

SAĞLIK ÜZERİNE GÜNCEL ÇALIŞMALAR

Editörler:

Prof. Dr. Ali SAVAŞ BÜLBÜL

Dr. Öğr. Üyesi Süheyb OKUR



İKSAD

Publishing House

SAĞLIK ÜZERİNE GÜNCEL ÇALIŞMALAR

Editörler:

Prof. Dr. Ali SAVAŞ BÜLBÜL

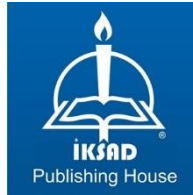
Dr. Öğr. Üyesi Süheyb OKUR

Yazarlar:

Prof. Dr. Ali SAVAŞ BÜLBÜL

Doktorant Kader VARLIK TOKUŞOĞLU

Uzm. Hazal ÇOPUR



Copyright © 2025 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 – 2025©

ISBN: 978-625-378-470-6
Cover Design: İbrahim KAYA
December / 2025
Ankara / Türkiye
Size: 16x24cm
Size = 14,8 x 21 cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	1
------------	---

BÖLÜM 1

POLEN MORFOLOJİK KARAKTERLERİN

POLİNASYONA ETKİSİ.....	5-24
-------------------------	------

Doktora Öğr. Kader VARLIK TOKUŞOĞLU

BÖLÜM 2

İMMÜNOMODÜLATÖR ETKİYE SAHİP D

VİTAMİNİN ANTİKANSEROJENİK, ETKİSİNİN

İNCELENMESİ.....	25-38
------------------	-------

Uzm. Hazal ÇOPUR

BÖLÜM 3

KARACİĞER YAĞLANMASI VE SAĞLIK

ÜZERİNDEKİ ETKİSİ	40-56
-------------------------	-------

Prof. Dr. Öğr. Ali Savaş BÜLBÜL

BÖLÜM 4

EPİLEPSİ HASTALIĞI

57-84

Uzm. Hazal ÇOPUR

BÖLÜM 5

DEMİR METABOLİZMASI, FONKSİYONLARI VE

SAĞLIK İLİŞKİSİ	85-113
-----------------------	--------

Prof. Dr. Öğr. Ali Savaş BÜLBÜL

ÖNSÖZ

Değerli okuyucularımız;

Bu kitabımızda, Polen Morfolojik Karakterlerin Polinasyona Etkisi İmmünomodülatör Etkiye Sahip D Vitamininin Antikanserojenik Etkisinin İncelenmesi Karaciğer Yağlanması ve Sağlık Üzerindeki Etkisi Epilepsi Hastalığı Demir Metabolizması, Fonksiyonları ve Sağlık İlişkisi konularının incelendiği araştırmalar başlıklar altında ayrı ayrı bölümlerde incelendiği “Sağlık Üzerine Güncel Çalışmalar” isimli yeni bir kitap ile karşınızdayız. Bu eserin hazırlanmasında emeği geçen kıymetli yazarlarımız Prof. Dr. Ali Savaş BÜLBÜL, Doktora Öğrencisi Kader VARLIK TOKUŞOĞLU, Uzm. Hazal ÇOPUR’a katkıları ve kitabın hazırlanma aşamasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Sn. Sefa Salih BİLDİRİCİ ve İbrahim KAYA’ya, yayınlanma aşamasında desteği ve emeği geçen İKSAD Yayınevi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarız.

YAYIN EDITÖRLERİ

Prof. Dr. Ali Savaş BÜLBÜL
Dr. Öğr. Üyesi Süheyb OKUR

Prof. Dr. Ali Savaş BÜLBÜL

(alisavasbulbul@bayburt.edu.tr)

Bayburt Üniversitesi, Bayburt / Türkiye



15.10.1979 yılında Kahramanmaraş İl'inde doğdu. Aynı şehirde ilkokul, ortaokul ve lise eğitimini tamamladı. Lisans eğitimini Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünde 2000 yılında mezun olmuştur. 2002 yılında Gazi Üniversitesi Kırşehir Fen Edebiyat Fakültesinde Araştırma Görevlisi olarak akademik hayatına başlamıştır. Yüksek lisans ve doktora eğitimini Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde başlamış ve yüksek Lisans eğitimini 2007; Doktora eğitimini ise 2011 yılında tamamlayarak mezun olmuştur. 2012 yılında Bartın Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünde Doktor Öğretim Üyesi olarak başlamış, 2015 yılında Doçent unvanını almıştır. Akabinde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesinde Doçent olarak öğretim üyeliği 2020 yılında Profesör unvanını almıştır. 2021 yılında ise Bayburt Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Fakültesi Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümünde Profesör olarak başlamış ve aynı yılda

Rektör Yardımcılığı, Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekan görevlerine atanmış olup, halen görevine devam etmektedir. Ayrıca Rektör Yardımcılığı görevi ile birlikte yürüttüğü Komisyon Başkanlıkları gibi birçok idari görevine devam etmektedir. 15 Adet Yüksek Lisans ve Doktora Tez Danışmanlığının yanı sıra hem uluslararası hakemli dergilerde (SCI-SCI-Expanded) kapsamında hem de ulusal hakemli yayımlanan makaleler dergilerde 55 adet makalesi bulunmaktadır. Yurt içi ve yurt dışında birçok bilimsel toplantı ve kongrelere katıldı. Kongre katılımıyla birlikte birçok uluslararası/ulusal bildirileri bulunmaktadır. TUBİTAK başta olmak üzere bir çok projede yürütücü ve araştırmacı olarak yer aldığı ve başarıyla tamamlanmış bir çok bilimsel araştırma projesi bulunmaktadır. Tanınmış uluslararası yayınevleri tarafından yayımlanmış özgün bilimsel kitap editörlükleri ve bölüm yazarlığı ile uluslararası dergi hakemlikleri bulunmaktadır. Moleküler Biyoloji, Bitki Morfolojisi ve Anatomisi, Mikrobiyoloji gibi birçok alanında ders vermiş olup, bu alanda birçok çalışmalar yürütmektedir.

Araştırma alanları: Bitki Morfolojisi ve Anatomisi, Moleküler Biyoloji, Mikrobiyoloji

Dr. Öğr. Üyesi Süheyb Okur

(suheybokur@bayburt.edu.tr)

Bayburt Üniversitesi, Bayburt / Türkiye



Ordu Fatsalı olup 1981 yılında doğdu. İlköğrenimini Kırşehir’de tamamladıktan sonra hafızlık eğitimini bitirdi ve ortaöğrenimini Ordu’da tamamladı. 2005 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi İlahiyat Fakültesi’nden, 2013 yılında ise Anadolu Üniversitesi Sosyoloji Bölümü’nden mezun oldu. Yüksek lisans eğitimlerini 2018 yılında Ankara Sosyal Bilimler Üniversitesi’nde (Manevi Bakım ve Danışmanlık, Tezsiz) ve 2019 yılında Hitit Üniversitesi’nde (Tezli) tamamladı. 2024 yılında Bayburt Üniversitesi’nde doktorasını bitirdi. 2005-2021 yılları arasında Diyanet İşleri Başkanlığı bünyesinde din görevlisi olarak çalıştı. Akademik kariyerine 2021 yılında Bayburt Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Kur'an-ı Kerim Okuma ve Kıraat İlmi Ana Bilim Dalı’nda Öğretim Görevlisi olarak başladı. 2025 yılında aynı fakültenin Din Psikolojisi Ana Bilim Dalı’na Dr. Öğretim Üyesi olarak atandı. Ulusal ve uluslararası hakemli dergilerde yayımlanmış makaleleri bulunmakta olup yurt içi ve yurt dışı kongrelerde bildiriler sunmuştur.

Araştırma alanları: Nöroteoloj, Maneviyat, Din, Psikoloji

BÖLÜM 1

POLEN MORFOLOJİK KARAKTERLERİN POLİNASYONA ETKİSİ

Kader VARLIK TOKUŞOĞLU

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17988690>

Doktora Öğrencisi, Kader Varlık Tokuşoğlu, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş, TÜRKİYE.E-mail: kadervarlik@gmail.com,Orchid ID: 0000-0002-9887-594

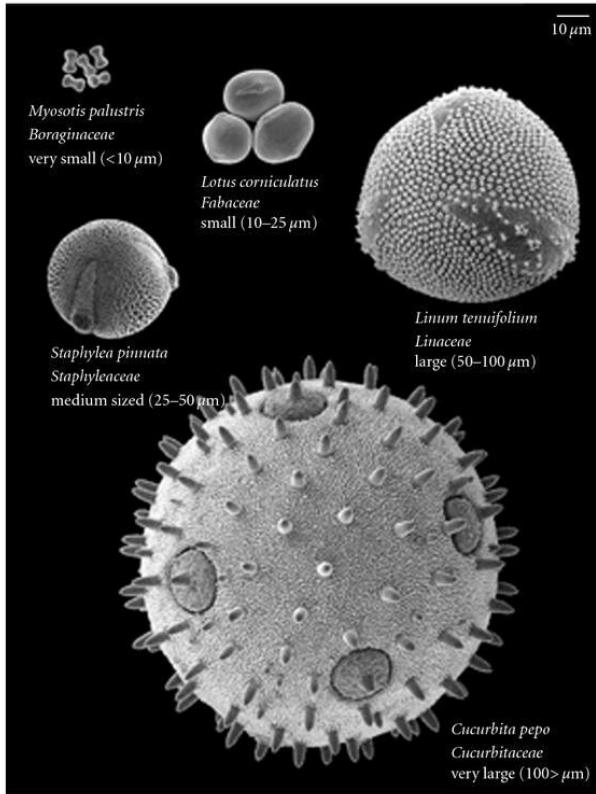
GİRİŞ

Tüm canlılar gibi bitkilerde nesillerinin devamını garanti altına almak için üremek zorundadırlar. Çiçekli bitkilerde bu görev erkek gametin, dişi gamete ulaşmasını sağlayan polenler tarafından başlatılır. Stigmaya ulaşan polenler, stilusdan ovaryuma inerler ve döllenme gerçekleşir. Döllenmiş çiçek tohum ve meyve vererek çoğalır.

Polenler üremede rol oynar ve bu nedenle güçlü seçim baskılarına maruz kalır ve bu baskılar çevresel etkenler ile birlikte hem kısa hem de uzun vadede morfolojilerini etkiler (Fatmi vd., 2020; Prieu vd., 2019, 2019; Young ve Stanton, 1990). Polenler şekil, boyut, apertür adı verilen açıklıklar, yüzey ornamentasyonu ve duvar yapılarına göre çeşitli morfolojik özelliklere sahiptir.

Bitki polenlerinin boyutları 15 ila 200 μm arasında değişmektedir (Şekil 1). (Pacini, 1995; Wodehouse, 2024). Polen boyut varyasyonlarının temel sebebinin polenlerin dağılım stratejilerine dayalı olduğu düşünülmektedir. Rüzgar ile tozlaşan polenler hafif, kuru ve küçük boyuttadırlar. İçi hava dolu keseciklere sahip polenler (saccate) boyutları büyük olsa da

rüzgar ile kolay dağılım gösterirler (Knight vd., 2010). Yine polen büyüklüğünün stilus yani dişik borusunun uzunluğu ile orantılı olduğunu savunan görüşler bulunur (Hao vd., 2020; Torres, 2000).



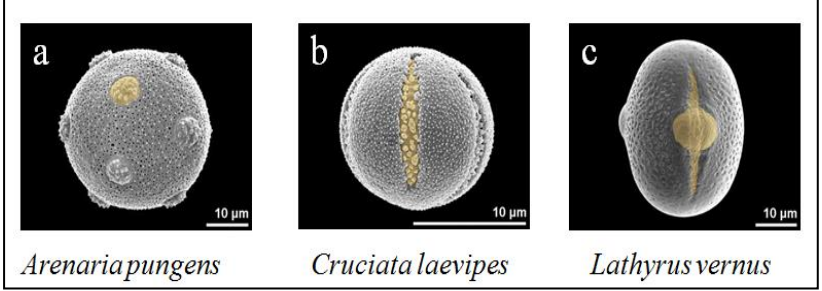
Şekil 1 Polen boyutları (Knight vd., 2010)

Kuraklık stresi polenlerin boyutlarını artırırken şekillerini de daha küreselleştirir bu hipotezi test eden araştırmacılar, Rosaceae familyasına ait sekiz türün polen morfolojisini sıcaklığa bağlı kuruma yoğunluğu, potansiyel buharlaşma ve yükseklik verilerini analiz ederek incelemişler ve çiçeklenme dönemlerinde daha yoğun kuruma stresi altındaki polen tanelerinin daha büyük olma eğiliminde olduğunu ancak şekil değiştirmediklerini bildirmişlerdir (Ejmond vd., 2011).

Polenler polar ve ekvatorial eksen uzunluklarının oranına göre basitçe oblat, prolat ya da sferoidal şekle sahiptir. Aerodinamik şekle sahip ya da hava keseleri bulunan polenler rüzgar ile daha uzun mesafelere taşınırlar.

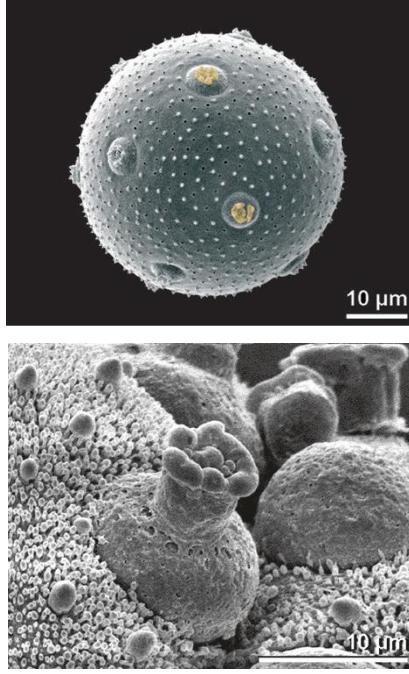
Apertür yani polen üzerinde bulunan açıklıklar çimlenme esnasında polen tüpünün dışarı çıkması için intin tabakasının kalınlaşması ve ekzin tabakasının incilmesi ya da ortadan kalması ile oluşan yapılardır (Simpson, 2019). Uzunluğunun genişliğine oranının 2:1'den az olan yuvarlağımsı şekilli por ya da kayık benzeri uçlardan baskılanmış uzunluğunun oranı genişliğinden fazla olan kolpuslar, apertürlerin şekillerinin isimlendirilmesidir (Şekil 2). Por ve kolpusların bir birlikte

olduğu kolporus apertürlü polen türleride bulunur (Moore vd., 1991).



Şekil 2 Por (a), kolpus (b), kolporus (c) SEM fotoğrafları (Halbritter vd., 2018)

Kapalı tohumlu polen tanelerindeki artan apertür sayısı potansiyel bir seçici avantaj sunar çünkü olası çimlenme bölgelerinin sayısını artırır, böylece en az bir açıklık ile stigmatik yüzey arasındaki teması kolaylaştırır (Furness ve Rudall, 2004). Kuru stigmalara sahip türlerde çok sayıda yuvarlak apertüre sahip pantoporat polenlerin stigmatik yüzeye en yakın apertür yoluyla hidrasyona uğrarlar (Wang ve Dobritsa, 2018).



Şekil 3 Operkula (Halbritter vd., 2018)

Apertürler su iletimi sağlamanın yanında polenlerin dehidrasyona uğradığında su kaybı riskini de oluşturan yapılardır. Apertür üzerinde bulunan desenler polenin su kaybını önlemede ve çimlenme esnasında polenin hidrasyonunun sağlanmasında kapak benzeri işlev görürler (Şekil 3). (Wang ve Dobritsa, 2018).

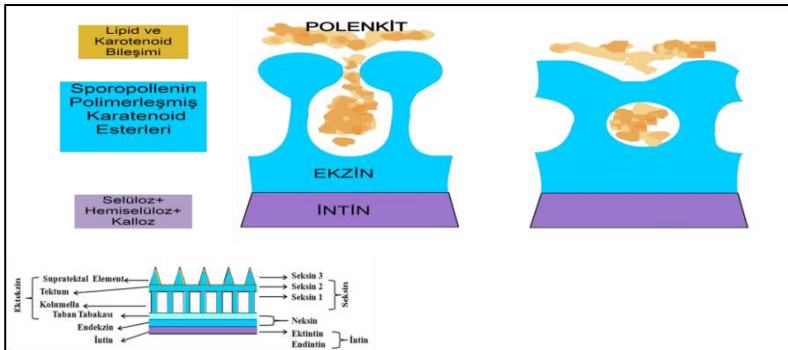
Tohumlu bitki polenlerinin duvarları genel olarak iki katmandan oluşur. Bunlar dış katman ekzin ve iç katman intindir. Ekzin katmanı asetolize ve çürümeye dirençli kuvvetli bir polimer olan sporopollenin yapıdadır (Halbritter vd., 2018). Bileşimi tam olarak net olmayan sporopollenin polimeri, çoklu doymamış yağ asitleri, karotenoidlerin oksidatif polimerleri ve konjuge fenollerden oluştuğu bildirilmektedir (Diego-Taboada vd., 2014)

Polenlerin etrafını kaplayan diğer bir madde pollenkitt'dir. Bu yapışkan örtü özellikle kapalı tohumlu bitki polenlerinin çoğunda polinatörlere yapışarak polenin dağılımını kolaylaştırır. Lipid ve karotenoid bileşiminden oluşan vizkoz sıvı özellikle böcekleri cezbedicidir. Anter tapetumu tarafından üretilen pollenkitt, Brassicaceae familyası dışında hayvanlar ile tozlaştırılan hemen hemen tüm kapalı tohumlarda bulunur (Şekil 5). Brassicaceae familyasında ise diğer yapışkan sıvı “tryphine” bulunur. Yapılan çalışmalarda pollenkitt birçok işlevi bulunmaktadır. Bunlar; poleni dağılıncaya kadar anterde tutmak, poleni ultraviyole radyasyondan korumak, poleni hayvanlar için çekici hale getirmek, poleni hayvan gözleri için görünür hale getirmek, poleni hayvanlardan gizlemek, arılar tarafından

polenin paketlenmesini ve corbícula oluşturmalarını sağlamak (Şekil 4), polinatörler için sindirilebilir bir ödül sağlamak, polen kümelerinin stigmaya ulaşmasını sağlamak, kendi kendine tozlaşmayı sağlamak, stigmaya yapışmayı kolaylaştırmak (Pacini ve Hesse, 2005).



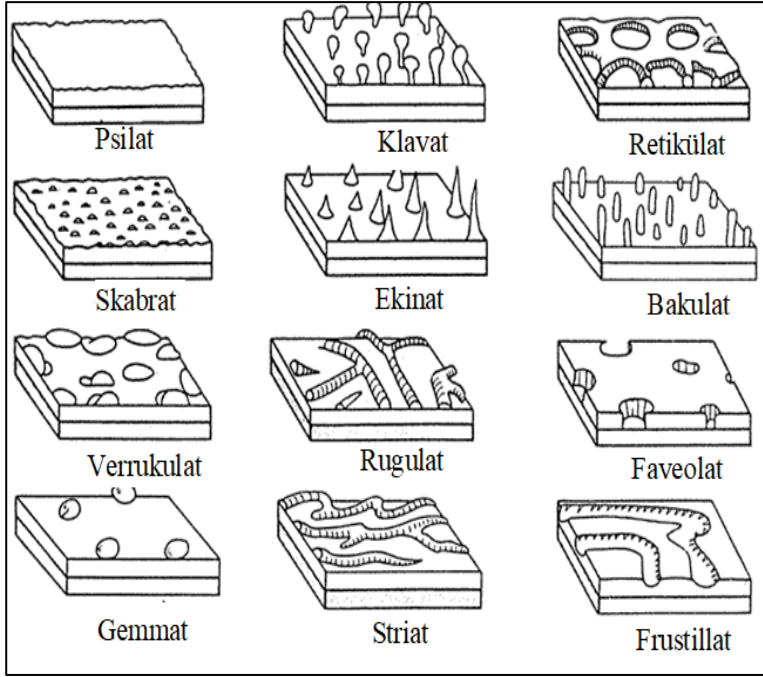
Şekil 4: Polenlerin paketlenmesi ve *Apis mellifera* tarafından taşınması
(“ wikipedia”, 2019)



Şekil 5 Polen duvarı ve polenkite (Çizim: Kader Varlık Tokuşoğlu)

Ekzin içinde iki katman ayırt edilir: iç endeksin ve dış ekteksin. Tektat polende ekteksin genellikle bir bazal taban katmanı, bir infratektum ve bir tektumdan oluşur, endeksin ise esas olarak yapılandırılmamış bir katmandır. Polen duvarının bu temel yapısı çoğunlukla değişkendir, katmanlarda kalınlaşma, eksilme ya da farklı yapılanmalar görülür (Halbritter vd., 2018).

Polen ornamentasyonunu oluşturan süsleme elemanları farklı boyut ve yapılardan oluşur (Şekil 6-7). Ekinat-dikenli, perforat-delikli, striat-çizgili, skabrat- granüllü, retikülat- ağsı, rugulat-kalın düzensiz çizgili, gibi çok sayıda süsleme elementi 1 μm 'den küçük olduğunda "mikro", 0.5 μm 'den küçük olduğunda "nano" ön ekleri ile isimlendirilir (Halbritter vd., 2018; Kılıç vd., 2020).



Şekil 6 Polen yüzey ornamentasyonu terimleri (Moore vd., 1991)'den değiştirilerek

Polinasyon şekline bağlı olarak polen dış yüzeyi psilat ya da çok sayıda polen süslemesi elemanı ile kaplı olabilir. Hayvanlar ile tozlaşan bitkilerde polen duvar yapısı oldukça süslü ve yüksek miktarda sporopollenin içerir (Halbritter vd., 2018).

Pürüzsüz polen tanelerinin abiyotik tozlaşma (rüzgar veya su) ile ilişkili olduğu, ekinat veya ağsı polen tanelerinin ise biyotik tozlaşma, özellikle entomofili ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Sannier vd., 2009).

Vaissière ve Vinson (1994) uzun spinilere sahip büyük boyutlardaki pamuk bitkisi polenlerinin arılar tarafından toplanarak pelet haline getirilmesinin zorlayıcı olması nedeniyle nadiren toplandığını bildirmişlerdir.

Bitkiler renk ve kokulu nektarı ile cezbettikleri polinatörleri çekerken polenlerin polinatörlere yapışmasını sağlayarak dağılımını kolaylaştırır, polinatörler ise bu mutualistik ilişkide polen ve nektar toplayarak kazançlı çıkarlar. Polinatörler ziyaret etmek istedikleri çiçeklerin rengini, şeklini, kokusunu ve hatta sıcaklığını tespit edebilirler.



Şekil 7: Farklı polen şekil ve desenleri (Paleontological Research Institution, 2024)

Çiçekli bitkilerin milyonlarca yıl boyunca geliştirdikleri stratejiler, polinatör adaptasyonları çeşitliliği artırmıştır. Renk, şekil, kokularındaki çeşitlilikler çiçeklerin polinatörler ile yakın ilişkilerinin sonucudur. Çiçekli bitkiler iki polinasyon yöntemi geliştirmiştir: organizmaların işlevi olmayan abiyotik ve hayvanların aracılığıyla gerçekleşen biyotik polinasyon. Tüm bitki polinasyonunun yaklaşık %80'i hayvanlar tarafından yapılır. Geri kalan kısmın ise %98 rüzgarla ve %2 suyla tozlaşır (USDA, 2022).

Bir bitki veya hayvan hücresinde bulunan herhangi bir renkli maddeye pigment denir. Karatonoidler ve flavanoidler,

polenlerde bulunan renk pigmentlerinin kaynaklarıdır (Lunau, 1995). Polen renleri çoğunlukla sarı olmakla birlikte mori mavi, siyah, yeşil, kırmızı gibi bir çok farklı ton ve renkte doğada bulunur (Şekil 8).



Şekil 8: Farklı Polen Renkleri (Burlew, 2019)

Elektromanyetik spektrum (EMS), kısa dalga boylu (yüksek frekanslı) gama ışınlarından uzun dalga boylu (düşük frekanslı) radyo dalgalarına kadar değişen elektromanyetik radyasyon dalga boylarını içerir. Işık, gözün algılayabildiği dar bir elektromanyetik dalga aralığıdır. Farklı dalga boylarındaki ışık, farklı renk algıları üretir. (Horning, 2019; Malacara, 2011).

Arılar optimum miktarda polen toplamak için bazı çiçeklerin sahip olduğu nektar klavuzu ve UV renk desenlerini takip ederler (Srinivasan, 2010).

KAYNAKLAR

- Apis mellifera flying.jpg. 2019. İçinde *Vikipedi*. Erişim tarihi: 09 Eylül 2024
https://tr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dosya:Apis_mellifera_flying.jpg&oldid=20898133
- Burlew, R. 2019, Mayıs 13. "URL 5. Surprisingly, pollen tastes bitter, so why do bees love it?". Geliş tarihi 03 Mart 2023, gönderen <https://www.honeybeesuite.com/an-evolutionary-mystery-the-taste-and-color-of-pollen/>
- Diego-Taboada, A., Beckett, S. T., Atkin, S. L., Mackenzie, G. 2014. "Hollow pollen shells to enhance drug delivery". *Pharmaceutics*, 6(1), 80-96.
- Ejsmond, M. J., Wrońska-Pilarek, D., Ejsmond, A., Dragosz-Kluska, D., Karpińska-Kołaczek, M., Kołaczek, P., Kozłowski, J. 2011. "Does climate affect pollen morphology? Optimal size and shape of pollen grains under various desiccation intensity". *Ecosphere*, 2(10), art117.
- Fatmi, H., Mâalem, S., Harsa, B., Dekak, A., Chenchouni, H. 2020. "Pollen morphological variability correlates with a

- large-scale gradient of aridity". *Web Ecology*, 20(1), 19-32.
- Furness, C. A., Rudall, P. J. 2004. "Pollen aperture evolution – a crucial factor for eudicot success?". *Trends in Plant Science*, 9(3), 154-158.
- Halbritter, H., Ulrich, S., Grímsson, F., Weber, M., Zetter, R., Hesse, M., ... Frosch-Radivo, A. 2018. "*Illustrated pollen terminology*". Springer.
- Hao, K., Tian, Z.-X., Wang, Z.-C., Huang, S.-Q. 2020. "Pollen grain size associated with pollinator feeding strategy". *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 287(1933), 20201191.
- Horning, N. 2019. "Electromagnetic Spectra - an overview | ScienceDirect Topics". Geliş tarihi gönderen <https://www.sciencedirect.com/topics/earth-and-planetary-sciences/electromagnetic-spectra>
- Kılıç, N. K., Dağdeviren, R. Y., Caner, H., Akkemik, Ü. 2020. "Türkiye’de Kullanılmakta Olan Palinoloji ve Polen Terimleri Üzerine Bir Değerlendirme ve Öneriler". *Avrasya Terim Dergisi*, 8(2), 98-108.
- Knight, C. A., Clancy, R. B., Götzenberger, L., Dann, L., Beaulieu, J. M. 2010. "On the Relationship between Pollen

- Size and Genome Size". *Journal of Botany*, 2010(1), 612017.
- Lunau, K. 1995. "Notes on the colour of pollen". *Plant Systematics and Evolution*, 198, 235-252.
- Malacara, D. 2011. "*Color vision and colorimetry: theory and applications*". Spie Bellingham, WA.
- Moore, P. D., Webb, J. A., Collison, M. E. 1991. "*Pollen analysis*". Blackwell scientific publications.
- Pacini, E. 1995. "Ecologia della riproduzione". *Ecologia Végétale*, 200-215.
- Pacini, E., Hesse, M. 2005. "Pollenkitt—its composition, forms and functions". *Flora-Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants*, 200(5), 399-415.
- Prieu, C., Toghranegar, Z., Gouyon, P.-H., Albert, B. 2019. "Microsporogenesis in angiosperms producing pantoporate pollen". *Botany Letters*, 166(4), 457-466.
- Sannier, J., Baker, W. J., Anstett, M.-C., Nadot, S. 2009. "A comparative analysis of pollinator type and pollen ornamentation in the Araceae and the Arecaceae, two unrelated families of the monocots". *BMC Research Notes*, 2(1), 145.

- Simpson, M. G. 2019. *Bitki Sistematigi / Plant Systematics*". Nobel Akademik Yayıncılık.
- Srinivasan, M. V. 2010. "Honey bees as a model for vision, perception, and cognition". Annual review of entomology, 55, 267-284.
- Torres, C. 2000. "Pollen size evolution: correlation between pollen volume and pistil length in Asteraceae". Sexual Plant Reproduction, 12(6), 365-370.
- Vaissière, B. E., Vinson, S. B. 1994. "Pollen morphology and its effect on pollen collection by honey bees, *Apis Mellifera* L. (Hymenoptera: Apidae), with special Reference to Upland Cotton, *Gossypium Hirsutum* L. (Malvaceae)". Grana, 33(3), 128-138.
- Wang, R., Dobritsa, A. A. 2018. "Exine and aperture patterns on the pollen surface: their formation and roles in plant reproduction". Annual Plant Reviews Online, 589-628.
- Paleontological Research Institution. Erişim tarihi: 10 Eylül 2024, <https://www.museumoftheearth.org/bees/eat-pollination>
- USDA U.S. Department of Agriculture, Why is Pollination Important? Erişim tarihi: 09 Eylül 2024

<https://www.fs.usda.gov/managing-land/wildflowers/pollinators/importance>

Wodehouse, R. P. "Pollen grains. Their structure, identification". Erişim tarihi: 05 Temmuz 2024, https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&publication_year=1935&author=RP+Wodehouse&title=Pollen+grains

Young, H. J., Stanton, M. L. 1990. "Influence of Environmental Quality on Pollen Competitive Ability in Wild Radish". *Science*, 248(4963), 1631-1633.

BÖLÜM 2

İMMÜNOMODÜLATÖR ETKİYE SAHİP D VİTAMİNİN ANTİKANSEROJENİK, ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Hazal ÇOPUR¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17988747>

¹Yüksek Lisans Öğrencisi Hazal ÇOPUR, Bayburt Üniversitesi Lisansüstü Enstitüsü, Bayburt, E-mail: hazal.cobur@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6464-6893

GİRİŞ

Vitaminler, vücudun normal büyüme, gelişme, hücresel onarım ve metabolik süreçleri için mutlak suretle gerekli olan, ancak organizma tarafından yeterli miktarda sentezlenemediği için diyet yoluyla alınması zorunlu küçük moleküllü organik bileşiklerdir (Lichtenstein ve Russell, 2005). Metabolik düzeyde vitaminler, enzimlerin protein yapısına katılarak veya koenzim görevi üstlenerek, biyolojik olayların düzenlenmesinde, homeostatik dengenin sürdürülmesinde ve enerji metabolizmasında kilit rol oynarlar. Bu fonksiyonları sayesinde, vitaminler metabolik reaksiyonların hızını ve verimliliğini kritik düzeyde etkilerler (McCance ve Widdowson, 2020). Bireyin beslenme alışkanlıkları, mevcut ve ileriki yaşamında karşılaşılabilecek kronik hastalıkların ortaya çıkışında önemli bir öncü faktördür (Paksoy, 2022; Özel ve ark., 2023). Örneğin, A vitamininin görme fonksiyonunun sürdürülmesindeki temel rolü ya da D vitamininin kalsiyum ve fosfat metabolizmasının düzenlenmesindeki hayati etkisi, bu bileşiklerin sistemik önemini göstermektedir. Diyetle vitaminlerden yoksun veya yetersiz beslenme, vücudun fizyolojik işleyişini bozarak birçok kronik hastalığın gelişimine zemin hazırlar (Mason, 2007).

Vitamin alımının hem yetersizliği hem de aşırı fazlalığı vücutta patolojik sonuçlara neden olabilir. Minimum gereksinimin altında vitamin alımına hipovitaminozis, vitaminin tamamen yokluğuna ise avitaminozis adı verilirken, gereksinimin çok üzerinde alım hipervitaminozis olarak adlandırılır (Szeri ve ark., 2018). Bu durum, vitaminlerin çözünürlük özellikleriyle doğrudan ilişkilidir: Suda çözünen vitaminler (B grubu ve C), genellikle fazla alındığında idrar yoluyla hızla atılırken; yağda çözünen vitaminler (A, D, E, K), vücutta (özellikle karaciğer ve yağ dokusunda) birikme eğilimi gösterir ve bu birikim toksik etkilere yol açarak hipervitaminozis riskini belirgin şekilde artırır (Combs ve ark., 2017). Bu bağlamda D vitamini, uzun yıllardır "güneş ışığı vitamini" olarak adlandırılmış olup, beyaz, kristal yapıda, oksidasyon ve ısıya karşı nispeten dayanıklı bir sekosteroid öncüsüdür. Kemik sağlığının korunmasındaki temel görevinin yanı sıra, immünomodülatör ve antikanserojenik etkileri gibi geniş spektrumlu pleiotropik rolleri sayesinde, günümüzde pek çok kronik hastalığın önlenmesi ve yönetilmesinde kritik öneme sahip olduğu kanıtlanmıştır (Holick, 2007). D vitamini, geleneksel olarak yağda çözünen bir vitamin olarak sınıflandırılmasına rağmen, modern biyokimyasal çalışmalar, bu bileşiğin bir hormon öncüsü

(sekosteroit) olarak işlev gördüğünü net bir şekilde ortaya koymuştur. Vitamin D3 (Kolekalsiferol) ve Vitamin D2 (Ergokalsiferol) formlarından oluşan D vitamini ailesi, insan sağlığı için hayati öneme sahiptir. D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'nin (Kalsitriol) biyolojik etkilerini gösterdiği temel mekanizma, hücre çekirdeğinde bulunan D Vitamini Reseptörü (VDR) aracılığıyla (Bouillon ve ark., 2019). VDR'nin vücuttaki yaygın dağılımı (bağırsaklar, kemikler, böbrekler, paratiroid bezleri, immün hücreler ve kanser hücreleri dahil), D vitamininin kalsiyum metabolizması dışındaki pleiotropik etkilerini (bir bileşiğin birden çok etki göstermesi) anlamak için anahtar rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan genomik çalışmalar, kalsitriol'ün binlerce genin transkripsiyonunu doğrudan veya dolaylı olarak düzenleyebildiğini göstermiştir (Pike ve Meyer, 2010). D vitamininin metabolik aktivasyonu çok aşamalıdır ve güneş ışığına maruz kalma ile başlar. Ciltte, 7-dehidrokolesterol, UVB radyasyonu etkisiyle D3 formuna dönüştürülür. Ardından, D3, karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi (CYP2R1) ile 25-hidroksivitamin D'ye 25(OH)D dönüştürülür ki bu, vücuttaki temel dolaşım ve depo formudur. Asıl biyolojik aktivasyon ise böbreklerde, 1-alpha-hidroksilaz enzimi (CYP27B1)

katalizörlüğünde gerçekleşerek 1,25-dihidroksivitamin D'yi (Kalsitriol) oluşturur. Kalsitriol, hedef hücrelere ulaştığında VDR'ye bağlanarak hedef genlerin transkripsiyonunu etkiler. Dolaşımdaki 25(OH)D seviyesi, kişinin D vitamini durumunun en güvenilir göstergesidir ve 30 ng/mL'nin altındaki değerler genellikle yetersizlik olarak kabul edilir (Holick, 2007).

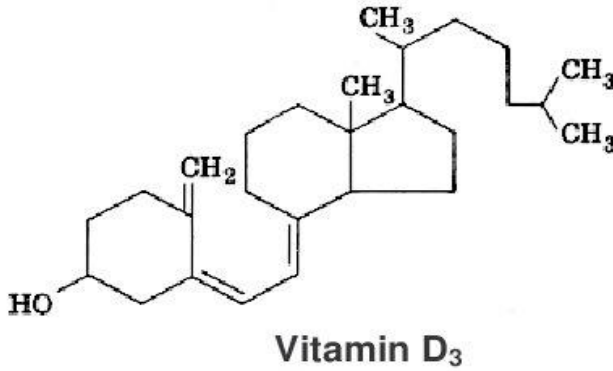
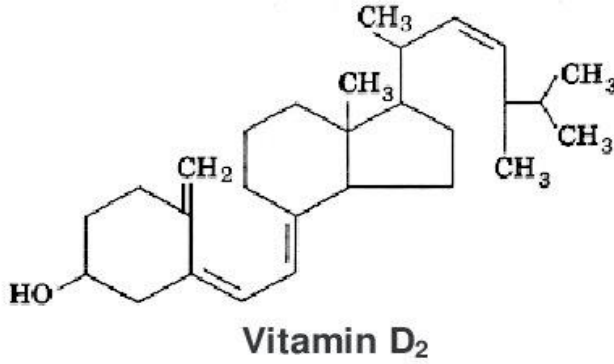
Günümüzde D vitamini eksikliği, küresel bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri (kapalı ortamlarda daha fazla vakit geçirme), coğrafi konum, hava kirliliği ve deri pigmentasyonu gibi faktörler, optimal D vitamini sentezini engellemektedir. Bu eksiklik, yalnızca klasik kemik hastalıkları olan Raşitizm ve Osteoporoz ile ilişkilendirilmemekte; aynı zamanda artan sıklıkla kronik, enflamatuar ve neoplastik (kanserli) hastalıkların patogeneğinde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Grant ve Garland, 2006). Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, düşük D vitamini serum düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 Diyabet, otoimmün bozukluklar ve belirli kanser türlerinin görülme sıklığı arasında güçlü bir ters korelasyon bulunduğunu göstermiştir. Bu bölüm, D vitamininin biyolojik önemini, klasik endokrin etkilerinden soyutlayarak, onun immünomodülatör ve

antikanserojenik rollerine odaklanmaktadır. Bölüm, D vitamininin bağışıklık hücrelerinin fonksiyonunu nasıl regüle ettiğini, kronik enflamatuvar süreçleri moleküler düzeyde nasıl baskıladığını ve son olarak apoptozu indükleyerek, hücre döngüsünü durdurarak ve anjiyogenezi inhibe ederek kanser gelişimini nasıl önleme potansiyeli taşıdığını mekanistik detaylarla inceleyecektir. Bu inceleme, D vitamini takviyesinin bu kronik hastalıkların yönetimi ve önlenmesi bağlamındaki terapötik potansiyelini değerlendirmek için bir bilimsel çerçeve sunmayı amaçlamaktadır.

İMMÜNOMODÜLATÖR ETKİYE SAHİP D VİTAMİNİN ANTİKANSEROJENİK ETKİSİ

D vitamini, kimyasal yapısı itibarıyla steroid çekirdeğinin B halkasının açılmasıyla oluşan sekosteroidler grubuna ait olan ve insan fizyolojisi için esansiyel Kolekalsiferol ile diyet kaynaklı Ergokalsiferol formlarından müteşekkil bulunan, vücutta aktif hale gelmeden önce karaciğerde 25-hidroksilasyon ve böbreklerde (1-alpha-hidroksilasyon) süreçlerinden geçerek biyolojik açıdan aktif nihai formu olan Kalsitriol'e (1,25-dihidroksivitamin D) dönüşen; bu aktif metabolitin, hücre çekirdeğindeki D Vitamini Reseptörüne (VDR) bağlanmak

suretiyle, kalsiyum ve fosfat homeostazisinin ötesinde geniş bir gen ifadesi regülasyonunu yöneten, yağda çözünen bir bileşik olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1), (Holick, 2007; Pike ve Meyer, 2010).



Şekil 1. D2 ve D3 vitaminlerinin kimyasal yapısı (Kalueff, 2005).

D vitamininin aktif metaboliti olan Kalsitriol'ün (1,25-dihidroksivitamin D), hücre içi sinyal yollarını modüle ederek ve D Vitamini Reseptörü (VDR) aracılığıyla genomik seviyede etki göstererek kanser patogenezi için çok yönlü bir şekilde baskılanması; kanser hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonunu G0/G1 fazında durdurmak için siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörlerinin (p21 ve p27) ifadesini artırması, hasarlı veya anormal hücrelerin temizlenmesi için apoptoz (programlanmış hücre ölümü) yolağını pro-apoptotik proteinler (Bax) lehine aktive etmesi, malign hücreleri daha az agresif ve farklılaşmış bir fenotipe yönlendirmesi, tümörün hayatta kalması için kritik olan yeni kan damarı oluşumunu (anjiyogenez) ana büyüme faktörü olan Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü'nün (VEGF) üretimini inhibe ederek engellemesi ve son olarak kanser hücrelerinin çevre dokulara yayılmasını (metastaz) sağlayan invazyon kapasitesini azaltması gibi karmaşık mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği, kolorektal, meme ve prostat kanserleri gibi spesifik kanser türlerinin insidansı ve prognozu ile düşük serum D vitamini düzeyleri arasında gözlemlenen ters korelasyonlarla desteklenen güçlü bir bilimsel bulgudur (Deeb ve ark., 1998; Grant ve Garland, 2006).

D vitamininin bağışıklık ve proliferasyon kontrolündeki kritik rollerinin ötesinde, Kalsitriol'ün kardiyovasküler ve metabolik sağlık üzerindeki pleiotropik etkisi, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek ve vasküler endotel fonksiyonunu iyileştirerek hipertansiyon ve ateroskleroz riskini azaltması; aynı zamanda insülin salınımını düzenleyerek ve insülin reseptörlerinin hassasiyetini artırarak glikoz homeostazisine katkıda bulunmasıyla Tip 2 Diyabet patogenezinde önemli bir koruyucu rol oynaması gibi geniş kapsamlı mekanizmalarla desteklenmektedir (Norman ve ark., 2008).

D vitamininin aktif formu olan Kalsitriol'ün (1,25-dihidroksivitamin D) immünomodülatör etkileri, bağışıklık sisteminin doğru çalışmasını sağlayan ve otoimmünite riskini azaltan kritik bir düzenleyici rol üstlenerek, immün hücrelerin sitoplazmasında ve çekirdeğinde bulunan D Vitamini Reseptörleri (VDR) aracılığıyla gen transkripsiyonunu doğrudan etkileme yeteneğine dayanır ve bu sayede doğuştan (innate) bağışıklık sisteminde makrofajlar ve monositler gibi hücrelerde katelisidin ve defensin gibi güçlü antimikrobiyal peptitlerin (AMP) sentezini tetikleyerek patojenlere karşı ilk

savunma hattını güçlendirir (Liu ve ark., 2006); aynı zamanda kazanılmış (adaptif) bağışıklık sisteminde lenfositlerin proliferasyonunu inhibe ederek, enflamasyonu teşvik eden T yardımcı hücreleri (Th1 ve Th17) gelişimini baskılamak, immünolojik toleransı sağlayan T Regülatuar (Treg) hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu destekleyerek aşırı ve uygunsuz enflamatuvar yanıtları (otoimmüniteyi) engeller ve böylece Multipl Skleroz (MS) gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde potansiyel bir terapötik hedef oluşturur (Correale ve ark., 2009; Hewison, 2012).

SONUÇ

D vitamini, aktif formu olan kalsitriol ($1,25(\text{OH})_2$) aracılığıyla, yalnızca kalsiyum ve kemik metabolizmasındaki rolünün ötesinde, immünomodülatör ve doğrudan antikanserojenik etkileri birleştirerek kanser patogenezinin çeşitli aşamalarında kritik bir rol oynamaktadır. Bu etkiler, D vitamininin hücre proliferasyonu inhibe etme, apoptozu (programlanmış hücre ölümü) indüklemeye, hücre farklılaşmayı teşvik etme ve anjiyogenezi (yeni kan damarı oluşumu) baskılama gibi doğrudan mekanizmaları içerir. Ayrıca, doğal ve adaptif bağışıklık yanıtlarını düzenleyerek ve kanserle ilişkili

inflamasyonu azaltarak immün sistemin kanser hücrelerini tanımasına ve yok etmesine yardımcı olan dolaylı bir koruyucu kalkan oluşturur. Epidemiyolojik ve prelinik çalışmalar, özellikle kolorektal, meme ve prostat kanserleri başta olmak üzere, optimum D vitamini düzeylerinin korunmasının kanser insidansını düşürmede, hastalık progresyonunu yavaşlatmada ve sağkalım oranlarını artırmada önemli bir potansiyele sahip olduğunu güçlü bir şekilde işaret etmektedir; bu da D vitaminini, mevcut kanser tedavi protokollerini desteklemede ve kemopreventif stratejilerin geliştirilmesinde umut verici, erişilebilir ve düşük maliyetli bir ajan haline getirmektedir.

KAYNAKLAR

- Bouillon, R., Marcocci, C., Kröger, H., Bilezikian, J., Bikle, D., Goltzman, D., ... & Lips, P. (2019). "Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions." *Endocrine Reviews*, 40(4), 1109–1151.
- Grant, W. B., & Garland, C. F. (2006). "The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing the risk of cancer: multifactorial analysis of geographic variation in cancer mortality rates." *Anticancer Research*, 26(4A), 2687–2694.
- Holick, M. F. (2007). "Vitamin D deficiency." *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266–281.
- Pike, J. W., & Meyer, M. B. (2010). "The vitamin D receptor: new and improved." *Annual Review of Physiology*, 72, 497–523.
- Deeb, K. K., Trump, D. L., & Johnson, C. S. (1998). "Vitamin D receptor activity and the control of cell growth and differentiation." *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 8(3-4), 311–347.

- Grant, W. B., & Garland, C. F. (2006). "The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing the risk of cancer: multifactorial analysis of geographic variation in cancer mortality rates." *Anticancer Research*, 26(4A), 2687–2694.
- Correale, J., Ysraelit, M. C., & Gaitan, M. I. (2009). "Effects of vitamin D on immune cell activation and multiple sclerosis." *Clinical Immunology*, 132(1), 1–10.
- Hewison, M. (2012). "Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 41(2), 273–285.
- Liu, P. T., Stenger, P. J., Li, H., Wenzel, L., & Thacher, L. (2006). "Cutting edge: Vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin." *The Journal of Immunology*, 177(12), 8279–8282.
- Combs, G. F., McClung, J. P., & Popkin, B. M. (2017). *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. Academic Press.
- Özel, Y., Paksoy, Z., & Yumuşak, N. (2023). Protective Effect of Aronia Melanocarpa Extract on Ischemia Reperfusion Damage in Rat Ovary. *J. Anim. Vet. Adv*, 22, 1-12.

- Paksoy, Z. (2022). Beslenmenin metabolik ve reproduktif etkileri. In: Sağlık bilimleri üzerine akademik araştırmalar, Editör: Bayraktar B. s. 185-210. Iksad Publications, Ankara.
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266–281.
- Lichtenstein, A. H., & Russell, R. M. (2005). Essential Nutrients: Vitamins. In *The Role of the National Institutes of Health in Supporting Nutritional Science Research*. National Academies Press.
- Mason, J. B. (2007). Vitamins, trace minerals, and other micronutrients: part I. In *Harrison's Principles of Internal Medicine* (17th ed.).
- McCance, R. A., & Widdowson, E. M. (2020). *McCance and Widdowson's The Composition of Foods*. Royal Society of Chemistry.
- Szeri, F., Kisfali, P., & Ercan, D. (2018). Vitamin disorders. *Orvosi Hetilap*, 159(1), 3–14.

BÖLÜM 3

KARACİĞER YAĞLANMASI VE SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

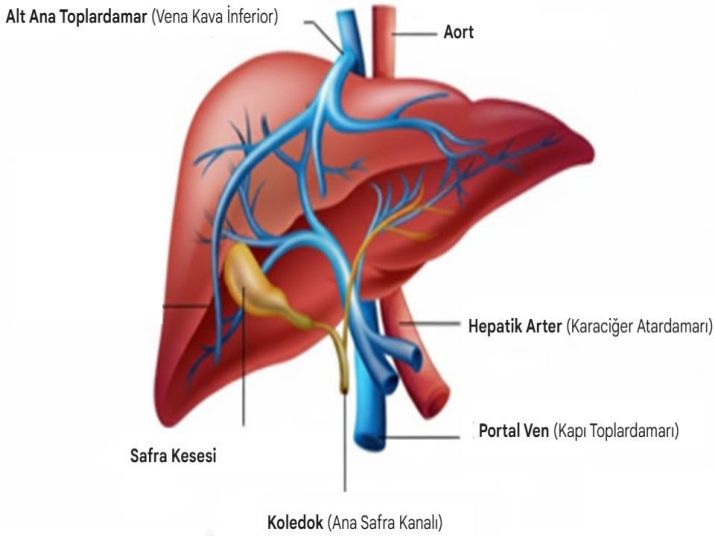
Prof. Dr. Ali Savaş BÜLBÜL

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17988770>

¹ Prof. Dr., Bayburt Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü, Bayburt, TÜRKİYE. E-mail: asavasbulbul@gmail.com, Orchid İD: 0000-0002-2200-7348

GİRİŞ

Karaciğer, insan vücudunda yaklaşık 1.5 kilogram ağırlığıyla en büyük iç organ olup, metabolik süreçlerdeki merkezi rolü sayesinde hayati öneme sahiptir (Alonso vd., 2015).



Şekil 1. Karaciğer anatomik yapısı görünümü

Özellikle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının düzenlenmesi, toksik maddelerin detoksifikasyonu, safra üretimi, hormon metabolizması ve vücut enerjisi dengesinin sağlanması gibi birçok temel fizyolojik süreci yürütmektedir

(Chalasanı vd., 2018). Ancak modern yaşamın getirdiği sedanter yaşam tarzı, artan fast-food tüketimi ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları, bu çok yönlü organı giderek daha fazla tehdit etmektedir (Younossi vd., 2016). Son yıllarda karaciğerle ilişkili hastalıklar arasında en hızlı artış gösteren durumların başında karaciğer yağlanması (hepatik steatoz) gelmektedir (EASL, 2016). Bu durum, karaciğer hücrelerinde normalin üzerinde trigliserid birikmesi ile karakterize olup, genellikle uzun süre belirti vermeden ilerlemesi nedeniyle “sessiz hastalık” olarak da adlandırılmaktadır (Rinella, 2015). Karaciğer yağlanması, temel olarak iki ana grupta incelenmektedir: alkole bağlı karaciğer yağlanması (AFLD) ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması (NAFLD) (Bugianesi vd., 2005). Günümüzde en sık karşılaşılan form olan NAFLD, özellikle obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ile güçlü bir ilişki göstermektedir (Lonardo vd., 2016). Dünya genelinde yapılan geniş kapsamlı çalışmalar, NAFLD’nin yetişkin popülasyonda yaklaşık %25 oranında görüldüğünü, ancak diyabetik ve obez bireylerde bu oranın %70’leri aştığını göstermektedir (Younossi vd., 2016).

Karaciğer yağlanması gelişiminde çok sayıda etken rol oynamaktadır. Bunlar arasında genetik yatkınlık, hormonal dengesizlikler, hiperlipidemi, kronik inflamasyon, mikrobiyota bozuklukları ve en önemlisi yanlış beslenme alışkanlıkları sayılabilir (Musso vd., 2010). Özellikle fazla enerji alımı, doymuş yağ ve trans yağ içeriği yüksek besinlerin tüketimi, yüksek fruktoz içeren şekerli içecekler ve düşük lif alımı, hastalığın gelişiminde temel rol oynayan beslenme faktörlerindendir (Abenavoli vd., 2019;Paksyon, 2022;Özel ve ark., 2023). Bu nedenle, karaciğer yağlanması yönetiminde beslenme tedavisi hem önleyici hem de tedavi edici bir strateji olarak ön plana çıkmaktadır (Chalasani vd., 2018). Beslenme düzenlemesi ile sadece hastalığın ilerlemesi durdurulmakla kalmaz, aynı zamanda insülin duyarlılığı artırılarak yağ metabolizmasında iyileşme sağlanabilir (Baratta vd., 2020).

Karaciğer yağlanması sadece karaciğeri değil, zamanla tüm vücut metabolizmasını etkileyen sistemik bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. Nitekim yapılan çalışmalar, NAFLD'nin kardiyovasküler hastalık riskini, tip 2 diyabet gelişimini ve bazı kanser türlerinin görülme sıklığını artırabileceğini göstermektedir (Chalasani vd., 2018; Younossi vd., 2018).

Bu çalışmanın amacı, karaciğer yağlanması'nın nedenleri, sınıflandırılması, klinik seyri, tanı yöntemleri ve özellikle sağlık üzerine etkisine yönelik güncel bilimsel literatür doğrultusunda detaylı şekilde ele alınacaktır.

KARACİĞER YAĞLANMASI VE SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

ETİYOLOJİ

Karaciğer yağlanması (hepatik steatoz), bilimsel literatürde hepatositlerde trigliseridlerin anormal birikimi olarak tanımlanır ve temel olarak Alkole Bağlı Olmayan Karaciğer Yağlanması (NAFLD) ve Alkole Bağlı Karaciğer Hastalığı (ALD) olmak üzere iki ana etiyolojik gruba ayrılır. NAFLD'nin nedenleri, karmaşık ve çok faktörlü bir süreç olan Metabolik Sendrom ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Younossi vd., 2016).

Metabolik Disfonksiyon ve İnsülin Direnci NAFLD'nin gelişiminde en kritik ve merkezi rolü insülin direnci üstlenir. Periferik dokularda insülin etkinliğinin azalması, başlıca patofizyolojik mekanizmaları tetikler:

- **Lipoliz Artışı:** İnsülin direnci, yağ dokusunda lipolizin baskılanmasını engeller. Bu durum, kana aşırı miktarda serbest yağ asidinin (SFA) salınmasına ve portal dolaşım yoluyla karaciğere taşınmasına neden olur. Bu, hepatik lipid birikiminin temel kaynaklarından biridir (Bugianesi vd., 2005).
- **Hepatik De Novo Lipogenez (DNL) Artışı:** Hiperinsülinemi ve yüksek SFA yükü, karaciğerde yeni yağ sentezi (DNL) yolaklarını (özellikle SREBP-1c ve ChREBP gibi transkripsiyon faktörleri aracılığıyla) aktive eder. Bu, karaciğerin kendi içinde aşırı trigliserid üretmesini sağlar (Musso vd., 2010).
- **VLDL İhracatının Aksatılması:** Karaciğerin ürettiği trigliseridleri çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) formunda kan dolaşımına ihraç etme yeteneğindeki bozulmalar, trigliseridlerin hepatositler içinde hapsolmasına katkıda bulunur (Chalasani vd., 2018).

Bu mekanizmaların birleşimi, hepatik steatozun oluşumuyla sonuçlanır.

Yaşam Tarzı ve Beslenme Faktörleri

Beslenme alışkanlıkları, insülin direncini tetikleyerek veya doğrudan karaciğer metabolizmasını etkileyerek NAFLD gelişiminde belirleyicidir:

- **Aşırı Kalori Alımı ve Visseral Obezite:** Pozitif enerji dengesi ve özellikle visseral obezite, insülin direncini güçlendirir ve SFA yükünü artırır. Obezite, NAFLD'nin en yaygın risk faktörüdür (Lonardo vd., 2016).
- **Yüksek Fruktoz Tüketimi:** Fruktoz, glikozdan farklı olarak insülin salınımını tetiklemez ve metabolizması için doğrudan karaciğere yönelir. Fruktoz, DNL için güçlü bir substrat olarak hizmet eder ve aşırı tüketimi trigliserid sentezini ciddi şekilde artırır (Abenavoli vd., 2019).
- **Doymuş ve Trans Yağ Asitleri:** Yüksek doymuş yağ asidi alımı, insülin direnci ile ilişkilidir ve karaciğerde inflamasyonu tetikleyerek steatohepatit (NASH) gelişimini hızlandırabilir (Baratta vd., 2020).

3. Genetik Yatkınlık

Bazı genetik polimorfizmler, bireyin NAFLD geliştirmeye karşı yatkınlığını ve hastalığın ilerleme hızını artırır:

- **PNPLA3 (Patatin Benzeri Fosfolipaz Alanı İçeren 3)**
Geni: Bu gendeki polimorfizmler (I148M mutasyonu), karaciğerdeki lipid damlacıklarının mobilizasyonunu etkileyerek hepatositlerde trigliserid birikimini ve fibrozis riskini önemli ölçüde artırır (Younossi vd., 2016).
- **TM6SF2 (Transmembran 6 Süper Ailesi Üyesi 2)**
Geni: Bu gendeki varyasyonlar da karaciğerden VLDL ihracatını bozarak trigliserid birikimine yol açar.

Bağırsak Mikrobiyotası ve Metabolitler

Son yıllarda Bağırsak-Karaciğer Ekseninin önemi anlaşılmıştır:

- **Disbiyozis ve Endotoksinler:** Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonundaki dengesizlik (disbiyozis) ve artan bağırsak geçirgenliği, bakteriyel ürünlerin, özellikle lipopolisakkaritlerin

(LPS/Endotoksinler) portal dolaşım yoluyla karaciğere sızmasına neden olur (Musso vd., 2010).

- **Kupffer Hücresi Aktivasyonu:** Karaciğere ulaşan LPS, karaciğerin yerleşik makrofajları olan Kupffer hücrelerini aktive ederek kronik inflamasyonu başlatır ve NASH gelişimine katkıda bulunur (EASL, 2016).

Sistemik İnflamasyon ve Oksidatif Stres

Basit steatozun, daha tehlikeli bir durum olan NASH (Steatohepatit)'e ilerlemesinin temel nedeni bu iki faktördür:

- **Adipokinler ve Kronik Enflamasyon:** Obezite ve insülin direnci ile ilişkili olarak yağ dokusundan salgılanan **pro-inflamatuvar adipokinler** (TNF- α , IL-6) karaciğere sistemik inflamatuvar sinyaller gönderir.
- **Oksidatif Stres:** Aşırı trigliserid birikimi, mitokondriyal disfonksiyon ve β -oksidasyon bozukluklarına yol açarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır. Bu durum, hepatositlerde hücre zarı ve DNA hasarına neden olarak oksidatif stresi tetikler ve NASH'a ilerlemeyi hızlandırır (Rinella, 2015).

Karaciğer yağlanması klinik seyri, hastalığın evresine bağlı olarak büyük farklılık gösterir. Başlangıçta Basit Steatoz olarak adlandırılan ilk aşamada, karaciğerde yağ birikimi olsa da, genellikle asemptomatiktir ve hastaların çoğu yıllarca herhangi bir semptom göstermez; bu nedenle hastalık sıklıkla radyolojik incelemeler (ultrasonografi) sırasında tesadüfen saptanır (Rinella, 2015). Ancak, hastaların önemli bir kısmında basit steatoz, Alkole Bağlı Olmayan Steatohepatit (NASH)'e ilerler. NASH, yağlanmaya ek olarak hepatosit hasarı (balonlaşma) ve kronik inflamasyon ile karakterizedir ve bu ilerleyici aşamada yorgunluk, sağ üst kadranda hafif rahatsızlık gibi belirsiz semptomlar ortaya çıkabilir (EASL, 2016). NASH vakalarının yaklaşık %20'si, tedavi edilmezse, yara dokusu oluşumu olan fibroze ve nihayetinde organ yetmezliğine yol açan siroza ilerleyebilir. Tanı yöntemleri açısından, hastalığın saptanmasında ilk ve non-invaziv adım genellikle karaciğer ultrasonografisidir. Ancak NASH ve fibrozis şiddetini belirlemek için daha ileri değerlendirmeler gerekir. Bu amaçla, kandaki biyobelirteçlere dayalı FIB-4 ve NAFLD Fibrozis Skoru (NFS) gibi non-invaziv skorlama sistemleri kullanılırken, fibrozis derecesini daha doğru belirlemek için Geçici Elastografi (Fibroscan) gibi yöntemler giderek yaygınlaşmaktadır. Bütün bu

yöntemlere rağmen, karaciğer biyopsisi halen NASH ve fibrozis derecesini kesin olarak sınıflandırmada altın standart olarak kabul edilmektedir (Chalasani vd., 2018). NAFLD'nin en önemli yönü ise, etkilerinin karaciğerle sınırlı kalmamasıdır; hastalık, tüm vücut metabolizmasını etkileyen sistemik bir bozukluktur. Yapılan kapsamlı çalışmalar, NAFLD'nin kardiyovasküler hastalıklar (ateroskleroz, hipertansiyon) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve hastaların en yaygın ölüm nedeninin hepatik komplikasyonlar değil, kardiyovasküler olaylar olduğunu göstermektedir (Younossi vd., 2018). Ayrıca, NAFLD; insülin direncini güçlendirerek Tip 2 Diyabet gelişimini hızlandırır ve kolon kanseri dahil olmak üzere bazı ekstrahepatik kanser türlerinin görülme sıklığı ile güçlü bir ilişki içerisinde (Chalasani vd., 2018). Bu sistemik etkiler nedeniyle, NAFLD'nin erken teşhisi ve agresif yönetimi, yalnızca karaciğer sağlığı için değil, aynı zamanda genel mortalite ve morbidite riskinin azaltılması için de hayati öneme sahiptir.

SONUÇ

Sonuç olarak, karaciğer yağlanması (özellikle NAFLD), yaygınlığını hızla artıran ve günümüz halk sağlığı açısından

önemli morbidite ve mortalite kaynağı teşkil eden sistemik bir metabolik hastalıktır. Hastalığın temelinde insülin direnci, dengesiz beslenme alışkanlıkları (özellikle yüksek fruktoz ve doymuş yağ tüketimi) ve genetik yatkınlıklar ile tetiklenen çoklu vuruş patogenezi yatmaktadır. Klinik seyri, basit steatozdan ilerleyici steatohepatit (NASH) ve potansiyel olarak siroza kadar uzanır; tanı ve prognoz takibi ise non-invaziv görüntüleme ve biyobelirteç skorlarından invaziv biyopsiye kadar uzanan karmaşık yöntemler gerektirir. En önemlisi, NAFLD'nin etkileri karaciğerle sınırlı kalmayıp, kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 diyabet ve çeşitli kanser türleri riskini anlamlı ölçüde artırmaktadır. Bu nedenle, NAFLD'nin yönetiminde farmakolojik tedavilerin sınırlı olması nedeniyle, kişiselleştirilmiş beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişiklikleri, hastalığın ilerlemesini durdurmak, hepatik steatozu geriletmek ve sistemik komplikasyon riskini azaltmak için temel ve kritik bir strateji olarak öne çıkmaktadır (Baratta vd., 2020). Bu çalışma, kanıt temelli beslenme yaklaşımlarının (örneğin Akdeniz diyeti) bu kronik metabolik bozukluk üzerindeki potansiyelini vurgulayarak, koruyucu ve tedavi edici rehberlik sunmayı amaçlamaktadır.

KAYNAKLAR

- Abenavoli, L., Greco, M., Boccuto, L., & Rende, F. (2019). Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review. *Clinical Nutrition ESPEN*, 30, 1-13.
- Baratta, F., Pastori, D., D'Erasmo, L., Cocomello, A., Loffredo, L., & Angelico, F. (2020). NAFLD and cardiovascular risk: Focus on diet. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 5786.
- Bugianesi, E., Gastaldelli, A., Vanni, E., Camina, E., de la Monte, S. M., Petta, S., ... & Lonardo, A. (2005). Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*, 48(4), 647-658.
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, A. A. L., Cusi, K., Maxfield, M. W., ... & Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328-357.

- Özel, Y., Paksoy, Z., & Yumuşak, N. (2023). Protective Effect of Aronia Melanocarpa Extract on Ischemia Reperfusion Damage in Rat Ovary. *J. Anim. Vet. Adv*, 22, 1-12.
- Paksoy, Z. (2022). Beslenmenin metabolik ve reproduktif etkileri. In: Sağlık bilimleri üzerine akademik araştırmalar, Editör: Bayraktar B. s. 185-210. Iksad Publications, Ankara. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO). (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 64(6), 1388-1402.
- Lonardo, A., Nascimbeni, F., Lugari, S., Loria, P., & Targher, G. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving definitions and their impact on epidemiological estimates. *Journal of Hepatology*, 64(4), 978-984.
- Musso, G., Cassader, M., Paschetta, E., & Gambino, R. (2010). An emerging interplay between gut microbiota and the common diseases of the liver and cardiovascular system. *Gastroenterology*, 138(1), 387-401.

- Rinella, M. E. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*, 313(22), 2263-2273.
- Watanabe, S., Horiguchi, S., Kim, H. G., & Suzuki, T. (2020). Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 12(8), 2419.
- 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.
- Younossi, Z. M., Stepanova, M., Ong, Y., Arkipova, K., Younossi, I., & Jeffers, T. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with higher risk of mortality and cancer in patients with type 2 diabetes. *Hepatology*, 68(5), 1735-1745.
- Targher, G., Byrne, C. D., & Lonardo, A. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease and its cardiovascular complications: an update. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(S1), e3251.
- Tilg, H., & Moschen, A. R. (2010). Hepatic inflammation, the gut-liver axis, and the microbiome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(11), 651-658.

Sanyal, A. J., & Abdelmalek, M. F. (2018). Mechanisms of NAFLD progression: an integrative view. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(7), 416-429.

BÖLÜM 4

EPİLEPSİ HASTALIĞI GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Prof. Dr. Ali Savaş BÜLBÜL

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17988822>

¹ Prof. Dr., Bayburt Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü, Bayburt, TÜRKİYE. E-mail: asavasbulbul@gmail.com, Orchid ID: 0000-0002-2200-7348

GİRİŞ

Epilepsi; kortikal nöronlardan kaynaklanan anormal ve yoğun elektriksel aktivite nedeniyle meydana gelen beklenmedik bir şekilde başlayan; sık sık görünen, belli bir olay ile ilişkilendirilemeyen nöbetler ile tanımlanan bir durumdur (Akdağ vd. 2016). Bu hastalık; her yaş grubunda tüm ırklarda, sosyal sınıflarda ve ülkede ortaya çıkabilen bir olgu olmakla beraber, dünyada genel olarak yaklaşık 50 milyon insanın bu hastalığın tanısını aldığı tahmin edilmektedir. Sanayileşmiş ülkeler de epilepsi insidansı 20/100.000 veya 70/100.000 oranlarında farklılık göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı prevalans çalışmalarında ise, gelişmiş ülkeler de epilepsi prevalansının genel olarak 6/1000, gelişmeye devam eden ülkeler de ise genel olarak 18.5/1000 olduğu rapor edilmektedir (Görgülü ve Fesci 2011).

Epilepsi tanısının konulabilmesi için detaylı bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bu süreçte, nöbetin özelliklerini belirlemek amacıyla hastanın kendisinden ve nöbete tanıklık edenlerden ayrıntılı bilgiler alınmalıdır. Tanı, nöbetin niteliği ve eşlik eden semptomlar temeli ile oluşturulmaktadır. Ancak, kesin bir epilepsi tanısına her zaman ulaşılamayabileceği göz

önünde bulundurulmalıdır. Belirsizlik durumunda, yanlış bir teşhis konulmasından kaçınılmalı; bunun yerine ileri incelemelerin gerçekleştirilmesi veya hastanın bir epilepsi merkezine yönlendirilmesi tercih edilmelidir. Ayrıca, tanı sürecinde hastalardan video kayıtlarının ve yazılı açıklamaların talep edilmesi faydalı olabileceği bildirilmektedir (Anonim 2007).

EPİLEPSİ HASTALIĞINDA FİZİKSEL AKTİVİTENİN ETKİSİ

Yapılan çalışmalar da fiziksel aktivitenin nöbet sıklığını artırmadığı, aksine nöbetleri engelleyebildiği sonucuna ulaşılmaktadır. Gotze ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir araştırma da kassal aktivitenin EEG’de epileptiform aktiviteyi azaltabildiği belirlenmiştir. Benzer şekilde, Horyd ve arkadaşları, bisikletle yapılan aktiviteler de yer alan 43 bireyin EEG deşarjlarında azalma olduğunu gözlemleyerek doğrulamışlardır (Gotze et al. 1967).

Nakken ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma da ise dört hafta düzenli olarak fiziksel aktivite uygulanan epileptik bireyler de nöbet sıklığında herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir

(Gotze et al. 1967). Epilepsili kadınlarla yapılan bir başka araştırma da fiziksel aktivitenin nöbetleri azalttığı sonucuna ulaşılmış ve bu bulgu diğer çalışmalarla da desteklenmiştir. Fiziksel aktivite sırasında beyne farklı duyu organlarından yoğun bir bilgi akışı sağlandığı, bu artan ileti yoğunluğunun nöbetlerin tekrarını azaltma da önemli bir rol oynayabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, fiziksel aktivite sırasında üretilen endorfinlerin doğal antikonvülsan etkisi gösterdiği belirtilmektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar da fiziksel aktivitenin nöbet sıklığını ve şiddetini artırabildiği sonucuna da ulaşılmaktadır. Örneğin, Ogunyemi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma da egzersizin nöbet sıklığını ve EEG düzeyini yükselttiği üç epileptik birey tespit edilmiştir (Ogunyemi et al. 1988). Fiziksel aktivitenin nöbet sıklığını artırmasının nedenleri arasında hiperventilasyonun absans ve nadir görülen parsiyel nöbetleri tetiklediği ifade edilmektedir. Hiperventilasyonun, serebral vazokonstriksiyon, serebral kan akışında azalma ve hipoksiye neden olduğu; bu durumun, epileptik bireylerde aşırı uyarılabilir nöronları tetikleyerek nöbetlere yol açabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, fazla zihinsel çaba, aşırı fiziksel yorgunluk ve zorlanmanın nöbetleri etkileyen faktörler arasında olduğu ifade edilmiştir. Bu faktörlerin

tamamının yoğun fiziksel aktivite sırasında ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Nöbetleri en sık tetikleyen unsurlardan birinin stres olduğu belirtilmiştir. Temkin ve arkadaşları, bireylerin stresli dönemlerin de nöbet sıklığının arttığını belirtirken (Temkin ve Davis, 1984), Roth ve arkadaşları günlük hayatta yaşanan stresin nöbet zamanları ile doğru orantılı olduğunu gözlemlemişlerdir (Roth et al.1994).

EPILEPSİNİN ETİYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Epilepsili bireyler de zihinsel bozuklukların genellikle karmaşık nedenlere dayandığı ifade edilmektedir. Bu durumun nörobiyolojik etkenlerin yanı sıra psikososyal sorunlar ve kullanılan ilaçların yan etkileriyle ilişkilendirildiği belirtilmektedir. Temporolimbik epilepsiye sahip hastalarda iktal anksiyetenin kaynağının genellikle amigdala olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, orbitofrontal korteks ve cinguli girusun ön bölümlerinde meydana gelen işlev bozukluklarının da iktal anksiyeteye yol açabileceği gözlemlenmiştir. Kaygının ise cinguli gyrus' un işlevlerinin bozulmasıyla ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir. Sosyal anksiyete yaşayan bireylerde ise amigdalo-orbitofrontal ağda bozuklukların görüldüğü kaydedilmiştir. Anksiyete ile

epilepsinin ortak nörokimyasal mekanizmalara sahip olduğu, özellikle GABA ve serotonin sistemlerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. GABA erjik ilaçların, nöbetlerin kontrol altına alınması ve anksiyetenin azaltılması gibi etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Frontal korteksteki GABA seviyeleri ile nevroitiklik arasında ters bir ilişkinin bulunduğu da tespit edilmiştir. Serotonin reseptör bağlanmasındaki azalmanın hem panik bozukluğu hem de epilepsi ile ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir. Genetik faktörlerin de etkili olduğu, belirli serotonin reseptör gen varyasyonlarının anksiyete riskini artırdığı belirtilmiştir. Epilepsinin öngörülemeyen doğasının bireylerde kaygı ve güvensizlik yarattığı, bu durumun kaçınma davranışlarına neden olabileceği ifade edilmektedir. Psikiyatrik eşlik eden hastalıkların, epilepsili bireylerde yaşam kalitesini nöbet kontrolünden daha fazla etkilediği vurgulanmıştır. İlaç yan etkilerinin yanı sıra bilişsel işlevlerdeki kayıpların da kaygıya yol açabileceği belirtilmiştir. Anksiyete bozukluğu nedeniyle hastaneye başvuran bireylerde epilepsi gelişme riskinin arttığı gözlemlenmiş ve bu durumun anksiyete ile epilepsi arasında karşılıklı bir ilişkiyi işaret ettiği sonucuna ulaşılmıştır (Tuft vd. 2018).

YAŞ GRUPLARINA GÖRE EPİLEPSİ

ÇOCUKLARDA EPİLEPSİ

Epilepsili çocukların büyük bir bölümü, antiepileptik ilaçlar ile kontrol altına alınabilse de hastaların yaklaşık %20-30'unda hastalık dirençli kalmaya devam etmektedir. Bu hastalığın tedavisinde antiepileptik ilaçlara (AEİ) alternatif bir yöntem olarak değerlendirilen diyet tedavisi, nörologlar tarafından geniş çapta benimsenmektedir. Bu amaçla, 1920'li yıllardan itibaren Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilen ketojenik diyet (KD), özellikle dirençli epilepsi hastalarının tedavisinde uygulanmaktadır (Poorshiri et al. 2021).

Dirençli epilepsiye sahip çocuklarda, diyet tedavisi etkili bir terapötik seçenek olarak görülmektedir. Bu bağlamda, ilaca dirençli epilepsili çocuklarda en sık tercih edilen diyet tedavi yöntemleri arasında ketojenik diyet (KD) ve modifiye Atkins diyeti (MAD) öne çıkmaktadır (D'Andrea Meira et al. 2019).

Mart 2017 ile Kasım 2018 tarihleri arasında, İran'ın Tebriz kentinde bulunan Tebriz Çocuk Hastanesi'ne sevk edilen 45 çocuk üzerinde ilaca dirençli epilepsiye yönelik bir klinik

çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar, 2 ila 15 yaş aralığında olup ayda birden fazla nöbet geçirme kriterini sahip olan çocuklardan seçilmiştir. Sonuç olarak dirençli epilepsi tedavisinde KD ve MAD' nin iyileşmedeki etkisinin anlamlı olarak farklı olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada ayrıca, altı aylık tedavi sürecinin ardından KD ve MAD uygulanan çocuklar arasında nöbet azalmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. MAD, düşük majör yan etkileri nedeniyle 2 yaş üstü ilaca dirençli epilepsili çocuklar için önerilmiştir (Poorshiri et al. 2021). Bu çalışmadan farklı olarak, Kim ve arkadaşları, KD grubunda nöbet azalmalarının daha yüksek olduğunu, ancak 3 ve 6 aylık müdahalelerde farkın belirginleşmediğini gözlemlemişlerdir. Kısa vadede MAD daha etkili görünse de uzun vadede bu iki diyetinde etkinliklerinin benzer olabileceği veya KD'nin daha etkili olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca MAD, daha iyi tolere edilip, daha düşük yan etkilere sahip olduğundan dolayı, 2 yaş üstü çocuklarda birincil tedavi seçeneği olarak tercih edilmesinin daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır (Kim et al. 2016).

YETİŞKİNLERDE EPİLEPSİ

Erişkin epilepsi hastalarının yaklaşık %30'u, antiepileptik ilaç tedavisiyle nöbetleri kontrol altına alınamamıştır (Kwan and Brodie., 2000).

2004-2005 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine gelen 102 epilepsili yetişkin bireyle yapılan çalışmalar da epilepsi hastalığının 25 yaşından küçük bireylerde daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır. Ayrıca, hastaların yarısından fazlasının 10 yıl veya daha uzun süredir hastalığa sahip olduğu belirtilmiştir. Etiyolojik faktörlerin büyük ölçüde birincil sağlık hizmetleriyle önlenabilir olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, olguların üçte birinde nöbetlerin etkin şekilde kontrol altına alındığı görülmektedir. Hastalığın uzun vadede bireylerin evlilik, iş ve eğitim yaşamı üzerinde olumsuz etkiler yarattığı belirlenmiştir. Evlilik çağında olan bireylerin yaklaşık yarısının evlenemediği, hastaların üçte birinin eğitim sürecinde akademik zorluklar yaşadığı, %5'inin işini, %10'unun ise okulunu bırakmak zorunda kaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, hastaların yaklaşık üçte birinde depresyon görülmüş; ilkokul mezunu olan, ayda iki veya daha fazla nöbet geçiren ve ilaçlarını düzensiz kullanan bireylerde depresyon

puanlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Bayraktar ve Okulu, 2007).

YAŞLILARDA EPİLEPSİ

Yaşlı hastalarda epilepsi tanısının konulması, atipik bulgular nedeniyle daha zor hale gelebilmektedir. Ayrıca, yaşlılarda yaygın olarak görülen bazı durumlar, epilepsiye benzer belirtiler verebilmektedir, bu da tanı sürecinde zorluklara yol açabilmektedir (Kınay 2013).

Yaşlı bireylerde nöbet sıklığının gençlere göre daha fazla olduğu ve 75 yaşın üzerindeki hastalarda bu sıklığın 2-3 kat arttığı tespit edilmiştir. Yaşlı bireylerde görülen semptomların, ilk değerlendirme aşamasında epilepsi tanısını akla getirmediği durumlar sıkça karşılaşılan bir durum olmaktadır. Yapılan bir araştırmada, epilepsi teşhisi konulan hastaların yalnızca %73'ünde, başlangıçta bu olasılığın değerlendirildiği tespit edilmiştir (Ramsay et al., 2004).

Yaşlı bireylerde epilepsi teşhisi öncesi kullanılan ilaçların öyküsü ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Çünkü Bu hasta grubunda yaygın olarak reçetelenen antidepresanlar,

antipsikotikler, analjezikler, anestetikler, antimikrobiyal ilaçlar ve bronkodilatörler, yaşlanan organizma üzerinde çeşitli etkilere yol açabilmektedir. Özellikle yaşlanma ile beyinde meydana gelen değişimler, bu ilaçların letarji ve konfüzyon gibi yan etkilerine karşı duyarlılığı artırmaktadır. Ayrıca, yaşlı bireylerde görülen nöbetlerin %10'u reçeteli ilaç kullanımıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Waterhouse and Towne 2005).

EPILEPSİNİN SINIFLANDIRILMASI

Nöbetlerin sınıflandırılmasında, ilk belirtilerin fokal mi yoksa jeneralize mi olduğu belirlenerek bir değerlendirme yapılmaktadır. Başlangıç belirtileri belirgin olmamakla birlikte net bir şekilde tanımlanmayabilmekte, bu durumlarda nöbetin başlangıcı bilinmeyen olarak kabul edilmektedir (Fisher et al. 2017).

Nöbetlerin sınıflandırılması, fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı ve bilinmeyen başlangıçlı olmak üzere üç gruba ayrılarak yapılmaktadır;

Fokal epilepsiler; beynin belirli bir bölgesinden kaynaklanan ve unifokal ya da multifokal anormalliklerle ilişkilendirilen

nöbetler olarak belirtilmektedir. Farkındalığın korunduğu veya bozulduğu fokal nöbetler, motor belirtilerle seyreden ya da motor olmayan fokal nöbetler ve fokal başlangıçtan bilateral tonik-klonik nöbete ilerleyen nöbetler şeklinde bu tür epilepsilerde farklı nöbet tipleri görülebilmektedir. Tanı koyma sürecinde, interiktal EEG incelemelerinde sıklıkla fokal epileptiform deşarjlar tespit edilmekte, ancak kesin tanı klinik bulgular temel alınarak konulmakta ve EEG verileri ile desteklenmektedir.

Jeneralize epilepsi tanısı konulurken; hastaların EEG incelemelerinde sıklıkla yaygın başak-dalga aktivitesi gözlemlenmektedir. Bu epilepsi türü, çeşitli nöbet tiplerini içermekte olup yokluk, miyoklonik, atonik, tonik ve tonik-klonik nöbetler şeklinde kendini gösterebilmektedir. Tanı sürecinde temel belirleyici, hastanın klinik öyküsü ve gözlemlenen nöbet özellikleri olup, interiktal EEG’de tespit edilen epileptiform deşarjlar da tanıyı destekleyici bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, bazı hastalarda tonik-klonik nöbetler görülmesine rağmen EEG bulgularının normal olması mümkündür. Böyle durumlarda, doğru tanıya ulaşabilmek için ek kanıtlar değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle

miyoklonik nöbet geçmişi, diğer nöbet tiplerinin varlığı veya ailede jeneralize epilepsi öyküsü gibi klinik veriler, kesin tanının konulmasında yol gösterici olmaktadır. Bu nedenle, tanı sürecinde yalnızca EEG bulgularına değil, hastanın genel nörolojik değerlendirmesine ve tıbbi geçmişine de dikkat edilmelidir.

Yeni kombine jeneralize ve fokal epilepsi grubu: hem jeneralize hem de fokal nöbetlerin bir arada görüldüğü hastaları kapsamaktadır. Tanı, genellikle klinik gözlemlerle konulmakta ve EEG bulguları ile desteklenmektedir. İnteriktal EEG’de hem jeneralize başak-dalga aktivitesi hem de fokal epileptiform deşarjlar gözlemlenebilmektedir. Ancak bu tür epileptiform aktivitelerin varlığı, tanıyı kesinleştirmek için zorunlu görülmemektedir (Scheffer et al. 2017).

EPİLEPSİ TEDAVİSİ

Epilepsi tedavisinin ana hedefleri, nöbetlerin ortadan kaldırılması veya sıklığının mümkün olduğunca azaltılması, tedaviye bağlı yan etkilerden kaçınılması ve hastanın psikososyal işlevselliğinin korunması veya yeniden sağlanmasıdır. Bu hedefler, tedavinin etkinliğini artırmayı ve

hastanın yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlamaktadır (Rowland, 2008).

İlaç Tedavisi

Epileptik nöbetlerin önlenmesi amacıyla antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi tercih edilmektedir. Bu ilaçların belirlenmesinde, klinik etkinlik en temel ve öncelikli unsur olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, ilacın vücut tarafından tolere edilebilir olması, kullanımının pratikliği ve diğer ilaçlarla olan etkileşimleri de göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörler arasında yer almaktadır (Kayani and Goud, 2017). Antiepileptik ilaç tedavisine başlanıp başlanmayacağı, devam ettirilmesi ve sonlandırılması, bireysel faktörlerin (nöbet türü, sıklığı, patolojinin konumu vb.) kapsamlı bir şekilde analiz edilmesiyle belirlenmektedir (Gül ve Çokar, 2015). İlaç tedavisinin uzun yıllar, hatta ömür boyu sürdürülebileceği bilinmektedir. Uzun süreli tedavi süreçlerinde, ilacın yan etkilerinden kaçınılması, hastanın psikososyal ve mesleki uyumunun korunması ve değişen koşullara uyum sağlamasının desteklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Acaroğlu ve Yılmaz, 2016). Antiepileptik ilaç tedavisine uyum sürecinde çeşitli zorluklarla karşılaşılmaktadır. Tedaviye yeterli düzeyde uyum

sağlanamadığında, epileptik nöbetlerin sıklığında artış yaşanmakta ve nöbetlere bağlı travmalar nedeniyle hastaneye yatış oranları ile tedavi maliyetleri yükselmektedir. Bu durum, tedavinin etkinliğini olumsuz yönde etkilemektedir. Yapılan araştırmalarda, ilaçlarını düzenli olarak kullanan epilepsi hastalarının yaşam kalitesinin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Hastalığın yönetiminin iyileştirilmesi, tedaviye uyumun artırılması ve hastaların yaşam kalitesinin yükseltilmesi için, tedavide uyumsuzluğa neden olan faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir. Bu kapsamda, birey ve sağlık profesyonelleri arasında etkili iletişimin sağlanması, hastalık ve tedavi sürecine yönelik eğitim programlarının geliştirilmesi ve bireyin özyönetim becerilerinin güçlendirilmesi önem taşımaktadır. Özyönetim becerilerini geliştiren bireylerde, antiepileptik ilaç tedavisine uyum oranlarının arttığı, nöbet sıklığının azaldığı, günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın sağlandığı ve dolayısıyla yaşam kalitesinin yükseldiği belirlenmiştir. Ayrıca, bu durum sağlık hizmetlerine duyulan ihtiyacın ve sağlık harcamalarının azalmasına da katkıda bulunmaktadır (Yel ve Karadakovan 2021).

Elektrokonvülsif Tedavi

Elektrokonvülsif terapi (EKT) uygulanan bireylerde, epilepsi eşiğinde ortalama %80 oranında bir artış gözlemlenmiş olup, bu durum EKT' nin güçlü bir antikonvülsan özellik taşıdığını ortaya koymaktadır. Epileptik nöbetlerin engellenmesi amacıyla EKT ve antiepileptik ilaçların karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamakla birlikte, bazı olgularda EKT'nin etkili bir antikonvülsan tedavi seçeneği olarak işlev gördüğü gözlemlenmiştir.

EKT, genellikle akut başlangıçlı mental bozuklukların tedavisinde, özellikle spontan konvülsiyonlarla ilişkili, füğ, konfüzyon ve postiktal deliryum gibi durumların düzeltilmesinde etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu tür vakalarda tek bir EKT seansı bile yeterli olabilmektedir. Kronik seyirli affektif, paranoid ve şizofreniform psikozlarda ise epilepsi ile doğrudan bir etyolojik ilişki bulunmamakla birlikte, bu hastalarda da EKT'nin etkili olduğu belirtilmektedir. Epileptik hastalarda EKT kullanımı, genellikle nadir bir uygulama olmakla birlikte, bu hastaların ek bir antikonvülsan ilaca ihtiyaç duymaksızın EKT'yi iyi tolere ettikleri gözlemlenmiştir. Epilepsiye bağlı olarak nöbet sıklığındaki

azalma, EEG bulgularının normale dönmesi ve psikozun ortaya çıkması gibi süreçlerin sırasıyla gözlemlendiği bir durumda, EKT'nin psikozu düzelme olasılığı oldukça yüksek kabul edilmektedir. Bu tür vakalarda, EKT'nin psikoz üzerinde düzeltici bir etkisi olduğu ifade edilmektedir (Evlice and Tamam, 2007).

EPİLEPSİDE BESLENME TEDAVİSİ

Beslenme, metabolik süreçlerin düzenli bir şekilde işleyebilmesi ve genel sağlığın korunup sürdürülebilmesi adına hayati bir öneme sahiptir (Paksoy, 2022; Özel ve ark., 2023). Dirençli epilepsi, üç veya daha fazla antiepileptik ilaç tedavisine rağmen nöbetlerin kontrol altına alınamadığı bir durum olarak tanımlanmaktadır. Antiepileptik ilaçların etkisiz kalması ve yan etkilerinin tolere edilememesinin sonucu olarak, ketojenik tıbbi beslenme tedavisi önem kazanmış ve kullanımı artmıştır. Karbonhidrat alımının sınırlandırılmasıyla birlikte, vücut enerji ihtiyacını karşılamak için yağları kullanmaya başlamakta ve bu süreçle birlikte keton cisimciklerinin üretimi artmaktadır. Keton cisimciklerinin sinir sistemi üzerinde düzenleyici bir etkisi olduğu ve bu sayede epileptik nöbetlerin önlenilebileceği

düşünülmektedir (Swink et al., 1997). Beyin, enerji sağlamak için genellikle glikoz kullanmakta olup, ancak açlık durumunda veya ketojenik tıbbi beslenme tedavisinde karbonhidrat alımını sınırlayarak, keton cisimlerini enerji kullanmaktadır. Ketojenik tıbbi beslenme tedavisi, yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeriğiyle vücudun yağları birincil enerji kaynağı olarak kullanmasını sağlamakta ve bu şekilde açlık durumunun metabolik etkileri taklit edilebilmektedir. Böylece bu tedaviyle, enerji ihtiyacını karşılayabilmek için yağ asidi oksidasyonu artırılmakta ve keton cisimcikleri (Asetoasetat, β -hidroksibütirat ve aseton) üretimi başlamaktadır (Vidali et al., 2015).

Dört ana ketojenik tıbbi beslenme tedavisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar aşağıda verilmiştir.

Klasik Ketojenik Diyet (KKD)

Klasik ketojenik diyet, yüksek yağ içeriğine sahip bir beslenme modeli olarak tanımlanmakta olup, yağ oranının karbonhidrat ve protein miktarına kıyasla 3:1 ile 4:1 arasında değiştiği belirtilmektedir. Bu diyetle, toplam enerjinin yaklaşık %90'ı yağlardan, geri kalan %10'u ise karbonhidrat ve proteinden sağlanmaktadır. Enerji alımında kısıtlamaya gidildiğinden,

diyetin uygulanmasına genellikle hastaneye yatış sonrasında başlanması önerilmektedir (John Hopkins Hastanesi Ketojenik Diyet Protokolü). Açlık durumunun sağlanmasının önemli olduğu bu beslenme yönteminde, aşamalı bir geçiş sürecinin hasta uyumunu artırdığı ifade edilmektedir. Bu doğrultuda, başlangıç aşamasında 2:1 oranında bir ketojenik diyet protokolü uygulanmakta, bireyin toleransına bağlı olarak ilerleyen süreçte bu oran kademeli şekilde 3:1 ve 4:1 seviyelerine yükseltilmektedir (Lima et al., 2014; Jain, 2017). Fizibilite çalışmaları, ketojenik diyetlerin yetişkinlerde uygulanabilirliğini desteklemektedirler (Schoeler et al., 2014).

Yakın tarihli bir meta-analiz, inatçı epilepsili hastaların %53'ünün ketojenik diyetle nöbet sıklığında %50'nin üzerinde bir azalma sağlanabileceğini göstermektedir (Liu et al., 2018).

Orta Zincir Trigliserit (Mct) Diyeti

Orta zincirli trigliseritlerin (MCT), uzun zincirli trigliseritlere (LCT) oranla daha hızlı metabolize edildiği bildirilmektedir. MCT diyeti uygulandığında, keton cisimciklerinin üretiminin arttığı ve klasik ketojenik diyetle kıyasla daha düşük miktarda yağ alımının yeterli olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, klasik

ketojenik diyet ile karşılaştırıldığında, toplam kolesterol (TK) ile yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) oranının daha düşük seviyelerde seyrettiği gözlemlenmiştir. Ancak, MCT tüketiminin sindirim sistemi üzerinde birtakım olumsuz etkilere yol açabildiği ve ishal, kusma, şişkinlik ile karın ağrısı gibi semptomlara neden olabileceği ifade edilmektedir. Bu diyetin uygulanmasında, esansiyel yağ asitlerinin LCT' ler aracılığıyla sağlanabilmesi nedeniyle, bireyin MCT' ye olan toleransının dikkate alınmasının önemli olduğu vurgulanmaktadır. Bu doğrultuda, kademeli bir geçiş sürecinin uygulanması önerilmekte ve enerji alımının yaklaşık %30'unun MCT' den, %30'unun ise LCT' den sağlanmasını gerekliliği bildirilmektedir (Jain, 2017).

Modifiye Atkins Diyeti (MAD)

Modifiye Atkins Diyetinde (MAD), enerji dağılımının yaklaşık %60-65'inin yağlardan, %30'unun proteinden ve %10'unun karbonhidratlardan sağlandığı belirtilmektedir. Bu diyetin temel hedefinin, vücut ağırlığında kayıplara yol açmadan ketozis seviyesinin artırılması olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle, yalnızca karbonhidrat tüketiminin sınırlandırıldığı, ancak yağ ve protein alımına herhangi bir kısıtlama getirilmediği

bildirilmektedir. Çocuklarda karbonhidrat tüketiminin başlangıçta günlük 10 gram ile sınırlandırıldığı, ardından 20 grama yükseltildiği; erişkinlerde ise başlangıç seviyesinin 15 gram olduğu ve ilerleyen süreçte 20-30 grama çıkarıldığı belirtilmektedir. Ayrıca Modifiye Atkins Diyetinde, açlık sürecinin gerekli olmadığı, enerji alımına yönelik bir kısıtlama uygulanmadığı ve hastanede yatışın zorunlu olmadığı ifade edilmektedir. Bu beslenme modelinin, herhangi bir tıbbi gözetim gerektirmeden ev ortamında güvenli bir şekilde uygulanabildiği vurgulanmaktadır (Jain, 2017).

Düşük Glisemik İndeks Tedavisi (DGİT)

Düşük Glisemik İndeks Tedavisi (DGİT) kapsamında, glisemik indeksi 50'nin altında olan besinlerin tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Diyetin başlangıç aşamasında günlük karbonhidrat alımının 40-60 gram arasında sınırlandırıldığı, ancak yağ ve protein tüketimine yönelik herhangi bir kısıtlamanın bulunmadığı ifade edilmektedir. Bu yöntemde, açlık koşulunun sağlanmasının zorunlu olmadığı ve enerji alımında herhangi bir sınırlamaya gidilmediği bildirilmektedir. Ayrıca, hastaneye yatış gerektirmediği için bireylerin bu diyeti güvenli bir şekilde evde uygulayabileceği vurgulanmaktadır.

Modifiye Atkins Diyeti (MAD) ile benzer şekilde büyük çocuklar, adölesanlar ve yetişkinler için uygulanabilir olduğu belirtilmekle birlikte, içerdği daha esnek kurallar nedeniyle klasik ketojenik diyetle kıyasla daha düşük seviyede ketozis sağladığı ifade edilmektedir (Jain, 2017).

KAYNAKLAR

- Akdağ, G., Algin, D., & Erdinç, O. (2016). Epilepsi/epilepsy. Osmangazi Tıp Dergisi, 38(1).
- Görgülü, Ü., & Fesci, H. (2011). Epilepsi ile yaşam: Epilepsinin psikososyal etkileri. Göztepe Tıp Dergisi, 26(1), 27-32.
- Özel, Y., Paksoy, Z., & Yumuşak, N. (2023). Protective Effect of Aronia Melanocarpa Extract on Ischemia Reperfusion Damage in Rat Ovary. *J. Anim. Vet. Adv*, 22, 1-12.
- Paksoy, Z. (2022). Beslenmenin metabolik ve reproduktif etkileri. In: Sağlık bilimleri üzerine akademik araştırmalar, Editör: Bayraktar B. s. 185-210. Iksad Publications, Ankara.
- Soyuer, F., & Erdoğan, F. (2011). Fiziksel aktivite ve epilepsi. Sağlık Bilimleri Dergisi, 20(1), 77-81.
- Gotze W, Kubicki ST, Munter M, et al. Effect of physical exercise on seizure threshold. *Dış Nerv Syst* 1967; 28: 664-7
- Ogunyemi AO, Gomez MR, Klass DW. Seizures induced by exercise. *Neurology* 1988; 38: 633-4.
- Temkin NR, Davis GR. Stress as a risk factor for seizures among adults with epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 450-6.

- Roth DL, Gözde KT, Williams VL, et al. Physical exercise, stressful life experience, and depression in adults with epilepsy-Epilepsia 1994; 35: 1248-55.
- Tuft, M., Henning, O., & Nakken, K. O. (2018). Epilepsy and anxiety. Tidsskrift for Den norske legeförening.
- Poorshiri, B., Barzegar, M., Tahmasebi, S., Shiva, S., Raeisi, S., & Ebadi, Z. (2021). The efficacy comparison of classic ketogenic diet and modified Atkins diet in children with refractory epilepsy: a clinical trial. Acta Neurologica Belgica, 121, 483-487.
- D'Andrea Meira, I., Romão, T. T., Pires do Prado, H. J., Krüger, L. T., Pires, M. E. P., & da Conceição, P. O. (2019). Ketogenic diet and epilepsy: what we know so far. Frontiers in neuroscience, 13, 5.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... & Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia, 55(4), 475-482.
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. New England Journal of Medicine, 342(5), 314-319.

- Schoeler, N. E., Wood, S., Aldridge, V., Sander, J. W., Cross, J. H., & Sisodiya, S. M. (2014). Ketogenic dietary therapies for adults with epilepsy: feasibility and classification of response. *Epilepsy & Behavior*, 37, 77-81.
- Bayraktar, E. Ü. H., & Okulu, H. M. Y. Erciyes Üniversitesi Nöroloji.
- Kınay, D. (2013). Epilepsi ve Yaşlılık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 29, 60-69.
- Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62 (5 Suppl 2): 24-29.
- Waterhouse E, Towne A. Seizures in the elderly: Nuances in presentation and treatment. *Cleve Clin J Med* 2005; 72 (Suppl 3): S26-37.
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512-521.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., ... & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League

- Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522-530.
- Merrit's Neurology. Lewis P. Rowland (edt). Çeviri Editörleri: Barış Baslo, Candan Gürses. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri;2008:1000-14
- Kayani, P., Goud, M.S. (2017). A prospective study to measure drug compliance in epilepsy patients. *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 10(3), 207-215.
- Gül, G., Çokar, Ö. (2015). Epilepsi tanısı almış hastada tedavi yaklaşımı. *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi*, s:27-33
- Acaroğlu, G., Yılmaz, E. (2016). Epilepsili hastalarda ilaç uyumunun yaşam kalitesine etkisi. *Epilepsi*, 22(1), 17-25.
- Yel, P., & Karadakovan, A. (2021). Epilepsi hastalarında tedaviye uyum ve etkileyen faktörler. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 37(3), 223-238.
- Evlice, Y. E., & Tamam, L. (2007). Elektrokonvülsif Tedavi. *Psikiyatri Temel Kitabı içinde*, 713-725.
- Swink, T. D., Vining, E. P., Freeman, J. M. (1997). The ketogenic diet: 1997. *Advances in pediatrics*, 44, 297-329.

- Vidali, S., Aminzadeh, S., Lambert, B., Rutherford, T., Sperl, W., Kofler, B., Feichtinger, R. G. (2015). Mitochondria: The ketogenic diet—A metabolism-based therapy. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 63, 55-59.
- Jain, S. (2017). Management of epilepsy with ketogenic diet. *Indian J Psychosocial Sci*, 7, 15-20.
- Lima, P. A. D., Sampaio, L. P. D. B., & Damasceno, N. R. T. (2014). Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics*, 69(10), 699-705.

BÖLÜM 5

DEMİR METABOLİZMASI, FONKSİYONLARI VE SAĞLIK İLİŞKİSİ

Hazal ÇOPUR

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17988858>

GİRİŞ

Demirin sağlık üzerindeki etkisi, çok eski yıllardan beri kabul görmüştür. Yunanlılar, Mısırlılar ve Romalılar gibi eski toplumlarda demir, erken çağda sağlık amacıyla kullanılmıştır. Geçmişte (2. ve 3. yüzyıllarda), demir eksikliğinden kaynaklanan bir hastalık olan klorozu tedavi etmek amacıyla demir preparatları kullanılmıştır. Buna rağmen, demirin etki mekanizmasına dair net bir çalışma o dönemlerde mümkün olmamış; ancak 1932 yılında hemoglobinin sentezi için inorganik demirin gerekli olduğu kanıtlanmıştır. Demirin beslenme üzerindeki araştırmaları, özellikle hemoglobinin oluşumu ve oksijen taşıma üzerindeki kritik etkisine odaklanmıştır (Abbaspour ve ark., 2014).

Demir eksikliği en sık rastlanan kan parametre bozukluğudur bu bozukluk bir hastalık olmamakla beraber her yaş grubunda gözlemlenmektedir. Demir kandaki oksijen taşıma kapasitesini etkileyen önemli bir etkidir (Özkan ve Çifci, 2018). Demir eksikliği anemisi dünya sağlık örgütüne göre en yaygın görülen beslenme eksikliğidir. Demir eksikliği anemisi nüfusun %30'unu kapsamaktadır. Demir eksikliği çocuklar ve kadınlarda yoğun olarak görülmekte erkek nüfusta da sağlık durumlarına ve

sosyoekonomik durumlarına gürede görülebilir (Kumarın ve ark , 2022). Dünya sağlık örgütü 2002 yılında 2 milyar kişinin demir eksikliği anemisinin olduğunu raporlamıştır. Dünyada gelişmekte olan ülkelerde küçük çocuklarda demir eksikliği prevalansı %50 e yakındır gelişmiş ülkelerde ise anemi doğurganlık çağındaki kadınlar yaşlılar çocuklar gibi yüksek risk grubu insanlarda gözükmemektedir (Yalçın ,2024) çocuklarda görünen anemi motor becerilerinin gelişmemesine ve zeka puanlarının geri dönüşümsüz olarak gerilemesine sebep olabilmektedir bu durumda tespit edilmeli ve devlet politikası olarak uygulanmalıdır .demir eksikliği anemisi ile ilgili ülkemizde bir çok çalışma yapılmakla birlikte demir eksikliği anemisi için yeterli ve geniş kapsamı içeren çalışma yoktur . Ülkemizde en geniş kapsamlı çalışma sağlık bakanlığı tarafından yapılan 12-13 çocukların demir kullanımı araştırılmasıdır. Bu süreçte ülkemizde Demir gibi Türkiye adında bir program yürütülmüş olmakla beraber uzun sureli sonuçları gözlemlenememiştir. Bu çalışma sonucunda demir eksikliği anemisi %7,8 olarak saptanmıştır. Yapılan literatür taramasında 19 yayından bulunan sonuçlara göre süt çocuğu demir eksikliği anemisinin diğer çocukluk yaş grubu daha fazla olduğu görülmektedir (Erduran ,2010)

Demirin Vücuda alımı

Demir, gastrointestinal sistemde başlıca duodenumdan, daha az oranda ise proksimal jejunumdan emilerek sistemik dolaşıma katılır. Total vücut demirinin yaklaşık %60-70'i hemoglobinde ve dolaşımdaki eritrositlerde, %10'u ise miyoglobin, sitokromlar ve çeşitli demir bağımlı enzimlerin yapısında bulunur. Geriye kalan %20-30'luk fraksiyon ise, organizmanın artan demir ihtiyacını karşılamak üzere başlıca hepatositlerde ve retiküloendotelyal sistemin makrofajlarında ferritin ve hemosiderin formunda depo edilir. Vücutta fazla demir atımı için etkin bir yol bulunmaz. Demir, vücuttan sadece kanamalarla ve gastrointestinal sistemden dökülen epitel hücreleriyle belirli bir miktarda atılmaktadır. Bu nedenle, vücutta fazla derecede biriken demir zararlı ve toksiktir (Özkan ve Çifci, 2018).

DEMİR HOMEOSTAZIN DÜZENLENMESİ

Vücut için hayati öneme sahip birçok fonksiyonda yer alan demirin homeostazını korumak amacıyla, etkili bir atılım yolu bulunmamasından kaynaklı olarak (Abbaspour ve ark., 2014) günlük 1 ila 2 mg diyet demirinin emilimiyle sağlanan sistemik dengenin temel düzenleyicisi, karaciğerden salgılanan ve

plazma demir girişini engelleyen bir düzenleyici olarak görev yapan hepsidin (Hepcidin) hormonudur (Ru ve ark., 2024); bu hormonun artışı, plazma demir seviyesini düşürerek transferrin (Transferrin) doygunluğunu azaltır ve eritroblastlara daha az demir teslim edilmesine yol açarken, hepsidin ekspresyonunun azalması ise hücre yüzeyindeki ferroportin düzeylerini artırarak demir Emilimini yükseltir ve tüm bu süreç, biyolojik sıvılardaki demir konsantrasyonunu, hem yeterli demir teminini sağlamak hem de reaktif oksijen türlerinin oluşumu gibi potansiyel toksik etkileri önlemek amacıyla sıkı bir kontrol altında tutar.

Hepcidin seviyeleri; anemi, sitokinler, plazma demir konsantrasyonu ve hipoksi gibi çeşitli uyarılarla bir denge içinde düzenlenirken, hormonun yüksek miktardaki ekspresyonu demir Emilimini ve salınımını baskılayarak anemiye sebep olurken, az miktardaki salgılanması ise kalıtsal hemokromatoz (HFE) ile ilişkilendirilmekte ve demir birikimlerinin çoğunun yetersiz hepsidin üretiminden kaynaklandığı görülmektedir; zira hepsidin ekspresyonunun bozulması, TFR2, HFE, HJV (hemojuvelin - Hemokromatoz tip 2) ve özellikle hepsidin sentezinden sorumlu olan HAMP geni dahil olmak üzere dört farklı genin birindeki mutasyondan

kaynaklanmakta, HAMP mutasyonları ise hepsidin üretiminde ciddi azalmalara veya yokluğa neden olarak bağırsaktan demir emiliminin kontrolsüz artışına ve sonuçta demir aşırı yüklenme sendromlarına yol açmaktadır (Abbaspour ve ark., 2014).

DEMİR EKSİKLİĞİ

Demir eksikliği görülen hastalarda düşük demir seviyelerine sahiptirler. Demir eksikliğinden kaynaklanan vücutta oksijenin azlığına sebep olan düşük hemoglobin değerinden kaynaklı anemiye sebebiyet verebilir. Demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi küresel önemde bir sağlık sorunudur anemi dünyada görülme sıklığı olarak %25 oranındadır.

Anemi genellikle klinik çalışmalar yoluyla görünür ve böyle tedavi edilir. Demir eksikliğinin sonucu olarak birçok sağlık problemlere çıkabilmektedir çocuklarda büyüme geriliğine sebebiyet vermekle beraber anne hamilelik döneminde demir eksikliğinin görünmesine bağlı olarak hamilelik sürecinde sorunlara sebep olur. Demir eksikliğinin nedenlerinde hızlı büyüme ciddi kan kayıpları hamilelikte gereken yüksek gereksinimler bozulmuş demir emilim mekanizması gibi durumlar nedeniyle demir eksikliği gelişir. Bu durumlar

genellikle demir takviyeleri tedavi edilebilir (Roemhild ve ark , 2021). Demir sağlık için oldukça önemli bir mineraldir. Demir takviyesiyle beraber anemi olmaksızın demir eksikliği yahut demir eksikliği anemisi veya demir ihtiyacının arttığı her durum için ikincil bir destek ürünüdür. Hemogloblin üretimin azalması demir depolarının tükenmesinden kaynaklı olarak anemiye sebebiyet veren demir minerali bunun sonucunda demir eksikliği anemisinin belirtileri olarak yorgunluk nefes darlığı pika pagofaji taşikardi enfeksiyon riskinin artması gibi durumlar ortaya çıkabilir.(nguyen ve tadi ,2023) oral takviyeler için çeşitli ürünler vardır. İki ana demir sınıfı içerir bunlar hem demir ve karbonil demirdir. En yaygın kullanılan demir takviyeleriye sülfat, furmarat veya glukonatlı demir tuzlarıdır. Demir takviyeleri tablet şurup formalıdan mevcuttur (Pantopoulos , 2024).

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİ VE KADINLARIN ÜREME SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Demir eksikliği anemisi üreme çağında olan kadınların ve yaşam boyunca kadınlar arasında çeşitli nedenlerden kaynaklı olarak oldukça yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Demir eksikliğine sahip kadınlarda duysal refahı olumsuz yönde etkileyerek bir

çok olumsuz sağlık sorunlarına sebebiyet vermektedir. Çocuk doğurma yaşında olan kadınlarda görülme sıklığı %30 olduğu tahmin edilmektedir. Buna rağmen yüksek prevalans ve hayat kalitesinin düşürmesine rağmen doğurganlık yaşında olan kadınlarda yetersiz tedavi edilmiştir. Genç kadınlarda anemi, çok faktörlü etmenlere bağlı olarak gelişmekte olup, en yaygın nedeni demir eksikliğidir. Üreme çağındaki kadınlar arasında, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ağır adet kanaması (HMB) demir eksikliğine bağlı aneminin başlıca sebeplerinden biri olarak öne çıkmaktadır. HMB, sıklıkla yetersiz bildirilen bir durumdur; çünkü vakaların önemli bir kısmında kadınlar bu durumun farkında olmamaktadır. Nitekim, HMB semptomları yaşayan kadınların yaklaşık %46'sı bu şikayetleriyle ilgili olarak hiçbir zaman tıbbi yardım aramamıştır (33). Bu durum, ağır adet kanamasının kişisel algılanışındaki yanlışlıklar ile semptomların normal bir süreç olarak değerlendirilmesine bağlanmaktadır. Yüksek miktarda kan kaybı olan adet kanamaları doğurganlık yılları boyunca oluşan bu kanamalar yapısal farklılıkların olması yahut olmamasından kaynaklanabilir bu durum demir depolarının tükenmesine bunun sonucunda ise demir eksikliği anemisiyle sonuçlanır. Kadınlarda hamilelikle beraber artan gereksinimlerden biride demirdir. Hamile kadınlarda görülen

sorunlardan biride doğum sonrası kanamalardan kaynaklı anne ölümleridir. Hasta kan yönetimi bu durum için ciddi bir öneme sahiptir. Anemi için zamanında tarama kan kaybının en aza indirilmesi hemoglobin seviyesinin takibi gibi çok modellen bir yaklaşımdır (Petraglia ve Dolmans, 2022).

ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir eksikliği küresel anlamda en yaygın görülen besinsel eksikliklerden biridir. Dünya sağlık örgütü geliştirmekte olan ülkelerdeki 0-4 yaş çocukların %30 ,5-14 yaş grubu çocukların ise %48'inde anemi gözükmemektedir. Türkiye'de yapılan demir eksikliği anemisi araştırılmasının sonuçlarına göre aneminin %15,2 ile62,5, arasında olduğu gözlemlenmiştir. Demir eksikliği anemisi olarak tanımlanabilmesi için yas grubuna bağlı eritrosit veya hemoglobin seviyelerinin 5 persentilin altında olması gerekmektedir. Anemi yaş cinsiyet gibi faktörlerle değişmektedir. Dünya sağlık örgütünün yapmış olduğu çalışmada 6 ay -6 yaş arasında çocuklarda 10,5 gr/dL altında olması anemiye yol açarken 6-14 yaş arası çocuklarda ise bu değer 11,5 gr/dL altında olan hemoglobin değerleri anemi olarak yer almaktadır. Demir eksikliği anemisinin en olumsuz sağlık sorunlarından biri tedavi edilmesi mümkün olmayan motor

mental geriliktir. Gelişmenin arttığı ve bu yüzden gereksinimlerin arttığı dönemde anemi tanısı alınmışsa tedavi edici olarak demir takviyesi verilmelidir. Demir eksikliğinin başlangıçlarında anemiye yol açmamaktadır ve bulgular normal olabilmektedir. Hemoglobinin düzeyinin 6-10 g/dL hafif orta dereceli anemide halsizlik huzursuzluk iştah kaybı dumurlar gerçekleşebilir. Anemi ilerlediği takdirde kalpte üfürüm bacaklarda ağrıya taşikardiye sebebiyet verebilir. Demir eksikliği anemisinin tedavisi için çocuklar için verilmesi gereken olağan doz elementel demirin 6 mg/kg/gün, günde 3 doz şeklinde kullanılmasıdır. Yaşça daha büyük demir eksikliği anemisi görülen çocuk ve yetişkinlerde ise yan etkileri nedeni ile 2-3 mg/kg/gün önerilmektedir. Bu destek tedavi yöntemi sayesinde 1 hafta içerisinde retikülosit artar hemoglobin seviyesi ise normal seviyelere gelir. Demir depolarını doldurmak için ise bu tedaviye 2 ay daha devam edilir (Naiboğlu ve ark , 2019).

ERGENLİKTE DEMİR EKSİKLİĞİ

Ergenlik gelişim çağı olarak fiziksel zihinsel sosyal büyüme olarak gelişim gösterilen bir çağdır. Bu dönemde artan kas kütlesi kan hacmi hemoglobin seviyelerinin artmasıyla ile vücut gereksinimleri artar bundan dolayıda demir gereksiniminde

artar. Ergenlik döneminde olan bireylerde yeme davranışları düşük miktarda demir içermektedir ve düzensiz yeme davranışında görülebilmektedir. Ergenlik döneminde yaşanan bu durum ise demir seviyesini korumaya yetmeyebilir. Bu çağdaki insanları bu eksiklik durumuna sokan diğer faktörler sporla ilgilenen kişilerde yoğun antrenman kan bağısı ve hastalıklar olabilmektedir. Ergenlerde gözüken bu durum anemi olmaksızın demir eksikliğine yada anemiye neden olabilir bu düşük demir miktarları yüzünden halsizlik biliş bozuklukları kötü okul performansı ve yaşam kalitesinin düşüklüğüne neden olur. Ergenlik yıllarının ilk dönemleri için (9-13) diyet demir alım miktarları 8 mg/d demirdir. İlerleyen ergenlik dönemlerinde yaşıyla büyümesiyle birlikte vücut gereksinimlerinin artması büyüme gelişme artması gibi durumlardan kaynaklı olarak diyet demir miktarları kadınlarda 11mg/d erkekler için ise 15 mg/d olarak artmıştır. Bireyler arasında fark olmakla birlikte büyüme atakları arasında 1-3 mg/d artış sağlanabilir. Bu artan gereksinimlere rağmen ergen kişilerin diyetlerinde demir minarelinin yanı sıra vitamin gereksinimlerinin karşılanmadı makro ve mikro besinlerde de eksiktir. Bu sağlıksız beslenme enerjisi yüksek yiyecek/içecekler tüketme sık sık atıştırma gibi durumlarla

devam eder bunun sonucunda yetersiz beslenme ve obezite gibi bir çok sağlık sorununa yol açar.

DEMİR BAKIMINDAN ZENGİN GIDALARIN DİYETE DAHİL EDİLMESİ

Demir eksikliğinin giderilmesi için demirden zengin gıdalar diyetle tüketilmelidir. Demir takviyesi kullanan ergenler tedavi süreci bittikten sonra bile diyetlerini değişikliklerine giderek tekrarlanması onunu kapatıyor. Demir diyetle iki yolla gelir hem demir ve hem olmayan demirle birlikte hem demir diyetle hayvansal kaynaklı gıdalardan gelirken hem olmayan demir hayvansal kaynaklı olmayan gıdalarla gelir. Hem demir hem olmayan demire göre biyoyararlılığı daha fazladır ve hem olmayan demire göre daha fazla emilim imkanı bulunmaktadır. Birlikte tüketildiğinde ise hem demir hem olmayan demirin emilimini artırır. Hem demirin düzenli ve dengeli alımı demir hemostazını dengede tutmada yardımcı olur. Hem olmayan demir tahıl gruplarında ,ıspanak ,mercimek, bezelye kurutulmuş meyveler, fındıkta bulunur. Hem olmayan demir Askorbik asitle emilimi mevcut olmuştur. Kümes hayvanları deniz ürünleri yağsız etler hem demirinde hem olmayan demirinde içermektedirler. (Cohen'in ve ark, 2024)

Demirin diyet kaynakları (heme ve kenet olmayan formlar) ve demir emilimi inhibitörleri

Heme demir	Nomene demir	Demir emilim inhibitörleri
Sığır eti	Güçlendirilmiş kahvaltılık tahıllar	Kalsiyum açısından zengin gıdalar (saçma, inek sütü)
Tavuk	Fasulye (beyaz, siyah, böbrek)	Kahve
Karaciğer (tavuk veya sığır eti)	Ispanak	Yeşil ve siyah çay
Mollusklar	Demir zenginleştirilmiş ekmek ve pirinç	Yüksek fitatlar (tahıllar, baklagiller, ceviz)
İstiridyeler	Mercimek	Oksilik asit (rhubarb, çikolata)
Kategori: Keltler	Bezelye	Yumurta proteini
Vedal	Fındık	Soya ürünleri
Balık (toplu sardalya dahil)	Kuru Meyveler	

Yaşlılarda demir eksikliği ve anemisi:

Yetişkin bir insanın vücudunda ortalama 3-4 gram demir içermektedir. Vücutta bulunan demirin %70 i kırmızı kan hücrelerinin hemoglobinde ve de kas yapısının içerisinde bulunur. Demir oksijen taşıma gibi bir çok elzem vücut fonksiyonu için gereklidir. Demir eksikliği küresel olarak en çok rastlanan beslenme yetersizliğidir. Demir gereksinimin artması

demir emilimin artması sonucu demir eksikliğine sebebiyet verebilir yaşlılarda görülen demir eksikliği anemisinin %30'unun sebebi bu yöndedir. Demir eksikliğinin tanımlana bilmesi için hemoglobin seviyesi kadınlar için <12 g/ dL ve erkeklerde ise bu demir seviyesi <13 g/ dL olması demir eksikliği olarak tanımlanmıştır. Bunun dışında başka görüşlerde ise $12,5$ g /dl altında olmasının tanım için daha geçerli olduğu savunularda bulunmaktadır. Cinsiyetle oluşan demir gereksinimleri yaşlanmayla beraber yok olmaktadır yaşlılar gençlere göre daha az miktarda demir seviyesine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Yaşlılar için dünya sağlık örgütünün yaşlılar için belirlediği demir seviyesini referans alınmalıdır. Demir eksikliği anemisi prevalansı 65 yaşına kadar olan kişilerde %17 iken 85 yaş üstü bireylerde demir eksikliği prevalansı %20 den fazla artmaktadır. Bu durum kronik olarak hastalanan hastalarda %50 ye yükselebilir. Yaşlı bireylerde demir eksikliği anemisi genelde hafiftir. 80 yaş üstü hastaların ayakta tedavi olanlardan %50 si anemiden etkilenmektedir. Huzur evlerinde yaşayan hastaların %31-60 oranları arasında anemi görülürken hastaneye kaldırılan hastaların %40 ı ila %72 i arasında değişken bir oranla anemiden etkilenmektedir.(romano ve ark ,2020)

YAŞA KAYNAKLI DEMİR DİSHOMEOSTAZ

Yaşlanmayla beraber demir homeostazinin düzenlenmesinin düzenlenmesi adına bir çok zorluk meydana gelir. Yaşlanma sürecinde hem demirin aşırı yükü demir eksikliği ile ilgili olabileceği konusunda kanıtlar vardır.

DEMİR AŞIRI YÜKÜ

Parankimal dokularda demir birikimi, aşırı demir alımı, genetik faktörler veya telaşemi, hemosideroz, aplastik anemi ve etkisiz eritropoez gibi durumlar sonucunda gelişebilir. Özellikle, yaşa bağlı kronik inflamasyon (inflammaging) sürecinde hepsidin düzeylerinin arttığı gözlemlenmektedir; bu artış, hücresel düzeyde demir tutulumunun artmasına neden olmaktadır. Bunun yanında, yaşlı bireylerde sıklıkla karşılaşılan bağırsak geçirgenliğindeki artış merkezi olarak "sızdıran bağırsak" sendromu olarak adlandırılmaktadır sistemik dolaşımdaki patolojik olmayan transferrin dışı demir seviyelerinin yükselmesine katkıda bulunabilir. Bu durum ayrıca yaşlı popülasyonda bağırsak mikrobiyotasının bozulmasını ağırlaştırabilir.

Demir birikiminin dikkate değer bir özelliği, mitokondri üzerindeki etkisidir. Heme ve demir-kükürt kümelerinin biyosentezinde meydana gelen bozukluklar, mitokondride yaşlanmadan bağımsız demir birikimine yol açabilir. Bu durum, mitokondriyal disfonksiyon ve buna bağlı hücresel hasarın artmasına neden olur . İskelet kası , nöronal doku ve diğer organ sistemlerinde bu süreç, klinik sonuçlara yol açabilecek şekilde ilerleyebilir (Zeidan ve ark, 2024).

Organ sistemi	Mekanizma	İlişkili patolojiler	İlişkili belirtiler
Karaciğer	Demir aşırı yük kaynaklı hepatik fibroz; demir eksikliği, ilaç metabolizmasında yer alan sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesini azaltır	Karaciğer sirozu, hepatik-hipoksi	Yorgunluk, karın ağrısı, eklem ağrısı, halsizlik, karaciğer hasarı, diabetes mellitus
Böbrekler	Aşırı demir birikimyonu demir aracılı oksidatif strese ve daha sonra böbrek fibrozuna neden olur; böbrek hücresi fonksiyonunun bozulmasına yol açar.	Kronik böbrek hastalığı	Böbrek hasarı, böbrek fonksiyonlarının azalması
Beyin	Aşırı demir birikimi, Parkinson ve Alzheimer hastalıkları, demir kaynaklı oksidatif stres ve lipid peroksit gibi nörodejeneratif hastalıkların riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. potansiyel olarak nöronal hasara ve işlevlerinin bozulmasına neden olmuştur.	Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı	Hafıza kaybı, sarsıntı, bozulmuş motor fonksiyonu
Kalp	Demir oksijen taşıma ve kullanımda yer alır; demir aşırı yük oksidatif strese, iltihaplanmaya ve fibroza neden olur	Ateroskleroz	Yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kalp hasarı
Pankreas	Demir kaynaklı oksidatif stres ve gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGEs) oluşumu insülin sinyalizasyonunu bozar ve insülin direncine katkıda bulunur; demir aşırı yük, beta hücre disfonksiyonuna ve bozulmuş insülin sekresyonuna neden olur	Tip 2 Diyabet mellitus	Artan susuzluk ve açlık, yorgunluk, kilo kaybı, karın ağrısı
Eklemler	Demir, kıkırdak ve kemik oluşumu, bakımı ve onarımında yer alan çeşitli enzimlerin ve proteinlerin bir bileşenidir; demir eksikliği, kolajen sentezinin azalmasına ve kemik oluşumunun bozulmasına yol açar; demir aşırı yük eklem hasarına ve iltihaplanmaya yol açar.	Osteoartrit, eklem ağrısı	Eklemler ağrısı, sertlik, azalmış hareketlilik
Endokrin bezleri	Demir eksikliği hormon üretiminin azalmasına ve salgılanmasına yol açar	Hipotroidizm, cinsel işlev bozukluğu, kasırlık	Yorgunluk, halsizlik, kilo alımı, azalmış libido

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Son yıllarda yapılan çalışmalarda demir, bakır, çinko gibi minerallerin homeostasi düzensizliği Parkinson Alzheimer hastalıkları ile ilişkili oldu düşünülmektedir. Yüksek demir seviyelerinin amiloid öncü proteini salgılanmasını artırdığı gözükmiştir, bundan kaynaklı olarak amiloid beta ve metaforikasyonun Alzheimer hastalığında patolojisinde çok önemli bir faktör olan tau hiperfosforasyonunun toplanmasına teşvik eder. Yapılan bir diğer çalışmada ise kadınlarda yüksek miktarda alınan demir demans riskini artırdığı düşünülmektedir. Yapılan bir diğer çalışmada ise yüksek miktarda demir seviyesinin olması bilişsel işlevin azaldığını göstermiştir. Bu durumda sınırlı demir alımıyla kontrol altına alınan demir seviyesi Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıkların azaltabileceği düşünülmektedir (Zeidan ve ark, 2024).

KARDİYO METABOLİK HASTALIKLAR

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yaşlı insanlarda sık görülen sağlık sorunlarının tip2 diyabet gibi sağlık problemlerinde demir mineralinin önemli rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Tip 2 diyabet ve demir ilişkisi demir birikiminin hayati organların (kalp,

karaciğer, pankreas) üzerinde olumsuz sonuçlarının olduğu çalışmalar tarafından kanıtlanmıştır. Demir homeostazındaki bozulmalar, glikoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyerek insülin direncine, lipoliz artışına ve inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesine neden olabilmektedir; bu da söz konusu hastalıkların gelişim ve ilerleyişine katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu etkilerin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca, yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan inflamatuvar yanıt değişiklikleri ve organ fonksiyonlarındaki bozulmalar, demir dengesizliklerinin yaşlı bireylerin kardiyometabolik sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini daha da şiddetlendirebilmektedir (Zeidan ve ark, 2024)

KANSER

Kanser hastalarının %30-90 arasında oranda demir eksikliği anemisi görülmektedir. Aneminin durumu kanserin evreci üresi haricinde uygulanan tedavi yöntemleri kemoterapi cerrahi müdahaleler radyoterapiye bağlı olarak demir eksikliği anemisi görülmesi mümkündür. Anemi yaşam standartını etkilemekle birlikte morbiditeyi ve mortaliteyi artırmaktadır. Demir eksikliği anemisi bölgesel olarak tümör kontrolünü

zorlaştırdığı gibi tümörün agresifitesiniz artırır ve radto terapiye ve kemoterapiye direnç geliştirmektedir.

Kanserli hastalarda anemi nedenleri;

1. Akut ya da kronik kan kaybına bağlı oluşan demir eksikliği anemisi
2. Hemolitik anemiler (mikroanjiopatik ve otoimmün kaynaklı)
3. Kemik iliği infiltrasyonu sonucu gelişen miyelofitizik anemi
4. Kemoterapi ve radyoterapinin yol açtığı kemik iliği baskılanması
5. Saf eritroid seri aplazisi (yalnızca eritrosit serisinin etkilenmesi)
6. Kronik hastalıklara bağlı gelişen anemi
7. Miyelodisplastik sendrom (kemik iliğinde yapısal bozukluklara bağlı anemi)
8. Megaloblastik anemi (B12 veya folat eksikliğine bağlı)
9. Diğer nedenler: hemofagositoz, ilaç kullanımına bağlı gelişen anemi, gastrektomi sonrası durumlar, malnütrisyon, hipersplenizm gibi etkenle

Gastrointestinal sistem kanserlerinin ilk belirtilerinden biride demir eksikliği anemisidir. Gis'den kaynaklı günlük olarak

ortalama 3-6 ml kan kaybına neden olmaktadır bu durumda aneminin oluşmasına sebep olmaktadır. Çekum kanseri demir eksikliği anemisi ortaya çıkana kadar başka bir ayırıcı tanın olmamasından çekum kanseri için ayırıcı tanı olabilmektedir. Bu nedenle 45-50 yaş arasında olan insanların demir eksikliği anemisinin var olması kanserin araştırılmalı ve kolonoskopi yapılmalıdır. (kadıköylü, 2007) Hem demir bazı kanser türleri için olumlu sonuçlar verirken araştırmaların yetersizliğinden kaynaklı net bir bilgi vermek çok mümkün olduğu söylenemez buda daha çok araştırma yapılması gerektiğini bizlere söylemektedir.(zeidan, 2024)

Demir ve besin ögesi etkileşimleri:

Demir emilimini artıran faktörler Askorbik asit (C Vitamini) hayvansal besinler, besin işleme ve asidik pH dır.

Askorbik asit:Askorbik asit hem demirin emiliminin artmasını sağlayan hayvansal bir besin ögesi olmayan tek diyet bileşenidir. Bu etki demirin ferröz formunda tutularak daha çözünür olmasından kaynaklanmaktadır. Demir minareli bu etkiyi sağlayarak askorbat kompleksleri oluşturması ve demirin inhibitör ligandlara bağlanmasını engellemesiyle gerçekleşir. Askorbik

asittin demir üzerindeki olumlu etkisi demir mineralinin inorganik şekilde vücutta verildiğinde dahada belirgindir ve bu tür gıda tüketimiyle dahada artmaktadır. Hem doğal olan hem de doğal olmayan c vitamini demir emilim mekanizmasını benzer şekillerde desteklemektedir. Ancak c vitamini çok hızlı bozulabileceği için depolanması pişirilmesi sırasında çok fazla kayba uğrayabilmektedir. Demir eksikliği anemisinde yapılan çalışmalar sonucu demir takviyesi ve c vitamini takviyesi beraber kullanıldığında anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Ancak demirle zenginleştirilmiş gıdaları c vitamini kaynaklarıyla beraber tüketilmesi demir seviyesinin yükselmesine yardımcı olmaktadır. Özellikle kahvaltılık gevreklerle c vitamini açısından zengin olan kivi'nin beraber tüketilmesi serum ferritinin artısını sağlamıştır. Portakal suyu gibi c vitamininden zengin içecekler ve yiyeceklerin demir seviyelerini artırdığı gözlemlenirken kahve gibi içeceklerin demir emilimini azalttığı gözlemlenmiştir. Genel olarak demirle birlikte alınan c vitaminin demir seviyesinin artırdığına lakin bu durumun Askorbik asidin alımıyla ilgili olduğunda belirlenmiştir.

Polifenoller: Demir emilimini engelleyici etkileri vardır. Polifenoller sebze meyve tahıllar kahve çay ve meyve sularında bulunmaktadır. Fenolik birleşikler bağırsakla kompleks birleşikler oluşturarak demir biyoyararlılığını azaltmaktadır. Bu inhibitörün etkisi ne miktarda olduğuna hangi türe ait olduğuna demirin formuna ve pH gibi faktörlere bağlıdır. Polimerize polifenoller klorojenik asit flavonoidler gibi birleşikler güçlü inhibitörlerin yanında yer almaktadır. Yapılan araştırmalarda polifenolün demir emilimini önemli seviyede etkilemedi gözlemlenmiştir. Güney Afrika’da yapılmış bir araştırmada çay tüketiminin demir seviyesinde anlamlı bir fark yaratmadığı belirtilse de polifenol içeriği yüksek çaylarda anemisi olan bireylerde demir emiliminin azaldığı saptanmıştır. Fas çayı ve zenginleştirilmiş buğday ürünlerinde de aynı şekilde olmak üzere demir emilimini azalttığı görülmüştür.

Fitatlar :Bazı bitkisel besinlerde bulunan yüksek miktardaki fitik asit mineralleri ile kompleks oluşturması ile meydana gelerek demirin biyoyararlılığını inhibe eder. İnsan vücudu fitatları sindiremezler ve ince bağırsaktan emilemezler. Besinlerle alınan demirlere bağlanarak demir emilimini azaltırlar. Fitatların içeriğini fermentasyon ısıl işlem ısılatma

çimlendirme gibi yöntemlerle azaltılabilir. Fitatların inhibe edici özelliği miktarına bağlıdır. Gebeler üzerinde yapılan Bangladeş'teki çalışmada gebelerin fitat alımının sonucunda çinko ve demir emiliminin arttığı gözlemlenmiştir. Bazı çalışmalar ise fitat bakımından zengin besinlere uygun işlemlerle demir ve çinko alımını iyileştirebileceğini göstermiştir.

Kalsiyum :Demir emilimi üzerindeki etkisini açıklayan iki temel mekanizma önerilmiştir : DMT1 reseptörlerinin içselleşmesini sağlayarak demir geçişini sınırlaması bir diğeri ise bazolteral membrandan transferine müdahale etmesidir. Bir takım çalışmalar kalsiyumun demir biyoyararlılığını anlamlı bir şekilde değiştirmediğini göstermiştir. 600 mg kalsiyum verilen kadın denekler incelendiğinde hem demir ve hem olmayan demirin emilimlerinde bir farkın olmadığı belirtilmiştir. Bazı araştırmalarda ise kalsiyumun tek bir öğün içerisinde 500 mg kadar alınması demir emilimi azaltabileceğini göstermiştir. Kalsiyumun etkisi kişiler arasında farklılıklara sahip olduğu gözlemlenmiştir. Sistematik derlemeden kalsiyumun kısa vadede demir emilim miktarını hafif miktarda düşürdüğünü uzun dönemde ise serum ferritin düzeyini orta miktarda

düşürdüğünü lakin hemoglobin seviyesini etkilemediğini sonucu çıkmaktadır.

Çinko: Demir çinko etkileşiminin bağırsak emiliminde taşıyıcı proteinler üzerinde rekabet yoluyla olduğu düşünülmektedir ancak kesin bir mekanizmanın varlığından söz edilemez. Yapılan araştırmalar demir alımını bazı enzimleri ekspresyonunu artırarak demir emiliminin azalttığı gözlemlenmiştir. Bu sebepten dolayı çinko demir homeostazını sağlayan önemli besin içeriği olarak değerlendirilmektedir. Yapılan araştırmalarda düşük çinko demir biyoyararlılığı üzerinde etki sağlamazken yüksek doz çinkonun demir biyoyararlılığını %56 inhibe ettiği saptanmıştır. Sağlıklı çocuklarda yapılan bir diğer araştırmada ise günlük 10mg /gün çinko takviyesi verilmiş ve demir konsantrasyonunda anlamlı bir azalmaya sebep olmuştur ancak anemiye sebep vermemiştir. Bu sonuç uzun süreli çinko desteğinin demir emilimini azalttığını göstermiştir (Yalçın ,2024).

KAYNAKLAR

1. Kumar, A., Sharma, E., Marley, A., Samaan, M. A., ve Brookes, M. J. (2022). Demir eksikliği anemi: patofizyoloji, değerlendirme, pratik yönetim. *BMJ açık gastroenteroloji*, 9(1), e000759. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759>
2. Çifci, A., & Özkan, M. (2018). Demir fizyopatolojisi ve demir eksikliği anemisine yaklaşım: yeni tedavi stratejileri. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 1(2), 40-44.
3. Abbaspour, N., Hurrell, R., & Kelishadi, R. (2014). Review on iron and its importance for human health. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(2), 164–174.
4. Ru, Q., Li, Y., Chen, L., Wu, Y., Min, J., & Wang, F. (2024). Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 271. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01969-z>
5. Roemhild, K., von Maltzahn, F., Weiskirchen, R., Knüchel, R., von Stillfried, S., & Lammers, T. (2021). Iron

- metabolism: pathophysiology and pharmacology. *Trends in pharmacological sciences*, 42(8), 640–656.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.05.001>
6. Pantopoulos K. (2024). Oral demir takviyesi: yeni formülasyonlar, eski sorular. *Haematolojik*, 109(9), 2790–2801. <https://doi.org/10.3324/haematol.2024.284967>
7. Petraglia, F., & Dolmans, M. M. (2022). Iron deficiency anemia: Impact on women's reproductive health. *Fertility and sterility*, 118(4), 605–606.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.850>
8. Naiboğlu, E., Naiboğlu, S., Turan, E., Hatipoğlu, S. S., & Akkuş, C. H. (2019). Çocuk Servisinde Yatan Hastaların Demir Eksikliği Anemisi Açısından Araştırılması. *Medical Journal of Bakirkoy*, 15(3).
9. Cohen, C. T., & Powers, J. M. (2024). Ergenlerde Demir Eksikliğini Yönetmek İçin Beslenme Stratejileri: Zorlu ama Ortak Bir Soruna Yaklaşır. *Beslenmede gelişmeler (Bethesda, Md.)*, 15(5), 100215.
<https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100215>
10. Romano, A. D., Paglia, A., Bellanti, F., Villani, R., Sangineto, M., Vendemiele, G., & Serviddio, G. (2020). Yaşlılarda Moleküler Yönler ve Demir Eksikliğinin

Tedavisi. Uluslararası Moleküler bilimler dergisi, 21(11), 3821. <https://doi.org/10.3390/ijms21113821>

11. Kadıköylü, G. KANSER VE ANEMİ: EPO KULLANIM KILAVUZU. THD 2007, 77.
12. Yalçın, B. (2024). Demir Eksikliği Anemisi ve Demir-Besin Ögesi Etkileşimleri. Journal of Kocaeli Health and Technology University, 2(1), 13-29.



Publishing House



ISBN: 978-625-378-470-6