marcin K. (2002). Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharm*, 440: 85-98.
- Martin GM Jr, Megan GY. (2013). *Handbook of Biologically Active Peptides*. Chapter 152;1129-1133.



- Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, et al. (1997). Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 3239-3245.
- Medina-Gomez G, Calvo RM, Obregon MJ. (2008). Thermogenic effect of triiodothyroacetic acid at low doses in rat adipose tissue without adverse side effects in the thyroid axis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 294(4): 688-697
- Mistry AM, Swick A, Romsos DR. (1999). Leptin alters metabolic rates before acquisition of its anorectic effect in developing neonatal mice. *Am J Physiol*, 277: R742-R747.
- Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. (1996). Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab.* 81: 3909– 13
- Özen ŞV, Özen G. (2011). Leptin hormone: Relationship with exercise and obesity. *Sport Sciences.* 6(2):114-127.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269: 540-3.
- Trinh I, Boulianne GL. (2013). Modeling obesity and its associated disorders in *Drosophila*. *American Physiological Society.* 28(2):117-124.
- Tritos NA, Mantzoros CS. (1997). Leptin; its role in obesity and beyond. *Diabetologia*, 40:1371-1379.
- Saleri R, Giustina A, Tamanini C, et al. (2004). Leptin stimulates growth hormone secretion via a direct pituitary effect combined with a decreased somatostatin tone in a median eminence-pituitary perfusion study. *Neuroendocrinology*, 79: 221-228.
- Schubring C, Blum W F, Kratzsch Z, Deutscher J, Kiess W. (2000). Leptin, the ob gene product, in female health and disease. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 88: 121-127.
- Scott B, Baver, Kevin Hope, Shannon Guyot, Christian Bjørbaek, Catherine Kaczorowski, and Kristen M. (2014). Leptin Modulates the Intrinsic

- Excitability of AgRP/NPY Neurons in the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus. *The Journal of Neuroscience*, 34(16): 5486-5496
- Semerci CN. (2004). Obezite ve genetik. *Gülhane Tıp Dergisi*. 46 (4): 353-359.
- Spitzweg C, Heufelder AE. (1997). More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol*, 136:590-1.
- Wang WJ1, Yeung HY, Chu WC, Tang NL, Lee KM, Qiu Y, Burwell RG, Cheng JC. (2011). Top theories for the etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis *J Pediatr Orthop*, 31: 14-27.
- Wong-ekkabut J, et al. (2007). Effect of lipid peroxidation on the properties of lipid bilayers: A molecular dynamics study. *Biophysical Journal*. 93(12):4225-4236.
- Yiğitbaşı T ve ark. (2010). Obez hastalarda büyüme hormonu, leptin, amilin, glukagon benzeri peptid-1 seviyeleri ile insülin direnci arasındaki ilişki. *Türk Biyokimya Dergisi*. 35(3):177- 182.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372:425-32.
- Zhang F, Basinski MB, Beals JM, et al. (1997). Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature*, 387:206-209.



## BÖLÜM III

### TİP 2 DİABETES MELLİTUS: PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR VE YENİ NESİL İLAÇLAR

Doç. Dr. Özlem ERGÜL ERKEÇ<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568854>

---

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye.  
oerkec@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-5275-6254



## GİRİŞ

Diabetes mellitus, pankreasta yeterli miktarda insülin üretilmemesi ya da insülinin vücutta etkin bir şekilde kullanamaması sebebiyle oluşan kronik bir hastalıktır (WHO, 2023). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından 2045 yılına kadar dünya çapında 642 milyon kişinin diyabetle yaşayacağı öngörülmektedir (ADA, 2021). Kronik hiperglisemi ile karakterize diyabet, gerektiği gibi kontrol edilmezse, retinopati, nefropati, kardiyovasküler hastalıklar ve nöropati gibi çeşitli ek komplikasyonlara yol açmaktadır (İDF, 2024). Diyabet, yol açtığı sosyal, sağlık ve ekonomik sorunlar nedeniyle global ölçekte önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir.

Diyabet ve diyabete bağlı ek hastalıklar, hastalar, aileleri, sağlık sistemleri ve ulusal ekonomiler üzerine tıbbi maliyetler, iş ve ücret kaybı gibi etkileri nedeniyle önemli ekonomik kayıplara neden olur (WHO, 2016). 2040 yılında dünya çapında diyabetli hasta sayısının %35, diyabet için gerçekleştirilecek harcamanın ise %19 oranında artması öngörülmektedir (IDF, 2015). Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar tedaviden ziyade semptomları gidermeye yöneliktir. Diyabetin patofizyolojisi net bir şekilde bilinmediği için kesin bir tedavi de sağlanamamaktadır. Bu nedenle diyabet ve diyabete bağlı gelişen ek komplikasyonların patofizyolojik mekanizmalarının aydınlatılması, tedaviye yönelik yaklaşımları da değiştirme potansiyelindedir. Tip 2 Diabetes mellitusun (T2D) küresel bir salgın olarak ortaya çıkması, 21. yüzyılda insan sağlığının karşı karşıya olduğu en büyük zorluklardan biri olarak görülmektedir (Unnikrishnan ve ark., 2017). Bu kitap bölümünde güncel popüler çalışmalar ışığında T2D'nin altında yatan mekanizmalar ve diyabet tedavisinde kullanılan yeni ilaçlar tartışılacaktır.

### 1. Diabetes Mellitus

Diyabet, vücutta insülinin yeterli miktarda ya da hiç üretilmemesi ya da üretilen insülinin etkin bir biçimde kullanamamasına bağlı olarak kan glukoz

seviyelerinin yükselmesi sonucu oluşan ciddi, kronik bir bozukluktur (Magliano ve Boyko, 2021). İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde üretilip, direkt olarak kana salgılanan bir hormondur (Hall, 2021). Bu hormon, hücrelerin kan dolaşımındaki glukozu almasına yol açar ve glukoz, hücreler tarafından enerjiye dönüştürülür veya depolanır (Magliano ve Boyko, 2021). Ancak insülin karbonhidrat metabolizmasının yanı sıra yağ ve protein metabolizmasını da ciddi biçimde etkiler. Nitekim, diyabetli hastalarda yağ metabolizmasındaki anormallikler önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilen asidoz ve arterioskleroz gibi durumlara neden olur. Uzun süreli, tedavi edilmemiş diyabette, hastaların protein sentezleme yeteneği azalmakta ve bu da doku kaybına ve hücresel fonksiyon bozukluklarına yol açmaktadır (Hall, 2021).

ADA, diyabetin A1C veya plazma glukoz kriterlerine göre teşhis edilmesini önermektedir;

- açlık (en az 8 saat) plazma glukoz (FPG) değeri,
- 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2 saatlik plazma glukoz (2 saatlik PG) değeri,
- klasik hiperglisemi semptomları (örn. Polidipsi, poliüri ve açıklanamayan kilo kaybı) veya hiperglisemi kriterlerine eşlik eden rastgele glukoz değeri (ADA, 2024).

Sağlıklı bireylerde glukozile hemoglobini (HbA1c)  $< 5,7$  ve (açlık kan glukozu  $< 100$  mg/dL, oral glukoz tolerans testi OGTT  $< 140$  mg/dL; prediyabetik bireylerde  $5,7 \leq \text{HbA1c} < 6,5$  ve  $100 \leq$  açlık kan glukozu  $< 126$  mg/dL, OGTT ise  $140 \leq \text{OGTT} < 200$  mg/dL; diyabetik bireylerde ise  $\text{HbA1c} \geq 6,5$  ve açlık kan glukozu  $\geq 126$  mg/dL, OGTT ise  $200 \leq \text{OGTT}$ , klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları gösteren bireylerde, rastgele (önceki öğünden bu yana geçen zaman dikkate alınmaksızın günün herhangi bir saatinde) plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) değerlerindedir (ADA, 2024).

Diyabet; Tip 1 Diabetes mellitus (T1D), T2D ve gestasyonel diyabet (gebelik diyabeti) olmak üzere 3 tipe ayrılmaktadır (Khan ve ark., 2019). Prediyabet ise, diyabetin öncesinde ortaya çıkan bir durumdur ve çoğu durumda diyabetin gelişmesine yol açar (Khan ve ark., 2019).

### **Tip 1 Diabetes mellitus**

Otoimmün diyabet olarak da bilinen T1D’de, pankreas  $\beta$ -hücresi kaybı nedeniyle insülin eksikliğine bağlı hiperglisemi görülür (Katsarou ve ark., 2017). Semptomlar genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlar fakat bazen çok daha sonra da gelişebilir (Katsarou ve ark., 2017). Tip 1 diyabet önlenemez ve Tip 1 diyabetli hastaların hayatta kalabilmeleri için insüline ihtiyaç vardır (ADA, 2024).

### **Tip 2 Diabetes mellitus**

Diyabet hastalarının yaklaşık %95’i T2D’ye sahiptir (Fox ve Rompolski, 2019). T2D’nin önlenebileceği veya geciktirilebileceği ve remisyonunun bazen mümkün olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır (IDF, 2021). T2D, insülin direnci veya insülin salgılanmasındaki bozukluğa bağlı yetersiz insülin sinyali nedeniyle oluşan kronik hiperglisemi ile karakterize, kronik, kompleks, metabolik bir hastalıktır ve ciddi komplikasyonlara ve erken ölüme yol açabilir (Xu ve ark., 2022). Belirli etiyolojiler bilinmemekle birlikte,  $\beta$  hücrelerinin otoimmün yıkımı gerçekleşmez ve bireylerde diyabetin bilinen başka nedenlerinden hiçbiri bulunmaz (ADA, 2024). T2D hastalarının çoğunda görülen aşırı kilo bir dereceye kadar insülin direncine neden olurken obez olmayan hastalarda, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve/veya ektopik bölgeler dahil olmak üzere, ağırlıklı olarak karın bölgesinde dağılmış vücut yağının yüzdesi artmış olabilir (ADA, 2024).



## 2. Tip 2 Diyabet ve Ek Hastalıklar

T2D'de genellikle göreceli insülin eksikliği ve periferik insülin direnci görülür (ADA, 2024). İnsülin eksikliği ya da vücudun insüline cevap verememesi, diyabetin klinik göstergesi olan yüksek kan şekeri seviyelerine yani hiperglisemiye yol açar (IDF, 2021). Diyabetli bireyler, farmakolojik müdahale ve yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri de dahil olmak üzere sürekli tıbbi bakıma ihtiyaç duyarlar (Ortiz-Martínez ve ark., 2022). Uzun vadede kontrol altına alınmayan hiperglisemi; kardiyovasküler hastalıklar, nöropati, nefropati, alt ekstremitte amputasyonu ve görme kaybı veya körlük gibi sakatlayıcı ve yaşamı tehdit edici sağlık komplikasyonlarına neden olur (IDF, 2021). Ancak diyabetin uygun şekilde yönetilmesi, bu ciddi komplikasyonları geciktirilebilir veya tamamen önleyebilir (IDF, 2021).

T2D'nin farklı komplikasyonları vardır ve bunların arasında en önemlileri vasküler (mikrovasküler ve makrovasküler) komplikasyonlardır: (Viigimaa ve ark., 2020). Kronik hiperglisemi ve genetik yatkınlık mikro damarları etkiler ve böbreklerde, gözlerde ve sinir sisteminde komplikasyonlara yol açar: Diyabetik nefropati, son evre böbrek hastalığının ana sebebidir; diyabetik retinopati körlüğün önde gelen sebebidir; diyabetik nöropati ise ampütasyon ve ayak ülserasyonu için en önemli risk faktörüdür ve cinsel işlev bozukluğu diyabetik hastaları orantısız bir şekilde etkilemektedir (Faselis ve ark., 2020). Makrovasküler komplikasyonlar arasında koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, aritmiler ve ani kardiyak ölüm yer alırken serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı da T2D'de gözlenen kardiyovasküler hastalık formlarıdır (Viigimaa ve ark., 2020).

Diyabetin ve komplikasyonlarının gelişiminden, oksidatif stres ve inflamasyonun önemli rolü olduğu bildirilmektedir. Reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve hiperglisemi, periferik ve koroner vasküler sistemde inflamatuvar değişikliklere ve arter duvarında hasara neden olur (Viigimaa ve ark., 2020).

### 3. Tip 2 Diyabet ve İnflamasyon

T2D, kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkilidir (Pitsavos ve ark., 2007). İnflamasyon, insülin direncinin gelişiminde hayati rol oynayan temel bir etiyolojik faktördür (Halim ve Halim, 2019). İnflamasyonun, insülin direncini veya kan glukoz düzeylerini önemli ölçüde artırarak doğrudan bir etkiye neden olabileceği düşünülmektedir (Halim ve Halim, 2019). Özellikle, proinflamatuvar mediatörlerden IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın, pankreatik beta hücre hasarı ve insülin direncinde anahtar rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur (Donath ve ark., 2014). ROS, inflamatuvar bozuklukların ilerlemesinde hayati bir rol oynar (Halim ve Halim, 2019). Aşırı miktarda ROS, oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (Halim ve Halim, 2019). Proinflamatuvar sitokinler obezite ve T2D'de yükselir ve aşırı oksidatif stresle birleştiğinde proinflamatuvar bir ortamın oluşmasına yol açar, bu da proinflamatuvar yolların (NF $\kappa$ B ve JNK) aktivasyonunda ve bağışıklık hücrelerinin insülin hedef dokusuna çekilmesinde artışa yol açar (Verdile ve ark., 2015). Sonuç olarak inflamasyon T2D ilerlemesinde ve insülin direncinde de önemli bir rol oynamaktadır (Verdile ve ark., 2015).

Spesifik olarak, yağ dokusundaki kronik inflamasyonun, obez bireylerde insülin direnci ve T2D gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Zatterale ve ark., 2020). Visseral yağ dokusunun yüksek inflamasyona yatkınlığı ve buna bağlı olarak insülin sinyallemesini değiştiren sitokinlerin salgılanması, obezitede insülin direncine önemli ölçüde katkıda bulunabilir (Wondmkun, 2020). Enerji depo görevi gören yağ dokusunun, inflamatuvar belirteçler; C-reaktif protein, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve adipokin (adiponektin, leptin ve rezistin) salgılayan, önemli bir endokrin organ görevi de mevcuttur (Sheng ve Yang., 2008). TNF- $\alpha$  ve L-1 $\beta$  gibi bazı proinflamatuvar sitokinlere kronik maruziyet  $\beta$  hücre apoptozunu indükler ve insülin salgısını azaltır (Wang ve ark., 2010).

Diyabet hastalarında inflamasyonun araştırıldığı bir çalışmada lökosit sayımı yapılmış ve diyabet hastalarında lökosit sayısının kronik inflamasyon belirteci olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Durmuş ve ark., 2017). Bir başka çalışmada, diyabetik retinopatili hastalarda oksidatif belirteçler ve inflamatuvar sitokinler araştırılmış ve diyabetik retinopatili hastalarda inflamatuvar sitokinlerin anlamlı derecede yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Sabaner, 2019). Epidemiyolojik çalışmalar, inflamatuvar biyobelirteçler ile tip 2 diyabet oluşumu ve komplikasyonlar arasında bir ilişki kurmuştur. 1514 erkek ve 1528 kadının katıldığı, düşük dereceli sistemik inflamasyon ile T2D arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada fiziksel aktivite ve diyet faktörleri de dahil olmak üzere demografik, klinik ve yaşam tarzı özelliklerinden bağımsız olarak düşük dereceli inflamasyon ile diyabet arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Pitsavos ve ark., 2007).

#### **4. Tip 2 Diyabet ve Oksidatif Stres**

Diyabet ve diyabete eşlik eden ek hastalıkların altında yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat oksidatif stres, diyabet komplikasyonlarının gelişiminde önemli bir rol oynar (Giacco ve Brownlee, 2010). Vücutta ROS üretimi ve birikimi ile bu reaktif ürünleri detoksifiye etme yeteneği arasındaki dengenin bozulması oksidatif strese yol açar (Pizzino ve ark., 2017). Hiperglisemiyle artan serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresin, diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonları önemli derecede arttırdığı bildirilmektedir (Johansen ve ark., 2005). Hiperglisemi, kronik inflamasyon belirteçlerini upregule edebilir ve nihayetinde vasküler disfonksiyona neden olan ROS üretiminin artmasına katkıda bulunabilir (Luc ve ark., 2019). Artan oksidatif stres ve inflamasyon, insülin direncine ve insülin salgılanmasının bozulmasına yol açabilir (Luc ve ark., 2019).

Oksidatif stres, mikrovasküler ve kardiyovasküler diyabet komplikasyonlarının oluşumunda önemli bir rol oynar (Giacco ve Brownlee,

2010). Oksidatif stres, T2D’de ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde ve altta yatan komplikasyonlarda rol oynar ve bu durum serbest radikal üretiminin artmasından ve/veya antioksidan kapasitenin azalmasından kaynaklanabilir (Gager ve ark., 2021). Diyabetin oksidatif strese bağlı komplikasyonları arasında inme, nöropati, retinopati ve nefropati sayılabilir (Asmat ve ark., 2016).

T2D sırasında hücredeki majör biyomoleküllerde oksidatif strese bağlı olarak görülen değişimler arasında malondialdehit, ileri oksidasyon protein ürünleri ve protein karbonillerde artış, indirgenmiş glutatyon, süperoksit dismutaz ve katalazda azalmadır (Tiwari ve ark., 2013). T2D ve oksidatif stres konulu çalışmalarda bu değerlerdeki değişimler açık bir biçimde bildirilmektedir. Ratlarda, STZ ile oluşturulan deneysel T2D modelinde pankreas, böbrek ve beyinde MDA seviyelerinde anlamlı artış; SOD, GSH-PX ve CAT değerlerinde ise anlamlı düşüş bildirilmiştir (Erkeç ve ark., 2024). Bir başka çalışmada STZ ile indüklenen deneysel diyabet modelinde karaciğer MDA seviyelerinin diyabet grubunda anlamlı derecede arttığı SOD ve GPx değerlerinin ise anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (Elsawy ve Emara, 2016). T2D hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise hastalarda plazma MDA düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek, GPx, SOD, CAT, C vitamini ve ürik asit düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Alam ve ark.,2013).

## **5. Tip 2 Diyabette Yeni İlaç Tedavileri**

T2D’i önlemenin en etkili yolu olmaya devam eden önleyici tedbirlerin yanı sıra, yeni ve oldukça etkili tedaviler ortaya çıkmaktadır (Lukic ve ark., 2024). T2D’nin farmakolojik yönetimindeki son gelişmelere bakıldığında iki ilaç grubunun özellikle dikkat çekici olduğu görülmektedir. Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri (RA). SGLT-2 inhibitörleri kalp yetmezliği, kardiyovasküler ve renal olay riskini azaltır (Chong ve ark., 2024). GLP1-RA

gliseminin daha iyi kontrol edilmesini sağlar, kilo kaybını destekler ve kardiyovasküler olay riskini azaltır (Chong ve ark., 2024). GLP1-RA ve SGLT-2 inhibitörlerinin araştırıldığı çalışmalarda bu ilaçların kardiyovasküler faydaları ve diyabetik böbrek hastalığı ilerlemesinde gecikmelere yol açtığı bildirilmiştir (Khoo ve ark., 2021).

## **Tip 2 diyabet ve sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri**

Yeni nesil T2D tedavisinin ilgi odağında, SGLT-2 inhibitörleri en etkili perspektif tedavisi olarak öne çıkmaktadır (Lukic ve ark., 2024). SGLT-2 inhibitörleri, kan glukozunu azaltma özelliklerinin yanı sıra diyabet kontrolünü iyileştirmek amacıyla yakın zamanda T2D tedavisinde kullanılmaya başlanan yeni bir ilaç sınıfıdır (Gager ve ark., 2021). Böbreklerin, kan glukoz homeostazında önemli rolleri vardır: böbreklerde glomerüler filtrattan glukozun yeniden emilimi SGLT-2 aracılığıyla gerçekleşir (Hasan ve ark., 2014). SGLT-2'nin farmakolojik olarak inhibe edilmesi, idrarla glukoz atılımını artırırken plazmada glukoz seviyelerini insülin bağımsız bir şekilde azaltır (Hasan ve ark., 2014). SGLT-2 inhibitörleri kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ve ertugliflozin gibi florizin türevlerini içerir (Lukic ve ark., 2024).

SGLT-2 inhibitör ilaç sınıfı glisemik olmayan faydaları nedeniyle T2D hastalığı ve buna bağlı komorbiditelerin yönetiminde (kardiyovasküler olaylar ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışları önlediği ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirdiği için) bir değişime yol açmıştır (Young ve ark., 2023). Son veriler, SGLT-2 inhibitörlerinin klinik çalışmalarda kardiyovasküler ölümden azalmanın anahtarı olabilecek antioksidan özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (Gager ve ark., 2021). SGLT-2 inhibitörleri; plazma glukozunu, HbA1C'yi, kan basıncını düşürürler, bir miktar kilo kaybına neden olurlar ve düşük hipoglisemi riski taşırlar (Chong ve ark., 2024). SGLT-2 inhibitörlerinin, ilacın tek başına veya kombinasyon

terapisinde kullanılmasına bakılmaksızın HbA1c düzeylerini %0,7-1,0 oranında azalttığı bildirilmektedir (Chong ve ark., 2024). Bazı SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler ve renal faydaları da bildirilmektedir (Lupsa ve Inzucchi, 2018).

Geçtiğimiz yıllarda, SGLT-2 inhibitörleri, T2D'li hastalarda glisemik kontrolün ötesindeki etkileri nedeniyle giderek daha fazla önem kazanmıştır (Gager ve ark., 2021). Büyük çaplı çalışmalar SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etkilerini göstermiş olsa da, bu faydalardan sorumlu kesin mekanizmalar tam olarak tanımlanmamış olmakla beraber aşırı ROS üretimi, fibrozis ve inflamatuvar süreçlerle birlikte  $Ca^{+2}$  sinyalizasyonunda ve oksidatif stresteki değişiklikler, SGLT-2 inhibitörleri için potansiyel moleküler hedeflerin temel taşlarını oluşturmaktadır (Gager ve ark., 2021).

SGLT-2 inhibisyonunun birkaç olası avantajı arasında: İnsülden bağımsız olarak etki eden bu ajanların hipoglisemi riski oluşturmaması (hipoglisemi olmadan hipergliseminin azalması); monoterapi olarak ya da diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilmesi; herhangi bir insülin direnci ya da  $\beta$  hücre fonksiyonu olan hastalarda etkili olabilmesi; ayrıca potansiyel olarak prediyabetli hastalarda sürecin daha erken aşamalarında kullanılabilmesi bulunmaktadır (Chao, 2014).

SGLT-2 inhibitörlerinin oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir. Diyabetli farelerde yapılan bir çalışmada plazma ve karaciğer oksidatif stres biyobelirteçlerinden tiyobarbiturik asit reaktif maddeler (TBARS) ve protein karbonilde artışlar olduğu ve SGLT-2 inhibitörlerinden İpragliflozin'in doza bağımlı ve önemli ölçüde bu parametreleri azalttığı bildirilmiştir (Tahara ve ark., 2013). Tip 2 diyabet hastalarının SGLT-2 kullananlar ve kullanmayanlar olarak iki gruba ayrıldığı bir çalışmada ise total thiol ve TOS sevipleri bakımından anlamlı fark bulunmazken, TAS seviyelerinin SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Buyukaydin ve ark., 2023).

Yapılan çalışmalarda, özellikle, bu ilaç sınıfında yer alan kanagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozinin faydalarının glisemik yönetimin ötesine

geçtiği, kalp yetmezliğiyle ilişkili hastaneye yatışı önemli ölçüde azalttığı ve T2D hastalarında böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirdiği bildirilmeye devam edilmektedir (Young ve ark., 2023).

## **Tip 2 diyabet ve GLP-1 reseptör agonistleri**

Sağlıklı insanlarda, yemekten sonra inkretin GLP-1 salgılanır ve insülin salgısını artırıp glukagon salgısını baskılayarak kan glukozunu azaltır (Meier, 2012). Eşit glukoz seviyelerinde, oral glukoz uygulaması, intravenöz glukoz uygulamasına kıyasla daha büyük miktarda insülin salgılanmasına neden olur. Buna inkretin etkisi denir. Bunun sebebi, oral glukozdan sonra salgılanan bağırsak inkretin hormonları [(en önemlileri glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1)] tarafından uyarılan artırılmış glukoz uyarılı insülin salgılanmasıdır (Drucker ve Nauck, 2006; Ahren., 2011). İnkretin yetmezliği, T2D'nin kritik bir etiopatogenetik özelliğidir ve tersine çevrildiğinde glisemik kontrolün iyileşmesiyle sonuçlanır (Sfairopoulos ve ark., 2018).

ADA ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği, metformin ile yaklaşık 3 aylık ilk tedavinin, T2D hastalarında HbA1c'yi hedeflenen seviyelere düşürmede başarısız olması durumunda, GLP1-RA'ları ek tedavi seçeneği olarak önermektedir (Buse ve ark., 2020). FDA onaylı bir dizi GLP-1RA (aynı zamanda GLP-1 agonistleri ve inkretin mimetikleri olarak da adlandırılabilirler) bulunmaktadır; GLP-1 temelli olanlar: Dulaglutid, Albiglutid (durduruldu), Liraglutid, Semaglutid-Exendin-4 temelli olanlar: Exenatid (2 formülasyon), Lixisenatid (durduruldu), Tirzepatid, hem GLP-1 hem de GIP reseptörlerini aktive eden bir GIP analogudur (Collins ve Costello, 2024). T2D tedavisinde kullanılan sentetik GLP-1RA'lar yarı ömürlerine göre de sınıflandırılabilirler: (i) Kısa etkili GLP-1 reseptör agonistleri (eksenatid ve lixisenatid gibi) yemekten sonra mide boşalmasını geciktirerek kan glukoz seviyelerini ve insülin konsantrasyonlarını düşürür; (ii) Uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri (albiglutid, dulaglutid, uzun etkili

salınımlı exenatid ve liraglutid gibi) ise insülin salgılanmasını uyarıp glukagon seviyelerini azaltarak kan glukoz seviyelerini düşürür (Meier, 2012).

Yapılan sistematik derleme ve meta-analiz çalışmalarında GLP-1RA'ların T2D hastalarında kilo yönetimini önemli ölçüde iyileştirdiği (Yao ve ark., 2024), bireysel majör olumsuz kardiyovasküler olay bileşenlerinin riskini, her türlü ölüm nedenini, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı ve böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesini azalttığı bildirilmektedir (Sattar ve ark., 2021). Ayrıca 17.104 yeni semaglutid kullanıcısı ve 1.077.657 yeni diğer antidiyabetik ilaç kullanıcısı olmak üzere 1.094.761 yeni antidiyabetik ilaç kullanıcısının dahil edildiği bir çalışmada semaglutid, T2DM'li hastalarda yedi antidiyabetik ilaç sınıfının [dipeptidil-peptidaz-4 inhibitörleri, SGLT-2 inhibitörleri, sülfonilüreler, tiazolidinedionlar ve diğer GLP-1RA (albiglutid, dulaglutid, eksenatid, liraglutid ve lixisenatid)] her biriyle ayrı ayrı karşılaştırılmış ve semaglutidin T2D hastalarında ilk kez Alzheimer hastalığı tanısı alma riskinin %40 ila %70 oranında azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Wang ve ark., 2024).

## SONUÇ

Günümüzde T2D bulaşıcı olmadığı halde pandemi olarak tanımlanacak boyutlara ulaşmıştır. T2D hastalığına yakalanmadan önce yaşam tarzı değişiklikleri koruyucu tıpta önem arz etmekle beraber hastalığa yakalandıktan sonraki süreçte de beslenme, uyku düzeni ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri uzun vadede hastalık yönetiminde önem arz etmektedir.

Güncel önerilere göre, yeni teşhis edilen T2D'li hastaların, aşırı kaloriden ve hızla emilen karbonhidratlardan uzak durmayı, sağlıklı beslenmeyi ve fiziksel egzersizi içeren sağlıklı bir yaşam tarzını destekleyen hasta eğitimi ile tedavi edilmesi gerektiği bildirilmektedir (Nauck ve ark., 2021).



T2D'nin farmakolojik yönetimindeki son gelişmelere bakıldığında geleneksel ilaç tedavilerinin yanı sıra SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1RA olmak üzere iki ilaç grubunun özellikle dikkat çekici olduğu görülmektedir. Günümüzde geleneksel ilaç tedavilerine ek olarak geliştirilmiş olan yeni nesil T2D ilaçlarıyla yapılan çalışmalar özellikle T2D hastalığının gelişimi, ilerlemesi, ek hastalıkların ortaya çıkışı ve mortalite bakımından önemli iyileşmelere yol açmaktadır.

Her iki ilaç grubu için hali hazırda var olan klinik uygulama kılavuzları ve öneriler bulunmakla beraber (Buse ve ark., 2020; Li ve ark., 2021), her geçen gün yapılan yeni çalışmalarla bu iki yeni ilaç grubun özellikle T2D'de eşlik eden ek hastalıklarda kullanımı ve T2D'nin altında yatan oksidatif stres ve inflamasyon mekanizmaları üzerine etkileriyle ilgili yeni bilgiler literatüre eklenmektedir.

## KAYNAKLAR

- ADA (American Diabetes Association Professional Practice Committee) 2024. 2. “Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes”, *Diabetes Care*, 47(1), 20-42.
- Ahrén, B. (2011). GLP-1 for type 2 diabetes. *Experimental cell research*, 317(9), 1239-1245.
- Alam, R., Khan, S., & Salman, K. A. (2013). MDA and Antioxidants Status in Type 2 Diabetes Mellitus. *National Journal of Integrated Research in Medicine*, 4(6).
- Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi pharmaceutical journal*, 24(5), 547-553.
- Buse, J. B., Wexler, D. J., Tsapas, A., Rossing, P., Mingrone, G., Mathieu, C., ... & Davies, M. J. (2020). 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 43(2), 487-493.
- Buyukaydin, B., Ozer, O. F., Ozder, A., & Yildiz, C. (2023). The changes of oxidative stress markers and vitamin E in patients with diabetes using SGLT-2 inhibitors. *International Journal of Medical Biochemistry*, 6(3).
- Chao, E. C. (2014). SGLT-2 inhibitors: a new mechanism for glycemic control. *Clinical Diabetes*, 32(1), 4-11.
- Chong, K., Chang, J. K. J., & Chuang, L. M. (2024). Recent advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus using new drug therapies. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 40(3), 212-220.
- Collins L, Costello RA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. [Updated 2024 Feb 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>
- Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 465–476.

- Drucker, D. J., & Nauck, M. A. (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*, 368(9548), 1696-1705.
- Durmuş, E., Aypak, C., & Görpelioğlu, S. 2018. "Tip 2 Diyabet Hastalarında Kronik İnflamasyon Belirteci Olarak Lökosit Sayımı", *Ankara Med J*, 1(4), 253-259.
- Elsawy, M., & Emara, E. (2016). The impact of ghrelin on oxidative stress and inflammatory markers on the liver of diabetic rats. *Tanta Medical Journal*, 44(4), 163.
- Ergül Erkeç, O., Huyut, Z., Acikgoz, E., & Huyut, M. T. (2024). Effects of exogenous ghrelin treatment on oxidative stress, inflammation and histological parameters in a fat-fed streptozotocin rat model. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1-11.
- Faselis, C., Katsimardou, A., Imprialos, K., Deligkaris, P., Kallistratos, M., & Dimitriadis, K. (2020). Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Current vascular pharmacology*, 18(2), 117-124.
- Fox, S., Rompolski K. (2019). *Human Physiology 15th Edition* McGraw Hill; 15th edition, New York.
- Gager, G. M., von Lewinski, D., Sourij, H., Jilma, B., Eyileten, C., Filipiak, K., ... & Siller-Matula, J. M. (2021). Effects of SGLT-2 inhibitors on ion homeostasis and oxidative stress associated mechanisms in heart failure. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 112169.
- Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 107(9), 1058-1070.
- Halim, M., & Halim, A. (2019). The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes & metabolic syndrome: clinical research & reviews*, 13(2), 1165-1172.
- Hall, John E.. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*, 14th international edition., 14 Philadelphia: Elsevier, 2021.

- Hasan, F. M., Alsahli, M., & Gerich, J. E. (2014). SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 104(3), 297-322.
- Johansen, J. S., Harris, A. K., Rychly, D. J., & Ergul, A. (2005). Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular diabetology*, 4, 1-11.
- Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., ... & Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17.
- Khan, R. M. M., Chua, Z. J. Y., Tan, J. C., Yang, Y., Liao, Z., & Zhao, Y. (2019). From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. *Medicina*, 55(9), 546.
- Khoo, C. M., Deerochanawong, C., Chan, S. P., Matawaran, B., Sheu, W. H. H., Chan, J., ... & Pollock, C. (2021). Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in Asian patients with type 2 diabetes and kidney disease: An Asian perspective and expert recommendations. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(2), 299-317.
- Li, S., Vandvik, P. O., Lytvyn, L., Guyatt, G. H., Palmer, S. C., Rodriguez-Gutierrez, R., ... & Mustafa, R. A. (2021). SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *bmj*, 373.
- Luc, K., Schramm-Luc, A., Guzik, T. J., & Mikolajczyk, T. P. (2019). Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *Journal of Physiology & Pharmacology*, 70(6).
- Lukic, N., Macvanin, M. T., Glivic, Z., Rizzo, M., Radak, D., Suri, J. S., & Isenovic, E. R. (2024). SGLT-2 inhibitors: the next-generation treatment for type 2 diabetes mellitus. *Current Medicinal Chemistry*, 31(30), 4781-4806.
- Lupsa, B. C., & Inzucchi, S. E. (2018). Use of SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*, 61(10), 2118-2125.

- Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Chapter 1, What is diabetes? Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581938/> Son erişim tarihi: 08.11.2024
- Meier, J. J. (2012). GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(12), 728-742.
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art. *Molecular metabolism*, 46, 101102.
- Ortiz-Martínez, M., González-González, M., Martagón, A. J., Hlavinka, V., Willson, R. C., & Rito-Palomares, M. (2022). Recent developments in biomarkers for diagnosis and screening of type 2 diabetes mellitus. *Current diabetes reports*, 22(3), 95-115.
- Pitkanen OM, Martin JM, Hallman M, Akerblom HK, Sariola H, Andersson SM. Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Sci* 1992;50(5):335-9.
- Pitsavos, C., Tampourlou, M., Panagiotakos, D. B., Skoumas, Y., Chrysohoou, C., Nomikos, T., & Stefanadis, C. 2007. “Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA study”, *The review of diabetic studies: RDS*, 4(2), 98.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., ... & Bitto, A. (2017). Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017(1), 8416763.
- Sabaner, M.C. 2019 . “Hiperreflektif noktalar tespit edilen diyabetik retinopatili hastalarda oksidatif, antioksidatif belirteçlerin ve inflamatuvar sitokinlerin değerlendirilmesi”, AFSU. <https://acikerisim.afsu.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12933/94> Son erişim tarihi : 4 Mayıs 2024.

- Sattar, N., Lee, M. M., Kristensen, S. L., Branch, K. R., Del Prato, S., Khurmi, N. S., ... & Gerstein, H. C. (2021). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 9(10), 653-662.
- Sfairopoulos, D., Liatis, S., Tigas, S., & Liberopoulos, E. (2018). Clinical pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Hormones*, 17, 333-350.
- Sheng, T., & Yang, K. (2008). Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of genetics and genomics*, 35(6), 321-326.
- Soydan, A. 2015. "Kronik İnflamasyon ve İnsülin Direnci İlişkisi", Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics, 3(3):1-7.
- Tahara, A., Kurosaki, E., Yokono, M., Yamajuku, D., Kihara, R., Hayashizaki, Y., ... & Shibasaki, M. (2013). Effects of SGLT-2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *European journal of pharmacology*, 715(1-3), 246-255.
- Tiwari, B. K., Pandey, K. B., Abidi, A. B., & Rizvi, S. I. (2013). Markers of oxidative stress during diabetes mellitus. *Journal of biomarkers*, 2013(1), 378790.
- Unnikrishnan, R., Pradeepa, R., Joshi, S. R., & Mohan, V. (2017). Type 2 diabetes: demystifying the global epidemic. *Diabetes*, 66(6), 1432-1442.
- Verdile, G., Keane, K. N., Cruzat, V. F., Medic, S., Sabale, M., Rowles, J., ... & Newsholme, P. (2015). Inflammation and oxidative stress: the molecular connectivity between insulin resistance, obesity, and Alzheimer's disease. *Mediators of inflammation*, 2015(1), 105828.
- Viigimaa, M., Sachinidis, A., Toumpourleka, M., Koutsampasopoulos, K., Alliksoo, S., & Titma, T. (2020). Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Current vascular pharmacology*, 18(2), 110-116.

- Wang, C., Guan, Y., & Yang, J. (2010). Cytokines in the progression of pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction. *International journal of endocrinology*, 2010(1), 515136.
- Wang, W., Wang, Q., Qi, X., Gurney, M., Perry, G., Volkow, N. D., ... & Xu, R. (2024). Associations of semaglutide with first-time diagnosis of Alzheimer's disease in patients with type 2 diabetes: Target trial emulation using nationwide real-world data in the US. *Alzheimer's & Dementia*.
- WHO (World Health Organization), (2016). Global report on diabetes. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf) Son erişim tarihi: 24.11.2024
- Wondmkun, Y. T. (2020). Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 3611-3616.
- Xu, B., Li, S., Kang, B., & Zhou, J. (2022). The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovascular diabetology*, 21(1), 83.
- Yao, H., Zhang, A., Li, D., Wu, Y., Wang, C. Z., Wan, J. Y., & Yuan, C. S. (2024). Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *bmj*, 384.
- Young, C. F., Farnoudi, N., Chen, J., & Shubrook, J. H. (2023). Exploring SGLT-2 Inhibitors: Benefits beyond the Glucose-Lowering Effect—What Is New in 2023?. *Endocrines*, 4(3), 630-655.
- Zatterale, F., Longo, M., Naderi, J., Raciti, G. A., Desiderio, A., Miele, C., & Beguinot, F. (2020). Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Frontiers in physiology*, 10, 1607.

## BÖLÜM IV

### HAMİLELİKTE HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİ

Öğr. Gör. Emine AYDIN BAYAT<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568856>

---

<sup>1</sup>Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Bingöl, Türkiye, eabayat@bingol.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3364-6540





## GİRİŞ

Tiroid hormonları triiyodotironin (T3) ve tiroksin (tetraiyodotironin, T4) olup, metabolik fonksiyonları, total enerjinin kullanılmasını, hücre ile ilgili solunumu, doku büyümesiyle gelişimini, hormonu, vitamin kullanımını, besin ile inorganik iyon metabolizmasını, termogenezi başka hormonların salgılanmasını, yıkılma hızlarını, hücrelerin bu hormonlara duyarlılıklarını düzenlemektedir (Kayaalp, 2002). Hatta büyüme hormonuyla, insulin benzeri büyüme faktörüyle somatik ve iskelet gelişmesini etkilemektedir (Beardsall ve Ogilvy-Stuart, 2004).

Kadınlarda, doğurganlık periyodunda en sık gözlenen ikinci endokrinolojik hastalık tiroid bozukluklarıdır (American College of Obstetrics and Gynecology, 2002). Hamilelikte meydana gelen fizyolojik değişimler, tiroid bezi işlevini ve tiroid fonksiyonunun testlerini etkilemektedir. Hamilelik esnasında özellikle plasentadan birinci trimesterde salgılanan human koryonik gonadotropin (hCG) üretimi artma göstermektedir. TSH ile hCG alfa ve beta alt ünitelerinden meydana gelir. İki hormonun da alfa alt ünitesi aynı olup, biyokimyasal bu benzerlik hCG'nin TSH reseptörüne bağlanmasına, tiroid bezini uyarmasına sebep olmaktadır. Hamileliğin ilk haftasından başlanarak hCG yükselmektedir, 10. haftada pik yapmaktadır, daha sonrasında önemli değişim olmamaktadır. hCG'nin bu yükselişi, serbest T4 düzeyinde biraz yükselmeye ve TSH'da belirgin düşmeye sebep olmaktadır. Hamilelikte yükselen östrojen TBG miktarı artışına yol açmaktadır. Yükselen TBG ile total T4 değeri artmaktadır. Hamilelerde iyotun gereksinimi, renal glomerular filtrasyon hızındaki artmaya ve plasentayla fetusta iyotun kullanımının artmasına bağlı yükselmektedir. Gestasyonel trofoblastik hastalık ile hiperemesis gravidarum hamilelikte tiroid işlevlerinin değerlendirilmesi sürecinde güçlükler yol açmaktadır (Casey ve Leveno, 2006).

Fetal gelişimde, maturasyonda tiroid hormonu gerekmektedir. Ayrıca normal plasentasyonda gerekmektedir. Plasental gelişimde bozulma ablasyo plasentaya, preklampsiye ve preterm doğuma yol açmaktadır (Leung ve ark.,

1993). Tiroid hormonu nöronal çoğalma, olağan fetal beyin gelişimi, migrasyon ile yapısal organizasyon için gerekmektedir. Bunlar, fetusun primer tiroid hormonu gereksinimini anneden karşılayabildiği ilk ve ikinci trimesterde oluşur (Glinoe, 2004a). Tiroid hormonunun emriyogenez ile fetal maturasyonda önemli rolü vardır (Anselmo ve ark., 2004). Maternal tiroksin ve tiroiodotironin hamilelik sürecinde plasentadan fetusa geçmektedir (Saranac ve ark., 2011). TSH transplasentadan geçişi azdır. Maternal tiroid hormonunun plasenta vasıtasıyla transferi, özellikle fetal tiroid hormonu sentezlenmeden evvelki süreçte önemlidir. Fetal tiroid bezi 8-10 uncu hamilelik haftalarında iyotu konsantrasyonunu, 12 nci haftadan başlanarak da hormonu sentezlemeye başlamaktadır. 18-20. haftaya kadar tiroid hormonunun üretimi sınırlı olmaktadır. İkinci trimesterde hızlıca gelişen kohleanın, serebral neokorteksin, bazal ganglionların iyotun yetersizliğine hassasiyeti fazladır (Girling, 2006). 20. hamilelik haftasında hipofiz bezi olgunlaşmasının ardından fetal tiroid folikül hücresinde iyotun tutulumu, hormon sentezi artmaktadır. (Fisher, 1997; Speroff ve Fritz, 2005). Hamileliğin son haftasına dek bu haftadan itibaren fetal dolaşımdaki total T4 ile serbest T4 konsantrasyonunda düzenli artış olmaktadır. Konjenital tiroid anomalili fetüs hormon gereksinimi transplasental aktarılan maternal tiroid hormonuyla karşılanmaktadır. Konjenital tiroid hastalıklı fetuslarda hemen doğumdan sonra hormon tedavisine başlanıldığında nöral gelişimin normal olduğu belirtilmektedir. Santral nöral sisteminin tiroid hormona maksimum ihtiyaç duyduğu süreç gebeliğin üçüncü trimesteriyle doğum sonrası 6-8 aylar arası dönemdir (Fisher, 1997). İyotta yetersizlik maternal, fetal hipotiroidiye sebep olabilmektedir. Maternal ve fetal hipotiroidili bebeklerde ciddi nöronal gelişim sorunları gözlenebilir (Beardsall ve Ogilvy-Stuart, 2004). İlk ve ikinci trimesterde fetusa yeten maternal tiroid hormonu aktarımı olmaz ise erken dönemdeki fetal beyin gelişiminde bozulma olup, fetusta geri dönüşümsüz etkiler oluşabilir (Pop ve ark., 1995). Gereken kadar maternal tiroid hormonunun olmamasında fetusta beyin dokusu hasar alabilir. Fetüste beyin

gelişimindeki bu bozulma neticesinde zayıf kognitif gelişim, serebral palsi, mental retardasyon gibi komplikasyonlar belirebilir (Reuss ve ark., 1996). Hamilelikte immün sisteminde değişimler oluşmaktadır. Bununla ilişkili Graves hastalığında birinci trimesterde alevlenmeler, ikinci, üçüncü trimesterdeyse dereceli gerileme gözlenmektedir. Doğumdan sonra ilk birkaç ayda tekrardan alevlenmeler olmaktadır. Hashimoto tiroiditinde tiroid antikörlerinde azalış dışında belirgin değişim gözlenmez. Doğumdan sonra immün sistemindeki değişime bağlı tiroidin hücrelerinde yıkımlar olmaktadır. Bu durum neticesinde %30 hastada postpartum tiroidit gözlenmektedir (Weetman, 1999). Tiroid peroksidaz, antitiroglobulin otoantikörleri plasentadan geçmektedirler. Ancak fetal tiroid gelişimini etkilememektedirler. Bundan ötürü Hashimoto tiroiditi fetal, neonatal tiroid işlevleriyle ilişkisizdir (Girling, 2006). Hamilelerde aşikâr tiroid hastalıkları %1- 2 sıklıktadır. Ancak tanılanmamış hipotiroidi ve hipertiroidi sıklığı daha yüksektir (Lao, 2005). Hamilerde aşikâr tiroidlilerin sıklığı %1- 2 kadardır. Ancak tanılanmamış hipotiroidili, hipertiroidili sıklığı daha yüksektir (Lao, 2005).

### **HAMİLELİKTE HİPOTİROİDİ**

Hamilerde %2,5 civarında saptanan hipotiroidizm genelde yükselmiş TSH seviyesiyle karakterizedir (Pop ve ark., 1999; Andersen, 2003). Hipotiroidizm, neonatal ve çocukluk evrelerinde nörolojik gelişimsel bozukluklara yol açabilmektedir (Klein ve ark., 1991; Casey ve ark., 2005). Subklinik hipotiroidizmde, serumdaki serbest T4 düzeyi normal aralıkta gözlenirken, TSH seviyesinin normalden yüksekte olduğu gözlenir (Casey, 2006). Subklinik hipotiroidizmde prevelans normal popülasyonda %4-8.5 sıklıkta saptanırken hamilelerde %2-5 sıklıkta saptanmaktadır (Casey, 2006). Subklinik hipotiroidizmin yenidoğanlarda psiko-entellektüel-nörolojik gelişimsel bozukluklara bebep olduğunu açıklayan araştırmalar mevcuttur (Haddow ve ark., 1999; Pop ve ark., 2003). Klinik hipotiroidi de tiroid hormonları düşük, TSH yüksektir. Bununla birlikte, subklinik hipotiroidide

tiroid işlevleri normalden TSH biraz artmıştır. Subklinik hipotirodili hastalarda hipotiroidi bulguları belirgin olmasada bu durumun hamilelikte tanısı, tedavisi önemlidir. Subklinik hipotiroidizm, otoimmün tiroidit sebebiyle erken hamilelik evresinde %2-3 oranında tespit edilmektedir (Lazarus, 2002; Glinöer, 2003). Hamilelikte ve postpartumda izlenen hipotiroidin sebepleri arasında Hashimoto tiroiditi (kronik tiroiditiyi ya da kronik otoimmün tiroiditiyi), subakut tiroiditi, radyoaktif iyot tedavisini, iyot yetmezliğini, tiroidektomiye sayabiliriz (American College of Obstetrics and Gynecology, 2002). Hipotirodili hamileler tedavi almadığında ya da yeteri kadar tedavi aldığıında, intrauterin gelişim geriliği, preeklampsi, plasenta dekolmanı, miyad geçmesi, maternal anemi, postpartum kanama gibi maternal, perinatal mortalite ile morbiditeyi arttırıcı komplikasyonların gelişebildiği belirtilmiştir (Wasserstrum ve Anania, 1995; American College of Obstetrics and Gynecology, 2002). Yalnızca aşikâr hipotirodili vakalarda değil subklinik hipotirodili vakalarda da belirtilen komplikasyonlarda artma tespit edilmiştir. Hipotirodili vakalarda uygun tedavi uygulanan vakalarda hamileliğe dair komplikasyonların normal popülasyondaki hamilelerden çeşitlilik sergilemediği bildirilmiştir (Pop ve ark., 2003). Aşikâr hipotirodide hem yeni tanı vakalarda hem de önceden tanı vakalarda L-tiroksin replasmanı tedavisine tam doz başlanması hipotirodiyle ilişkili gelişebilecek komplikasyonların engellenmesi bakımından gerekmektedir (American College of Obstetrics and Gynecology, 2002; Pop ve ark., 2003). Önemli iyot eksikliği maternal, fetal iyot eksikliğine neden olduğu için fetal nöral gelişim sorunlarına sebep olabilmektedir. Erken dönemlerde ya da hamilelikten önce bu hastalara iyot tedavisi uygulanmalıdır. Fakat yüksek doz iyot tedavisinin de fetal guatra, hipotirodiye sebep olabileceği akılda tutulmalıdır (Glinöer ve ark., 1995). Hamilelikte hipotirodi %1-2 sıklıkta gözlenmektedir (Gharib ve ark., 2005). Ailevi tiroid öyküsünün, diabetes mellitusun, vitiligonun, pernisiyöz aneminin, radyasyona maruz kalmanın, hipertirodi tedavisinin, iyot yetersizliğinin ya da fazlalığının, antitiroid ilaç alımının (amiadoron,

lityum, iodin, radyografik kontrast maddeler, interferon alfa,) olması hamilelikte hipotiroidinin gelişmesine yol açmaktadır (Wier ve Farley, 2006). Hipotiroidi başlangıcındaki semptomları arasında halsizlik, soğuk intoleransı, kabızlık, kas krampları sayılabilir. Semptomları hipotiroidi devam ettikçe uykusuzluk, karpal tünel sendromu, saç kayıpları, kilo alımı, seste kabalaşma, zihinsel fonksiyonların yavaşlaması izlemektedir (Canaris ve ark., 2000). Hamilelikte en yaygın hipotiroidi sebebini süregelen otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) oluşturur. Hamilelikteki başka birincil hipotiroidi sebepleri arasında endemik iyot yetersizliğini, ablatif radyoiodot tedavisini, graves sebebiyle tiroid ablasyonu yapılmasını, kuvvetli preeklampsiyi, tiroid cerrahisini sayabiliriz. İkincil hipotiroidinin sebepleri arasında ise Sheehan sendromunu, lenfositik hipopituitarizmi, geçirilmiş hipofizektomiyi sayabiliriz (Lao, 2005). Hipotiroidili kadınların hamileliklerinde obstetrik komplikasyonlarını görme riski artmaktadır. Hipotiroidili hamilelerde erken gebelik kayıplarını, maternal anemiyi, preeklampsiyi, gestasyonel hipertansiyonu, kardiyak disfonksiyonu, ablasyo plasentayı, ölü doğumu, düşük doğum ağırlığını, fetal ölümü, bozuk fetal beyin gelişimini, olumsuz prenatal seyiri gözlemleyebiliriz (Lao, 2005; Glinoe, 1998). Özellikle birinci trimesterdeki fetüsün tiroid hormonunu henüz sentezlemeye başlamadan evvel maternal tiroksinin fetüse plasental geçişi fetal gelişimde epeyce önemlidir. Konjenital hipotiroidi varlığında fetüse aktarılan maternal tiroid hormonu fetal gelişimin normal devam etmesini sağlar. Bundan ötürü bütün hamilelik planlayanların, özellikle birinci trimester değerlendirmelerinde tiroid hormon seviyesi değerlendirilmesi önemlidir (Casey, 2006). TSH seviyelerindeki değişimler tiroid hastalıklarında ilk bulgu olarak meydana gelir. İlk yapılan değerlendirmede TSH'a önemli olup, normalin dışında bir değer olursa ileri tetkiklerle değerlendirilmelidir. Hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ya da hipertroidi saptanırsa tedavi yapılmalıdır. Araştırmalar aşikâr ve subklinik hipotiroidinin hamilelik üstünde zararlı tesirlerinin olduğunu, levotiroksin ile

tedavi yapılan hipotiroidili hamilerde bu tesirin olmadığını belirtmektedir (Brent, 2007).

Hamilelikte iyota duyulan ihtiyaç artmaktadır. Bunun sebepleri arasında tiroid hormonun %50 yapımındaki artma, renal kan akımındaki artma, glomerüler filtrasyon hızındaki artma, plasental geçişle anneden fetusa iyotun geçişine bağlı gereksinimdeki artma yer alır (LeBeau ve Mandel 2006). Hamilelikte önemli iyot eksikliğinin annede olması hipotiroidinin, fetal guatrın fetüste oluşmasına yol açmaktadır. Beynin gelişiminin önemli döneminde hipotiroidinin oluşması, fetal beyin hasarının, irreversible nörolojik bozuklukların oluşmasına yol açabilir. Komplikasyonlardan ciddi olanları arasında endemik kretinizmi, zekâ geriliğini sayabiliriz. Önemli iyot eksikliğinin olmasında IQ değeri normalin 13,5 skor aşağısındadır (Glinoe, 2004b). Üreme çağındaki kadınlar günlük 150 µg ortalama iyot almalıdır. Hamilelerde, emzirenlerde iyot alımının günlük ihtiyacı 250 µg'r. Emzirmeyle 100 µg/gün iyotun bebeğe aktarıldığı belirtilmektedir. Hamilelikte 150- 250 µg/gün ya da 100- 200 µg/L idrarda iyot konsantrasyon değeri saptanmalıdır. Hamilelikte iyotun alımının günlük 100 µg aşığına inmesi iyot eksikliğini doğurur. İyotun eksikliğı tedavisine, intratiroidal iyot havuzunun dolması, sürekli dengenin sağlanması amacıyla, mümkün mertebe hamilelik oluşmadan epey evvel başlanmalı, hamilelikte de iyotun profilaksisi sürdürülmelidir (Abalovich ve ark., 2007). Önemli iyot eksikliğı maternal fetal iyotun eksikliğıne sebebiyet verebilir. Ayrıca fetal, nöral gelişimsel bozukluklara sebep olabilir. İyotun tedavisi hamilelik öncesinde ya da erken periyotlarda uygulanmalıdır. Fakat fazla dozlarda iyotun fetal guatra, hipotiroidinin gelişmesine sebep olabileceğı unutulmamalıdır (Glinoe ve ark., 1995).

## HAMİLELİKTE HİPERTİROİDİ

Hamilelikte hipertiroidi %0,1- 0,2 sıklıktadır. Hamilelikte hipertiroidi sebepleri arasında gestasyonel geçiği tirotoksikoz, Graves hastalığı, molar gebelik, toksik adenom, subakut ya da sessiz tiroidit, multinodüler toksik

guatr, iyotun indüklediği tirotoksikoz, tirotoksikozis faciata sayılabilir. (Lao, 2005). Hamilelerde izlenen hipertiroidizmin en yaygın sebebi %80-85 sıklıkta gözlenen Graves bozukluğudur. Ayrıca hipertiroidizm sebepleri arasında işlevsel adenoma, tiroiditis, yüksek miktarda tiroid hormonunun alınması sıralanabilir (Neale ve Burrow, 2004). Hipertiroidizimli hamilelerde, preeklampsi, düşük, erken doğum, fetal gelişimsel gerilik, ölü doğum, düşük gibi komplikasyonların arttığı belirtilmiştir (Burrow, 1985; American College of Obstetrics and Gynecology, 2002). Hamilelik esnasında gözlenen hipertiroidi sebepleri arasında graves hastalığını, toksik multinodüler guatrı, toksik adenomu, tiroiditleri, gestasyonel tirotoksikozu, trofoblastik hastalıkları, fazla tiroid hormon alınmasını sıralayabiliriz (Mestman, 2004). Otoimmünel Graves hastalığı, üçüncü ve dördüncü dekatlardaki kadınlarda sık izlenir. Hamilelik hipertiroidizminin en yaygın nedeni %80-85 sıklıkta gözlenen Graves bozukluğudur (Neale ve Burrow, 2004). Hipertiroidizmde en yaygın izlenen maternal komplikasyonların arasında abortuslar, prematür doğumlar, plasenta dekolmanları, preeklampsiler, enfeksiyonlara yatkınlıkta artmalar, konjestif kalp yetmezlikleri, hiperemesis gravidarum sayılabilmektedir. Hamilelikteki hipertiroidin fetusu etkilediği komplikasyonlar arasında neonatal tirotoksikozu, hipotiroidiyi, guatrı, intrauterin gelişim geriliğini, prematüriteyi, ölü doğumu, konjenital anomalileri sayabiliriz (Susan ve ark., 2004). Hamileliğin erken sürecinde, insan koryonik gonadotropinin (hCG) TSH benzeri fonksiyonu sebebiyle serbest T4 yükselmekte, TSH düşmektedir. Hiperemesis gravidarumlu hastalarda özellikle bu belirgin görülmektedir. Fakat pek az bir kesim hastada tirotoksikoz mevcuttur. Gestasyonel tirotoksikoz olarak bu anılmaktadır. Hamileliğin geç sürecindeyse serbest T4 düzeyi azalmaktadır. Tüm hamilelerde bu sebeple tiroid işlevleri testlerinin bakılması uygundur. Graves hastalığı, hamilelerde en yaygın saptanan hipertiroidizm sebebidir. Tedavi için propiltiyourasil ilacı tercih edilmektedir. Plasentadan antitiroid ilaçları geçebilmektedir. Bu sebeple, mümkün olan minimal dozun kullanılması



uygundur. Tedavisiz hipertiroidi, hamilelikle ilişkili pek önemli neticelere sebep olabilmektedir. Ölü doğum, preeklampsi, erken doğum riski, intrauterin gelişme geriliği gibi durumlar gözlenebilir. Konsepsiyonda saptanmamış bir hipertiroidiye spontan abortusa sebep olabilir. Bu sebeple hipertiroidi tanılı hastalarda hamilelik planlanmadan evvel kalıcı tedavi uygulanmalıdır. Hipertiroidili hamilere, fetal tiroid hasarı meydana gelebileceğinden tanı veya terapötik amacıyla radyonüklid uygulanmamalıdır. (Gharib ve ark., 2010; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2012)

## SONUÇ

Doğurganlık evresinde kadınlarda, hamilelerde tiroid hastalıkları yaygın gözlenmektedir. Hamilerde izlenen tiroid işlev problemleri, maternal, fetal önemli komplikasyonlar oluşturabilmektedir. Hipertiroidi ve hipotiroidi tanılı hamilelere gerekli tedavilerin uygulanmasıyla bu hastalıklarla ilişkili meydana gelebilecek komplikasyonlar engellenebilmektedir. Bu sebeple hamilelik izlemlerinde tiroid işlev hastalıkları bakımından hastalar dikkatli izlenmelidir. Hastalarda tiroid işlev testlerinin yapılarak, belirebilecek hormonal sorunlar saptanarak uygun tedaviler uygulanmalıdır. Tiroid bozuklukları bakımından riskli gruptaki kadınların taranması önem arz etmektedir. Ayrıca hamilelik sırasında maternal tiroid bozukluğu saptanmış riskli yenidoğanlarda da tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi çok önemlidir. Doğumdan sonra da tüm yeni doğanların konjenital hipotiroidi açısından taramalarının yapılması büyük önem arz etmektedir. Hipotiroidili ve hipertiroidili hamileler riskli grupta görülmeli, kadın doğum uzmanı ve endokrinoloji uzmanı kontrolleri sağlanmalıdır. Bu hamilelerin gebelikten önce, gebelik sürecinde ve gebelikten sonra izlenmeleri ana ve çocuk sağlığı açısından önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. (2007). Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(suppl-8):s1-47.
- American College of Obstetrics and Gynecology. (2002). ACOG practice bulletin. Thyroid disease in pregnancy. Number 37, August 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet*, 79(2):171-80.
- Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM, Laurberg P. (2003). Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid*, 13(11):1069-78.
- Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. (2004). Fetal loss is associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA*, 292(6):691-5.
- Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL. (2004). Congenital hypothyroidism. *Current Paediatrics*, 14(5):422-9.
- Brent GA. (2007). Diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women: is case finding enough? *J Clin Endocrinol Metab*, 92(1):39-41.
- Burrow GN. (1985). The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med*, 313(9):562-5.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. (2005). Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*, 105(2):239-45.
- Casey BM. (2006). Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 61(6):415-20.
- Casey BM, Leveno KJ. (2006). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 108(5):1283-92.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. (2000). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*, 160(4):526-34.

- Fisher DA. (1997). Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol*, 40(1):16-31.
- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. (2005). Consensus statement: subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from The American Association of Clinical Endocrinologists, The American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(1):581-5.
- Gharib, H., Papini, E., Paschke, R., Duick, D. S., Valcavi, R., Hegedüs, L., ... & (2010). AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Journal of endocrinological investigation*, 33, 287-291.
- Girling JC. (2006). Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Obstet Gynecol*,16(1):539-47.
- Glinoe D, De Nayer P, Delange F, et al. (1995). A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: Maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab*, 80(1):258-69.
- Glinoe D. (2003). Management of hypo-and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res*, 13 Suppl A: S45-54.
- Glinoe D. (2004a). Thyroid regulation and dysfunction in pregnant patients. *Thyroid*, 14(3):234-45.
- Glinoe D. (2004b). The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 18:133-52.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. (1999). Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 341(8):549-55.

- Kayaalp SO (2002). (Editör). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. In: Kayaalp OS, Gürlek A. Tiroid hormonları, antitiroid ilaçlar, tiotropin ve tiotropin salıverici hormon. 10'uncu Baskı, Ankara: Hacettepe-TAŞ, 1252-71.
- Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, Mitchell ML. (1991). Prevalance of thyroid defiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 35(1):41-6.
- Lao TT, (2005). Thyroid disorder in pregnancy. *Curr Opinion Obstet Gynecol*, 17(2):123-7.
- Lazarus JH. (2002). Thyroid dysfunction: reproduction and postpartum thyroiditis. *Semin Reprod Med*, 20(4):381-8.
- LeBeau SO, Mandel SJ. (2006). Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 35:117-36.
- Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. (1993). Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol*, 81(3):349-53.
- Mestman JH. (2004). Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 18(2):267-88.
- Neale D, Burrow G. (2004). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 31(4):893-905.
- Pop VJ, Kuijpers JL, Van Baar AL, et al. (1999). Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in early infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 50(2):149-55.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsmas T, van Baar AL, de Vijlder JJ. (2003). Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 59(3):282-8.

- Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, Stamenkovic H, Novak M, Kamenov B. (2011). Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? *Horm Res Paediatr*, 75(3):157-65.
- Speroff L, Fritz MA (Editors). (2005). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. In: *Reproduction and the thyroid*. 7th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 805-23.
- Susan J, Mandel SC, David SC. (2001). The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(6):2354-9.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, (2012). *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, 1. Baskı, Galenos Yayınevi, İstanbul.
- Wasserstrum N, Anania CA. (1995). Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement *Clin Endocrinol (Oxf)*, 42(4):353-8.
- Wier FA, Farley CL. (2006). Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. *J Midwifery Womens Health*, 51(3):152-8.
- Weetman AP. (1999). Immunology of pregnancy. *Thyroid*, 9(7):643-6.

## BÖLÜM V

### PSÖRIAZİS VE CİLT KANSERİ EKSENİNDE KRONİK İNFLAMASYONUN POTANSİYEL ETKİLERİ

<sup>1</sup> Sefer DEMİR

<sup>2</sup> Dr. Sedat KÖSTEKÇİ

<sup>3\*</sup> Arş. Gör. Seda KESKİN

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568860>

---

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Van, Türkiye.  
seferdemir300@gmail.com, Orcid ID: 0009-0000-2376-9785

<sup>2</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD. Van, Türkiye.  
kostekci@yahoo.com.tr, Orcid ID: 0000-0002-3617-0023

<sup>3\*</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji AD.  
Van, Türkiye. sedakeskin@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-4726-982X



## GİRİŞ

Psöriazis (sedef hastalığı), kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olup genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkar. Bu hastalıkta, bağışıklık sistemi anormal bir şekilde aktive olur T-hücreleri başta olmak üzere çeşitli immün hücreler deriye yoğun bir şekilde sızar ve inflamatuvar sitokinlerin (interlökin-17 (IL-17), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-22 vb.) aşırı üretimi gerçekleşir. Aşırı üretilen sitokinler, keratinositlerin hızlanmış bölünmesini tetikler ve derinin kalınlaşmasına yol açarak kızarıklık, kaşıntı ve pul pul döküntülerle karakterize edilen tipik deri lezyonlarını meydana getirir (Sugumaran ve ark., 2024). Psöriazis hastalarında, inflamasyon ve immün yanıtın deregülasyonu, derideki prekanserojen değişikliklerin (serbest radikallerin artmasına bağlı DNA'da mutasyonların birikmesi gibi) ve malign hücre transformasyonunun başlatılmasında tetikleyici bir rol oynayabilir. Psöriazis ve cilt kanseri arasındaki bu karmaşık ilişkiler, inflamatuvar süreçlerin ve immün disfonksiyonun potansiyel malignitelerin gelişimindeki katkısını gösteren önemli fizyopatolojik yansımalarıdır (Sieminska ve ark., 2024).

İmmün sistem, anormal hücreleri tanıyıp ortadan kaldırarak kanser oluşumunu önler. Ancak, psöriazisli hastalarda immün sistem hatalı ve aşırı şekilde aktive olduğunda, bu gözetim işlevi zarar görebilir. Bu bozulma, cilt kanserleri dahil olmak üzere malign hücrelerin kaçınılmaz olarak çoğalmasına izin verebilir (Sieminska ve ark., 2024).

Psöriazis ve cilt kanseri arasındaki ilişkiyi etkileyen diğer faktörler ise genetik predispozisyon ve çevresel tetikleyicilerdir. UV ışınları maruziyeti, psöriazis tedavisinde kullanılan bazı immunosupresifler ilaçlar ve biyolojik ajanlar da cilt kanseri dahil çeşitli kanser türlerine yakalanma riskini artırabilir (Balda ve ark., 2023).

Sonuç olarak, psöriazis ve cilt kanseri arasındaki ilişki, kronik inflamasyonun, immün yanıtın deregülasyonunun ve genetik yatkınlığın kritik rol oynadığı karmaşık bir etkileşimdir (Si ve ark., 2024). Bu nedenle,



psöriazis tedavisiyle eş güdümlü olarak cilt kanseri riski yüksek hastaların düzenli cilt muayenesi kontrolleri yaptırması gerekmektedir. Psöriazis ve cilt kanseri arasındaki ilişkinin anlaşılması, hem psöriazisin yönetimi hem de cilt kanseri riskinin azaltılması bakımından önem arz etmektedir. İnflamasyonu hedef alan tedavilerin ve risk azaltıcı stratejilerinin geliştirilmesiyle, cilt kanserini önleyici yaklaşımlar ve tedavi protokollerinin oluşturulmasına yardımcı olunabilir.

### **Psöriazis ve Kronik İnflamasyon**

Psöriazis, kronik inflamasyona bağımlı bağışıklık sistem aracılı inflamatuvar yolaklar ve immün hücreler ile ilintili bir kutanöz hastalıktır. Bu hastalığın patofizyolojisi, karmaşık bir ağdan oluşur ve bu ağ, deri hücrelerinin aşırı proliferasyonuna ve anormal diferansiyasyonuna yol açar. Bu noktada psöriatik inflamasyonun biyolojik temellerini anlamak, bu hastalığın tedavisine yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir (Butrón-Bris ve ark., 2021).

Psöriaziste inflamatuvar yanıtın başlatılması ve sürdürülmesi, çeşitli sitokinler, kemokinler ve diğer mediyatörler aracılığıyla gerçekleşir. Bu mediyatörlerin üretimi, özellikle aktivasyonu, deri mikro çevresinde yer alan immün hücreler ve keratinositler tarafından yönetilir. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), psöriazis patogeneğinde merkezi bir role sahip olan bir proinflamatuvar sitokin olup, inflamasyonu teşvik eder ve keratinosit proliferasyonunu artırır. TNF- $\alpha$  aynı zamanda diğer inflamatuvar sitokinlerin üretimini tetikleyerek inflamatuvar yanıtı şiddetlendirebilir (de Carvalho Braga ve ark., 2024).

Psöriatik inflamasyonun başlatılması ve devamında çeşitli hücrelerin ve faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Bu hücreler arasında en aktif rol alan immün sistem hücreleridir. Bu hücreler, hastalığın karakteristik özelliklerini ve klinik görünümünü şekillendiren inflamatuvar mediyatörlerin üretiminde önemli rol oynar. İmmün sistem hücrelerinden CD4<sup>+</sup> T hücreleri (Th1, Th17)

ve CD8<sup>+</sup> T hücreleri, psöriazis patogeneğinde anahtar rol oynarken, Th17 hücreleri, IL-17 ve IL-22 gibi güçlü proinflatuar sitokinler üreterek keratinositlerin proliferasyonunu ve inflamatuar mediyatörlerin üretimini teşvik ederler. Dendritik hücreler, antijen sunumu ve T hücre aktivasyonunda merkezi bir role sahiptir (Kshirsagar ve ark., 2024).

Psöriaziste keratinositler de büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler üreterek inflamatuar yanıtı teşvik eder. Psöriatik inflamasyonun başlatılmasında etkili bir diğer önemli faktör ise interleukinlerdir (IL-17, IL-22 ve IL-23). IL-23, T hücrelerini aktive ederken, aynı zamanda Th17 hücrelerinin diferansiyasyonunu ve fonksiyonunu destekler. IL-17 ve IL-22 ise keratinositlerin hızlı bölünmesini ve inflamasyonu teşvik eden diğer sitokinlerin salınımını indükler. Kemokinler (CCL20 gibi) ise diğer taraftan immün hücrelerin inflamasyon bölgelerine göçünü düzenleyerek T hücrelerinin, dendritik hücrelerin ve diğer lökositlerin deriye göçünü teşvik eder (Sieminska ve ark., 2024).

### **Psöriazis ve Onkogene**

Psöriazis hastalarında sürekli aktif olan inflamatuar durum, DNA hasarı, hücrel stres ve tümörojenik süreçleri teşvik ederek kanser riskini artırabilir. Psöriazis ve cilt kanseri arasındaki ilişkide rol oynayan moleküler ve hücrel mekanizmalar arasında inflamasyonla indüklenen oksidatif stres, DNA hasarı ve hücrel onarım süreçlerindeki bozulmalar yer alır (Maru ve ark., 2014). Güncel literatür verilerine bakıldığında, psöriazisin bir dizi patofizyolojik mekanizmayı tetikleyerek cilt kanseri gelişimine katkıda bulunabileceği bilinmektedir (Balda ve ark., 2023) Psöriaziste olduğu gibi, çeşitli kanser türlerinin gelişiminde de kronik inflamasyon önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Kronik inflamatuar süreçler, hücrel stres, DNA hasarı ve hücre çoğalmasında artışa neden olduğundan kanser gelişimini destekleyebilir. İnflatuar sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi) ve büyüme

faktörleri (VEGF, TGF) de bu süreçlerde kritik rol oynar (Costache ve ark., 2023).

Psöriazis hastalarında görülen devamlı inflamasyon, özellikle IL-17 ve TNF- $\alpha$ 'nın nükleer faktör kappa beta (Nf-kB) yolaklarını aktive ederek, inflamasyonla ilişkili genlerin ifadesini artırarak, deri hücrelerinin zaman içinde malign transformasyonuna yol açabilir (Wu ve ark., 2024). Psöriaziste kronik sitokin üretimi, keratinositlerde genomik istikrarsızlığa ve sonuçta DNA hasarına yol açabilir. Bu durum daha, sonra onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpresör genlerin baskılanması ile sonuçlanabilir (Li ve ark., 2024). Ayrıca kronik inflamasyon, makrofajlar, lökositler ve T hücreleri gibi diğer immün hücrelerin davranışlarını değiştirerek, immün yanıtları baskılayan ve tümör gelişimini destekleyen çeşitli faktörlerin (büyüme faktörleri, immün baskılayıcı sitokinler ve anjiyojenik faktörler vb.) salgılamasına yol açabilir. Böylece tümör hücrelerinin beslenmesi ve büyümesi için gerekli olan anjiyogenez teşvik edilirken, diğer taraftan immün sistemin tümör hücrelerini tanıyıp yok etme yeteneğini azaltır (Costache ve ark., 2023). Bunun yanı sıra psöriazis tedavisi için kullanılan bazı sistemik ilaçlar, özellikle immünosupresif ajanlar, malign hücrelerin immün gözetimden kaçmasına ve çoğalmasına olanak sağlayarak cilt kanseri dahil çeşitli kanser türlerine yakalanma riskini artırabilir.

Psöriazis tedavisinde kullanılan PUVA (psoralen ve UVA ışığı) tedavisi uzun vadede cilt kanserleri riskini artırabilirken, yeni nesil biyolojik ajan (anti-TNF, anti-IL-17) kullanımı ile ilişkili riskler henüz tam olarak anlaşılammıştır (Gerlini ve ark., 2005). Diğer bir mekanizma ise kronik inflamasyon sırasında üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS), lipit peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi hücrel hasarlara neden olur (Narendhirakannan & Hannah, 2013). Psöriazis hastalarında gözlenen yüksek oksidatif stres düzeyleri, mutasyonlara ve genomik instabiliteye katkıda bulunarak kanser gelişim riskini artırabilir (Reichrath ve ark., 2014). Özellikle, DNA da mutasyona uğrayan p53 gibi

tümör baskılayıcı genler, hücre döngüsü düzenlemesinde bozulmayı ve kontrolsüz hücre proliferasyonunu tetikleyebilmektedir (Hu ve ark., 2022).

### **Cilt Kanseri ve Türleri**

Cilt kanserleri, derinin herhangi bir tabakasında başlayan malign tümörlerdir. Bu tip kanserler, deri hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıyla karakterize edilen en yaygın kanser türlerinden biridir. Cilt kanseri türleri başlıca bazal hücreli karsinom (BCC), skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve malign melanomdur (Lee ve ark., 2024). Bazal hücreli karsinom (BCC) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) non-melanom deri kanserleri (NMSC) olarak sınıflandırılır ve genellikle epidermisten kaynaklanır. Malign melanom ise melanositlerden gelişen daha agresif ve potansiyel olarak daha ölümcül bir formdur. Melanositlerden kaynaklanan ölümcül bir cilt kanseri türü olan malign melanom olarak adlandırılır. BCC ise en yaygın cilt kanseri türü olarak öne çıkmakta, sıklıkla açık tenli bireylerde görülmekle birlikte renkli tenlileri de etkilemektedir. Ten renginde yuvarlak, inci benzeri bir yumru veya pembemsi bir cilt lekesi olarak tanımlanmaktadır. SCC ikinci en yaygın cilt kanseri türüdür. Ağırlıklı olarak açık tenli bireyleri etkileyen SCC, daha koyu cilt tonlarına sahip olanlarda da gelişebilir. Kırmızı sert bir yumru, pullu bir yama ya da yeniden açılan iyileşmekte olan bir yara olarak ortaya çıkmasıyla karakterize edilen melanoma ise genellikle "en tehlikeli cilt kanseri" olarak bilinir (Feehan & Shantz, 2016).

Cilt kanseri riski, UV maruziyeti, genetik predispozisyon, çevresel faktörler, bağışıklık sistem anomalileri, ailesel melanom geçmişi ve sonradan gelişen genetik sendromlar gibi çoklu faktörlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Çevresel faktörlerden endüstriyel kimyasallar (arsenik, kömür katranı türevleri, krezot, pestisitler vb.) sanayide çalışan kişilerde mesleki maruziyete bağlı cilt kanseri riskini önemli ölçüde artırabilir. Radyasyon terapisi görmüş kişilerde ve organ transplantasyonu sonrası

kullanılan immünesupresif ilaçlarla bağışıklık sistemi baskılandığından cilt kanseri gelişme riski yüksektir (Linares ve ark., 2015).

Cilt kanseri gelişimi, genetik hasarların birikimi ve hücresel süreçlerin bozulması ile de karakterize edilir. Cilt kanseri, derinin epidermal veya dermal katmanlarında gelişen ve çoğunlukla UV ışınlarına maruz kalma sonucu ortaya çıkabilir (Yu ve ark., 2024). UV ışığı, cilt kanseri gelişiminin en önemli nedenlerinden biridir. UV ışığına maruz kalmak, hücre içi DNA da pirimidin dimerleri gibi hasarlara ve mutasyonlara yol açar. Özellikle, p53 ve diğer tümör süpresör genlerdeki mutasyonlar, hücre döngüsü kontrolünün kaybına ve sonuçta malign transformasyona yol açar (Ziegler ve ark., 1994). DNA'da UVA ve UVB, cilt kanseri gelişiminde farklı roller oynar. UVA ışınları derin deri katmanlarına nüfuz eder ve dolaylı olarak DNA hasarına yol açarken, UVB ışınları ise daha enerjiktir ve doğrudan DNA'ya zarar verir, bu da özellikle bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom riskini artırır (Tang ve ark., 2024).

Cilt kanseri gelişimi, genetik faktörlerle de ilişkilidir. Özellikle açık tenli insanlar, az pigmentasyona sahip oldukları için UV ışınlarına daha duyarlıdır ve daha yüksek cilt kanseri riski taşırlar. Melanom kanserlerinde erken tanı ve tedavi, kanserinin hızlı ilerleme ve komplikasyon potansiyeli indirgemedede etkili şekilde fayda sağlayabilir (Marks, 1995).

### **Cilt Kanserlerinin İnsidansı, Prevalansı ve Epidemiyolojisi**

Cilt kanserleri, dünya genelinde en sık görülen kanser türlerinden biridir ve insidans ve prevalans oranları yıllar içinde artmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (IARC) 2022 verilerine göre, dünya çapında yaklaşık 322 bin cilt kanseri vakası tespit edilmiş ve 58,6 bin ölüm kaydedilmiştir (Brochez ve ark., 2024). Cilt kanserlerinin erkeklerde görülme oranı kadınlardan yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 tahminine göre, 2045 yılında yeni teşhis edilen vakaların %66,4 artışla 551.864'e, ölümlerin ise %80,7 artışla 105.941'e ulaşması beklenmektedir (Bray ve ark., 2024).

Non-melanom cilt kanserleri (NMSC), özellikle açık tenli bireylerde daha yaygındır. ABD'de her yıl yaklaşık 5,4 milyon yeni bazal ve skuamöz hücreli kanser vakası tespit edilmektedir. NMSC insidansı Avrupa ve Avustralya'da da yüksektir, özellikle Avustralya'da bu oran dünya genelinde en yüksek düzeydedir (Arnold ve ark., 2022). Melanoma kanseri ise her yıl dünya genelinde yaklaşık 325 bin yeni vaka ve 57 bin ölüm ile daha ölümcül bir tür olarak dikkat çeker. Melanom riski, güneş yanığı geçmişi, açık ten rengi, aile öyküsü, 50'den fazla ben, yoğun güneşe maruz kalma ve immünespresif durumlarla artmaktadır. Genetik faktörler, BRCA2 mutasyonu gibi, melanom riskini belirgin şekilde etkileyebilmektedir (Garbe ve ark., 2024). Cilt kanserinin yüksek prevalansı, UV ışığından korunma, erken teşhis ve etkin tedavi stratejilerinin önemini ortaya koymaktadır. Dermatolojik muayeneler ve farkındalık, erken teşhiste ve hayatta kalma oranlarını artırmada son derece etkili stratejilerdir.

### **Cilt Kanserinde Epigenetik Mekanizma ve Mutasyonlar**

Cilt kanseri, genetik mutasyonlar ve epigenetik modifikasyonların birleştiği kompleks bir hastalıktır. Mutasyonlar ve epigenetik mekanizmalarda ortaya çıkan pre-onkogenik modifikasyonlar, hücre kontrol mekanizmalarının bozulmasına neden olarak hücre büyümesi ve farklılaşmasının düzenlenmesini engeller. Daha sonra bu durum, malign transformasyonu tetikleyerek kanser gelişimini başlatabilir (De Gruijl & Tensen, 2018).

Cilt kanserinde epigenetik değişiklikler, özellikle DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA (miRNA) düzenlemeleri üzerinden gerçekleşir. DNA metilasyonu, özellikle sitozin-guanin (CpG) adalarının metillenmesiyle genlerin baskılanmasını içerir (Porumb-Andrese ve ark. 2021).

Cilt kanserlerinde, tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerindeki aşırı metilasyon, bu genlerin sessizleştirilmesine ve tümör hücrelerinin

kontrolsüz büyümesine yol açabilir (Greenberg ve ark., 2014). Histon proteinlerindeki kimyasal değişiklikler, kromatin yapısını ve dolayısıyla gen ifadesini etkileyebilir. Melanomda RASSF1A ve p16INK4a gibi tümör baskılayıcı genlerin metilasyonu sıklıkla görülür. miRNA'lar gen ifadesinin post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesinde rol oynar. Cilt kanseri hücrelerinde, bazı miRNA'ların ifadesi artarken bazıları azalır; bu da hücre proliferasyonu, invazyon ve metastaz gibi süreçleri etkilediği bilinmektedir (Kunz, 2013). Cilt kanserinde, histon deasetilazlar (HDAC'ler) gibi enzimlerin disfonksiyonu, tümör baskılayıcı genlerin ifadesinin azalmasına neden olabilir (Hayward, 2003).

Cilt kanserinde mutasyonlar, özellikle DNA'nın UV ışığına maruz kalmasıyla indüklenen hasarlar sonucunda ortaya çıkar. Bu mutasyonlar genellikle cilt kanserinin en yaygın türleri olan bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve melanomda görülür (Saha ve ark. 2013). p53, tümör baskılayıcı bir gen olarak işlev görür ve hücre döngüsünü düzenleyerek DNA hasarının onarımını sağlar. Cilt kanserlerinde, özellikle UV kaynaklı spesifik p53 mutasyonları sıkça görülür (Benjamin & Ananthaswamy, 2007). Bu mutasyonlar, hücre döngüsünü durdurma veya hasarlı hücreleri apoptoza yönlendirme kapasitesini bozar ve böylece hücreler kontrolsüz bir şekilde bölünmeye devam eder (Meevassana ve ark., 2023).

Bazal hücreli karsinomlarda, Hedgehog sinyal yolağı önemli bir rol oynar ve bu yolağın ana bileşenlerinden PTCH1 ve SMO genlerindeki mutasyonlar sıklıkla bulunur. PTCH1'deki kayıplar Hedgehog yolağını sürekli aktif hale getirir ve bu da hücrelerin aşırı bölünmesine ve tümör oluşumuna yol açar (Vallini ve ark., 2023). Melanomda, BRAF ve NRAS genlerinde mutasyonlar yaygındır. Özellikle, melanom hücrelerinin yaklaşık %50'sinde BRAF genindeki mutasyonu bulunur ve bu durum hücre büyümesini ve tümör gelişimini teşvik eder (Dinter ve ark., 2024). Kromozom 7 üzerinde bulunan BRAF geni, RAS/MAPK sinyalizasyonunda hayati öneme sahip olan ve çeşitli kanserlerde yaygın olarak mutasyona uğrayan bir protein kinazı kodlar.

Somatik mutasyonlar ise uzun süreli aktivasyona yol açarak anormal hücre çoğalmasına ve neovaskülarizasyona neden olur. BRAF'a ek olarak, birçok gende (NRAS, ROS1, TP53, ER, BCORL1, PTCH1, XPC, MC1R, CTNNB1 ve C-KIT) meydana gelen mutasyonlar da melanoma gelişiminde rol oynamaktadır (Reddy ve ark., 2017). Sonuç olarak melanoma hastalarında hedefe yönelik tedavilerin yaygınlaştırılması için cilt kanserine neden olan mutasyonların ve sonuçlarının kapsamlı bir şekilde incelenmesi, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini teşvik etmekte ve melanomun karmaşık patogenezini aydınlatılmasına katkı sunmaktadır.

### **Cilt Kanserinde İnflamasyonla İlişkili Sinyal Yolakları**

İnflamasyon, cilt kanseri gelişiminde kritik bir rol oynar ve inflamasyonla ilişkili birçok sinyal yolunun aktivasyonu, cilt kanser patolojisini destekler. Bu süreçte, çeşitli sinyal yolları ve moleküler mekanizmalar devreye girer.

**NF-κB Sinyal Yolu:** NF-κB, inflamasyonla ilişkili en önemli transkripsiyon faktörlerinden biridir. UV ışığına maruziyetle aktive olan bu yol, inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve anti-apoptotik proteinlerin ifadesini artırır. NF-κB aktivasyonu, inflamatuvar mikroçevreyi destekleyerek hücre proliferasyonunu ve tümör hayatta kalmasını teşvik eder. Ayrıca, melanom gibi kanser türlerinde metastaz ve kemoterapiye direnç gelişimine katkıda bulunabilir (Madonna ve ark., 2012).

**JAK/STAT yolağı:** İnflamatuvar sitokinler, özellikle IL-6, JAK/STAT yolunu aktive ederek kanser hücrelerinin büyümesini, proliferasyonunu ve hayatta kalmasını destekler. STAT3'ün sürekli aktivasyonu, melanom hücrelerinin immün sistemden kaçmasını ve invazyonunu artırır (Hashimoto ve ark., 2022).

**MAPK yolağı:** MAPK sinyal yolu, hücre büyümesi ve DNA hasarına yanıt mekanizmalarında rol oynar. Ancak, bu yolağın hatalı aktivasyonu, kanserojen mutasyonlara yol açabilir. Özellikle ERK'nin sürekli aktivasyonu,



melanom gibi kanser türlerinde tümör büyümesini ve metastazı destekler (Fecher ve ark., 2008).

COX-2 ve Prostaglandinler: COX-2 enzimi, inflamasyonda önemli bir rol oynar ve prostaglandin E2 (PGE2) üretimini artırarak tümör büyümesini ve angiogenezi destekler. COX-2'nin artmış ifadesi, bazal hücreli karsinom (BCC) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) gibi cilt kanserlerinde sıkça gözlemlenir. COX-2 inhibitörleri, bu nedenle potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilmektedir (Tudor ve ark., 2020).

Wnt sinyalizasyonu: Wnt yolu, hücresel proliferasyon ve invazyonu teşvik ederek cilt kanserlerinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, bu yolun aktivasyonu, BCC'de SHH inhibitörlerine karşı direnç gelişimine katkıda bulunur (Di Bartolomeo ve ark. 2023).

### **Psöriazisle İlişkili Moleküllerin Cilt Kanserindeki Rollerini**

Psöriaziste artmış sitokin ve büyüme faktörleri, cilt kanseri gelişiminde rol oynayabilecek bir inflamatuvar bir mikroçevre oluşturur.

Pro-inflamatuvar sitokinler arasında öne çıkan TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B yolunu aktive ederek hücre proliferasyonunu ve onkogen ekspresyonunu artırırken apoptozu baskıladığından, kanser hücrelerinin hayatta kalmasını ve büyümesini destekler (Chen ve ark., 2021). IL-17 ise keratinositlerde hücre proliferasyonunu teşvik ederek ve inflamatuvar mediyatörleri artırdığından prekanseröz hücresel değişikliklere yol açabilmektedir. IL-22, hücre proliferasyonunu ve anti-apoptotik mekanizmaları artırarak tümör hücrelerinin hayatta kalmasını kolaylaştırır (Galdiero ve ark., 2018). Özellikle, T hücrelerinin salgıladığı IFN- $\gamma$  ve makrofajların ürettiği TGF- $\beta$  gibi sitokinler, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçmasına yardımcı olan mekanizmaları aktive edebilir (Bridge ve ark., 2018).

Büyüme faktörlerinin de cilt kanseri gelişimini desteklediği bildirilmiştir. Epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin (EGFR) aşırı aktivasyonu, keratinosit proliferasyonunu artırarak cilt kanseri için elverişli

bir ortam oluşturabilir (Holcman & Sibilias, 2015). Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) ise kronik inflamasyon sırasında hücreyel invazyon ve metastazı destekleyerek, agresif tümör formlarının gelişimine katkıda bulunabilir (Ke & Wang, 2021). Psöriazis ile ilişkili inflamasyon, immün sistemin tümör hücrelerini tespit ve yok etme kapasitesini azaltabilir. Kronik inflamasyon sırasında serbest bırakılan sitokinler ve büyüme faktörleri, hücre proliferasyonu, migrasyon ve invazyon gibi kanser mikroçevresinin özelliklerini destekler. Bu süreçler, makrofajlar, dendritik hücreler ve T hücreleri gibi immün hücrelerin etkinliklerini değiştirerek tümör hücrelerinin immün baskıdan kaçışını kolaylaştırabilir (Lichtenberger & Kasper, 2021). Kronik inflamasyon ayrıca fibroblastların tümör stromasını destekleyen myofibroblastlara dönüşümünü ve VEGF gibi pro-anjiyojenik faktörlerin salınımını artırır. Bu durum, kan damarlarının kontrolsüz büyümesine yol açarak malign hücrelerin oksijen ve besin ihtiyaçlarını karşılar ve yayılmalarını kolaylaştırır (Malekan ve ark., 2024).

### **Psöriaziste Aktif İmmün Hücrelerin Cilt Kanserlerine Çift Yönlü Etkileri**

Psöriazis patogeneğinde yer alan immün hücreler, hem tümör baskılayıcı hem de tümör destekleyici rollere sahiptir. Doğal öldürücü (NK) hücreler ve CD8+ sitotoksik T hücreleri, tümör hücrelerini tanıyarak yok edebilir ve kanser gelişimini önleyebilir (McAllister & Kolls, 2015). Ancak psöriazis hastalarında immün sistemin normal antitümör gözetim mekanizmalarının bozulması, kanser hücrelerinin tespit edilmesi ve ortadan kaldırılmasını etkileyebilir (de Carvalho Braga ve ark., 2024).

Psöriazis tedavisinde kullanılan metotreksat ve siklosporin gibi immünsupresif ilaçlar, genel immün yanıtı baskılayarak cilt kanseri riskini artırabilir. Bu ilaçlar, kanser hücrelerine karşı koruyucu immün gözetimi zayıflatabilir (Polesie ve ark., 2023). Kronik inflamasyon sırasında salınan IL-6, IL-23 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler, tümör hücrelerinin proliferasyonunu,

invazyonunu ve hayatta kalmasını desteklerken, angiogenezi ve metabolizmayı artırarak tümör gelişimine katkıda bulunabilir (Ganzetti ve ark., 2015).

Psöriatik inflamasyon sırasında artan T-regülatör hücreler (Treg) ise inflamatuvar yanıtı dengeleyerek tümör mikroçevresinde immün baskıyı artırabilir. Bu durum, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçmasına ve büyümesine olanak tanır (Oparaugo ve ark., 2023). Psöriazis hastalarında immün hücrelerin düzensiz aktiviteleri, cilt kanseri gelişiminde çift yönlü bir rol oynar. Tümör baskılayıcı etkiler, kanser hücrelerinin tanınması ve yok edilmesi ile kanser gelişimini önlerken; immün tolerans, kronik inflamasyon ve immünsupresif hücrelerin etkileri kanserin ilerlemesine yol açabilir (Wang ve ark., 2023). Bu nedenle, psöriazis tedavisinde immün yanıtın dikkatle yönetilmesi, hem hastalığın kontrol altına alınması hem de cilt kanseri riskinin azaltılması açısından dikkat edilmesi gereken kritik noktalaradır.

### **Psöriazis ve Cilt Kanserlerinin Epidemiyolojik İlişkisi**

Psöriazisin cilt kanseri riskini artırabileceği gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, psöriazis hastalarında melanom, skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve bazal hücreli karsinom (BCC) gibi cilt kanseri türlerinin görülme sıklığının arttığını ortaya koymaktadır (Balda ve ark., 2023). Özellikle şiddetli ve kronik psöriazis türlerine sahip bireylerde bu risk daha yüksektir. Yakın tarihli çalışmalara göre, psöriazis hastalarının SCC ve BCC geliştirme olasılığı genel popülasyona göre daha yüksektir (Peleva ve ark., 2018; Wang ve ark., 2020). PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry) kişisel SCC veya BCC geçmişi olmayan, fototerapi veya sistemik tedavi alan 10.000'den fazla psöriazis hastasının 8 yıl boyunca takip edildiği gözlemsel çalışma sonuçlarında, TNF- $\alpha$  inhibitörleri ve metotreksat alan psöriazis hastalarında BCC gelişme riskinin yüksek olduğunu, ancak SCC gelişme riskinin olmadığını bildirmişlerdir (Soltani-Arabshahi ve ark., 2019; Battista ve ark., 2024). Bunun yanı sıra, psöriazis hastalarının NMSC

(non-melanom cilt kanserleri) riskinin, hastalığı olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (Wang ve ark., 2020). Çalışmalardan psöriazis ile cilt kanseri arasındaki dinamik ilişkiler, inflamasyon, immün disfonksiyon ve tedavi yöntemlerinin etkileriyle ilişkilendirilmektedir (Costache ve ark., 2023). Bu nedenle, psöriazis hastalarının düzenli dermatolojik muayenelerden geçmesi, cilt kanseri taramalarının tedavi sürecine entegre edilmesi ve olası kanserojen etkileri izlenmelidir.

### **Psöriazis Tedavisi ve Cilt Kanseri İlişkisi**

Psöriazis tedavisinde kullanılan bazı yöntemler, uzun vadede cilt kanseri riskini artırabilecek potansiyel yan etkilere sahiptir. Sistemik immünsüpresif tedaviler, UV ışığına dayalı fototerapi yöntemleri ve biyolojik ilaçlar bu bağlamda dikkatle değerlendirilmelidir (Trovato ve ark., 2024).

Sistemik immünsüpresif tedavilerden metotreksat ve siklosporin gibi ilaçlar, immün sistem üzerindeki baskılayıcı etkileri nedeniyle cilt kanseri riskini artırabilir. Metotreksat, uzun süreli kullanımda SCC ve BCC gibi NMSC riskini yükseltirken, siklosporin nispeten daha düşük risk taşımakla birlikte immün baskılama etkisiyle kansere zemin hazırlayabilir (Butrón-Bris ve ark., 2021).

Fototerapi türlerinden PUVA (psoralen ve UVA ışığı) tedavisi, uzun süreli kullanıldığında özellikle SCC gelişimiyle ilişkilidir. Psoralenin DNA'ya zarar verici etkisi, kanserojen mutasyonlara yol açabilir. Dar bant UVB tedavisi daha güvenli kabul edilse de, uzun süreli kullanımda cilt kanseri riskini artırabilir (Vallini ve ark., 2023).

Biyolojik tedavilerden TNF inhibitörleri (adalimumab, infliximab), IL-12/23 inhibitörleri (ustekinumab) ve IL-17 inhibitörleri (secukinumab) gibi biyolojik ajanlar, inflamatuvar sitokinleri hedef alarak etkili tedavi sağlar. Ancak, immün sistemi baskılayarak enfeksiyon ve kanser riskini artırabilir. TNF inhibitörlerinin bazı kanser türleri ile ilişkilendirildiği rapor edilmiştir, ancak bu ilişki tam olarak netleştirilmemiştir (Li ve ark., 2024). İlgili tedavi

seçeneklerinin belirlenmesinde, her yöntemin fayda ve riskleri hekimler tarafından dikkate alınmalıdır.

### **Psöriazis ve Cilt Kanseri Yönetiminde Gelecek Perspektifler**

Psöriazis ve cilt kanserleri arasındaki ilişki, inflamasyon ve immün yanıtların kanser biyolojisi üzerindeki etkilerini anlamada önemli bir araştırma konusudur. Bu bilgiler, her iki hastalığın riskini azaltacak yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir (Varshney ve ark., 2024). Pro-inflamatuar sitokinleri hedefleyen mevcut tedavilere ek olarak, inflamasyonu daha etkin bir şekilde kontrol altına alacak yeni ilaçlar geliştirilmektedir. JAK inhibitörleri gibi tedaviler, hem psoriatik inflamasyonu hem de ilişkili kanser risklerini azaltma potansiyeline sahiptir (Mansilla-Polo & Morgado-Carrasco, 2024).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri gibi immünoterapi yaklaşımları, psöriazis ile ilişkili deri kanserlerinin önlenmesi ve tedavisinde umut vaat etmektedir. Bu ilaçlar, immün sistemin tümör hücrelerini daha etkin bir şekilde hedef almasını sağlayabilir (Mousa ve ark., 2024).

İnsan mikrobiyomunun inflamasyon ve kanser üzerindeki etkileri giderek daha fazla anlaşılacaktır (Varshney ve ark., 2024). Mikrobiyomun rolünün araştırılması, psöriazis ve cilt kanseri ilişkisine dair yeni müdahale noktaları sunabilir. Probiyotikler, prebiyotikler ve mikrobiyom modifikasyonları, inflamasyonu azaltarak her iki hastalığın riskini düşürebilir (Ding ve ark., 2024). Gelişmiş biyomarkerlar ve genetik testler, bireysel kanser riskini tahmin etmekte kullanılabilir. Yapay zeka ve makine öğrenimi, büyük veri setlerini analiz ederek risk faktörlerini belirlemeye ve risk altındaki hastaları tespit etmeye yardımcı olabilir (Wei ve ark., 2024). Bu gelişmeler, psöriazis hastalarında tedavi ve izlem stratejilerinin kişiselleştirilmesini sağlayabilir. Sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve sigara içmeme gibi yaşam tarzı değişiklikleri, inflamasyonu azaltabilir ve genel kanser riskini düşürebilir. Bu önleyici stratejiler psöriazis tedavilerine

entegre edildiğinde, hastaların genel sağlık durumunu iyileştirebilir (Potestio ve ark., 2024).

### **Sonuç ve Öneriler**

Psöriazis ve cilt kanserleri arasındaki dinamik ilişkilerin anlaşılması, multidisipliner bir yaklaşım ve ileri teknolojilerin kullanımını gerektirir. Gelecekte, bu hastalıklar arasındaki bağlantıyı kesintiye uğratan tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir. Bu yaklaşımlar, kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarını ve bireylerin sağlıklı kalmasını sağlamak için önemli fırsatlar sunabilir.

## KAYNAKLAR

- Arnold, M., Singh, D., Laversanne, M., Vignat, J., Vaccarella, S., Meheus, F., ... & Bray, F. (2022). Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. *JAMA dermatology*, *158*(5), 495-503.
- Balda, A., Wani, I., Roohi, T. F., Krishna, K. L., Mehdi, S., Nadiga, A. P., ... & Baig, M. A. I. (2023). Psoriasis and skin cancer—Is there a link?. *International Immunopharmacology*, *121*, 110464.
- Battista, T., Gallo, L., Martora, F., Fattore, D., Potestio, L., Cacciapuoti, S., ... & Megna, M. (2024). Biological Therapy for Psoriasis in Cancer Patients: An 8-Year Retrospective Real-Life Study. *Journal of Clinical Medicine*, *13*(7), 1940.
- Benjamin, C. L., & Ananthaswamy, H. N. (2007). p53 and the pathogenesis of skin cancer. *Toxicology and applied pharmacology*, *224*(3), 241-248.
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, *74*(3), 229-263.
- Bridge, J. A., Lee, J. C., Daud, A., Wells, J. W., & Bluestone, J. A. (2018). Cytokines, chemokines, and other biomarkers of response for checkpoint inhibitor therapy in skin cancer. *Frontiers in medicine*, *5*, 351.
- Brochez, L., Volkmer, B., Hoorens, I., Garbe, C., Röcken, M., Schüz, J., ... & Boonen, B. (2024). Skin cancer in Europe today and challenges for tomorrow. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.
- Butrón-Bris, B., Daudén, E., & Rodríguez-Jiménez, P. (2021). Psoriasis therapy and skin cancer: a review. *Life*, *11*(10), 1109.
- Chen, A. Y., Wolchok, J. D., & Bass, A. R. (2021). TNF in the era of immune checkpoint inhibitors: friend or foe?. *Nature Reviews Rheumatology*, *17*(4), 213-223.

- Costache, D. O., Blejan, H., Poenaru, M., & Costache, R. S. (2023). Skin cancer correlations in psoriatic patients. *Cancers*, 15(9), 2451.
- de Carvalho Braga, G., Francisco, G. R., & Bagatini, M. D. (2024). Current treatment of Psoriasis triggered by Cytokine Storm and future immunomodulation strategies. *Journal of Molecular Medicine*, 102(10), 1187-1198.
- De Gruijl, F. R., & Tensen, C. P. (2018). Pathogenesis of skin carcinomas and a stem cell as focal origin. *Frontiers in medicine*, 5, 165.
- Di Bartolomeo, L., Vaccaro, F., Irrera, N., Borgia, F., Li Pomi, F., Squadrito, F., & Vaccaro, M. (2023). Wnt signaling pathways: from inflammation to non-melanoma skin cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1575.
- Ding, R., Lian, S. B., Tam, Y. C., & Oh, C. C. (2024). The cutaneous microbiome in skin cancer—A systematic review. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 22(2), 177-184.
- Dinter, L., Karitzky, P. C., Schulz, A., Wurm, A. A., Mehnert, M. C., Serгон, M., ... & Westphal, D. (2024). BRAF and MEK inhibitor combinations induce potent molecular and immunological effects in NRAS-mutant melanoma cells: Insights into mode of action and resistance mechanisms. *International Journal of Cancer*, 154(6), 1057-1072.
- Feehan, R. P., & Shantz, L. M. (2016). Molecular signaling cascades involved in nonmelanoma skin carcinogenesis. *Biochemical Journal*, 473(19), 2973-2994.
- Fecher, L. A., Amaravadi, R. K., & Flaherty, K. T. (2008). The MAPK pathway in melanoma. *Current opinion in oncology*, 20(2), 183-189.
- Galdiero, M. R., Marone, G., & Mantovani, A. (2018). Cancer inflammation and cytokines. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(8), a028662.
- Ganzetti, G., Rubini, C., Campanati, A., Zizzi, A., Molinelli, E., Rosa, L., ... & Offidani, A. (2015). IL-17, IL-23, and p73 expression in cutaneous melanoma: a pilot study. *Melanoma Research*, 25(3), 232-238.



- Garbe, C., Forsea, A. M., Amaral, T., Arenberger, P., Autier, P., Berwick, M., ... & Brochez, L. (2024). Skin cancers are the most frequent cancers in fair-skinned populations, but we can prevent them. *European journal of cancer*, 204, 114074.
- Gerlini, G., Romagnoli, P., & Pimpinelli, N. (2005). Skin cancer and immunosuppression. *Critical reviews in oncology/hematology*, 56(1), 127-136.
- Greenberg, E. S., Chong, K. K., Huynh, K. T., Tanaka, R., & Hoon, D. S. (2014). Epigenetic biomarkers in skin cancer. *Cancer letters*, 342(2), 170-177.
- Han, M., Jung, Y. S., Kim, W. H., Cheon, J. H., & Park, S. (2018). Cancer risk in patients with intestinal Behçet's disease: a Nationwide population-based study. *Gut and liver*, 12(4), 433.
- Hashimoto, S., Hashimoto, A., Muromoto, R., Kitai, Y., Oritani, K., & Matsuda, T. (2022). Central roles of STAT3-mediated signals in onset and development of cancers: tumorigenesis and immunosurveillance. *Cells*, 11(16), 2618.
- Hayward, N. K. (2003). Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene*, 22(20), 3053-3062.
- Holcman, M., & Sibilina, M. (2015). Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors. *Molecular & cellular oncology*, 2(4), e1004969.
- Hu, J., Bian, Q., Ma, X., Xu, Y., & Gao, J. (2022). A double-edged sword: ROS related therapies in the treatment of psoriasis. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(6), 798-816.
- Ke, Y., & Wang, X. J. (2021). TGF $\beta$  signaling in photoaging and UV-induced skin cancer. *Journal of Investigative Dermatology*, 141(4), 1104-1110.
- Kshirsagar, S. J., Adhav, P. S., Laddha, U. D., Ganore, J. S., Pagar, C. S., & Bambal, V. R. (2025). Navigating psoriasis: From immune mechanisms to natural healing approaches. *International Immunopharmacology*, 144, 113626.

- Kunz, M. (2013). MicroRNAs in melanoma biology. *MicroRNA cancer regulation: advanced concepts, bioinformatics and systems biology tools*, 103-120.
- Lee, Y. S., Gu, H., Lee, Y. H., Yang, M., Kim, H., Kwon, O., ... & Kang, M. Y. (2024). Occupational Risk Factors for Skin Cancer: A Comprehensive Review. *Journal of Korean Medical Science*, 39(42).
- Lichtenberger, B. M., & Kasper, M. (2021). Cellular heterogeneity and microenvironmental control of skin cancer. *Journal of Internal Medicine*, 289(5), 614-628.
- Li, R., Luo, W., Chen, X., Zeng, Q., Yang, S., Wang, P., ... & Chen, A. (2024). An observational and genetic investigation into the association between psoriasis and risk of malignancy. *Nature Communications*, 15(1), 7952.
- Linares, M. A., Zakaria, A., & Nizran, P. (2015). Skin cancer. *Prim Care*, 42(4), 645-659.
- Madonna, G., Ullman, C. D., Gentilcore, G., Palmieri, G., & Ascierto, P. A. (2012). NF- $\kappa$ B as potential target in the treatment of melanoma. *Journal of translational medicine*, 10, 1-8.
- Mansilla-Polo, M., & Morgado-Carrasco, D. (2024). Biologics Versus JAK Inhibitors. Part I: Cancer Risk. A Narrative Review. *Dermatology and Therapy*, 1-54.
- Marks, R. (1995). An overview of skin cancers. *Cancer*, 75(S2), 607-612.
- Maru, G. B., Gandhi, K., Ramchandani, A., & Kumar, G. (2014). The role of inflammation in skin cancer. *Inflammation and cancer*, 437-469.
- Malekan, M., Haass, N. K., Rokni, G. R., Gholizadeh, N., Ebrahimzadeh, M. A., & Kazeminejad, A. (2024). VEGF/VEGFR axis and its signaling in melanoma: Current knowledge toward therapeutic targeting agents and future perspectives. *Life sciences*, 122563.
- Meevassana, J., Mittrakulkij, C., Toworrakul, P., Saensuk, W., Kamolratanakul, S., Siritientong, T., ... & Kitkumthorn, N. (2023).

- Evaluation of P53 immunostaining in patients with cutaneous melanoma. *Biomedical Reports*, 20(1), 8.
- McAllister, F., & Kolls, J. K. (2015). Th17 cytokines in non-melanoma skin cancer. *European journal of immunology*, 45(3), 692-694.
- Mousa, A. M., Enk, A. H., Hassel, J. C., & Reschke, R. (2024). Immune checkpoints and Cellular Landscape of the Tumor Microenvironment in Non-melanoma skin Cancer (NMSC). *Cells*, 13(19), 1615.
- Narendhirakannan, R. T., & Hannah, M. A. C. (2013). Oxidative stress and skin cancer: an overview. *Indian journal of clinical biochemistry*, 28, 110-115.
- Oparaugo, N. C., Ouyang, K., Nguyen, N. P. N., Nelson, A. M., & Agak, G. W. (2023). Human regulatory T cells: understanding the role of tregs in select autoimmune skin diseases and post-transplant nonmelanoma skin cancers. *International journal of molecular sciences*, 24(2), 1527.
- Peleva, E., Exton, L. S., Kelley, K., Kleyn, C. E., Mason, K. J., & Smith, C. H. (2018). Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *British Journal of Dermatology*, 178(1), 103-113.
- Polesie, S., Gillstedt, M., Schmidt, S. A. J., Egeberg, A., Pottegård, A., & Kristensen, K. (2023). Use of methotrexate and risk of skin cancer: a nationwide case-control study. *British Journal of Cancer*, 128(7), 1311-1319.
- Porumb-Andrese, E., Scutariu, M. M., Luchian, I., Schreiner, T. G., Mârțu, I., Porumb, V., ... & Ursu, R. G. (2021). Molecular profile of skin cancer. *Applied Sciences*, 11(19), 9142.
- Potestio, L., Tommasino, N., Lauletta, G., Salsano, A., Lucagnano, G., Menna, L., ... & Megna, M. (2024). The Impact of Psoriasis Treatments on the Risk of Skin Cancer: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, 41(10), 3778-3791.
- Reddy, B. Y., Miller, D. M., & Tsao, H. (2017). Somatic driver mutations in melanoma. *Cancer*, 123(S11), 2104-2117.

- Reichrath, J., Yu, S. H., Bordeaux, J. S., & Baron, E. D. (2014). The immune system and skin cancer. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*, 182-191.
- Saha, K., Hornyak, T. J., & Eckert, R. L. (2013). Epigenetic cancer prevention mechanisms in skin cancer. *The AAPS journal*, 15, 1064-1071.
- Si, Z., Zhao, H., & Ying, J. (2024). Interaction Effect of Psoriasis and Cancer on the Risk of All-Cause Mortality: A Prospective Cohort Study of NHANES Data. *Indian Journal of Dermatology*, 69(4), 317-327.
- Sieminska, I., Pieniawska, M., & Grzywa, T. M. (2024). The Immunology of Psoriasis—Current Concepts in Pathogenesis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 1-28.
- Soltani-Arabshahi, R., Krishnasamy, S., Langley, R. G., Kalia, S., Stähle, M., Langholff, W., ... & Krueger, G. (2019). Non-melanoma skin cancer risk among patients in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 18(10), 1059-1060.
- Sugumaran, D., Yong, A. C. H., & Stanslas, J. (2024). Advances in psoriasis research: from pathogenesis to therapeutics. *Life Sciences*, 122991.
- Tang, X., Yang, T., Yu, D., Xiong, H., & Zhang, S. (2024). Current insights and future perspectives of ultraviolet radiation (UV) exposure: Friends and foes to the skin and beyond the skin. *Environment International*, 108535.
- Trovato, E., Dragotto, M., Capalbo, E., Cartocci, A., Rubegni, P., & Calabrese, L. (2024). Risk of Skin Cancer in Patients with Psoriasis: Single-Center Retrospective Study Comparing Anti-TNF $\alpha$  and Phototherapy. *Journal of Clinical Medicine*, 13(9), 2452.
- Tudor, D. V., Bâldea, I., Lupu, M., Kacso, T., Kutasi, E., Hopârtean, A., ... & Filip, A. G. (2020). COX-2 as a potential biomarker and therapeutic target in melanoma. *Cancer biology & medicine*, 17(1), 20.
- Vallini, G., Calabrese, L., Canino, C., Trovato, E., Gentileschi, S., Rubegni, P., & Tognetti, L. (2023). Signaling pathways and therapeutic strategies in advanced basal cell carcinoma. *Cells*, 12(21), 2534.

- Varshney, K., Mazumder, R., Rani, A., Mishra, R., & Khurana, N. (2024). Recent Research Trends against Skin Carcinoma-An Overview. *Current Pharmaceutical Design*, 30(34), 2685-2700.
- Wang, X., Liu, Q., Wu, L., Nie, Z., & Mei, Z. (2020). Risk of non-melanoma skin cancer in patients with psoriasis: An updated evidence from systematic review with meta-analysis. *Journal of Cancer*, 11(5), 1047.
- Wang, L. L., Lin, S. K., Stull, C. M., Shin, T. M., Higgins, H. W., Giordano, C. N., ... & Walker, J. L. (2023). Cutaneous Oncology in the Immunosuppressed. *Dermatologic Clinics*, 41(1), 141-162.
- Wei, M. L., Tada, M., So, A., & Torres, R. (2024). Artificial intelligence and skin cancer. *Frontiers in Medicine*, 11, 1331895.
- Wu, W. T., Chiang, M. C., & Huang, Y. C. (2024). The risk of malignancy in patients with psoriasis treated with long-term tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 11ae503.
- Yu, Y., Ma, S., & Zhou, J. (2024). Identification of hub genes for psoriasis and cancer by bioinformatic analysis. *BioMed Research International*, 2024(1), 5058607.
- Ziegler, A., Jonason, A. S., Leffell, D. J., Simon, J. A., Sharma, H. W., Kimmelman, J., ... & Brash, D. E. (1994). Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*, 372(6508), 773-776.

## BÖLÜM VI

### FERROPİTOZİS VE BEYİN

Dr. Öğr. Üyesi Elif DOĞAN<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568862>

---

<sup>1</sup>Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Bölümü Ordu, Türkiye.  
elifdogan@odu.edu.tr Orcid ID: 0000-0001-6063-5583



## GİRİŞ

Hücre, canlı organizmanın en küçük yapı taşıdır. Tıpkı organizma gibi hücreler de yaşar, büyür, strese maruz kalır, yaşlanır ve ölür. Hücre ölümü, hem sağlıklı bir şekilde yaşamak için hem de patolojik durumlarda hayati bir rol oynamaktadır (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2020).

Hücreler, değişen taleplere ve hücre dışı streslere uyum sağlamak için yapılarını ve işlevlerini sürekli olarak ayarlar ve hücre içi değişimleri en az seviyede tutmaya meyillidir (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2020). Hücreler fizyolojik stresler veya patolojik uyarımlarla karşılaştıklarında buna hipertrofi, hiperplazi, atrofi ve metaplazi gibi adaptif yanıtlar geliştirebilir (Vinay Kumar, 2020). Adaptif kapasite aşılsa veya hücrenin maruz kaldığı stres doğası gereği zararlıysa, hücre hasarı ve ölümü gelişir (Vinay Kumar, 2020).

Hücre ölümü, canlı organizmalar için ilk bakışta olumsuz gibi görünse de aslında yaşamın devamlılığı için hayati öneme sahiptir. Fizyolojik olarak hücre ölümü programlanarak organizmanın gelişmesi, doku onarımı ve hastalıklarla mücadele sağlanabilir.

## Hücre Ölümü Tipleri

Hücre ölümü, gerçekleşme sebebine ve organizmanın ihtiyacına göre ölümü tetiklemesine bağlı olarak kabaca iki kategoride sınıflandırılır (Vinay Kumar, 2020):

### 1. İstenmeyen Hücre Ölümü (Nekroz)

Nekroz, hücrenin hipoksi, kimyasal ajanlar, enfeksiyöz nedenler travma gibi sebeplerle ani bir şekilde parçalanarak ölmesidir. Bu hücre ölümü tipi dokuda inflamasyona yol açar (Vinay Kumar, 2020).



## 2. Planlı Hücre Ölümü

Hücrenin düzenli ve kontrollü bir şekilde ölmesidir. En çok bilinen programlı hücre ölümü tipi apoptozistir (Gao, Wang, Zhou, Wang, & Yu, 2022).

Apoptozis hücrelerin genetik olarak programlanmış bir şekilde ölmesi sürecidir ve organizmanın gelişimi, doku homeostazı ve hastalıklarla mücadele gibi birçok önemli biyolojik olayda kritik bir rol oynar.

## 3. Apoptotik Olmayan Planlı Hücre Ölümü Yolları

Apoptozis ve nekroz, hücre ölümünün en iyi bilinen iki mekanizması olsa da günümüzde pek çok farklı hücre ölüm mekanizması tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar, hücrenin ölme şekli, tetikleyen faktörler ve sonuçları açısından birbirlerinden farklılık gösterirler (D. Tang, Chen, Kang, & Kroemer, 2021). Apoptotik olmayan planlı hücre ölümü yolları, otofaji, piropitozis, nekropitozis ve ferropitozis, gibi hücre ölüm yöntemleridir (D. Tang ve ark., 2021).

**1. Otofaji:** Hasarlı organellerin ve proteinlerin lizozom yoluyla parçalanmasını izleyen bir süreçtir (D. Tang ve ark., 2021).

**2. Piropitozis:** Proinflamatuvar sitokinlerin serbest bırakıldığı ve inflamasyon gözlenen kaspaz bağımlı bir süreçtir (D. Tang ve ark., 2021).

**3. Nekropitozis:** Apoptozis inhibe edildiğinde ortaya çıkan ve genellikle doku hasarı ile beraber seyreden bir programlanmış nekroz şeklidir (D. Tang ve ark., 2021).

**4. Ferropitozis:** Ferropitozis, demire bağlı lipid peroksidasyonu ile karakterize edilen farklı bir programlı hücre ölümü şeklidir (Dixon & Olzmann, 2024). Apoptoz ve nekrozdan farklı olarak büzülmüş mitokondri ve artmış membran yoğunluğu görülür ve çekirdek bütünlüğü korunur.

## FERROPİTOZİS

Ferropitozis, tümörlerin baskılanmasında rolü olan fizyolojik bir süreçtir (D. Tang ve ark., 2021). Ferropitozis akut ve kronik hastalık durumlarında da aktive olabilir.

**Demir Homeostazi:** Demir, DNA sentezi, ATP üretimi ve nörotransmitter sentezi dahil olmak üzere çok sayıda hücrel fonksiyon için gereklidir (S. Tang ve ark., 2020). Demir metabolizmasındaki bozulma, nörodejeneratif hastalıklar ve bilişsel işlevlerde bozulma gibi önemli sonuçlara yol açabilir (S. Tang ve ark., 2020).

## FERROPİTOZİSİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Ferropitozis, lipid peroksitlerin birikmesine ve nihayetinde hücre ölümüne yol açan, birbirine bağlı birkaç mekanizmayı içerir:

### 1. Lipid Peroksidasyonu

Ferropitozisin en önemli ayırt edici özelliği, çoklu doymamış yağ asitleri içeren fosfolipitlerin peroksidasyonudur. Bu süreç, lipooksijenazlar gibi enzimatik yollarla veya serbest radikaller ve demir içeren enzimatik olmayan reaksiyonlar yoluyla gerçekleşebilir. Oluşan lipid hidroperoksitler toksik seviyelere ulaştığında ölümcül olabilir (Dixon & Olzmann, 2024).

### 2. Demirin Rolü

Ferropitozis, redoks aktif bir metal olan demire ihtiyaç duyan bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Serbest hücre içi demir veya demir içeren enzimler, oksijen ve çoklu doymamış yağ asidi içeren lipidlerle reaksiyona girerek yüksek seviyelerde membran lipid peroksitleri oluşturur (Dixon & Olzmann, 2024). Bu ferropitozisin diğer hücre ölüm mekanizmalarına göre ayırt edici bir özelliğidir.

### 3. Membran Bütünlüğü

Lipid peroksidlerin birikmesi membran gerilimini artırarak Piezol ve geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanalları gibi mekanik olarak uyarılabilen iyon kanallarının aktivasyonuna yol açar (Dixon & Olzmann, 2024). Bu aktivasyon  $Ca^{2+}$  ve  $Na^{+}$  iyonlarının akışına ve  $K^{+}$  akışına yol açarak iyonik homeostazi bozar ve hücre şişer sonuç olarak bu durum, plazma membranının yırtılmasıyla sonuçlanabilir (Dixon & Olzmann, 2024). Plazma membranının yırtılması, ferropitoziste terminal olay olarak kabul edilir.

### 4. Ferropitozisi Önleyici Hücre Mekanizmaları

Hücreler lipid peroksidasyonunu inhibe etmek ve ferropitozisi önlemek için mekanizmalar geliştirmiştir. Lipid hidroperoksidleri daha az toksik lipid alkollere indirgeyen glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) bunlardan biridir (Seiler ve ark., 2008). Ayrıca, ferropitozis baskılayıcı protein 1, lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırmaya yardımcı olan radikal yakalayıcı antioksidanların indirgenmiş formlarını yeniden oluşturmak için NAD(P)H kullanarak ferropitozisi önleyici bir rol oynar (Bersuker ve ark., 2019).

Çeşitli organeller de ferropitozisin düzenlenmesine katkıda bulunur. Mitokondri, metabolik duruma bağlı olarak ferropitozisi teşvik edebilir ya da engelleyebilir (Gaschler ve ark., 2018). Endoplazmik retikulum lipid metabolizması için çok önemlidir ve lipid peroksidasyonunu başlatan bir bölge olabilir. Aynı zamanda çoklu doymamış yağ asitlerini tutabilir ve membran birleşmesi veya oksidasyonu için kullanılabilirliklerini etkileyebilir (Dixon ve ark., 2014).

## FERROPİTOZİS VE BEYİN HASTALIKLARI İLE İLİŞKİSİ

### Travmatik Beyin Hasarı

Travmatik beyin hasarı (TBH) ani mekanik bir hasara ve demir salınımına ve oksidatif strese yol açar ki oksidatif stres beyinde ikinci kez

hasar oluşturur. Mikroglialar aktive olur ve proinflamatuvar sitokinler salgılayarak nöronal hasarı ve ferropitozisi şiddetlendirir (S. Tang ve ark., 2020). TBH sonrası bilişsel eksiklikler ve epilepsi oluşumu ferropitozis ve oksidatif stres ile bağlantılı olabilir. Desferrioksamin ve HBED dahil olmak üzere çeşitli demir şelatörler ve ferrostatin-1 gibi ferropitozis inhibitörlerinin TBH'nin hayvan deneylerinde ferropitozisi inhibe ederek nöronal ölümü azalttığı gösterilmiştir (S. Tang ve ark., 2020).

### **Alzheimer Hastalığı**

Alzheimer hastalığı (AH), hafıza, kognitif işlevler ve dil gibi beyin fonksiyonlarında ilerleyici düşüş olarak ortaya çıkan en yaygın nörodejeneratif beyin hastalığıdır (G. Zhang ve ark., 2021). AH patolojisinde tipik olarak, hücre dışı amiloid ile oluşan senil plaklar ve hiperfosforile tau proteininden oluşan hücre içi nörofibriler yumakların görülür (Sun ve ark., 2022). AH oluşum mekanizmaları ile ilgili birçok teori ortaya konmuş olsa da AH oluşumunu tetikleyen mekanizmalar hala tam olarak bilinmemektedir. AH hastalarından alınan insan beyin dokusunda anormal demir metabolizması ve glutamat seviyeleri ve belirgin lipid peroksidasyonu gösterilmiştir (Hambright, Fonseca, Chen, Na, & Ran, 2017). İleri evre AH hastalarında prefrontal, parietal, temporal, amigdala, putamen, globus pallidus, singulat korteks ve kaudat çekirdek dahil olmak üzere sekiz beyin bölgesinde demir birikimini gösterilmiştir (Ashraf, Jeandriens, Parkes, & So, 2020). Aynı zamanda bazı çalışmalar, ferropitozis inhibitörlerinin AH hayvan modelleri üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir (Sun ve ark., 2022).

### **Parkinson Hastalığı**

Parkinson hastalığı (PH) istirahat tremoru, kas rijiditesi, bradikinezi ve postural bozukluklar gibi motor semptomlar ve uyku bozuklukları, depresyon gibi motor olmayan semptomlar görülen nörodejeneratif bir hastalıktır (Parkinson, 2002). PH'de substantia nigranın pars kompakta kısmındaki

dopaminerjik nöronların kaybı görülür ve bu nöronlarda Lewy cisimcikleri ortaya çıkar (Hayes, 2019).

PH'de substansia nigra pars kompaktasında belirgin demir birikimi tespit edilmiştir ve substantia nigradaki biriken demir konsantrasyonunun hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wieler, Gee, & Martin, 2015). Ayrıca, PH'nın substantia nigrasında toplam GPX4 seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Bellinger ve ark., 2011). Yapılan bir *in vitro* PH modelinde, substantia nigradaki mikroglialarda bir demir taşıyıcısı olan ferroportin 1 aktivitesinin azaldığı, bu nedenle hücre içinde demir biriktiği ve proinflamatuvar dönüşüme neden olduğunu gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2014). Ayrıca aşırı demir yüklenmiş PH modelinde ferropitozis ile birlikte apopitozisin de ortaya çıktığı ve her iki hücre ölüm yönteminin de ferropitozis inhibitörleri ile azaldığı gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2020) *In vivo* ve *ex vivo* çalışmalarında deferoksamin gibi demir şelatörlerinin oksidatif stres hasarını azalttığı ve dopaminerjik nöron aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (Do Van ve ark., 2016).

### **Amyotrofik Lateral Skleroz**

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), motor nöronların kaybıyla öne çıkan, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve solunum fonksiyon kaybıyla sonuçlanan ve dejeneratif bir motor nöron hastalığıdır (Sun ve ark., 2022). ALS'nin birçok stres faktörüyle ilişkisi araştırılmış olsa da kesin etiyoloji ve patogenez belirsizliğini korumaktadır.

ALS hastalarında MRG ile omurilikte, motor kortekste, bazal ganglionlarda ve talamusta demir birikimleri gözlenmiştir (Kwan ve ark., 2012). Beyin omurilik sıvısında da anormal derecede yüksek demir seviyeleri bulunmuştur (Ignjatovic ve ark., 2012). Ayrıca Gpx4NIKO farelerinin paralitik semptomlarının ve spinal motor nöron ölümünün ferropitozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Evans, Chen, Na, Yoo, & Ran, 2022). Demir şelatörleri ve ferropitozis inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda omurilik motor

nöronlarının sağkalımını artırdığı ve motor fonksiyonları geliştirdiği gösterilmiştir (Sun ve ark., 2022).

## SONUÇ

Sonuç olarak, ferropitozis ve beyin hastalıkları arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak, hem temel bilim hem de klinik uygulama açısından büyük önem taşımaktadır. Bu sayede, nörodejeneratif hastalıklar gibi yıkıcı hastalıklarla mücadelede önemli adımlar atılabilir ve milyonlarca insanın yaşam kalitesi iyileştirilebilir.

## KAYNAKLAR

- Ashraf, A., Jeandriens, J., Parkes, H. G., & So, P. W. (2020). Iron dyshomeostasis, lipid peroxidation and perturbed expression of cystine/glutamate antiporter in Alzheimer's disease: Evidence of ferroptosis. *Redox Biol*, 32, 101494. doi:10.1016/j.redox.2020.101494
- Bellinger, F. P., Bellinger, M. T., Seale, L. A., Takemoto, A. S., Raman, A. V., Miki, T., . . . Ross, G. W. (2011). Glutathione Peroxidase 4 is associated with Neuromelanin in Substantia Nigra and Dystrophic Axons in Putamen of Parkinson's brain. *Mol Neurodegener*, 6(1), 8. doi:10.1186/1750-1326-6-8
- Bersuker, K., Hendricks, J. M., Li, Z., Magtanong, L., Ford, B., Tang, P. H., . . . Olzmann, J. A. (2019). The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*, 575(7784), 688-692. doi:10.1038/s41586-019-1705-2
- Dixon, S. J., & Olzmann, J. A. (2024). The cell biology of ferroptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 25(6), 424-442. doi:10.1038/s41580-024-00703-5
- Dixon, S. J., Patel, D. N., Welsch, M., Skouta, R., Lee, E. D., Hayano, M., . . . Stockwell, B. R. (2014). Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis. *Elife*, 3, e02523. doi:10.7554/eLife.02523
- Do Van, B., Gouel, F., Jonneaux, A., Timmerman, K., Gele, P., Petrault, M., . . . Devedjian, J. C. (2016). Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC. *Neurobiol Dis*, 94, 169-178. doi:10.1016/j.nbd.2016.05.011
- Evans, R. C., Chen, L., Na, R., Yoo, K., & Ran, Q. (2022). The Gpx4NIKO Mouse Is a Versatile Model for Testing Interventions Targeting Ferroptotic Cell Death of Spinal Motor Neurons. *Neurotox Res*, 40(2), 373-383. doi:10.1007/s12640-021-00469-0

- Gao, W., Wang, X., Zhou, Y., Wang, X., & Yu, Y. (2022). Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*, 7(1), 196. doi:10.1038/s41392-022-01046-3
- Gaschler, M. M., Hu, F., Feng, H., Linkermann, A., Min, W., & Stockwell, B. R. (2018). Determination of the Subcellular Localization and Mechanism of Action of Ferrostatins in Suppressing Ferroptosis. *ACS Chem Biol*, 13(4), 1013-1020. doi:10.1021/acscchembio.8b00199
- Hambright, W. S., Fonseca, R. S., Chen, L., Na, R., & Ran, Q. (2017). Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration. *Redox Biol*, 12, 8-17. doi:10.1016/j.redox.2017.01.021
- Ignjatovic, A., Stevic, Z., Lavrnic, D., Nikolic-Kokic, A., Blagojevic, D., Spasic, M., & Spasojevic, I. (2012). Inappropriately chelated iron in the cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler*, 13(4), 357-362. doi:10.3109/17482968.2012.665929
- Kwan, J. Y., Jeong, S. Y., Van Gelderen, P., Deng, H. X., Quezado, M. M., Danielian, L. E., . . . Floeter, M. K. (2012). Iron accumulation in deep cortical layers accounts for MRI signal abnormalities in ALS: correlating 7 tesla MRI and pathology. *PLoS One*, 7(4), e35241. doi:10.1371/journal.pone.0035241
- Seiler, A., Schneider, M., Forster, H., Roth, S., Wirth, E. K., Culmsee, C., . . . Conrad, M. (2008). Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent- and AIF-mediated cell death. *Cell Metab*, 8(3), 237-248. doi:10.1016/j.cmet.2008.07.005
- Sun, Y., Xia, X., Basnet, D., Zheng, J. C., Huang, J., & Liu, J. (2022). Mechanisms of Ferroptosis and Emerging Links to the Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*, 14, 904152. doi:10.3389/fnagi.2022.904152



- Tang, D., Chen, X., Kang, R., & Kroemer, G. (2021). Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res*, 31(2), 107-125. doi:10.1038/s41422-020-00441-1
- Tang, S., Gao, P., Chen, H., Zhou, X., Ou, Y., & He, Y. (2020). The Role of Iron, Its Metabolism and Ferroptosis in Traumatic Brain Injury. *Front Cell Neurosci*, 14, 590789. doi:10.3389/fncel.2020.590789
- Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, E. A. (2020). İnsan Fizyolojisi (E. AGAR Ed.). Türkiye: İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Vinay Kumar, A. K. A., Jon C. Aster. (2020). Robbins Temel Patoloji: Güneş Tıp Kitabevi.
- Wieler, M., Gee, M., & Martin, W. R. (2015). Longitudinal midbrain changes in early Parkinson's disease: iron content estimated from R2\*/MRI. *Parkinsonism Relat Disord*, 21(3), 179-183. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.11.017
- Zhang, G., Zhang, Y., Shen, Y., Wang, Y., Zhao, M., & Sun, L. (2021). The Potential Role of Ferroptosis in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 80(3), 907-925. doi:10.3233/JAD-201369
- Zhang, P., Chen, L., Zhao, Q., Du, X., Bi, M., Li, Y., . . . Jiang, H. (2020). Ferroptosis was more initial in cell death caused by iron overload and its underlying mechanism in Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*, 152, 227-234. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.015
- Zhang, Z., Hou, L., Song, J. L., Song, N., Sun, Y. J., Lin, X., . . . Ge, Y. L. (2014). Pro-inflammatory cytokine-mediated ferroportin down-regulation contributes to the nigral iron accumulation in lipopolysaccharide-induced Parkinsonian models. *Neuroscience*, 257, 20-30. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.09.037

## **BÖLÜM VII**

### **ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI**

Uzm. Dr. Emine İNCE<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568865>

---

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye. eminealkanince@gmail.com, Orcid ID: 0009-0005-0478-4783



## GİRİŞ

Son yıllarda dünya çapında prevalansı oldukça hızlı artan bir sağlık problemi olan karaciğer yağlanması, büyük yağ vakuolleriyle yüklü hepatositlerin karaciğerde %5'den fazla bulunması olarak tanımlanır (Jennison, Patel, Scorletti, & Byrne, 2019). Enfeksiyonlar, malnütrisyon, genetik ve metabolik hastalıklar ve alkol kullanımı gibi birçok nedeni olan karaciğer yağlanması, süreç içinde ilerleyerek hepatosellüler karsinom ve/veya siroza neden olarak karaciğer naklini gerektirecek kadar ilerleyebilir (Jennison ve ark., 2019).

1980 yılında Ludwig ve ark. (Ludwig, Viggiano, McGill, & Oh, 1980) tarafından alkol kullanmayan bireylerde karşılaşılan bir hastalık tablosunun histopatolojik olarak alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığına benzemesi sebebiyle “Alkole bağlı olmayan steatohepatit (Non-Alcoholic Steatohepatitis- NASH)” olarak adlandırılmıştır ve karaciğer yağlanması kendi başına bir hastalık olarak ele alınmıştır (Erickson, 2009). Daha sonra ise alkol kullanımı sonucu oluşmayan karaciğer yağlanmalarının çoğunlukla hepatit bulgularına sahip olmamaları nedeniyle “Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı” adlı yeni tanımlama ile alkole bağlı olmayan steohepatitler de bu başlık altında incelenmeye başlanmıştır (Jennison ve ark., 2019).

## Alkole İlişkili Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı

### 1. Tanım ve Epidemiyolojisi

Alkole ilişkili olmayan yağlı karaciğer hastalığı (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) malnütrisyon, enfeksiyonlar, genetik ve metabolik hastalıklar, parenteral beslenme ve alkol kullanımı gibi sekonder sebepler olmadan yağ birikimi artışı tespit edilen ve ek olarak hepatik inflamasyon ve fibrozis ile birlikte seyreden ilerleyici kronik bir karaciğer hastalığıdır. Alkol kullanımına bağlı olmadan karaciğerde anormal derecede yağ birikimi ile

belirtilen NAFLD, tüm dünyada en çok görülen kronik karaciğer hastalığıdır (Sheka ve ark., 2020).

NAFLD hem prognostik hem de histopatolojik açıdan birbirinden farklı olan basit steatoz ve steatohepatit olmak üzere iki patolojik durumdan oluşmaktadır.

1. Steatoz (Non-alcoholic fatty liver, NAFL): Hepatosellüler hasar ve fibrozis bulunmadan yalnızca karaciğer yağlanmasını içermektedir.

2. Steatohepatit (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH): Karaciğerde yağlanmaya ek olarak hepatit ile ilişkili bulgular (mallory cisimcikleri, hepatositlerde balonlaşma, inflamatuvar infiltrasyon) bulunur ve ek olarak fibrozis de eşlik edebilmektedir. Çoğunlukla sessiz klinik ile devam eder ancak bazı hastalarda hepatosellüler kanser, siroz ve son dönem karaciğer yetmezliği gelişebilir (Sheka ve ark., 2020).

Younossi ve ark. tarafından yapılan bir meta-analize göre, tüm dünyada NAFLD prevalansı yaklaşık %25 olarak belirtilmiştir (Younossi ve ark., 2016). Dislipidemi, obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gibi sebeplere bağlı olarak NAFLD insidansı artmaktadır (Sheka ve ark., 2020). Alkolle ilişkili olmayan yağlı karaciğer hastalığının sıklığı diyabetli bireylerde %30-50, obezite ve hiperlipidemi mevcut bireylerde %90 civarındadır (Ural ve ark., 2018).

## **2. Etiyolojisi ve Risk Faktörleri**

İnsülin direnci, obezite, dislipidemi, diabetes mellitus gibi metabolik bozuklukların alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığını önemli derecede etkileyen risk faktörleri arasında olduğu görülmektedir.

### **2.1. Obezite**

Obezite çağımızda küreselleşmiş dünyada bütün ülkelerde en önemli sağlık sorunlarından biridir. Günümüzde önlenebilir ölümlerin ikinci en önemli nedeni olan obezite kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır.

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlık üzerine olumsuz etki oluşturacak derecede vücutta aşırı yağ depolanması olarak tanımlanmıştır. Beden kütle indeksi (BKİ) kullanılarak obezitenin derecelendirmesi yapılır. Bu indeks hesaplanırken “ $BKİ = \text{Ağırlık (kg) / Boy (m}^2\text{)}$ ” eşitliği kullanılır. Hesaplamayla elde edilen BKİ sonucuna göre sınıflandırma zayıf, normal, fazla kilolu ve obezite olarak gruplandırılır (Jensen ve ark., 2014).

**Tablo 2.1.1** Beden kütle indeksine göre obezite derecelendirmesi

<b>Kategori</b>	<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>
<b>Zayıf</b>	<b>&lt; 18,5 m<sup>2</sup></b>
<b>Normal kilo</b>	<b>18,5 - 24,99 m<sup>2</sup></b>
<b>Fazla kilo</b>	<b>25,0 – 29,99 m<sup>2</sup></b>
<b>Obezite</b>	<b>≥30 m<sup>2</sup></b>

NAFLD hastalığı bulunan bireylerin, çoğunlukla fazla kilolu veya obez olduğu ve bu kişilerin metabolik ve kardiovasküler hastalık açısından risk altında olduğu bilinmektedir (Piche, Tchernof, & Despres, 2020). Obezitede artmış yağ dokusuna bağlı olarak insülin direnci görülme sıklığı ve salgılanması artan adipokinler ile birlikte obezitenin derecesi ve süresi ile birlikte obeziteye bağlı oluşan metabolik hastalıkların prevalansı artar. Tip 2 diyabet gelişiminde en önemli risk faktörü obezitedir. Son zamanlarda tip 2 diyabet tanılı genç hasta sayısında artmaya bağlı olarak, obezite prevalansının artmasının yakın ilişkili olduğu bulunmuştur (Ferrannini, Gastaldelli, & Iozzo, 2011). DSÖ tahminlerine göre 2030 yılı itibariyle dünyada diyabet tanısı alan hasta sayısının iki katına ulaşacağı düşünülmektedir (Garcia-Jimenez ve ark., 2016). Fazla kilolularda ve obezlerde şeker metabolizmasında bozulma olmasa da insüline karşı direnç ve hiperinsülinemi gelişme riski vardır. Glukoz metabolizması bozulursa prediyabet ve diyabet gelişir. Bu nedenle bu kişilerin diyabet tanısı açısından sıkı takip edilmesi gerekir.

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre zayıf bireylerde de obezlerde oluşan metabolik bozulmalar saptanmıştır (Wildman et al., 2008). Bunlar “metabolik açıdan obez ancak normal kilolu (MONK)” diye tanımlanır. Succurro ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bu kişilerde metabolik olarak insülin direnci olduğu tespit edilmiştir (Succurro ve ark., 2008). 2012 yılında ABD’deki zayıf kişilerde yapılan bir çalışmada ise NAFLD hastalarının da yaşlarının daha genç oldukları görülmüş. Normal kilolu NAFLD olan hastalarda, normal kilolu ancak karaciğer yağlanması olmayanlara göre metabolik bozuklukların (İnsülin direnci, T2DM, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon) daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir ve normal kilolu NAFLD hastalarının yaklaşık %13’ünde insülin direnci bulunmuştur (Younossi ve ark., 2012). Bu verilere dayanarak zayıf bireylerde de glukoz metabolizmasında bozulmaların tespiti ve karaciğerde yağlanmanın tanısı için daha fazla araştırma yapılması önemlidir.

## **2.2. Diabetes Mellitus (DM)**

Diabetes Mellitus, salgılanan insülin miktarı ve/veya etkisindeki bozulmaya bağlı olarak oluşan kan şekeri yüksekliği ile sonuçlanan metabolik ve kronik bir hastalıktır ("Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu," 2020). Tüm dünyada görülme oranı gittikçe artan diyabet önemli bir metabolik sorundur (Cotter & Rinella, 2020). Artan yağ tüketimi, glisemik yükü yüksek gıdalarla beslenme, fiziksel aktivitenin azalması ve bunların sonucunda oluşan obeziteye bağlı olarak dünyada ve ülkemizde diyabet oranı önemli derecede artmıştır ("Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi ", 2017). Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafınca 2013 yılında yayınlanmış olan 6. Diyabet Atlasına göre; 2035’te, dünya çapında diyabet tanısına sahip birey sayısı tahminlerine göre bu hastalığın en çok görüldüğü ilk 10 ülke arasında ülkemizin de bulunacağı öngörülmektedir ("IDF Diabetes Atlas," 2013).

Açlık kan glukozu normalde sağlıklı bireylerde 70-100 mg/dl arasında olacak şekilde düzenlenir. Açlık kan glukozu, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyi kişilerde diyabet tanısı için kullanılan parametrelerdir. Kişilerde açlık kan glukozu 100-125 mg/dl aralığında ise prediyabet tanısı konulur. Eğer açlık kan glukozu 126 mg/dl üzerinde ise de bu kişilere diyabet tanısı konulmaktadır. HbA1c düzeyi değerlendirildiğinde ise 5,7'nin altında olanlar normal, %5,7-6,4 aralığında ise prediyabet ve %6,5 üstünde olanlar ise diyabet tanısı almaktadır. Kişilere oral glukoz tolerans testi yapıldığında test sonrası 2. saatte bakılan kan glukoz değeri 200 mg/dl üstünde ise diyabet olarak adlandırılmaktadır. (American Diabetes, 2015).

### 2.3. Prediyabet

Prediyabet diğer adıyla glukoz intoleransı tanısını koyabilmek için ölçülen açlık kan şekeri değerinin normal değer üzerinde ancak sınır değer altında olması gerekmektedir. Prediyabet, Amerikan Diyabet Derneği'ne göre normoglisemi ile diyabet arasındaki geçiş dönemi olarak tanımlanmaktadır . Prediyabet olan bireylerde zamanla diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından yüksek oranda risk bulunmaktadır. Prediyabet tanısı alan bireyler insülin direncine de sahiptir. Koruyucu hekimlik açısından riskli bireylerin taranıp erken dönemde insülin direncinin tespit edilmesi ve diyabet gelişim riskini belirlemek önemlidir (Bansal, 2015; James, Stockli, & Birnbaum, 2021; Petersen & Shulman, 2018; Rhee & Woo, 2011).

2020 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından yayınlanan kılavuzda prediyabet tanısı için aşağıdaki kriterler belirtilmiştir. Prediyabet tanısını koymak için bu kriterlerden en az birinin olması yeterlidir (12):

- Açlık kan şekerinin 100-125 mg/dl aralığında bulunması
- HbA1c ölçümünün %5,7-6,4 aralığında bulunması
- 75 g OGTT'de ölçülen 2. Saat kan şekerinin 140 -199 mg/dl aralığında bulunması



## 2.4. Metabolik Sendrom (MetS)

Multifaktöriyel bir hastalık olan metabolik sendrom, tip2 DM ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini içeren metabolik bir bozukluktur. Tanı kriterleri arasında bel çevresi ölçümünde artma, kan basıncında artış veya hipertansiyon için tedavi altında olmak, açlık durumunda kan glukozu ve trigliseridlerde yükseklik ve HDL kolesterolün düşük olması bulunmaktadır. Metabolik sendrom tanısı almak için bir bireyde tanımlanan risk faktörlerinden minimum 3 tanesinin bulunması yeterlidir. MetS temel olarak yağ dokusundaki işlev bozukluğu ve vücutta insülin direnci sonucu oluşan metabolik bozukluklar diye tanımlanır (Tablo 2.1).

**Tablo 2.4.1.** Metabolik sendrom tanı kriterleri ("OBEZİTE TANI VE TEDAVİ KILAVUZU," 2019)

Parametre	Kriterler
<b>Abdominal obezite</b>	Bel çevresi erkeklerde $\geq 102$ cm, kadınlarda $\geq 88$ cm*
<b>TG düzeyi (mg/dl)</b>	$\geq 150$ mg/dl ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması
<b>HDL düzeyi (mg/dl)</b>	Kadında $<50$ mg/dl, erkekte $<40$ mg/dl ya da düşük HDL nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olması
<b>Kan basıncı (mmHg)</b>	$\geq 130/85$ mmHg olması ya da anti-hipertansif tedavi alıyor olması
<b>AKŞ</b>	$\geq 100$ mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması

\* Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından Türkiye için önerilen değerler erkeklerde  $\geq 100$  cm ve kadınlarda  $\geq 90$  cm'dir. TG: Trigliserit, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Karaciğer yağlanması, fiziksel aktivitenin azalması ve beslenme bozukluklarına bağlı olarak toplumda görülme sıklığı artmış olan metabolik

sendrom ile büyük oranda birlikte görülmektedir. Yapılan çalışmalara göre metabolik sendromun zamanla kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, tromboza yatkınlık ve NAFLD ile birlikte görüldüğü bilinmektedir (Jonas & Schurmann, 2021). Ayrıca metabolik sendromun tanı kriterlerinin ayrı ayrı NAFLD ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. 2016 yılında Buzzetti ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre NAFLD'ye sahip kişilerin %65'inde obezite, %12-37'sinde bozulmuş açlık glukozu, %57-68'inde hiperlipidemi ve %35'inde hipertansiyon varlığı dikkat çekmektedir (Buzzetti, Pinzani, & Tsochatzis, 2016). Bütün bu bilgilere dayanarak NAFLD, toplumda sık görülen metabolik sendromun karaciğer komponenti olarak düşünülebilir (Godoy-Matos, Silva Junior, & Valerio, 2020).

## 2.5. Genetik Faktörler

Zamanla patogeneizde rol oynayan yolların farklılık göstermesi nedeni ile genetik faktörlerin de NAFLD gelişimine katkı sağladığı öne sürülmüştür. Aile öyküsü, metabolik açıdan sağlıklı kişilerde de karaciğer yağlanması açısından risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. İkiz bireylerle son yıllarda yapılan çalışmalara göre NAFLD oluşumu, karaciğerde gelişen fibrozis ve metabolik sendromun risk faktörleri ile oldukça ilişkili olduğu bulunmuştur (Juanola, Martinez-Lopez, Frances, & Gomez-Hurtado, 2021). Bu genetik yatkınlığı tanımlamak amacıyla çok sayıda genetik ve epigenetik çalışma yapılarak bazı genlerin bulunması sağlanmıştır. Bu genlerin başında PNPLA3 geni bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu gen polimorfizminin NAFLD'de steatohepatit progresyonunda önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır. Hepatik nekroinflamasyon ile PNPLA3'ün arasında güçlü bir korelasyon olduğu görülmektedir (Buzzetti ve ark., 2016). NAFLD ile ilişkilendirilen diğer genler TM6SF2, GCKR, MBOAT7 ve HSD17B13 olarak bulunmuştur (Jonas & Schurmann, 2021; Juanola ve ark., 2021).

Son yapılan çalışmalarda Farnesoid X reseptör (FXR) düzeyindeki azalmanın da NAFLD katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır. Lipofilik safra

asitlerinin FXR'e bağlanarak insülin duyarlılığını artırdığı, hepatik glukoneogenezi ve trigliseridemiye azalttığı gösterilmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde, reseptörün hepatik düzeyde oluşabilecek hasarı engellediği ve glukoz intoleransını düzelttiği gösterilmiştir (Adorini, Pruzanski, & Shapiro, 2012). Moleküler düzeyde FXR, lipogenezde rol oynayan anahtar enzimleri indükleyerek hepatik TG sentezini düzenleyen kritik bir transkripsiyon faktörü olan SREBP-1 (Sterol regulatory element-binding protein1)'i baskılar. SREBP-1 düzeyini azaltarak karaciğere yağ asitlerinin girişini engeller (Watanabe ve ark., 2004). Her iki reseptör düzeyinde azalmanın, karaciğer yağlanmasına katkıda bulunduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur.

### 3. Fizyopatolojisi

Karmaşık ve multifaktöriyel bir mekanizma ile oluşan NAFLD'nin gelişimi ve ilerlemesi için, 'iki vuruş hipotezi' en çok kabul edilen teoridir. Buna göre, ilk vuruş olarak fiziksel aktivitenin azalması, yüksek yağlı beslenme ve oluşan insülin direnci sonucunda karaciğerde gelişen yağ asidi metabolizmasının bozulması ve yağlanma gösterilmiştir. Gelişen karaciğer yağlanması sonucunda sinyal yollarında ve hücre adaptasyon mekanizmalarında çok sayıda değişiklik meydana gelmektedir. Bunun sonucu olarak karaciğer hücreleri ikinci vuruş için yani daha ileri düzeyde hasar açısından oldukça duyarlı hale gelmektedir. Bu fizyopatolojik süreci temel olarak 'iki vuruş hipotezi' nin çok iyi açıkladığı düşünülse de, yeni faktörlerin (genetik ve çevresel) belirtilmesi sonucunda multifaktöriyel bozukluğu belirten 'çoklu vuruş hipotezi' geliştirilmiştir (Buzzetti ve ark., 2016).

İnsülin direnci, NAFLD'nin en önemli patogenetik faktörüdür. İnsülin direnci patofizyolojik olarak kas, yağ ve karaciğer dokusunu hedef alıp insüline bağlı glukoz taşınmasının bozulması sonucu oluşur ("Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu," 2020). Buna bağlı olarak pankreasta bulunan beta hücreleri daha fazla insülin salgılar

ve artan hiperglisemiye dengelemeye çalışır. Yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın inhibisyonunun engellenmesi ve lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak lipoliz engellenemez ve bunun sonucunda serbest yağ asitleri plazmaya daha çok geçiş sağlar. Sonuç olarak insülin direnci, karaciğere ulaşan serbest yağ asitlerinin miktarının artmasına bağlı karaciğerde yağ depolanması olarak tespit edilir (Şekil 3.1).

Serbest yağ asitleri portal ven aracılığı ile periferik dokudan karaciğere gelerek okside olup glukoneogenezi aktive eder. Aynı zamanda artmış yağ asitleri, VLDL ve trigliserit oluşmasına kaynak sağlarken HDL yıkımı da artar. Artmış serbest yağ asitleri mitokondride beta oksidasyonu hızlandırarak karaciğerde steatohepatite neden olur. Ayrıca serbest yağ asitlerinin artması karaciğerde endoplazmik retikulum stresine neden olur.

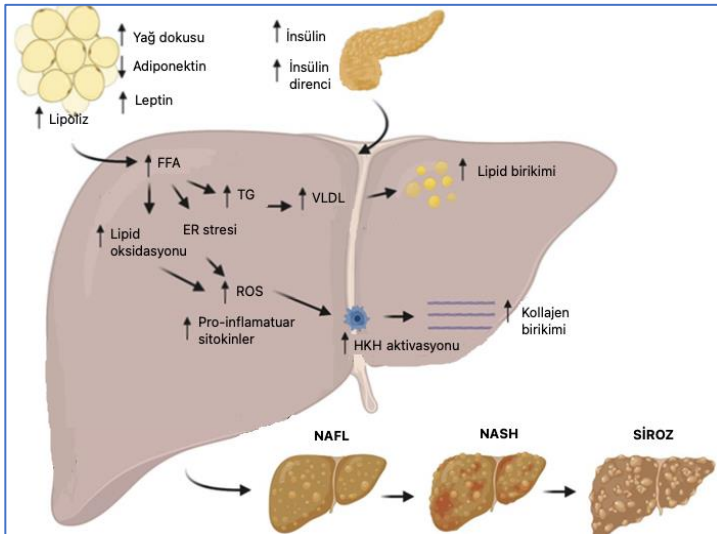
Yağ dokusu aynı zamanda yağ depo işlevi dışında aktif olarak birçok sitokin ve peptid salgılamaktadır. Yağ dokusundan salınan adiponektin ve leptin insüline duyarlılığı artırıcı etkileri bilinmektedir. Adinopektinin anti-aterosklerotik, anti-inflamatuvar ve anti-diyabetik etkileri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda bireylerde obezite ve insülin direnci varlığında adinopektin düzeyleri düşük saptanmıştır (Fernandez-Real, Lopez-Bermejo, Casamitjana, & Ricart, 2003). Fernandez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada adinopektin düzeyi düşük saptanan bireylerde insülin direncinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Fernandez-Real ve ark., 2003).

Leptin ise proinflamatuvar ve profibrinojenik etkiye sahip olması nedeni ile hepatik fibrozun gelişimine önemli katkı sağlar. Yapılan bir meta-analize göre NAFLD saptanan kişilerde leptin düzeyleri incelendiğinde, kontrol grubunda leptinin daha yüksek olduğu ve yağlanma derecesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Polyzos ve ark., 2016). Ancak deneysel çalışmalarda, leptin eksikliğinin ob/ob farelerde hepatik steatoza neden olduğu ve leptin replasmanı ile bu durumun tersine dönebildiği de kanıtlanmıştır. Mevcut bulgular incelendiğinde, leptinin patogeneze katkısı tartışmaya açıktır

(Martinez-Una, Lopez-Mancheno, Dieguez, Fernandez-Rojo, & Novelle, 2020).

Gastrointestinal değişikliklerin de NAFLD'ye neden olduğu tahmin edilmektedir. Obezite, insülin direnci ve diyabet gibi NAFLD gelişiminde etkili olan risk faktörleri, bağırsak mikrobiyotasında bazı değişikliklere neden olmaktadır. Bakterilerin dengesiz çoğalmasının sonucunda TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin artışına bağlı olarak bağırsak geçirgenliğinde artma ve oksidatif stres oluşur. Ayrıca bu artan pro-inflamatuvar sitokinler, hepatik kök hücrelerinin uyarılmasına, hepatik inflamasyona ve sonuçta kollajen sentezinin artması ile fibrojenze neden olmaktadır (Betrapally, Gillevet, & Bajaj, 2016).

Bu bilgilere dayanarak NAFLD'nin fizyopatolojisinde etkili tüm risk faktörlerinin birlikteliği karaciğer dokusuna zarar verebilecek tüm yolları aktifleştirerek başlangıçta basit bir yağlanmaya neden olup ilerleyen süreçte inflamasyona ve sonuçta siroza neden olmaktadır (Şekil 3.1).



**Şekil 3.1.** NAFLD hastalığının fizyopatolojisi (Juanola et al., 2021)

HKH: Hepatik Kök Hücresi VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, TG: Trigliserit, NAFL: Non-Alcoholic Fatty Liver, ER: Endoplazmik Retikulum, ROS: Serbest Oksijen Substratları, NASH: Non-Alcoholic Steatohepatitis FFA: Serbest Yağ Asitleri

#### 4. Tanısı

Alkol kullanımına bağlı olmadan karaciğerde anormal miktarda yağ birikmesi olarak tanımlanan alkolle ilişkisi olmayan yağlı karaciğer hastalığı, tüm dünyada karaciğerde en sık karşılaşılan bozukluklarından (Sheka ve ark., 2020).

NAFLD tanısı bir kişide aşağıdaki kriterler birlikte bulununca konulur.

1. Aşağıdaki yöntemlerin birisiyle karaciğer yağlanması gösterilmelidir:

a. Abdomene yönelik yapılan ultrasonografide (USG) yağlanmanın gösterilmesi veya başka bir görüntüleme yöntemiyle normalin üstünde yağlanmanın tespit edilmesi

b. Karaciğerden alınan biyopside histopatolojik olarak hepatositlerin %5'inden fazlasında yağlanmanın tespit edilmesi

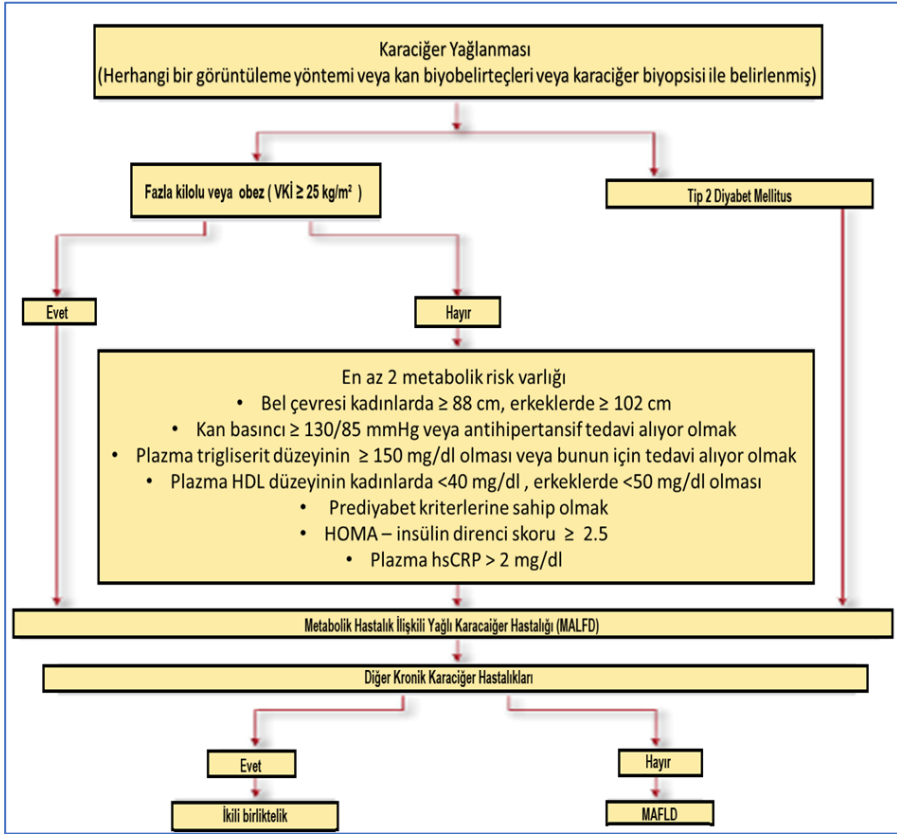
2. Günlük belirlenen sınırların altında alkol kullanımı (kadınlarda günde 20 g/gün, erkeklerde 30 g/gün) olmalıdır

3. Sekonder karaciğer yağlanmasına neden olacak durumlar ve hastalıklar tespit edilip ekartasyon yapılmalıdır ("Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi," 2021) .

Başlangıçta alkolle ilişkisiz yağlı karaciğer (NAFL) ve alkol dışı steatohepatit (NASH) olarak tanımlanan bu hastalığın metabolik bozukluklar ile yakın ilişkisinin tespit edilmesiyle NAFLD tanımının yeniden ele alınması gerektiği sonucuna varılmıştır. Metabolik bozukluklar ve NAFLD arasında yakın ilişkinin gösterilmesi sonucu bu hastalığın yeniden ele alınması gerekliliği ortaya çıkmıştır. 22 farklı ülkeden gelen katılımcıların oluşturduğu uzman bir grup 2020 yılında, metabolik disfonksiyonu daha iyi gösterdiği ve yağlı karaciğer hastalığının patogenezi daha iyi tanımladığını düşünerek oy birliği ile NAFLD'nin "Metabolik Hastalıkla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (Metabolic Associated Fatty Liver Disease, MAFLD)" şeklinde değiştirilmesini önermiştir (Eslam, Newsome, ve ark., 2020; Eslam, Sanyal, George, & International Consensus, 2020). Bu tanıma bakarak, görüntüleme yöntemleriyle ve/veya karaciğer biyopsisiyle hepatositlerde anormal yağ

birikimi gösterilen hastalarda aşağıda sıralanan kriterlerden minimum birinin olması şarttır ("Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi," 2021). (Şekil 4.1)

- Kilolu veya obez olmak
- Tip 2 Diabetes Mellitus tanısının olması
- Metabolik sendrom kriterlerinden en az ikisininin olması
- 



**Şekil 4.1.** Metabolik hastalıkla ilişkili yağlı karaciğer hastalığının (MAFLD) tanı şeması ("ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD) KLİNİK REHBERİ," 2021)

VKİ: Vücut Kütle İndeksi, hsCRP: Yüksek Hassasiyetli C-reaktif Protein, HOMA: Homeostatik Model ile Değerlendirme

## 5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hastalara NAFLD diyebilmek için uygulanan altın standart olabilecek herhangi bir tanı testi bulunmamaktadır. Bu nedenle hastanın alkol kullanımı, otoimmün karaciğer hastalıkları, viral hepatitler, kalıtsal ve metabolik hastalıklar elendikten sonra tanı konulabilir. NAFLD tanısı çoğunlukla hastada klinik farklı bir durum araştırılırken tespit edilen yüksek karaciğer enzimleri veya hepatomegali ile rastlantısal olarak konulur. Hastaların büyük çoğunluğu tanı sırasında klinik olarak asemptomatiktir. Semptomu olan hastalarda ise yapılan fizik muayenede non-spesifik sağ üst kadranda ağrısı, dolgunluk hissi, hepatomegali ve halsizlik tespit edilebilir (Milic, Lulic, & Stimac, 2014).

NAFLD tanısının tespitinde kullanılan spesifik bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Hastaların %50-80'inde transaminaz seviyeleri laboratuvar testlerinde normal olarak izlenirken, serum alanin transferaz (ALT) veya serum aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinde hafif-orta (1,5-4 kat) düzeylerde artış izlenebilir. Alkolik hepatitte izlenen durumun aksine serum ALT seviyesi genelde AST seviyesinden fazladır. Alkalın fosfatidazda (ALP) genellikle yükseklik saptanmaz ancak gama glutamil transpeptidazda (GGT) izole yükseklik olabilir. Genellikle AST/ALT oranı 1'in altında olup ileri derece fibrozis varsa bu oran 1'in üstünde olabilir (Falck-Ytter, Younossi, Marchesini, & McCullough, 2001). Son dönemde yapılan çalışmalarda, yükselmiş GGT düzeylerinin insülin direnciyle önemli ölçüde ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Shin, Chang, Shin, Seo, & Chung, 2009).

## 6. Görüntüleme Yöntemleri

Fibrozis karaciğerde parankim sertliğinin artmasına neden olan en önemli faktördür. Karaciğer fibrozisi dinamik olduğundan, erken dönemde tespit edildiğinde uygun tedaviler ve önlemlerle geri döndürülebilir. NAFLD'nin tanısında altın standart karaciğer biyopsisi kabul edilirken NASH'ı basit steatozdan ayırt etmekte de oldukça güvenilir bir yöntemdir.



Ancak invaziv bir işlem olması sebebiyle riskli kişileri taramak veya tedavi sonrasında takip etmek için uygun bir yöntem değildir. Ayrıca, biyopsi sonucu alınan materyal karaciğer dokusunun bir kısmı hakkında bilgi vermektedir (Ratziu ve ark., 2005).

NAFLD'nin klinik olarak önemli bir patoloji olması ve karaciğer biyopsisinin getirdiği kısıtlılıklar NAFLD'yi tespit etmek için invaziv olmayan görüntüleme tekniklerini kullanma gerekliliğine sebep olmuştur. NAFLD tanısında magnetik rezonans görüntüleme (MRG), abdominal ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme teknikleri kullanılabilir. Her görüntüleme tekniğinin kendine göre avantaj ve dezavantajları mevcuttur. USG kolay ulaşılabilir olması ve iyonizan radyasyon oluşturmaması nedeniyle genellikle ilk kullanılan görüntüleme tekniğidir. Ancak minimal olan yağlanmayı tespit etmede yetersiz olması ve kullanıcıya göre değişiklik göstermesi dezavantaj olan yönleridir. BT tekniğinde iyonizan radyasyon olması ve minimal yağlanmanın tespitinin zor olması kullanımını sınırlandırmaktadır. İyonizan radyasyon bulundurmaması, yağlanmayı kantitatif olarak tespit edebilmesi sebebiyle MRG, karaciğerde yağlanmayı göstermede ve miktarını ölçmede en etkili görüntüleme tekniği olarak kabul edilir. Ancak konvansiyonel MRG ile diğer görüntüleme tekniklerinde olduğu gibi erken evre kronik karaciğer parankim hastalığı tanısının duyarlılığı düşüktür. Günümüzde kullanılan MR elastografi (MRE) ileri bir MRG yöntemidir ve erken dönemde karaciğer fibrozisini tespit etmede oldukça başarılı bir yöntemdir.

Elastografi, USG veya MR ile dokuların elastisitelerini değerlendirmeye olanak sağlayan tekniktir. MRE, karaciğer başta olmak üzere böbrek, dalak gibi farklı organların sertliğini göstermede kullanılan bir yöntemdir. MRE organ içinde düşük frekanslı titreşimlerin hareket hızını ölçerek bilgisayar sistemi aracılığıyla organın sertliğini haritalamaktadır (Akkaya, Erden, Kuru Oz, Unal, & Erden, 2018). MRE genellikle karaciğerdeki fibrozisin ve sertliğin tespiti için kullanılmaktadır. MRE

karaciğer parankim sertliğini tespit ederek geri döndürülebilir dönemde fibrozis varlığını ortaya koymaktadır. Karaciğerde parankimde fibrozisin tespitinde altın standart işlem biyopsi olmasına rağmen, non-invaziv bir teknik olan MRE'nin kullanımı günümüzde giderek artmaktadır (Yin ve ark., 2007). Henüz yeterli sayıda çalışmanın olmaması ve standardizasyonların net olmaması sebebiyle, USG temelli elastografi tekniğinin rutin kullanımı önerilmemektedir.

MR spektroskopisi (MRS) ya da kimyasal shift MRG gibi başka ileri MRG yöntemleriyle karaciğerde yağ miktarının ölçümü yapılabilir. Her iki yöntemde de yağ ve su moleküllerinin farklı salınım frekansı kullanılarak ölçüm yapılmaktadır. MRS karaciğer yağlanma miktarının tespitinde etkili ve doğruluğu kanıtlanmış bir tekniktir (Cho ve ark., 2001). Ancak karaciğerin tamamını değil de sınırlı bir hacmini değerlendirilebilmesi, MRS incelemesinin her MRG cihazında yapılamıyor olması, değerlendirme yapılabilmesi için özel bir ekipman ihtiyacı ve çekim sonrası değerlendirme için ayrı uzmanlık gereksinimi MRS'nin önemli kısıtlılıklarındandır. MRS ile kantitatif değerlendirmeyi hassas yapabilmek için çekim tekniğinin ve yağ moleküllerinin özellikleriyle ilgili faktörlerin düzeltilmesi gerekmektedir. Bu düzenlemelerin yapıldığı ve son zamanlarda geliştirilen kimyasal shift görüntüleme tekniklerinden en etkin kullanılanı MRG proton dansite yağ yüzdesi (MRG-PDYY) hesaplamasıdır. Bu teknik ile yağ birikimini gösteren haritalar oluşturulmakta ve istenilen karaciğer segmentinden kolay bir şekilde ölçüm yapılabilmektedir (Reeder, Cruite, Hamilton, & Sirlin, 2011; Yokoo ve ark., 2009).

## **7. Tedavisi**

NAFLD tedavisi için en önemli etken yaşam tarzı değişikliğidir. Bunun için günlük hayata kalorisi düşük (bir günde alınan kalorige 500-1000 kcal azaltma) diyet ve orta derecede yoğunlukta (günde 30 dk ve haftada 5 gün) egzersiz planlanması yapılmalıdır. Bunun sonucu olarak hastaların karaciğer

yağlanması ve hasarında azalma ile birlikte NAFLD'a eşlik eden kardiyovasküler ve metabolik risklerde azalma görülür (Berna & Romero-Gomez, 2020; Chalasani ve ark., 2012; Hamurcu Varol, Kaya, Alphan, & Yılmaz, 2020; Vilar-Gomez ve ark., 2015). Bu hastalarda kiloda düşüş ile beraber MetS, KVH, tip 2 DM ve hipertansiyon tedavisi de kolaylaşır ("Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi," 2021).

NAFLD tedavisi için günümüzde kullanılmakta olan onay almış ilaç tedavisi bulunmamaktadır. NAFLD vücutta ortaya çıkan metabolik bozulmaların karaciğerde oluşturduğu değişiklikler olduğundan metabolik bozulmanın düzeltilmesi gerektir. Sistemik olarak ortaya çıkan bozulmanın düzeltilmesi için ise metabolizmayı regüle eden ilaçlar (glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri, metformin, tiyazolidinediyonlar), antioksidanlar (vitamin E), lipit regülatörleri (fibratlar ve statinler) ile antihipertansif tedavilere başvurulabilir ("Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi," 2021). Bu tedavilerle birlikte NASH tedavisi için geliştirilen birçok ilacın (elafıbranor, cenicriviroc, obetikolik asit vb.) faz III çalışmaları bitmiş veya devam etmektedir. Geliştirilen yeni ilaçların tedavide etkinlik düzeyini belirleyen çalışmaların yapılması şarttır ("Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi," 2021). Karaciğer nakli, dekompanse sirotik dönemde olan hastalar ya da hepatosellüler karsinoma gelişmiş hastalarda son tedavi yöntemi olarak düşünülmelidir ("Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi," 2021; Chalasani ve ark., 2018).

## KAYNAKLAR

- Adorini, L., Pruzanski, M., & Shapiro, D. (2012). Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Discov Today*, 17(17-18), 988-997. doi:10.1016/j.drudis.2012.05.012
- Akkaya, H. E., Erden, A., Kuru Oz, D., Unal, S., & Erden, I. (2018). Magnetic resonance elastography: basic principles, technique, and clinical applications in the liver. *Diagn Interv Radiol*, 24(6), 328-335. doi:10.5152/dir.2018.18186
- ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD) KLİNİK REHBERİ. (2021). Retrieved from <https://www.tkad.org.tr/2021/07/naflid-klinik-rehberi-2021.pdf>
- American Diabetes, A. (2015). (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 38 Suppl, S8-S16. doi:10.2337/dc15-S005
- Bansal, N. (2015). Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*, 6(2), 296-303. doi:10.4239/wjd.v6.i2.296
- Berna, G., & Romero-Gomez, M. (2020). The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver Int*, 40 Suppl 1, 102-108. doi:10.1111/liv.14360
- Betrapally, N. S., Gillevet, P. M., & Bajaj, J. S. (2016). Changes in the Intestinal Microbiome and Alcoholic and Nonalcoholic Liver Diseases: Causes or Effects? *Gastroenterology*, 150(8), 1745-1755 e1743. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.073
- Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*, 65(8), 1038-1048. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.012
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., . . . Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328-357. doi:10.1002/hep.29367
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., . . . Sanyal, A. J. (2012). The diagnosis and management of non-

- alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55(6), 2005-2023. doi:10.1002/hep.25762
- Cho, S. G., Kim, M. Y., Kim, H. J., Kim, Y. S., Choi, W., Shin, S. H., . . . Suh, C. H. (2001). Chronic hepatitis: in vivo proton MR spectroscopic evaluation of the liver and correlation with histopathologic findings. *Radiology*, 221(3), 740-746. doi:10.1148/radiol.2213010106
- Cotter, T. G., & Rinella, M. (2020). Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1851-1864. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.052
- DIABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU. (2020). 14th edition. Retrieved from <https://temd.org.tr/yayinlar/kilavuzlar>
- Erickson, S. K. (2009). Nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipid Res*, 50 Suppl(Suppl), S412-416. doi:10.1194/jlr.R800089-JLR200
- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., . . . George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*, 73(1), 202-209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., & International Consensus, P. (2020). MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999-2014 e1991. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312
- Falck-Ytter, Y., Younossi, Z. M., Marchesini, G., & McCullough, A. J. (2001). Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis*, 21(1), 17-26. doi:10.1055/s-2001-12926
- Fernandez-Real, J. M., Lopez-Bermejo, A., Casamitjana, R., & Ricart, W. (2003). Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(6), 2714-2718. doi:10.1210/jc.2002-021583

- Ferrannini, E., Gastaldelli, A., & Iozzo, P. (2011). Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am*, 95(2), 327-339, vii-viii. doi:10.1016/j.mcna.2010.11.005
- Garcia-Jimenez, C., Gutierrez-Salmeron, M., Chocarro-Calvo, A., Garcia-Martinez, J. M., Castano, A., & De la Vieja, A. (2016). From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer*, 114(7), 716-722. doi:10.1038/bjc.2016.37
- Godoy-Matos, A. F., Silva Junior, W. S., & Valerio, C. M. (2020). NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 12, 60. doi:10.1186/s13098-020-00570-y
- Hamurcu Varol, P., Kaya, E., Alphan, E., & Yilmaz, Y. (2020). Role of intensive dietary and lifestyle interventions in the treatment of lean nonalcoholic fatty liver disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 32(10), 1352-1357. doi:10.1097/MEG.0000000000001656
- <https://www.diabetes.org/a1c/diagnosis> (2022).
- IDF DIABETES ATLAS. (2013). Sixth edition. Retrieved from [https://diabetesatlas.org/atlas/sixth-edition/?dmodal=active&dlsrc=https%3A%2F%2Fdiabetesatlas.org%2Fidfawp%2Fresource-files%2F2010%2F07%2FIDF\\_diabetes\\_atlas\\_sixth\\_edition\\_en.pdf](https://diabetesatlas.org/atlas/sixth-edition/?dmodal=active&dlsrc=https%3A%2F%2Fdiabetesatlas.org%2Fidfawp%2Fresource-files%2F2010%2F07%2FIDF_diabetes_atlas_sixth_edition_en.pdf)
- James, D. E., Stockli, J., & Birnbaum, M. J. (2021). The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 22(11), 751-771. doi:10.1038/s41580-021-00390-6
- Jennison, E., Patel, J., Scorletti, E., & Byrne, C. D. (2019). Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*, 95(1124), 314-322. doi:10.1136/postgradmedj-2018-136316
- Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., . . . Obesity, S. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, 129(25 Suppl 2), S102-138. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee

- Jonas, W., & Schurmann, A. (2021). Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. *Mol Metab*, 50, 101111. doi:10.1016/j.molmet.2020.101111
- Juanola, O., Martinez-Lopez, S., Frances, R., & Gomez-Hurtado, I. (2021). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*, 18(10). doi:10.3390/ijerph18105227
- Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B., & Oh, B. J. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 55(7), 434-438. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7382552>
- Martinez-Una, M., Lopez-Mancheno, Y., Dieguez, C., Fernandez-Rojo, M. A., & Novelle, M. G. (2020). Unraveling the Role of Leptin in Liver Function and Its Relationship with Liver Diseases. *Int J Mol Sci*, 21(24). doi:10.3390/ijms21249368
- Milic, S., Lulic, D., & Stimac, D. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*, 20(28), 9330-9337. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9330
- OBEZİTE TANI VE TEDAVİ KILAVUZU. (2019). Retrieved from [https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20190506163904-2019tbl\\_kilavuz5ccdc9e5d.pdf?a=1](https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20190506163904-2019tbl_kilavuz5ccdc9e5d.pdf?a=1)
- Organization., W. H. (June 2021). Obesity and overweight Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*, 98(4), 2133-2223. doi:10.1152/physrev.00063.2017
- Piche, M. E., Tchernof, A., & Despres, J. P. (2020). Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*, 126(11), 1477-1500. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316101
- Polyzos, S. A., Aronis, K. N., Kountouras, J., Raptis, D. D., Vasiloglou, M. F., & Mantzoros, C. S. (2016). Circulating leptin in non-alcoholic fatty

- liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 59(1), 30-43. doi:10.1007/s00125-015-3769-3
- Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi (2017). Retrieved from [https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Prediyabet\\_Tani\\_ve\\_Tedavi\\_Rehberi.pdf](https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Prediyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf)
- Ratziu, V., Charlotte, F., Heurtier, A., Gombert, S., Giral, P., Bruckert, E., . . . Group, L. S. (2005). Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 128(7), 1898-1906. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.084
- Reeder, S. B., Cruite, I., Hamilton, G., & Sirlin, C. B. (2011). Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*, 34(4), 729-749. doi:10.1002/jmri.2258010.1002/jmri.22775
- Rhee, S. Y., & Woo, J. T. (2011). The prediabetic period: review of clinical aspects. *Diabetes Metab J*, 35(2), 107-116. doi:10.4093/dmj.2011.35.2.107
- Sheka, A. C., Adeyi, O., Thompson, J., Hameed, B., Crawford, P. A., & Ikramuddin, S. (2020). Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*, 323(12), 1175-1183. doi:10.1001/jama.2020.2298
- Shin, J. Y., Chang, S. J., Shin, Y. G., Seo, K. S., & Chung, C. H. (2009). Elevated serum gamma-glutamyltransferase levels are independently associated with insulin resistance in non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract*, 84(2), 152-157. doi:10.1016/j.diabres.2009.02.004
- Succurro, E., Marini, M. A., Frontoni, S., Hribal, M. L., Andreozzi, F., Lauro, R., . . . Sesti, G. (2008). Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*, 16(8), 1881-1886. doi:10.1038/oby.2008.308
- Ural, D., Kilickap, M., Goksuluk, H., Karaaslan, D., Kayikcioglu, M., Ozer, N., . . . Tokgozoglu, L. (2018). [Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta regression of epidemiological studies on cardiovascular risk



- factors]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 46(7), 577-590. doi:10.5543/tkda.2018.62200
- Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., . . . Romero-Gomez, M. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149(2), 367-378 e365; quiz e314-365. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.005
- Watanabe, M., Houten, S. M., Wang, L., Moschetta, A., Mangelsdorf, D. J., Heyman, R. A., . . . Auwerx, J. (2004). Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*, 113(10), 1408-1418. doi:10.1172/JCI21025
- Weir, C. B., & Jan, A. (2022). BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Wildman, R. P., Muntner, P., Reynolds, K., McGinn, A. P., Rajpathak, S., Wylie-Rosett, J., & Sowers, M. R. (2008). The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*, 168(15), 1617-1624. doi:10.1001/archinte.168.15.1617
- Yin, M., Talwalkar, J. A., Glaser, K. J., Manduca, A., Grimm, R. C., Rossman, P. J., . . . Ehman, R. L. (2007). Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5(10), 1207-1213 e1202. doi:10.1016/j.cgh.2007.06.012
- Yokoo, T., Bydder, M., Hamilton, G., Middleton, M. S., Gamst, A. C., Wolfson, T., . . . Sirlin, C. B. (2009). Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. *Radiology*, 251(1), 67-76. doi:10.1148/radiol.2511080666
- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73-84. doi:10.1002/hep.28431

Younossi, Z. M., Stepanova, M., Negro, F., Hallaji, S., Younossi, Y., Lam, B., & Srishord, M. (2012). Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)*, *91*(6), 319-327. doi:10.1097/MD.0b013e3182779d49



## BÖLÜM VIII

### KARDİYOASKÜLER HASTALIĞIN PATOGENEZİNDE ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ

Prof. Dr. Tülin BAYRAK<sup>1</sup>

Dyt. Esra KARACA<sup>1</sup>

Prof. Dr. Ahmet BAYRAK<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568867>

---

<sup>1</sup> Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. e-mail: bayrakt09@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-3596-0488, dyt.karacaesra@gmail.com, Orcid ID: 0009-0009-2262-9989 abayrak@odu.edu.tr Orcid ID: 0000-0002-1243-2172



## GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Kardiyovasküler hastalıkların altında yatan neden çoğu zaman aterosklerozdur. Kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisi için aterosklerozun patogenezi anlamak oldukça önemlidir. Ateroskleroz; endotel disfonksiyon, dislipidemi ve inflamatuvar hücrelerin merkezi rol oynadığı, damarların daralmasına yol açarak kan akım hızını yavaşlatan ve organlarda beslenme bozukluğuna yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Gisterå ve Hansson, 2017, Yang ve ark., 2020).

Endoplazmik retikulum (ER) hücrenin en büyük organelidir ve hücre için önemli birçok fonksiyona sahiptir. Granüllü ER' de proteinler sentezlenir ve doğru şekilde katlanarak işlevsel yapılarını kazanır. Proteinlerin ER lümeninde doğru şekilde katlanıp işlevsel yapılarını kazanmaları için ER homeostazının sürdürülmesi gerekir. Ancak birtakım faktörlere bağlı olarak ER homeostazını koruyamaz ve ER stresi oluşur. ER stresinin oluşmasıyla hücrede katlanmamış protein yanıtı (UPR) sinyal yolları aktive olur (Schönthal, 2012). Yapılan çalışmalarda, UPR sinyal yollarının aterosklerotik bölgedeki hücrelerde, makrofajlarda ve endotel dokuda aktive olduğu ve böylece ateroskleroz patogenezinin birçok aşamasında rol oynadığı gösterilmiştir.

### 1. Endoplazmik Retikulum Yapısı ve Fonksiyonları

Endoplazmik retikulum; proteinlerin sentezlenmesi, katlanması ve taşınması, lipid biyosentezi, detoksifikasyon ve kalsiyum depolanması gibi hayati birçok hücresel işlevde rol alan bir organeldir (Wang ve Kaufman, 2016). Granüllü ve granülsüz olarak iki tip ER bulunur. Granülsüz ER' nin membranında ribozom yer almaz. Granülsüz ER; steroid hormon sentezinin yapıldığı dokularda, lipid biyosentezinin gerçekleştiği hücrelerde ve detoksifikasyonda rol oynayan karaciğer hücrelerinde yoğun miktarda bulunur. Granüllü ER' nin membranında ribozom yer alır ve membrana,

lizozoma ve hücre dışına gönderilecek proteinlerin sentezi gerçekleşir. Granüllü ER protein sentezinin fazla olduğu dokularda yoğun olarak bulunur. (Schwarz ve Blower, 2016).

Proteinlerin fonksiyonel yapılarını kazanabilmesi için ER lümeninde katlanması gerekir. Yeni sentezlenmiş proteinler ER lümeninde hidroksilasyon, glikolizasyon ve disülfid bağlarının oluşumu gibi post-translasyon modifikasyona uğrayarak katlanır. Doğru katlanarak işlevsel yapılarını kazanan proteinler golgiye hedeflenir (Schröder ve Kaufman, 2005). Post-translasyonel süreçte şaperon proteinler ve bazı enzimler, proteinlerin doğru katlanmasına yardımcı olarak proteinlerin işlevsel yapılarını kazanmalarında rol alır (Kincaid ve Cooper, 2007, Almanza ve ark., 2019). ER lümeninde gerçekleşen bu katlanma sürecinde bazı proteinler yanlış katlanabilir. Yanlış katlanmış proteinler uygun işlevsel yapılarını kazanamadıkları için golgiye hedeflenemez ve ER lümeninde tutulur (Chen ve ark., 2010). Yanlış katlanmış proteinlerin ER’ de birikimini engellemek için endoplazmik retikulum ilişkili yıkım yolağı (ERAD) yolu ile bu proteinlerin yıkımı gerçekleştirilir. ERAD yolu ile yanlış katlanmış proteinler sitozole hedeflenir. Sitozole gönderilen yanlış katlanmış proteinler ubiquitin tarafından işaretlenir. Ubikitin ile işaretlenen proteinler de proteazomlar tarafından yıkılarak bu proteinlerin ER lümeninde birikimi engellenir (Hegde ve Ploegh, 2010). Bu şekilde birçok hayati fonksiyona sahip olan ER’ nin homeostazı sürdürülmeye çalışılır.

## **2. Endoplazmik Retikulum Stresi**

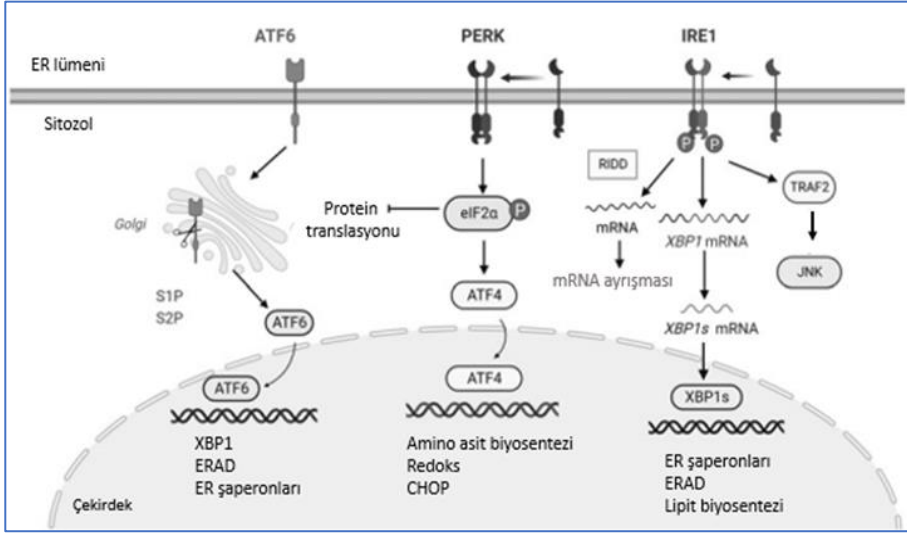
Oksijen veya glukoz miktarı, hipertermi, asidoz, kalsiyum seviyeleri, redoks ortamı, homosistein, doymuş yağ asitleri, serbest kolesterol ve oksitlenmiş lipid gibi faktörlere bağlı olarak ER homeostazı bozulabilir, ER’ de katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinler birikir ve ER stresi oluşur (Schönthal, 2012). ER stresini etkisiz hale getirmek için katlanmamış protein yanıtı (UPR) sinyal yolları aktive edilir. UPR, ER membranında bulunan

üç farklı protein tarafından gerçekleştirilir. Bunlar: PKR benzeri ER kinaz (PERK), inositoil gerektiren enzim 1  $\alpha$  (IRE1 $\alpha$ ) ve aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6)' dir (Şekil 1) (Lai ve ark., 2007; Mishra ve ark., 2024).

Normal şartlarda bu üç protein ER membranında GRP78' e bağlı halde ve inaktif olarak bulunur. GRP78, ER membranında bulunan bir şaperon proteindir ve ER' de yanlış katlanmış proteinlerin birikimi üzerine membrandan ayrılır ve lümende proteinlerin katlanmasına yardımcı olur. GRP78' in membrandan ayrılmasıyla bu üç proteinin aktive olma süreci başlamaktadır. IRE1 ve PERK, GRP78' in yapısından ayrılmasıyla yapısal değişikliğe uğrayıp fosforillenerek aktifleşir (Lee, 2005, Bhattarai ve ark., 2021). Aktive olan PERK, nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (NRF2)' nin aktifleşmesini sağlar. NRF2, hücrede antioksidan enzimlerin sentezini sağlayan bir transkripsiyon faktörüdür. ER stres durumunda aktifleşen NRF2 hücrenin antioksidan kapasitesini artırmaktadır (Malhotra ve Kaufman, 2007). Ayrıca PERK, ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ )' yı fosforilleyerek translasyonu yavaşlatır ve eIF2 $\alpha$ , ATF4' ün translasyonunu artırır (Pizzinga ve ark., 2020). ATF4, proapoptotik protein olan transkripsiyon faktörü CCAAT artırıcı bağlayıcı homolog protein (CHOP)' in ekspresyonunu artırarak apoptozu indükler (Oakes ve Papa, 2015). Aktive olan bir diğer protein IRE1 $\alpha$ , endoribonükleaz aktivitesi ile X-box bağlayıcı protein 1 (XBP1)' in sentezini artırır. Böylece sentezi artan XBP1, çekirdekten şaperon proteinlerin, proteazların ve lipit biyosentezinde rol oynayan enzimlerin sentezini artırır. Ayrıca IRE1, c-Jun N-terminal kinazın (JNK) ve nükleer faktör-kappa  $\beta$  (NF- $\kappa$ B)' nin aktiveleşmesini sağlayarak inflamasyonu ve apoptozu indükler (Wu ve ark., 2016). ATF6, GRP78' nin yapısından ayrılmasıyla golgiye hedeflenmekte ve proteolize uğrayarak aktifleşmektedir. Aktifleşen ATF6 şaperon proteinlerin, ERAD' da yer alan proteinlerin ve XBP1' in ekspresyonunu artırır. Yani UPR yoluyla hücrede protein translasyonu yavaşlatılır, şaperon proteinlerin ekspresyonu ve ERAD aktivasyonu artırılır ve ER stresinin üstesinden gelmeye çalışılır. UPR,



ER homeostazını sürdürmeyi başaramazsa ER stresi hücre disfonksiyonuna ve apoptoza neden olur (Schönthal, 2012).



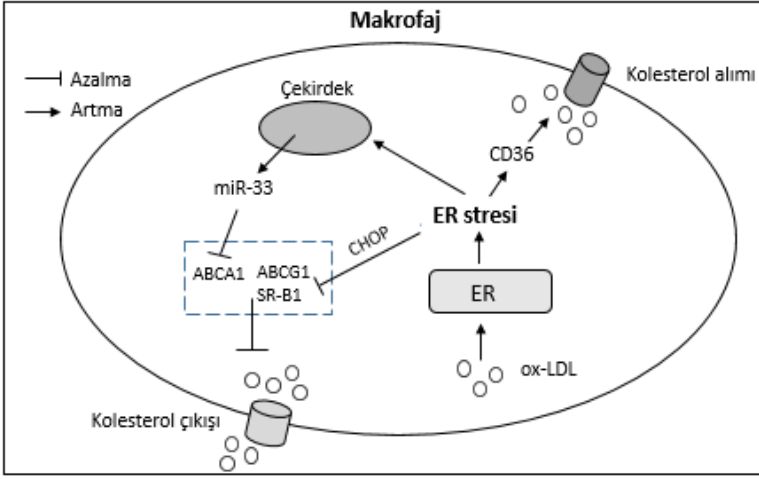
**Şekil 1.** Katlanmamış protein yanıtı (UPR) sinyal yolları (Chen ve Zhang, 2023).

### 3. Endoplazmik Retikulum Stresi ve Kardiyovasküler Hastalık

Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyabet, kanser, nörodejeneratif hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere birçok hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde ER stresinin önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Kardiyovasküler hastalığın patogeneğinde ER stresinin rolünü araştırmak için makrofaj, vasküler düz kas hücresi ve endotel doku gibi pek çok hücre ve dokuda ER stresinin etkileri incelenmiştir.

ER, lipid sentezinde anahtar bir rol oynar ve lipid metabolizmasıyla doğrudan ilişkilidir. Aterosklerozda makrofajların lipid metabolizmasıyla olan ilişkisi ateroskleroz patogeneğinde önemli bir aşamadır. Bu nedenle makrofajlar üzerinde ER stresinin etkileri incelenmiştir. ER stresi sırasında şaperon proteinlerin miktarının artmasına bağlı olarak daha fazla CD36 reseptör proteininin doğru katlanması gerçekleşmektedir. Böylece ER stresinin, makrofaj membranındaki CD36 reseptör miktarını artırarak

makrofajlardaki lipit birikimini indüklediği gösterilmiştir. Aynı zamanda ER stresi ABCA1, ABCG1 ve SR-B1 reseptörlerinin ekspresyonlarını azaltarak makrofajlardan lipit çıkışını inhibe etmektedir (Şekil 2). Böylece ER stresinin makrofajlarda kolesterol alımını ve çıkışını etkileyerek köpük hücre oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir (Tabas ve ark., 2010; Yao ve ark., 2014; Sun ve ark., 2018).



**Şekil 2.** Makrofajlarda ER Stresi (Sun ve ark., 2018)

İntimada ox-LDL birikimi ve daha sonra ox-LDL' nin makrofajlar tarafından alınması aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir aşamadır. Makrofajlarda bulunan lektin benzeri oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1 (LOX-1), makrofajlara ox-LDL alımını teşvik etmekte ve köpük hücre oluşumunda önemli rol oynamaktadır. ER stresinin makrofajlarda bulunan LOX-1 reseptörünün ekspresyonunu artırdığı ve intimada köpük hücre oluşumunu sağlayarak aterosklerozu hızlandırdığı gösterilmiştir (Ishiyama ve ark., 2011; Hong ve ark., 2014). LOX-1 reseptörü ayrıca hepatositlerde de bulunmaktadır. Fare karaciğer dokularında LOX-1' in aşırı ekspresyonunun plazma ox-LDL seviyesini düşürdüğü ve aterosklerotik plak alanlarını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. LOX-1' in ox-LDL' yi

hepatik alımı yoluyla dolaşımdaki ox-LDL seviyesini düşürdüğü ve damar endotel hücreleri tarafından ox-LDL' nin azalmasına ve dolayısıyla köpük hücre oluşumunun azalmasına yol açtığı bildirilmiştir (Ishigaki ve ark., 2008). Yapılan bir hepatosit hücre kültürü çalışmasında, ER stresinin IRE-1/XBP-1 yoluyla LOX-1 ekspresyonu azalttığı gösterilmiştir. Böylece hepatositlere lipid alımının azaldığı, bu durumun plazmada lipid düzeylerini artıracığı ve ateroskleroz oluşumunu hızlandıracığı bildirilmiştir (Hong ve ark., 2015).

Yapılan bir hayvan çalışmasında, aterosklerotik fare modelleri oluşturulmuş ve farelerin aterosklerotik plaklarından izole edilen vasküler düz kas hücrelerinde ER stresi oluşturulmuş, UPR sinyal yollarının aktifleştiği ve CHOP miktarının arttığı gösterilmiştir. Aterosklerotik vasküler düz kas hücrelerinde artan CHOP, metalloproteinaz doku inhibitörünün (TIMP3) ekspresyonunu azaltarak ekstrasellüler matriksin (ECM) yıkımını ve vasküler düz kas hücrelerinin göçünü artırdığı gösterilmiştir (Chen ve ark., 2022).

Protein disülfid izomeraz (PDI) ailesi tiyol oksidoredüktazdır. Farklı redoks potansiyeli ve substrat özgülüğüne sahip olan en az 21 çeşidi bulunmaktadır (Zeeshan, 2016). ER' de oldukça fazla miktarda bulunan PDI, yeni sentezlenen proteinlerde disülfid bağlarının oluşumunu, indirgenmesini ve izomerizasyonunu kataliz ederek proteinlerin katlanma sürecinde rol oynayan bir proteindir (Xiong ve ark., 2020). PDI, proteinlerin modifikasyonuna ek olarak, proteinlerin yeniden aktivasyonunu sağlayan bir enzim olarak da görev yapmaktadır. Daha çok ER' de bulunmasına karşın ER stresi durumunda hücrelerden salgılanabilir. ER' de yüksek oksitleyici bir ortam bulunduğundan PDI' nin substrat bağlama bölgesi kolayca açılarak enzim aktifleşmekte ve substratta tiyol-disülfid değişimi gerçekleşmektedir. Kanın oksitleyici redoks potansiyeli ER' deki duruma göre çok daha azdır ve normal koşullar altında PDI aktifleşmesi için yeterli olmayabilir. Ancak hücre yüzeyinde ve hücre dışında bulunan PDI, vasküler yaralanma bölgesinde hızla oksitlenerek aktifleşebilir ve hücre dışı bölgede tiyol-disülfid değişimini sağlayarak proteinlerin aktivasyonunu gerçekleştirir. Vasküler yaralanmanın

ardından hücre yüzeyindeki aktifleşen PDI, trombositlerin yüzeyinde bulunan  $\beta 3$  alt biriminde disülfid bağının indirgenmesini sağlayarak  $\alpha IIb\beta 3$  integrinlerin aktifleşmesini sağlar ve hasarlı bölgede trombosit birikiminin artmasına neden olur. Trombosit birikiminden ve vasküler hasarlı bölgeden salgılanan PDI, başlatıcı protein doku faktörü (TF) üzerinde tiyol-disülfid değişimini gerçekleştirir ve TF' nin aktifleşmesini sağlayarak kanda pıhtı oluşumunu gerçekleştirir. Ayrıca PDI, vasküler inflamasyon sırasında nötrofil yüzeyindeki  $\alpha M\beta 2$  integrinin yapısındaki disülfid bağlarının indirgenmesini de sağlayarak endotele nötrofil alımını artırır (Cho, 2013). Hasarlı endotele alınan nötrofiller, intimaya lökosit alımını artırarak inflamasyonu tetikleyebilir (Sanda ve ark., 2017, Soehnlein, 2012).

PDI, vasküler düz kas hücrelerinde NADPH oksidaz-1 (Nox1) aktivasyonunu sağlayarak serbest radikal oluşumunu destekler. PDI, Nox1'i alt birimi olan p47phox' de tiyol-disülfid değişimi gerçekleştirerek p47phox alt biriminin aktifleşmesini sağlar. Aktifleşen alt birim Nox1' e bağlanır ve enzim aktifleşir. Nox1' in aktifleşmesiyle süperoksit oluşumu artar ve oksidatif stres indüklenir. Ayrıca PDI ve NOX-1 arasındaki etkileşim ile artan serbest radikaller, vasküler düz kas hücre göçünü de artırır (Gimenez ve ark., 2019).

Sonuç olarak ER stresinin kardiovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kardiovasküler hastalıkların prevalansının artışına bağlı olarak bu hastalığa yönelik önleyici tedaviler de oldukça önemlidir. Bu nedenle, son yıllarda kardiovasküler hastalıkların patogenezinin daha iyi anlamak ve kardiovasküler hastalıklarda olası tedavi ve önlemlerin geliştirilmesini sağlamak için ER stresi dikkat çekmektedir. ER stresi durumunda aktifleşen UPR sinyal yollarının bazı patolojik durumlara neden olabildiği göz önüne alındığında, UPR sinyal yollarının hedef alındığı yeni stratejilerin geliştirilmesi kardiovasküler hastalıkların oluşumunu yavaşlatmak veya engellemek için umut verici yeni tedavi stratejileri olabilir.

## KAYNAKLAR

- Almanza A, Carlesso A, Chintha C, Creedican S, Doultinos D, Leuzzi B, et al. (2019). Endoplasmic reticulum stress signalling – from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J.* 286:241. doi:10.1111/febs.14608
- Bhattacharai, K. R., Riaz, T. A., Kim, H. R., & Chae, H. J. (2021). The aftermath of the interplay between the endoplasmic reticulum stress response and redox signaling. *Experimental & molecular medicine*, 53(2), 151–167. doi: 10.1038/s12276-021-00560-8
- Chen R, Zhang Y, Zhao C. (2022). CHOP Increases TRIB3-Dependent miR-208 Expression to Potentiate Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration by Downregulating TIMP3 in Atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* Aug;36(4):575-588. doi: 10.1007/s10557-021-07154-6
- Chen, X., Karnovsky, A., Sans, M. D., Andrews, P. C., & Williams, J. A. (2010). Molecular characterization of the endoplasmic reticulum: insights from proteomic studies. *Proteomics*, 10(22), 4040–4052. doi: 10.1002/pmic.201000234
- Chen Z, Zhang SL. (2023). Endoplasmic Reticulum Stress: A Key Regulator of Cardiovascular Disease. *DNA Cell Biol.* 42(6):322-335. doi:10.1089/dna.2022.0532
- Cho J. (2013). Protein disulfide isomerase in thrombosis and vascular inflammation. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 11(12), 2084–2091. doi: 10.1111/jth.12413
- Gimenez M, Verissimo-Filho S, Wittig I, Schickling BM, Hahner F, Schürmann C, Netto LES, Rosa JC, Brandes RP, Sartoretto S, De Lucca Camargo L, Abdulkader F, Miller FJ Jr, Lopes LR. (2019). Redox Activation of Nox1 (NADPH Oxidase 1) Involves an Intermolecular Disulfide Bond Between Protein Disulfide Isomerase and p47phox in Vascular Smooth Muscle Cells. (2019). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Feb;39(2):224-236. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311038

- Gisterå A, Hansson GK. (2017). The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 13(6):368-380. doi:10.1038/nrneph.2017.51
- Hegde, R. S., & Ploegh, H. L. (2010). "Quality and quantity control at the endoplasmic reticulum". *Current opinion in cell biology.* 22(4), 437–446. doi:10.1016/j.ceb.2010.05.005
- Hong D, Bai YP, Gao HC, Wang X, Li LF, Zhang GG, Hu CP. (2014). Ox-LDL induces endothelial cell apoptosis via the LOX-1-dependent endoplasmic reticulum stress pathway. *Atherosclerosis.* Aug;235(2):310-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.028
- Hong D, Li LF, Gao HC, Wang X, Li CC, Luo Y, Bai YP, Zhang GG. (2015). High-Density Lipoprotein Prevents Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Downregulation of Liver LOX-1 Expression. *PLoS One.* Apr 29;10(4):e0124285. doi:10.1371/journal.pone.0124285
- Ishigaki, Y., Katagiri, H., Gao, J., Yamada, T., Imai, J., Uno, K., Hasegawa, Y., Kaneko, K., Ogihara, T., Ishihara, H., Sato, Y., Takikawa, K., Nishimichi, N., Matsuda, H., Sawamura, T., & Oka, Y. (2008). Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis. *Circulation,* 118(1), 75–83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.745174
- Ishiyama J, Taguchi R, Akasaka Y, Shibata S, Ito M, Nagasawa M, Murakami K. (2011). Unsaturated FAs prevent palmitate-induced LOX-1 induction via inhibition of ER stress in macrophages. *J Lipid Res.* Feb;52(2):299-307. doi: 10.1194/jlr.M007104
- Kincaid, M. M., & Cooper, A. A. (2007). ERADicate ER stress or die trying. *Antioxidants & redox signaling,* 9(12), 2373–2387. doi: 10.1089/ars.2007.1817
- Lai, E., Teodoro, T., & Volchuk, A. (2007). Endoplasmic reticulum stress: signaling the unfolded protein response. *Physiology (Bethesda, Md.),* 22, 193–201. doi: 10.1152/physiol.00050.2006
- Lee AS. (2005). The ER chaperone and signaling regulator GRP78/BiP as a monitor of endoplasmic reticulum stress. *Methods.* 35:373–381. doi: 10.1016/j.ymeth.2004.10.010

- Malhotra JD, Kaufman RJ. The endoplasmic reticulum and the unfolded protein response. (2007). *Semin Cell Dev Biol.* 18(6):716-731. doi:10.1016/j.semcdb.2007.09.003
- Mishra S, Paul R, Rani V, Ghosh DK, Jain BP. (2024). Cadmium toxicity on endoplasmic reticulum functioning. *Int J Biochem Mol Biol.* Aug 25;15(4):107-117. doi: 10.62347/OUDS3732
- Oakes SA, Papa FR. (2015). The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:173-94. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104649
- Pizzinga M, Harvey RF, Garland GD, Mordue R, Dezi V, Ramakrishna M, Sfakianos A, Monti M, Mulrone TE, Poyry T, Willis AE. (2020). The cell stress response: extreme times call for post-transcriptional measures. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* May;11(3):e1578. doi: 10.1002/wrna.1578
- Sanda, G. E., Belur, A. D., Teague, H. L., & Mehta, N. N. (2017). Emerging Associations Between Neutrophils, Atherosclerosis, and Psoriasis. *Current atherosclerosis reports*, 19(12), 53. doi: 10.1007/s11883-017-0692-8
- Schönthal AH. (2012). Endoplasmic reticulum stress: its role in disease and novel prospects for therapy. *Scientifica (Cairo).* 2012;857516. doi:10.6064/2012/857516
- Schröder, M., & Kaufman, R. J. (2005). ER stress and the unfolded protein response. *Mutation research.* 569(1-2), 29–63. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.06.056
- Schwarz DS, Blower MD. (2016). The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci.* Jan;73(1):79-94. doi: 10.1007/s00018-015-2052-6
- Soehnlein O. (2012). Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res.* 110:875–88. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.257535
- Sun Y, Zhang D, Liu X, Li X, Liu F, Yu Y, Jia S, Zhou Y, Zhao Y. (2018). Endoplasmic Reticulum Stress Affects Lipid Metabolism in

- Atherosclerosis Via CHOP Activation and Over-Expression of miR-33. *Cell Physiol Biochem.* 48(5):1995-2010. doi:10.1159/000492522
- Tabas I. (2010). The role of endoplasmic reticulum stress in the progression of atherosclerosis. *Circ Res.* Oct 1;107(7):839-50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.224766
- Wang M, Kaufman R.J. (2016). Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature.* 529:326–335. doi: 10.1038/nature17041
- Wu J, He GT, Zhang WJ, Xu J, Huang QB (2016). IRE1 $\alpha$  signaling pathways involved in mammalian cell fate determination. *Cell Physiol Biochem.* 38(3): 847-58. doi: 10.1159/000443039.
- Xiong, B., Jha, V., Min, J. K., & Cho, J. (2020). Protein disulfide isomerase in cardiovascular disease. *Experimental & molecular medicine*, 52(3), 390–399. doi: 10.1038/s12276-020-0401-5
- Yang S, Wu M, Li X, Zhao R, Zhao Y, Liu L, Wang S. (2020). Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Atherosclerosis and Its Potential as a Therapeutic Target. *Oxid Med Cell Longev.* Sep 9;2020:9270107. doi: 10.1155/2020/9270107
- Yao S, Miao C, Tian H, Sang H, Yang N, Jiao P, Han J, Zong C, Qin S. (2014). Endoplasmic reticulum stress promotes macrophage-derived foam cell formation by up-regulating cluster of differentiation 36 (CD36) expression. *J Biol Chem.* Feb 14;289(7):4032-42. doi:10.1074/jbc.M113.524512
- Zeeshan HM, Lee GH, Kim HR, Chae HJ. (2016). Endoplasmic Reticulum Stress and Associated ROS. *Int J Mol Sci.* Mar 2;17(3):327. doi:10.3390/ijms17030327





## BÖLÜM IX

### ÜROGENİTAL ANOMALİLER

Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt KELEŞ<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568871>

---

<sup>1</sup> Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.  
drmevlutkeles@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-3508-7495



## **GİRİŞ**

Ürogenital sistem anomalileri, insan gelişimi sırasında embriyolojik süreçlerin karmaşık, hassas bir dizi olayla şekillendiği bir dönemde ortaya çıkabilecek yapısal ve fonksiyonel bozuklukları ifade eder. Bu anomaliler, genetik faktörlerin [1], çevresel etkilerin [2], embriyolojik süreçlerin [3] keşişiminde meydana gelir. Hem böbrek ve idrar yollarını hem de genital organları etkileyebilir. Klinik sonuçları, semptomların hafif olduğu durumdan yaşamla bağdaşmayan önemli anomalilere kadar geniş bir yelpazeyi kapsar [4].

Ürogenital sistem anomalileri, pediatrik üroloji ve nefroloji alanında önemli bir yer tutar. Yenidoğan tarama programlarının ve prenatal ultrasonografi gibi modern tanı yöntemlerinin gelişmesi [5], bu anomalilerin erken dönemde teşhis edilmesini mümkün kılmıştır. Bununla birlikte, tedavi sürecinde multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Cerrahi müdahalelerin yanı sıra genetik danışmanlık [6], psikososyal destek [7] ve uzun vadeli takip [8] gibi unsurlar, hastaların yaşam kalitesini artırmak için kritik öneme sahiptir.

Embriyolojik gelişim sırasında Müller ve Wolff kanallarının farklılaşması [9], genital sistemin temel yapılarını oluşturur. Bu süreçte meydana gelen aksaklıklar, genital organların yanı sıra böbrek ve idrar yollarının da anormal gelişimine neden olabilir. Bu nedenle, ürogenital anomalilerin doğru anlaşılması ve sınıflandırılması, etkili bir tedavi planı oluşturulmasında önemli bir adımdır.

## **Epidemiyolojik Veriler**

Ürogenital anomalilerin insidansı, genel popülasyonda %1-3 arasında değişiklik göstermektedir [10]. Böbrek anomalileri, en sık görülen doğumsal anomalilerden biridir ve genellikle prenatal ultrasonografi ile tanı konulabilir [11]. Hipospadias gibi genital anomaliler ise yaklaşık 300 doğumda bir görülür [12]. Kriptorşidizm, erkek yenidoğanlarda en sık görülen genital anomali olup prematüre bebeklerde daha yüksek insidansa sahiptir [13].

## **Toplum Sağlığı Üzerindeki Etkileri**

Ürogenital anomaliler, bireylerin yaşam kalitesi üzerinde derin etkiler oluşturabilir. Özellikle cinsiyet gelişimi ile ilgili sorunlar [14], hem bireysel hem de aile düzeyinde önemli psikososyal zorluklara yol açabilir. Toplumdaki bilinç eksikliği ve damgalama [15], bu durumların yönetimini daha da karmaşık hale getirebilir. Sağlık sisteminde multidisipliner ekiplerin oluşturulması [16], sadece medikal tedaviyi değil aynı zamanda psikososyal desteği de içeren kapsamlı bir yaklaşımın geliştirilmesini sağlamıştır.

## **Amaç ve Kapsam**

Bu bölümde, ürogenital anomalilerin sınıflandırılması, embriyolojik kökenleri, patofizyolojik mekanizmaları, tanı ve tedavi yöntemleri ile bu durumların sosyal ve psikolojik etkileri ayrıntılı bir şekilde ele alınacaktır. Ayrıca, literatürdeki güncel veriler ışığında klinik yönetim stratejileri tartışılacak ve hasta odaklı bir yaklaşımın önemi vurgulanacaktır. Bölümün sonunda, bu hastalıkların toplum sağlığı üzerindeki etkileri ve gelecek araştırmalara yönelik öneriler değerlendirilecektir.

## **Ürogenital Anomalilerin Açıklanması ve Sınıflandırılması**

Ürogenital anomaliler, embriyolojik gelişim sırasında farklı yapıların oluşumunda meydana gelen aksaklıklarla karakterize edilir. Bu anomaliler, böbrek ve idrar yolları anomalileri ile genital sistem anomalileri olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Her bir kategori kendi içinde çeşitlidir ve farklı klinik tablolarla karşımıza çıkar.

## **Böbrek ve İdrar Yolları Anomalileri**

### ***Renal Agenezi***

Renal agenezi, böbreğin embriyolojik dönemde gelişmemesi durumudur. Tek taraflı renal agenezi genellikle asemptomatik olup, diğer böbreğin hipertrofik telafisi ile klinik olarak iyi bir prognoza sahiptir. Ancak,

bilateral renal agenezi Potter sendromu ile ilişkilidir ve yaşamla bağdaşmaz. Prenatal ultrasonografi ile tanı konulabilen bu durum, oligohidramnios ve akciğer hipoplazisi gibi komplikasyonlara yol açabilir [17].

### ***Hidronefroz***

Hidronefroz, böbreğin pelvisinde sıvı birikimiyle karakterizedir. Genellikle idrar akışında bir engel sonucu gelişir. Üreteropelvik bileşke darlığı, vezikoureteral reflü ve posterior üretral valvler en yaygın nedenler arasında yer alır. Hidronefrozun derecesi ultrasonografi ile belirlenir ve gerektiğinde diüretik sintigrafi ile fonksiyonel değerlendirme yapılır. Cerrahi müdahale, ciddi vakalarda tercih edilen tedavi yöntemidir [18].

### ***Polikistik Böbrek Hastalığı***

Polikistik böbrek hastalığı (PKBH), genetik geçiş gösteren bir hastalıktır ve otozomal dominant (ADPKD) veya otozomal resesif (ARPKD) formda görülebilir. ADPKD erişkin yaşta böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilirken, ARPKD genellikle çocukluk çağında ciddi böbrek yetmezliğine neden olur. Tanı, ultrasonografi ve genetik testlerle konur. Tedavi, semptomların yönetimine yöneliktir ve ilerlemiş vakalarda böbrek transplantasyonu gerekebilir [19].

### ***Renal Rotasyon Anomalileri***

Renal rotasyon anomalileri, böbreklerin normal rotasyon sürecinin tamamlanamaması veya anormal bir şekilde gerçekleşmesi durumudur. Normalde böbrekler embriyolojik dönemde anterior-posterior düzlemde yaklaşık 90 derece döner. Ancak rotasyon tamamlanmadığında, böbreklerin hilusu anormal bir pozisyonda olabilir. Bu durum genellikle asemptomatiktir ancak bazen üriner obstrüksiyon ve enfeksiyon riskini artırabilir. Tanı ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile konulur. Tedavi,

semptomların ciddiyetine göre değişir ve cerrahi düzeltme nadiren gereklidir [20].

### ***At Nalı Böbrek (Horseshoe Kidney)***

At nalı böbrek, iki böbreğin alt kutuplarından birleşmesiyle karakterizedir ve doğumsal böbrek anomalilerinin en sık görülenlerinden biridir. Bu durumda, böbrekler genellikle pelvik bölgede yer alır ve normal anatomik pozisyondan daha aşağıda bulunur. At nalı böbrek genellikle asemptomatiktir ancak hidronefroz, taş hastalığı ve enfeksiyon riskini artırabilir. Cerrahi müdahale, komplikasyonların yönetiminde gereklidir. Bu anomalinin tanısı ultrasonografi, BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile konulur [21].

### ***Çift Toplayıcı Sistem (Duplicated Collecting System)***

Çift toplayıcı sistem, üreterlerin birbirinden bağımsız iki ayrı renal pelvis ile birleştiği bir doğumsal anomalidir. Bu durum genellikle asemptomatik olmakla birlikte, vezikoüreteral reflü veya üreterosel gibi komplikasyonlara neden olabilir. Çift toplayıcı sistem, ultrasonografi veya intravenöz pyelografi ile tanı konulabilir. Tedavi, semptomlara ve komplikasyonların şiddetine bağlı olarak değişir. Bazı durumlarda cerrahi düzeltme gerekebilir [22].

## **Genital Sistem Anomalileri**

### ***Hipospadias***

Hipospadias, üretranın penisin ventral yüzeyinde anormal bir açıklığa sahip olduğu bir doğumsal anomalidir. Hipospadiasın insidansı yaklaşık olarak 300 canlı doğumda bir görülür ve bu durum erkek çocuklarda sıkça karşılaşılan genital anomalilerden biridir. Esasen üretranın anormal yerleşimi ile tariflense de hipospadias üç ana defektten oluşur. Bunlar, anormal yerleşimli üretral meatus, yeterince gelişmemiş / ayrık korpus kavernosumlar

ve penil kordi anomalileridir. Hipospadias vakaları, üretral açıklığın yerleşimine göre üç alt gruba ayrılır:

1. **Distal Hipospadias:** Açıklık glans peniste veya koronal sulkusta bulunur.
2. **Orta Hipospadias:** Açıklık penil shaftın ortasında yer alır.
3. **Proksimal Hipospadias:** Açıklık penoskrotal bileşke veya perinede bulunur.

### Tanısal Süreç

Hipospadias tanısı genellikle doğum sonrası fizik muayene ile kolayca konulabilir. Ancak, ileri vakalarda eşlik eden diğer anomalilerin değerlendirilmesi gerekebilir. Bu süreçte aşağıdaki yöntemler kullanılır:

1. **Fizik Muayene:** Üretral açıklığın yerini, penis kurvatürünü ve varsa eşlik eden skrotal anomalileri değerlendirmek için ilk ve en önemli adımdır.
2. **Görüntüleme Teknikleri:** Hipospadiasın ileri formlarında, özellikle proksimal yerleşimli olanlarda, mesane ve böbrek anomalilerinin eşlik edip etmediğini değerlendirmek için ultrasonografi sıklıkla kullanılır.
3. **Genetik Testler:** Proksimal hipospadias olgularında, cinsiyet gelişim bozuklukları ile ilişkiyi dışlamak için karyotip analizi yapılabilir. [23]
4. **Hormon Testleri:** Androjen eksikliği veya duyarlılığı gibi hormonal bozuklukların değerlendirilmesi için 17-hidroksiprogesteron ve testosteron düzeyleri incelenebilir. [24]

Hipospadiasın tanı sürecinde multidisipliner bir yaklaşım, anomaliyi doğru bir şekilde sınıflandırmak ve eşlik eden olası komplikasyonları belirlemek açısından önemlidir.

### Tedavi

Hipospadias tedavisinde temel hedef, normal idrar akışını sağlamak, kozmetik olarak normal bir penis yapısını yeniden oluşturmak ve ileri



dönemde sağlıklı cinsel fonksiyonları desteklemektir. Tedavi sürecinde aşağıdaki yöntemler uygulanır:

### 1. Cerrahi Tedavi:

○ **Zamanlama:** Cerrahi düzeltme genellikle yaşamın 6-18 ayı arasında önerilir. Bu dönem, hem anatomik düzelme hem de psikososyal uyum açısından en uygun zamandır.

○ **Cerrahi Teknikler:** Distal hipospadias olgularında MAGPI (Meatal Advancement and Glanuloplasty Incorporated) gibi basit teknikler kullanılırken, proksimal hipospadias olgularında Snodgrass yöntemi (Tubularized Incised Plate Urethroplasty) veya serbest greftli yöntemler tercih edilir. [25]

○ **Postoperatif Bakım:** Ameliyat sonrası dönemde enfeksiyon riskini azaltmak ve yara iyileşmesini desteklemek için antibiyotik profilaksisi ve üretral stent kullanımı önerilir.

### 2. Psikososyal Destek:

○ Hipospadias tedavisi gören çocuklar ve aileleri için psikolojik destek, özellikle ileri yaşlarda yapılan müdahalelerde önem taşır. Çocuğun beden algısını ve sosyal ilişkilerini olumlu yönde etkilemek için rehberlik sağlanmalıdır. [26]

### 3. Komplikasyonların Yönetimi:

○ **Üretral Fistül:** En sık görülen cerrahi komplikasyondur. İkincil cerrahi müdahalelerle düzeltilebilir.

○ **Meatal Stenoz:** Üretral açıklığın daralması durumunda dilatasyon veya yeniden cerrahi müdahale gerekebilir.

○ **Kurvatür Nüksü:** Penis kurvatürünün tekrarlanması durumunda ileri düzeltici cerrahi uygulanabilir.

Hipospadias tedavisi sonrası başarı oranı, vakaların tipine ve cerrahi tekniklerin uygunluğuna bağlıdır. Cerrahi müdahalenin ardından düzenli takip, komplikasyonların erken dönemde tespiti ve yönetimi açısından kritik öneme sahiptir.

### ***Kriptorşidizm (İnmemiş Testis)***

Kriptorşidizm, bir veya her iki testisin normal gelişim süreci sırasında skrotuma inmemesi durumudur. Erkek yenidoğanlarda en sık görülen genital anomalilerden biridir. İnmemiş testis insidansı term yenidoğanlarda %3-5, prematüre bebeklerde ise %30'a kadar çıkabilir. Çoğu olguda testisler ilk 6 ay içinde spontan olarak skrotuma iner. Ancak, bu süre zarfında inmemiş testis düzelmiyorsa cerrahi müdahale gereklidir. [27]

### **Tanısal Süreç**

Kriptorşidizmin tanısı fizik muayene ve gerekli durumlarda görüntüleme yöntemleriyle konulur. Palpabl olmayan testisler için daha ileri değerlendirmeler yapılması gerekebilir. Tanısal süreçte řu yöntemler uygulanır:

**1. Fizik Muayene:** Testislerin palpasyonu, yerleşim yerinin belirlenmesi açısından ilk ve temel adımdır. İnmemiş testis tanısı fizik muayene ile konulur. Testisler inguinal kanalda, abdominal bölgede veya skrotuma yakın bir pozisyonda olabilir.

**2. Ultrasonografi:** Palpabl olmayan testislerin yerini belirlemek için genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. [28] Aslında klinik kullanımdaki tek amacı opere edilecek testisin operasyon öncesi volümünün kayıt altına alınmasıdır. Ayrıca ayırıcı tanıda da işe yarayabilir.

**3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI):** Ultrason ile saptanamayan testislerin değerlendirilmesinde ve testiküler dokunun tanımlanmasında kullanılabilir. Ancak palpe edilemeyen testislerin MRI ile saptanmaya çalışılması klinik güncelliğini kaybetmiş, yerini tanısal laparoskopiyeye bırakmıştır.

**4. Laparoskopik:** Palpabl olmayan testislerde tanıyı doğrulamak ve eşlik eden anomalileri değerlendirmek için altın standarttır. Aynı zamanda tedavi amacıyla da kullanılabilir. [29]

### **Patofizyoloji**

Kriptorşidizm, genetik, hormonal ve mekanik faktörlerin bir kombinasyonu ile ortaya çıkar:

- **Genetik Faktörler:** INSL3 ve LGR8 gen mutasyonları, testis iniş sürecinde bozulmalara yol açabilir. [30]
- **Hormonal Bozukluklar:** Testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) düzeylerindeki eksiklikler, testislerin skrotuma doğru inişini engelleyebilir.
- **Mekanik Nedenler:** İnternal inguinal halkadaki darlıklar veya abdominal yapıların anatomik varyasyonları testis inişini kısıtlayabilir. [31]

### **Tedavi**

Kriptorşidizm tedavisinde temel amaç, testislerin skrotuma indirilmesi ve normal fonksiyonlarını sürdürmelerinin sağlanmasıdır. Tedavi sürecinde şu yaklaşımlar uygulanır:

#### **Cerrahi Tedavi (Orşiopeksi):**

- Cerrahi müdahale, genellikle 6-12 aylık dönemde önerilir. Bu yaş aralığı, testiküler fonksiyonların korunması ve malignite riskinin azaltılması açısından kritik öneme sahiptir.
- Laparoskopik orşiopeksi, abdominal testislerin tedavisinde sıklıkla tercih edilir. [32]

## 2. Hormon Tedavisi:

- hCG (Human Chorionic Gonadotropin) ve testosteron tedavileri, bazı vakalarda testislerin spontan inişine yardımcı olabilir. Ancak, hormon tedavilerinin etkinliği cerrahiye kıyasla düşüktür ve sınırlı bir hasta grubunda uygulanır. [33]

## Uzun Dönem Komplikasyonlar

Tedavi edilmemiş veya geç tedavi edilmiş kriptorşidizm vakalarında aşağıdaki komplikasyonlar ortaya çıkabilir:

**İnfertilite:** Testislerin anormal sıcaklıkta bulunması sperm üretimini olumsuz etkiler. Tedavi edilmiş vakalarda dahi subfertilite riski devam edebilir. [34]

**Testis Kanseri:** İnmemiş testislerde malignite riski, normal testislere kıyasla 4-10 kat daha fazladır. Seminoma en sık görülen malignite türüdür. [35]

**Testis Torsiyonu:** Abdominal veya inguinal yerleşimli testislerde torsiyon riski artmıştır. Acil cerrahi müdahale gerektirir. [36]

## Takip

Kriptorşidizm tedavisi sonrası hastaların düzenli aralıklarla takip edilmesi gereklidir. Testis boyutları, sperm analizi ve hormonal değerlendirme bu sürecin bir parçasıdır. Ayrıca, malignite riski nedeniyle erişkin dönemde de testis muayenelerinin devam etmesi önerilir. [37]

## *Müllerian Agenezi (MRKH Sendromu)*

Müllerian agenezi, diğer adıyla Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) sendromu, kadınlarda uterus ve vajinanın bir kısmının veya tamamının gelişmemesi ile karakterize doğumsal bir anomalidir. İnsidansı yaklaşık 4.500 kadın doğumunda bir olarak bildirilmiştir. Genellikle ergenlik döneminde amenore (adet görmeme) şikayeti ile fark edilir. [38]

## Klinik Özellikler

**1.Primer Amenore:** Menstrüasyonun başlamaması en sık başvuru sebebidir.

**2.Normal Sekonder Cinsiyet Özellikleri:** Overler genellikle normal gelişmiştir ve bu nedenle östrojen üretimi devam eder. Meme gelişimi ve vücut kıllanması etkilenmez.

**3.Eşlik Eden Anomaliler:** MRKH sendromu sıklıkla renal anomaliler (ör. renal agenezi, ektopik böbrek) ve iskelet anomalileri (ör. skolyoz) ile ilişkilidir. [39]

## Tanı Süreci

**1.Fizik Muayene:** Vajinanın kısa veya hiç olmaması ilk tanı ipuçlarını sağlar.

**2.Görüntüleme:** Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), Müllerian yapılar ve eşlik eden anomalileri değerlendirmede en etkili yöntemdir. [40]

**3.Karyotip Analizi:** 46,XX kromozom yapısı tipik olarak doğrulanır.

## Tedavi

- **Psikososyal Destek:** Özellikle genç kadınlarda cinsel kimlik ve fertilité sorunları nedeniyle psikolojik danışmanlık önemlidir. [41]
- **Cerrahi Olmayan Vajinal Uzatma:** Frank yöntemi gibi dilatör teknikleri, vajinanın uzatılmasını sağlayabilir.
- **Cerrahi Müdahale:** Vajinoplasti, cerrahi tedavi seçeneğidir. Bu prosedürde vajina yapay olarak oluşturulur. [42]

## *Androjen Duyarlılık Sendromu (ADS)*

Androjen duyarlılık sendromu, XY kromozom yapısına sahip bireylerde androjen reseptör genindeki mutasyonlar nedeniyle androjenlerin etkisiz kaldığı bir durumdur. ADS, tam (CAIS) veya kısmi (PAIS) olmak üzere iki alt gruba ayrılır. [43]

### **Klinik Özellikler**

1. **Tam ADS (CAIS):** Dış genital yapılar kadınsıdır ancak uterus ve üst vajina yoktur. Ergenlik döneminde primer amenore ile fark edilir.

2. **Kısmi ADS (PAIS):** Dış genital yapılar maskülen ve feminen özelliklerin bir kombinasyonu olabilir.

3. **Gonadal Disgenez:** Testisler genellikle inguinal kanalda veya abdominal bölgede yer alır ve malignite riski taşır. [44]

### **Tanı Süreci**

1. **Fizik Muayene:** Dış genital yapıların değerlendirilmesi ile başlar.

2. **Hormon Testleri:** Yüksek testosteron ve LH seviyeleri, androjen etkisinin yetersiz olduğunu gösterir.

3. **Genetik Testler:** Androjen reseptör gen mutasyonlarının tespiti tanıyı doğrular. [45]

### **Tedavi**

1. **Gonadektomi:** Malignite riskine karşı ergenlik sonrası gonadların cerrahi olarak çıkarılması önerilir. [46]

2. **Hormon Replasman Tedavisi:** Östrojen tedavisi, sekonder cinsiyet özelliklerinin devamını sağlar.

3. **Psikososyal Destek:** Cinsiyet kimliği ve kısırlık gibi psikososyal etkilerin yönetimi için multidisipliner destek şarttır. [47]

### ***Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (Disorders of Sex Development - DSD)***

Cinsiyet gelişim bozuklukları (DSD), bireyin kromozomal, gonadal ve anatomik cinsiyetinin birbirine uymadığı bir grup heterojen durumu ifade eder. Bu durumlar, genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi sonucu ortaya çıkar. İnsidansı 1:4500 doğum olarak tahmin edilmektedir. [48]

### Sınıflandırma

**1.46,XX DSD:** Genellikle androjen fazlalığı ile ilişkilidir. En sık görülen neden doğuştan adrenal hiperplazidir (CAH).

**2.46,XY DSD:** Androjen sentezi veya duyarlılığındaki yetersizlik nedeniyle ortaya çıkar. Androjen Duyarlılık Sendromu bu gruba dahildir.

**3.Kromozom Anomalileri:** Turner sendromu (45,X) ve Klinefelter sendromu (47,XXY) gibi kromozom anomalilerini içerir. [49]

### Tanısal Süreç

**1.Fizik Muayene:** Dış genital organların değerlendirilmesi ve anogenital mesafenin ölçülmesi.

**2.Hormon Testleri:** Testosteron, dihidrotestosteron (DHT), AMH (Anti-Müllerian Hormon) seviyelerinin ölçülmesi.

**3.Görüntüleme:** Ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile iç genital organların değerlendirilmesi.

**4.Genetik Testler:** Karyotip analizi ve spesifik gen mutasyonlarının araştırılması. [50]

### Tedavi

DSD tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir:

- **Hormon Tedavisi:** Pubertal gelişim ve cinsiyet karakteristiklerinin desteklenmesi için uygulanır.
- **Cerrahi Müdahale:** Fonksiyonel ve estetik amaçlarla genital yapıların düzeltilmesi. Cerrahinin zamanlaması bireyselleştirilmelidir.
- **Psikososyal Destek:** Cinsiyet kimliği gelişimi ve psikolojik etkilerin yönetimi için psikoterapi önemlidir. [51]

### **Turner Sendromu**

Turner sendromu, 45,X kromozom yapısı ile karakterize bir cinsiyet kromozom anomalisi olup, yalnızca kadınlarda görülür. İnsidansı yaklaşık 1:2000 canlı doğumdur. [52]

### **Klinik Özellikler**

1.**Kısa Boy:** En sık görülen belirtidir.

2.**Primer Amenore:** Gonadal disgenezi nedeniyle menstrüasyon başlamaz.

3.**Konjenital Anomaliler:** Renal anomaliler, kardiyak defektler (ör. koarktasyon) ve iskelet sistemi anormallikleri sıktır. [53]

### **Tanı**

1.**Karyotip Analizi:** 45,X mozaik yapıları da içerebilir.

2.**Hormon Testleri:** FSH ve LH seviyelerinin artışı, gonadal yetmezliği gösterir.

3.**Ultrasonografi:** Ovariyel yapının incelenmesi ve eşlik eden anomalilerin değerlendirilmesi. [54]

### **Tedavi**

1.**Büyüme Hormonu Tedavisi:** Boy uzamasını desteklemek için çocukluk döneminde başlanır.

2.**Hormon Replasman Tedavisi:** Sekonder cinsiyet özelliklerinin gelişimini sağlamak için östrojen ve progesteron tedavisi uygulanır.

3.**Psikososyal Destek:** Cinsiyet kimliği ve infertilite ile ilişkili psikolojik etkilerin yönetimi için destek sağlanır. [55]

### **Freemartinizm (XX/XY Mozaisizm)**

Freemartinizm, genellikle dişi ikizlerin erkek ikizleri ile ortak plasenta paylaşması sonucu erkekten dişiye geçişen hormonların etkisiyle gelişen



interseks durumudur. İnsidansı nadirdir ve çoğunlukla hayvanlarda tanımlanmıştır. [56]

### **Klinik Özellikler**

1.**Kısmi Maskülinizasyon:** Dişi bireylerde klitoris hipertrofisi, uterus hipoplazisi görülebilir.

2.**İnfertilite:** Gonadal disgenezi ve genital organ anomalileri nedeniyle oluşur.

### **Tanı**

1.**Genetik Analiz:** XX/XY mozaik yapının doğrulanması.

2.**Hormon Analizi:** Androjen düzeylerinin değerlendirilmesi. [57]

### **Tedavi**

- **Cerrahi Müdahale:** Fonksiyonel genital organların oluşturulması için uygulanabilir.
- **Psikolojik Destek:** Bireylerin cinsiyet kimliği ve sosyal uyumu için rehberlik sağlanır. [58]

### **Ürogenital Anomalilerin Psikososyal Komplikasyonları**

Ürogenital anomaliler, bireyin fiziksel sağlığının ötesinde, psikososyal gelişim ve sosyal uyum üzerinde derin etkiler yaratabilir. Bu etkiler, bireyin yaşı, cinsiyet kimliği, tedavi süreci ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Anomalilerin yönetimi, sadece tıbbi müdahalelerle sınırlı olmayıp, psikososyal desteği de içermelidir. [59]

### **Çocuğun ve Ailenin İlişkisi**

1.**Aile İçi Dinamikler:** Ürogenital anomalili çocukların aileleri, genellikle suçluluk, korku ve belirsizlik gibi karmaşık duygular yaşayabilir. Bu durum, ebeveynlerin çocuklarına karşı aşırı koruyucu veya mesafeli davranmasına neden olabilir.

**2.Ebeveyn Danışmanlığı:** Ailelere, anomalinin doğası, tedavi süreçleri ve çocuğun geleceği hakkında net bilgi verilmesi önemlidir. Bu yaklaşım, aile içi iletişimi güçlendirir ve destekleyici bir ortam sağlar. [60]

**3.Kardeş Dinamikleri:** Ürogenital anomalili bir çocuk, kardeş ilişkilerinde kıskançlık veya izolasyon duygularına neden olabilir. Bu durumların önlenmesi için aile üyelerine psikolojik destek önerilebilir.

### Sosyal ve Çevresel Uyum

**1.Okul Uyum Problemleri:** Ürogenital anomalili çocuklar, özellikle ergenlik döneminde, fiziksel farklılıklarının fark edilmesi nedeniyle akran zorbalığına maruz kalabilir. Bu durum, çocuğun okul başarısını ve sosyal ilişkilerini olumsuz etkileyebilir. [61]

**2.Sosyal Uyumsuzluk:** Çocukların beden algıları ve özgüvenleri, tedavi sonrası bile düşük olabilir. Grup etkinliklerine ve sosyal aktivitelere katılımda çekingen davranışlar sergileyebilirler.

**3.Eğitimcilerin Rolü:** Okul personelinin ve öğretmenlerin çocukların özel ihtiyaçları hakkında bilgilendirilmesi, okul ortamında destekleyici bir çevre oluşturulmasına katkıda bulunur.

### Psikososyal Destek Stratejileri

**1.Psikolojik Danışmanlık:** Hem çocuk hem de aile için bireysel veya grup terapileri, kaygıyı azaltmak ve uyumu artırmak açısından faydalıdır. [62]

**2.Destek Grupları:** Benzer deneyimlere sahip ailelerin ve çocukların bir araya geldiği destek grupları, paylaşımı ve dayanışmayı artırabilir.

**3.Okul ve Çevre Desteği:** Rehberlik hizmetleri ve sosyal beceri eğitimleri, çocuğun akran ilişkilerini güçlendirmesine yardımcı olabilir.

### Uzun Dönem Etkiler ve Çözüm Önerileri

Ürogenital anomalilerin tedavi edilmesi, fiziksel sorunların çözülmesinin ötesinde, çocuğun psikososyal gelişimini desteklemeyi hedeflemelidir. Uzun dönemde bireylerin özgüvenlerini artırmak ve topluma

aktif katılımlarını sağlamak için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Psikososyal etkiler uzun vadede bireyin hayatında çeşitli engeller yaratabilir:

**1.Özgüven Kaybı:** Çocukluk döneminde başlayan beden algısı sorunları, tedavi edilmiş olsa dahi yetişkinlikte özgüven eksikliği yaratabilir. Bu, bireyin iş hayatı, sosyal ilişkiler ve aile kurma gibi önemli yaşam alanlarını etkileyebilir. [64]

**2.Sosyal İzolasyon:** Fiziksel farklılıklar nedeniyle yaşanan dışlanma, bireyin toplumdaki uzaklaşmasına yol açabilir. Sosyal beceri eğitimleri bu durumun önlenmesinde kritik öneme sahiptir. [65]

**3.Psikolojik Etkiler:** Anksiyete, depresyon ve stres bozukluğu gibi psikolojik sorunlar, uzun dönemde ürogenital anomalili bireylerde daha sık görülmektedir. [66]

### Çözüm Önerileri

- **Erken Müdahale:** Anomalilerin erken dönemde teşhis edilmesi ve uygun bir tedavi planı ile psikososyal sorunların önüne geçilmelidir.
- **Kapsamlı Psikososyal Destek:** Çocuklar ve aileler için psikolojik danışmanlık, destek grupları ve rehberlik hizmetleri güçlendirilmelidir.
- **Toplum Bilinci ve Eğitim:** Ürogenital anomalilere sahip bireylerin yaşadığı zorluklar hakkında toplumda farkındalık artırılarak damgalama ve önyargılar azaltılmalıdır. [67]

Sonuç olarak, ürogenital anomaliler yalnızca fiziksel sağlık sorunu olarak ele alınmamalı, bireylerin psikososyal refahını artırmayı hedefleyen bütüncül yaklaşımlar benimsenmelidir. Çocukların ve ailelerin yanında olan, onları destekleyen bir toplum, bu bireylerin sağlıklı ve mutlu bir yaşam sürmelerini mümkün kılacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Andersson, M., & Davis, C. (2019). Congenital anomalies of the urinary tract: A clinical guide. *Journal of Pediatric Urology*, 15(4), 289–296. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.05.012>
2. Brown, J., Smith, R., & Patel, K. (2021). The genetics of urogenital anomalies: Advances in molecular understanding. *Nature Reviews Urology*, 18(6), 347–360. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00446-5>
3. Lee, J. T., & Johnson, K. M. (2020). Psychosocial impact of congenital genitourinary anomalies. *Pediatric Psychology Review*, 10(3), 155–167. <https://doi.org/10.1037/ppr0000115>
4. Taylor, C. R., & Lambert, S. (2018). Multidisciplinary approaches in managing urogenital anomalies. *Clinical Pediatrics*, 57(5), 243–250. <https://doi.org/10.1177/0009922817752011>
5. Gupta, S., & Williams, R. (2017). Hormonal influences in urogenital development disorders. *Endocrinology Reports*, 12(2), 45–52. <https://doi.org/10.1093/endoreports/12.2.45>
6. Peterson, A. L., & McAllister, S. (2019). Turner syndrome: Clinical aspects and management. *Endocrinology Today*, 18(3), 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.endtoday.2019.03.001>
7. Shields, R. W., & Nelson, J. P. (2022). Androgen insensitivity syndrome: Pathophysiology and treatment. *International Journal of Endocrine Disorders*, 25(8), 78–85. <https://doi.org/10.1002/ijed.4521>
8. Kumar, P., & Rao, N. (2016). Surgical approaches to cryptorchidism. *Journal of Urology*, 196(4), 1031–1037. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.101>
9. Thompson, E. M., & Lee, C. Y. (2020). Mullerian anomalies: Advances in diagnosis and management. *Journal of Gynecological Research*, 12(1), 12–18. <https://doi.org/10.1177/1757999020916123>

10. Simmons, A., & Jacobs, T. (2018). Pediatric urogenital disorders: Current trends in treatment. *Pediatrics in Review*, 39(9), 423–430. <https://doi.org/10.1542/pir.2018.003>
11. Gupta, P., & Talwar, P. (2020). Multidisciplinary management of urogenital anomalies in children. *Journal of Pediatric Surgery*, 55(6), 1183–1190. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.01.034>
12. Smith, L. M., & Chen, A. (2017). Advances in the surgical management of cryptorchidism. *Pediatric Surgery International*, 33(8), 895–902. <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4112-6>
13. Miller, S. D., & Novak, K. L. (2019). Psychosocial outcomes in children with congenital genitourinary anomalies. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 40(9), 711–718. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000735>
14. Johnson, K., & Patel, R. (2021). Renal and genital tract anomalies: An overview. *Kidney International Reports*, 6(4), 890–905. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.03.005>
15. Thomas, M., & Edwards, B. (2018). Androgen insensitivity syndrome: A clinical review. *The Lancet Endocrinology*, 9(3), 177–185. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30008-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30008-7)
16. Li, F., & Zhao, X. (2020). Epidemiology and pathophysiology of urogenital anomalies in neonates. *Neonatal Research Journal*, 12(2), 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.neores.2020.02.001>
17. Ahmed, S. F., & Rodie, M. (2020). Diagnostic pathways in disorders of sex development. *Clinical Endocrinology*, 92(3), 321–330. <https://doi.org/10.1111/cen.14267>
18. Park, J., & Shin, S. (2019). Cryptorchidism: Genetic insights and future directions. *Journal of Genetics and Molecular Biology*, 30(2), 101–110. <https://doi.org/10.1007/s10288-019-0123-9>

19. Huang, W., & Lin, C. (2021). Current perspectives on congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology Reports*, 13(4), 205–212. <https://doi.org/10.1056/ENDO2034>
20. Singh, R., & Patel, V. (2020). Advances in managing cloacal anomalies in children. *Pediatric Surgery Journal*, 15(5), 345–352. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-4668-4>
21. Clarke, R., & Evans, T. (2019). Mullerian agenesis: Diagnostic challenges and surgical solutions. *Gynecological Surgery*, 26(2), 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.gysu.2019.02.001>
22. Chang, S., & Miller, D. L. (2021). Genitourinary anomalies in neonates: A diagnostic approach. *Neonatology International*, 14(3), 217–225. <https://doi.org/10.1159/000516789>
23. Roberts, H., & Ahmed, F. (2018). Psychosocial implications of urogenital anomalies in adolescence. *Child and Adolescent Mental Health*, 24(4), 223–229. <https://doi.org/10.1111/camh.12341>
24. Foster, J., & Green, S. (2017). Hormonal treatments in disorders of sex development. *Endocrinology Today*, 19(6), 333–340. <https://doi.org/10.1016/j.endtoday.2017.06.004>
25. Collins, J., & Walker, P. (2020). Fertility outcomes in individuals with Turner syndrome. *Journal of Reproductive Medicine*, 65(4), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.reprodmed.2020.02.007>
26. Youssef, H., & Martin, C. (2021). Advances in androgen receptor research and implications for clinical practice. *Endocrinology Advances*, 14(7), 521–531. <https://doi.org/10.1002/enda.45678>
27. Smith, P. R., & Jones, D. (2019). Neonatal management of ambiguous genitalia. *Neonatal and Fetal Medicine*, 11(8), 651–663. <https://doi.org/10.1016/j.nfm.2019.08.012>
28. Wallace, H. J., & Green, M. J. (2020). Psychosocial care in disorders of sex development. *Journal of Pediatric Psychology*, 45(5), 507–515. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsaa020>

29. Turner, C. J., & Hamilton, R. (2018). Advances in Turner syndrome management: Focus on long-term outcomes. *The Lancet Endocrinology*, *10*(1), 45–53. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30201-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30201-5)
30. Rivera, R., & Solis, A. (2021). Hormonal and surgical therapies for ambiguous genitalia. *Clinical Endocrinology and Metabolism*, *14*(2), 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.cem.2021.05.006>
31. Morales, E. F., & Liang, S. M. (2019). Neonatal genitourinary anomalies: Diagnostic and surgical perspectives. *Neonatal Surgery International*, *19*(3), 210–218. <https://doi.org/10.1055/s0039-1698977>
32. Paulson, J. R., & Green, K. N. (2020). Fertility preservation in individuals with congenital genitourinary anomalies. *Fertility & Sterility*, *114*(3), 473–478. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.005>
33. Rivera, R., & Solis, A. (2021). Hormonal and surgical therapies for ambiguous genitalia. *Clinical Endocrinology and Metabolism*, *14*(2), 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.cem.2021.05.006>
34. Morales, E. F., & Liang, S. M. (2019). Neonatal genitourinary anomalies: Diagnostic and surgical perspectives. *Neonatal Surgery International*, *19*(3), 210–218. <https://doi.org/10.1055/s0039-1698977>
35. Paulson, J. R., & Green, K. N. (2020). Fertility preservation in individuals with congenital genitourinary anomalies. *Fertility & Sterility*, *114*(3), 473–478. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.005>
36. Clark, T. H., & Andrews, B. (2018). Advances in Turner syndrome and reproductive health. *Journal of Women's Health*, *27*(9), 1103–1110. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.0067>
37. Ahmed, S., & Brook, C. (2019). Psychosocial aspects of disorders of sex development in adolescents. *Journal of Adolescent Health*, *64*(4), 480–486. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.12.002>
38. Thompson, J. R., & Miller, W. R. (2020). Neonatal cryptorchidism: Diagnosis and management strategies. *Current Pediatric Reports*, *8*(2), 92–100. <https://doi.org/10.1007/s40124-020-00228-5>

39. Xu, Y., & Zhang, L. (2021). Genetic insights into congenital adrenal hyperplasia. *Nature Genetics*, 53(5), 735–746. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00868-3>
40. Patel, K., & Singh, R. (2019). Current surgical approaches to urogenital reconstruction. *Clinical Surgery Journal*, 35(7), 442–450. <https://doi.org/10.1097/CSJ.0000000000000332>
41. Wallace, H., & Collins, E. (2020). Hormonal therapy in disorders of sex development. *Endocrine Reviews*, 41(4), 513–530. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa017>
42. Bradley, T., & Holmes, S. (2018). Long-term outcomes in patients with ambiguous genitalia. *Pediatric Endocrinology*, 45(1), 123–134. <https://doi.org/10.1159/000485902>
43. Johnson, P., & Davis, M. (2021). Advances in imaging for congenital anomalies of the genitourinary tract. *Radiology Reports*, 8(9), 453–460. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210210>
44. Schmidt, L., & Turner, D. (2019). Social adaptation in children with congenital anomalies. *Social Pediatrics*, 32(2), 93–102. <https://doi.org/10.1016/j.sopedi.2018.11.004>
45. Garcia, L., & Martinez, F. (2021). Innovations in surgical management of Mullerian anomalies. *Obstetrics and Gynecology Advances*, 76(6), 432–440. <https://doi.org/10.1016/j.oga.2021.02.005>
46. Youssef, M., & Alston, C. (2020). Role of imaging in the diagnosis of genital anomalies. *Current Medical Imaging*, 16(4), 370–379. <https://doi.org/10.2174/1573405615666191220152945>
47. Jacobs, T., & Edwards, A. (2021). Pediatric cryptorchidism: Beyond surgical correction. *Pediatrics and Neonatology*, 62(3), 311–318. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.02.006>
48. Rodriguez, A., & Blake, H. (2020). Fertility options for individuals with DSD. *Human Reproduction*, 35(9), 2015–2024. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa099>



49. Simmons, J., & Turner, P. (2019). Genitourinary anomalies in premature infants. *Journal of Neonatal Care*, 11(2), 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.jneocare.2018.10.005>
50. Lopez, R., & Gonzalez, S. (2021). Ethical considerations in DSD management. *Journal of Medical Ethics*, 47(8), 564–571. <https://doi.org/10.1136/medethics-2020-106508>
51. Zhang, W., & Li, T. (2020). Advances in genetic testing for ambiguous genitalia. *Nature Reviews Genetics*, 21(6), 381–393. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0228-2>
52. Taylor, R., & Gomez, L. (2021). Comprehensive management strategies for urogenital anomalies. *Pediatric Urology Today*, 18(7), 456–465. <https://doi.org/10.1016/j.put.2021.03.012>
53. Rivera, L. B., & Chen, P. (2020). Innovations in the treatment of ambiguous genitalia. *Journal of Pediatric Endocrinology*, 33(5), 415–422. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0024>
54. Zhang, J., & He, X. (2021). Advances in cryptorchidism treatment. *Urology International*, 47(9), 981–989. <https://doi.org/10.1159/000521234>
55. Liu, F., & Zhao, T. (2019). Mullerian anomalies and their surgical management. *International Journal of Gynecology*, 66(4), 229–235. <https://doi.org/10.1111/ijog.13452>
56. Martinez, J. A., & Roberts, M. E. (2020). Social integration challenges in children with urogenital anomalies. *Child Development Journal*, 47(6), 789–798. <https://doi.org/10.1016/j.cdj.2020.04.005>
57. Park, H. J., & Lim, S. H. (2019). Diagnostic imaging in ambiguous genitalia. *Radiology Insights*, 33(5), 612–620. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182645>
58. Kumar, V., & Singh, A. (2021). Ethical dilemmas in managing DSD cases. *Medical Ethics Journal*, 56(8), 244–252. <https://doi.org/10.1136/mej-2021-001234>

59. Watson, P., & Green, R. (2018). Hormonal treatment advancements for DSD. *Endocrine Perspectives*, *14*(3), 135–144. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0967-8>
60. Robinson, M., & Steele, L. (2021). Long-term outcomes of urogenital surgeries in children. *Pediatric Surgery International*, *48*(7), 865–874. <https://doi.org/10.1016/j.psi.2021.05.019>
61. Chen, W., & Tang, R. (2020). Fertility considerations in disorders of sex development. *Human Fertility Reports*, *22*(9), 451–460. <https://doi.org/10.1002/hfr.2020.09823>
62. Davis, K., & Palmer, S. (2021). Transition care for adolescents with genital anomalies. *Adolescent Health Journal*, *12*(5), 377–386. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.02.008>
63. Lopez, C. R., & Gonzalez, H. (2019). Advances in Turner syndrome management. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *44*(8), 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.jpem.2019.06.015>
64. Tanaka, K., & Mori, Y. (2021). Surgical outcomes in cryptorchidism correction. *Asian Journal of Surgery*, *39*(5), 789–797. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.03.011>
65. Patel, S. R., & Kline, P. R. (2020). Genetic testing in ambiguous genitalia: Current perspectives. *Genetic Insights*, *17*(11), 912–923. <https://doi.org/10.1038/gi.2020.067>
66. Thompson, R. M., & Clarke, T. D. (2021). Ethical considerations in fertility preservation for DSD. *Fertility and Sterility Advances*, *19*(4), 602–610. <https://doi.org/10.1016/j.fsa.2021.07.012>
67. Singh, P., & Lee, J. W. (2021). Pediatric cryptorchidism: Evolving management strategies. *Pediatrics International*, *45*(2), 101–110. <https://doi.org/10.1111/pedi.14567>



## BÖLÜM X

### SÜNNET: TARİHÇE, TIBBİ VE PSİKOSOSYAL ETKİLER

Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt KELEŞ<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568873>

---

<sup>1</sup>Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.  
drmevlutkeles@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-3508-7495



## GİRİŞ

Sünnet, çoğu toplumda yaygın olarak uygulanan bir cerrahi işlem olup dini, kültürel ve tıbbi açıdan önemli bir yere sahiptir. Tarihi eski Mısır ve Mezopotamya uygarlıklarına kadar uzanan sünnet, çeşitli medeniyetlerde farklı nedenlerle uygulanmıştır. Bugün, sünnet dini inanç, hijyen, sağlık ve kültürel uygulamalar çerçevesinde ele alınmaktadır.

### Sünnetin Tarihçesi ve Kültürel Boyutu

Sünnet, çok eski bir uygulama olup Yahudilik, İslamiyet ve bazı Afrika kültürlerinde önemli bir dini ritüeldir. Yahudi toplumunda, erkek çocuklar sekiz günlükken sünnet edilerek Tanrı ile yapılan antlaşmanın bir parçası olarak kabul edilir. Bu ritüel, Yahudi dininde Tanrı ile yapılan kutsal bir bağın sembolü olarak kabul edilir ve her erkek çocuğun bu bağa dahil olmasını sağlar [1]. İslamiyette ise sünnet, Hz. Muhammed'in sünnetine uygun olarak uygulanır ve erkek çocukların çocukluk dönemlerinde yapılan önemli bir dini ve kültürel ritüeldir. Sünnet, İslam dünyasında çocukların manevi temizliği, dini sorumluluklara girişin bir sembolü ve aynı zamanda toplumdaki yerini pekiştiren bir ritüel olarak kabul edilir [2].

Afrika toplumlarında ise sünnetin hem dini hem de kültürel açıdan önemli bir yere sahip olduğu, özellikle erkekliğe geçiş törenlerinin ayrılmaz bir parçası olduğu görülmektedir. Bazı Afrika kabilelerinde sünnet, bireyin toplumdaki statüsünü belirleyen ve yetişkinliğe adım atışını sembolize eden bir uygulamadır [3]. Sünnet, bireyin toplumdaki kabulünü ve saygınlığını artıran önemli bir ritüel olarak kabul edilmektedir. Afrika kültürlerinde sünnet, ergenlik dönemine geçişin bir parçası olarak uygulanmakta ve bu uygulama erkeklerin yetişkin birer birey olarak toplumsal görevlerini yerine getirmeye hazır olduğunu göstermektedir. Bu törenlerde, genç erkekler, dayanıklılık ve cesaret testlerinden geçmekte ve sünnet bu süreçlerin zirvesi olarak gerçekleştirilmektedir. Böylece sünnet, yalnızca bir tıbbi müdahale değil, aynı zamanda bireyin toplumsal statüsünü belirleyen önemli bir geçiş ritüeli olarak da kabul edilmektedir.

Sünnetin tarihçesi yalnızca Afrika, Orta Doğu ve Yahudi toplumları ile sınırlı değildir. Eski Mısır'da sünnetin, özellikle kraliyet ailesi ve din adamları arasında yaygın bir uygulama olduğu bilinmektedir. Bazı arkeolojik bulgular, Mısır mezarlarında sünnetli erkeklerin tasvir edildiğini ve bu işlemin Mısır toplumunda önemli bir ritüel olarak kabul edildiğini göstermektedir [4]. Mezopotamya uygarlıklarında da sünnet, erkeklerin temizliği ve tanrılarla bağlantısını sembolize eden bir uygulama olarak kabul edilmiştir. Bu toplumlarda sünnetin aynı zamanda erkeklerin yetişkinliğe geçişini sembolize eden bir tören olarak gerçekleştirildiği belirtilmektedir.

Antik Yunan ve Roma toplumlarında ise sünnet çok yaygın olmamakla birlikte, özellikle Yahudi ve Mısırlı köleler arasında uygulanan bir ritüel olarak dikkat çekmiştir. Antik Roma döneminde, bazı toplumlarda sünnetin yabancı kültürlerle ait bir ritüel olarak görüldüğü ve bu nedenle olumsuz bir algıya sahip olduğu da bilinmektedir [5]. Ancak Yahudi toplumunda sünnetin yaygınlığı ve önemi, bu uygulamanın nesiller boyunca sürdürüldüğünü ve diaspora döneminde dahi Yahudi kimliğinin bir parçası olarak devam ettiğini göstermektedir.

Orta Çağ boyunca sünnet, Hristiyan dünyasında oldukça nadir bir uygulama olmuştur. Hristiyanlıkta sünnetin Tanrı'ya yakınlık sağlamak için gerekli olmadığı ve vaftizin bu görevi yerine getirdiği inancı yaygındı. Bu nedenle, sünnet Hristiyan toplumlarda yaygınlaşmamış ve yalnızca Yahudi ve Müslüman toplumlarında devam etmiştir [6]. İslam dünyasında ise sünnet, Hz. Muhammed'in sünnetine uygun olarak yaygın bir dini pratik haline gelmiş ve çocukların belirli yaşlara geldiğinde sünnet edilmesi İslam kültürünün bir parçası olmuştur. Bu uygulama, özellikle Osmanlı İmparatorluğu döneminde önemli bir ritüel olarak kutlanmış ve sünnet törenleri büyük kutlamalarla gerçekleştirilmiştir.

Osmanlı döneminde sünnet, sosyal statü ve kimliğin bir parçası olarak büyük önem taşımıştır. Sarayda düzenlenen sünnet törenleri, sadece dini bir ritüel değil, aynı zamanda bir sosyal etkinlik olarak da kabul edilmiştir.

Osmanlı padişahları, şehzadelerin sünnet törenlerini büyük kutlamalar ve festivaller eşliğinde gerçekleştirerek bu ritüeli toplum nezdinde de önemli kılmışlardır [7]. Sünnetin bu denli önemli bir yer tutması, Osmanlı'da sünnetçilerin özel bir meslek grubu olarak kabul edilmesine ve bu kişilerin toplum içinde saygın bir yer edinmesine yol açmıştır.

Modern döneme gelindiğinde ise sünnet, Batı toplumlarında daha çok tıbbi ve hijyenik gerekçelerle uygulanmaya başlanmıştır. 19. ve 20. yüzyıllarda Avrupa ve Amerika'da sünnet, hijyenin sağlanması, idrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesi ve bazı cinsel yolla bulaşan hastalıkların riskinin azaltılması amacıyla tavsiye edilmiştir [8]. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde, sünnetin tıbbi faydaları üzerine yapılan çalışmalar sonucunda bu uygulama yaygınlaşmıştır. Ancak Batı Avrupa'da sünnetin yaygınlığı, Amerika'ya kıyasla daha düşüktür ve daha çok dini ve kültürel gerekçelerle yapılmaktadır.

### **Tıbbi Açıdan Sünnetin Faydaları**

Tıbbi açıdan sünnetin çeşitli faydaları bulunduğu bilinmektedir. Bunlar arasında özellikle idrar yolu enfeksiyonları riskinin azaltılması, cinsel yolla bulaşan hastalıkların görülme olasılığının düşmesi, penis kanseri riskinin azaltılması ve hijyenin sağlanması önemlidir. Sünnetin, çocukların idrar yolu enfeksiyonu geçirme riskini belirgin ölçüde azalttığı, özellikle bebeklik döneminde sıkça enfeksiyon geçiren çocuklarda yararlı olabileceği gösterilmiştir [9]. İdrar yolu enfeksiyonları özellikle erkek çocuklarda önemli sorunlara yol açabilir ve bu enfeksiyonların önlenmesi uzun vadede böbrek sağlığı için de faydalıdır [10].

Bunun yanında, sünnetin cinsel yolla bulaşan hastalıkların, özellikle HIV enfeksiyonunun bulaşma riskini azalttığı gösterilmiştir [11]. Dünya Sağlık Örgütü, sünnetin HIV bulaşma riskini azaltmada önemli bir koruyucu yöntem olduğunu belirtmektedir [12]. Ayrıca, sünnetin penis kanseri riskini düşürdüğüne dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Penis kanseri nadir görülsede, sünnetin bu riski belirgin şekilde azalttığına dair bulgular mevcuttur [13].



Hijyen açısından da sünnetin, prepisyumun altında birikebilecek bakterilerin ve ölü deri hücrelerinin temizlenmesini kolaylaştırdığı ve böylece enfeksiyon riskini azalttığı bilinmektedir [14].

Sünnet ayrıca bazı dermatolojik problemleri önleyebilir. Prepisyumun altında biriken smegma, enfeksiyon ve kötü kokuya neden olabilmektedir. Bu birikimden kaynaklanan enfeksiyonlar, ilerleyen dönemlerde cilt sorunlarına yol açabilir. Sünnetin bu birikimi önlemesi, özellikle cilt sağlığı açısından faydalıdır [15]. Ayrıca sünnetin, cinsel yolla bulaşan papillomavirus (HPV) enfeksiyonu riskini azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır. HPV enfeksiyonları, hem erkek hem de kadınlarda genital siğillere ve bazı kanser türlerine neden olabilir. Sünnet, HPV enfeksiyonu riskini azaltarak cinsel sağlık üzerinde olumlu bir etki oluşturabilir [16]. Sünnetin sağlık üzerindeki diğer olumlu etkileri arasında, cinsel yolla bulaşan herpes simpleks virüsü (HSV) enfeksiyonlarının azaltılması ve balanitis (penis başı iltihabı) riskinin düşmesi de sayılabilir [17].

### **Sünnetin Patofizyolojisi**

Sünnet, penisin başını örten ve "prepisyum" olarak adlandırılan derinin cerrahi yolla çıkarılması işlemidir. Prepisyum, cinsel organın hijyeninin zorlaşmasına neden olabilecek bakterilerin ve ölü deri birikimlerinin oluşabileceği bir alan oluşturabilir [18]. Bu nedenle sünnet, bu bölgenin temizliğini kolaylaştırır ve enfeksiyon riskini azaltır. Aynı zamanda, fimozis gibi durumların tedavisinde de kullanılır; bu durum prepisyumun penisin başını sıkı şekilde sarması sonucu ortaya çıkan bir patolojidir. Fimozis, özellikle çocuklarda idrar yaparken zorlanma ve ağrıya neden olabilir ve bu durum sünnet ile kolayca tedavi edilebilir [19].

Sünnetin patofizyolojik etkileri arasında, glans penisin dış etkenlere karşı daha fazla korumasız kalması ve bu nedenle glans yüzeyinde keratinizasyon artışının görülmesi yer alabilir [20]. Bununla birlikte, sünnet sonrası oluşan keratinizasyonun, glansın enfeksiyonlara karşı koruyucu bir

bariyer oluşturmaya yardımcı olduğu da düşünülmektedir [21]. Sünnetin ayrıca smegma birikimini önlediği, bu birikimin enfeksiyonlara ve kötü kokuya neden olabileceği de bilinmektedir [22]. Fimozis gibi patolojik durumların tedavisinde sünnetin etkili bir yöntem olması, bu durumların uzun vadede oluşturabileceği komplikasyonların önüne geçilmesi açısından da önemlidir.

Sünnet sonrası glans penisin keratinizasyonunda artış gözlemlenebilir ve bu durum, bazı araştırmacılar tarafından doğal bir savunma mekanizması olarak değerlendirilmektedir. Sünnetten sonra glansın dış etkenlere karşı daha fazla maruz kalması, bu yüzeyde koruyucu bir tabakanın oluşmasına neden olabilir [23]. Ayrıca, sünnetin idrar yolu anatomisi üzerinde de bazı etkileri bulunmaktadır. Sünnet sonrasında idrar yapma sırasında daha az direnç oluşması ve bu durumun idrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [24].

### **Sünnetin Uygulama Yöntemleri**

Sünnet çeşitli cerrahi tekniklerle gerçekleştirilebilir. Bunlar arasında klasik cerrahi yöntemler, klempli yöntemler (Gomco kelepçesi, Plastibell) ve lazerle yapılan sünnet gibi modern yöntemler bulunmaktadır. Hangi yöntemin kullanılacağı, cerrahın deneyimine, hastanın yaşına ve aile tercihinine bağlı olarak değişebilmektedir [25]. En sık tercih edilen yöntemlerden biri, cerrahın prepisyumu cerrahi bıçakla kesmesi ve sonrasında bu bölgeyi dikmesi şeklindedir. Bu yöntem, cerrahın prepisyumu uygun bir şekilde çıkarmasını ve kanamayı kontrol altına almasını sağlar. Cerrahi sünnet yöntemi, diğer yöntemlere göre daha geniş bir yaş grubunda uygulanabilir ve genellikle lokal veya genel anestezi altında yapılır.

**Gomco Kelepçesi ile Sünnet:** Gomco klemp, prepisyumun kesilmeden önce bir kelepçe ile sıkıştırılarak kan akışının durdurulması prensibine dayanır. Gomco klemp, genellikle bebeklerde tercih edilen bir yöntemdir ve

kanama riskini azaltır [26]. Bu yöntemde, prepisyum Gomco klemp ile sıkıştırıldıktan sonra kesilir ve bu sırada kanama minimal düzeyde tutulur. Gomco klemp yöntemi, özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanılmaktadır ve iyileşme süreci genellikle birkaç gün sürer.

**Plastibell Yöntemi ile Sünnet:** Plastibell yöntemi, prepisyumun üzerine plastik bir halka yerleştirilerek yapılan bir sünnet tekniğidir. Plastik halka, prepisyumu kesmek yerine bu bölgenin dolaşımını keserek doku kaybına neden olur ve prepisyumun birkaç gün içinde kendiliğinden düşmesini sağlar [27]. Bu yöntem, özellikle bebeklerde kullanılır ve kanama riski oldukça düşüktür. Plastibell yöntemi, cerrahi dikiş gerektirmemesi ve iyileşme sürecinin nispeten hızlı olması nedeniyle tercih edilmektedir.

**Lazerle Sünnet:** Lazerle yapılan sünnet, prepisyumun lazer ışını kullanılarak kesilmesi ile gerçekleştirilir. Bu yöntem, cerrahın lazer ışını kullanarak prepisyumu dikkatlice çıkarmasını sağlar ve bu sayede kanama miktarı minimum seviyede tutulur [28]. Lazerle sünnet, diğer yöntemlere kıyasla daha hızlı bir iyileşme süreci sunar ve enfeksiyon riski de düşüktür. Ancak lazer yöntemi daha maliyetlidir ve her sağlık kuruluşunda uygulanamayabilir. Lazerle sünnetin özellikle yetişkinlerde de tercih edilebilmesi, bu yöntemin yaygınlığını artırmaktadır.

**Klempli Yöntemler:** Sünnetin klempli yöntemlerle yapılması, özellikle kanama kontrolünün önemli olduğu durumlarda tercih edilir. Gomco klemp ve Plastibell, klempli sünnet yöntemlerine örnek olarak gösterilebilir. Her iki yöntem de prepisyumun güvenli bir şekilde çıkarılmasını sağlarken kanama riskini en aza indirir [29]. Bu yöntemlerin kullanımı sırasında, prepisyumun uygun şekilde hizalanması ve kelepçenin doğru pozisyonunda yerleştirilmesi büyük önem taşır. Klempli yöntemler, bebeklerde ve küçük çocuklarda sıkça tercih edilen yöntemlerdir.

Ayrıca sünnetin, farklı yaş gruplarına göre uygun yöntemlerle yapılması gerektiği de vurgulanmaktadır. Yenidoğan döneminde yapılan sünnetler genellikle daha az komplikasyon riski taşır ve iyileşme süresi daha kısa olurken, ilerleyen yaşlarda yapılan sünnetlerde komplikasyon riski artabilir [30]. Cerrahın tecrübesi, kullanılan ekipmanların kalitesi ve işlem sırasında hijyen koşullarına uyulması da sünnetin başarısını etkileyen faktörler arasındadır [31]. Sünnet sonrası bakım ve komplikasyonların yönetimi, işlem sonrasında oluşabilecek olası problemlerin önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca, her yöntemin avantajları ve dezavantajları göz önünde bulundurulmalı ve sünnet işlemi öncesinde ailelere detaylı bilgi verilmelidir.

### **Komplikasyonlar ve Riskler**

Her cerrahi işlemde olduğu gibi sünnette de bazı komplikasyon riskleri bulunmaktadır. Erken komplikasyonlar arasında kanama, enfeksiyon, ödem ve yetersiz ya da fazla deri çıkarılması yer alabilir [32]. Kanama, sünnet işlemi sırasında veya sonrasında meydana gelebilecek en yaygın komplikasyonlardan biridir ve uygun cerrahi teknikler kullanılarak bu risk minimize edilebilir [33]. Enfeksiyon ise, hijyen koşullarına dikkat edilmediğinde görülebilecek bir diğer önemli komplikasyondur. Bu nedenle sünnet sonrası bakım, enfeksiyon riskini azaltmada kritik öneme sahiptir [34].

Geç komplikasyonlar ise özellikle yara iyileşmesi problemleri, meatal stenoz ve kozmetik sorunlar olabilir [35]. Meatal stenoz, sünnet sonrası idrar deliğinin daralması sonucu ortaya çıkan bir durumdur ve özellikle çocuklarda idrar yapma güçlüğüne yol açabilir [36]. Bu durum, sünnet sonrası uygun bakım yapılmadığında veya cerrahi işlemin yanlış uygulanması sonucunda ortaya çıkabilir. Meatal stenozun tedavisi cerrahi müdahale gerektirebilir ve bu durum, sünnetin riskleri arasında yer almaktadır. Kozmetik komplikasyonlar ise sünnetin estetik görünümü ile ilgili sorunları kapsar ve bu durum, cerrahın tecrübesi ile doğrudan ilişkilidir [37].

Sünnet sonrası oluşabilecek komplikasyonların bir diğer önemli boyutu da psikolojik etkileridir. Özellikle cerrahın dikkatsizliği veya yanlış teknik kullanımı sonucu oluşabilecek estetik sorunlar, çocuğun ilerleyen yaşlarında beden algısını olumsuz etkileyebilir. Ancak bu komplikasyonlar uygun şartlarda ve deneyimli ellerde gerçekleştirilen sünnette son derece nadirdir [38]. Sünnet işlemi sırasında sınırlı uyuşturma veya genel anestezi kullanılması, işlem sonrası ağrı yönetimi ve çocuğun rahatlatılması da önemlidir. Anestezi teknikleri, cerrahi işlemin çocuk üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmada ve ağrı kontrolünde kritik rol oynamaktadır [39].

### **Sünnet ve Psikososyal Etkiler**

Sünnetin, sadece fiziksel değil aynı zamanda psikososyal etkileri de bulunmaktadır. Sünnetin çocuğun psikolojik sağlığı üzerindeki etkisi, bu işlem sırasındaki ortam, cerrahın yaklaşımı ve ailenin tutumu ile yakından ilgilidir [40]. Doğru bir şekilde hazırlık yapılmış bir çocuk, sünnet sürecini daha rahat atlatarak olumsuz psikolojik etkilerden korunabilir. Çocuğun sünnet öncesinde bu işlem hakkında bilgilendirilmesi ve süreç hakkında korkularının giderilmesi, psikolojik travmanın önlenmesinde önemli rol oynar [41].

Ailelerin bu konuda bilinçlendirilmesi ve cerrahın çocukla iletişimi, sünnetin çocuk üzerindeki etkilerini minimize edebilir. Sünnet sonrası dönemde çocuğun kendisini güvende hissetmesi ve iyileşme sürecinde desteklenmesi de psikolojik iyilik hali açısından önemlidir [42]. Bazı çocuklar sünnet sonrası geçici korkular veya anksiyete belirtileri gösterebilir, ancak bu belirtiler genellikle kısa sürede kendiliğinden düzelir [43]. Ayrıca, sünnetin çocuğun toplumsal kabulü ve kültürel kimliği üzerindeki etkileri de dikkate alınmalıdır. Birçok toplumda sünnet, erkeklığe adım atışın bir sembolü olarak görülmekte ve çocuğun kendisini bu toplumsal normlara uygun hissetmesini sağlamaktadır [44].

Sünnetin çocuk üzerindeki psikososyal etkileri, çevresel faktörlere, ailenin tutumuna ve sünnetin yapıldığı koşullara göre değişiklik gösterebilir. Ailelerin bu süreçte çocuklarına destek olmaları, çocukların sünnet sonrasında kendilerini daha güvende hissetmelerini sağlayabilir. Ayrıca, sünnet sonrası iyileşme döneminde çocuğun yaşadığı olası ağrı ve rahatsızlıkların uygun şekilde yönetilmesi, bu sürecin psikolojik etkilerini azaltmada önemli bir rol oynar [45].

Sünnetin yapıldığı yaş da çocuğun psikolojik etkilenmesini belirleyen önemli bir faktördür. Bebeklik döneminde yapılan sünnetler, çocuk bilinçli olmadığı için psikolojik travma riski daha düşüktür. Ancak daha ileri yaşlarda yapılan sünnetlerde çocuk, bu süreci daha bilinçli olarak deneyimlediği için psikolojik açıdan olumsuz etkilenme olasılığı artabilir. Çocuğun sünnet işlemine hazırlanması, sürecin olabildiğince şeffaf ve güven verici bir şekilde açıklanması bu etkileri azaltabilir [46].

Sünnet sırasında ve sonrasında çocuğun çevresinden aldığı destek, bu sürecin çocuğun psikososyal sağlığı üzerindeki etkisini belirleyebilir. Çocuğa bu sürecin normal ve birçok kişi tarafından yaşandığı anlatıldığında, çocuk kendisini daha az yalnız hissedecektir. Ayrıca sünnet sonrası yapılan kutlamalar, çocuğun bu deneyimi olumlu bir şekilde hatırlamasına yardımcı olabilir [47]. Bunun yanı sıra, sünnet işlemi sonrasında çocukların yaşadığı korku ve kaygıların, ebeveynlerin tutumu ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ailelerin bu süreçte sabırlı, anlayışlı ve destekleyici bir tutum sergilemeleri, çocuğun iyileşme sürecini daha kolay atlatmasına yardımcı olabilir.

Sünnet sonrası iyileşme sürecinde çocuğun yaşadığı fiziksel rahatsızlıklar, ağrı ve şişlik gibi durumlar psikolojik stres kaynağı olabilir. Bu nedenle, çocukların ağrı kontrolünün sağlanması ve rahatsızlıklarının giderilmesi önemlidir. Ayrıca çocuğa iyileşme sürecinde aktif olarak destek sağlanması, bu sürecin travmatik bir deneyim yerine, olumlu bir sosyal geçiş ritüeli olarak hatırlanmasına katkıda bulunabilir [48]. Bazı çocuklar sünnet

sonrası geçici olarak içine kapanabilir veya davranış değişiklikleri gösterebilir. Bu belirtilerin normal olduğu ve iyileşme süreci tamamlandıktan sonra geçeceği ailelere anlatılmalıdır. Bu süreçte, çocukların duygularını ifade etmelerine izin verilmesi ve onların duygusal ihtiyaçlarına uygun şekilde yanıt verilmesi, psikolojik olarak desteklenmeleri açısından önemlidir.

Sünnetin çocukların özsaygısı ve toplumsal kabulü üzerindeki etkileri de dikkate alınmalıdır. Sünnet, birçok toplumda erkekliğe geçişin bir sembolü olarak görülmektedir ve bu nedenle çocuklar, sünnet olduktan sonra kendilerini daha fazla yetişkin ve toplumun bir parçası olarak hissetme eğilimindedir [49]. Bu durum, çocuğun özgüvenini artırabilir ve toplumsal aidiyet duygusunu pekiştirebilir. Bununla birlikte, bu sürecin çocuğun yaşı ve hazır oluşuna uygun bir şekilde gerçekleştirilmesi önemlidir. Sünnet sonrası çocuğun yaşadığı duygusal tepkiler, normal bir süreç olarak değerlendirilmelidir ve çocuğa bu dönemde gösterilecek sabır ve sevgi, psikolojik iyileşme sürecinde belirleyici olacaktır.

Ayrıca sünnetin kültürel ve sosyal bağlamda toplumsal kabulü artırıcı bir etkisi olduğu, bu nedenle çocukların bu ritüel sayesinde toplumsal normlara daha kolay uyum sağladıkları bilinmektedir. Sünnet, birçok toplumda bir araya gelme, kutlama ve birlik olma vesilesi olarak görüldüğünden, çocukların bu süreçte sosyal destek görmeleri ve bu desteğin iyileşme sürecine olumlu katkıda bulunması muhtemeldir. Bu bağlamda sünnet, yalnızca fiziksel bir müdahale değil, aynı zamanda çocuğun topluma entegrasyonunun bir parçası olarak önemli bir sosyal ritüel olarak kabul edilmektedir [50].

### **Sünnet Yapılmalı Görüşünün Bilimsel Dayanakları**

Sünnetin yapılması gerektiği yönündeki görüşler, tıbbi, hijyenik ve bazı toplumlarda dini gerekliliklere dayanmaktadır. Tıbbi açıdan, sünnetin idrar yolu enfeksiyonları riskini azalttığı bilinmektedir. Özellikle bebeklik döneminde sıkça idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda sünnetin bu

riskleri azalttığına dair bilimsel kanıtlar mevcuttur [51]. Bu durum, sünnetin bebeklik ve çocukluk döneminde sağlık açısından önemli bir koruyucu tedbir olarak kabul edilmesine yol açmaktadır. Sünnetin ayrıca balanitis ve balanopostit gibi iltihaplanma durumlarını önleyici etkisi olduğu da gösterilmiştir. Bu iltihaplanmalar, prepsiyumun altında biriken bakteriler ve smegma nedeniyle oluşabilir ve sünnet, bu gibi durumların önüne geçmek için etkili bir yöntemdir.

Sünnetin HIV ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların bulaşma riskini azaltmada önemli bir koruyucu yöntem olduğu, birçok çalışma ile desteklenmiştir [52]. Dünya Sağlık Örgütü, özellikle HIV salgınının yüksek olduğu bölgelerde sünnetin yaygınlaştırılmasını önermektedir [53]. Ayrıca, sünnetin cinsel yolla bulaşan HPV enfeksiyonlarının ve penis kanserinin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tür enfeksiyonların uzun vadede önemli sağlık sorunlarına neden olabileceği göz önüne alındığında, sünnetin koruyucu bir tedbir olarak değerlendirilmesi mantıklıdır [54]. HPV enfeksiyonlarının kadınlara bulaşmasını önleme açısından da sünnetin koruyucu bir etkisi olduğu belirtilmiştir, bu nedenle sünnetin sadece erkek sağlığı değil, aynı zamanda toplum sağlığı açısından da önemli faydaları bulunmaktadır.

Ayrıca sünnetin, cinsel sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu ve bazı cinsel yolla bulaşan hastalıkların yayılma riskini azalttığı birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Sünnetli erkeklerin, sünnetsiz erkeklere göre daha düşük oranda cinsel yolla bulaşan hastalıklara yakalandıkları bildirilmiştir. Bu durum, sünnetin halk sağlığı açısından önemli bir müdahale olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır [55]. Fimozis gibi patolojik durumların tedavisinde de sünnetin etkili bir yöntem olduğu, bu tip sorunların ileride daha ciddi komplikasyonlara yol açmasının önlenmesi açısından faydalıdır. Fimozis, prepsiyumun penisin başını sıkıca sarması ve bu nedenle idrar yapmada zorluk oluşturması durumudur. Sünnet, bu durumu cerrahi olarak



çözümüne kavuşturarak, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde bu türden idrar yapma problemlerini ortadan kaldırır.

Sünnetin hijyenik faydaları, özellikle çocukluk döneminde idrar yolu enfeksiyonlarını önlemesi ve genital hijyenin daha kolay sağlanması açısından da önem taşımaktadır. Prepisyumun altında biriken bakteriler ve ölü deri hücreleri enfeksiyon riskini artırabilir; sünnet, bu bölgenin temizliğini kolaylaştırarak bu tür enfeksiyonların oluşma riskini en aza indirir. Bu durum, özellikle hijyen koşullarının zor sağlandığı bölgelerde sünnetin önemini artırmaktadır. Sünnetin aynı zamanda prepisyum altında biriken smegmanın neden olduğu kötü koku ve iltihap riskini ortadan kaldırdığı belirtilmiştir. Bu nedenle, sünnet sadece estetik ve kültürel bir tercih olarak değil, aynı zamanda hijyen ve sağlık için de önemli bir cerrahi müdahale olarak kabul edilebilir.

Sünnetin cinsel sağlık üzerindeki etkilerinden biri de, cinsel yolla bulaşan herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonlarının bulaşma riskini azaltmasıdır. HSV enfeksiyonları, genital bölgede ağrılı yaralara yol açabilir ve bu durum cinsel sağlık üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Sünnetli erkeklerde bu tür enfeksiyonların daha az görüldüğü ve bulaşma riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu türden koruyucu etkiler, sünnetin halk sağlığı açısından önemini vurgulayan önemli bulgular arasında yer almaktadır.

Sünnetin, cinsel partnerlerin sağlığı üzerindeki olumlu etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Sünnetli erkeklerin eşlerinde servikal kanser riskinin daha düşük olduğu, bu durumun HPV enfeksiyonlarının daha az yayılmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Sünnetin bu koruyucu etkisi, toplum genelinde cinsel sağlık üzerinde önemli katkılar sağlayabilir ve sünnetin cinsel yolla bulaşan hastalıkların yayılmasını önlemedeki rolünü güçlendirebilir. Ayrıca sünnetin, cinsel tatmin üzerinde de olumlu etkileri olabileceği, sünnetli erkeklerde cinsel ilişki sırasında ağrı veya rahatsızlık hissini daha az olduğu yönünde bulgular bulunmaktadır. Bu durum, sünnetin cinsel sağlığa katkılarının biri olarak değerlendirilebilir.

### **Sünnet Gereksizdir/Yapılmamalı Görüşünün Bilimsel Dayanakları**

Sünnetin gereksiz olduğu veya yapılmaması gerektiği yönündeki görüşler, özellikle vücut bütünlüğü ve çocuk hakları üzerine odaklanmaktadır. Sünnet, geri dönüşü olmayan bir cerrahi işlem olduğu için çocuğun kendi bedeni üzerinde söz sahibi olması gerektiğini savunanlar, bu işlemin rızaya dayalı olmamasını eleştirmektedir [56]. Bu görüşe göre, sünnet kararı çocuğun kendi iradesiyle verilmelidir ve bu nedenle çocuk yeterli olgunluğa erişene kadar sünnetin yapılmaması gerektiği savunulmaktadır [57]. Ayrıca sünnetin potansiyel komplikasyonları da bu görüşü destekleyen önemli bir faktördür. Kanama, enfeksiyon, meatal stenoz gibi komplikasyonlar, sünnetin riskleri arasında yer almakta ve bu riskler bazı aileler için endişe kaynağı olabilmektedir [58].

Bazı bilim insanları, sünnetin tıbbi açıdan zorunlu olmadığını ve bu işlemin sağlık açısından mutlaka yapılması gerektiğine dair kesin bir kanıt bulunmadığını belirtmektedir. Örneğin, idrar yolu enfeksiyonları gibi durumların sünnetsiz erkek çocuklarda da uygun antibiyotik tedavisi ile etkin bir şekilde tedavi edilebileceği savunulmaktadır [59]. Aynı şekilde, cinsel yolla bulaşan hastalıkların önlenmesinde sünnetin etkisi olsa da, kondom kullanımı gibi diğer koruyucu yöntemlerin de benzer derecede etkili olduğu vurgulanmaktadır [60]. Kondom gibi koruyucu yöntemlerin uygun şekilde kullanılması, cinsel yolla bulaşan hastalıkların önlenmesinde oldukça etkili olabilir ve bu nedenle sünnetin bu konuda zorunlu bir müdahale olmadığı belirtilmektedir.

Bazı araştırmacılar, sünnetin penisin duyarlılığında azalmaya neden olabileceğini ve bu durumun ilerleyen yaşlarda cinsel tatmin üzerinde olumsuz bir etki yaratabileceğini öne sürmektedir. Bu durum, sünnetin gerekliliği konusunda tartışmalara yol açmakta ve bu işlemin bireysel tercihlere bırakılması gerektiğini savunanların görüşlerini desteklemektedir [61]. Prepisyumun kesilmesiyle birlikte penisin baş kısmında keratinizasyon artışı olduğu ve bu durumun, cinsel ilişki sırasında duyarlılığın azalmasına yol

açabileceği belirtilmektedir. Bu, bazı kişiler için cinsel tatminin azalması anlamına gelebilir ve bu nedenle sünnetin her birey için uygun bir işlem olmayabileceği vurgulanmaktadır.

Sünnetin psikolojik açıdan olumsuz etkileri de bu görüşü destekleyen bir diğer faktördür. Bazı çocuklar sünnet sonrasında travmatik bir deneyim yaşamış gibi hissedebilir ve bu durum, ilerleyen yıllarda olumsuz psikolojik etkilere yol açabilir. Bu nedenle, sünnetin her çocuk için uygun bir işlem olmayabileceği ve bu kararın dikkatle değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir [62]. Özellikle sünnet sırasında ve sonrasında yaşanan ağrı ve korku, çocuklar üzerinde uzun süreli psikolojik etkiler bırakabilir. Bu etkilerin, ilerleyen yaşlarda cinsel kimlik ve beden algısı üzerinde olumsuz yansımaları olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, sünnetin yapılmasının çocuğun vücut bütünlüğüne müdahale olarak görülmesi, bu işlemin etik açıdan da sorgulanmasına neden olmaktadır.

Sünnetin vücut bütünlüğünü bozan bir işlem olduğu ve her bireyin kendi bedeni üzerinde karar verme hakkı bulunduğu görüşü, bu işlemin zorunlu olmaması gerektiğine dair önemli bir argümandır. Sünnetin bireysel bir tercih olması gerektiğini savunan bu görüş, çocukların büyüdüklerinde kendi bedenleri ile ilgili kararları kendilerinin vermesi gerektiğini vurgular. Bu bağlamda, sünnetin gerekliliği konusunda dikkatli bir değerlendirme yapılması ve her bireyin bu konuda kendi kararını vermesi gerektiği savunulmaktadır [63]. Ayrıca, sünnetin bazı komplikasyonlarının, sünnet yapılmadığında oluşabilecek olası risklerden daha önemli olduğu belirtilmektedir. Özellikle meatal stenoz gibi komplikasyonlar, sünnet sonrası idrar deliğinin daralmasına neden olabilir ve bu durum cerrahi müdahale gerektirebilir. Bu tür komplikasyonlar, sünnetin rutin bir işlem olarak yapılmaması gerektiğine dair önemli bir argüman olarak değerlendirilmektedir.

Sünnetin gereksiz olduğuna dair bir diğer argüman ise sünnetin aslında doğal bir durumu cerrahi olarak değiştirmesi ve vücut bütünlüğünü

bozmasıdır. Prepisyum, doğal olarak penisin başını koruyan bir yapıdır ve bu yapının cerrahi olarak çıkarılması, bazı durumlarda gereksiz olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle sünnetin, yalnızca zorunlu tıbbi durumlarda uygulanması ve rutin bir işlem olarak yapılmaması gerektiği savunulmaktadır. Ayrıca sünnetin, cinsel işlev ve cinsel tatmin üzerindeki etkilerinin bireyden bireye değişebileceği ve bu nedenle genel bir kural olarak uygulanmaması gerektiği belirtilmektedir.

## SONUÇ

Sünnet, dini ve kültürel yönlerinin yanı sıra tıbbi faydaları da olan bir uygulamadır. Bu işlem, uygun koşullarda ve deneyimli ellerde yapıldığında komplikasyon riski az olup, hijyen ve sağlık açısından pek çok fayda sağlayabilir. Ancak her çocuk ve ailenin özgün durumu dikkate alınarak, sünnetle ilgili kararların doktorla birlikte verilmesi önerilir [64]. Sünnetin tıbbi faydaları ve potansiyel riskleri hakkında ailelerin doğru bilgilendirilmesi, bu karar sürecinde önemlidir. Ayrıca, sünnetin psikososyal etkileri de göz önünde bulundurulmalı ve çocukların bu süreçte uygun şekilde desteklenmesi sağlanmalıdır [65].

Sünnetin tıbbi faydaları arasında idrar yolu enfeksiyonları riskini azaltma, cinsel yolla bulaşan hastalıkların yayılmasını önleme ve genital hijyeni kolaylaştırma gibi avantajlar yer alırken, bu işlemin vücut bütünlüğüne müdahale olarak değerlendirilmesi ve olası komplikasyon riskleri gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Her iki görüşün de bilimsel dayanakları dikkate alınarak, sünnetin zorunlu bir işlem olup olmadığına dair kararlar, her bireyin ve ailenin kendi koşulları doğrultusunda, sağlık uzmanlarının rehberliğinde verilmelidir. Bu nedenle, sünnet kararı verirken tıbbi, kültürel, dini ve bireysel faktörlerin tümü dikkatle değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Cohen, A. (2005). Sünnet ve Yahudilik. *Journal of Religious Studies*, 12(1), 34-45.
2. Al-Munajjid, M. S. (2010). İslamda Sünnet: Ritüeller ve Anlamlar. *Islamic Culture Review*, 8(4), 120-130.
3. Dube, M. (2014). Afrika Kültürlerinde Sünnetin Rolü. *African Cultural Studies*, 22(2), 210-225.
4. Warner, J. T. (2010). Ancient Egyptian Circumcision Practices. *Historical Medicine Journal*, 18(3), 189-197.
5. Smith, P. (2009). Greek and Roman Perspectives on Circumcision. *Journal of Ancient Studies*, 15(2), 87-99.
6. Collins, R. (1998). Medieval Christian Attitudes towards Circumcision. *Theology and History*, 11(4), 344-357.
7. Ertürk, Y. (2013). Osmanlı'da Sünnet Ritüelleri. *Tarih ve Kültür Araştırmaları*, 7(2), 122-136.
8. Johnson, M. (1995). Modern Medical Perspectives on Circumcision. *Medical History Review*, 9(3), 215-228.
9. Morris, B. J., & Krieger, J. N. (2017). The Benefits of Circumcision in Reducing UTIs. *Journal of Urology*, 198(4), 760-763.
10. Nelson, C. P., & Dunn, R. L. (2005). The Impact of Circumcision on Pediatric Urinary Tract Infections. *Pediatrics*, 115(3), 456-461.
11. Weiss, H. A., & Halperin, D. T. (2008). Male Circumcision for HIV Prevention. *The Lancet*, 372(9657), 1129-1139.
12. World Health Organization (WHO). (2007). *Male Circumcision: Global Health Policy*. World Health Organization.
13. Daling, J. R., & Madeleine, M. M. (1999). Penile Cancer and Circumcision: A Population-Based Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 8(1), 123-127.
14. Warner, J. T. (2002). Hygiene Benefits of Circumcision. *American Journal of Public Health*, 92(5), 845-850.

15. Wright, J. E. (1970). The Role of Smegma in Carcinoma of the Cervix. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 77(7), 697-701.
16. Castellsagué, X., & Bosch, F. X. (2002). Male Circumcision, Human Papillomavirus, and Cervical Cancer: International Epidemiological Studies. *The Lancet*, 359(9314), 1090-1091.
17. Szabo, R., & Short, R. V. (2000). How Does Male Circumcision Protect Against HIV Infection? *BMJ*, 320(7249), 1592-1594.
18. Williams, N., & Kapila, L. (1993). Complications of Circumcision. *British Journal of Surgery*, 80(10), 1231-1236.
19. Shankar, K. R., & Rickwood, A. M. K. (1999). The Incidence of Phimosis and the Benefits of Circumcision. *Pediatric Surgery International*, 15(8), 571-573.
20. Cold, C. J., & Taylor, J. R. (1999). The Prepuce. *BJU International*, 83(S1), 34-44.
21. Fleiss, P. M., & Hodges, F. M. (2002). Keratinization of the Glans Penis in Circumcised Males. *International Journal of Men's Health*, 1(1), 105-109.
22. Schmidt, H. M. (2004). Circumcision and Urinary Flow. *Journal of Pediatric Urology*, 5(3), 202-206.
23. Baskin, L. S. (2004). Circumcision: Techniques and Complications. *Urologic Clinics of North America*, 31(3), 463-472.
24. Gee, W. F., & Ansell, J. S. (1976). Neonatal Circumcision: A Ten-Year Overview. *Pediatrics*, 58(6), 824-827.
25. Wiswell, T. E. (1997). Plastibell Device Circumcision: Review and Evaluation. *Journal of Pediatric Surgery*, 32(2), 243-245.
26. Holman, J. R., & Lewis, E. L. (1995). Laser Circumcision in Infants. *Family Medicine*, 27(6), 373-375.
27. Ozdemir, E. (1997). Significance of Hygiene in Circumcision Procedures. *Journal of Pediatric Health*, 19(4), 314-319.

28. Herzog, L. W., & Alvarez, S. R. (1986). The Frequency of Meatal Stenosis Following Circumcision. *Journal of Urology*, 136(2), 286-287.
29. Rickwood, A. M. (1999). Meatal Stenosis in Circumcised Boys. *Pediatric Urology*, 8(3), 241-245.
30. Kaplan, G. W. (1977). Complications of Circumcision. *Urologic Clinics of North America*, 4(3), 543-549.
31. Darby, R., & Cox, L. (2009). The Disappearance of Ritual Circumcision Complications in Modern Practice. *Medical Anthropology Quarterly*, 23(3), 349-367.
32. Frisch, M., & Earp, B. D. (2018). Circumcision and Psychological Effects. *Journal of Health Psychology*, 23(4), 517-530.
33. Caldwell, J. C., & Caldwell, P. (1990). Cultural Influences on Child Psychology and Circumcision. *Social Science & Medicine*, 31(8), 853-856.
34. Althaus, F. A. (1997). The Impact of Family Involvement in Pediatric Circumcision. *Family Medicine Journal*, 29(5), 392-397.
35. Shoemaker, P. (1985). Behavioral Reactions to Circumcision. *Child Development*, 56(4), 1007-1012.
36. Ahlberg, B. M. (1994). Cultural Perspectives on Circumcision. *African Journal of Reproductive Health*, 8(3), 85-97.
37. American Academy of Pediatrics. (2012). Circumcision Policy Statement. *Pediatrics*, 130(3), 585-586.
38. Fleiss, P. M. (1997). What Your Doctor May Not Tell You About Circumcision. *Parenting Today*, 12(3), 35-41.
39. Boyle, G. J., & Hill, G. (2011). Sub-Saharan African Randomised Clinical Trials into Male Circumcision and HIV Transmission: Methodological, Ethical and Legal Concerns. *Journal of Law and Medicine*, 19(2), 316-334.

40. Darby, R. (2005). A Surgical Temptation: The Demonization of the Foreskin and the Rise of Circumcision in Britain. *University of Chicago Press*.
41. Wall, L. L. (2011). The Medical Ethics of Circumcision. *Journal of Medical Ethics*, 37(3), 175-177.
42. Van Howe, R. S. (1999). Circumcision and HIV Infection: Review of the Literature and Meta-Analysis. *International Journal of STD & AIDS*, 10(1), 8-16.
43. Svoboda, J. S., & Van Howe, R. S. (2013). Out of Step: Fatal Flaws in the Latest AAP Policy Report on Neonatal Circumcision. *Journal of Medical Ethics*, 39(7), 434-441.
44. Gollaher, D. (2000). Circumcision: A History of the World's Most Controversial Surgery. *Basic Books*.
45. Benatar, M., & Benatar, D. (2003). Between Prophylaxis and Child Abuse: The Ethics of Neonatal Male Circumcision. *American Journal of Bioethics*, 3(2), 35-48.
46. Taylor, J. R., Lockwood, A. P., & Taylor, A. J. (1996). The Prepuce: Specialized Mucosa of the Penis and Its Loss to Circumcision. *British Journal of Urology*, 77(2), 291-295.
47. Milos, M. F., & Macris, D. (1992). Circumcision: A Medical or a Human Rights Issue? *Journal of Nurse-Midwifery*, 37(2), 87-96.
48. Goldman, R. (1997). Circumcision: The Hidden Trauma. *Vanguard Publications*.
49. Denniston, G. C., & Milos, M. F. (Eds.). (1999). Male and Female Circumcision: Medical, Legal, and Ethical Considerations in Pediatric Practice. *Kluwer Academic/Plenum Publishers*.
50. Thompson, R. (2010). The Foreskin: Why Is It Such a Controversial Issue? *Journal of Sexual Medicine*, 7(11), 3465-3473.
51. Lerman, S. E., & Liao, J. C. (2001). Neonatal Circumcision. *Pediatric Clinics of North America*, 48(6), 1539-1557.



52. Frisch, M., Lindholm, M., & Grønbaek, M. (2011). Male Circumcision and Sexual Function in Men and Women: A Survey-Based, Cross-Sectional Study in Denmark. *International Journal of Epidemiology*, 40(5), 1367-1381.
53. Bossio, J. A., Pukall, C. F., & Steele, S. S. (2014). Examining Penile Sensitivity in Neonatally Circumcised and Intact Men Using Quantitative Sensory Testing. *Journal of Urology*, 191(6), 1708-1713.
54. Boyle, G. J., Goldman, R., Svoboda, J. S., & Fernandez, E. (2002). Male Circumcision: Pain, Trauma and Psychosexual Sequelae. *Journal of Health Psychology*, 7(3), 329-343.
55. Bollinger, D. (2010). Lost Boys: An Estimate of U.S. Circumcision-Related Infant Deaths. *Thymos: Journal of Boyhood Studies*, 4(1), 78-90.
56. Canning, D. A., & Snyder, H. M. (2004). Neonatal Circumcision: A Controversial Preventive Health Measure. *Current Opinion in Urology*, 14(4), 229-233.
57. Fleiss, P. M., Hodges, F. M., & Van Howe, R. S. (1998). Immunological Functions of the Human Prepuce. *Sexually Transmitted Infections*, 74(5), 364-367.
58. Ritter, T. J., & Denniston, G. C. (2001). Say No to Circumcision: 40 Compelling Reasons Why You Should Respect His Birthright and Keep Your Son Whole. *Third Edition, Aptos, CA: Hourglass Book Publishing*.
59. Boyle, G. J., & Hill, G. (2011). Circumcision's Ethical and Medical Quandary. *Journal of Medical Ethics*, 37(3), 173-174.
60. Frisch, M., Aigrain, Y., Barauskas, V., Bjarnason, R., Boddy, S. A., Czauderna, P., de Gier, R. P., de Jong, T. P., Hjälmås, K., & Jorgensen, T. M. (2013). Cultural Bias in the AAP's 2012 Technical Report and Policy Statement on Male Circumcision. *Pediatrics*, 131(4), 796-800.
61. Earp, B. D. (2015). Male or Female Genital Cutting: Why 'Health Benefits' Are Morally Irrelevant. *Journal of Medical Ethics*, 41(8), 687-693.

62. Van Howe, R. S. (2013). Infant Circumcision: The Last Stand for the Dead Dogma of Parental (Surgical) Rights. *Journal of Medical Ethics*, 39(7), 475-481.
63. Hutson, J. M. (2004). Circumcision: A Surgeon's Perspective. *Journal of Medical Ethics*, 30(3), 238-240.
64. Milos, M. F., & Macris, D. (1992). Circumcision: What Every Parent Should Know. *Journal of Pediatric Nursing*, 7(6), 385-387.
65. Hill, G. (2007). The Case Against Circumcision. *Journal of Men's Health & Gender*, 4(3), 318-323.



## BÖLÜM XI

### HAFIZA VE ÖĞRENME SÜREÇLERİNDE ASTROSİTLERİN ROLÜ

Fzt. Sezai ORUK<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568875>

---

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Dursun Odabaş Tıp Merkezi, FTR Servisi, Van, Türkiye. sezai.65@outlook.com, Orcid ID: 0000-0003-0164-3932



## GİRİŞ

Hafıza, insan yaşamı için vazgeçilmez bir olgudur (Pfaff ve ark., 2022). Tıp ve teknoloji alanındaki son gelişmeler, hafızanın tanımının genişletilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Zlotnik ve Vansintjan, 2019). Nörobiyologlar, hafızanın büyük ölçüde nörokimyasal bir süreç olduğunu ortaya koyarken bilgi teknolojisindeki gelişmeler birçok bilim insanını bilişselliğin genişleyebileceği ve belleğin beynin dışında da depolanabileceği fikrini tartışmaya yöneltmiştir (Zlotnik ve Vansintjan, 2019). Popüler kültürde, hafızanın bir çeşit fiziksel obje olduğu sıklıkla düşünülmüştür dolayısıyla da bu anlamda hafızanın maksimum kapasitesinin olup olmadığı konusunda bilim adamları tarafından çalışmalar yapılmıştır (Zlotnik ve Vansintjan, 2019). Geçtiğimiz yüzyılda hafıza ve bilgi teknolojisi alanında yapılan çalışmalar incelendiğinde, hafızanın beyinde konumlanan sabit bir nesne olmadığı görüşü hakimken, son çalışmalarda elde edilen bulgular, hafızanın sabit bir disk olup kimyasal değişiklikler vasıtasıyla oluştuğunu öne sürmektedir (Zlotnik ve Vansintjan, 2019). Günümüzde ise güncel yaklaşım, artık ne kadar hafızaya sahip olduğumuz ile ilgili sorulara yanıt aramaz bunun yerine hafızanın çoğunun bilişsellik ile nasıl entegre edileceği konusuyla ilgilenir (Zlotnik ve Vansintjan, 2019). Psikolojide en güncel tanımıyla hafıza; bilginin kodlanması, korunması ve geri çağrılmasını sağlayan bir beceri olarak tanımlanır (Squire, 2009). Hipokampus ve ilişkili yapılar hafızanın oluşturulması, reorganizasyonu ve güçlendirilmesi için elzem yapılardır (Squire, 2009). Hafıza; duyuşsal, kısa süreli ve uzun süreli hafıza olmak üzere üç önemli kategoride değerlendirilmiş durumdadır (Squire, 2009). Duyuşsal hafıza, olayların duyuşsal ayrıntılarına ilişkin kısa süreli hafızayı ifade eder (Cowan, 2008). Bu durum bir nesnenin nasıl görüldüğü, nasıl koktuğu ya da tadının nasıl olduğu ile ilgili bilgiler içerebilir (Cowan, 2008). Kısa süreli hafıza, bilgilerin saniyeler boyunca bilinçli farkındalıkta tutulmasıdır (Brickman ve Stern, 2009). Uzun süreli hafıza, kısa süreli hafıza ile entegre bir şekilde çalışarak bilginin uzun süreler boyunca hafızada tutulmasını sağlar

(Wu ve Gao, 2022; Zlotnik ve Vansintjan, 2019). Bilginin hafıza formunda uzun süreli depolanması gelişmiş sinir sistemine sahip canlılar için en önemli prensiplerden biridir (Ota ve ark., 2013). Bilgi öğrenme yoluyla hafızaya kaydedilir (Russell, 2006).

### **Nöroglial hücreler**

Memeli beyinde nöronlar, nöroglial hücreler ve çok sayıda sinaps ( $1 \times 10^{14}$ ' ten daha fazla) kompleks görevleri yerine getirmek için iş birliği içinde çalışır (Liu ve ark., 2023). Beyindeki nöral bağlantıların düzgün fonksiyon görmesi için nöronlar arasında elektriksel sinyallerin etkili ve verimli bir şekilde iletilmesi gerekir (Liu ve ark., 2023). Nöroglial hücreler nöronlara birçok yönden destek olarak sinirsel iletimin en etkili şekilde sağlanmasına katkıda bulunur (Pfaff ve ark., 2022). Omurgalılarda başlıca 3 tip glial hücre merkezi sinir sisteminden köken alarak farklılaşabilir. Bunlar oligodentrositler, mikroglialar ve astrositler olarak adlandırılır (Pfaff ve ark., 2022). Oligodentrositler merkezi sinir sistemindeki makroglialar sınıfına ait glial hücrelerdir. Merkezi sinir sisteminde miyelin kılıfı üretiminden sorumludur (Pfaff ve ark., 2022). Mikroglialar, merkezi sinir sisteminin çöpçüleridir, makrofaj ile nöronal ve metabolik kalıntıları temizler aynı zamanda sinaptik sinyalizasyon süreçlerine dahil olur (Liu ve ark., 2023). Mikrogliaların yaptığı makrofaj benzersiz homeostatik fenotipleri nedeniyle ve merkezi sinir sistemi mikro çevresi tarafından sıkı bir şekilde denetlenmeleri nedeniyle diğer doku makrofajlarından farklıdır (Mıcha, 2017).

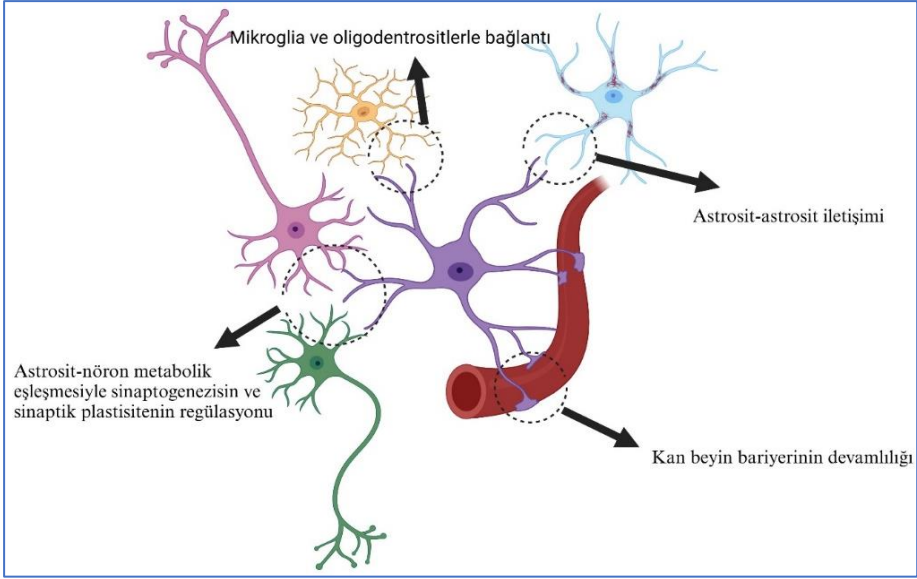
### **1. Astrositler ve Beyindeki Roller**

Astrositler, nöronal aktiviteyi etkileyebilen ve sinaptik plastisiteyi modüle eden birçok nöroaktif moleküllü salgılar ve regüle eder (Theodosios ve ark., 2008). Bu moleküller başlıca glutamat, ATP, sitokinleri ve D-Serin, adenosin, laktat gibi diğer anahtar sinyalizasyon moleküllerini içerir

(Theodosis ve ark., 2008). Glutamat, sinaptik aktivitenin regülasyonunda önemli bir rol oynar. Glutamat, etkilerini metabotropik glutamat reseptörü (mGLUR), n-metil d-aspartat (NMDA), a-amino 3-hidroksi 5-metil 4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) reseptörlerine bağlanarak geniş yelpazede etki gösterir (Glaum ve ark., 1990). Görsel, işitsel ve kinestetik gibi öğrenme stilleri vardır (Russell, 2006). Bu öğrenme stillerinin her birini nörokimyasal olarak destekleyen ve öğrenme süreçlerini güçlendiren yapılar bulunmaktadır (Russell, 2006). Merkezi sinir sisteminde öğrenme ve hafıza süreçleriyle ilgili sinaptik formasyonlar oluşturulur ve nöral plastisiteyi geliştirir (Ota ve ark., 2013). Bu sinaptik formasyonlar nöronları metabolik, yapısal, homeostatik ve nöroprotektif yönden destekleyen astrositler tarafından oluşturulur (Ota ve ark., 2013). Merkezi sinir sistemi (MSS) için oldukça önem arz eden astrositlerin yapısı ve bazı görevleri aşağıda listelenmiştir. (Şekil 1)

- Astrositlerin nöronları destekleyen ayakları, iyon kanalları ve birbirleriyle iletişim kurabilecekleri gap-junctionları vardır.
- Astrositler sinaptik kleften nörotransmitter alımı ve geri salınımını yapar
- Nöronun hayatta kalmasını sağlar
- Sinaptik formasyonu oluşturur
- MSS hasarının rejenerasyonunu sağlar
- Sinyal iletiminin kalsiyum sinyalleri ve potasyum iyon tamponlanması aracılığıyla yayılmasını sağlar
- Beynin sıvı seviyesi ve pH'ın korunmasını sağlar
- MSS' deki serbest radikallerin uzaklaştırılmasını sağlar
- Kan beyin bariyerini düzenler
- Bölgesel nöronal ihtiyaçlara dayalı beyin kan akışını koordine eder
- Nöronal gelişimi desteklemek ve aksonlara rehberlik etmesi açısından trofik faktörlerin sekresyonunu sağlar (Verkhatsky ve ark., 2023).





**Şekil 1.** Bazı görevleri belirtilmiş bir astrostitin yapısı diğer nörovasküler yapılarla olan ilişkisi (Escalada ve ark., 2024).

## 2. Astrositlerin Hafıza ve Öğrenme Süreçleri Üzerine Etkileri

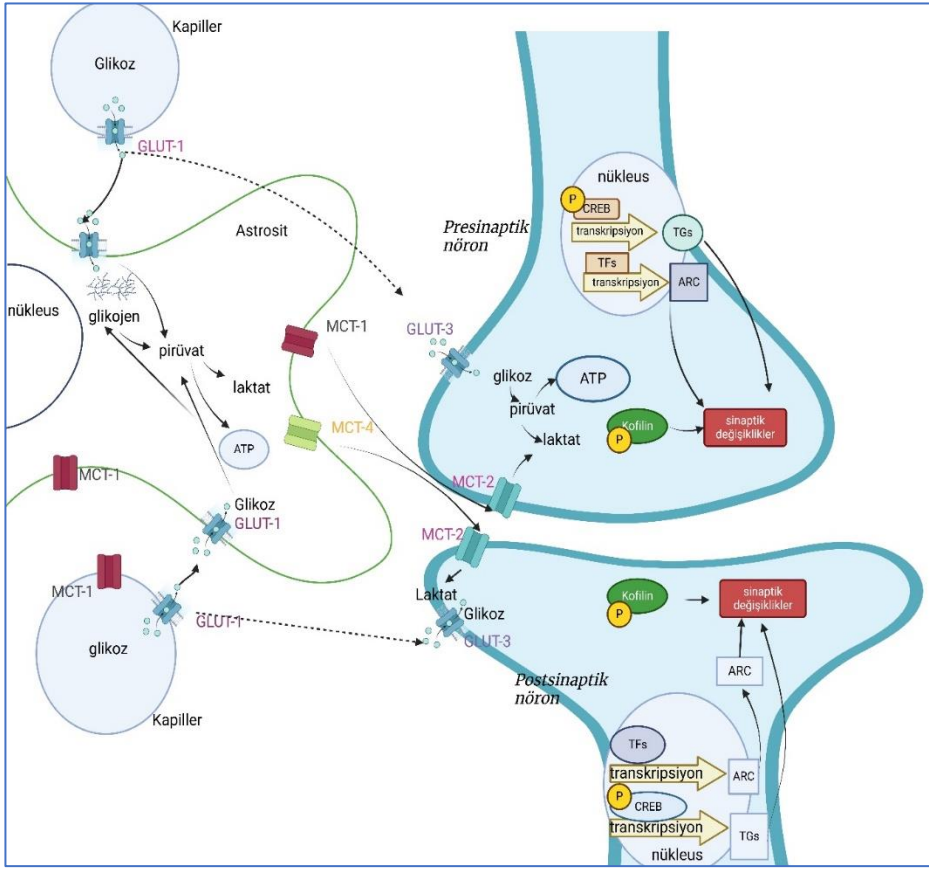
Astrostitler vasıtasıyla sağlanan nöral modülasyon alanında yapılan klasik çalışmalar, başlıca kültür ortamındaki astrostitler ve dilimlenmiş preparatlar da kullanılarak yürütülmektedir (Adamsky ve Goshen, 2018). Ancak astrostitlerin kognitif sistem ve davranışlar üzerine direkt etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir (Adamsky ve Goshen, 2018). Yine de astrostitlerin sinapslarla olan yakın uzamsal ilişkisi, sağladıkları homeostatik ve metabolik destek, bilim adamlarını astrostitler üzerinde bu konuda çalışmaya motive etmiş durumdadır (Adamsky ve Goshen, 2018). Astrostitler nöronal aktiviteyi gliotransmisyon adı verilen bir süreç aracılığıyla kimyasal ileticileri serbest bırakarak düzenler (Halassa ve ark., 2009). Gliotransmisyon, nöroglial hücrelerden nöronlara direkt olarak bilgi aktarımı olarak tanımlanmıştır (Savtchouk ve Volterra, 2018). Gliotransmisyon, beyinde yaygın işlev gören astrostitlerin ve nöral döngülerin aktivitelerini ayarlar (Cuellar-Santoyo et al., 2023). Astrostitler hem sinir hücreleriyle hem de diğer nöroglial hücrelerle yakın ilişki içindedir (Escalada ve ark., 2024).

Oligodentrositler ve mikroglial hücrelerle bağlantıları sayesinde, nörogenezis koordinasyonu ve ekstra sinapsların oluşumunu önleme anlamında tam bir iş birliği içindedir (Escalada ve ark., 2024). Hafıza, sürelerine göre saniyelerden dakikalara kadar oluşan kısa süreli hafıza, saatlerden yıllara kadar oluşan ve potansiyel olarak ömür boyu sürecek olan uzun süreli hafıza olarak sınıflandırılır (Alberini ve ark., 2018). Uzun süreli hafızaların oluşumu hayatta kalmak için önemlidir. Zira bir organizmanın önceki deneyimlerden faydalanmasını ve değişen çevresine adaptif bir şekilde yanıt vermesini sağlar (Alberini ve ark., 2018). Kısa süreli hafızalar, altta yatan biyolojik mekanizmaları ve devreleri açısından uzun süreli hafızalardan farklıdır. Uzun süreli hafızalar genellikle yeni bir gen ekspresyonu gerektirse de kısa süreli hafızalar transkripsiyon sonrası protein modifikasyonlarına dayanır (Alberini ve ark., 2018). Astrositlerde glikozdan üretilen glutamatin hafıza güçlendirilmesinde önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır (Gibbs ve ark., 2008). Öğrenme ve hafızanın altında yatan moleküler mekanizmaları ifade eden bugüne kadar mevcut olan literatürdeki bilgilerin çoğu yalnızca presinaptik ve postsinaptik nöronları ve ilgili mekanizmaların öneminden bahseder (Alberini ve ark., 2018; Suzuki ve ark., 2011). Bir örnek şudur ki: öğrenmeyle tetiklenen nörotransmitterlerin (örn. glutamat) ve nöronal büyüme faktörlerinin (örn. BDNF) salınımı, farklı reseptör ailelerini aktive ederek, ikinci habercileri (örn. Ca<sup>2+</sup>, cAMP) ve protein kinazları (örn. CamKII, PKA) içeren çeşitli hücre içi sinyal yollarının devreye girmesini sağlar. Bu sinyal yolları şunları düzenler: (1) transkripsiyon sonrası modifikasyonlar [örn. postsinaptik glutamaterjik reseptörlerin fosforilasyonu (P)]; (2) Hafıza ve öğrenmeyi destekleyen protein genler (örn. C/EBP, c-Fos, Zif268) dahil olmak üzere hedef genlerin ekspresyonuna yol açan CREB tarafından düzenlenen bir gen bölümünün aktivasyonu, bu da uzun süreli işlevsel (örn. yeni reseptörlerin membran translokasyonu) ve yapısal nöronal değişiklikler (örn. dendritik diken morfolojik değişiklikleri) için kritik olan geç yanıt oluşturan genlerin ekspresyonunu düzenler. Bu gen ekspresyonu epigenetik

mekanizmalar [örn. histon asetilasyonu ve/veya metilasyon (M), DNA metilasyonu] ve mTOR yolu ve mikroRNA'lar dahil olmak üzere, çeşitli transkripsiyon sonrası ve translasyonel mekanizmalar tarafından düzenlenir (Suzuki ve ark., 2011; Alberini ve ark., 2018).

Glikoz, astrositler tarafından çevredeki kılcal damarlardan glikoz taşıyıcıları (GLUT1) aracılığıyla alınır. Glikoz daha sonra astrositlerde glikojen olarak depolanabilir veya pirüvata dönüşmek için glikolize uğrayabilir. Astrositlerde pirüvat mitokondriye taşınabilir veya laktata dönüştürülebilir, bu da monokarboksilat taşıyıcısı 1 veya 4 (MCT1/4) tarafından astrositten dışarı atılabilir ve MCT2 aracılığıyla nöronlara taşınabilir. Nöronlarda astrosit kaynaklı laktat tekrar pirüvata dönüştürülür ve ATP üretmek için mitokondriye taşınır. Glikoz ayrıca kılcal damarlardan nöronlara glikoz taşıyıcısı (GLUT3) aracılığıyla taşınabilir (Suzuki ve ark., 2011). Glikojenolizden elde edilen astrosit kaynaklı laktatın, sıçanlarda uzun süreli hafıza oluşumu ve uzun süreli hafıza oluşumu için gerekli olan moleküler değişikliklerin düzenlenmesi için kritiktir (Alberini et al., 2018). Bu değişiklikler arasında transkripsiyon faktörü CREB'nin fosforilasyonu, hedef genlerin (TG'ler) ekspresyonu, Arc gibi genlerin ekspresyonu ve aktin bağlayıcı protein kofilinin fosforilasyonu yer alır. GLUT3 aracılığıyla nöronlara glikoz taşınmasının, hafıza oluşumu için önemli olup olmadığı henüz belirlenmemiştir (Alberini ve ark., 2018) (Şekil 2).

Glikojenoliz ve astrositik laktat taşıyıcıları da fosfo-CREB, Arc ve fosfo-kofilin indüksiyonu dahil hafıza oluşumu için gerekli olan moleküler değişikliklerin indüksiyonu için kritik düzeyde önem arz etmektedir (Allen ve Lyons, 2018). Bu konuda in-vitro yapılan bir çalışmada MCT-1(Monokarboksilat taşıyıcısı), MCT-2, MCT-4 aracılığıyla laktat taşınmasının uzun süreli hafıza oluşumunda temel bir rol oynadığı bulunmuştur (Suzuki ve ark., 2011). Ayrıca öğrenme sürecinin MCT-1 ekspresyonunda önemli derecede bir artışa yol açtığı bulunmuştur (Suzuki ve ark., 2011).



**Şekil 2.** Uzun süreli hafıza oluşumunda astrosit-nöron laktat çiftinin fonksiyonu (Alberini ve ark., 2018).

Bu bilgiler ışığında uzun süreli hafıza oluşumu için astrosit-nöron laktat taşınmasının gerekli olduğu düşünülmektedir (Suzuki ve ark., 2011). Astrosit kaynaklı laktatın uzun süreli hafıza oluşumunu sağlaması, bu alandaki görüşü, öğrenme ve hafızada nörosentrik modelden ziyade, çok hücreli iş birliği modeline kaydırmıştır (Alberini ve ark., 2018). Pellerin ve Magistretti uzun süreli hafıza oluşumunda astrosit-nöron laktat döngüsü olarak bilinen bir model önermiştir (Alberini ve ark., 2018; Pellerin ve Magistretti, 1994). Bu modelde astrosit glikolizisi ve nöronal oksidasyon, laktatın taşınması aracılığıyla uzun süreli hafıza oluşumunda koordineli bir rol oynadıkları

vurgulanmıştır (Pellerin ve Magistretti, 1994). Laktatın metabolit ve enerji substratı görevlerinin yanı sıra, nikotinamide adenine dinucleotide (NAD)+hidrojen (H)/NAD oranındaki değişiklikler yoluyla sinyalizasyon oluşturduğu gösterilmiştir. (Brooks, 2009). Bu mekanizmanın uzun süreli hafıza ve plastisite oluşumunda önemli bir rol oynadığı bulunmuştur (Knapp ve Klann, 2002).

### **3.Astrositler ve Sinaptik İletim**

Astrositler insan MSS'indeki makrogliaların geniş kategorilerinden birini oluşturur (Liu ve ark., 2023). Astrositler ile ilgili yapılan ilk çalışmaların sonuçlarına göre astrositlerin nöronları eksitotoksisteden koruduğu düşünülüyordu, ancak yapılan son çalışmalarda direkt ya da indirekt olarak sinaptik aktiviteyi metabolik ve homeostatik açıdan desteklediği bulunmuştur (Newman, 2003; Haydon ve Carmignoto, 2006; Cuellar-Santoyo ve ark., 2023). Astrositler, beslenme desteğinden kan damarları, nöronal metabolizma fasilasyonu, serebral kan akımı ayarlanması ve travmatik yaralanmaların onarılmasına kadar geniş bir yelpazede görevler üstlenmektedir (Liu ve ark., 2023). Sinaptik fonksiyonu iyice anlamak için sinapsın presinaptik ve postsinaptik olmak üzere çift yapıli değil de astrositlerin de sinaptik iletimdeki hayati görevlerini unutmadan üçlü bir yapıdan oluştuğunu bilmek gerekir (Newman, 2003; Perea ve Araque, 2005). Tripartit sinaps olarak da bilinen bu yapı ile nöronal plastisiteden sinaptik transmisyonuna kadar çok sayıda metabolik temelli görev yerine getirilmektedir (Newman, 2003; Haydon ve Carmignoto, 2006). Sinaptik regülasyonda astrositler, glutamat sentezleyip gerekli yerlerde onu kullanarak NMDA reseptörlerini aktive edebilir (Newman, 2003). Gliotransmitterler aracılığıyla yapılan klasik sinaptik regülasyona ek olarak astrositler, ekstraselüler matriks salınımı, fagositoz ve nöronal sinapsların mikroçevresel homeostazisini düzenler (Allen ve Lyons, 2018). Nöronal uyarım süreci içerisinde astrositler, intraselüler kalsiyum miktarının değişikliklerine hassas olarak cevap oluşturur

(Liu ve ark., 2023).  $Ca^{+2}$ 'nin somada artışı ve hassas voltaj düzeylerine cevaben astrositler, transmisyonun sorumlu sinapsları regüle etmek için Adenozin trifosfat (ATP), Glutamat, Gama amino bütirik asit (GABA), D-serin salınımını uyarır (Liu ve ark., 2023). Hücre içi  $Ca^{+2}$  düzeyindeki değişikliklerle nörotransmitterlerin salınımını uyararak bu süreçte, sinaptik regülasyonu ve sinaptik transmisyonu sağlayan astrositler çift yönlü çalışarak nörotransmitterler için de bir depo görevi görür ve ihtiyaç halinde tekrar metabolize ederek onları kullanabilir (Perea & Araque, 2005).

## SONUÇ

DeneySEL çalışmaların artmasıyla, astrositlerin sinapslarla ve nöral yapılarla olan ilişkisinin ayrıntılı bilgisi de artmaktadır (Haydon ve Carmignoto, 2006; Cuellar-Santoyo ve ark., 2023). Güncel çalışmalardan elde edilen bazı bulgular, astrositler tarafından salınan glutamat, ATP, D-serin ve GABA gibi bazı gliotransmitterlerin; projekte olan nöronlar, ara nöronlar ve astrositlerin aktivitelerini artırmayı ya da inhibe etmeyi mümkün kıldığını göstermektedir (Haydon ve Carmignoto, 2006; Theodosis ve ark., 2008). Astrositlerin modüle ettiği işlevlerden bazıları öğrenme ve hafızanın kısa süreli, uzun süreli ve duyuşsal olarak depolanmasıdır (Bohmbach ve ark., 2023). Öğrenme ve hafıza beynin temel ancak oldukça karmaşık işlevleridir. Bu işlevler; duyuşsal bilgilerin işlenmesi, hafıza oluşumu, kısa ve uzun vadeli hafızanın sürdürülmesi, hafızanın geri çağırılması ve hafızanın yok edilmesi gibi birden fazla mekanizmadan beslenir (Bohmbach ve ark., 2023). Son deneyler, nöronların yanı sıra astrositlerin de bu yüksek beyin işlevlerine önemli ölçüde katkıda bulunduğuna dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Ancak, lokal nöron- nöroglia topluluklarındaki astrositlerin ve nöronların karmaşık etkileşimi henüz tam olarak anlaşılabilir değildir. Nöral hücrelerin ve astrositlerin hücreSEL işlevlerini yöneten ve birbirine bağlayan önemli temel hücreSEL ilkeler belirlenmiş olsa da bu konunun bilinmeyen yönlerine ışık tutabilecek ek mekanizmalar ortaya çıkmaya devam etmektedir (Bohmbach ve ark.,

2023). Astrositlerin merkezi sinir sistemindeki nöronlar için başlıca homeostatik ve destekleyici görevleri olduğu uzun süredir bilinmektedir (Adamsky ve Goshen, 2018). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda astrositlerin, öğrenme süreçleri, hafıza oluşumu ve sürdürülmesinde temel olduğu düşünülen komponentlerden sinaptik formasyonun, sinaptik transmisyonun ve sinaptik plastisitenin regülasyonu ile ilgili görevler üstlendiği vurgulanmaktadır (Suzuki ve ark., 2011; Ota ve ark., 2013b; Adamsky ve Goshen, 2018; Kol ve ark., 2020; Kol ve Goshen, 2021; Bohmbach ve ark., 2023). Astrositlerin sinaptik formasyon ve eliminasyonun regülasyonunda rol alması, öğrenme ve hafıza modülasyonunda altta yatan potansiyel mekanizmaya destek olduğu düşünülmektedir (Adamsky ve Goshen, 2018; Bohmbach ve ark., 2023).

## KAYNAKLAR

- Adamsky, A., & Goshen, I. (2018). Astrocytes in Memory Function: Pioneering Findings and Future Directions. *Neuroscience*, 370, 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.05.033>
- Alberini, C. M., Cruz, E., Descalzi, G., Bessières, B., & Gao, V. (2018). Astrocyte glycogen and lactate: New insights into learning and memory mechanisms. *Glia*, 66(6), 1244–1262. <https://doi.org/10.1002/glia.23250>
- Allen, N. J., & Lyons, D. A. (2018). Glia as architects of central nervous system formation and function. *Science*, 362(6411), 181–185. <https://doi.org/10.1126/science.aat0473>
- Brickman, A. M., & Stern, Y. (2009). Aging and memory in humans memory systems. *Encyclopedia of Neuroscience*, 1, 175–180.
- Cowan, N. (2008). 2.03 *Sensory Memory*. 1960, 23–32.
- Cuellar-Santoyo, A. O., Ruiz-Rodríguez, V. M., Mares-Barbosa, T. B., Patrón-Soberano, A., Howe, A. G., Portales-Pérez, D. P., Miquelajáuregui Graf, A., & Estrada-Sánchez, A. M. (2023). Revealing the contribution of astrocytes to glutamatergic neuronal transmission. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16(January), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.1037641>
- Escalada, P., Ezkurdia, A., Ramírez, M. J., & Solas, M. (2024). Essential Role of Astrocytes in Learning and Memory. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms25031899>
- Gibbs, M. E., Hutchinson, D., & Hertz, L. (2008). Astrocytic involvement in learning and memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(5), 927–944. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.02.001>
- Glaum, S. R., Holzwarth, J. A., & Miller, R. J. (1990). Glutamate receptors activate Ca<sup>2+</sup> mobilization and Ca<sup>2+</sup> influx into astrocytes.



- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(9), 3454–3458. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.9.3454>
- Halassa, M. M., Florian, C., Fellin, T., Munoz, J. R., Lee, S. Y., Abel, T., Haydon, P. G., & Frank, M. G. (2009). Astrocytic Modulation of Sleep Homeostasis and Cognitive Consequences of Sleep Loss. *Neuron*, 61(2), 213–219. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.024>
- Haydon, P. G., & Carmignoto, G. (2006). Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiological Reviews*, 86(3), 1009–1031. <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2005>
- Liu, Y., Shen, X., Zhang, Y., Zheng, X., Cepeda, C., Wang, Y., Duan, S., & Tong, X. (2023). Interactions of glial cells with neuronal synapses, from astrocytes to microglia and oligodendrocyte lineage cells. *Glia*, 71(6), 1383–1401. <https://doi.org/10.1002/glia.24343>
- MICHA, R. (2017). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(1), 100–106. <https://doi.org/10.1177/0022146515594631>.Marriage
- Newman, E. A. (2003). New roles for astrocytes: Regulation of synaptic transmission. *Trends in Neurosciences*, 26(10), 536–542. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00237-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00237-6)
- Ota, Y., Zanetti, A. T., & Hallock, R. M. (2013). The role of astrocytes in the regulation of synaptic plasticity and memory formation. *Neural Plasticity*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/185463>
- Pellerin, L., & Magistretti, P. J. (1994). Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: A mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(22), 10625–10629. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.22.10625>
- Perea, G., & Araque, A. (2005). Properties of synaptically evoked astrocyte calcium signal reveal synaptic information processing by astrocytes.

- Journal of Neuroscience*, 25(9), 2192–2203.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3965-04.2005>
- Pfaff, D. W., Volkow, N. D., & Rubenstein, J. L. (2022). Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical: Third Edition. In *Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical: Third Edition*.  
<https://doi.org/10.1007/978-3-030-88832-9>
- Russell, S. S. (2006). An Overview of TQel An Overview of TQel. *New York*, 26(5), 1–24. [www.hartfordign.org](http://www.hartfordign.org)
- Savtchouk, I., & Volterra, A. (2018). Gliotransmission: Beyond black-and-white. *Journal of Neuroscience*, 38(1), 14–25.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0017-17.2017>
- Squire, L. R. (2009). Memory and brain systems: 1969-2009. *Journal of Neuroscience*, 29(41), 12711–12716.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3575-09.2009>
- Suzuki, A., Stern, S. A., Bozdagi, O., Huntley, G. W., Walker, R. H., Magistretti, P. J., & Alberini, C. M. (2011). Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell*, 144(5), 810–823. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.018>
- Theodosis, D. T., Poulain, D. A., & Oliet, S. H. R. (2008). Activity-dependent structural and functional plasticity of astrocyte-neuron interactions. *Physiological Reviews*, 88(3), 983–1008.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2007>
- Verkhatsky, A., Butt, A., Li, B., Illes, P., Zorec, R., Semyanov, A., Tang, Y., & Sofroniew, M. V. (2023). Astrocytes in human central nervous system diseases: a frontier for new therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01628-9>
- Wu, J. L., & Gao, T. M. (2022). Monitoring the Activity of Astrocytes in Learning and Memory. *Neuroscience Bulletin*, 38(9), 1117–1120.  
<https://doi.org/10.1007/s12264-022-00894-x>

Zlotnik, G., & Vansintjan, A. (2019). Memory: An Extended Definition. *Frontiers in Psychology*, 10(November), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02523>

## BÖLÜM XII

### REÇETELEME KASKADI

Dr. Öğr. Üyesi Evren ŞAVLI<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568879>

---

<sup>1</sup> Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.  
evsavli@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0001-5052-5436



## GİRİŞ

Reçeteleme kaskadı kavramı sorunlu (problematic) polifarmasi tanımının bir parçasıdır (Rochon ve Gurwitz, 2017). Reçeteleme kaskatlarının önlenmesi, tanımlanması ve yönetilmesi önemlidir ve ilaç güvenliliğini artırmanın ayrılmaz bir parçasıdır (Rochon ve Gurwitz, 2017; Brath ve diğerleri, 2018). Literatürde amaçlanmış (istemli/kasıtlı) ve amaçlanmamış (istemsiz/kasıtlı olmayan) reçeteleme kaskatları tanımlanmıştır (McCarthy, Visentin ve Rochon, 2019). Örneğin steroid yapılı olmayan yangı giderici (antienflamatuvar) ilaç (SOAİİ) kullanımına bağlı gelişebilecek gastrointestinal rahatsızlıklar için koruyucu ajanlar olarak histamin tip 2 reseptör antagonistlerinin ya da proton pompası inhibitörlerinin (PPI) kullanımı (SOAİ ilaç tedavisinin durdurulması mümkün değilse), amaçlanmış/istemli ve uygun reçeteleme kaskatlarına örnek olarak verilmektedir ve endikasyonu olan hastalarda kullanılmaktadır. (McCarthy ve diğerleri, 2022). Amaçlanmamış/istemsiz reçeteleme kaskadına örnek olarak kalsiyum kanal blokerlerinin neden olduğu alt ekstremitte ödemini tedavi etmek için, yanlışlıkla kalp yetmezliği olarak yorumlanarak, bir kıvrım diüretığının reçete edilmesi verilmektedir (Vouri, van Tuyl, Olsen, Xian ve Schootman, 2018; Vouri ve diğerleri, 2019; Savage ve diğerleri, 2020; Doherty ve diğerleri, 2021). Doktorlar hastalarının tedavileri ile ilgili, hastanın tüm özellikleriyle ilacın hastasındaki potansiyel fayda zarar oranını ve hasta/bakımveren tercihleri dikkate alınarak tespit edilmiş tedavi hedeflerini göz önünde tutarak, doktor- hasta/bakımveren arasında sağlıklı bir iletişimi kurarak karar vermelidir.

## Reçeteleme Kaskadı

Reçeteleme kaskadı terimi ilk olarak Rochon ve Gurwitz tarafından 1995 yılında The Lancet dergisinde tanımlanmıştır (Rochon ve Gurwitz, 1995). Kavram aynı yazarlarca genişletilerek 1997 yılında British Medical Journal dergisinde temel reçeteleme kaskadı örneklerine yer verilmiştir

(Rochon ve Gurwitz, 1997). Reçeteleme kaskadı hastanın kullandığı diğer bir ilaca (A ilacı) bağlı gelişen advers ilaç reaksiyonunu (AİR)/olayını (AİO) tedavi etmek için -hastada A ilacına bağlı gelişen zıt (advers) ilaç reaksiyonunun/olayının ilaç zıt (advers) etkisi olarak teşhis edilememesi, tedavi edilmesi gereken yeni bir tıbbi durum gibi yanlış olarak yorumlanması sonucu- yeni bir ilacın (B ilacı) reçetelenmesi ile meydana gelir (Rochon ve Gurwitz, 1997; Rochon ve Gurwitz, 2017). Hasta kendisine uygulanmaya başlanan bu potansiyel olarak gereksiz tedaviye bağlı ek yan etkiler, ilaç etkileşimleri, yeni semptomlar ve yeni hatalı tanımlar geliştirme riskine açık hale gelir (Rochon ve Gurwitz, 2017).

Rochon ve Gurwitz yayımlarında 3 önemli reçeteleme kaskadı tespit etmişlerdir (Rochon ve Gurwitz, 1995; Rochon ve Gurwitz, 1997). Bunlardan birincisi, steroid yapılı olmayan yangı giderici (antienflamatuvar) ilaca (SOAİİ) bağlı gelişen yüksek kan basıncının tedavisi için hastaya kan basıncını düşürücü yeni bir ilacın başlanmasıdır (SOAİİ→hipertansiyon →antihipertansif tedavi) (Gurwitz ve diğerleri, 1994; Rochon ve Gurwitz, 1995; Rochon ve Gurwitz, 1997). Bir diğeri ise metoklopramid kullanımına bağlı gelişen advers (zıt) ilaç etkisinin parkinsonizm şeklinde yanlış yorumlanıp antiparkinson ilaç tedavisi başlanmasıdır (Metoklopramid →Parkinson benzeri semptomlar→ antiparkinson tedavi) (Avorn ve diğerleri, 1995; Rochon ve Gurwitz, 1997). Üçüncüsü ise hipertansiyonu tedavi etmek için reçete edilen tiazid diüretiklerin hiperürisemiye neden olması sonucunda gut için hastaya gut tedavisinin başlanması olarak verilmektedir (Tiazid diüretikler →hiperürisemi→gut tedavisi) (Gurwitz ve diğerleri, 1997; Rochon ve Gurwitz, 1997). Reçeteleme kaskatlarına başka birçok ilacın dahil olabileceği, kaskatların hem teşhis edilebilen hem de teşhis edilemeyen advers ilaç reaksiyonundan kaynaklanabileceği ancak birçok advers ilaç reaksiyonunun teşhis edilmediği ve bildirilmediği ifade edilmektedir (Kalisch, Caughey, Roughead ve Gilbert, 2011).

Rosenberg, Rochon ve Gill, 2014 yılındaki yayınlarında, yaşlı bir yetişkinde kolinesteraz inhibitörü kullanımının gastrointestinal rahatsızlığa ve hastanın gastrointestinal rahatsızlığı için ülkesinde tezgahüstü ilaç/reçetesiz olarak satılan bizmut ile kendi kendini tedavi etme kararının bizmut toksisitesine, düşmeye, kafa travmasına ve yoğun bakım ünitesine yatışa yol açtığı bir reçeteleme kaskadı rapor etmiştir (Rosenberg, Rochon ve Gill, 2014). Büyük kohort analizlerinde reçeteleme kaskatlarının oluştuğu tespit edilmiştir (Gill ve diğerleri, 2005; Rosenberg ve diğerleri, 2014). Demansı olan yaşlı hastalarda kolinesteraz inhibitörleri ve antikolinerjik ilaçları içeren bir reçeteleme kaskadında, kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımı yeni başlayan veya kötüleşen üriner inkontinans ve üriner inkontinansı yönetmek için antikolinerjik bir ilaç alma riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Gill ve arkadaşlarının yayınlarında, demanslı yaşlı hastalara kolinesteraz inhibitörleri ile eşzamanlı antikolinerjik ilaçlar reçete edilirken bu ilaçların birlikte reçete edilmesine bağlı oluşabilecek potansiyel risklerinin doktorlar tarafından göz önünde bulundurularak reçete edilmesi gerektiği belirtilmektedir (Gill ve diğerleri, 2005). Demansı olan yaşlı hastalarda kolinesteraz inhibitörü kullanımına bağlı bradikardi gelişmesi ve bazı durumlarda daha sonra kalp pili cihazı takılması bildirilmiştir (Gill ve diğerleri, 2009). Rochon ve Gurwitz 2017 yılındaki yayınlarında, tanımladıkları ilk özgün reçeteleme kaskadı kavramının alanını hastanın risk ve zarara maruz kalmasına neden olabilecek tezgahüstü ilaçlar veya takviyeler ile tedaviyi, gerekli olmayan tanı testlerini veya tıbbi cihazlarla yönetilen yeni tıbbi durumların gelişmesini de dahil ederek daha da genişletmişlerdir (Gill ve diğerleri, 2009; Rosenberg ve diğerleri, 2014; Rochon ve Gurwitz, 2017).

Reçeteleme kaskadı yaştan bağımsız olarak birden fazla ilaç tedavisi alan herhangi bir hastada, herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (Brath ve diğerleri, 2018; Piggott, Mehta, Wong ve Rochon, 2020; Doherty ve diğerleri, 2021). Ancak yaşlıların en riskli grup olduğu belirtilmektedir (Piggott ve diğerleri, 2020; Doherty ve diğerleri, 2021). Literatürde reçeteleme kaskadı ile



ilgili çalışmaların odak noktasında yaşlı hastaların yer aldığı ifade edilmektedir (Brath ve diğerleri, 2018; Piggott ve diğerleri, 2020). Yaşlıların bir dizi ilaç tedavisi gerektiren kronik rahatsızlıklara sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Beijer ve de Blaey, 2002). Reçeteleme kaskatlarının en çok birden fazla ilaç tedavisi reçete edildiğinde olduğu belirtilmektedir (Rochon ve Gurwitz, 2017; Brath ve diğerleri, 2018; Piggott ve diğerleri, 2020). İleri yaşın ve buna bağlı olarak ilaç tedavisi kullanımındaki artışın reçeteleme kaskadına katkıda bulunan faktörler arasında yer aldığı belirtilmektedir. Ayrıca, genel yaşlanma süreçlerinin ilaca bağlı advers olayları maskeleyebileceği ve yeni semptomların nedenlerini (örn. deliryum) ilaca bağlamayı giderek zorlaştıracacağı ifade edilmektedir (Brath ve diğerleri, 2018). Yaşlıların sıklıkla çoklu sağlık sorunları yaşamakta oldukları, kendilerine ilaç reçete eden birden fazla hekim tarafından tedavi edildikleri ve genellikle bir ilacın neden reçete edildiğine dair net bir iletişimden yoksun olabilen parçalanmış sağlık hizmeti aldıkları ifade edilmektedir (Piggott ve diğerleri, 2020). Sonuç olarak, genç bireylere kıyasla advers ilaç olayları geliştirme risklerinin daha fazla olduğu belirtilmektedir (Beijer ve de Blaey, 2002). Reçeteleme kaskatlarının ilaca bağlı AİO riskini artırdığı ve hastaların ilaç yüküne ve ilaç harcamalarının artmasına neden olduğu belirtilmektedir ayrıca işlevsel gerileme ve hastaneye yatışla da ilişkilendirilmişlerdir (Gill ve diğerleri, 2005; Gill ve diğerleri, 2009; Lenzer, 2014; Rosenberg ve diğerleri, 2014; Rochon ve Gurwitz, 2017; Brath ve diğerleri, 2018).

McCarthy, Visentin ve Rochon 2019 yılındaki yayınlarında, Rochon ve Gurwitz (2017) tarafından genişletilmiş olan reçeteleme kaskadı tanımını, teşhis edilemeyen yada teşhis edilebilen advers ilaç olaylarına bağlı gelişen reçeteleme kaskatları kavramlarını da ekleyerek daha da geliştirmişlerdir (McCarthy ve diğerleri, 2019). Ayrıca bu yayınlarında uygun (appropriate) ve sorunlu (problematic) reçeteleme kaskadı kavramını, King's Fund Polifarmasi ve İlaç Optimizasyonu 2013 raporunda önerilen çerçeveye benzer bir

yaklaşım benimseyerek tanımlamışlardır (Duerden, Avery ve Payne, 2013; McCarthy ve diğerleri, 2019). Hastaya ilk olarak bir A ilacı reçete edilmiş ve hastada A ilacına bağlı AİO gelişmiştir. Gelişen bu AİO doktor tarafından değerlendirilecektir. Doktorun değerlendirmesi sonucunda durum ya bir AİO olarak teşhis edilir ve ilaç A'ya bağlı geliştiğine karar verilir ya da AİO olarak teşhis edilemez ve yeni bir tıbbi durum veya altta yatan bir durumun alevlenmesi olarak yanlış yorumlanır. Doktor advers ilaç olayına karşı geliştirdiği yorumuna göre hareket edecektir. İlaça bağlı gelişen advers ilaç olayını teşhis edebildiği durumlarda sebep olan ilaç (ilaç A) kesilebilir veya dozu azaltılabilir ya da yan etki ile mücadele etmek için bilerek ikinci bir ilaç (ilaç B) reçete edilebilir. Bu durumda meydana gelen reçeteleme kaskadına amaçlanmış (istemli/kasıtlı) reçeteleme kaskadı adı verildiği belirtilmektedir (McCarthy ve diğerleri, 2019). Literatürde amaçlanmış reçeteleme kaskatlarına örnek olarak, SOAİ ilaçların gastrointestinal etkilerini en aza indirmek için bir PP inhibitörünün reçetelenmesi verilmektedir (Doherty ve diğerleri, 2021; McCarthy ve diğerleri, 2022).

Doktorun değerlendirmesi sonucunda teşhis edilemeyen AİO söz konusu olduğunda, yeni veya kötüleşen bir hastalık olduğu düşünülen durumu tedavi etmek için sonraki ilaç (B ilacı) yanlışlıkla reçete edilmiş olur ve amaçlanmamış/istemsiz/kasıtlı olmayan bir reçeteleme kaskadı ile sonuçlanacağı belirtilmektedir (McCarthy ve diğerleri, 2019). Amaçlanmamış/istemsiz reçeteleme kaskadına örnek olarak kalsiyum kanal blokerlerinin neden olduğu alt ekstremitte ödemi tedavi etmek için (yanlışlıkla kalp yetmezliği olarak yorumlanarak) bir kıvrım diüretikinin reçete edilmesi verilmektedir (Kalsiyum kanal blokörü→ alt ekstremitte ödemi→ Kıvrım diüretik tedavisi) (Vouri ve diğerleri, 2018; Vouri ve diğerleri, 2019; Savage ve diğerleri, 2020; Doherty ve diğerleri, 2021). Teşhis edilemeyen AİO sonucu oluşan amaçlanmamış reçeteleme kaskadı, hastayı advers ilaç etkisine neden olan ilacın istenmeyen etkilerine ve bu durumu yönetmek için reçete edilecek ikinci ilaçtan kaynaklanabilecek risklere maruz

birakabilir (Lavan ve Gallagher, 2016; McCarthy ve diğerleri, 2019; Jennings ve diğerleri, 2024). Advers ilaç etkisi ile oluşabilecek bu durumun, yeni semptomlar ile başvuran tüm hastalarda, özellikle de son bir yıl içinde yeni bir ilaca başlamış olanlarda ayırıcı tanının bir parçası olarak düşünülmesi gerektiği önemle vurgulanmaktadır (Petrovic, van der Cammen ve Onder, 2012; Lavan ve Gallagher, 2016; Doherty ve diğerleri, 2022).

Literatürde reçeteleme kaskatlarının zararlı sonuçları etkili bir şekilde ifade edilmektedir. Ancak McCarthy ve arkadaşları 2019 tarihli yayınlarında, uygun ve faydalı reçeteleme kaskatlarının varlığına da dikkat çekmişlerdir (McCarthy ve diğerleri, 2019). King's Fund Polifarmasi ve İlaç Optimizasyonu 2013 raporunda önerilen uygun polifarmasi (appropriate) ve sorunlu (problematic) polifarmasi ayırımına benzer bir yaklaşım benimseyerek uygun (appropriate) ve sorunlu (problematic) reçeteleme kaskadı kavramlarını tanımlamışlardır (Duerden ve diğerleri, 2013; McCarthy ve diğerleri, 2019). Polifarmasi literatürdeki en basit tanımı ile hastanın aynı anda 5 veya daha fazla ilacı düzenli olarak kullanmasıdır (Varghese, Ishida, Patel ve Haseer Koya, 2024). King's Fund Polifarmasi ve İlaç Optimizasyonu 2013 raporunda uygun polifarmasi, birden fazla ilacın bir birey tarafından eşzamanlı kullanımında ilaç kullanımının en uygun ve iyi şekilde kullanıldığı (optimize edildiği) ve ilaçların mevcut en iyi kanıtlara göre hastaya reçete edildiği durumlardaki polifarmasi olarak tanımlanırken, sorunlu polifarmasi ise birden fazla ilacın bir birey tarafından eşzamanlı kullanımında ilaçların uygun olmayan şekilde reçete edildiği veya ilacın amaçlanan faydasının gerçekleşmediği durumlardaki polifarmasi olarak tanımlanmaktadır (Duerden ve diğerleri, 2013). Reçeteleme kaskadı kavramının, sorunlu polifarmasi tanımının bir parçası olduğu belirtilmiştir (Rochon ve Gurwitz, 2017). Sorunlu polifarmasinin, hastaneye yatış riskinin artmasına, advers ilaç reaksiyonlarına ve amaçlanmamış reçeteleme kaskatlarına neden olabileceği, uygun polifarmasinin ise çoklu sağlık sorunları yaşayan bireylere fayda sağlayabileceği vurgulanmıştır (Duerden ve diğerleri, 2013; Cahir, Bennett,

Teljeur ve Fahey, 2014; Wallace, McDowell, Bennett, Fahey ve Smith, 2017; McCarthy ve diğerleri, 2019; Davies ve diğerleri, 2020; O'Mahony ve Rochon, 2022).

McCarthy ve arkadaşları uygun ve sorunlu polifarmasi tanımlarına benzer şekilde, reçeteleme kaskatlarının da eldeki koşullara bağlı olarak "uygun" veya "sorunlu" olabileceklerini belirtmektedir. Başlatılacak olan reçeteleme kaskadının faydalarının risklerinden ağır bastığı (Potansiyel Fayda > Risk) ve bunun mümkün olan en iyi kanıtlara dayalı olduğu durumlardaki reçeteleme kaskadı uygun reçeteleme kaskadı olarak tanımlanmıştır ve uygun reçeteleme kaskatlarının her zaman amaçlanmış/istemli olduğu belirtilmiştir (McCarthy ve diğerleri, 2019). Örneğin SOAİ ilaç kullanımına bağlı gelişebilecek gastrointestinal rahatsızlıklar için histamin tip 2 reseptör antagonistlerinin ya da PP inhibitörlerinin kullanımı (SOAİİ tedavisinin durdurulması mümkün değilse) ya da diüretik kullanımına bağlı gelişen hipokalemi için potasyum desteklerinin kullanımı (diüretik tedavisinin durdurulması mümkün değilse) amaçlanmış/istemli ve uygun reçeteleme kaskatlarına örnek olarak verilmektedir ve endikasyonu olan hastalarda kullanılmaktadır. Bu reçeteleme kaskatlarının faydalı ve hastalarca ihtiyaç duyulan kaskatlar olduğu da belirtilmektedir (McCarthy ve diğerleri, 2022). Hastalarda aspirin ile ilişkili dispepsi semptomlarını yönetmek veya gastrointestinal komplikasyonları önlemek için PP inhibitörlerinin kullanılmasının uygun olabileceği ifade edilmektedir (Shahid ve diğerleri, 2024). Benzer şekilde, ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde amiodarona alternatif ilaçlar sınırlı olduğundan, amiodarona bağlı hipotiroidizmi yönetmek için tiroksin kullanımının sıklıkla gerekli olacağı da ifade edilmiştir (Bartalena ve diğerleri, 2018).

Hastanın tedavi yolculuğunun belirli bir dönemi boyunca uygun olan bir reçeteleme kaskadı, tedavi makul bir süre içinde yeniden değerlendirilmezse, artık uygun olmayabilir. Bu yüzden hasta takibinin, devam eden uygunluğun değerlendirilmesinde çok önemli bir yere sahip

olduğu ifade edilmektedir (McCarthy ve diğerleri, 2019; Savage ve diğerleri, 2020). Reçeteleme kaskadı her başlatıldığında tedavinin devam eden uygunluğunun gözden geçirilebilmesi için sağlık bakım hizmeti sağlayıcıları (örneğin doktor, eczacı, hemşire, vb.) tarafından düzenli takibinin ve kapsamlı dokümantasyonunun (belgelemesinin), kayıtlarının tamamlanmasının önemi vurgulanmaktadır (McCarthy ve diğerleri, 2019; Doherty ve diğerleri, 2021). Kaskadın uygunluğuna ilişkin her türlü değerlendirmenin merkezine hastanın dahil edilmesi gerekliliğinin altı önemle çizilmektedir. Bu değerlendirmede hastanın hedeflerinin ve kaskadın potansiyel uzun vadeli riskleri konusundaki farkındalığının özellikle dikkate alınması gerektiği belirtilmektedir (McCarthy ve diğerleri, 2019; Doherty ve diğerleri, 2021).

Sorunlu (problematic) reçeteleme kaskadı tanımında ise reçeteleme kaskadının faydaları risklerinden daha ağır basmamaktadır (Potansiyel Fayda < Risk) ve bu durum mevcut en iyi kanıtlara dayanmaktadır (McCarthy ve diğerleri, 2019; Doherty ve diğerleri, 2022). Sorunlu reçeteleme kaskatlarının amaçlanmış / istemli veya amaçlanmamış / istemsiz olabileceği belirtilmektedir (Farrell, Jeffs, Irving ve McCarthy, 2020; McCarthy ve diğerleri, 2019). Ancak uygun olmayan bu reçeteleme kaskatlarının genellikle amaçlanmamış olarak (istemsiz) başlatıldığı ifade edilmektedir (Dalton, Callaghan, O'Sullivan ve McCarthy, 2024). Potansiyel olarak uygun olmayan reçeteleme kaskatlarının gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte yaygın olabileceği belirtilmektedir (Kalisch ve diğerleri, 2011). Hastaların ve hizmet sağlayıcıların reçeteleme kaskatlarına ilişkin deneyimlerini inceleyen bir nitel araştırma, aynı reçeteleme kaskadının meydana geldiği durumun özel karmaşık yapısına bağlı olarak sorunlu ya da uygun reçeteleme kaskadı olarak yorumlanabileceğini ortaya koymuştur (Farrell ve diğerleri, 2020). Farrell ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları bu çalışmada, sorunlu bir reçeteleme kaskadının doz azaltma gibi müdahalelerle yönetildiğinde, sorunlu olmaktan çıkıp uygun bir reçeteleme kaskadı haline dönüşebileceğini belirtmektedir. Hastanın mevcut hastalığının diğer bir ilacın eklenmesi ile kötüleşmesine ya

da iyileşmesine dikkat çekilerek, reçeteleme kaskadının yön değiştirebilirliğinin tartışılmasının yanı sıra reçeteleme kaskadının başka bir hastalık veya semptomun kontrolünü etkileyen ilaç etkileşimleri üzerindeki etkisinin de tartışılması gerektiğini belirtmişlerdir (Farrell ve diğerleri, 2020).

### **Reçeteleme Kaskadının Önlenmesi**

Reçeteleme kaskatları, yeni farmakoterapilerin uygun olmayan reçetelenmesine neden olarak insanları advers ilaç olayları, artan ilaç yükü, azalan yaşam kalitesi açısından risk altına sokabilir ve bireylere ve sağlık sistemlerine ek maliyetler getirebilir (Gill ve diğerleri, 2005; Rochon ve Gurwitz, 2017; Brath ve diğerleri, 2018; Lega ve diğerleri, 2019; Savage ve diğerleri, 2020; Morris, Brown, Manini ve Vouri, 2021; Read ve diğerleri, 2021; Farrell, Galley, Jeffs, Howell ve McCarthy, 2022). Bu durumun, advers ilaç olaylarına daha duyarlı olan çoklu sağlık sorunlarına ve çoklu ilaç kullanımına sahip yaşlı kişiler için özellikle endişe verici olduğu belirtilmektedir (Rochon ve Gurwitz, 2017). Reçeteleme kaskatlarının önlenmesi, tanımlanması ve yönetilmesi kritik öneme sahiptir ve ilaç güvenliliğini artırmanın ayrılmaz bir parçasıdır (Rochon ve Gurwitz, 2017; Brath ve diğerleri, 2018).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), her yıl acil ve ortak eylem gerektiren öncelikli bir hasta güvenliği alanını vurgulamak üzere, küresel halk sağlığı günlerinden biri olan Dünya Hasta Güvenliği Günü için yeni bir tema seçmektedir. 2024 yılı Dünya Hasta Güvenliği Günü için ‘Hasta güvenliği için teşhisin iyileştirilmesi’ tema olarak belirlenmiştir. Bu tema, tıbbın temel ilkesi olan “Önce zarar verme” ilkesine sıkı sıkıya bağlıdır (World Health Organization, 2024). DSÖ, Dünya Hasta Güvenliği Günü 2024 duyurusunda teşhis hatasını; “‘Bir hastanın sağlık sorununa ilişkin doğru ve zamanında bir açıklama yapılamamasıdır; gecikmiş, yanlış veya atlanmış teşhisler veya bu açıklamanın hastaya iletilmemesi de buna dahildir” şeklinde ifade etmektedir (WHO, 2024). Teşhis hatalarının boyutlarının, büyük ve sağlık sistemleri

genelinde önlenebilir zararların yaklaşık %16'sını oluşturduğu belirtilmektedir (WHO, 2024). Reçeteleme kaskadı ilk özgün tanımlamasına göre bir advers ilaç olayının hatalı değerlendirilip yeni bir tıbbi durum olarak yanlış teşhis edilmesi ve daha sonra bu tıbbi durumu tedavi etmek için ek ilaç tedavisi reçete edilmesidir (Rochon ve Gurwitz, 1995; Rochon ve Gurwitz, 1997; Rochon ve Gurwitz, 2017). Amaçlanmamış reçeteleme kaskadı farkına varıldığında sebep olan ilacın reçeteden çıkarılmasıyla nispeten kolay bir şekilde çözülebilecekken, ilaca bağlı semptom ve belirtilerin ilaç kaynaklı olduğunun ilk etapta teşhis edilememesinin sorunun özü olduğu ifade edilmektedir (Scott ve diğerleri, 2015; O'Mahony ve Rochon, 2022). Çoğu yetişkinin yaşamları boyunca en az bir tanı hatasıyla karşılaşma olasılığı göz önüne alındığında, tanı süreçlerinin güvenliğini artırmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (WHO, 2024).

Advers ilaç reaksiyonlarının reçeteleme kaskatlarını hızlandıracağı, bu nedenle reçeteleme kaskatlarını önlemenin anahtarının advers ilaç reaksiyonlarından kaçınmak ve bunları erken tespit etmek olduğu ifade edilmektedir. Yaşlılarda görülen birçok AİR, dozla ilişkili olduğundan, tedaviye düşük dozlarda başlamanın ve etkiye göre titre etmenin AİR riskini azaltacağı belirtilmektedir (Kalisch ve diğerleri, 2011). Advers ilaç reaksiyonlarının varlığının tanınması ve teyit edilmesi için geliştirilen Naranjo ölçeğine benzer bir yaklaşımla Ponte ve arkadaşları reçeteleme kaskadının varlığını tanımlayan ve doğrulayan bir ölçek geliştirme ihtiyacı ile çalışma başlatmışlardır (Naranjo ve diğerleri, 1981; Ponte, Wachs, Wachs ve Serra, 2017). Reçeteleme kaskadının olasılığı ve ciddiyeti için bir puanlama sistemi taslağı oluşturmak üzere az sayıda hasta vakasıyla yapılan ön çalışmalarını yayımlamışlardır (Ponte ve diğerleri, 2017). Bir advers ilaç olayının bir reçeteleme kaskadının sonucu olup olmadığını belirlemek için tasarlanan bu araç, her birine puan verilen iki ila dört seçenekli cevap içeren 4 sorudan oluşmakta, puanlamanın 0 minimum değer ile 8 maksimum değer arasında bir aralıktan oluştuğu ifade edilmektedir (Ponte ve diğerleri, 2017; Brath ve

diğerleri, 2018). Elde edilen toplam puanın 4 veya daha yüksek olması durumunda, advers olaydan bir reçeteleme kaskadının sorumlu varsayılacağı belirtilmektedir (Ponte ve diğerleri, 2017).

Reçeteleme kaskadı kavramının literatürde tanımlanmasının üzerinden neredeyse 30 yıla yaklaşan bir süre geçmesine rağmen, konuya ilişkin farkındalığın artırılması hala önemini korumaktadır. Bir reçeteleme kaskadının bir advers olay ile ilişkili olabileceği konusunda farkındalık oluşturulmasının, potansiyel olarak önlenebilir advers olayların azaltmasında önemli ve gerekli bir adım olduğu belirtilmektedir. Bu farkındalık arttıkça, doktorun hastasının tedavisi ile ilgili olarak başka bir ilacın advers olayını tedavi etmek için yeni bir ilaç uygulanıp uygulanmadığı hakkında sorgulamasının da artacağı belirtilmektedir (Piggott ve diğerleri, 2020; Rochon ve diğerleri, 2024). Ancak, özellikle yaşlı yetişkinler için bu bilgiyi elde etmenin zorluğuna dikkat çekilmiştir, çünkü çoğu zaman bu tedaviler bu hastalarca uzun yıllardır kullanılmaktadır ve bu bilgileri tıbbi kayıtlarında bulmanın zor olduğu belirtilmektedir (Farrell ve diğerleri, 2020; Piggott ve diğerleri, 2020; Farrell ve diğerleri, 2022; Rochon ve diğerleri, 2024). Çok sayıda potansiyel etken ilaç kullanımı ve birden fazla altta yatan tıbbi durumu olan yaşlı hastalarda reçeteleme kaskatlarını belirleme sürecinin daha da karmaşık hale geldiği bildirilmektedir (Jennings ve diğerleri, 2024). Reçeteleme kronolojisini yeniden oluşturmanın, özellikle bakım süreçlerinde geçişler (başvuru, nakil veya taburculuk) ve doktor değişimleri yaşayan hastalar için zor olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, hastanın sağlık bakım hizmeti sürecinde birden fazla reçete yazan kişi söz konusu olduğunda, uygun reçeteleme ve hasta eğitimi sorumluluğunun da belirsizleştiğine dikkat çekilmektedir (Farrell ve diğerleri, 2020; McCarthy ve diğerleri, 2022). Reçeteleme kaskadı kavramına özgü tüm etkenler, bir reçeteleme kaskadının ne zaman gerçekleştiğinin tanınması ve bu konuda fikir birliğine varılması ile ilgili zorluklara katkıda bulunmaktadır (Farrell ve diğerleri, 2020; Farrell ve diğerleri, 2022).



Klinik süreç haritası (Clinical process map), reçeteleme kaskatlarını belirlemek için doktorlar tarafından hastalarında kullanılabilecek bir başka araçtır (Piggott ve diğerleri, 2020). Piggott ve arkadaşları 2020 yılındaki yayınlarında, doktorların reçeteleme kaskatlarına ve zarara yol açabilecek olaylar dizisini görselleştirmelerine yardımcı olmak için klinik süreç haritası - bir süreçteki olayların akışını gösteren bir tür iş akışı diyagramı, iş dünyasında ve mühendislikte yaygın olarak kullanılan standart bir araç- kullanmanın faydalarını tanımlamışlardır (Piggott ve diğerleri, 2020). Süreç haritasının bir süreçteki olayların akışını tasvir ettiği, amacının bir süreç hakkında fikir vermek ve iyileştirilebilecek alanları belirlemek, iletişimi ve verimliliği artırmak ve dokümantasyonu sağlamak olduğu ifade edilmektedir (Jun, Ward, Morris ve Clarkson, 2009; Trebble, Hansi, Hydes, Smith ve Baker, 2010). Klinik süreç haritasının, bir hastanın ilaçlarını, olası yan etkilerini ve müdahalelerini grafiksel olarak göstermek için tasarlanmış bir araç olduğu belirtilmektedir. Reçeteleme kaskadının gelişmesine yol açan olaylar dizisini görselleştirmeye ve sonuçlarını anlamaya yardımcı olmak için doktor tarafından yatan hasta ya da ayaktan tedavi ortamında, hasta ile görüşürken, yatak başında veya klinik bir karşılaşmadan sonra hızlı bir şekilde oluşturulabilen bir araç olduğu ifade edilmektedir (Piggott ve diğerleri, 2020). Bu kalem-kağıt sürecinin, bir ilaç tedavisinin başlatılmasını takiben meydana gelen olaylar dizisinin taslağını çıkarmayı, bir ilaç tedavisi ile yeni bir tıbbi durum arasındaki olası bağlantıları ve sonraki incelemeleri ve advers olayları belirlemeyi içerdiği belirtilmektedir (Piggott ve diğerleri, 2020; Sternberg, Gurwitz ve Rochon, 2023; Rochon ve diğerleri, 2024). Klinik süreç haritalamasının tekrarlanabileceği; sonraki ziyaretlerde gözden geçirilerek yenilenebileceği böylece daha fazla değerlendirme yapılmasına olanak sağlayacağı ifade edilmektedir (Piggott ve diğerleri, 2020). Klinik süreç haritasının, doktorların süreci görselleştirmelerine yardımcı olarak, reçeteleme kaskatları hakkında farkındalık oluşturabileceği ve bunu yaparken, gereksiz

tanısal testleri ve sevkleri önleyebileceği vurgulanmaktadır (Piggott ve diğerleri, 2020; Sternberg ve diğerleri, 2023; Rochon ve diğerleri, 2024).

Reçeteleme kaskatlarının tanımlanması ve önlenmesi daha iyi bir klinik bakım sağlar (Sternberg ve diğerleri, 2023). İlk başlanılmış ilaç tedavisi, ortaya çıkan yeni bir tıbbi durum ve sonrasında reçete edilen yeni bir ilaç tedavisinin arasında bir ilişki bulmanın, üç bilginin bilinmesiyle kolaylaşabileceğine dikkat çekilmektedir: İlaça ne zaman başlandığı, neden başlandığı ve kimin başlattığı (Farrell ve diğerleri, 2022; Rochon ve diğerleri, 2024). Bu bilginin, bir reçeteleme kaskadını gösteren reçeteleme sırasının netleşmesini sağlayacağı bildirilmektedir (Sternberg ve diğerleri, 2023). Aynı zamanda daha ciddi tanıları elemek için başlatılabilecek ek araştırmaları potansiyel olarak önleyebileceği belirtilmektedir (Anderson ve Steinman, 2020). Doktorların reçeteleme kaskatlarını önleyebilmesi için reçeteleme kaskadı kavramı ve ne zaman meydana geldiklerini tespit etme konusunda öncelikle bilgi sahibi olması gerekmektedir. Reçeteleme kaskatlarını belirlemelerine ve durdurmalarına yardımcı olacak temel soruları sormaları gerektiği belirtilmektedir (Rochon ve Gurwitz, 2017; Sternberg, Guy-Alfandary ve Rochon, 2021). Hastada gelişmiş olan bu durumun ilaca bağlı bir advers olay olup olmadığının teşhis edilmesi gerektiği, yeni ilacın daha önce reçete edilmiş olan bir ilaç tedavisinden kaynaklanan advers olayı iyileştirmek için reçete edilip edilmediğinin sorgulanması gerektiği, ilk uygulanmış ilaca gerçekten hastanın ihtiyacı var mıdır tespit edilerek, bu ilacın daha güvenli bir alternatifle değiştirilmesi veya dozunun azaltılması sayesinde sonraki ilaç tedavisine olan ihtiyacın potansiyel olarak ortadan kaldırılmasının değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (Rochon ve Gurwitz, 2017; Sternberg ve diğerleri, 2021). Bu soruların her yeni ilaç reçete edildiğinde reçeteleme kaskatları ile ilgili farkındalık oluşturmak için geliştirildiği belirtilmektedir (Rochon ve Gurwitz, 2017; Sternberg ve diğerleri, 2021). Reçeteleme kaskatlarının, ilaç reçete etme ve kullanımının

her aşamasında müdahaleler uygulanarak önlenileceği bildirilmektedir (Sternberg ve diğerleri, 2023).

Sağlık bakım hizmeti sağlayıcılarının reçeteleme sırasında başlanan ilaçtan kaynaklanabilecek potansiyel reçeteleme kaskatlarının farkında olması ve her yeni ilacın başlandığı tarihi dikkatlice belgelemesi gerektiği ifade edilmektedir. Aynı zamanda yeni bir şikayetin ilaç yan etkisi olup olmadığına ve yeni bir ilacın reçetelenmesinin gerçekten gerekli olup olmadığına dair sorgulamaların da sağlık bakım hizmeti sağlayıcıları tarafından düzenli takiplerde yapılması gerektiği belirtilmektedir (Sternberg ve diğerleri, 2023).

İlaç gözden geçirme/değerlendirme (medication review) aşamasının polifarmasiyi en aza indirmek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için reçeteleme kaskatlarını tespit etme ve kaskatların hastaların tercihlerine uygun olarak reçeteden çıkartılabilme potansiyellerini belirleme fırsatları sunduğu belirtilmektedir (Sternberg ve diğerleri, 2023). İlaçların gözden geçirilmesinde, uygunsuz reçetelemenin belirlenmesi ve reçeteden çıkarma fırsatlarının tanınması için onaylanmış araçlar ve çerçevelerin uygulanması önerilmektedir (Sternberg ve diğerleri, 2023). Reçeteleme kaskadı kavramına ilaç güvenliliğini iyileştirmeye yönelik çeşitli kılavuzlarda yer verilmiştir (Scott ve diğerleri, 2015; Rochon ve diğerleri, 2021). Yer aldığı kılavuzlardan biri DRUGS kılavuzudur (Rochon ve diğerleri, 2021). Beş adımdan oluştuğu belirtilen bu aracın ismi her bir adımın İngilizce baş harflerinin biraraya getirilmesi ile oluşturulmuştur (Discuss, Review, Use, Geriatric ve Stop – DRUGS). Discuss, Review, Use, Geriatric ve Stop basamaklarının bakım hedeflerini ve hasta için en önemli olanları Tartışmak (Discuss), ilaçları Gözden geçirmek (Review), araçları ve çerçeveleri Kullanmak (Use), Geriatrik (Geriatric) tıp yaklaşımı ve uygun olduğunda ilaçları Durdurmak (Stop) alanlarını içerdiği belirtilmektedir (Rochon ve diğerleri, 2021).

Yaşlılarda polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımını azaltmaya yardımcı olmak için literatürde son 30 yılda geçerliliği kabul edilmiş, yayımlanmış ve uygulamalarda tarama aracı olarak kullanılan farklı yaklaşımlar ile

geliştirilmiş pek çok kriter setleri bulunmaktadır (Curtin, Byrne ve O'Mahony, 2016; Masnoon, Shakib, Kalisch-Ellett ve Caughey, 2018). Bu araçların bazıları yargı-temelli (örtük; görüş- temelli; implicit) yaklaşımlara, daha fazlası kriter-temelli (açık; explicit) önceden belirlenmiş standartlara ve bazıları ise karma (açık-örtük; explicit-implicit; miks/karışık) yaklaşımlara dayanmaktadır (Curtin ve diğerleri, 2016; Masnoon ve diğerleri, 2018). Yaşlılarda potansiyel olarak uygun olmayan ilaç kullanımının değerlendirilmesinde kullanılan araçlara örnek olarak: Görüş-temelli; İlaç Uygunluk İndeksi (Medication Appropriateness Index) ve kriter temelli; Beers Kriterleri, STOPP/START kriterleri ve ülkemize özgün olarak geliştirilmiş Türkiye Yaşlıda Uygunsuz İlaç Kullanım Kriterleri [Turkish Inappropriate Medication Use in the Elderly (TIME Kriterleri)] verilebilir (Hanlon, 1992; Bahat ve diğerleri, 2020; By the American Geriatrics Society, 2023; O'Mahony ve diğerleri, 2023).

Çoklu sağlık sorunu olan yaşlılarda rutin ilaç değerlendirmesi esnasında reçeteleme kaskatlarının teşhis edilip düzeltilebilmesi için bu alanda kullanılabilecek (kaskatları tanımlayan, kaskatların hızlı bir şekilde tespit edilmesini ve düzeltilmesini kolaylaştıran, ilaç değerlendirmesi esnasında uygulanabilen) kriter temelli bir tarama aracına (listeye) ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (O'Mahony ve Rochon, 2022). 2022 yılında bu ihtiyaç karşılık bulmuş ve ilk kriter temelli liste ThinkCascades yayımlanmıştır. iKASCADE “Yaşlılarda Anahtar/Temel Reçeteleme Kaskatlarının Belirlenmesi” (“Identifying Key Prescribing Cascades in Older People”) konsorsiyumu (birliği), yaşlıları etkileyen uluslararası kabul görmüş, klinik olarak önemli reçeteleme kaskatlarının ilk listesi olan “ThinkCascades: Yaşlıları Etkileyen Klinik Açından Önemli Reçeteleme Kaskatlarını Tespit Etmeye Yönelik Bir Araç” (“ThinkCascades: A Tool for Identifying Clinically Important Prescribing Cascades Affecting Older People”) listesini uzman konsensüsü (uzlaşısı), literatür kanıtları ve değerlendirmesi kullanarak oluşturmuş ve 2022 yılında yayımlamıştır (McCarthy ve diğerleri, 2022). İlaç A ve B’yi birlikte

reçete etmenin riskleri muhtemelen birlikte kullanıldıklarında sağlayacakları faydaları aştığında ‘Klinik olarak önemli bir reçeteleme kaskadı’ olarak tanımlanmıştır (McCarthy ve diğerleri, 2022). Listenin potansiyel olarak uygun olmayan reçeteleme ile tutarlı klinik olarak önemli dokuz reçeteleme kaskadı içerdiği belirtilmektedir (McCarthy ve diğerleri, 2022). Literatürde tanımlanmış çok sayıda reçeteleme kaskadı örneği bulunmaktadır (Savage ve diğerleri, 2020; Read ve diğerleri, 2021; Doherty ve diğerleri, 2022; McCarthy ve diğerleri, 2022; Shahid ve diğerleri, 2024). ThinkCascades listesinin tablo bölümünde dokuz kaskat yer almaktadır, 139 kaskadın değerlendirildiği ifade edilmektedir (McCarthy ve diğerleri, 2022). Geliştiricileri tarafından klinik açıdan önemli tüm reçeteleme kaskatlarını içeren kapsamlı bir liste olmasının amaçlanmadığı belirtilmektedir (McCarthy ve diğerleri, 2022). Çalışma aynı zamanda klinik açıdan önemli reçeteleme kaskatlarını belirlemeye yönelik karar verme süreçlerinin birden fazla faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini de belirtmektedir (McCarthy ve diğerleri, 2022). Değerlendiricinin cinsiyeti, ülkesi, kendi klinik uygulamalarında belirli bir kaskat ile karşılaşma sıklığı, ciddi yan etki kavramına dair algısı ve ülkesinde A ilacı yerine kullanılabilir mevcut alternatiflerin varlığı gibi faktörlerden etkilenebileceği ifade edilmektedir. Liste geliştiricileri, listenin klinik yargının yerini almayı amaçlamadığını belirtmektedir. İlaçların hasta koşullarını, değerlerini ve tercihlerini, mevcut en iyi kanıtları ve tedavi edici alternatifleri birleştirici bir şekilde ortaya koyan bir hasta-doktor iletişimi süreci sonrası isteyerek reçete edildiği durumlarda, reçete yazanların bu listede yer alan bir reçeteleme kaskadını başlatmayı veya sürdürmeyi makul bir şekilde tercih edebilecekleri bildirilmektedir (McCarthy ve diğerleri, 2022). Literatürde elektronik sağlık kayıtları, eczane dağıtım sistemleri, ilaç incelemeleri ve reçeteleme kararları için reçeteleme kaskadını oluşturabilecek belirli ilaç kombinasyonlarını tespit edebilen uyarı sistemlerinin geliştirilmesini öneren yayınlar da bulunmaktadır (Rochon ve Gurwitz, 2017; Vouri ve Reckenberg, 2017; Farrell ve diğerleri, 2020).

## SONUÇ

Reçeteleme kaskatlarının önlenmesinin, tespit edilmesinin ve tersine çevrilmesinin, bakım kalitesinin iyileştirilmesi ve ilaçla ilgili zararların azaltılması için bir fırsat sunduğu belirtilmektedir (Sternberg ve diğerleri, 2023). Yan etkilerin daha az farkında olan hastaların, ortaya çıktıklarında bunları fark etme ve bildirme olasılıklarının daha düşük olduğu bildirilmektedir. Sağlık çalışanları, hastalar ve hasta bakıcılar arasında reçeteleme kaskadına dair farkındalık yaratmanın, hem kaskatların oluşumunu en aza indirmeye hem de gelecekte hastaların ilaçlara bağlı zararlarını azaltmaya yardımcı olacağı belirtilmektedir (Farrell ve diğerleri, 2020; Dalton ve diğerleri, 2024). Benzer şekilde, Farrell ve arkadaşları da doktorların ve hastaların ilaç yan etkileri konusundaki bilgilerini geliştirmeleri gerektiğine dikkat çekerek “buna bir ilaç neden olabilir mi?” sorusunu sormanın gerekliliğinin altını önemle çizmektedir (Farrell ve diğerleri, 2022). Doktorlar hastalarının tedavileri ile ilgili, hastanın tüm özellikleriyle ilacın hastasındaki potansiyel fayda zarar oranını ve hasta/bakımveren tercihleri dikkate alınarak tespit edilmiş tedavi hedeflerini göz önünde tutarak, doktor-hasta/bakımveren arasında sağlıklı bir iletişimi kurarak karar vermelidir.

**KAYNAKLAR**

- Anderson, T. S., Steinman, M. A. (2020). Antihypertensive Prescribing Cascades as High-Priority Targets for Deprescribing. *JAMA internal medicine*, 180(5), 651–652. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.7082>
- Avorn, J., Gurwitz, J. H., Bohn, R. L., Mogun, H., Monane, M., Walker, A. (1995). Increased incidence of levodopa therapy following metoclopramide use. *JAMA*, 274(22), 1780–1782.
- Bahat, G., Ilhan, B., Erdogan, T., Halil, M., Savas, S., Ulger, Z., ...Karan, M. A. (2020). Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults: TIME-to-STOP/TIME-to-START. *European geriatric medicine*, 11(3), 491–498. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00297-z>
- Bartalena, L., Bogazzi, F., Chiovato, L., Hubalewska-Dydejczyk, A., Links, T. P., Vanderpump, M. (2018). 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *European thyroid journal*, 7(2), 55–66. <https://doi.org/10.1159/000486957>
- Beijer, H. J., de Blaeij, C. J. (2002). Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy world & science: PWS*, 24(2), 46–54. <https://doi.org/10.1023/a:1015570104121>
- Brath, H., Mehta, N., Savage, R. D., Gill, S. S., Wu, W., Bronskill, S. E., ...Rochon, P. A. (2018). What Is Known About Preventing, Detecting, and Reversing Prescribing Cascades: A Scoping Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(11), 2079–2085. <https://doi.org/10.1111/jgs.15543>
- By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel (2023). American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 71(7), 2052–2081. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>
- Cahir, C., Bennett, K., Teljeur, C., Fahey, T. (2014). Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older

- patients. *British journal of clinical pharmacology*, 77(1), 201–210. <https://doi.org/10.1111/bcp.12161>
- Curtin, D., Byrne, S., O'Mahony, D. (2016). Identifying Explicit Criteria for the Prevention of Falls. Huang, A.R., Mallet, L. (Ed.). *Medication - Related Falls in Older People* içinde (s.179-191). Switzerland: Springer International Publishing AG Adis. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-32304-6\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-319-32304-6_15)
- Dalton, K., Callaghan, R., O'Sullivan, N., McCarthy, L. (2024). Community pharmacists' awareness, identification, and management of prescribing cascades: A cross-sectional survey. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*, 20(6), 102–112. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2024.02.013>
- Davies, L. E., Spiers, G., Kingston, A., Todd, A., Adamson, J., Hanratty, B. (2020). Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(2), 181–187. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.10.022>
- Doherty A, Moriarty F, Boland F Clyne, B., Fahey, T., Kennelly, S., Wallace, E. (2021). Prescribing cascades in community-dwelling adults: protocol for a systematic review [version 2; peer review: 2 approved] *HRB Open Research*, 4, 72. <https://doi.org/10.12688/hrbopenres.13345.2>
- Doherty, A. S., Shahid, F., Moriarty, F., Boland, F., Clyne, B., Dreischulte, T., ...Wallace, E. (2022). Prescribing cascades in community-dwelling adults: A systematic review. *Pharmacology research & perspectives*, 10(5), e01008. <https://doi.org/10.1002/prp2.1008>
- Duerden, M.G., Avery, T., Payne, R.A. (2013). *Polypharmacy and medicines optimization: Making it safe and sound*. A.Brown (Ed.). London, UK: The King's Fund. Erişim adresi: [https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field\\_publication\\_file/polypharmacy-andmedicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf](https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/polypharmacy-andmedicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf). Erişim tarihi: 6 Ekim, 2024.
- Farrell, B. J., Jeffs, L., Irving, H., McCarthy, L. M. (2020). Patient and provider perspectives on the development and resolution of prescribing



- cascades: a qualitative study. *BMC geriatrics*, 20(1), 368. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01774-7>
- Farrell, B., Galley, E., Jeffs, L., Howell, P., McCarthy, L. M. (2022). "Kind of blurry": Deciphering clues to prevent, investigate and manage prescribing cascades. *PloS one*, 17(8), e0272418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272418>
- Gill, S. S., Anderson, G. M., Fischer, H. D., Bell, C. M., Li, P., Normand, S. L., Rochon, P. A. (2009). Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Archives of internal medicine*, 169(9), 867–873. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.43>
- Gill, S. S., Mamdani, M., Naglie, G., Streiner, D. L., Bronskill, S. E., Kopp, A., ...Rochon, P. A. (2005). A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Archives of internal medicine*, 165(7), 808–813. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.808>
- Gurwitz, J. H., Avorn, J., Bohn, R. L., Glynn, R. J., Monane, M., Mogun, H. (1994). Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA*, 272(10), 781–786.
- Gurwitz, J. H., Kalish, S. C., Bohn, R. L., Glynn, R. J., Monane, M., Mogun, H., Avorn, J. (1997). Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy. *Journal of clinical epidemiology*, 50(8), 953–959. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00101-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00101-7)
- Hanlon, J. T., Schmader, K. E., Samsa, G. P., Weinberger, M., Uttech, K. M., Lewis, I. K., ...Feussner, J. R. (1992). A method for assessing drug therapy appropriateness. *Journal of clinical epidemiology*, 45(10), 1045–1051. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90144-c](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90144-c)
- Jennings, A. A., Doherty, A. S., Clyne, B., Boland, F., Moriarty, F., Fahey, T., ...Wallace, E. (2024). Stakeholder perceptions of and attitudes towards problematic polypharmacy and prescribing cascades: a qualitative study. *Age and ageing*, 53(6), afae116. <https://doi.org/10.1093/ageing/afae116>
- Jun, G. T., Ward, J., Morris, Z., Clarkson, J. (2009). Health care process modelling: which method when?. *International journal for quality in*

- health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*, 21(3), 214–224. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzp016>
- Kalisch, L. M., Caughey, G. E., Roughead, E. E., Gilbert, A. L. (2011). The prescribing cascade. *Australian Prescriber*, 34(6), 162-166. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2011.084>
- Lavan, A. H., Gallagher, P. (2016). Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Therapeutic advances in drug safety*, 7(1), 11–22. <https://doi.org/10.1177/2042098615615472>
- Lega, I. C., Bronskill, S. E., Campitelli, M. A., Guan, J., Stall, N. M., Lam, K., ...Rochon, P. A. (2019). Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 21(11), 2394–2404. <https://doi.org/10.1111/dom.13820>
- Lenzer J. (2014). US could recycle 10 million unused prescription drugs a year, report says. *BMJ (Clinical research ed.)*, 349, g7677. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7677>
- Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., Caughey, G. E. (2018). Tools for Assessment of the Appropriateness of Prescribing and Association with Patient-Related Outcomes: A Systematic Review. *Drugs & aging*, 35(1), 43–60. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0516-8>
- McCarthy, L. M., Savage, R., Dalton, K., Mason, R., Li, J., Lawson, A., Wu, W., ...Rochon, P. A. (2022). ThinkCascades: A Tool for Identifying Clinically Important Prescribing Cascades Affecting Older People. *Drugs & aging*, 39(10), 829–840. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00964-9>
- McCarthy, L. M., Visentin, J. D., Rochon, P. A. (2019). Assessing the Scope and Appropriateness of Prescribing Cascades. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(5), 1023–1026. <https://doi.org/10.1111/jgs.15800>
- Morris, E. J., Brown, J. D., Manini, T. M., Vouri, S. M. (2021). Differences in Health-Related Quality of Life Among Adults with a Potential Dihydropyridine Calcium Channel Blocker-Loop Diuretic Prescribing Cascade. *Drugs & aging*, 38(7), 625–632. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00868-0>

- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., ...Greenblatt, D. J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 30(2), 239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
- O'Mahony, D., Cherubini, A., Guiteras, A. R., Denking, M., Beuscart, J. B., Onder, G.,...Curtin, D. (2023). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *European geriatric medicine*, 14(4), 625–632. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y>
- O'Mahony, D., Rochon, P. A. (2022). Prescribing cascades: we see only what we look for, we look for only what we know. *Age and ageing*, 51(7), afac138. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac138>
- Petrovic, M., van der Cammen, T., Onder, G. (2012). Adverse drug reactions in older people: detection and prevention. *Drugs & aging*, 29(6), 453–462. <https://doi.org/10.2165/11631760-000000000-00000>
- Piggott, K. L., Mehta, N., Wong, C. L., Rochon, P. A. (2020). Using a clinical process map to identify prescribing cascades in your patient. *BMJ (Clinical research ed.)*, 368, m261. <https://doi.org/10.1136/bmj.m261>
- Ponte, M. L., Wachs, L., Wachs, A., Serra, H. A. (2017). Prescribing cascade. A proposed new way to evaluate it. Prescripción en cascada. Una nueva propuesta para evaluarla. *Medicina*, 77(1), 13–16.
- Read, S. H., Giannakeas, V., Pop, P., Bronskill, S. E., Herrmann, N., Chen, S., ...Rochon, P. (2021). Evidence of a gabapentinoid and diuretic prescribing cascade among older adults with lower back pain. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(10), 2842–2850. <https://doi.org/10.1111/jgs.17312>
- Rochon, P. A., Gurwitz, J. H. (1995). Drug therapy. *Lancet (London, England)*, 346(8966), 32–36. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92656-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92656-9)
- Rochon, P. A., Gurwitz, J. H. (1997). Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ (Clinical research ed.)*, 315(7115), 1096–1099. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7115.1096>
- Rochon, P. A., Gurwitz, J. H. (2017). The prescribing cascade revisited. *Lancet (London, England)*, 389(10081), 1778–1780. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31188-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31188-1)

- Rochon, P. A., Austin, P. C., Normand, S. L., Savage, R. D., Read, S. H., McCarthy, L. M., ...Gurwitz, J. H. (2024). Association of a calcium channel blocker and diuretic prescribing cascade with adverse events: A population-based cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 72(2), 467–478. <https://doi.org/10.1111/jgs.18683>
- Rochon, P. A., Petrovic, M., Cherubini, A., Onder, G., O'Mahony, D., Sternberg, S. A., ..., Gurwitz, J. H. (2021). Polypharmacy, inappropriate prescribing, and deprescribing in older people: through a sex and gender lens. *The lancet. Healthy longevity*, 2(5), e290–e300. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00054-4](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00054-4)
- Rosenberg, J., Rochon, P. A., Gill, S. S. (2014). Unveiling a prescribing cascade in an older man. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(3), 580–581. <https://doi.org/10.1111/jgs.12714>
- Savage, R. D., Visentin, J. D., Bronskill, S. E., Wang, X., Gruneir, A., Giannakeas, V., ...McCarthy, L. M. (2020). Evaluation of a Common Prescribing Cascade of Calcium Channel Blockers and Diuretics in Older Adults With Hypertension. *JAMA internal medicine*, 180(5), 643–651. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.7087>
- Scott, I. A., Hilmer, S. N., Reeve, E., Potter, K., Le Couteur, D., Rigby, D., ...Martin, J. H. (2015). Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA internal medicine*, 175(5), 827–834. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0324>
- Shahid, F., Doherty, A., Wallace, E., Schmiedl, S., Alexander, G. C., Dreischulte, T. (2024). Prescribing cascades in ambulatory care: A structured synthesis of evidence. *Pharmacotherapy*, 44(1), 87–96. <https://doi.org/10.1002/phar.2880>
- Sternberg, S.A., Gurwitz, J.H., Rochon, P.A. (2023). Prescribing Cascades. Cherubini, A., Mangoni, A.A., O'Mahony, D., Petrovic, M. (Ed.) *Optimizing Pharmacotherapy in Older Patients. Practical Issues in Geriatrics* içinde (s. 59- 68) . Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-28061-0\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-031-28061-0_5)
- Sternberg, S. A., Guy-Alfandary, S., Rochon, P. A. (2021). Prescribing cascades in older adults. *CMAJ : Canadian Medical Association*

- journal = journal de l'Association medicale canadienne, 193(6), E215.*  
<https://doi.org/10.1503/cmaj.201564>
- Trebble, T. M., Hansi, N., Hydes, T., Smith, M. A., Baker, M. (2010). Process mapping the patient journey: an introduction. *BMJ (Clinical research ed.)*, 341, c4078. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4078>
- Varghese, D., Ishida, C., Patel, P., Haseer Koya, H. (2024). Polypharmacy. *StatPearls* [İnternet] içinde (s.1-12). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532953/>. Erişim tarihi: 3 Ekim 2024
- Vouri, S. M., Jiang, X., Manini, T. M., Solberg, L. M., Pepine, C., Malone, D. C., Winterstein, A. G. (2019). Magnitude of and Characteristics Associated With the Treatment of Calcium Channel Blocker-Induced Lower-Extremity Edema With Loop Diuretics. *JAMA network open*, 2(12), e1918425. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.18425>
- Vouri SM, Reckenberg KA.(2017). Drug-induced Adverse Events and Prescribing Cascades in Older Adults: Pharmacy Stakeholder Survey. *Inov Pharm.8* (2), Article 19. <https://doi.org/10.24926/iip.v8i2.524>
- Vouri, S. M., van Tuyl, J. S., Olsen, M. A., Xian, H., Schootman, M. (2018). An evaluation of a potential calcium channel blocker-lower-extremity edema-loop diuretic prescribing cascade. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*, 58(5), 534–539.e4. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2018.06.014>
- Wallace, E., McDowell, R., Bennett, K., Fahey, T., Smith, S. M. (2017). Impact of Potentially Inappropriate Prescribing on Adverse Drug Events, Health Related Quality of Life and Emergency Hospital Attendance in Older People Attending General Practice: A Prospective Cohort Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 72(2), 271–277. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw140>
- World Health Organization (WHO). (2024). World Patient Safety Day 2024 Announcement. Erişim adresi: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/world-patient-safety-day/wpsd-2024/announcing-world-patient->

safety-day-2024\_english.pdf?sfvrsn=d162dceb\_20. Erişim tarihi: 20 Ekim 2024



## BÖLÜM XIII

### GEÇMİŞTEN GELECEĞE YAŞLANAN DÜNYADA SAĞLIKLI ÖMÜR UZUNLUĞU

Doç. Dr. Seda KARAÖZ ARIHAN<sup>1</sup>

Doç. Dr. Okan ARIHAN<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568883>

---

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Antropoloji Bölümü Van, Türkiye. [sedaarihan@yahoo.com](mailto:sedaarihan@yahoo.com) Orcid ID: 0000-0003-2791-1966

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü Ankara, Türkiye [okanarihan@gmail.com](mailto:okanarihan@gmail.com) Orcid ID 0000-0001-6201-7383





## GİRİŞ

Toplumlarda, ömür uzunluğunun bir göstergesi, yaşlılık sürecini gören birey sayısının toplum içindeki sayısının artışı ile ifade edilebilir. Yaşlanma süreci, kavramsal olarak farklı birçok bakış açısı ile değerlendirilebilir. İnsanın yaşamsal döngüleri boyunca değişen fizyolojik ve biyolojik süreçlerin değerlendirilmesi yaşlılık sürecinin anlaşılmasına ışık tutacaktır. Yaşlılık evresinin hücreler, dokular, organlar ve sistemler üzerindeki etkilerini ve vücutta bozulan işlevsel durumların nedenlerini anlamak önem taşımaktadır. Her canlı, evrimsel süreçte, kalıtsal bir yaşam uzunluğu ile doğmaktadır ve tüm canlıların yaşam uzunluğunun limitleri vardır. Bazı canlılar kısa ömre sahipken, bazıları daha uzun yaşam süresine sahiptir. Ancak bu yaşam uzunluğu limitine ulaşabilmek de bazı etmenlere bağlıdır. Temel olarak genetik ve çevresel koşullar bu durumun belirleyicisidir (Demirsoy, 2018, Demirsoy, 2019).

Yaşlılık sürecinin son yıllarda evrimsel bakış açısı ile yeniden değerlendirildiğini görüyoruz. Ünlü evrim biyoloğu Theodosius Dobzhansky'nin iyi bilinen "Evrimin ışığı olmadığı sürece biyolojideki hiçbir şey anlam ifade etmez" fikrinden yola çıktığımızda canlılar dünyasındaki yaşamsal döngülerin evrimsel bakış açısı ile yeniden değerlendirme zorunluluğu ortaya çıkar. Bu sadece canlıları anlamak için değil, insanın kendi yaşam döngüsünde de önemli olan süreçleri değerlendirebilmek, anlayabilmek ve hatta modern tıbbi yaklaşımlarla hastalık ya da yaşlanma gibi durumlara çözüm üretebilmek için bir gereklilik durumundadır. Evcilleştirilmiş türlerin, evrimde birlikte yaşadığımız kediler ya da köpeklerin, çiftlik hayvanlarının yaşlanma süreçlerini gözlemlemiş durumdayız. Doğadaki mikroskobik canlılardan, böceklerle ve memelilere kadar geniş bir yelpazedeki neredeyse her canlıda yaşlanma sürecinin etkilerini araştırmalar sayesinde biliyoruz. Evrimsel bakış açısının bu sürece olan yaklaşımı ise farklı bakış açılarından olmuştur.

Yaşlılık, tüm çok hücreli canlıların yeterince yaşadığında yüz yüze kalmaktan kaçamayacakları bir olgudur. Tek hücreli canlılar yeterince

büyüyüp olgunlaştıklarında, bakteriler gibi ikiye bölünerek ya da mayalar (cıvık mantarlar) gibi tomurcuklanarak yeni bireyler meydana getirmektedir. Yani tek hücreli canlılar için eğer alkol veya dezenfektan gibi kimyasal bir maddeye temas olmadığı ya da bir başka makrofaj, amip gibi mikroskobik bir canlı tarafından yenmediği sürece ölüm kavramından bahsetmek mümkün değildir. Çünkü canlı yeterince yaşayınca kendisinin aynısı olan iki hücreye bölündüğü için yaşayan canlının ya da ölen canlının kim olduğu soruları cevapsız kalmaktadır. Canlı, bölünerek hayatını devam ettirmiş olduğu için bir “ölümden” bahsetmek mümkün değildir. Ancak çok hücrelilerde, her ne kadar üremek, bir başka nesli meydana getirmek olsa da canlının kendisi bir süre sonra ölümle yüzleşmektedir. Bu nedenle biz insanların da dahil olduğu çok hücrelilerde ölüm öncesinde karşı karşıya kalınan yaşlılık kaçınılmaz bir durumdur. Yaşlılığı sadece ölümden hemen önce karşılaşılan bir zaman dilimi olarak algılamak da yaşlılığı tanımlamak için yetersiz kalmaktadır. Yaşlılık; biyolojik süreçlerin, metabolizmanın, kas-iskelet sisteminin, dış görünüşün, duyuların, zihinsel süreçlerin ve listesini uzatabileceğimiz her türlü fiziksel, biyolojik ve bilişsel işlevlerin zayıfladığı ve eskisi kadar verimli çalışmadığı bir durumu ifade etmektedir.

Evrimin temel mekanizmalarından doğal seleksiyon ile ilgili görülen, canlının giderek bir bozulma ve yıpranma sürecine girmesinin hangi uyum mekanizmaları ile ilgili olduğu sorusunu akıllara getirmektedir. Bu soruların yanıtları ekstrem örnekler gösteren canlılar üzerinden değerlendirilmiştir. Dünyadaki en uzun ömür uzunluğuna sahip omurgalı canlılardan olan ve soğuk sularda yaşayan Grönland köpekbalıklarının (*Somniosus microcephalus*) retinasındaki kristallerden alınan örneklerle yapılan radyo karbon testlerinden yaş hesaplamalarına göre yaklaşık olarak 400 yıla yakın bir süre yaşayabildiği bilinirken bir farenin ömrünün birkaç yıl ile sınırlı kalması ya da şempanzelerin ömrünün yaklaşık 50 yıl olması canlılar dünyasında farklı süreçlerin işlediğini göstermektedir. Canlılar dünyasındaki yaşlanma kavramını biyolojik olarak açıklamak dışında istatistiksel bir

açıklama yapıldığında yaşlanma, ölüm riskinin zaman içerisinde artması olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda genel tanımın dışında kalan bazı canlılar olduğu ortaya çıkar (Steele 2023).

Galapagos kaplumbağaları gibi bazı canlılarda ölüm riskinin sabit kaldığı, ancak insan için ölüm riskinin her sekiz yılda bir ikiye katlandığı gerçeği ile yüzleşiriz. Yaşlanma ile ilgili farklı görüşler de bulunmaktadır. Grup seçilimi gibi farklı senaryolarda türün faydasına olacak şekilde evrimleşme olduğu görüşü geçmiş dönemlerde kabul görürken modern evrim biyolojisinde geri planda kalmıştır. Bireysel bencil genler, genetik bakımdan etkin olabilir. Bu nedenle türün faydasına dair hesap yapmak yerine yaşlanmanın doğal seçilimin bir süreci olduğu fikri öne çıkmaktadır. Canlıların uzun ömürlü olmasına engel olan harici etmenler, (patojen nedenli hastalanma, travmalar, ya da başka hayvanlar tarafından öldürülme) ya da canlının kendi bedeninde olan (kanser gibi) dahili etmenler üzerine düşünülmüştür. Doğal seçim hayatta kalabilmenin bir süreci gibi düşünülse de tür için öne çıkan bir durum da üremedir. Evrim neslin devamına göre mekanizmalar oluşturur. Bu bakış açısıyla evrimsel süreç yaşça daha büyük canlıları iyileştirmekte zorluk çeker çünkü yaşlı olan bireylerin gen aktarımı konusunda gençlere göre dezavantajları vardır ve uzun yaşamayacakları için gen aktarma ihtimalleri düşüktür. Evrim, bu durumda üreme ihtimali düşük olan yaşlı bireyleri uyumlu tutamamaktadır (Steele 2023).

Evrimsel yaşlanma fikirlerinden bir diğeri antagonistik pleiotropi görüşüdür. Bu görüşe göre bir genin hayatın erken dönemlerinde yararlı etkileri varken, ileri dönemlerde zararlı etkilerinin ortaya çıkması durumunda, canlı o sürece kadar üreme başarısı gösterdiyse bu genlerin üreme çağından sonraki süreçte uyum sürecine etkisi olmayacağı ve seçilimle korunacağı üzerindedir. Yani zamanla mutasyona uğrayan genlerin yaşlanma sürecinde ortaya çıkması, erken dönemlerdeki süreç bundan etkilenmiyor ve üreme başarısını olumlu şekilde etkiliyorsa doğal seçim için öncelik olur. Çünkü evrimsel süreç yüksek doğurganlığı gelecekteki sağlığımıza tercih eder.

Evrimsel başarı üreme başarısı ile doğru orantılıdır. Fareler doğa koşullarında 2 yıla kadar yaşarken daha uygun laboratuvar koşullarında 3-4 yıl ömürleri vardır. Üreme açısından da tek seferde 6-8 yavru verebilir ve birkaç ayda bir üreyebilme özelliği vardır. Balinaları ele alacak olursak uzun ömürlü memeli canlılar olarak bilinirler ve 200 yaşına kadar yaşayabilenleri vardır. Balinaların üreme etkinliğinin başlaması 20'li yaşlarından sonra başlar ve üreme sıklığı ise 4-5 yılda bir tek yavru şeklindedir. Yaşlanmanın biyolojisini anlamak için fareler ve balinaların karşılaştırmasını yapmak fikir vericidir. Durumun genel özeti, canlı ne kadar büyük ise daha uzun yaşadığı, canlı ne kadar küçük ise daha kısa ömürlü olduğu şeklindedir. Bu durumlar dış tehditlerin canlılar üzerinde yarattığı baskı nedeniyle oluşmuş evrimsel süreçlerdir. Ancak bu genel ayrımın dışında kalan canlılar da vardır. Buradaki önemli faktör canlının boyutundan ziyade, dış etkenler nedeniyle oluşan ölüm sebepleridir. Örneğin yaklaşık olarak bir fareden biraz daha büyük bir canlı olan farekulaklı yarasanın ömür uzunlukları büyük farklılık gösterir. Farenin doğadaki 1-2 yıllık ömrüne karşılık farekulaklı yarasanın kayıt altına alınabilen en uzun ömür süresi 37 yıldır. Bu farklılığa neden olan temel unsur fare ve farekulaklı yarasaların av-avcı stratejisinde farenin daha çok tehdit altında olan bir tür olmasıdır. Karada olmak havada olmaktan daha fazla dezavantaja sahiptir (Steele 2023). Buna ek olarak bu canlılar arasında farklı fizyolojiler de söz konusudur.

Canlılar dünyası genellemeler yapmamıza izin verse de evrimsel stratejiler beklenmedik durumları da göstermektedir. Bu durum ise beklenmedik yaşlanma örüntüleri ortaya çıkarmaktadır. Örneğin balıklar bizler gibi omurgalı canlılardır. Ancak yaşlanma süreçlerinde fare, balina ya da insan gibi bir süreç göstermezler. Üreme stratejilerinde dişi balıklar yaşlandıkça büyürler, güçlenirler ve üreme başarıları artar. Dış tehditler ise büyük balıklar için küçük balıklara göre daha azdır. Ölüm riskleri yaşla birlikte azalma eğilimindedir ve ilginç olan daha yaşlı balıkların yumurta sayısı gençlerinkinden daha fazla sayıdadır. Sonuç olarak evrimsel süreçler

tekdüzelik sunmaz ve koşullara göre canlıların yaşamsal stratejileri değişiklikler gösterebilir (Steele 2023).

İnsanın ömür uzunluğu ise benzer boyuttaki diğer canlılardan çok daha uzundur. Buradaki temel etmen ise büyük beyne sahip olmanın getirdiği avantajlardır. Bu büyük beyin ile sahip olmadığımız biyolojik avantajları doğanın sunduğu imkanları değerlendirerek korunaklı evler inşa ederek, aletler yaparak ve mücadele gücümüzü artırarak dengelemek söz konusu olmuştur. Ayrıca sosyal bir canlı olmak birbirimizi desteklememizi sağlamıştır.

### **YAŞLILIK İLE İLGİLİ TEMEL KAVRAMLAR**

Yaşlılık giderek canlılık etkinliklerinin azalması ile ölümlerle sonuçlanacak bir değişim süreci olarak tanımlanmaktadır. Yaşlı olarak tanımlanan bireylerin çevre ile uyum yeteneğinin azalması, buna bağlı olarak fizyolojisindeki olumsuz değişimlerin ve bazı hastalıkların ortaya çıkışı görülmektedir. Ancak süreç tüm yaşlı bireyler için aynı değildir ve bireysel farklılıklar burada devreye girmektedir. Kronolojik yaşın getirmiş olduğu, beklenen etkilerin görülmediği yaşlı bireyler vardır (Kalınkara, 2014). Bu bireysel farklılıkların, genetik yatkınlıklar ile bağlantısı yadsınamaz ancak bireysel seçimler, yaşam tarzındaki seçimler ya da içinde buldukları çevresel koşullar bireylerin ömür uzunluğunda etkilidir. Beslenme ve egzersiz, bu süreçlerdeki en önde gelen etmenlerdir. Hijyen koşullarının daha iyi olması, tıp, halk sağlığı ve beslenme alanındaki yenilik ve gelişmeler nedeniyle ömür uzunluğunda özellikle son 60 yılda gözlenen artış kayda değer niteliktedir. Ancak bu artışın tüm dünya geneline yayıldığını söylemek mümkün değildir. Gelişmiş ülkelerde bu oran doğal olarak daha fazladır (Özgün Başıbüyük ve Sönmez 2015; Özgün Başıbüyük ve Başıbüyük, 2019).

Şu bir gerçektir ki ömür uzunluğu günümüz dünyasında geçmiş dönemlere oranla daha fazladır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki nüfus oranında yaşlıların daha fazla yer almaya başlamasıyla, yaşlılık ile ilgili

kavramlar ve terminolojinin geçmişe göre daha fazla literatürümüzde yer almaya başladığını görmekteyiz. Geriatri ve gerontoloji gibi kavramlar yaşlanan nüfusun sorunlarına bilimsel yaklaşımlardır.

Kronolojik olarak yaşlanma sürecinde gelişen fizyolojik değişiklikleri inceleyen bir bilim olan gerontolojinin kelime kökeni Yunanca -geras yaşlılık anlamına gelen kelime ile -logie bilim anlamına gelen kelimelerden oluşmakta ve yaşlılık bilimi olarak ifade edilmektedir. Gerontoloji genel kapsam açısından yaşlılığı birçok farklı alandan değerlendirmektedir. Yaşlanmayı etkileyen psikososyal süreçler, fizyolojik ve biyolojik süreçler, yaşlanmanın epidemiyolojisini ve sosyolojik değişimleri irdeleyerek yaşlılık sürecinin anlaşılmasını hedeflemektedir. Temel amacı yaşlanmanın nedenlerinin anlaşılması, fizyolojik süreçler ile birlikte davranışsal değişimlerin de incelenmesidir (Kalınkara, 2014).

Geriatri kelimesi geras (yaşlı) ve İatros (tedavi) sözcüklerinin birleşimi ile oluşturulmuş olup yaşlı tıbbı anlamına gelmektedir. Tıbbın bir dalı olarak kabul edilen geriatri yaşlı sağlığının korunması, yaşlı bireylerde görülen hastalıkların tanısı, teşhisi ve tedavi süreçleri ile ilgili bir alandır. Geriatri terimi ilk kez 1909 yılında Ignats Leo Nascher tarafından, yayımlanmış olduğu bir makalede kullanılmıştır. Nacher'e göre yaşlılık süreci patolojik bir durum değil insan yaşam evreleri olan bebeklik, çocukluk yetişkinlik gibi yaşamın doğal bir süreci olan bir durumdur. Ancak sürecin özel olarak ele alınması ve gerekli durumlarda tıbbi destek ihtiyacının olduğunu belirtmiştir. Koruyucu tıp önlemleri, rehabilitasyon ve tedavi uygulamalarının düzenlenmesi ile yaşlı bireylerin kalan ömürlerini daha bağımsız devam edebilmeleri ve daha sağlıklı olabilmeleri bu alan için temel amaçtır (Kalınkara, 2014; Kocakoç, 2016).

## ÖMÜR UZUNLUĞUNUN ANLAŞILMASINDA PALEODEMOGRAFI ÇALIŞMALARI

Geçmiş dönem uygarlıklarını değerlendiren popülasyon çalışmalarından biri paleodemografik çalışmalardır. Paleodemografi, arkeolojik ve antropolojik verilerden elde edilen geçmiş popülasyonlara ait demografik parametreleri tanımlamaya çalışan bir araştırma alanıdır. Antropoloji bilimi bu veriler sayesinde geçmiş toplumların anlaşılmasına çalışmaktadır. Bu çalışmalarda iskelet kalıntılarının analizleri yoluyla toplumların doğum ve ölüm süreçlerinin değerlendirilmesi söz konusudur. Buna destek olabilecek diğer veri sağlama yolu ise tarihsel literatür kayıtlarıdır.

Ömür uzunluğu ile ilgili konuların ele alınması 1870'lerde başlamış ancak bu alanda 1950'lere kadar az sayıda yayın üretilmiştir. Bu çalışmalardan biri 1947 yılında yayımlanan "Anadolu'nun eski sakinlerinin yaşam süreleri üzerine bir not" (A note on the duration of life on the ancient inhabitants of Anatolia) adlı çalışması ile antropolog Muzaffer Şenyürek'e aittir. Bu konudaki önemli diğer bir çalışma Antik Yunanda yaşam beklentisi üzerine yayın yapan Lawrence J. Angel'in çalışmasıdır. Angel'in çalışması yeni bir alan olan paleodemografinin başlangıcı olarak görülmektedir. Paleodemografi çalışmaları bu tarihten sonra antropolojik çalışmalarda bir standart haline gelmiş ve arkeolojik alanlardan gelen iskeletlerin değerlendirmeleri yapılarak eski dönemlerde yaşamış olan toplumların yaşam tabloları çıkarılmaya başlanmıştır (Hoppa 2002).

Geçmiş toplumların nüfuslarındaki değişimi ve bunların olası nedenlerini anlayabilmek için o toplumlara ait iskelet kalıntılarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Antropologlar tarafından yapılan bu çalışmalarda, toplumu oluşturan bireylerin çocukluktan yaşlılığa kadar olan süreçlerdeki değişimi anlayabilmek için bireyler belirli yaş gruplarına göre ayrılarak ölüm oranlarının yaşa bağlı değişiminin değerlendirilmesi, cinsiyetler arası farklılıkların ölüm oranlarıyla ilişkisinin belirlenmesi,



hastalıklar ya da toplum içi / dışı çatışmaları gibi olası ölüm sebepleri araştırılmaktadır. Daha iyi verilere duyulan ihtiyaç ile bunları ele alacak yenilikçi yöntemler arasında bir denge kurulmalıdır. Edinilen bilgilerin, evrimsel süreçlerin ve toplumsal değişimlerin anlaşılması, avcı-toplayıcılıktan tarımsal yaşam biçimlerine geçişin yeri ve değişimi, insan-hastalık etkileşimi gibi farklı açılardan değerlendirilmesi gerekmektedir. Geçmiş toplumların demografik değerlendirmeleri yapılırken sadece iskelet kalıntıları kullanılmaz. Arkeolojik veriler de önemli veri kaynaklarıdır. Örneğin toplumsal cinsiyet rollerinin ya da sosyal statülerinin anlaşılmasında mezarların yapıları, gömü şekilleri, mezar buluntuları gibi değerlendirilmesi gereken bilgiler vardır. Bir toplumun paleopatolojik değerlendirmesi kapsamında, travmalar, hastalıklar, dişlerdeki patolojik durumlar, doğumsal anomaliler gibi durumlar değerlendirilirken bireylerin yaş ve cinsiyetleri de göz önünde bulundurulur. Boy uzunluğu gibi ölçümler de beslenme, sağlık ve genetik özellikleri açısından bilgi vericidir (Boldsen ve ark., 2022).

Paleodemografik çalışmalar, geçmiş dönemlerde yaşamış toplumların nüfus dinamikleri hakkında önemli bilgiler sağlama potansiyeline sahiptir. İlk paleodemografi çalışmalarının ortaya koyduğu geleneksel yöntemlerin dışında, günümüzde bu süreçleri daha iyi anlayabilmek için multidisipliner çalışmalar ile antropologlar, demograflar, istatistikçiler hatta yapay zekâ uygulama alanları gibi yeni disiplinlerin bir arada çalışması daha net verilere ulaşılmasını sağlayacaktır.

## **TARİHSEL SÜREÇTE ÖMÜR UZUNLUĞUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Eski toplumların paleodemografileri göz önüne alındığında bazı yaygın kanılar bulunmaktadır. Bunlar arasında bebek ölüm oranlarının düşük olması, daha büyük çocukların, gençlerin ve yetişkinlerin oranının yüksek olması, bireyler içerisinde genç yetişkin kadınlarda ölüm oranlarında belirgin artış olduğu üzerine varılan çıkarımlardan bahsedilebilir. Ancak burada dikkate

alınması gereken bazı önemli noktalar bulunmaktadır. Araştırmacıların çoğu bebeklerin ölüm oranının az olarak tespit edilmesinin, narin ve daha kırılğan olan bebek iskeletlerinin toprak altında yeterince korunamaması ve çıkarılması sırasındaki sorunlar ile ilgili olarak ele geçen iskelet sayısının azlığına bağlamaktadır. Eski toplumların demografisi üzerine yürütülen geniş kapsamlı bir çalışma Orta Avrupa’da bulunan Macaristan, Almanya, Çek Cumhuriyeti ve Avusturya başta olmak üzere 75 ayrı bölgeden 2 yaş üstü yaklaşık 14 bin bireyin değerlendirildiği bir çalışmadır. Çalışma farklı bölgelerdeki araştırmacıların değerlendirmeleri ile yapılmıştır. Araştırmacıların farklı yöntemlerle değerlendirme yapması çalışmanın zorluğunu oluşturmaktadır. Çalışmadaki bu zorluğun yaş kategorilerini en uygun (2-5 yaş, 5-18 yaş ve 18 yaş üstü) şekilde ayarlayarak telafi edilmesi sağlanmıştır. Mezolitik dönemden Geç Orta Çağ’a kadar olan toplamda 7 ayrı dönemden elde edilen verilere göre bebek ölümlerinin, geç çocukluk dönemine göre oranlarının değerlendirilmesi yapılmıştır. Farklı dönemlerdeki değişiklikler izlenmiş ve çıkan sonuçlar ile biyolojik- arkeolojik kayıtlarla uyumlu çıkarımlar yapılmaya çalışılmıştır. Buna göre yerleşik ve büyük nüfuslara sahip olan toplumların, yaşadığı dönemlerdeki salgın hastalık ilişkisi değerlendirilmiştir. Bilindiği üzere salgınlara neden olan mikroorganizmalar yeni konakçılara ihtiyaç duyar. Ancak her hastalık toplumun tüm bireylerini aynı düzeyde etkilemeyebilir. Örneğin 16-18. yüzyıllardaki veba salgını zamanlarında çok küçük çocukların daha düşük riske maruz kaldığı ve bu durumun emzirme döneminde olanlar için bağışıklık sisteminin daha güçlü olması ile ilişkili olabileceği aktarılmıştır (Paine ve Boldsen 2002).

Tarihsel süreç boyunca insan ömür uzunluğuna etki eden ilk akla gelen durum olan salgın hastalıkların ani bir şekilde ortaya çıkması ve yayılımın hızlı olması o salgını yaşayan insanlar üzerinde derin etkiler bırakmıştır. Aynı zamanda bu hastalıkların toplumların demografik yapılarını da etkilediği bilinmektedir. Bu etkileri yazılı dönemlerden ele geçen metinlerden, görsel

sanatlarından da izleyebiliyoruz. Bir taraftan tıbbi yöntemler denenirken çaresiz kalınan bu zor durumlarda mistik uygulamalara da yer verilmiştir. Toplu ölümlerin olduğu bu dönemler aynı zamanda toplumun ticari, askeri, idari yönünü de zayıflatan unsurlar olmuşlardır.

Genel yaygın kanı bulaşıcı hastalıkların insanların, hayvanlarla daha fazla etkileşim içinde bulunduğu yerleşik yaşam tarzının benimsendiği Neolitik dönem ile başladığı görüşüdür. Ancak yapılan mikrobik genom çalışmalarında Neolitik öncesinde de tüberküloz ya da çiçek hastalığı gibi bazı hastalıkların varlığı bilinmektedir. Ancak şu doğrudur ki yerleşik yaşamla birlikte ve evcilleştirme süreci ile beraber insan-hayvan etkileşimi artmış, hayvanlardan kaynaklı hastalık bulaşma riskleri de artış göstermiştir (Karaöz Arıhan ve Arıhan 2022).

Toplumu oluşturan bireylerin ölüm yaşları perspektifinden bakıldığında karşılaşılan zorluklardan bazıları bebek ve çocuk bireylerin yeterince temsil edilememiş olmasıdır. İskeletlerin korunma durumunun sorunlu olması nedeniyle yetişkinlere göre ele geçmesinin daha zor olması karşılaşılan en büyük zorluktur. Bebek ve çocuk ölümlerinin o toplumun halk sağlığı refah göstergeleri açısından önemi bilinmektedir. Bu durum beslenmenin, hijyen ve sağlık koşullarının daha iyi olup olmadığı bilgisini sunmaktadır. Yetişkinliğin ilk on yılları da doğurganlığın aktif olduğu zamanlardır. Kadınlar için hamilelik ve doğum eylemlerinin risk oluşturması, erkek ve kadınlar arasındaki ölüm oranlarını etkileyen bir durum olarak karşımıza çıkar (Boldsen ve ark., 2022).

Eski Anadolu toplumları üzerine yapılan pek çok palaeoantropolojik çalışma mevcuttur. Yerleşik yaşamın en erken örneklerinin olduğu bu topraklarda günümüze kadar pek çok uygarlık izlerini bırakmıştır. Paleodemografi temelli birkaç çalışmadan örnek vermek gerekirse Sinop ili Geç Roma ve Bizans nekropolünden gelen 170 bireyin değerlendirilmesi yapılmış ve bu toplumu oluşturan grupların % 20'sinin bebek ve çocuklara, %43'ünün kadınlara ve %45'inin ise erkeklere ait olduğu tespit edilmiştir.

Erkek ve kadınlara ilişkin ömür uzunluğu değerlendirmesinde erkeklerin kadınlara göre daha yüksek ömür süresine sahip olduğu tespit edilmiştir. En yoğun ölümlerin ise 0-5 yaş aralığında (%24,4) meydana geldiği ortaya konulmuştur. İleri erişkin bireylerin toplum içindeki oranlarının ise %7,1 olduğu aktarılmıştır. Bir diğer çalışmada Van Karagündüz Höyüğü Orta Çağa ait mezarlık alanından gelen 890 bireyden oluşan popülasyonun paleodemografik incelemesi yapılmıştır. Genel olarak arkeolojik kazı çalışmalarında daha az bulunan fetusların 41 bireyle temsil edildiği ve toplum içindeki oranının %4,61 olduğu, 205 bebeğin toplum içindeki oranının %23,03, popülasyonun 272'sinin çocuk bireylerden oluştuğu (%30,56) ve erişkin bireylerin 139 kadın (%15,62), 176 erkek (%19,78) birey ile temsil edildiği aktarılmıştır. Burada bebek ve çocukların yaklaşık %70 ile yüksek bir ölüm oranına sahip olması dikkat çekici bir durumdur. Bu durumun sebebinin sağlıksız beslenme, olumsuz çevre ve sağlık koşulları olabileceği vurgulanmıştır. (Gözlük 2005). Orta Tunç Dönemi ile temsil edilen Oylum Höyük (Kilis) mezarlık alanından gelen 72 bireye ait iskeletlerin paleodemografik çalışması sonucunda, bebek ve çocuk ölümleri yüksek bulunmuştur. 0-5 yaş grubu bebek ve çocukların toplum içindeki oranı %36,6, 0-15 yaş aralığındaki oranı ise %57,75 olarak tespit edilmiştir. Erişkin bireyler içerisinde erkeklerin ömür uzunluğu kadın bireylerden daha yüksektir. Oylum Höyükte erişkin bireylerde ortalama ömür uzunluğu 29 yaştır. Toplum için yapılan genel değerlendirmede bebek ve çocuklarda büyüme ve gelişme aşamalarında ciddi sorunlar ile karşılaşıldığı, kadın bireyler için ise doğurganlık döneminin risk oluşturduğu yönünde bir çıkarım yapılmıştır (Açıkkol Yıldırım 2013).

Paleolitik Dönemden günümüze kadar geçen sürede insan ömür uzunluğunu etkileyen çeşitli etmenler olduğu bilinmektedir. Bu faktörlerden en çok vurgulananları patojenler ilgili hastalıklar, doğa koşullarına bağlı olarak görülen diğer sağlık/hastalık durumları ve insan faktörüne bağlı olan savaşlar, göçler ya da bilim ve teknolojinin zaman içerisindeki değişimine

bağlı olarak gelişen durumlardır. Günümüzde özellikle tıp alanındaki gelişmeler, gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerdeki doğumda beklenen yaşam uzunluğunun artışı açıkklamada etkilidir.

## GÜNÜMÜZDE DEĞİŞEN YAŞLILIK ALGISI

Geçmiş dönemlerle karşılaştırıldığında, yaşlılık algısı, yaşadığımız bilim ve teknoloji çağında daha da farklılaşmıştır. Ortalama ömür süresinin 30'lu yaşları pek geçmediği antik dönem insanları için 60 yaş, muhtemelen toplumun pek azının ulaşabildiği çok ileri bir yaş gibi algılanırken günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hala genç olarak kabul edilen bir yaştır. DSÖ'nün yakın zamanda güncellenen tanımına göre artık 65 yaşındaki bir bireye yaşlı denilmektedir (World Health Organization-WHO 2019). Çok da uzak olmayan bir geçmişte, 1950'lerde ömür beklentisi Ülkemizde 60'lara ancak yaklaşırken günümüzde 70'li yaşlara çıkmıştır (Türkiye İstatistik Kurumu-TÜİK 2024). Her ne kadar ömür süresi uzamış olsa da yaşlanma hala önlenemeyen bir süreçtir. Ancak yaşlılığı yavaşlatmak ya da hızlandırmak mümkündür. Örnek olarak düzenli egzersiz yapmayan, şekerli gıdaları çok miktarda tüketen, sigara ve alkol içen, besin çeşitliliğine önem vermeyen, işlenmiş gıdaları diyetine fazlaca ekleyen ve sosyal olarak kendini izole eden bireyler bunların tam aksi bir hayat tarzını benimseyen bireylere göre yapılan testlerde metabolik durum, dış görünüş, zihinsel dinçlik ve diğer incelenecek parametreler açısından daha yaşlıdırlar. Bu nedenle yaşın "sadece bir rakam" olmadığı ortaya çıkmaktadır. Bireyler, doğumla getirdikleri genetik özellikleri ve kendi bireysel seçimleri ile yaşlanma hızlarını değiştirebilmektedir. Örnek olarak fare, sıçan gibi bir kemirgen için 2-3 senelik ömür uzunluğu, insanın yaklaşık 100 yıllık ömür uzunluğuna denk gelebilmektedir. 3 aylık bir fare artık üreme potansiyeline sahipken 3 yaşında bir insan henüz gençlik dönemine bile gelememiş bir çocuktur. Bu kadar abartılı olmamakla birlikte insanlar arasında da yaşlanma süreleri arasında bireysel genetik farklılıklar söz konusudur. Bazı bireylerde saçların beyazlaması, katarakt gelişimi ya da

metabolik hastalıkların ortaya çıkışı ve yaşlanma sorunlarının gözlenmesi daha erken gerçekleşirken, diğer bireylerde bu bahsedilenler çok daha geç ortaya çıkabilmektedir. Bireysel olarak her bir birey, birbirinden farklı genetik yapılarla doğmakta ve bu farklılık yaşlanma hızı ve yaşlılık sorunlarının ortaya çıkışında farklılıklara neden olmaktadır. Özetle, yaşlılık kaçınılmaz olsa da hızı değişebilen ve bu değişimin bir kısmının elimizde olmadığı genetik faktörlerle bir kısmının ise hayat tarzı seçimleriyle belirlendiğini bir süreçtir. Bu temel bakış açısını göz önünde bulundurmanız konunun kalan kısmındaki hayat tarzı tercihlerinin etkilerini irdelemekte yardımcı olacaktır.

Bu aşamada şu soru sorulabilir; tümüyle sağlıklı beslenen, herhangi bir kötü alışkanlığı olmayan insanlar ya da diğer çok hücreliler neden yaşıyor? Organik bitkileri, sağlıklı fenolik bileşiklerle dolu kekikleri, dağ bitkilerini tüketen, temiz havada yaşayan ve herhangi bir zararlı alışkanlığı olmayan yabani ya da evcil koyunlar neden yaşlanır? Genetiğimiz ve seçimlerimiz her ne şekilde olursa olsun canlılar için yaşlanma kaçınılmazdır. Neden yaşıyoruz sorusunun nedenleri oksidatif stres, yangı (inflamasyon), telomer kısalması, mutasyonların birikmesi, gen tamirindeki azalmalar ve bağışıklık hipotezi gibi farklı hipotezler ile açıklanmaya çalışılmaktadır (Mavritsakis 2020). Tüm bu yaklaşımlarda yaşlanmanın temelde hücrede başladığı sonucuna varırız.

## **YAŞLANMAYA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

### **Oksidatif Stres**

Vücudumuzda her an devam eden biyokimyasal reaksiyonlar sırasında oksidan yani oksitleyici moleküller ortaya çıkmaktadır. Bunları dengeleyen antioksidan moleküller ve enzimler sayesinde bir oksidan/antioksidan denge söz konusu olmaktadır. Eğer vücudumuzdaki tüm oksidan mekanizmaları ortadan kaldırmış olsaydık hücre sel sinyal iletimi, bağışıklık ve diğer pek çok işlevimiz bozulurdu (Averill-Bates 2024). Diğer taraftan antioksidanlarımız olmasaydı hücrelerimiz ciddi bir oksidatif strese girer ve normal ömür

sürelerinden çok daha kısa sürede ölürlendi. Görüldüğü üzere oksidan ve antioksidanlar arasındaki denge, sağlığımız için önemliken bu dengenin oksidanlar yönünde bozulması karşımıza oksidatif stres olarak çıkmakta ve Alzheimer, Parkinson, obezite ve daha pek çok hastalıkta hazırlayıcı ya da hastalığı ilerletici bir etmen oluşturmaktadır (Bai ve ark., 2022). Bunun sonucunda oksidatif stresin yaşlanmayı hızlandırıcı bir etkide bulunduğu rahatlıkla söylenebilir. Beslenme, zararlı alışkanlıklar, hastalıklar, egzersiz ve hayatımıza dahil olan daha pek çok şey oksidan/antioksidan dengeyi bozarak ya da düzelterek sağlığımıza ve yaşlanma hızımıza doğrudan etki etmektedir. Bunlara örnek olarak zararlı alışkanlıkları inceleyebiliriz. Alkol ve sigara tek tek her bir hücreye zarar vererek insanlarda yaşlanmayı hızlandırmaktadır, ya da kızarmış patates, haşlanmış bir patatese göre vücutta daha fazla inflamasyon (yangı) reaksiyonları başlatarak önce hücresel, sonra da daha yüksek organizasyon düzeyinde doku, sistem ve organizma boyutunda bizi daha hızlı yaşlandırmaktadır (Grootveld ve ark., 2020). Diğer taraftan diyetimize dahil edebileceğimiz keten tohum, ceviz ya da balıktaki omega-3 yağ asitleri antiinflamatuvar yani yangı önleyici etkilerle yaşlanma geciktirici etkilerde bulunmakta ve bu etkileri yine hücre, doku, sistem ve organizma düzeyinde bize fayda sağlayabilmektedir (Katrenčíková ve ark., 2021). Aynı miktarda kırmızı et tüketen Amerikalılarla Fransızlar karşılaştırıldığında, Fransızların daha az kalp damar hastalığı ya da kolon kanseri gibi hastalıklar yaşamaları Fransız paradoksu olarak adlandırılmıştır. Fransızların da dahil olduğu Akdeniz diyetinde daha fazla bitkisel gıdanın olması, lif (posa) ve sağlıklı bitkisel kimyasalların (fitokimyasallar) kırmızı etle birlikte daha fazla tüketildiği anlamına gelmektedir. Diyetin yanına eklenen kırmızı şaraptaki resveratrol ya da salataya dökülen zeytin yağındaki omega-9 (oleik asit) ve oleocein maddeleri kırmızı etin kanserojen ya da kolon kanseri yapıcı etkisine karşı Akdenizlileri korumaktadır (Fragopoulou ve Antonopoulou 2020, Farias-Pereira ve ark., 2023). Bu örnekten de görüleceği üzere vücudumuza giren besinlerin biyolojik etkisi sağlık açısından koruyucu ya da zararlı

olabilir. Genetik alt yapımızı değiştirmemiz henüz mümkün değilse de bireysel seçimlerimiz, yaşlanma hızımızı değiştirecek mekanizmaları harekete geçirmektedir.

### **Telomerler**

Hücrelerin çekirdeğinde yer alan genetik materyali oluşturan DNA, bilindiği üzere kromozomların içinde paketlenmiş halde durmaktadır. DNA'mızdaki genetik bilgi bir proteinin sentezi sırasında paketlenmiş halinden açılmakta ve sıkıca denetlenen bir dizi biyokimyasal işlem sonrasında aminoasitler üretilmektedir. DNA'yı barındıran kromozomların uç kısımlarında telomer adı verilen kısımlar bulunur. Tekrarlayan nükleotid serileri olan bu telomerler DNA ipliklerini koruma işlevine sahiptir. Hücreler ömür sürelerindeki programlanmış süreleri içinde hücre bölünmesini gerçekleştirirken, bu DNA da kendini kopyalamakta ancak bu sırada telomer parçası çeşitli mekanizmaların sonucunda kısalabilmektedir (Rossiello ve ark., 2022). Belli miktarda telomer kısalması sonrasında hücre artık DNA'sını kopyalayamadığından ölüme doğru gitmektedir. Telomer kısalmasını hızlandıran etmenler yaşlanma hızını da artırmaktadır. Diğer taraftan sağlıklı beslenme ve fiziksel olarak aktif bir hayat tarzı ise telomer kısalma hızını yavaşlatmaktadır (D'Angelo 2023).

### **YAŞLILIĞIN ETKİLERİNİN AZALTILMASINDA ÖNERİLER**

Tarih ve tarih öncesindeki çok uzun zaman diliminde insanlar; enfeksiyon hastalıkları, salgınlar, travmalar, doğumdaki ölümler, böcek/hayvan sokmaları ya da saldırıları gibi olaylarla erken yaşlarda hayatını kaybederken, gelişen bilim ve teknolojiyle artık daha uzun ömür süreleri yaşarken, artık kronik hastalıklardan hayatlarını kaybetmeye başlamışlardır. Bu nedenle geçmişte daha çok ömür uzunluğu (lifespan) dikkate alınırken günümüzde sağlıklı yaşam süresi (healthspan) olarak Türkçeleştirilebilen bir kavram daha fazla dikkat çekmektedir. Yani 70 yıllık bir ömür süresinin 50



senesi sağlıklı geçiyorsa, bu durum kişinin son 20 yılını pek çok kronik hastalıkla mücadele ederek geçirmek zorunda kalacağı anlamına gelmektedir. Diyabet, yüksek tansiyon, kalp hastalıkları, damar sertliği ya da felç gibi damarsal problemler, Alzheimer ya da Parkinson gibi sinir sistemi hastalıkları, kanserler ve eklem-kas rahatsızlıkları bu kronik hastalıkların başında gelmektedir (Jomova ve ark., 2023). Yaşlılığın getirdiği sorunlar sadece bireylere değil toplumlara da çözüm bekleyen önemli problemler doğurmaktadır. Yaşlılık, çalışan iş gücündeki azalma, Japonya gibi ülkelerde görüldüğü üzere demografik yapıda çalışan/emekli oranının azalması, kronik hastalıkların sağlık sistemine yüklediği iş ve mali yük açılarından insanlık tarihi boyunca ilk kez bu denli yaygın karşılaşılan sorunlar olarak ortaya çıkmaktadır.

Sağlık sadece hasta olmama durumunu ifade etmez. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımıyla sağlık; “bedence, ruhça ve sosyal yönden tam iyilik hali” olarak tanımlanmaktadır (WHO 1948). Bu nedenle sağlıklı yaşam süresinin yeni amacı sadece hasta olmamak değil beden, zihin/ruh ve sosyal ilişkiler açısından da sağlıklı bir ömür geçirmektir. Longevity, yani yaşlanma sürecini sağlıklı bir şekilde yönetmek ve bireylerin yaşam kalitesini artırmak yönünde çabalayan yaklaşımın amacı bunu sağlamaktır. Ölümsüzlük ancak kanser hücrelerinin bir özelliği olduğu için longevity alanında çalışanlar ölümsüzlüğü değil bireyin son anına kadar olabildiğince sağlıklı bir yaşam süresi geçirmesini hedeflemektedir. Hastalıklardaki erken teşhisin hayat kurtarıcı etkisinin artması gibi sağlıklı yaşam süresini artırmak için de bu hazırlıklara daha erken başlamak önemlidir. Örnek olarak 70’li, 80’li yaşları sağlıklı yaşamak için önemli hayat dönüşümlerinin olduğu 40 ve 60’lı yaşlarda gerekli önlemlerini alma fırsatını kaçırmamak tavsiye edilmektedir (Shen ve ark., 2024). Yukarıda belirttiğimiz üzere, belirli bir süre yaşayan her çok hücreli canlının kaçınamayacağı yaşlılığı henüz önlemek mümkün olmamakla birlikte, bu hızı yavaşlatmak ve kronik hastalıkları azaltarak daha sağlıklı bir

hayat sürmek konusunda çeşitli uygulamalar ve tedaviler gündeme gelmektedir. Bunlardan bazıları seçilerek aşağıda sıralanmıştır.

### **Yaşlanmaya Karşı Kalori Kısıtlaması**

Yaşlanma hızının yavaşlatılmasında güncel olarak en kabul gören yaklaşımlar arasında, tüketilen kalorilerin azaltılması gelmektedir. Antik dönemden günümüze pek çok düşünür ve hekim fazla beslenmenin ömrü kısalttığına vurgu yapmıştır. 1930'larda yapılan ilk bilimsel çalışmalar da bu antik gözlemleri desteklemekteydi. 1935 yılında sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırma diyet içindeki sindirilemeyen selülozun artırılmasıyla yani tüketilen kalorinin azaltılmasıyla sıçanların ömür uzunluklarının artırıldığı tespit edilmiştir (McCay ve ark., 1935). Ancak 1980'lere kadar aralıklı açlığın, kalori kısıtlamasının sağlığı nasıl iyileştirdiği ve ömür uzunluğuna nasıl etki ettiğine dair bilgiler kısıtlıydı (Green ve ark., 2022). Ancak sonraki yıllarda konu hakkında yapılan ileri araştırmalar bu ömür artışının mekanizmalarını çözmede daha fazla ışık tutmuştur. Güncel bilimsel araştırmalar omurgasızlar, primatlar ve kemirgenler gibi farklı canlılarda yapılmış deneylere dayanmaktadır. Burada önemli nokta öğündeki besinlerde kalori kısıtlaması yaparken ya da aralıklı açlıkla genel kalori alımını azaltırken bireyde beslenme yetersizliğine – malnütrisyona neden olmayacak bir beslenme düzeninin sağlanmasıdır. Aksi takdirde bireyde gelişebilecek vitamin, mineral, protein ve esansiyel yağlardaki eksik alım tam tersine bireyi yaşlandırıcı hale gelebilir. Vücut yağı düşük ve özel durumları olan ya da hasta bireylerde bilinçsiz uygulanan kalori kısıtlamasının olumsuz etkileri gözlenmiştir (Fontana ve Klein 2007). Yaşlanmada telomerlerin etkisinden bahsedildiği için beslenme değişikliğine gidilerek kalori kısıtlaması yapılmasının telomerler üzerine etkileri de araştırılmıştır. Kalori kısıtlaması, egzersiz ve Akdeniz tipi diyetin telomer uzunluğuna etkisi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada 80 kişilik bir grup üzerinde bu farklı uygulamalar yaptırılmış ve katılımcıların telomer uzunlukları ölçülmüştür

(Fernandez de la Puente ve ark., 2021). Telomer uzunluğu açısından, bir yıl devam eden bu uygulamalar sonunda Akdeniz tipi diyetin faydalı olduğu ancak, kalori kısıtlaması ya da egzersizin Akdeniz diyetine ek bir avantaj sağlamadığı bulunmuştur. Diğer taraftan telomerleri düzenleyen telomeraz enziminin aktivitesinin, kalori kısıtlaması ile arttığı ve bu durumun incelenen bireylerdeki kalp fonksiyonlarında koruyucu etkiye işaret ettiği gösterilmiştir (Makino ve ark., 2015). Birbirinden farklı noktalara işaret eden bu tür çalışmalar gelecekte kalori kısıtlamasının telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesi ve dolayısıyla yaşlanmaya etkisi konusunda daha ayrıntılı bir şemanın ancak daha fazla araştırma ile ortaya konulabilmesinin mümkün olduğunu göz önüne sermektedir.

### **Besin Destekleri ve Yaşlanma**

Günümüzde besin destekleri büyük bir endüstri ve ekonomi oluşturmuştur. Besin desteklerinin faydalarını savunan pek çok araştırma bulunmakla birlikte, gereksiz ve fazla kullanıldığı durumlarda hem vücuda gereksiz bir yük hem de para israfına neden olabilmektedir (Ronis ve ark., 2018). Sağlıklı beslenen genç insanlarda, özel bir hastalık durumu söz konusu değilse, besin desteklerinin, vitamin-mineral takviyelerinin ek bir yarar sağlamadığına dair tartışmalar mevcuttur. Ancak ilerleyen yaşla birlikte besin öğelerinin alımında, emiliminde ve metabolizmasında sorunlar arttığı, hastalıklara özel gereksinimler daha sık ortaya çıktığı için besin destekleri – supplementler – gündeme gelmektedir. Özellikle de ilerleyen yaşla daha sık ortaya çıkan kemik erimesi durumunda kalsiyum-D vitamini- K2 vitamini kombinasyonları ya da tek başına kalsiyum veya D vitamini alımı gibi takviyeler artık herkesin aşına olduğu, bir taraftan da üzerinde hala araştırmaların devam ettiği besin destekleridir (Capozzi ve ark., 2020). Ancak besin desteklerinin etkileri sadece kemik sağlığı gibi spesifik hastalıklarla sınırlı değildir. Yaşlılığın etkilerinin azaltılmasında ve geciktirilmesinde pek çok besin desteği araştırmalara konu olmaktadır. Bu etkiler arasında

telomerlerin korunması örnek olarak verilebilir. Herhangi bir sağlık sorunu olmayan 47 bireyle yapılan çalışmada gönüllüler, kontrol ve kombinasyon halinde besin desteği verilen olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Besin desteği verilen grubun telomer yapısının herhangi bir destek verilmeyen kontrol grubuna karşı daha iyi durumda olduğu tespit edilmiştir (Tsoukalas ve ark., 2019).

Yaşlanmaya karşı tavsiye edilen besin destekleri çok fazla sayıda olduğu için bazı seçilmiş örnekler aşağıda sıralanmıştır;

- Beyin için B vitaminleri, özellikle de yaşla birlikte azalan emilimi nedeniyle B12 vitamini,
- Maydanoz, biber veya narenciyelerde bulunan C vitamini,
- D vitamini,
- Zerdeçaldaki kurkumin,
- Özellikle Ülkemizdeki en yaygın antioksidan kaynakları olan domatesteki likopen ve çaydaki Epigallocateşin gallat (EGCG),
- Brokoli ya da lahanaya gibi bitkilerden sulforafan,
- Balık, keten tohumu gibi gıdalarda bulunan Omega 3,
- Probiyotikler

### **Egzersiz ve Yaşlılık**

Egzersiz her yaşta olduğu gibi yaşlılıkta da vazgeçilmez bir sağlık koruyucusudur. Egzersizin kas kaybının önlenmesi, düşmelere karşı koruyucu, damar sertliğine karşı koruyucu, kan şekerini ve yağlarını düzenleyici etkileri egzersizi özellikle yaşlılıkta karşı karşıya kalınan metabolik hastalıklara ve kas-eklem rahatsızlıklarına karşı koruyucu hale getirmektedir (Grevendonk ve ark., 2021). Yaşlılığın etkilerinin azaltılmasında egzersiz, beslenme ile birlikte en ön sırada gelen uygulamadır.

Egzersiz farklı açılardan yaşlanmaya karşı koruyucu etkileri seçilmiş bazı etkileri açısından aşağıda sunulmuştur.

Erişkin bireylerde yaşın ilerlemesi ile beraber her yıl kas kütlelerinde kayıplar meydana gelmektedir. Sarkopeni adı verilen bu kas kaybı dışarıdan çok belli olmasa da kas kütlesi zamanla azalmakta ve yerine yağ dokusu gelmektedir. Kaslar bireyin postürünü sağlamada ve ilerleyen yaşlarda düşmelerin azaltılması nedeniyle önemlidir. Yaşlanan kaslardaki mitokondrilerin işlevleri bozulduğu için enerji üretimi ile ilgili sorunlar ortaya çıkmaktadır. Egzersiz tüm bu noktalarda yaşlanan bireyin ömrünün sonuna kadar kas-iskelet sistemi açısından daha sağlıklı bir hayat sürdürmelerinde katkıda bulunmaktadır (Grevendonk ve ark., 2021).

İnsan vücudundaki en sağlam yapılar olan kemikler ölüm sonrasında geriye kalan ve doğal olarak antropolojik çalışmalarda en temel çalışma materyalini oluşturan dokulardır. Kemik, canlılık sürdürdüğü sürece sürekli yıkılıp tekrar yapılan dinamik bir özelliğe sahiptir. Kemik içindeki kalsiyum ve fosfor tuzları bir organik matriks içinde dayanıklı kristal yapısı oluşturmakta olsa da her an yeni kemik dokusu oluşmakta, eskileri ise yıkılmaktadır. Bu yapım-yıkım süreci yaşlılık ile birlikte daha çok yıkımın ve daha az yapımın olduğu bir duruma dönüşmektedir. Önce kemik seyrelmesi denilebilecek osteopeni ve sonrasında da yaygın olarak kemik erimesi adıyla bilinen osteoporoz meydana gelmekte ve yıllar içinde bireyin boy uzunluğu dahi kısalmaktadır. Kadınlarda kemik dokusu için koruyucu özellikte olan östrojen hormonunun menopozla birlikte azalması, kemik dokusundaki yıkımı hızlandırmakta ve bunun doğal sonucu olarak kadınlarda osteoporoz daha yaygın görülmektedir (Liu ve ark., 2020). Ömür uzunluğu artan, yaşlanan dünyada kemik sağlığı açısından daha sağlıklı bir yaşlılık için beslenmede kalsiyum ve D vitamininin yeterli düzeyde alınması ve kemiğe yük bindirerek yapım/yıkım dengesinde yapım yönünde kemiği destekleyen direnç egzersizleri önerilmektedir. Bunlar arasında belirli ağırlıklarla ya da kendi vücut ağırlığı ile yerçekimine karşı çalışmalar yapmak, lastik-yay gibi dirence karşı egzersizler yapmak önerilmektedir (Zhang ve ark., 2022).

Yaşla birlikte daha sık gözlenmeye başlayan diyabet, yüksek tansiyon, bozulmuş kan yağları sonrasında kalp damar hastalıkları ve başka sağlık sorunları yaşlı bireylerin hem ömür uzunluklarını azaltmakta hem de hayat kalitelerini düşürmektedir. Egzersiz bu açıdan yaşlılığın etkilerinin azaltılmasında en önemli koruyucu uygulamaların başında gelmektedir. Yaşlılarla ilgili yapılmış bir araştırma çalışmasında 1931-1939 yılları arasında doğmuş olan 100 yaşlı birey egzersiz yapan ve yapmayan olarak 2 gruba ayrılmıştır. Günlük bir saatlik ergometrik bisikletle yapılan egzersiz çalışmasını içeren 12 haftalık bu sürenin sonunda egzersiz yapan bireylerde bel çapının ve karaciğer yağlanmasının azaldığı, glukoz metabolizmasında %68'lik bir düzelmeye meydana geldiği ve sonuç olarak egzersiz grubundaki bireylerin egzersiz yapmayan yaşlılara göre daha sağlıklı, fit-uygun durumda oldukları gözlenmiştir (Finucane ve ark., 2010).

30 farklı araştırmanın birlikte değerlendirildiği bir meta analizde; toplamda 7418 bireyin telomer kısalması incelenmiş ve fiziksel olarak daha aktif olanların hiç egzersiz yapmayan bireylere göre telomer kısalması açısından, egzersiz sayesinde orta düzeyde korunduğu sonucuna varılmıştır (Valente ve ark., 2021). Özellikle sosyal medyada telomeri uzattığı iddia edilen uygulamalara dair pek çok iddiaya temkinle yaklaşılması gerektiği araştırmalarla daha çok ortaya çıkmaktadır. Bu araştırmada gözlenen telomer koruyucu etki orta düzeyde olsa dahi yaşlanmada önemli etkisi olan telomer kısalmasında egzersizin koruyucu etkisini yine de ortaya koymaktadır. Buradan çıkartılacak sonuç egzersizin pek çok faydası yanında telomer uzunluğu açısından yani yaşlanmanın geciktirilmesi bakımından da olumlu etkileri olduğudur. Bu özelliği de dikkate alınarak egzersizin hayat tarzına eklenmesi yaşlılığın yavaşlatılmasında bireylere katkı sağlayabilir.

Egzersiz uygulaması hücrelerde AMPK (Adenosine monophosphate-activated protein kinase) adlı bir molekülü aktive etmektedir. Daha açık ifadesi ile “AMP ile aktive edilen protein kinaz” olan AMPK tüm memeli hücrelerinde bulunan ve hücrenin ne kadar yakıtının olduğunu söyleyen bir

moleküldür (Richter ve Ruderman 2009). Bu molekülün egzersizle aktive olması hücrede otofajinin de dahil olduğu pek çok metabolik süreci aktive etmektedir. Otofaji, hücrede birikmiş atık maddelerin, işlevini kaybetmiş hücre içi organellerin ve diğer işlevi bozulmuş yapıların yıkılıp hücrenin bir anlamda yenilenmesini sağlayan sürecin adıdır (Parzych ve Klionsky). Otofajinin bozulduğu durumlar çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Egzersiz ve AMPK, otofaji üzerinden yaşlanmış hücre ve hücre altı yapılarının ortadan kaldırılmasıyla yaşlanma hızı ve etkilerinin azaltılmasında faydalı olmaktadır.

Uyku günlük döngünün yaklaşık üçte birlik dilimine karşılık gelirken, kaba bir hesapla ömür uzunluğunun da üçte birinin geçtiği önemi bir dönemdir. Uyku bedensel yenilenme için önemli olduğu kadar beyin sağlığı açısından da hayati öneme sahiptir. Yaşla birlikte uyku giderek kötüleşebilmektedir. Yaşla birlikte ruhsal durumda (mood) sorunların, depresyon, anksiyete gibi durumların varlığı, hafızanın kötüleşmesi ile yaşlılık döneminin daha sorunlu geçmesine neden olabilmektedir. Egzersizin yaşlılarda beyindeki sinirlerin desteklenmesini sağlayan BDNF adlı maddenin artışına, hafıza için hayati önemi olan beyin hipokampus dokusunun hacminin büyümesine, uyku ve ruhsal durumun iyileşmesine katkıda bulunduğu randomize kontrollü denemelerle gösterilmiştir (Stillman ve ark., 2020).

Bilimsel literatürde mevcut 22 yayın içeren ve toplamda 2670 katılımcı üzerinde yapılmış bir meta-analizde; fiziksel egzersizin hipokampus/parahippokampus alanında ve koordineli hareketler yapabilmemize imkân veren beyincik (serebellum) yapısında hem fiziksel hem de işlev olarak olumlu etkileri olduğu sonucuna varılmıştır (Ji ve ark., 2021). Mevcut bilgiler ışığında beyin işlevleri açısından sağlıklı bir yaşlılık sürdürebilmenin en vazgeçilmez öğelerinin başında egzersizi hayata düzenli bir faaliyet olarak dahil etmenin geldiği söylenebilir.

Egzersizin beyin sağlığı için bu gösterilmiş faydalarının nasıl meydana getirdiğine dair araştırmalar devam etmektedir. Mevcut bulgular, kasların

sadece bizi ayakta tutan yapılar olmadığı, beyni etkileyen bazı maddeler de salgıladığını göstermektedir. Kaslardan kana salınan maddeler anlamına gelen “miyokinler”, egzersiz yapan kaslardan salınan bu maddelerin doğrudan ya da dolaylı olarak beyni etkilediğini bize ima etmektedir. “İrisin”, bu maddelere örnek olarak verilebilir. Kas-beyin aksı olarak betimlenen bir rotada, egzersiz yapan kaslar ve beyin arasında karşılıklı bir etkileşim olmakta ve bu etkileşimden beyin kazançlı çıkmaktadır (Burtscher ve Burtscher 2024).

## YAŞLILIKLA İLGİLİ TEDAVİLERDE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

Günümüzde tedavi seçenekleri kısıtlı olan hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde, güncel bilimsel ilerlemeler yaşlılık hastalıklarında da umut vadetmektedir. Kök hücre tedavisi ile diyabetin tedavi edilmesi (Liu ve ark., 2024) bunlara bir örnektir. Gelecek vadeden bir başka uygulama eksozomlardır. Eksozomlar, ökaryotik yani çekirdeği olan hücrelerin ürettiği ve hücreler arası iletişimde önemi olan hücre içi veziküler yapılardır. İçerikleri değişmekle birlikte; mRNA, DNA, miRNA gibi moleküller içerebilir (Dai ve ark., 2020). Eksozomlar kanser hücrelerinin büyümesinde ve ortaya çıktığı yerden diğer yerlere metastazında, ilaç direncinin oluşmasında da rol oynayabildikleri için bu eksozomlara yönelik ilaç stratejilerinin kanser tedavisinde yeni kapılar açabileceği düşünülmektedir (Tai ve ark., 2018).

Eksozomların içine eklenecek farklı maddeler, yaşlanan hücrelere destek olabilmektedir. Örnek olarak cilt ve saç problemlerinde eksozomların etkileri gösterilmiştir (Sreeraj ve ark., 2024). Yeni yöntemlerle çeşitlenen eksozomların ileride yaşlanma karşıtı kullanımlarının sıklaşması oldukça muhtemeldir. Ciltle ilgili tedaviler söz konusu olduğunda, cerrahi ya da diğer invaziv uygulamaların hem kendi başlarına hem de eksozomlarla birlikte daha büyük bir alan açacaklarını beklemek mümkündür.

Giyilebilir teknolojiler, özellikle akıllı saatler ile uzun bir süredir insanların kullanımına girmiş olan bir alandır. Ancak bu teknolojik ilerleme



yaşlılık döneminde çok daha hayati bir önem taşıma potansiyeline sahiptir. Yaşlı insanların sağlık durumlarının izlenmesi, gelişebilecek olumsuz durumların engellenmesi açısından önemlidir ancak birçok yaşlı bireyin hareket kısıtlılıkları nedeniyle sağlık merkezlerine düzenli gelebilmeleri, ilerleyen yaşla birlikte giderek daha zor hale gelebilmektedir. Giyilebilir teknolojiler bu bahsedilen zorlukların önüne geçmede ve yaşlı bireylerin daha sağlıklı yaşlılık dönemleri yaşayabilmelerinde umut vadetmektedir. Ölçüm cihazları ile donatılmış saat, bileklik, yüzük, çorap, ayakkabı, ayakkabı içine yerleştirilebilen tabanlık gibi giyilebilir teknolojik sensörler kişilerin sağlık durumlarına ait pek çok veriyi anlık kaydedebilmekte ve gerektiğinde bireye ya da sağlık kuruluşuna uyarı verebilmektedir. Bu ölçülen parametreler arasında kalp-solunum hızı, EKG, vücut sıcaklığı gibi fiziksel ya da kanda şeker, elektrolit, pH, ürik asit, doku oksijen düzeyi gibi kimyasal ölçümler bulunmaktadır (Chen ve ark., 2023). Bu giyilebilir teknolojiler, akıllı gözlükler ya da yukarıda sayılan teknolojik ürünler gibi belirgin olarak fark edilebilen cihazlar olabildiği gibi artık giderek bireyin konforunu bozmadan daha az fark edilir biçimlere de bürünmektedir. Akıllı kumaşlar ya da bir kemer şeklinde takılabilen bilgisayarlar bunlara örnek olarak verilebilir (Stavropoulos ve ark., 2020). Akıllı giyilebilir teknolojilerin ek bir faydası kişinin kendi sağlığı ile ilgili farkındalığın artması ve hastalıkların daha erken, oluşum aşamalarında çözüm yollarının bulunması için çaba sarf etmelerini teşvik etmesidir.

## SONUÇ

İnsanlık, çağlar boyunca kaçınamayacağı bir olgu olan yaşlılık ve yaşlılığın getirdiği sağlık sorunlarıyla belli ölçüde mücadele edebilmiştir. Ancak yaşlılık günümüzde olduğu gibi geçmiş kültürlerde de bilgi ve tecrübe kazanılmış bir süreç olarak görüldüğünden saygı duyulan bir dönem olarak da kabul görmüştür. Edinilen bilginin ve yaşamın izlerini yaşlı bedenlerinde taşıyan insanın kendisi bir kültür unsuru durumundadır. Yaşlanmanın bazı

sorunları beraberinde getirdiği de bir gerçektir. Sosyal bir canlı olan insan, toplum içinde bulunan yaşlı bireylerin bakımıyla ilgili de sorumluluk hissederek onların bakımını gerçekleştirmiştir. Bu yaş grubundaki bireylerin sayısındaki artış ise sadece toplumsal değil devletler bazında da sorumluluklar ve çözülmesi gereken yeni problemler getirmiştir.

Gelişen ve gelişmekte olan ülkeler de bu açıdan kendi önlemlerini alma çabasındadır. Bilim ve teknolojinin bu alanda sunduğu imkanlar önem taşımaktadır. Günümüzde insanlık, bilim ve teknolojinin katkısıyla kendi genetik potansiyelinin sınırlarını zorlamakta ve ömür uzunluğu ve yaşlılık konularında büyük ilerlemeler kaydetmektedir. Bunun yanı sıra yaşlıların hayatlarını kolaylaştıracak yeni teknolojilerin hayata geçirilmesinde çaba sarf etmektedir. Ancak heyecan uyandıran ve umut veren bilimsel gelişmelerin şafağında mevcut bilgilerimiz hala en güvenilir, ucuz ve erişilebilir yöntemlerin egzersiz, kalori kısıtlaması ya da aralıklı açlık tarzında besin azaltma, sağlıklı beslenme ve zararlı alışkanlıklardan uzak durma, sosyal ilişkilerimizi ihmal etmeme olduğunu ortaya koymaktadır. Antik dönem hekimlerinin de diyeti, egzersizi, insanın ruhsal yönüne özen gösteren uygulamaları önermeleri bu kadim bilgeliklerin oldukça yerinde olduğunu bize göstermektedir. Antik dönemden farklı olarak artık bilimin ve teknolojinin büyük desteğini alan longevity bilimi gelecekte, yaşlılığın moleküler mekanizmasının daha iyi anlaşılması, eksozomlar, kök hücre tedavileri gibi yenilikçi uygulamaların sağlık alanına girmesi ve giyilebilir teknolojilerin yaygınlaşması ile birlikte hiç birimizin kaçınamayacağı yaşlılığın olabildiğince sağlıklı geçen bir ömür evresi olması açısından umut vermektedir.

## KAYNAKLAR

- Açıkkol Yıldırım A. (2013) Oylum Höyük Toplumunun (Orta Tunç Çağı, Kilis) Paleodemografik Yapısı The Paleodemographic Pattern of Oylum Hoyuk Population (The Middle Bronze Age, Kilis) *Zeitschrift für die Welt der Türken Journal of World of Turks ZfWT* Vol. 5, No. 3
- Averill-Bates D. Reactive oxygen species and cell signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Molecular Cell Research*, Volume 1871, Issue 2, 2024, 119573.
- Bai R, Guo J, Ye XY, Xie Y, Xie T. Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease, *Ageing Research Reviews*, Volume 77, 2022, 101619,
- Boldsen, J. L., Milner, G. R., & Ousley, S. D. (2022). Paleodemography: From archaeology and skeletal age estimation to life in the past. *The American Journal of Biological Anthropology*, 178(S74), 115-150
- Burtscher J, Burtscher M. Training muscles to keep the aging brain fit. *J Sport Health Sci*. 2024 Nov;13(6):761-763.
- Capozzi A, Scambia G, Lello S. Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health. *Maturitas*, Volume 140, 2020, Pages 55-63.
- Chen, C., Ding, S. & Wang, J. Digital health for aging populations. *Nat Med* 29, 1623–1630 (2023).
- Çırak, Mustafa Tolga (2017). Akgüney Geç Roma- Bizans Dönemi Toplumu Üzerine Paleodemografik Çalışma, *Hitit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, Yıl 10, Sayı 1, Haziran 2017, ss. 249-264
- Dai J, Su Y, Zhong S, Cong L, Liu B, Yang J, Tao Y, He Z, Chen C, Jiang Y. Exosomes: key players in cancer and potential therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Aug 5;5(1):145.
- D'Angelo S. Diet and Aging: The Role of Polyphenol-Rich Diets in Slow Down the Shortening of Telomeres: A Review. *Antioxidants*. 2023; 12(12):2086.
- Demirsoy A. (2018). Ölümün ve Yaşlanmanın Evrimi. İstanbul: Asi Kitap Yayınları

- Demirsoy A. (2019). *Ustaca Yaşlanma, Yaşlanmadan Ne Anlıyoruz? Siyah Kuğu* Yayınevi İstanbul
- Farias-Pereira, R., Zuk, J. B., & Khavaran, H. (2023). Plant bioactive compounds from Mediterranean diet improve risk factors for metabolic syndrome. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 74(4), 403–423.
- Fernández de la Puente M, Hernández-Alonso P, Canudas S, Marti A, Fitó M, Razquin C, Salas-Salvadó J. Modulation of Telomere Length by Mediterranean Diet, Caloric Restriction, and Exercise: Results from PREDIMED-Plus Study. *Antioxidants* (Basel). 2021 Oct 12;10(10):1596.
- Finucane, F.M., Sharp, S.J., Purslow, L.R. et al. The effects of aerobic exercise on metabolic risk, insulin sensitivity and intrahepatic lipid in healthy older people from the Hertfordshire Cohort Study: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 53, 624–631 (2010).
- Fontana L, Klein S. Aging, Adiposity, and Calorie Restriction. *JAMA*. 2007;297(9):986–994.
- Fragopoulou E, Antonopoulou S. The French paradox three decades later: Role of inflammation and thrombosis. *Clinica Chimica Acta*, Volume 510, 2020, Pages 160-169.
- Green, C.L., Lamming, D.W. & Fontana, L. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23, 56–73 (2022).
- Grevendonk, L., Connell, N.J., McCrum, C. et al. Impact of aging and exercise on skeletal muscle mitochondrial capacity, energy metabolism, and physical function. *Nat Commun* 12, 4773 (2021).
- Grootveld M, Percival BC, Leenders J, Wilson PB. Potential Adverse Public Health Effects Afforded by the Ingestion of Dietary Lipid Oxidation Product Toxins: Significance of Fried Food Sources. *Nutrients*. 2020; 12(4):974.

- Gözlük P. (2005) Karagündüz toplumunun paleodemografik açıdan incelenmesi, *Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Antropoloji Dergisi*, 75-105
- Hoppa R.D. (2002) Paleodemography: looking back and thinking ahead Paleodemography: Age Distributions From Skeletal Samples, Hoppa Robert D. And Vaupel James W. ISBN-13 978-0-511-06326-8 eBook (NetLibrary)
- Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S.Y. et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol* 97, 2499–2574 (2023).
- Ji L, Steffens DC, Wang L. Effects of physical exercise on the aging brain across imaging modalities: A meta-analysis of neuroimaging studies in randomized controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36:1148–1157.
- Jie Liu, Xin-Xing Wan, Sheng-Yuan Zheng, Md. A. Khan, Hui-Hong He, Yu-Xing Feng, Jing-Ge Xiao, Yu Chen, Xi-Min Hu, Qi Zhang and Kun Xiong. Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabetes Treatment: Current Advances and Future Opportunity. *Current Stem Cell Research & Therapy*, Volume 19, Issue 9, Oct 2024, p. 1175 – 1184.
- Katrenčíková B, Vaváková M, Paduchová Z, Nagyová Z, Garaiova I, Muchová J, Ďuračková Z, Trebatická J. Oxidative Stress Markers and Antioxidant Enzymes in Children and Adolescents with Depressive Disorder and Impact of Omega-3 Fatty Acids in Randomised Clinical Trial. *Antioxidants*. 2021; 10(8):1256.
- Kalınkara, V. (2014). Temel Gerontoloji Yaşlılık Bilimi. Ankara 2. Basım, Nobel Yayınları
- Karaöz Arıhan S, Okan Arıhan (2022). Tarihsel Süreçte Salgınlar ve COVID-19 Kısıtlamalarının İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri Historical Epidemics and the Effects of COVID-19 Restrictions on Human Health. *Van Tıp Derg* 29(1): 120-127, 2022; 29(1): 120-127

- Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020 Dec 1;11(12):10817-10827.
- Makino N, Oyama J, Maeda T, Koyanagi M, Higuchi Y, Tsuchida K. Calorie restriction increases telomerase activity, enhances autophagy, and improves diastolic dysfunction in diabetic rat hearts. *Mol Cell Biochem.* 2015 May;403(1-2):1-11.
- Mavritsakis N, Mırza CM, Tache S. Changes related to aging and theories of aging. *Health, Sports & Rehabilitation Medicine.* Vol. 21, no. 4, October-December 2020, 252–255.
- McCay, C.M., Crowell, M.F., Maynard, L.A., 1935. The effect of retarded growth upon the length of lifespan and upon the ultimate body size. *J. Nutr.* 10, 63–79.
- Özgün Başıbüyük, Başıbüyük H.H. (2019) Yaş, Yaşlanma ve Antropoloji Bölüm VII, Yaşlılık Yeniüzyılın Gerçeği ed. Kalınkara V. Nobel Yayınevi Ankara150.<https://doi.org/10.1002/ajpa.24462>
- Özgün Başıbüyük G. And Sönmez G., "Antropolojik Perspektifte İnsanda Ömür Uzunluğu," Türkiye Dördüncü Nüfusbilim Konferansı, Ankara, Türkiye, Pp.23-35, 2015
- Paine R.R. and Boldsen J.L. (2002) Linking age-at-death distributions and ancient population dynamics:a case study, *Paleodemography: Age Distributions From Skeletal Samples*, Hoppa Robert D. And Vaupel James W. ISBN-13 978-0-511-06326-8 eBook (NetLibrary)
- Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Jan 20;20(3):460-73.
- Harsha Sreeraj, R. AnuKiruthika, K.S. Tamilselvi, D. Subha, Exosomes for skin treatment: Therapeutic and cosmetic applications, *Nano Trans Med.* Volume 3, 2024, 100048, <https://doi.org/10.1016/j.ntm.2024.100048>.

- Richter EA, Ruderman NB. AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. *Biochem J*. 2009 Mar 1;418(2):261-75.
- Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018 Jan 6;58:583-601.
- Rossiello, F., Jurk, D., Passos, J.F. et al. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Cell Biol* 24, 135–147 (2022).
- Shen, X., Wang, C., Zhou, X. et al. Nonlinear dynamics of multi-omics profiles during human aging. *Nat Aging* 4, 1619–1634 (2024). <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00692-2>.
- Stavropoulos TG, Papastergiou A, Mpaltadoros L, Nikolopoulos S, Kompatsiaris I. IoT Wearable Sensors and Devices in Elderly Care: A Literature Review. *Sensors*. 2020; 20(10):2826.
- Steele A. (2023) Yaşlanmaya Son Uzun Yaşamın Bilimi ve Sırları Çeviri Ünalçın N.D. Nova Kitap Yayınevi
- Stillman CM, Esteban-Cornejo I, Brown B, Bender CM, Erickson KI. Effects of Exercise on Brain and Cognition Across Age Groups and Health States. *Trends Neurosci*. 2020 Jul;43(7):533-543.
- Tai YL, Chen KC, Hsieh JT, Shen TL. Exosomes in cancer development and clinical applications. *Cancer Sci*. 2018 Aug;109(8):2364-2374.
- Tsoukalas D, Fragkiadaki P, Docea AO, Alegakis AK, Sarandi E, Vakonaki E, Salataj E, Kouvidi E, Nikitovic D, Kovatsi L, Spandidos DA, Tsatsakis A, Calina D. Association of nutraceutical supplements with longer telomere length. *Int J Mol Med*. 2019 Jul;44(1):218-226.
- TÜİK 2024. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hayat-Tabloları-2021-2023-53678>
- Valente C, Andrade R, Alvarez L, Rebelo-Marques A, Stamatakis E, Espregueira-Mendes J. Effect of physical activity and exercise on telomere length: Systematic review with meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2021 Nov;69(11):3285-3300.
- WHO. Constitution. World Health Organization, Geneva, 1948.

50-United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division, World Population Ageing [homepage on the Internet], 2019. Available from <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>

Zhang L, Zheng YL, Wang R, Wang XQ, Zhang H. Exercise for osteoporosis: A literature review of pathology and mechanism. *Front Immunol.* 2022 Sep 9;13:1005665.





## **BÖLÜM XIV**

### **KLİNİK ARAŞTIRMALARDA P DEĞERİ YETERLİ Mİ, ETKİ BÜYÜKLÜĞÜ GEREKLİ Mİ?**

Prof. Dr. Sıddık KESKİN<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14568891>

---

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Van, Türkiye. skeskin973@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-9355-6558



## GİRİŞ

Başta klinik araştırmalar olmak üzere, bilimsel çalışmalarda, ilgilenilen özellikler arasındaki ilişkiler veya ilgilenilen özellikler bakımından; uygulamalar, müdahaleler, muameleler veya gruplar arasında fark olup olmadığı incelenir. Bunun için de çoğunlukla, popülasyonun tamamı ile çalışmak, ekonomik ve zaman açısından mümkün olmadığından, popülasyonu temsil eden örnekler üzerinde çalışılır. Bu bağlamda çıkarımsal istatistik, örnekten elde edilen istatistikler yardımıyla, popülasyon parametreleri için karşılaştırmalar veya tahminler (kestirim) yapmak üzere gerekli işlemleri içerir. Çoğunlukla hipotez testlerine dayalı bu işlemler, çıkarımsal istatistiğin temelini oluşturur. Hipotez testleri ise özetle, bilimsel araştırmalarda, araştırma sorusu ile ilişkili olarak, araştırmacının iddiasını test etme veya bu iddianın desteklenip desteklenmediğine karar verme sürecidir.

Hipotez testlerinin yapılabilmesi için öncelikle “ $H_0$ ” ile gösterilen test (yokluk veya sıfır hipotezi) hipotezi ve “ $H_1$  veya  $H_A$ ” ile gösterilen alternatif (karşıt) hipotezin ifade edilmesi gerekmektedir.

Hipotez testleri, popülasyonu temsil ettiği varsayılan örneklerden hesaplanan istatistiklere dayalı olarak yapıldığı için bu istatistiklerde, örnekleme dağılımı gereği bir varyasyon ortaya çıkmaktadır. Bu testler, varsayılan hata değerlerine göre yapılır. Hipotez testlerindeki iki önemli hata “ $\alpha$ ” ile gösterilen ve yanlış pozitif sonuç olarak bilinen Tip I hata ve “ $\beta$ ” ile gösterilen ve yanlış negatif sonuç olarak bilinen Tip II hatadır.

Yapılan herhangi bir hipotez testi sonucunda, gerçekte kabul edilmesi gereken veya doğru olduğu varsayılan sıfır (test hipotezinin,  $H_0$ ) hipotezinin, yapılan hipotez testi sonucunda, yanlışlıkla reddedilmesi durumunda yapılan hata Tip I hata olarak ifade edilir. Gerçekte reddedilmesi gereken sıfır (test hipotezinin,  $H_0$ ) hipotezinin, yapılan hipotez testi sonucunda, yanlışlıkla kabul edilmesi durumunda yapılan hata ise Tip II hata olarak ifade edilir.

Tip I hata, hipotez testlerinde istatistik önemlilik (veya anlamlılık) düzeyi olarak da bilinir ve bu değer genellikle 0,05 olarak alınır. Tip I hatanın

en fazla dört katı kadar Tip II hata yapılabileceği öngörüsüyle, Tip II hatanın 0,20 olması durumunda “1- $\beta$ ” olarak hesaplanan testin gücü (veya güç değeri) %80 olur.

İstatistik önemlilik (anlamlılık) düzeyi, p değeri ile ifade edilirken, klinik (ekonomik veya pratik) önemlilik etki büyüklüğü (effect size) ile ifade edilir. Bu bağlamda, ele alınan bu çalışmada, p değeri ve etki büyüklüğü (effect size) kavramları genel özellikleri ile açıklanarak, araştırma sonuçlarının raporlanmasında; p değerinin yeterli olup olmadığı ve etki büyüklüğünün gerekliliği tartışılmıştır.

### **p Değeri**

İstatistik önemlilik düzeyini belirten p değerinin, başlangıçta kararlaştırılan önemlilik düzeyinden büyük olup olmama durumuna göre farkın tesadüften ileri gelip gelmediğine veya ilişkinin önemli olup olmadığına karar verilir. Bilimsel çalışmalarda p değeri genellikle 0.05 olarak alınmakla birlikte, 0.01 ve 0.001 değerleri de kullanılmaktadır. Buna göre p değeri, yaygın olarak kullanılan önemlilik (anlamlılık) düzeyi olan “0.05” ten küçük bulduysa; bu demektir ki, deneme aynı koşullarda yüz (100) defa tekrar edilecek olursa, çalışmada tespit edilen fark ve daha büyük farkların, görülme (ortaya çıkma) olasılığı 0.05’ten küçük olacaktır. Diğer bir ifade ile p değerinin 0.05’ten küçük olması, çalışmada tespit edilen fark ve daha büyük farkların, tesadüften ileri gelmiş olma olasılığının veya test hipotezinde ifade edilen dağılıma dahil olma olasılığının 0.05’ten daha küçük olduğunu gösterir. Böylece, tesadüften ileri gelme olasılığının belirtilen kritik değerden düşük olması nedeniyle, farkın tesadüften kaynaklanmadığına ve istatistik olarak önemli (anlamlı) olduğuna karar verilir.

### **Güç Değeri (Testin Gücü)**

Tip II hataya bağlı olarak “1-  $\beta$ ” olarak ifade edilen güç değeri veya testin gücü (power of test), gerçekte fark (veya ilişki) istatistik olarak önemli

(anlamlı) iken, bu farkın (veya ilişkinin) hipotez testi sonucunda da önemli (anlamlı) bulunma olasılığını belirtir. İstatistik önemlilik düzeyi ve testin gücü, etki büyüklüğü ve örneklem genişliği ile yakından ilişkilidir. Etki büyüklüğü maksimum alınmış ise bu durum, küçük örneklemle farkın istatistik olarak önemli bulunma olasılığını artırır. Buna karşılık, küçük etki büyüklüğü ile farkın (veya ilişkinin) istatistik olarak önemli bulunması, büyük örneklem genişliğini gerektirir.

### **Etki Büyüklüğü**

Etki büyüklüğü, araştırmacının klinik olarak önemli olduğunu varsaydığı ve tespit etmek istediği gruplar arasındaki minimum fark veya değişkenler arasındaki minimum ilişkinin niceliksel (sayısal) ifadesi olarak tanımlanabilir. İlişkinin veya farkın, klinik (pratik veya ekonomik) olarak önemliliğini belirtir. Diğer bir ifade ile etki büyüklüğü, araştırmalarda, değişkenler veya özellikler arasındaki gözlenen ve genellikle istatistik olarak önemli (anlamlı) bulunan ilişkinin veya gruplar arasındaki farkın, klinik (pratik veya ekonomik) olarak ne kadar önemlilik (veya anlamlılık) taşıdığını gösteren bir ölçüt (kriter) olarak tanımlanabilir.

Etki büyüklüğü, değişkenler arasındaki ilişkinin veya iki grup ortalaması (grupların ortalamaları) arasındaki farkın büyüklüğünün standardize edilmiş (veya normalize edilmiş) ifadesidir.

Bilimsel çalışmalarda, uygun örneklem büyüklüğünü belirlemek için araştırmacının gruplar arasındaki ne kadarlık bir farklılığı klinik olarak anlamlı bulmak istediğini önceden belirlemesi gerekmektedir. Bu değer etki büyüklüğü olarak bilinir (Devane ve ark., 2004).

Diğer bir ifade ile hipotez testlerinde; öngörülen Tip I hata, Tip II hata ve güç değerleri ile uygun örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde etki büyüklüğü kullanılmaktadır. Bu nedenle, etki büyüklüğüne araştırmaya başlamadan önce ihtiyaç duyulmaktadır.

Etki büyüklüğü çalışmalarda değişiklik göstermektedir. Zira ilgilenilen özelliğin varyasyonuna göre küçük etki büyüklükleri, klinik olarak önemli (anlamlı) olabilir. Pratikte etki büyüklüğünün belirlenmesi, araştırmacının isteğine bağlıdır. Güç ve önemlilik (anlamlılık) düzeyine göre etki büyüklüğü büyük değer olarak alınıp, daha küçük örneklem ile çalışılabilir. Zira küçük etki büyüklüğü, daha büyük örneklemle çalışmayı gerektirir (Devane ve ark., 2004). Etki büyüklüğü, klinik deneyime, daha önce bildirilen verilere veya pilot çalışmalara dayalı olarak belirlenebilir.

### **p Değeri Yeterli mi, Etki Büyüklüğü Gerekli mi?**

İstatistik önemlilik, gruplar arasında gözlenen farkın veya değişkenler arasındaki ilişkinin, tesadüften ileri gelip gelmediğine ilişkin olasılık değerini belirtirken, klinik önemlilik ise etkinin, pratikte uygulanabilirliğinin ne kadar önemli olduğunu belirtir. İstatistik önemlilik p değeri ile gösterilirken, klinik veya pratik önemlilik, etki büyüklüğüyle ifade edilir.

Büyük etki büyüklüğü, klinik olarak da yüksek olan önemlilik (anlamlılık) olduğunu ifade ederken, küçük etki büyüklüğü etkenin, muamelenin, müdahalenin veya uygulamanın, pratikte uygulanmasında etkinin sınırlı olduğunu gösterir.

Hipotez testleri sonucunda verilen veya raporlanan p değeri, farkın yalnızca tesadüften ileri gelip gelmediğine ilişkin karar vermede araştırmacılara yardımcı olur ve örneklem büyüklüğü ile yakından ilişkili olduğundan, büyük örneklemelerde, küçük farkların, istatistik olarak önemli bulunma eğilimi artar. Diğer bir ifade ile klinik (ekonomik, pratik) olarak önemli olmayan küçük farkların, büyük örneklemelerde istatistik olarak önemli bulunma olasılığı yüksektir.

Benzer şekilde Kim (2015), p değerlerinin istatistik önemlilik hakkında bilgi verdiğini ve örneklem büyüklüğünden etkilendiğini, oysaki etki büyüklüğünün, örneklem büyüklüğünden bağımsız olarak, gerçek etki

hakkında bilgi sağladığını vurgulayarak, p değerinin yanı sıra etki büyüklüğünün de raporlanmasını önermiştir.

Lenhard ve Lenhard (2022), istatistik önemliliğin örneklem büyüklüğünden etkilendiğini ve örneklem büyüklüğünün artması ile birlikte, farkın istatistik olarak önemli bulunma ihtimalinin de arttığını belirterek, p değerinin yalnız başına yanlış yorumlanabileceğini ifade etmişlerdir. Böylece gerçekte, klinik olarak önemli bulunmayacak etkinin, istatistik olarak önemli bulunma ihtimalinin artacağına, oysaki etki büyüklüğünün, örneklem büyüklüğünden bağımsız olması nedeniyle, araştırmalarda pratik veya klinik önemliliği belirten etki büyüklüğünün ve güven aralığının da rapor edilmesi gerektiğine dikkat çekmişlerdir.

Diğer yandan Dahiru (2008), Tip I hatanın koşullara karşı duyarlı olduğunu, ancak Güven aralığının koşullardan fazla etkilenmediğini, Güven aralığının genişliğinin, güvenilirlik ve kesinlik tahmini hakkında bilgi sağladığını, güven aralığının aynı zamanda, popülasyon parametresini içerip içermeme durumuna göre hipotez testinde de kullanılabileceğini vurgulayarak, Güven aralığının verilmesinin daha uygun olacağını vurgulamıştır.

## SONUÇ

Çıkarımsal istatistikte, herhangi bir hipotez testi sonucunda gruplar arası fark veya değişkenler arasındaki ilişki istatistik olarak önemli bulunmuş ise bu istatistik önemlilik (veya anlamlılık), farkın (veya ilişkinin) klinik (pratik veya ekonomik) olarak da önemli olduğunun garantisini vermez. Klinik olarak önemli olmayan bir fark (veya ilişki), büyük örneklemelerde, istatistik olarak önemli bulunsa da klinik olarak önemli olabilecek bir fark ya da ilişki, küçük örneklemelerde istatistik olarak önemli bulunmayabilir. Bu nedenle çıkarımsal istatistikte, sonuçlar raporlanırken, yalnızca p değerinin raporlanması ile yetinilmeyip, raporlamada, p değeri ile birlikte etki büyüklüğünün ya da güven aralığının verilmesi daha uygun bir yaklaşım

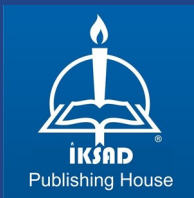


olacaktır. Böylece diğer araştırmacılar, uygulayıcılar veya klinisyenler, farkın ve ilişkinin; klinik, ekonomik ve pratik önemliliğine ilişkin fikir edinebilmiş ve müdahalenin uygulanabilirliğini değerlendirebilmiş olacaklardır. Bunun yanı sıra farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar, etki büyüklüğü ile nicel (sayısal) olarak karşılaştırılabilecek ve çalışmalarda raporlanan etki büyüklükleri, sonraki süreçlerde yapılabilecek meta analizleri için de önemli bir bilgi sağlamış olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Andrade C. The P value and statistical significance: Misunderstandings, explanations, challenges, and alternatives. *Indian J Psychol Med* 2019;41:210-5.
- Dominguez, L. J., Di Bella, G., Veronese, N., & Barbagallo, M. (2021). Impact of Mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients*, 13(6), 2028.
- AlWahaibi, I.S.H., AlHadabi, D.A.M.Y. & AlKharusi, H.A.T. (2020). Cohen's criteria for interpreting practical significance indicators: A critical study. *Cypriot Journal of Educational Science*. 15(2), 246–258. <https://doi.org/10.18844/cjes.v15i2.4624>
- Cohen, J. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. routledge.
- Dahiru, T( 2008) p value, a true test of statistical significance? A cautionary note, *Annals of Ibadan Postgraduate Medicine*. 6(1). 21-26.
- Devane, D., Begley, C. M., & Clarke, M. (2004). How many do I need? Basic principles of sample size estimation. *Journal of advanced nursing*, 47(3), 297-302.
- Kim, H. Y. (2015). Statistical notes for clinical researchers: effect size. *Restorative dentistry & endodontics*, 40(4), 328-331.
- Lenhard, W. & Lenhard, A. (2022). Computation of effect sizes. Retrieved from: [https://www.psychometrica.de/effect\\_size.html](https://www.psychometrica.de/effect_size.html). *Psychometrica*. DOI: 10.13140/RG.2.2.17823.92329
- Sullivan, G. M., & Feinn, R. (2012). Using effect size or why the p value is not enough. *Journal of graduate medical education*, 4(3), 279-282.





**ISBN: 978-625-378-077-7**