



3RD INTERNATIONAL CONGRESS OF HEALTH SCIENCES AND BIOTECHNOLOGY BOOK

Chief Editor :

Assoc. Prof. Alper KARAGOZ

Editors :

Prof.Dr. Mahmut BAYKAN

Dr. Lecturer Pınar AKOKAY

3 rd International Congress of Health Sciences and
Biotechnology Book

Chief Editor: Assoc. Prof. Alper KARAGOZ

Editors: Prof Dr. Mahmut BAYKAN,
Dr. Lecturer Pınar AKOKAY

İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız

Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel

Kapak & İç Tasarım • Begüm Pelin Mutlu

Kapak Görseli • shutterstock.com

Birinci Basım • Ekim 2022 / ANKARA

ISBN • 978-625-430-425-5

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı

Adres: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt

No: 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

www.gecekitapligi.com

gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt

Bizim Buro

Sertifika No: 42488



3RD INTERNATIONAL CONGRESS OF HEALTH SCIENCES AND BIOTECHNOLOGY BOOK

Chief Editor :

Assoc. Prof. Alper KARAGOZ

Editors :

Prof.Dr. Mahmut BAYKAN

Dr. Lecturer Pınar AKOKAY

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

Otolojik Cerrahide Endoskopik Sistemler

Tarık YAĞCI..... 11

Bölüm 2

Erken Pandemi Döneminin Adli Otopsiler Üzerindeki Etkisi The Effect Of The Early Pandemic Period On Autopsies

Yusuf ATAN..... 19

Bölüm 3

Sporcularda Beslenmenin Etkilerinin Radyolojik Değerlendirilmesi

Umut Hasan KANTARCI..... 27

Bölüm 4

Investigation of the neuroprotective effect of apigenin in the model of 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease.

Yesim YENİ..... 37

Bölüm 5

Sağlıklı Çevre için Ameliyathanelerde Çevre Dostu Malzeme Satın Alımı ve Uygulamalar

Şule OLGUN, Cansu Hazal YANARDAĞ..... 49

Bölüm 6

COVID-19 ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar

Zehra GÜNAY YAĞCI..... 57

Bölüm 7

OLGU SUNUMU Bilecik Eğitim Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Şeyma AKPINAR..... 65

Bölüm 8

Bağırsak Mikrobiyotası Ve Obezite İlişkisi

Şenay ÖZTÜRK..... 75

Bölüm 9

Prevention of Neuropathic Pain Caused by Temozolomide with a Newly Developed Exosome Based Drug Delivery System: Experimental study

Sıdıka Genç 87

Bölüm 10

Covid 19 Pandemi Sürecinde Diyaliz Teknikerliği Öğrencilerinin Kaygı Düzeylerini Etkileyen Değişkenler

Sevda TÜZÜN ÖZDEMİR, Seçil BEYECE İNCAZLI..... 99

Bölüm 11

Takipsiz hipotiroidik gebenin acil sezaryen operasyonunda anestezi yönetimi: olgu sunumu

Serkan YÜCEPUR..... 115

Bölüm 12

A Morphometric Study Of The Clavicle On The Turkish Population

Nilgün TUNCEL ÇİNİ, Nurhan KAŞIKÇIOĞLU, İlknur ARI.... 123

Bölüm 13

Glukagon benzeri peptidlerin vasküler fonksiyonel etkileri ve etki mekanizmaları

Serdar ŞAHİNTÜRK 131

Bölüm 14

İş Sağlığı ve Güvenliğinin Amacı ve Önemi

Samet TOSUN..... 143

Bölüm 15

İşitme Rehabilitasyonunda Cihaz Kullanımı

Tarık YAĞCI..... 151

Bölüm 16

Haglund Deformitesi, Epin Kalkanei Ve Kalkaneal Osteofit Birlikteliği Olan Nadir Bir Olgu

Nurmuhammet TAŞ..... 159

Bölüm 17

Kleidokranyal Displazili Çocuk Hastada Anestezi Yönetimi

Nevzat ÖZFIRAT..... 167

Bölüm 18

Yabancı Cisim Aspirasyonu Sonrası Klinik ve Akciğer Görüntülemesinde Karşılaşılan Farklı Lezyonlar: Olgu Sunumu

Kevser DİLEK ANDIÇ..... 173

Bölüm 19

Evaluation of right ventricular functions with non-invasive methods in estimating volume load in hemodialysis patients

Murat Özmen, İsa Ardahanlı..... 181

Bölüm 20

Mikroalglerle Azo Boyaların Biyosorpsiyonu

Gülşah BAŞKAN..... 185

Bölüm 21

Sirkadiyen Ritim ve Obezite

Elif Dila İMANÇER..... 199

Bölüm 22

Gallstone Infections (Cholelithiasis) and NLRP3 Inflammasome

Erhan SAHİN 215

Bölüm 23

Mitofaji ve Kanser

Emine YAĞCI..... 219

Bölüm 24

COVID 19 PCR Pozitif Numunelerin Sekans Analizi Çalışması

Alper KARAGÖZ, Tutku ARSLANTAŞ, Nadir KOÇAK..... 229

Bölüm 25

Metanol İntoksikasyonuna Bağlı Gelişen İskemi ve Kanamanın

Eş Zamanlı Bulunduğu Bir Serebrovasküler Olay: Olgu

Sunumu

Muhammet Emin NALDAN..... 235

Bölüm 26

Tele Sağlık

Cansu Hazal YANARDAĞ, Şule OLGUN..... 241

Bölüm 27

Nd: Yag Lazer Kapsülotomi Sonrası Göz İçi Basınç Artışı Ve Ön Segment Optik Koherens Tomografi Analizi

Ali KELEŞ, Süleyman Korhan Karaman 249

Bölüm 28

Perianal Abse Sonrası Hızlı İlerleyip Tüm Alt Ekstremitayı Tutan Nekrotizan Fasiit Olgusu

Kemal ANDIÇ 253

Bölüm 29

Apocynin Counteracts 6-OHDA-Induced Neurotoxicity in SH- SY5Y Cells and Modulates Oxido-Inflammatory Responses

Betul CICEK, Serhat HAYME 261

PRECLUDE

Since the beginning of human history, our world has been exposed to numerous outbreaks of viral and bacterial infections that caused mass disasters and deaths and spread across continents. It is well known that human casualties in pandemics are much higher than in any wars. The table below summarizes major outbreaks of pandemics to date that have caused great loss of life.

Five million deaths were caused by the Antonine epidemic in 165; three hundred and fifty million in a total of five plague epidemics between 541-1885; fifty-seven million in the smallpox epidemic between 735-1520; one million in the cholera pandemic in 1817; one hundred fifty million in the yellow fever epidemic in 1890; a total of fifty-three million in influenza caused by H1N1, H2N2, and H3N2 viruses between 1890 and 1968; thirty million in HIV/AIDS as well as a total of six million two hundred seventy-nine thousand deaths in pandemics caused by coronaviruses, SARS, MERS, and finally COVID-19.

The causative agent of the COVID-19 pandemic, which has long been targeted across the country and the world, belongs to the genus Beta coronavirus in the subfamily Orthocoronavirinea in the family Coronaviridae. All the features and characteristics of this viral pathogen were discussed, analyzed and presented by our esteemed professors who are experts in this field in our congress "3rd International Congress of Health Sciences and Biotechnology Book" organized by the Faculty of Medicine. The information discussed and updated in the congress considering all the previous studies and data on coronaviruses was presented as a very valuable reference for you, our esteemed readers and medical school students. We would like to express our gratitude to the Rectorate of Bilecik-Şeyh-Edebali University, which contributed to the preparation and printing of this book, to all our authors who put in their valuable time and effort, to the officials and staff of the very valuable Publishing House Gece Kitaplığı, and we remember with compassion all the people we have lost since the beginning of the pandemic, all the health workers who fought bravely, and each of our citizens who contributed with gratitude, and we hope and wish that our book will contribute to the health and happiness of humanity. We thank to Rector of Bilecik Şeyh Edebali University Prof.Dr.Şükrü Beydemir and Management of İzmir Kavram Vocational School Prof.Dr.Derman Küçükaltan.

Prof.Dr.MAHMUT BAYKAN



Bölüm 1

OTOLOJİK CERRAHİDE ENDOSKOPIK SİSTEMLER

Tarık YAĞCI¹

¹ Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Bilecik/TÜRKİYE

ÖZET

Endoskopik sistemlerin son yıllarda gelişmesinde hızlanma olmasıyla beraber bunların otolojik cerrahide kullanım sıklığı son çeyrek yüzyılda giderek artmış bulunmaktadır. Bu yazımızda kullanılan endoskopi çeşitlerinin gelişim basamaklarıyla beraber farklı teknolojilerini tanıtmaya çalışacağız.

GİRİŞ

Otolojik cerrahide mikrocerrahi prosedürleri çok önemli yer tutmaktadır. 20. yüzyılın başlarında mikroskopların üretilmesi ve kullanıma sunulmasıyla otolojik cerrahide önemli gelişmeler katedilmiştir. Çünkü mikroskoplar cerrahi alanı net olarak binoküler bir şekilde vizüalize edebilmekteydi. 50 seneden fazla mikroskoplar otolojik cerrahide kullanıldı ve kullanılmaktadır (1).

Modern endoskopik yöntemlerde, 1960'lı yılların başlarında optik sistemlerin ve fiberoptik sistemlerin bulunması ve geliştirilmesiyle önemli yol katedilmiştir. Tıbbın birçok alanında tanıya ve tedaviye yönelik amaçlarla kullanılmaya başlanmıştır. Yıllar geçtikçe ışık kaynakları ve fiberoptik sistemlerde görüntü kaliteleri ve cihaz ergonomisi alanlarında gelişmeler arttıkça daha çok kullanılmaya başlanmıştır (2). Endoskopik sistemlerin kulak burun boğaz hastalıkları uzmanlarınca, sino-nazal cerrahilerde kullanımını ve benimsenmesi kolay olmuşsa da otolojik cerrahide kullanımını ve kabul görmeye başlaması sadece son 25 yıla dayanmaktadır. Bunun sebebi cerrahi tecrübe gerekliliğinin bu cihazlarda daha öne çıkmasıdır. Bunun yanında cilt insizyonunun daha küçük olmakta ve hasta konforu artmakta ve orta kulaktaki mikro-anatomik yapıların daha iyi görüntülenebilmesiyle son yıllarda popülerliği artan bir teknik haline gelmiştir (3).

MATERYAL

Otolojik Cerrahide Kullanılan Cihazlar

- 1-Kamera sistemleri
- 2-Kayıt Sistemleri
- 3-Işık Kaynakları
- 4-Teleskoplar

Kamera Sistemleri

Kamera sistemleri dört ana kısımdan oluşmaktadır:

Kamera kafası: Teleskobun yerleştirildiği kısımdır. Bu kısma 'grasping' adı verilmektedir. Kamera kafasında görüntü CCD (Charge Coupled Device) çip ile işlenerek analog veya dijital sinyaller olarak kamera kontrol ünitesine (CCU) gönderilmektedir. Kamera kafasında çeşitli görevleri olan tuşlar bulunmaktadır. Bu tuşlar ile fotoğraf ve video çekimi başlatılması ve durdurulması, beyaz ayarı (white balance), zoom, netlik ayarı yapılması sağlanmaktadır (şekil 1).



Şekil 1 Kamera kafası

Kamera sistemlerinde günümüz teknolojisinde Digital Signal Processing (DSP) kameralar ön plana çıkmaktadır. Daha kullanışlı olmalarının yanında görüntü işleme ve düzeltme yetenekleri belirgindir. DSP, CCD sensörünün üzerinde bir mikroçiptir. DSP teknolojisinde premium ve standart olarak 2 farklı sinyal işleme metodu vardır. Premium teknolojisi endoskopik sistemlerde daha çok tavsiye edilmektedir. Uzaktan ayar, hareket algılama haberleşme bağlantısı kurabilme gibi özellikler bu teknolojiyi ön plana çıkarmaktadır.

Kamera Kabloları: Bunlar, fiberoptik kablo veya optik sıvı içeren özel üretim kablolardır. Bu kablolar etraftaki farklı sinyallerden etkilenmezler. Optik sıvı içeren kablolar fiberoptik kablolarına göre ışık iletkenliği %50 daha fazla, fakat esneklikleri daha azdır.

Kamera Kontrol Ünitesi (CCU): Kamera kafasından CCD (Charge Coupled Device) ile işlendikten sonra kendisine gelen sinyalleri işlemektedir. Gelen sinyal eğer analog sinyalse, dijitalle çevirir ve sonraki birime aktarım yapar (şekil 2).



Şekil 2 kamera kontrol ünitesi

Monitör: Bu monitörler, ameliyathanedeki steril şartlara uygun olmalıdır. Cerrahi sırasında işi zorlaştırmamak amacıyla görüntü netliği ve çözünürlüğü yüksek kalitede olması gerekmektedir.

Kayıt Sistemleri: Monitörde gösterilen görüntünün harici bellek veya cihazın kendi kaydına alım işlemi yapılmaktadır. Bu kayıtlar eğitim, hastayı bilgilendirmek ve hukuki sorumluluklar amacıyla yapılmakta ve yapılmaktadır (4).

Işık Kaynakları

1960'lı yıllarda ışığın fiber demetler ile taşınabildiği keşfedilmiştir. Bu keşif ile birlikte soğuk ışık endoskopide kullanılmaya başlanıp müdahalelerin ışık altında yapılabilmesine olanak sağlamıştır. İsmi soğuk ışık olmasına rağmen bir miktar ısı yaymaktadırlar. Bu yüzden kulak ısıya toleransı çok düşük organların görüntülemesi yapılırken dikkatli olunmalıdır.

Soğuk ışık kaynakları endoskopide üç farklı ışık kaynağı olarak yer almaktadır.

- 1- Halojen Soğuk Işık Kaynağı
- 2- Xenon Soğuk Işık Kaynağı
- 3- LED Soğuk Işık Kaynağı

Muayene sırasında genellikle halojen ışık kaynağı kullanılırken, cerrahi işlemlerde xenon ışık kaynakları kullanılır. Çünkü dijital kameralarda xenon ışıklar daha net bir alan sağlar. Halojen ve Xenon ışıkların ömürleri genellikle 1000 saat ile sınırlıdır.

LED (light-emitting diode) teknoloji daha geç geliştirilmiş olup son yıllarda kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Maliyet uygun, enerji verimi yüksek, arıza yapma ihtimali daha azdır. Ömrü oldukça uzun olup ortalama 30.000 saattir. Gün ışığına çok yakın renk çeşitliliği mevcuttur. Isıyı diğer soğuk ışık kaynaklarına göre daha az yaymaktadır. Bu yüzden soğutma amaçlı fan kullanımına gerek yoktur (4). Dunder ve ark. yaptığı çalışmada kulak cerrahisinde led ışık kaynağı kullanılırken halojen ve xenon ışık kaynaklarına göre orta kulakta ısı artışına yol açmadığı gösterilmiştir (5).

Teleskoplar

Teleskoplar açlarına ve şekillerine göre isimlendirilmektedir.

Rijit Teleskoplar: Kıvrılmayan teleskoplara rijit teleskoplar denir. Otolojik cerrahide genellikle 0° teleskoplar kullanılmaktadır. Bu teleskoplar 3mm veya 4mm çaplarında olabilmektedirler. Bunun yanında 30° ve 45° açılı olan teleskoplar da mevcuttur (şekil 3).



Şekil 3 Rijit teleskop çeşitleri

Endoskopik sistemlerde en büyük handicap cerrahın bir elinde endokobu tutarken sadece diğer tek eliyle işlem yapabilmesidir. Bu yüzden endoskop tutucu aparat geliştirilmiştir (6) (şekil 4).



Şekil 4 Endoskop tutucu

Fleksibl Teleskoplar: Kıvrılabilen ve ucu manuel olarak hareket ettirilebilen teleskoplardır. Otoloji pratiğinde gizli kalan bölgelerin vizüalize edilmesi amacıyla başvurulabilmektedir (şekil 5).



Şekil 5 Fleksible teleskop

Needloscop: Çapları 1.7 mm, 2 mm olup mikroinvaziv cerrahide kullanılırlar.

SONUÇ

Endoskopik sistemler otolojik cerrahide kulak burun boğaz hastalıkları uzmanlarınca çeşitli sebeplerle nispeten geç benimsenmiştir. Bu cihazların getirdiği avantajlarla önünün açık olduğu gözlenmektedir. Vaka tipine cerrahın deneyimine uygun cihaz seçimi de önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Badr-El-Dine M, James AL, Panetti G, Marchioni D, Presutti L, Nogueira JF. Instrumentation and technologies in endoscopic ear surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2013;46:211–225.
2. Kozin ED, Gulati S, Kaplan AB, Lehmann AE, Remenschneider AK, Landegger LD, et al. Systematic review of outcomes following observational and operative endoscopic middle ear surgery. *Laryngoscope*. (2015) 125:1205–14. 10.1002/lary.25048
3. Sürmelioglu Ö, Dağkiran M. 2018 , Endoskopik Otolojik Uygulamalar, *Osmanlı Tıp Dergisi* ,40(2): 110-115
4. Endoskopik Görüntüleyiciler, Biyomedikal Cihaz Teknolojileri, Milli Eğitim Bakanlığı, Ankara, 2012.
5. Dunder R, Bulut H, Yükkaldıran A, Guler OK, Demirtas Y, İynen İ et al. Oval Window Temperature Changes in an Endoscopic Stapedectomy. *Journal of craniofacial surgery* 2015
6. Khan MM, Parab SR. Endoscopic cartilage tympanoplasty: a two-handed technique using an endoscope holder. *Laryngoscope*. (2016) 126:1893–8. 10.1002/lary.25760



Bölüm 2

**ERKEN PANDEMİ DÖNEMİNİN ADLİ OTOPSİLER
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

**THE EFFECT OF THE EARLY PANDEMIC PERIOD
ON AUTOPSIES**

Yusuf ATAN¹

¹ Bilecik Şeyh Edebâli Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı

Anahtar kelimeler: Sars-CoV-2, covid-19, pandemi, otopsi, adli tıp.

Keywords: Sars-CoV-2, covid-19, pandemic, autopsy, forensic medicine.

1-Giriş ve Amaç

İlk olarak Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan kentinde ortaya çıkan ve sonrasında tüm dünyayı etkisi altına alarak küresel bir salgına dönüşen Sars-CoV-2, ülkemizde ilk olarak 11 Mart 2020 tarihinde görülmüştür (1-3).

5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanunu'nun (CMK) birinci kitap üçüncü kısım üçüncü bölümünde gözlem altına alınma, muayene, keşif ve otopsi usul ve esasları ele alınmıştır. Bu bölümde yer alan 87.maddenin 2.fıkrasında "otopsi, cesedin durumu olarak verdiği takdirde, mutlaka baş, göğüs ve karnın açılmasını gerektirir" ifadesi geçmektedir (4). Adli Tıp Kurumu (ATK) Kanunu Uygulama Yönetmeliği'ne göre Morg İhtisas Dairesince; cesetler ve kısımları üzerinde otopsi ve bilimsel inceleme yaparak ölüm sebeplerini tespit etmekle beraber ölüm olayı ile ilgili canlılara ait doku ve biyolojik materyal üzerinde de incelemeler yapılır, cesetlerden ve canlılardan alınmış organ ve doku parçalarının histopatolojik incelemesi ile makroskopik, mikroskopik, postmortem toksikolojik, antropolojik ve odontolojik incelemeler yapılır (5). Kanun lafzından ve uygulama yönetmeliğinden de anlaşılacağı üzere rutin adli tıp uygulamalarında adli otopsi yapılırken kafa, göğüs ve batin açılır, endikasyon dahilinde organlar incelenir ve bu organlardan örnekler alınır.

Ülkemizde ilk Sars-CoV-2 vakası görülmesi ile birlikte o dönem için henüz bulaş yolları kesin olarak belirlenemeyen bu tablo karşısında rutin adli otopsi uygulamalarında da bir takım farklı yaklaşımlar söz konusu olmuştur.

Amaç: Sunulan çalışma ile artık her ne kadar bulaş yolunun esas olarak damlacık yolu olduğu (6) bilinse de etkisi hala küresel olarak devam eden Sars-CoV-2 pandemisinin o dönem için adli otopsi işlemleri prosedürü üzerindeki etkisinin ortaya konması ve gelecek yıllarda ortaya çıkabilecek yeni endemi/epidemi/pandemiler için alternatif uygulanabilir yolların-çözümlerin geliştirilmesine ön ayak olunması amaçlanmıştır.

2-Materyal ve Metot

Çalışma kapsamında 2020 mart-mayıs aylarında Çankırı ilinde adli otopsi ve ölü muayene işlemi yapılan toplamda 18 adet olgu; yaş, cinsiyet, orijin, ölüm sebebi ve uygulanan yöntem parametreleri zemininde retrospektif olarak irdelendi. İstatistiksel analizde nitel değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak rapor edildi.

3-Bulgular

Çalışmamız kapsamında, 2020 mart-mayıs aylarında Çankırı ilinde adli vaka olarak bildirilen ölümlü olgulardan 12 tanesi (%66,67) erkek ve 6 tanesi (%33,33) kadındır. Olguların kimlik yaşı aralığı 1-94 arasında olup ortalaması yaklaşık 38'dir.

2020 mart ayında 4, nisan ayında 5 ve mayıs ayında 9 adet ölümlü adli olay için ölü muayene ve/veya otopsi işlemi yapılmıştır (Tablo-1).

Tablo-1. Aylara Göre Dağılım.

Ay	Sayı
Mart	4
Nisan	5
Mayıs	9
Toplam	18

Olguların 9 tanesi için otopsi yapılırken, 8 tanesi için zorunlu endikasyon olmaması ve erken pandemi dönemi olması sebebiyle ölü muayenesi ile iktifa edilmiş olup 1 tanesi ise ölü muayenesi-otopsi işlemi yapılmaksızın bir üst kuruma sevk edilmiştir.

Otopsisini yapılan 9 adet olgudan 7 tanesi için pandemi gerekçesiyle insitu (organların yerinde incelenmesi) tarzında otopsi işlemi yapılmıştır (Tablo-2).

Tablo-2. Adli Otopsisini Yapılan Olguların Uygulan Yönteme Göre Dağılımı.

Otopsi Usulü	Sayı
Klasik ve sistematik otopsi	2
İnsitu tarz otopsi	7
Toplam	9

Olgulara orijin açısından bakıldığında 1 tanesi ası, 4 tanesi kaza (iş veya trafik), 3 tanesi ateşli silah yaralanması, 2 adet ölü bulunma, 3 tanesi yüksekte düşme ve 4 tanesi doğal ölüm olup 1 tanesinin ise ölüm sebebi aydınlatılamamıştır.

Çalışmamız kapsamında 2 adet olgu ekstra önem arz etmektedir.

Bunlardan 1 tanesi ölü olarak bulunan 49 yaşında erkek şahıstır. Bu kişinin yapılan ölü muayenesinde haricen ölümü meydana getirir tarzda bir yaralanma saptanmamıştır. Bunun üzerine çekilen tüm vücut bilgisayarlı tomografide “akciğerlerde bilateral yaygın pnömöni görünümü” izlenmiştir. Diğer vaka ise 5 Mart 2020 tarihinde son aylarda yurtdışı giriş-çıkışı olmayan (?) 20’li yaşlarda yabancı uyruklu erkek şahıs, çalışacağı yerde halsizlik sebebi ile istirahat etmek istemiş fakat 1-2 saat sonra ölü olarak bulunmuştur. Şahıs, ertesi gün -ülkemizde resmi kaynaklar tarafından henüz vaka bildirimi olmamasına rağmen pandemi gerekçesi ile tedbiren- bir üst kuruma sevk edilmiştir. Şahsın ölüm sebebine dair bir bilgiye ulaşılmamıştır.

4-Tartışma ve Sonuç

Ülkemizde suç oranlarında önemli derecede artış izlenmektedir (7, 8). Göç meselesinin de etkili olduğu hızlı ve düzensiz nüfus artışı ile gerek Adalet Bakanlığı’na gerekse de Sağlık Bakanlığı ve Yüksek Öğretim Kurumları’na (YÖK) bağlı adli tıp birimlerine başvuru sayısı giderek artmaktadır (9). Nitekim ülkemizde azımsanmayacak miktarda adli otopsi yapılmaktadır. Bu bağlamda pandeminin ülkemizde etkisini göstermeye başlaması ile birlikte kanunen açılması gereken vücut boşlukları, organlarının inceleme yöntemi ve adli otopsilerde uygulanan genel prosedürde o dönem için bir takım geçici değişiklikler yapılmıştır. Bunlardan bazıları şunlardır; covid-19 testi yapılarak test sonucu belli olmadan adli tıbbi sürecin başlatılmaması, test sonucu pozitif çıkan olguların öncelikle gerekli tedbirler alınarak ölü muayene işlemi yapılması ve mümkün mertebe bu şekilde ölüm sebebinin belirlenerek sürecin nihayete erdirilmesi, adli merci tarafından muhakkak otopsi isteniyorsa bu olguların üst kurumlara sevk edilmesi ve üst kurumlarda negatif basınçlı otopsi salonları kurulması.

Adli Tıp Uzmanları olarak bizler adli mercilere tıbbi bilirkişilik yapan hekimleriz. Esas görev ve misyonumuz adli merciler ile tıbbi bilgi ve tecrübelerimizi paylaşmaktır (10, 11). Dolayısıyla her ne kadar hukuki süreçte dahil olan hekimler isek de ana paydamız olan hekimlik vasfı ile halk sağlığını korumak adına salgın durumlarında gerekli tedbirlerin alınması, alternatif yolların bulunması-önerilmesi-kullanılması ve pandemi ile etkin mücadeleye destek sunulmasını sağlamalıyız.

Sonuç olarak şuanki pandeminin tez olarak bitmesi dileği ve yeni pandemiler olmaması umuduyla Adli Tıp Uzmanı olarak hatırdada tutulması gereken hususlar şu şekilde sıralanabilir:

- Hukuki boyutu ihlal etmemek kaydı ile salgın gibi süreçlerde idari ve mesleki olarak gerekli tedbirlerin alınması,
- Otopsi gibi invaziv işlemlerde duruma göre bilimsellikten sıyrılmamak şartı ile alternatif yolların üretilmesi, kullanılması ve imkanlar dahilinde yaygınlaştırılması,

- Adli Tıp disiplini olarak gerek yapılacak ekstra tetkikler ile gerekse de yapılacak bilimsel çalışmalar ile salgınların aydınlatılması ve mücadelesi hengamesinde aktif rol alınması.

Kaynaklar:

- 1-Esen B. Koronavirüs (Covid-19)'e karşı iş sağlığı ve güvenliği kanunu gereğince iş yerlerinde alınması gereken tedbirler. E-Yaklaşım Dergisi. 2020;330(28):1-6.
- 2-Pan L, Mu M, Yang P et al. Clinical characteristics of covid-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. Am J Gastroenterol. 2020;115:766-773.
- 3-Budak F, Korkmaz Ş. Covid-19 pandemi sürecine yönelik genel bir değerlendirme: Türkiye örneği. Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi. 2020;(1):62-79.
- 4-<https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.5271.pdf> Erişim tarihi: 13.09.2022
- 5-<https://www.mevzuat.gov.tr/File/GeneratePdf?mevzuatNo=7076&mevzuatTur=KurumVeKurulusYonetmeligi&mevzuatTertip=5> Erişim tarihi: 13.09.2022
- 6-Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
- 7-Boz B, Ünlü G. Adli Psikiyatri: 'De facto'-'De jure'. Anatolian J of Psychiatry 2016;17(5):430.
- 8-Yazar ME, Boz B. 2010-2016 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran cinsel istismar ve cinsel saldırı olgularının değerlendirilmesi. Adli Tıp Bülteni 2019;24(1):43-50.
- 9-Sayın Y, Usanmaz A, Aslangiri F. Uluslararası göç olgusu ve yol açtığı etkiler: Suriye göçü örneği. KMÜ Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi 2016;18(31):1-13.
- 10-Gülmen MK, Çekin N, Hilal A, Alper B, Salaçin S. Ülkemizde adli tıp uygulamalarında bilirkişilik sisteminin etik ilkeler açısından tartışılması. Adli Tıp Bülteni 1998;3(2):57-60.
- 11-Koç S, Biçer Ü. Adli tıbbın tarihsel gelişimi, Türkiye'deki yapılanması ve sorunları. Klinik Gelişim 2009;1-5.



Bölüm 3

SPORCULARDA BESLENMENİN ETKİLERİNİN RADYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Umut Hasan KANTARCI¹

¹ umut.kantarci@kavram.edu.tr ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8133-2215> Tıbbi Görüntüleme Teknikleri, İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

Özet:

İnsan gereksinimlerinin başında olan beslenme büyüme, yaşamın sürdürülmesi ve sağlığın korunması için besinlerin kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Sporcularda beslenme sağlığın genel olarak iyileştirilmesi ve performansın artırılması gibi temel hedefleri içermektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri çoğunlukla sporcularda travma ile ilgili durumlarda kullanılsa da; genel sağlık durumunun değerlendirilmesi ve beslenme ile ilgili olabilecek eksiklik veya fazlalığın yaratabileceği problemlerin değerlendirilmesinde de klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır. Bu makalede sporcu beslenmesi ile ilgili temel bilgilerden bahsetmek ve beslenmenin vücut sistemleri üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği radyolojik yöntemlerden bahsetmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler:

Spor, Beslenme, Ergojenik Etki, Radyoloji

Basic Information about Sports Nutrition and Radiological Evaluation of the Effects of Nutrition

Abstract:

Nutrition, which is at the beginning of human needs, is defined as the use of nutrients for growth, maintenance of life and protection of health. Nutrition in athletes includes basic goals such as improving health in general and increasing performance. Although radiological imaging methods are mostly used in cases related to trauma in athletes; It is also frequently used in clinical practice in the evaluation of general health status and the problems that may be caused by deficiency or excess that may be related to nutrition. In this article, it is aimed to mention about basic information about athlete nutrition and radiological methods that evaluate the effects of nutrition on body systems.

Keywords:

Sports, Nutrition, Ergogenic Effect, Radiology

Giriş:

Tarihsel kayıtlara göre insanın fiziksel performansını artırmak için besinsel kaynaklar arama davranışı MÖ 776' daki Antik Yunanistan Olimpiyatlarına kadar uzanmaktadır (Deldicque et al., 2016).Antrenman programına adapte olma, egzersiz sonrası hızlı toparlanma ve yarışma performansını arttırmaya yönelik beslenme ilkelerinin geliştirilmesine yönelik pek çok bilimsel çalışma ve eğitim aktiviteleri son yıllarda popüler hale gelmiştir.

İnsan gereksinimlerinin başında olan beslenme büyüme, yaşamın sürdürülmesi ve sağlığın korunması için besinlerin kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Son zamanlarda yeterli ve dengeli beslenmenin önemi ile birlikte sportif performans üzerindeki etkisi de kabul edilmiştir.

Sporcularda beslenme iki temel hedefi içermektedir: Sağlığı genel olarak iyileştirilmesi ve performansın artırılması. Sporcularda beslenmeye ilişkin gereksinimler bireyler ve spor dalları arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Uygun bir diyet sporda başarıyı garanti etmese de yetersiz bir diyet programının antrenman programını bozabildiği ve sportif performansı sınırlayabildiği kabul edilmektedir.

Sportif performansı arttırmak amacıyla doğal yetenek ve antrenmanın dışında madde, yöntem ve malzemelerin kullanımı ergojenik destek olarak adlandırılmaktadır (Tokish et al., 2004). "Ergojenik" terimi iş üretmeye ya da iş yapmaya yardım eden madde ya da yöntemler olarak Türkçe'leştirilebilir. Ergojenik maddeler fizyolojik yardımcıları, psikolojik yardımcıları, mekanik ve biyomekanik yardımcıları ,besinsel yardımcıları ve farmakolojik yardımcıları olarak sınıflandırılmıştır. Beslenme, ergojenik yardımının temel bir üyesi olup bu amaçla kullanılan besinsel yardımcıları doğal ürünler olabileceği gibi sentetik ürünler de olabilir.

Besinsel ergojenik yardımcıların kullanım amacı kas kasılması için gerekli yakıt kaynağını geliştirmek, dayanıklılığı arttırmak, kas kitlesini ve kas gücünü arttırmak, egzersiz sırasında oluşacak yorgunluğu geciktirmek, antreman ve müsabaka sonrası toparlanmayı hızlandırmak ve egzersiz sırasında oluşan laktik asit gibi maddelerin zararlarını engellemek olarak sayılabilir. Bu amaçla ergojenik yardımcıları kullanımı serbest olan maddeler ve kullanımı yasak olan maddeler (Doping maddeleri) olarak sınıflandırılmıştır (Deldicque et al., 2016). Kullanımı serbest olan maddeler yüksek dozlarda kullanırsa bile sportif performansı optimum performans üzerine çıkaramazlar. Vitamin, protein, amino asitler, karnitin, Kreatin gibi normalde vücutta ve besin maddelerinde de bulunan maddeler bu grup içerisinde değerlendirilirler. Bu maddelerin vücutta eksikliği görüldüğünde performans azalabilir .Yine bu maddelerin hastalık yapıcı ve öldürücü yan etkileri yoktur. Kullanımı nasıl yasak olan maddeler yani doping maddeleri ise kullanıldıklarında sportif performansı optimum performansın üzerine

çıkarabilirler ve bu amaçla yüksek dozlarda uzun süreler kullanılması gerekmektedir. Hastalık yapıcı ve öldürücü yan etkileri fazladır ve spor ahlakına aykırıdır.

Sporcular normal bireylere göre daha fazla karbonhidrat, protein tüketmektedirler. İster doğal ürünler ister sentetik ürünler olsun sporcularda ergojenik amaçlı kullanılan beslenme ürünlerinin eksik ya da fazla alımı, bunun yanında yasaklı maddelerin kullanımı ve hidrasyon ile ilgili problemler vücut sistemlerinde bazı kalıcı ya da geçici problemlere neden olabilmektedir. Bu amaçla sporcu sağlığı pratiğinde sporcular rutin kan, idrar tahlilleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile çeşitli taramalardan geçmektedirler (Freedman et al., 2001).

Hernekadar direkt grafi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik yöntemler çoğunlukla sporcularda tramva ile ilgili durumlarda kullanılsa da; genel sağlık durumunun değerlendirilmesi ve beslenme ile ilgili olabilecek eksiklik veya fazlalığın yaratabileceği problemlerin değerlendirilmesinde de klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu anlamda saptanan radyolojik bulgu etkenin doğrudan dokuya yönelik toksik bir etkisine de bağlı olabileceği gibi aşırı kullanıma bağlı birikimine de bağlı olabilir. Yine kullanılan maddenin antrenmana olan pozitif etkisinden dolayı artmış olan organ işlevine bağlı çeşitli fizyolojik adaptasyonları ve problemlerin saptanmasında ve ayırıcı tanısında da radyolojik görüntüleme yöntemleri önemli rol almaktadır.

Santral sistemi:

Sporcularda santral sinir sistemine ait görüntüleme yöntemlerinin kullanımında ana endikasyon travmalardır. Ancak beslenme ve egzersize bağlı baş ağrısı, baş dönmesi, migren atakları gibi durumlarda, kullanılması yasaklı maddelerin (performans arttırıcılar ve uyarıcılar) kullanılması sonucunda oluşan nörolojik bulgularda, egzersize bağlı hipertansiyon, dehidratasyon, elektrolit bozukluğu, vitamin eksikliği gibi durumlarda oluşan nörolojik bulguların tanısında santral sinir sistemine yönelik görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır (Conidi et al., 2014; Meeusen, 2014). İleri yaşlardaki sporcularda parkinson, demans gibi norodejenetarif hastalıkların değerlendirilmesinde de görüntüleme yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Radyoloji pratiğinde de bu görüntüleme yöntemleri çoğunlukla manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi olmaktadır. Burada temel amaç kanama, enfeksiyon veya kitle gibi lezyonları ekarte ettikten sonra beslenmeye ve hidrasyona yönelik yapılabilecek olan düzenlemeleri gerçekleştirmektir (Conidi et al., 2014).

Tiroid bezi:

Sporcularda tiroid bezi fonksiyonları performansı doğrudan etkileyen önemli bir etkidir. Tiroid fonksiyonlarının egzersizin neden olduğu oksidant - antioksidan dengesizliklerinden, bazı önemli elektrolitlerin eksikliğinden (iyot, demir, selenyum gibi), D vitamini eksikliğinden ve hidrasyon durumundan doğrudan etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Laboratuvar verilerinde tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan olgularda tirodit, Hashimoto tiroidi veya nodül ekartasyonları açısından radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır (Austin et al., 2019). Tiroid bezini değerlendirmede temel görüntüleme yöntemi ultrasonografi olup tiroid bezinin iç yapısının değerlendirilmesi, kanlanımını değerlendirilmesi ve nodül takibi radyolojik olarak gerçekleştirilmektedir. Bu değerlendirmelerin sonunda diyetin elektrolit ve mineral içeriğinin düzenlenmesi tiroid fonksiyonlarının normale gelmesine yardımcı olmaktadır.

Karaciğer ve Safra Yolları:

Karaciğer beslenme öğelerinin metabolizmasının olduğu temel organ olduğu için beslenme içeriğinden doğrudan etkilenmektedir. Özellikle sporcuların karbonhidrat, yağ ve protein açısından normal kişilere göre daha fazla ve daha dengeli beslenmesi gerektiği düşünüldüğünde beslenmede yapılabilecek hatalar karaciğerde bazı önemli problemlere neden olabilmektedir (de Oliveira et al., 2014). Beslenmeye bağlı karaciğer problemlerinin başında karaciğer yağlanması ve safra kesesi taşları gelmektedir (de Oliveira et al., 2014). Sporcuların doping amaçlı kullandığı bazı ürünlerin; özellikle steroid hormonların karaciğerde kronik karaciğer hastalığı veya kitlesel lezyonlara neden olabildiği bilinmektedir. Bu nedenle özellikle yüksek proteinli beslenen sporcularda ve doping maddeleri kullanan sporcularda karaciğer değerlendirmesi belli periyotlar halinde radyolojik ve laboratuvar verileri eşliğinde gerçekleştirilmelidir. Ultrasonografi karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesi ve evrelemesinde, kronik karaciğer hastalığı varlığı durumunda karaciğer parankiminin değerlendirilmesinde ve safra yollarının değerlendirilmesinde tarama ve tanı amacı ile kullanılmaktadır. BT ve MR ile ultrasonda saptanan lezyonların tanı ve ayırıcı tanısı daha ayrıntılı gerçekleştirilmektedir.

Üriner sistem:

Böbrekler sporcularda beslenme içeriğinden ve hidrasyondan doğrudan etkilenen organlardır. Bilindiği gibi sporcular yüksek proteinli beslenme ile beslenmektedir. Yüksek proteinli beslenme doğrudan glomerüler filtrasyon hızını artırmakta ve böbreklerin normalden daha fazla çalışmasına neden olmaktadır (McCurdie, 2012). Kan volümü ve dolaşımın artmasından dolayı sporcularda böbrek boyutlarında artış fizyolojik bir

adaptasyon olarak görülmektedir. Bunun yanında sporcularda bulunan yüksek kas kitlesi, supplement kullanımı ve sıvı kaybının da yüksek olması nedeniyle BUN ve Kreatinin gibi bazı böbrek fonksiyon testleri normalden daha yüksek olarak saptanabilmektedir. Yüksek proteinli beslenme ve sıvı kaybı BUN değerlerinde artış ile kendini gösterirken yüksek kas kitlesi ve kreatinin supplementi kullanımı kreatinin miktarının artmasına neden olmakta ve sporcularda görülmesi muhtemel bir böbrek hastalığı tanısını zorlaştırmaktadır. Sporcular da bu ayırım için daha spesik kan ve idrar testleri ile birlikte görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (Jäger et al., 2007). Ultrasonografi böbrek boyutları ve ekojenitesi, hidrasyon durumu ve böbrek hastalığı açısından önemli bilgiler vermektedir. Yüksek proteinli beslenmenin ve dehidratasyonun etkisi olarak böbrek taşlarının sporcularda daha sık görülmesi literatürde geçmektedir. Bu amaçla direkt grafi ultrason veya bilgisayarlı tomografi radyolojik görüntüleme yöntemleri olarak kullanılmaktadır. Doping maddeleri kullanan sporcular da özellikle steroid hormon türevlerini kullanan sporcularda böbrek fonksiyonlarında nefrotoksitesiyeye bağlı azalma görülmektedir ve bu durumlarda da tanı ve ayırıcı tanı için ultrason veya bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri parankimal hastalığı değerlendirmede kullanılmaktadır.

Genital Sistem:

Sporcularda hormonal sistemdeki değişimler genital sisteme ait organlarda fonksiyonel ve anatomik bazı değişikliklere neden olmaktadır. Kadın sporcularda artan testosteron ve azalan yağ dokusu nedeniyle adet düzensizlikleri ve infertilite sıklıkla karşılaşılan problemlerden birisidir. Yine yüksek miktarda yapılan egzersizin de adet düzensizlikleri ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu olgularda pelvik bölgenin ultrason ve MR ile değerlendirilmesi, uterus boyutlarının ve endometrium kalınlığının ölçülmesi, over boyut ve kitlelerinin değerlendirilmesi radyolojik olarak gerçekleştirilmektedir. Özellikle testosteron ve türevlerini içeren maddelerin kadınlarda kullanımına bağlı virilizasyonun değerlendirilmesinde de radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Erkek sporcularda özellikle testosteron ve türevlerini içeren doping maddelerin kullanımı testis ve prostatta patolojik bulgulara neden olmaktadır (Abbate et al., 2015). Bu bulgular doz bağımlı olup geri dönüşlü veya geri dönüşsüz olabilir. Testis hacminin küçülmesi, testiküler kitlesel lezyonlar, prostatit, prostat hipertrofisi, prostat atrofisi, prostat kanseri bu maddelere bağlı yan etkiler olup radyolojik olarak tanı konmaktadır. Erkek infertilitesinin ayırıcı tanısında da US ve MR başta olmak üzere radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Hem erkek hem de kadın sporcular da hormonal sistemde olan değişiklikler böbrek üstü bezlerinde de boyutsal değişikliklere veya kitlesel lezyonlara neden olabilmektedir. Bu olgularda böbrek üstü bezlerine yönelik ultrasonografi, dinamik MR veya BT incelemeleri tanısal amaçlı kullanılmaktadır. Kullanılan

besin öğeleri ve supplementlere bağlı güç artışı ve kas hipertrofisi nedeniyle sporcular daha yüksek ağırlıkları daha sık kaldırarak egzersiz yapma eğilimindedirler. Buna bağlı olarak sık ve uzun süreli valsalva manevrası erkek sporcularda varikozel ve kasık fıtığı gibi problemlere de neden olmaktadır. Varikozel ve fıtık tanıları doppler ultrasonografi ile gerçekleştirilmektedir. Erkek sporcularda doping maddelerine bağlı gelişen jinekomastinin tanısında ultrason başlıca görüntüleme yöntemidir.

Kalp ve damarlar:

Sporcularda yapılan egzersiz ve uygulanan beslenme yöntemlerine bağlı kalpte fizyolojik adaptasyonlar gerçekleşmektedir. Kalp boyutlarında artış ve kalp kası hipertrofisi bunlara örnek olarak verilebilir. Saptanan bulguların fizyolojik adaptasyon mu yoksa patolojik bir bulgu mu olduğu her zaman fizik muayene ve EKG gibi tetkiklerle anlaşılamaz. Bu durumlarda radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır (Thivel et al., 2018). Bu bulgular aritmi, göğüs ağrısı, çarpıntı hissi, kalp kapakçıklarında reflü veya darlık ve ani kardiyak ölüm ile karşımıza gelebilir (Tokish et al., 2004). Bu durumlarda EKG ve EKO incelemeleri başta olmak üzere Kardiyak BT ve Kardiyak MR gibi görüntüleme yöntemleri tanı ve ayırıcı tanı için kullanılmaktadır. Sporcularda anevrizma ve damar tıkanıklıkları ölümcül problemlere neden olabilmektedir. Göğüs ağrısı olgularında koroner arterlerin ve aortun BT ile değerlendirilmesi ve anjiyografik incelemelerinin yapılmasının gerektiği durumlar olabilmektedir. Kalp dışında ekstremitelerinin de anjiyografik incelemeler ile değerlendirilmesi radyolojik olarak gerçekleştirilmektedir.

Kaynaklar:

- Abbate, V., Kicman, A. T., Evans-Brown, M., Mcveigh, J., Cowan, D. A., Wilson, C., Coles, S. J., & Walker, C. J. (2015). Anabolic steroids detected in bodybuilding dietary supplements - A significant risk to public health. *Drug Testing and Analysis*, 7(7), 609–618. doi: 10.1002/dta.1728
- Austin, K. G., & Petak, S. (2019). Thyroid Therapy or Dysfunction in Athletes: Is it Time to Revisit the Clinical Practice Guidelines? *Current Sports Medicine Reports*, 18(12), 474–476. doi: 10.1249/JSR.0000000000000663
- Conidi, F. X., Drogan, O., Giza, C. C., Kutcher, J. S., Alessi, A. G., & Crutchfield, K. E. (2014). Sports neurology topics in neurologic practice: A survey of AAN members. *Neurology: Clinical Practice*, 4(2), 153–160. doi: 10.1212/01.CPJ.0000437697.63630.71
- de Oliveira, E. P., Burini, R. C., & Jeukendrup, A. (2014). Gastrointestinal complaints during exercise: Prevalence, etiology, and nutritional recommendations. *Sports Medicine*, 44(SUPPL.1), 79–85. doi: 10.1007/s40279-014-0153-2
- Deldicque, L., & Francaux, M. (2016). Potential harmful effects of dietary supplements in sports medicine. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 19(6), 439–445. doi: 10.1097/MCO.0000000000000321
- Freedman, M. R., King, J., & Kennedy, E. (2001). *Popular Diets: A Scientific Review*.
- Jäger, R., Harris, R. C., Purpura, M., & Francaux, M. (2007). *Journal of the International Society Comparison of new forms of creatine in raising plasma creatine levels*. 5, 1–5. doi: 10.1186/1550-2783-4-Received
- McCurdie, I. (2012). Imaging in sport and exercise medicine: “A sports physician’s outlook and needs.” *British Journal of Radiology*, 85(1016), 1198–1200. doi: 10.1259/bjr/14729770
- Meeusen, R. (2014). Exercise, nutrition and the brain. *Sports Medicine*, 44(SUPPL.1). doi: 10.1007/s40279-014-0150-5
- Thivel, D., Tremblay, A., Genin, P. M., Panahi, S., Rivière, D., & Duclos, M. (2018). Physical Activity, Inactivity, and Sedentary Behaviors: Definitions and Implications in Occupational Health. In *Frontiers in Public Health* (Vol. 6). Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fpubh.2018.00288
- Tokish, J. M., Kocher, M. S., & Hawkins, R. J. (2004). Ergogenic aids: A review of basic science, performance, side effects, and status in sports. In *American Journal of Sports Medicine* (Vol. 32, Issue 6, pp. 1543–1553). doi: 10.1177/0363546504268041



Bölüm 4

INVESTIGATION OF THE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF APIGENIN IN THE MODEL OF 6-HYDROXYDOPAMINE-INDUCED PARKINSON'S DISEASE.

Yesim YENİ¹

¹ Malatya Turgut Özal University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Malatya, Turkey

Abstract

Aim: The aim of this study is to examine the results in the context of oxidative stress and proinflammation using apigenin (APG) in an in vitro 6 hydroxydopamine (6-OHDA) Parkinson's disease (PD) model in SH-SY5Y cells. **Method:** To establish the PD model in vitro, 200 μM 6-OHDA was administered to the cells for 24 hours. After the expiration of 6-OHDA, SH-SY5Y cells were exposed to apigen (5, 10, 50 and 100 μM). After 24 hours, cell viability was determined by the 3-(4,5 Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay. Oxidative stress and proinflammation were evaluated by total oxidant status (TOS), total antioxidant capacity (TAC), lactate dehydrogenase (LDH) and interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) assays. **Results:** According to the findings, MTT levels were significantly reduced in the 6-OHDA-only group (56.37%) compared to the control group. However, treatment with APG (5, 10, 50 and 100 μM) significantly increased cell viability by 60.66%, 69.47%, 75.81% and 84.71%, respectively. The most important finding of this study was that 6-OHDA exacerbated oxidative stress by increasing TOS and LDH, ultimately promoting proinflammation by increasing IL-1 and TNF- α levels in SH-SY5Y cells, while treatment with APG attenuated these toxic effects of 6-OHDA by suppressing oxidative stress and proinflammation. **Conclusion:** Considering its neuroprotective role as well as its effects on oxidative stress and proinflammation, APG may be a useful agent in the treatment of PD.

Keywords: Apigenin, 6-OHDA, SH-SY5Y, TAC, TOS

Aim

Parkinson's disease (PD) is characterized by motor dysfunction and is one of the most common neurodegenerative disorders (1). Although many agents are available to treat the symptoms of this disease, they often cause complications and cannot stop or cure the disease's progression. Therefore, in recent years, scientific studies to search for new therapeutic agents with fewer side effects have focused on the use of anti-inflammatory flavonoids. Flavonoids are used to prevent or alleviate neurodegeneration by modulating inflammation mediators in neurodegeneration models. In addition, flavonoids have been observed to preserve nigro striatal integrity and functionality in lesion-induced studies with 6-hydroxydopamine (6-OHDA), suggesting that they may serve as potential neuroprotective agents against the underlying pathology associated with PD (2-5).

Used to investigate neuroprotective activity, SH-SY5Y neuronal cells are widely used to characterize neuron-like behavior (6). Studies have confirmed that oxidative stress causes inflammation and apoptosis in SH-SY5Y cells (7, 8). 6-OHDA is selectively taken up by catecholaminergic neurons and causes their damage or death by the combined action of reactive oxygen species (ROS) and quinones. 6-OHDA has also been shown to cause mitochondrial damage resulting in excessive ROS production and DNA damage (9, 10). Therefore, 6-OHDA-induced SH-SY5Y cells are well used to investigate promising agents with protective effects against oxidative stress.

Apigenin (APG) is a flavone with powerful anti-inflammatory properties found naturally in various herbs and Chinese medicine. The phytochemical has been proven to have anti-inflammatory and antioxidant properties, antibacterial, antiviral, antifungal and antiparasitic activities (11). APG has been shown to have protective properties in myocardial damage and also to be effective in neuronal ischemia (11, 12). It has been shown that APG improves kidney dysfunction in diabetes and lowers blood sugar, reduces stress and depression symptoms, increases learning capacity and memory skills, and can be applied in diseases such as Alzheimer's or amnesia (13). Based on this information, it has been proven that APG exerts an anti-inflammatory effect by modulating inflammation pathways. Therefore, the aim of this study was to examine the context of oxidative stress and inflammation using APG in an in-vitro model of PD with 6-OHDA in SH-SY5Y cells.

Method

Cell Culture

SH-SY5Y (ATCC® CRL-2266) neuroblastoma cell suspension was centrifuged at 1200 rpm for 5 minutes. Cells were harvested in a 25 cm² flask by resuspending cells with fresh medium (Dulbecco-modified eagle medium (DMEM), Fetal bovine serum (FBS) 10%, and antibiotic 1% (pe-

nicillin, streptomycin, and amphotricin B) (Corning , USA) and incubated (5% CO₂; 37 °C). When 80% of the flask was covered with cells, it was centrifuged by removing Trypsin-Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) (0.25% trypsin-0.02% EDTA). The obtained cells were inoculated into 96 wells and incubated for 24 hours.

Drug Administration

After the cells in the Playt reached 80%, 200 µM 6-OHDA (Sigma Aldrich inc, St.Louis, USA) was added to the cells except the cells of the control group and incubated for 24 hours. Then, different doses (5, 10, 50 and 100 µM) of APG (Sigma Aldrich inc, St.Louis, USA) were applied to the cells other than the control and positive control groups, and then incubated for 24 hours.

Analysis of 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-Difeniltatrizilyum Bromid (MTT)

MTT substance (Sigma Aldrich inc, St.Louis, USA) is a test used to determine cytotoxicity. After removing the media from the incubated cells, 10 µL of MTT solution was added to each well and incubated again for 4 hours at 37 °C in an environment containing 5% CO₂. Thus, the cytotoxic effects of the materials used at the end of 24 hours were evaluated. In order to solubilize the formazan crystals formed as a result of the application of MTT, dimethylsulfoxide was added at 100 µl/well. After this process, absorbance was measured in a spectrophotometer (µQuant, Bad Friedrichshall, Biotek) at a wavelength of 570 nm.

Determination of Oxidative Stress

Total oxidant status (TOS), Total antioxidant capacity (TAC) (Rel Assay Diagnostics® Company, Gaziantep, Turkey), Lactate dehydrogenase (LDH), Interleukin-1 (IL-1), and Tumor necrosis factor-α (TNF-α) (Elabscience, Texas, USA) oxidative stress, antioxidant and inflammation markers were examined using elisa kits. The absorbance of the analyzes performed according to the manufacturer's instructions was measured in a spectrophotometer at a wavelength of 450 nm.

Statistical Analysis

Results are given as mean ± standard error. Statistical comparison between groups was calculated using One-way ANOVA and Tukey's LSD method. All calculations were performed using SPSS 22 software for statistical analysis, and $p < 0.05$ and $p < 0.01$ were considered statistically significant difference in all tests.

Results

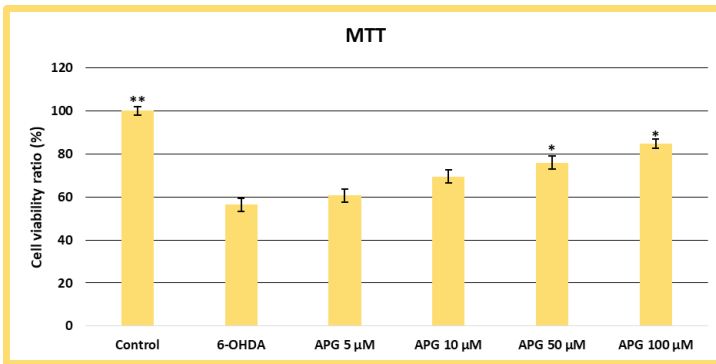


Figure 1.

To examine the protective role of APG, one of the low-toxicity flavonoids, against inflammation induced by oxidative stress, 6-OHDA-treated SH-SY5Y cells were used as an experimental model (14). The MTT test shows the percentage of cell viability of SH-SY5Y cells. The effect of APG was evaluated on SH-SY5Y cells after a 24-hour stimulation period and compared with the positive control. Figure 1 shows the effect of APG (5, 10, 50 and 100 µM) on neuroblastoma cell viability. The results show an increase in cell viability over the range of concentrations tested, with the most significant increase noticed at the two highest concentrations used (for 50 µM, cell viability is 75.81% compared to the positive control and for 100 µM, cell viability is 84.71% relative to the positive control. was). In addition, these groups differed statistically from the positive control group ($p < 0.05$). APG-treated SH-SY5Y cells had an antioxidant effect by increasing cell viability and reducing ROS production.

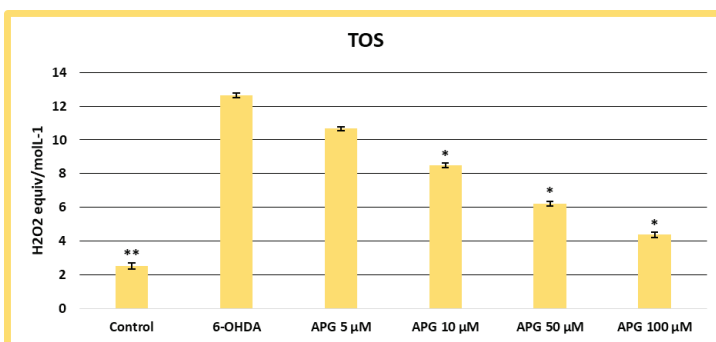


Figure 2.

Oxidative stress is caused by the imbalance of oxidant and antioxidant defense systems caused by external and internal stressors in the body (15). Oxidative stress induction by 6-OHDA is one of the crucial factors in the

pathogenesis of the in vitro model of PD. We evaluated the TOS test based on H_2O_2 equiv/mmol L-1 (Figure 2). According to this test, the TOS level of the control group were 7 H_2O_2 equiv/mmol L-1. Among the groups, the APG (100 μ M) group shows that it has the lowest oxidant level compared to the positive control. In addition, APG (10, 50 and 100 μ M) groups were statistically significant compared to the control group ($p < 0.05$).

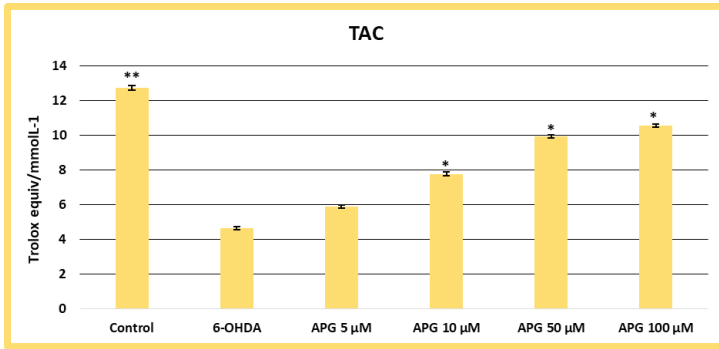


Figure 3.

It has been confirmed that neurons in the brain degenerate most rapidly and are susceptible to oxidative stress due to the lack of an antioxidant defense system compared to other organs (16, 17). We evaluated the TAC test based on Trolox equiv/mmol L-1 (Figure 3). According to this test, the TAC level of the control group were 4.65 Trolox equiv/mmol L-1. Among groups, APG 50 and 100 μ M show that they have the highest antioxidant capacity compared to positive control. In addition, it was found statistically significant in other groups compared to the positive control group ($p < 0.05$).

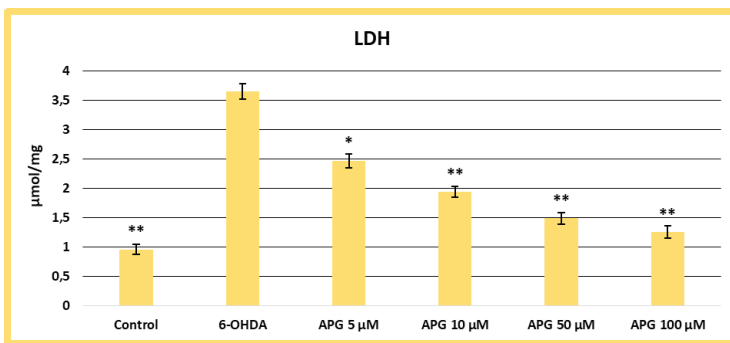


Figure 4.

The protective effect of APG determined by LDH test against oxidative stress in SH-SY5Y has been demonstrated. As shown in the graph, the two highest concentrations of APG (50 and 100 μ M) decreased the oxidative stress effect in a dose dependent manner. The oxidative stress rate at 50 μ M

was 1.49 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ compared to the positive control, while the 100 μM oxidative stress rate of the highest tested dose was slightly lower at 1.25 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ compared to the positive control ($p < 0.01$). Treatment with APG significantly reduced levels of LDH release, suggesting that APG has protective effects against 6-OHDA-induced oxidative damage. In addition, beneficial effects of APG on neurodegenerative diseases have been shown in both in vitro and in vivo studies (11,12,14).

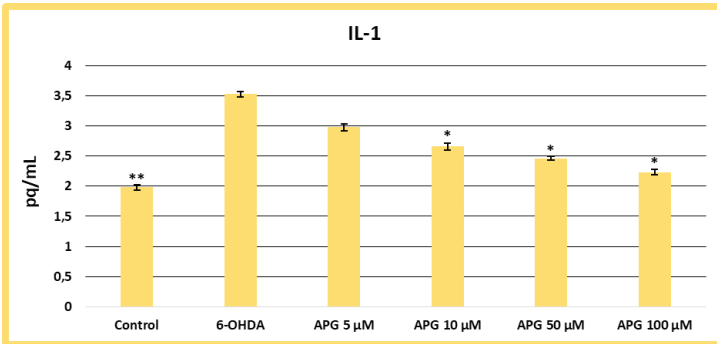


Figure 5.

There was a marked elevation in the level of IL-1, as a proinflammatory cytokine, in the 6-OHDA treated group. The IL-1 concentrations are shown in Figure 5. IL-1 activity was significantly decreased in the APG groups compared to the 6-OHDA group ($p < 0.05$). The concentration with the lowest IL-1 level is shown in the graph as APG 100 μM . Yarim et al. In their study with MPTP-induced motor neuron damage, they reported that APG suppressed the increase in IL-1 concentration in the brain thanks to its antioxidant properties (18). These reported data are consistent with our study.

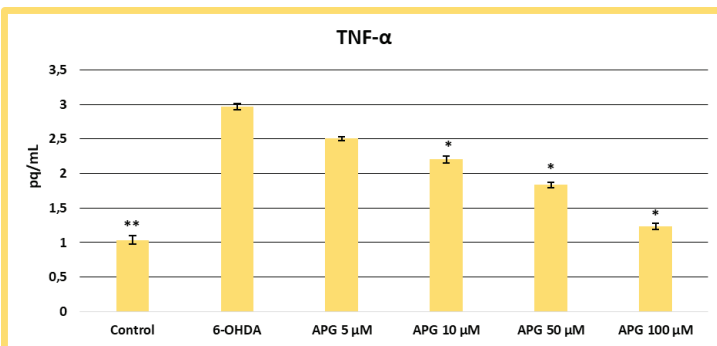


Figure 6.

There was a marked elevation in the level of TNF- α , as a proinflammatory cytokine, in the 6-OHDA treated group. The TNF- α concentrations

are shown in Figure 6. Compared with the glute group, it was shown that the APG groups significantly decreased TNF- α levels in a dose-dependent manner ($p < 0.05$). Similarly, in a recent study, it was shown that it attenuates neuroinflammation by inhibiting the release of the proinflammatory cytokine TNF- α in a rat model of PD, and that APG can be used as a neuroprotective agent in the treatment of Parkinson's (19).

Conclusion

In this study, the neuroprotective effects of APG against 6-OHDA neurotoxicity in SH-SY5Y cells were evaluated for the first time. When the data obtained were evaluated as a whole, it was found that SH-SY5Y cell viability was significantly reduced in the 6-OHDA group. However, application of APG, especially at a dose of 100 μ M, increased cell viability. In addition to the cell viability assay results, it was found that oxidative stress decreased in a dose-dependent manner in all APG groups. These findings showed that FPG with its antioxidant properties may be a potential candidate for neuroprotection in PD. The study showed that APG attenuated 6-OHDA-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells. In addition, it has been clarified with the present study that the neuroprotective effects of FPG are related to the inhibition of oxidative stress and prevention of proinflammation. Therefore, the results highlight the effects of FPG on the prevention and treatment of PD. Considering its neuroprotective role as well as its effects on oxidative stress and proinflammation, APG may be a useful agent in the treatment of PD. All these results together mean that APG prevents cell death and protects cells from neurotoxins.

References

1. Collaborators GBDPsD. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17:939-53.
2. Cong H, Zhang M, Chang H, et al. Icariin ameliorates the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis by down-regulating the major inflammatory signal pathways in a mouse relapse-remission model of multiple sclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2020;885:173523.
3. Jeong KH, Jeon MT, Kim HD, et al. Nobiletin protects dopaminergic neurons in the 1-methyl-4-phenylpyridinium-treated rat model of Parkinson's disease. *J Med Food.* 2015;18(4):409-414.
4. Jung UJ, Kim SR. Effects of naringin, a flavanone glycoside in grapefruits and citrus fruits, on the nigrostriatal dopaminergic projection in the adult brain. *Neural Regen Res.* 2014;9(16):1514-1517.
5. Sun XY, Li LJ, Dong QX, et al. Rutin prevents tau pathology and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):131.
6. Forster JI, Köglberger S, Trefois C, Boyd O, Baumuratov AS, Buck L, et al. 2016. Characterization of differentiated SH-SY5Y as neuronal screening model reveals increased oxidative vulnerability. *J. Biomol. Screen* 21: 496-509.
7. Park HR, Lee H, Park H, Jeon JW, Cho WK, Ma JY. 2015. Neuroprotective effects of Liripope platyphylla extract against hydrogen peroxide-induced cytotoxicity in human neuroblastoma SHSY5Y cells. *BMC Complement. Med. Ther.* 15: 171.
8. Zhang B, Cui Y, Wang L, Zhao L, Hou C, Zeng Q, et al. 2018. Autophagy regulates high concentrations of iodide-induced apoptosis in SH-SY5Y cells. *Toxicol. Lett.* 284: 129-135.
9. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron.* 2003;39:889-909.
10. Hernandez-Baltazar D, Zavala-Flores LM, Villanueva-Olivo A. The 6-hydroxydopamine model and parkinsonian pathophysiology: Novel findings in an older model. *Neurologia.* 2017;32:533-9.
11. Kowalska I, Adach W, Stochmal A, Olas B. 2020. A comparison of the effects of apigenin and seven of its derivatives on selected biomarkers of oxidative stress and coagulation in vitro. *Food. Chem. Toxicol.* 136: 111016.
12. Amini R, Yazdanparast R, Ghaffari SH. 2015. Apigenin modulates the expression levels of pro-inflammatory mediators to reduce the human insulin amyloid-induced oxidant damages in SK-NMC cells. *Hum. Exp. Toxicol.* 34: 642-653.

13. Sun X, Min D, Wang Y, Hao L. 2015. Potassium aspartate inhibits SH-SY5Y cell damage and apoptosis induced by ouabain and H₂O₂. *Mol. Med. Rep.* 12: 2842-2848.
14. Shi MD, Shiao CK, Lee YC, Shih YW. 2015. Apigenin, a dietary flavonoid, inhibits proliferation of human bladder cancer T-24 cells via blocking cell cycle progression and inducing apoptosis. *Cancer Cell Int.* 15: 33.
15. Davalli P, Mitic T, Caporali A, Lauriola A, D'Arca D. 2016. ROS, cell senescence, and novel molecular mechanisms in aging and age-related diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016: 3565127.
16. Castelli V, Benedetti E, Antonosante A, Catanesi M, Pitari G, Ippoliti R, et al. 2019. Neuronal cells rearrangement during aging and neurodegenerative disease: metabolism, oxidative stress and organelles dynamic. *Front. Mol. Neurosci.* 28: 132.
17. Wang X, Michaelis EK. 2010. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front. Aging. Neurosci.* 2: 12.
18. Yarim GF, Yarim M, Sozmen M, Genc B, Ertekina A and Gokceoglu A. Apigenin alleviates neuroinflammation in a mouse model of Parkinson's disease. *International Journal Of Neuroscience* 2022, AHEAD-OF-PRINT, 1-10.
19. Anusha C, Sumathi T, Joseph LD. Protective role of apigenin on rotenone induced rat model of Parkinson's disease: Suppression of neuroinflammation and oxidative stress mediated apoptosis. *Chem Biol Interact.* 2017;269:67-79.



Bölüm 5

SAĞLIKLI ÇEVRE İÇİN AMELİYATHANELERDE ÇEVRE DOSTU MALZEME SATIN ALIMI VE UYGULAMALAR

Şule OLGUN¹, Cansu Hazal YANARDAĞ²

1 sule.olgun@kavram.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0001-8037-9134>

Kavram Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü / Ameliyathane Hizmetleri Programı, İzmir

2 cansu.yanardag@kavram.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0003-0710-0066>

Kavram Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü / Ameliyathane Hizmetleri Programı, İzmir

Özet

Çevre dostu uygulamalar dünyanın her yerinde olduğu gibi ülkemizde de eğer hayata geçirilebilirse hem hasta için hem de çalışan için çok etkili olup, maliyeti de düşüren bir uygulamadır. Hastanelerde çevre dostu satın alma konusunda ilk olarak bu alana ve bu konuya özgü bir ekibin kurulması gerekmektedir. Kurulan ekip üyeleri çevre dostu satın alma yaklaşımını planlamalı, çevresel hedeflerini tanımlamalı, satın almayla karşılanabilecek hedefleri ve öncelikleri belirlemelidir. Çevre dostu ürünleri satın almak için satın alma birimi ile de iletişim halinde olunması gerekmektedir. Alternatifler belirlendikten sonra bir pilot çalışma yapılmalı ve bu çalışma örneğinde başarılı olunursa belirlenen yaklaşımı uygulamaya geçirmek ve sonucunu izlemek gerekmektedir. Literatür bilgileri derlenerek yazılan bu araştırmada sağlıklı çevre için ameliyathanelerde çevre dostu malzeme satın alımı ve uygulamalar konusu ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Sağlıklı Çevre, Ameliyathane, Malzeme Satın Alma*

Purchasing Eco-Friendly Materials and Applications in Operating Rooms For A Healthy Environment

Abstract

Environmentally friendly practices, if implemented in our country as well as all over the world, are very effective for both the patient and the employee, and it is a cost-effective practice. In terms of environmentally friendly purchasing in hospitals, a team specific to this field and this subject should be established first. Established team members should plan an environmentally friendly purchasing approach, define their environmental goals and set goals and priorities that can be met by purchasing. In order to purchase environmentally friendly products, it is necessary to be in contact with the purchasing unit. After the alternatives are determined, a pilot study should be conducted and if this study example is successful, it is necessary to implement the determined approach and monitor the result. In this study, which was written by compiling the literature information, the purchase of environmentally friendly materials and applications in the operating theaters for a healthy environment were discussed.

Keywords: *Healthy Environment, Operating Room, Material Purchasing*

Giriş

Hastaneler; enerji ve su tüketiminin yoğun olduğu, tehlikeli kimyasal atıkların fazla olduğu, satın alınan malzemelerin çeşitli ve çok sayıda olduğu, yedi gün yirmi dört saat hizmet veren sağlık kuruluşlarıdır. Son yıllarda hastanelerde özellikle ameliyathanelerde kaynak kullanımına alternatifler üretmek, çevreye duyarlı ve çevre dostu bina tasarımları ve malzemeler kullanmak amaçlanmaktadır. Ülkemizde çevre dostu hastanelerin öncüsü; akıllı hastane olarak inşa edilen “İstanbul Florence Nightingale Hastanesi” ve doğaya hiçbir şekilde zarar vermeyecek şekilde dizayn edilen, yanma durumunda bile doğaya zararlı madde yaymayan yeşil maddeler kullanılarak oluşturulan “Medistate Kavacık Hastanesi” dir.

Çevre dostu uygulamalar dünyanın her yerinde olduğu gibi ülkemizde de eğer hayata geçirilebilirse hem hasta için hem de çalışan için çok etkili olup, maliyeti de düşüren bir uygulamadır. Ülkemizde de 27214 sayılı ve 29.04.2009 tarihli resmi gazetede yayınlanan “Çevre Kanununca Alınması Gereken İzin ve Lisanslar Hakkında Yönetmeliğe” göre 20 ve üzerinde yatak kapasitesine sahip hastanelerin kurumda en az bir tane çevre görevlisi çalıştırması ve çevre yönetimi birimi kurması ya da yetkili çevre danışmanlığı firmalarından destek alması gerekmektedir. Elinizdeki makalede literatür bilgilerinden yararlanılarak hazırladığımız çevre dostu uygulamalardan biri olan ameliyathanelerdeki çevre dostu satın alma konusuna değinilmiştir.

Genel Bilgiler

Hastanelerde çevre dostu satın alma konusunda ilk olarak bu alana ve bu konuya özgü bir ekibin kurulması gerekmektedir. Kurulan ekip üyeleri çevre dostu satın alma yaklaşımını planlamalı, çevresel hedeflerini tanımlamalı, satın almayla karşılanabilecek hedefleri ve öncelikleri belirlemelidir. Ekip üyeleri çevre dostu ürünleri satın almak için web sitelerini veya satıcıları incelerken hedefine uygun yaklaşımlar sergilemeli, amacına yönelik araştırmalar yapmalıdır. Öncelikli alternatiflerin belirlenmesi bunun için de tercih edilen ürünlerin, tercih edilen satıcıların bir listesinin oluşturulması gerekmektedir.

Çevre dostu ürünleri satın almak için satın alma birimi ile de iletişim halinde olunması gerekmektedir. Alternatifler belirlendikten sonra bir pilot çalışma yapılmalı ve bu çalışma örneğinde başarılı olunursa belirlenen yaklaşımı uygulamaya geçirmek ve sonucunu izlemek gerekmektedir. Son olarak elde edilen sonuç belgelendirilmeli ve ekip üyelerince tartışmaya sunulmalıdır. Tartışmada olumlu ve olumsuz yanların ele alınması sonucunda; uygulamaya konulan yaklaşım bir sonraki çevre dostu malzeme satın alma için genişletilerek düzenlenmelidir. Ameliyathanelerde çevre dostu satın alımların gerçekleştirilmesi için;

- Hastanelerin geri dönüşümlü kağıt kullanması sonucu enerji tüketiminde düşüş sağlamak, zararlı gazların açığa çıkmasını ve su kullanımı azaltılmak amacıyla; klor ile beyazlatılmış kağıt yerine beyazlatılmamış geri dönüşümlü kağıtların kullanılması gerekmektedir.

- Sterilizasyon ünitesinde malzeme paketlerken göz hasarı, astım, alerjik reaksiyon gibi yan etkilerin ve ayrıca yanık riskinin önlenmesi amacıyla lateks, polivinyl chloride ve diethylhexylphthalate içermeyen ürünlerin kullanılması gerekmektedir.

- Tek kullanımlık kesici alet kutularının yerine tekrar kullanılabilen kutuların kullanılması gerekmektedir.

- Cıvalı ürünlerin atıkları havaya, toprağa ve suya karışarak su ve besin zincirine karışarak insan sağlığına zarar vermektedir. Bunun önlenmesi için sağlık bakım sisteminde kullanılan nazogastrik tüp, buji, termometre, florasan lamba gibi malzemelerin satın alınmasında cıva kaynaklarının ve cıvalı ürünlerin satın alınmaması gerekmektedir.

- Ameliyathanede kullanılan malzemelerin, tıbbi cihazların; sterilizasyon ünitesinde kullanılan paketleme malzemelerinin yapısında polivinylchloride (PVC) kullanılabilmektedir. Ancak bu malzemelerin üretiminde ve imhasında çevreye zarar veren kimyasallar açığa çıkmaktadır. Cıvalı ürünlerin yerine, geri dönüşümü kolay olan ve yok etmek için özel bir yöntemin gerekmediği ürünlerin kullanılması gerekmektedir.

- Ameliyathanelerde ve sterilizasyon ünitelerinde dezenfeksiyon ve sterilizasyon işlemleri için gluteraldehit kullanılabilmektedir. Ancak gluteraldehit solunum yolları ile vücuda alındığında solunum yollarında tahribata, cilt ile temas ettiğinde kızarıklık, ödem, kaşıntı gibi alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bu sebeple aletlerin sterilizasyonunda ve yüzeylerin dezenfeksiyonunda gluteraldehit yerine ortofitalaldehit kullanımı tavsiye edilmektedir.

- Özellikle ameliyathanede çalışan sağlık personellerinin sıkça kullandığı, neredeyse gününün çoğu vaktini eldiven kullanarak geçirdiği düşünülürse, eldivenlerin ham maddesi olan lateksin ellerde ne derece tahribata yol açtığını tahmin etmek zor değildir. Sağlık çalışanlarının uzun süre lateks ile teması etmesi sonucunda deri irritasyonları, ellerde kaşıntı, kızarıklık gibi alerjik reaksiyonlar görülebilmektedir. Artık son yıllarda lateksin farklı bir versiyonu üretilmiş ve buna da “vytex doğal kauçuk lateks” adı verilmiştir. Bu ürün hem çevre dostu hem de lateks içermeyen, kauçuk ağacının öz suyundan üretilen organik bir üründür. Son yıllarda artık bu eldivenin kullanımına sıkça yer verilmektedir.

- Ameliyathanelerde her ameliyat sonrasında salonunun temizlenmesi ve bunun sonucunda da temizlik solüsyonlarının değiştirilmesi hem fazla miktarda kimyasal madde kullanımına hem de fazla insan gücünün kullanımına sebep olmaktadır. Sağlık bakım endüstrisi hem çalışan sağlığı



için hem de hasta ve çevre sağlığı için sert zeminlerin temizliğinde mikrofiber paspasları kullanımını getirmiştir. Ayrıca her ameliyat sonrasında değil de günün sonunda ameliyatların bitmesi sonucunda ameliyat salonlarının ıslak paspasla silinmesi, onun dışında mikrofiber paspas ile silinmesi gerektiği vurgulanmıştır. Eğer fazla miktarda kan ve vücut sıvıları ile kontamine olmuş ise alan, bu zeminlerde mikrofiber paspasların kullanımı önerilmemektedir.

- Ameliyathanelerde ve ameliyat sonrası derlenme ünitelerinde çok fazla elektrik enerjisi kullanılmaktadır. Bunun sebebi ise; çok fazla teknolojik tıbbi cihazın kullanılması, monitör, infüzyon pompası, bilgisayar, koter cihazı gibi elektrikli aletlerin fazla kullanılmasıdır.

- Ruparel (2003) enerji kullanımının yönetilmesi ile cerrahi uygulamalardaki enerji tasarrufunun %25-%45 arasında olduğunu belirlemiştir. Enerji kullanımının yönetilmesinde; enerji etkin aydınlatma sistemlerinin kullanımı, enerji etkin atık ayırma sistemlerinin kullanımı, enerji etkin sterilizasyon yöntemlerinin kullanımı gibi birçok yöntem kullanılmaktadır.

- Kullanılmayan ameliyat salonlarının ışıklarının söndürülmesi, kullanılmayan aletlerin kapatılması elektrik enerjisinin korunmasına destek olacaktır.

- Sterilizasyon ünitelerinde sterilizatör buharının geri dönüşümünün sağlanması için kombi kullanımı, su sızıntılarının önlenmesi için belirli zaman aralıklarında kontrollerin ve gerekiyorsa tamiratın yapılması, temizlikte mikrofiber paspas kullanımı suyun korunmasına destek olacaktır.

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak tüketimin ve sirkülasyonun fazla olduğu ameliyathanelerde strüktür sistemlerinin ve kullanılacak malzemelerin henüz daha ameliyathane tasarım aşamasındayken belirlenmesi önerilmektedir. Enerji analizlerinin yapılmasının, malzeme alımında çevre dostu ürünlere yer verilmesinin ve maliyet analizlerinin yapılmasının hem hastane bütçesine hem de çevre sağlığına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Hastanelerde özellikle ameliyathanelerde çevre sağlığının sürdürülebilmesi için, çevre maliyetlerinin belirlenmesi, çevresel uygulamaların etkin olarak kullanılması, kaynak kullanımında alternatiflerin üretilmesi, enerji, su ve malzemenin daha etkin ve verimli kullanılabilmesi önerilmektedir. Bunun için de detaylı olarak bir sınıflandırma ve tekdüzen bir hesap planı oluşturmakta fayda vardır.

Kaynaklar

- AORN Perioperative Standards and Recommended Practices. Edition. 533-540.
- Aydın A, Ayçam İ. (2015). Ameliyathane Ünitelerinde Yeşil Bina Kriterlerinin İncelenmesi. 2nd International Sustainable Buildings Symposium, Ankara-Turkey.
- Doyle, W. (2009). Eco-friendly alternative to traditional latex. *Medical Design Technology*. 10-11
- Ekgiril V, Savaş B. A. (2019). Yeşil Hastanelerde Çevre Maliyetleri ve Maliyet Hesaplarının Sınıflandırılması, *Muhasebe ve Finansman Dergisi*. 83: 45-60.
- Environmentally Preferable Purchasing (2022). How-To Guide part of Going Green: A Resource Kit for Pollution Prevention in Health Care. 1-4. Erişim: 21.02.2022. http://www.noharm.org/lib/downloads/purchasing/EP_P_How-To_Guide.pdf.
- Karayurt Ö, Çömez S, Ceylan H. (2014). Cerrahi Kliniklerde Çevre Dostu Uygulamalar. *DEUHYO ED*. 7: 4, 337-344.
- Kwakye G, Brat G A, Makary M A. (2011). Green surgical practices for health care. *Archives of Surgery*. 146(2),131-136.
- Kwakye G. (2010). "Green practices for surgical units" section of gastrointestinal surgery. PhD thesis. Department of Surgery and the Johns Hopkins Center for Green Healthcare, Johns Hopkins University, School of Medicine.
- Melamed A. (2003). Environmental accountability in perioperative settings. *AORN Journal*, 77, 1157- 1168.
- Ruparel, M. (2003). Energy Efficiency Program for Hospitals. *Healthcare Management Express*, 2-3.
- T.C Başbakanlık Mevzuatı Geliştirme ve Yayın Genel Müdürlüğü. (2009). Çevre Kanununca Alınması Gereken İzin ve Lisanslar Hakkında Yönetmelik, *Resmî Gazete*, 27214.
- Terekli G, Özkan O, Bayın G. (2013). Çevre Dostu Hastaneler: Hastaneden Yeşil Hastaneye. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2:12.
- The State University of New Jersey. (2010). The supply chain/green purchasing overview. 2010. Erişim: 05.11.2013
- US Environmental Protection Agency. (2002a). Eliminating Mercury in Hospitals. *Environmental Best Practices for Health Care Facilities*. 1-12
- US Environmental Protection Agency. (2002b). Using Microfiber Mops in Hospitals. *Environmental Best Practices for Health Care Facilities*. 1-4.



Bölüm 6

COVID-19 VE NÖROPSIKİYATRİK HASTALIKLAR

Zehra GÜNAY YAĞCI¹

¹ Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

SARS-COV-2 virüsünün enfekte etmesiyle oluşan COVID-19 hastalığının tipik görünümü yüksek ateş ve solunumsal sıkıntılar olsa da, yapılan çalışmalarda çoklu organ etkileri olduğu bildirilmiştir. Enfekte hastaların üçte birinde nörolojik semptomlar görüldüğü ve bu kişilerin %34'ünde beyaz madde hiperinsentisitesi, hipodansitesi, mikrohemorajiler gibi çeşitli beyinde anormallikler gösterilmiştir. Yine enfekte hastaların %35'inde depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik belirtiler görülmektedir (1). SARS-Cov-2 ve MERS Cov-2 enfeksiyonuna bağlı psikiyatrik sekellerin değerlendirildiği bir gözden geçirme çalışmasında hastalık dönemi ve sonrası dönemde depresyon, anksiyete bozukluklarının ve kognitif yetmezlik bulgularının insidansının arttığı bildirilmiştir (2).

COVID-19 enfeksiyonunun uzun süreli etkilerine ilişkin birçok yayın bulunmaktadır ve bu etkiler genellikle baş ağrısı, nefes darlığı, öksürük, yorgunluk gibi belirtilerdir. Bunun yanında çoğu çalışmada psikiyatrik belirtilerinde devam ettiği bildirilmektedir ve bu uzun vadede devam eden etkileri uzun dönem COVID (Long-COVID) olarak tanımlanmaktadır (3). Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) Post-Covid-19 Sendromu (PCS) 'u, COVID-19 enfeksiyonu sırasında ve sonrasında gelişen, 12 hafta ve üzerinde devam eden ve alternatif tanımlarla açıklanamayan semptomlar olarak tanımlamıştır (4). Bu uzun dönemli etkilerin bireysel ve sosyoekonomik anlamda istenmeyen sonuçları bulunmaktadır.

Viral enfeksiyonların kognitif, affektif, algı ve davranışsal alanları etkileyerek nöropsikiyatrik semptomlara neden olduğu bilinmektedir. SARS-Cov-2 virüsüne bağlı nöropsikiyatrik etkilerin indirek yolla, bu virüsün neden olduğu sitokin sendromuyla ilişkili olduğu ve patogenezdaki ana faktörlerden biri olduğu ileri sürülmüştür. Nitekim son dönemde yayınlanan birçok çalışmada enfekte kişilerde nöroinflamasyon bulgularının olduğu gösterilmiştir (5). Periferik sistemdekine benzer sitokin sendromu ve nöroinflamasyon belirtilerinin santral sinir sisteminde de arttığı düşünülürse bu şekilde psikiyatrik hastalıklara neden olması beklenmektedir. COVID-19 tanısı almış akut dönemde hastalar içerisinde depresyon/anksiyete semptomları yaşayan kişilerde bu semptomları olmayanlara göre kandaki IL-1B seviyeleri yüksek saptanmıştır (6).

COVID-19'a bağlı psikiyatrik semptomların tek bir nedenden ziyade, virüsün direk santral sinir sistemi enfeksiyonu, koagülasyona bağlı serebrovasküler hastalık gelişimi, hipoksi gibi fizyolojik değişiklikler, immünolojik cevap, medikal tedavinin etkisi, sosyal izolasyon, ölüm olasılığı olan bir hastalığın psikolojik etkileri ve enfekte kişilerin etiketlenmesi gibi birçok faktöre bağlıdır (2). Geçmişte MERS ve SARS virüslerine bağlı enfeksiyonlara benzer şekilde en sık görülen psikiyatrik belirtiler depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, travma sonrası stres belirtileri, yorgunluk ve kognitif yetmezliktir. Enfeksiyonun akut dönemi geçtikten sonraki 1 yıllık takip sürecinde %29 depresif belirtilerin, %34 anksiyete, %34 travma sonrası stres

belirtilerinin devam ettiği bildirilmiştir (2). 60.000'den fazla COVID-19 vakasını içeren büyük bir elektronik sağlık kaydı tabanlı kohort çalışmasında, önceki yıl belgelenmiş psikiyatrik bozukluğu olan kişileri, eşleştirilmiş psikiyatrik belirtileri olmayan ancak fiziksel hastalığa olan kişilerle kıyaslandığında %65 oranında COVID-19 riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte COVID-19 tanısından sonraki 3 aylık periyotta %18'i psikiyatrik tanı aldığı ve yaklaşık %6'sının yeni tanı olduğu bildirilmiştir (7).

DEPRESYON/ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

COVID-19'a bağlı hastalık sırasında ve takip eden süreçte depresyon ve anksiyete bozukluklarına yatkınlık artmaktadır. Enfeksiyonu takip eden yaklaşık 1 aylık süreçte, %31-38 hastada depresif belirtiler, %22-42 oranında anksiyete belirtileri olduğu bildirilmiştir (8). Anksiyete ve depresif belirtiler yaygın olmasına rağmen tanı kriterlerini karşılayacak düzeyde değildir. Anksiyete Bozukluğu tanısı alan %12.8, depresif bozukluk tanısı alan %9.9 olarak saptanmıştır (7). Anksiyete ve veya depresif belirtilerin gelişme risk faktörleri kadın cinsiyet, aile üyelerinden birinin enfekte olması, enfeksiyon sonrası fiziksel belirtilerin devam etmesi, şiddetli enfeksiyon, immünolojik belirteçlerin yüksek olması ve daha önceki psikiyatrik hastalığın olmasıdır (9). Bir gözden geçirme çalışmasında 46 çalışma incelenmiş ve %30 dan daha fazla COVID enfekte kişide depresyon ve anksiyete belirtilerinin olduğu bildirilmiştir. Ancak depresyon ve anksiyetenin COVID 19 ile enfekte olduğu bilinmeyen kişilerde de benzer oranlarda görüldüğü gözönüne alındığında pandeminin indirek etkilerinde de kaynaklanabileceği akla gelmektedir. Enfekte kişilerde enflamatuar belirtiler ve psikiyatrik semptomatolojinin incelendiği çalışmalarda, başlangıçtaki (baseline) SII ile anksiyete/depresyon belirtilerinin korele olduğu ve SII'nin bu belirtileri izlemde predikte ettiği gösterilmiştir. 2 çalışmada da IL-6 seviyelerinde artış olmadığı ve depresyon ve anksiyete belirtilerinin de artmadığı gösterilmiştir (1).

POST-TRAVMATİK STRES BOZUKLUĞU

Sık görülen psikiyatrik belirtilerden biri de Post-Travmatik Stres Bozukluğu (PTSB) dir. PTSB COVID ile enfekte kişilerin yaklaşık %20-40 oranında görülmektedir. Ancak PTS belirtilerinin sıklığı açısından farklı yayınlar mevcuttur. Örneğin 2 çalışmada şiddetli semptomları olan hastanedeki kişilerde PTSB oranı %96,2 olarak değerlendirilmiştir (10). İngiltere'de yapılan bir izlem çalışmasında hastaneden taburculuk sonrası 4-8 hafta sonrasında PTS belirtilerinin %30 olarak bildirilmiştir (11). Pandemi döneminde stres altında yaşamının, belirsizliğin, değişen günlük yaşamın olduğu kadar, yaşamı tehdit eden bir hastalığı geçiriyor olmanında PTS bulguları gelişimine neden olduğu bildirilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde takibi gereken hastaların diğer hastalara göre PTSB yaşaması daha sık olduğu ve kadın cinsiyetin gelişimde yatkınlık faktörü oluşturduğu bildirilmiştir. Yine akut dönemde depresyon ve anksiyete bulguları yaşayan kişilerde

takip eden dönemde PTS belirtilerinin daha sık gözleendiği bilinmektedir. Bunun yanında nöroinflamasyon ile PTSB gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar az olmakla birlikte bir çalışmada SII düzeyinin yüksek olduğu ancak PTSB semptomları ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (1).

KOGNİSYON

COVID-19'a bağlı hastane yatışı olan 279 hastanın taburculuktan yaklaşık 3 ay sonrasında %34 hafıza kaybı ve %28'inde ise konsantrasyon güçlüğü olduğu bildirilmiştir (12). Bir meta-analiz çalışmasında COVID-19 tanısı alan kişilerin üçte birinde yorgunluk, beşte birinde ise kognitif yetmezlik bulgularının 12 hafta sonrasında da devam ettiği bildirilmiştir (4). Deliryum ileri yaştaki solunumsal hastalıkları olan kişilerde sık görülen bir tablodur, nitekim şiddetli COVID 19 tanılı hastalarda her yaşta deliryum tanısının arttığı ve yaklaşık insidansının %84 olduğu bildirilmiştir (1). COVID 19 enfeksiyonunda akut dönemde deliryum durumuna bağlı kognitif yetmezliklerin olduğu bilinmektedir, ancak hastaların takiplerinde de kognitif yetmezlik, demans, dikkat sorunları olduğu bildirilmiştir. Deliryumun ileri dönemdeki kognitif yetmezliği yordamadığı yönünde çalışmalar vardır. Lu et al (2020) yaptıkları çalışmada, kognitif yetmezliğin akut döneme göre 3 aylık takip sonrasında arttığı bildirilmiştir (13). Bu çalışmada daha önce COVID 19 enfeksiyonunun şiddeti ile korele bulunan LDH (laktat dehidrogenaz) ile bellek kaybı arasında ilişki gösterilmiştir ve aynı zamanda oksijen saturasyonundaki düşüklük ile bir ilişki saptanmamıştır. Yine CRP yüksekliği ile bellek kaybı arasında da pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (14).

YORGUNLUK

COVID-19'un yol açtığı yorgunluk, çevresel, psikolojik ya da merkezi nedenlere bağlı olarak mental ya da fiziksel işlevselliğin azalması olarak tanımlanmaktadır (1). Hem hastaneye yatış gerektirecek düzeydeki şiddetli hem de orta-düzeydeki semptomları olan kişilerde yorgunluk sık görülmektedir. Birçok çalışmada akut dönem geçtikten sonra yorgunluk semptomlarının takip eden süreçte azaldığı bildirilmiştir. Post-COVID yorgunluk semptomları ile miyaljik ensefalomeylit/kronik yorgunluk sendromu belirtilerinin benzediği bildirilmiştir, nitekim bir gözden geçirme çalışmasında COVID sonrası yorgunluk ile KYS belirtilerinin örtüştüğünü bildirilmiştir (15). KYS etyolojisinin birden fazla faktöre bağlı olduğu bilinmektedir, yine EBV ile olduğu ve EBV-induced gen-2 ile nörolojik ve immün yanıtlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

UYKU BOZUKLUKLARI

Uyku bozukluklarının şiddeti akut dönemdeki hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı ve düzelleme süresince gerilediği bilinmektedir. Yaklaşık %20 hastada insomnia belirtilerinin olduğu bildirilmiştir ancak pandeminin dolaylı etkilerinden de uyku bozukluklarının görülebileceği bildirilmiştir (1).

KAYNAKLAR

1. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19—A systematic review. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021;97:328-48.
2. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-27.
3. Yelin D, Margalit I, Yahav D, Runold M, Bruchfeld J. Long COVID-19—it's not over until? *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(4):506-8.
4. Ceban F, Ling S, Lui LM, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*. 2022;101:93-135.
5. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
6. Hu Y, Chen Y, Zheng Y, You C, Tan J, Hu L, et al. Factors related to mental health of inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;89:587-93.
7. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130-40.
8. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;89:594-600.
9. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric complications of COVID-19. *Current Psychiatry Reports*. 2021;23(5):1-9.
10. Wang Y, Zhu L-Y, Ma Y-F, Bo H-X, Deng H-B, Cao J, et al. Association of insomnia disorder with sociodemographic factors and poor mental health in COVID-19 inpatients in China. *Sleep Medicine*. 2020;75:282-6.
11. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID 19 infection: a cross sectional evaluation. *Journal of medical virology*. 2021;93(2):1013-22.
12. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(6):e4-e6.
13. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu P-Y, Huang C-C, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients—an MRI-based 3-month follow-up

study. *EclinicalMedicine*. 2020;25:100484.

14. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *Journal of psychiatric research*. 2020;129:98-102.
15. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)—a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina*. 2021;57(5):418.



Bölüm 7

OLGU SUNUMU

**BİLECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REAMİNASYON KLİNİĞİ**

Şeyma AKPINAR

Arter kateterizasyonu birçok endikasyon ile Yoğun bakım ünitelerinde ve majör cerrahi uygulanan operasyon odalarında uygulanan invaziv bir kanülasyon girişimidir. Brakial arter, dorsalis pedis arteri ve femoral arter, arter kanülasyon girişimi için kullanılan arter bölgeleri olsa da radial arter tutarlı anatomik yapısı, kanülasyon kolaylığı ve düşük komplikasyon oranı ile radial arteri arteriyel kanülasyon için tercih edilen bölge haline getirmiştir (1). Radyal arter kanülasyonunun en sık görülen komplikasyonları arasında arterin geçici olarak tıkanması, tromboz, hematoma oluşumu, iskemik enfeksiyon ve ponksiyon yerinde kanama yer alır (2-4). Radyal arter kanülasyonunu takiben kanülün arter içi kopması nadir görülen bir komplikasyon olup, literatürde sadece birkaç vaka ile sunulmuştur (5, 6). Biz de bu olgumuzda çok ender yaşanan bir arter komplikasyonu olan intraarteriyel kanül kopmasının yaşandığı bir olgumuzu sunmayı amaçladık. Bu nadir durum ortaya çıktığı zaman en kısa sürede tanı ve tedavi edilmesi gereken ciddi bir komplikasyondur.

OLGU

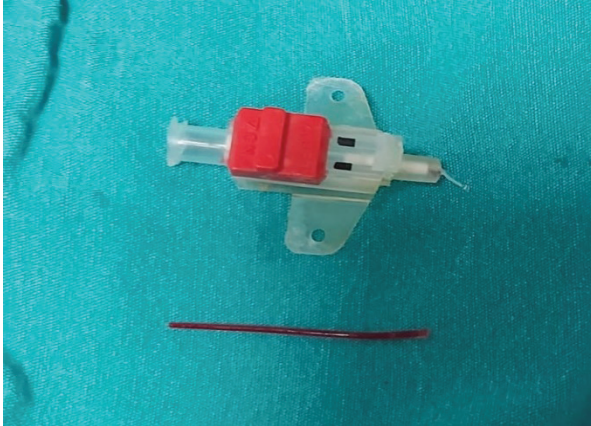
67 yaşında bilinen 6 ay önce geçirilmiş iskemik serebrovasküler hastalığı olan hasta bilinç bozukluğu sebebiyle Acil Servise başvurusu sonrası çekilen bilgisayarlı tomografi sonucunda intraserebral hematoma tespit edilmiş. Hasta entübasyon güçlüğü nedeniyle ameliyathane şartlarında trakeotomi açılıp, Beyin ve Sinir Cerrahisi tarafından Eksternal Ventriküller Drenaj (EVD) uygulanması akabinde trakeotomiden entübe ve sedatize şekilde yoğunbakımda takip ve tedavi amacıyla yatırıldı.

Hastanın hipertansif seyretmesi ve esmolol infuzyonu başlanması üzerine 20G akış anahtarlı arteriyel kanül (BD Medical, Oxford, UK) ile sol el radial arterden kanülasyonu uygulanarak intraarteriyel kan basıncı münitörizasyonu ve anlık tansiyon arteriyel basınç takibi yapıldı. Arter kanülasyonu uygulanması esnasında tek seferde kanülasyon gerçekleştirilip herhangi bir güçlük karşlaşılmamıştır. Hastanın yatışının 7. gününde Yoğun bakım hemşiresi, intraarteriyel kan basıncı münitörizasyon trasesinin göstermemesi nedeniyle arter bandajını kontrol etmek amacıyla çıkarması üzerine arterin akış anahtarının distal kısmından kopmuş olduğunu fark etti. Arter kanülünün distal kısmını sol el bilekte palpe edebildik. Hastanın sol elde dolaşım bozukluğu yoktu ve SpO₂ değerleri normal olarak ölçülebilmekte idi. Hastanın kanül parçasının yerinin tespiti amacıyla öncelikle hastaya anteroposterior ve lateral pozisyonlarda 2 yönlü el bileği grafisi istendi (Resim 1). Hasta direk grafinin değerlendirilmesi ve palpe edilen arter kanül parçasının çıkarılması amacıyla Ortopedi ve Travmatoloji uzmanı tarafından konsulte edildi. Direk grafide yabancı cisim görüntüsü izlenmedi. Fakat el ile palpe edilebilmesi nedeniyle sol radial arter radial stiloid hizasında üst ekstremite turnikese uygulanarak 2 cm 'lik kesi ile radial arter eksplere edildi. Kanülün artere giriş yerinden arter açılarak kopan kanül parçası çıkarılıp bütünlüğüne bakılarak başka parçanın olmadığına emin

olunduktan sonra arter duvarı onarıldı. Hastanın cilt kesisi suture edildi. Hastaya sol el dolaşım takibi yapıldı.



Resim 1: Hastanın sol el anteroposterior ve lateral pozisyonlarda el bileği grafisi



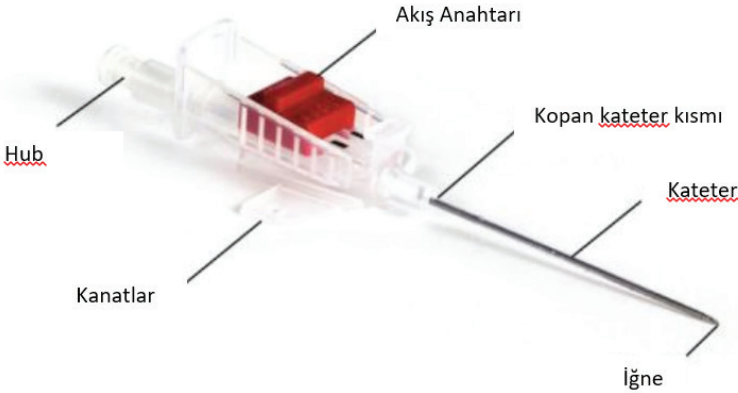
Resim 2: Kopan kanül parçası ve gövdesi

TARTIŞMA

Arter kateterizasyonunun uygulanan bölgeye göre değişiklik göster-

mekle beraber minör ve majör birçok komplikasyonu vardır. Arter komplikasyon oranlarını inceleyen bir klinik çalışmada 23 yıllık bir süre boyunca 19.000'den fazla radyal arter kanülasyonunu incelenerek en yaygın komplikasyonun insidansı %1.5 ila 35 (ortalama %19.7) arasında değişen oranda arterin geçici olarak tıkanması olduğu bulunmuştur. Daha da önemlisi, geçici tıkanmanın kendisinin ciddi bir sonucu olmadığı, kalıcı tıkanmanın ise çok nadir olduğu ve insidansın sadece %0,09 olduğu sonucuna varmışlardır. Bu muhtemelen radyal ve ulnar arterlerin ele kollateral dolaşımına bağlıdır. Psödoanevrizma oluşumu, lokal enfeksiyon, sepsis ve kanama gibi diğer komplikasyonların ortalama insidansı %1'den azdır (2). Arteriyel kateterin kırılması veya kopması o kadar nadir bir arter komplikasyonudur ki şu ana kadar birkaç vaka raporlarında tanımlanmıştır (3).

Kırılmış veya kopmuş arter kanülünün arter içinden çıkarılması için cerrahi eksplorasyon zamanında yapılmazsa, dijital iskemiye ve ardından enfeksiyona neden olabilen distal tromboz ve embolizasyon meydana gelebilir (8, 9). Bu nedenle bu nadir komplikasyonun zamanında tanınması, tespit edilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir.



Resim 3: Olgumuzda kanülün kopan kısmının şematik gösterimi

Kanülün kırılması veya kopmasına neden olabilecek durumlar gözden geçirilmelidir. Luo ve ark. (5), bir damaryolu bandajını kesmek için kullanılan makasın aynı zamanda bir arter kanülünü de kestiği bir vaka bildirmiştir. Arter kanülünün diğer hatlardan ayrı olarak bantlanması ve arter kanülünü çıkarırken keskin aletlerin kullanılmamasını önermişlerdir. Shah ve ark. (10), kateterin cilde sabitlenmesi esnasında arter kanülünün cerrahi bir iğne tarafından büyük olasılıkla hasar gördüğü bir vakayı bildirmiştir. Bunun olmasını önlemek için tüm dikiş iğnelerinin kanülden uzak tutulmasını önerirler. Ticari olarak da kötü hammaddeden üretilen ürünlerinde bu tür komplikasyonlara neden olabileceği akıldan tutulmalıdır.

Cerrahi olarak eksplorasyon yapmadan önce kırılmış parçanın arter içindeki yerinin tespiti çok önemlidir. Direk grafi, ultrasonografi ve Bilgisayarlı Tomografi(BT) tanısıl işlemler için kullanılan görüntüleme teknikleri olarak kullanılmışlardır. Mayne ve Kharwar (11) bilek radyografilerini kullanarak radyal arterde kırık bir kateterin varlığını göstermeyi başarmışlardır. Ayrıca birkaç vaka raporunda arter içerisindeki yabancı cismi başarılı bir şekilde bulmak için radyografi ve/veya floroskopi kullanmıştır (11-13. Bizim olgumuzda ise arter kanülünün kopan parçası el ile palpe edebildikten sonra yerinin tespiti amacıyla ilk önce direk iki yönlü el bilek grafisi ile değerlendirme yaptık. Bu yöntem ile palpe edebildiğimiz arter kanül parçasını görmede başarılı olamadık.

Ultrasonografi uygulaması gerçek zamanlı olması, ucuz olması ve hastayı radyasyona maruz bırakmaması nedeniyle avantajlı olmaktadır. Ball ve ark. (14), real time ultrason görüntülemenin, hızlı lokalizasyona izin vererek yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Moody ve ark. (6) kırılan bir arteriyel kanül parçasının lokalizasyonunu ve eksplorasyonunu yönlendirmek için ultrason kullanmışlar ve başarılı olmuşlardır.

BT, özellikle üç boyutlu yeniden yapılandırılmış BT, intravasküler yabancı cisimleri tanımlamak için kullanılan cihazlardan biridir. Luo ve ark. (15), tarafından yazılan olgu sunumunda intravasküler alanda kalan parça için görüntüleme yöntemi olarak BT kullanılmış ve görüntülemenin net ve kesin sonuç verdiğini söylemişlerdir. Umar Imran ve ark (16) vakasında ise periferik arterlerden yabancı cisimlerin çıkarılmasında girişimsel radyolojinin rolünün önemini vurgulamaktadır ve bu tür olaylarda damar hasarını sınırlamak için ilk seçenek olarak düşünülmesi gerektiğini savunmaktadır.

Shah ve ark. (10) ve Ho ve ark (1) görüntüleme kanıtı olmadan cerrahi eksplorasyon yapmışlar ve kırılmış arter kanül parçalarını başarılı bir cerrahi operasyon ile çıkarabilmişlerdir. Bizde olgumuzda intravasküler alanda kalan kanül parçasını elle palpe edebildiğimiz için Yoğun bakım ünitesinde Ortopedi ve Travmatoloji uzmanı tarafından steril şartlar sağlanarak sol radial arter cerrahi eksplorasyonu ile başarılı bir şekilde kalan kanül parçası çıkarılmıştır. Ek bir görüntüleme yöntemi kullanmadık.

Arter kanül parçasının görüntülenmesindeki önem arter kanülünün damar içindeki migrasyonunun belirlenmesi açısından önemlidir. Arteriyel kan akışının yönü göz önüne alındığında distal migrasyon beklenirken, iki vaka çalışması, arteriyel kanül fragmanının, muhtemelen arteriyel spazm nedeniyle proksimal migrasyonun da olabileceğini göstermiştir (10). Bu durum kanül parçasının palpe edilemediği veya direk görüntüleme yöntemlerinde kopan kanül parçasının arter kanülasyonunun yapıldığı bölgede vizualize edilemediği durumlarda düşünülmesi gerekmektedir.

Kopan arter kanül parçasının tamamının çıkarıldığından emin olmak

çok önemlidir. Arter kateteri dikkatle görsel olarak incelenmeli ve bütünlüğün sağlandığından emin olunmalıdır. Kateterin tamamının çıkarılmasıyla ilgili herhangi bir şüphe varsa, kalan parçanın bulunabilmesi açısından ultrasonografi, radyografi ve BT cihazları ile kontrol edilmesi gerekmekte ve kalan parça çıkarılmıştır.

Kanül kopması, arter kanülasyonunun nadir bir komplikasyonu olmasına rağmen, bu ciddi komplikasyon olasılığı akılda tutulmalı, tanı ve tedavisi en kısa sürede yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Brzezinski M, Luisetti T, London MJ. Radial Artery Cannulation: A Comprehensive Review of Recent Anatomic and Physiologic Investigations. 2009;109(6):1763-81.
2. Durie M, Beckmann U, Gillies DM. Incidents relating to arterial cannulation as identified in 7,525 reports submitted to the Australian incident monitoring study (AIMS-ICU). *Anaesthesia and intensive care*. 2002;30(1):60-5.
3. Scheer BV, Perel A, Pfeiffer U. Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *JJCC*.2002;6(3):199.
4. Nuttall G, Burckhardt J, Hadley A, Kane S, Kor D, Marienau MS, et al. Surgical and Patient Risk Factors for Severe Arterial Line Complications in Adults. *Anesthesiology*. 2016;124(3):590-7.
5. Luo CF, Mao CC, Su BC, Yu HP. An iatrogenic complication of radial artery cannulation. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists*. 2010;48(3):145-7.
6. Moody C, Bhimarasetty C, Deshmukh S. Ultrasound guided location and removal of retained arterial cannula fragment. *Anaesthesia*. 2009;64(3):338-9.
7. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ. Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Critical care (London, England)*. 2002;6(3):199-204.
8. Egwu VN, Sadr B. Radial arterial foreign body as a cause of wrist pain. *Anesthesia and analgesia*. 1987;66(10):1058-9.
9. Bentz ML, Jones NF. Foreign body arterial embolus to the hand. *JTJohs*.1992;17(3):484-6.
10. Shah US, Downing R, Davis I. An iatrogenic arterial foreign body. *British journal of anaesthesia*. 1996;77(3):430-1.
11. Mayne D, Kharwar F. Another complication of radial artery cannulation. *Anaesthesia*. 1997;52(1):89-90.
12. Ferguson E, Baumgartner P, Hamilton M. Accidental transection of radial [correction of radical] artery cannula. *Anaesthesia and intensive care*. 2005;33(1):142-3.
13. Brown MM. Another complication of arterial cannulation. *Anaesthesia*. 1991;46(2):326.
14. Ball D, Stott S, Rouse R. Locating an arterial foreign body by ultrasonography. *JBjoa*. 1996;77(6):811-.
15. Luo C-F, Mao C-C, Su B-C, Yu H-P. An iatrogenic complication of radial artery cannulation. *JAAT*. 2010;48(3):145-7.

16. Hamid UI, Collins A, McConkey C, Sidhu P. Accidental transection of a radial artery cannula. JCR. 2012;2012:bcr2012006753.
17. Ho KS, Chia KH, Teh LY. surgery m. An unusual complication of radial artery cannulation and its management: a case report. JJoo. 2003;61(8):955-7.



Bölüm 8

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE OBEZİTE İLİŞKİSİ

Şenay ÖZTÜRK¹

¹ İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu Diyaliz Programı

ORCID ID: 0000-0002-7208-5395

Özet

Bağırsak mikrobiyotası dengesizliği olarak isimlendirilen disbiyoz, obezite gibi metabolik hastalıkların gelişiminde önemli bir faktör olarak kabul edilmiştir. Dispiyoz, enerji homeostazının ve konak bağışıklığının korunmasında rol oynayan bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Disbiyoz, insülin direncinin gelişimine katkıda bulunabilecek inflamatuvar yolları aktive eden lipopolisakkaritler (LPS) gibi bakterilerin yapısal bileşenlerinin geçişine izin vererek bağırsak bariyerinin işleyişini değiştirebilir. Ayrıca, bağırsak disbiyozu, tokluk ile ilgili gastrointestinal peptitlerin üretimini değiştirerek gıda alımının artmasına neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Mikrobiyota, Bağırsak.

Abstrac

Dysbiosis, called intestinal microbiota imbalance, has been recognized as an important factor in the development of metabolic diseases such as obesity and is considered an endocrine organ that plays a role in maintaining energy homeostasis and host immunity. Dysbiosis can alter the functioning of the intestinal barrier by allowing the passage of structural components of bacteria such as lipopolysaccharides (LPS), which activate inflammatory pathways that may contribute to the development of insulin resistance. Furthermore, intestinal dysbiosis can alter the production of gastrointestinal peptides related to satiety, resulting in an increased food intake.

Keywords: Obesity, Microbiota, Gut.

GİRİŞ

Obezite günümüzde en yaygın insan sağlığı sorunlarından birisidir. Son 30 yıla bakıldığında obezite sürekli bir artış göstermiştir. Obezite, aşırı yağ dokusu ile karakterizedir ve enerji alımı ile enerji harcaması arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkmaktadır. Ayrıca obeziteye yaşam tarzı ve genetik değişiklikler de etkili olmaktadır. (1,12)

Obezite vücut ağırlığının ve yağ kütlesinin belirlenmesine açık bir şekilde katkıda bulunan genetik faktörlerin yanı sıra, çevresel faktörlerinde obezite prevalansındaki şiddetli artışa neden olduğu karmaşık bir süreçtir. Bu gibi süreçler, obezitenin gelişmesine ve sürdürülmesine de önemli katkıda bulunmaktadır.

Son yıllarda, obezite gelişimini bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve metabolik fonksiyonlarının etkileyebileceği öne sürülmüştür. Ayrıca insan bağırsağında bulunan bakteri suşlarındaki değişikliklerin obezitede neden-sonuç ilişkisinin de olduğu gözlenmiştir(23,24). Yapılan son çalışmalar, bebeklik döneminde ve yetişkinlerde mikrobiyota ile obezite arasında önemli bir bağlantı olduğunu göstermiştir. İnsan bağırsağındaki mikrobiyal değişiklikler ve patofizyolojik mekanizmalar, insanlarda, obezite gelişiminde rol oynayan faktörler ve olarak kabul edilmektedir. Disbiyoz tanımlanacak olursa; bağırsak mikrobiyota dengesizliği olarak adlandırılabilir. Mikrobiyota besin alımını, enerji düzenlenmesini ve yağ depolanmasını dengelemektedir, bağışıklık, nöron veya metabolik yollar ile bağırsak-beyin yolunu etkileyerek obezite ve obeziteyle ilişkili metabolik bozukluklara yol açmaktadır. Bu nedenle, yapılan çalışmalar ve ortaya çıkan kanıtlar bağırsak mikrobiyotasını obezite ile ilişkilendirmektedir.(2)

Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak içeriğinin yaklaşık 10¹¹-10¹² mikroorganizma/gramı ve çoğunlukla anaerob (toplam organizmaların %95'i) yapıdadırlar. Bağırsak ve kolonda büyük bakteri popülasyonları barındırmasından dolayı doğadaki en karmaşık ekosistemdir. Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu üzerine yapılan ilk çalışmalar, mikroskopik gözlem ve kültüre dayalı yöntemlerle yapılmıştır. En çok ekilebilir türler olarak Bacteroides, Eubacterium, Bifidobacterium, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Ruminococcus, Clostridium ve Lactobacillus bakterileri olmuştur. Gill ve arkadaşlarının daha sonra yapmış oldukları çalışmada, kullanılan iki denekte distal bağırsak mikrobiyomunun ilk metagenomik dizilimi elde edilmiş, mikrobiyal genomik ve genetik çeşitlilik göstermiş ve bu mikrobiyomun alt popülasyonunun bazı ayırt edici özelliklerini tanımlamıştır.

Bu çerçevede ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), İnsan Mikrobiyom Projesi (HMP) Konsorsiyumu'nu kurulmuştur. Bu konsorsiyum, normal mikrobiyomun bileşimini ve insan organizması ile olan ilişkisini karakterize etmek için mikrobiyal toplulukları keşfetmek için dünya çapındaki bilimsel uzmanları bir araya getiren çok sayıda projeden oluşan "İnsan Ge-

nom Projesi”nin ayak izlerini takip etmeyi amaçlamaktadır(3).

OBEZİTE

Obezite, aşırı yağ dokusu ile karakterize edilmesinin yanında enerji alımı ile enerji harcaması arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar. Obezitenin başlangıcı, genetik ve çevresel faktörleri içeren karmaşık bir süreçtir. Obezite, genellikle yüksek açlık glikoz seviyeleri (hiperglisemi), yüksek trigliserit seviyeleri (hipertrigliseridemi) ve düşük seviyelerde yüksek yoğunluklu lipoprotein gibi çeşitli kronik komplikasyonların gelişimi ile ilişkilidir. (1)

Beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler ve yüksek kalorili gıdalara ulaşılabilirliğin giderek artması ile obezite çağımızın en ciddi sağlık sorunlarından birisi haline gelmiştir. 2016 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 18 yaşından büyük bireylerin %39' unun kilolu olduğu ve dünya çapında obezite prevalansının 1975 ile 2016 arasında üç katına arttığı gözlenmiştir. Diğer yandan, çeşitli çalışmalar obezite riskini belirlemede genetiğin önemli bir rolü olduğunu kanıtlamıştır(3).

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE FİZYOLOJİSİ

Mikrobiyota; karmaşık ve heterojen bir ekosistemdir. Bakteri, protist, arke, virüs, mantar gibi insan vücudunun birçok bölgesinde bulunan mikrobiyal organizmaların tamamıdır. Mikrobiyota, sanki 'ikinci bir genom' gibi, fizyolojik gelişim ve savunmada görev aldığından dolayı gizli bir organ olarak da tanımlanmaktadır. Mikrobiyota organizmanın genetik aktivitesinin %98'inden fazlasını gerçekleştirebilir ve birleşen organizmalar insan genomu ile karşılaştırıldığında 100'den fazla gen içerebilir. Mikrobiyota ayrıca konağın fizyolojik çevresi ile de ilişkilidir. Mikrobiyota kişinin parmak izi gibidir. Kişiyeye spesifik özelliklere sahiptir(2).

Bağırsak(intestinal) mikrobiyotası ise, gastrointestina sistemde doğal olarak bulunan flora olarak da bildiğimiz organizmaların tamamına verilen isimdir. Vücudumuzdaki en büyük bileşenlerden biri olmasının yanında toplamda da 1-2 kilogram ağırlığındadır. Bağırsak mikrobiyotası (MB) nın en önemli özelliği bileşiminde konağa spesifik türlerin bulunduğu insan konakları ile büyük ölçüde simbiyotik ilişkide bulunan 100 trilyon mikroorganizmadan oluşmasıdır. Bu mikroorganizmalar bağırsak mukozasını korur ve destekler(4). Bağırsak mikrobiyotasının(BM) birden fazla işlevi vardır. İlk olarak, bağırsak bariyerini oluşturur, mikrobiyotanın sürekli varlığını destekler, bağırsak epitel hücre yenilenmesini uyarır ve kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) üreterek, mukus oluşturur ve mukozayı besler, Bu yakın ilişki fizyolojik hemostaza katkıda bulunur (4,5,22). Mikrobiyom hem çevrenin hem de insanın kalıtsal genetik materyalinin bir parmak izidir (3,6).Bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal sistemin belirli bölümleriyle ilişkili farklı türlerle inanılmaz derecede büyük mikrobiyal ve genetik

çeşitlilik barındırır (8,12).

Mikrobiyota, aynı organın farklı segmentlerinde de çeşitlilik göstermektedir. Dolayısıyla organların bölümlerine göre mikrobiyotanın değişmesi, fonksiyonlarının da değişmesine yol açmaktadır. Mide, içeriğin gramı başına yaklaşık 101 mikrobiyal hücre içerir. Duodenum yaklaşık 103 hücre, jejunum 104, ileum 107, ve kolon içeriğinin gramı başına 10^{12} mikrobiyal hücre içermektedir. Bu nedenle, bakteri miktarı gastrointestinal sistemin proksimalinden distal kısımlarına doğru artar(8).

Özellikle kalın bağırsak, vücuttaki tüm mikroorganizmaların %70'inden fazlasını içerir ve bunlar genellikle konağın sağlığı/hastalığı ile ilişkilidir. İnce bağırsak immünojenik olarak görev yapmaktadır. Kolon ise bioreaktör olup, karbonhidratların fermentasyonunu ve suyun emilimini sağlamaktadır (17).

Bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal sistemin belirli bölümleriyle ilişkili farklı türlerle inanılmaz derecede büyük mikrobiyal ve genetik çeşitlilik barındırır. Daha spesifik olarak, bağırsak mikrobiyotasının alt sınıf dağılımı şunlardan oluşur, *Bacteroidetes* (%23) , *Firmicutes*(*Bacilli*, *Clostridia* ve *Mollicutes* içeren, bu filumdaki mikroorganizmaların çoğu *Streptococcus* cinsiyle yakından ilişkilidir) (%64), *Actinobacteria*(%3), *Proteobacteria*(*Escherichia coli* ve *Helicobacter pylori* gibi Gram negatif bakteriler) (%8) ve *Verrucomicrobia* olmak üzere beş filumdan oluşur ve bunlar popülasyonun % 98' ini oluşturmaktadır (3,7).

Tartışmalı olmasına rağmen, *Firmicutes-Bacteroidetes* oranı araştırılmış ve hastalıkların yatkınlığı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, yüksek miktarda *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Ruminococcus* cinsi ile ilişkili filum *Proteobacteria*'nın düşüklüğü, sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirilmiştir. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasının korunması, ev sahibi ile bir simbiyoz ilişkisi için önemlidir(8).

Bağırsak içinde (enterik) ve bağırsak dışında bulunan nöronlar tarafından yoğun olarak innerve edilmektedir. Bu nedenle BM, vücuttaki birçok fonksiyonu regüle etmekte ve merkezi sinir sistemi ile birlikte çalışmaktadır. Ayrıca, bakteri çeşitliliği lümeninde daha fazla, mukus tabakasında ise daha düşüktür.

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASINİN OLUŞUMU VE ŞEKİLENİP OLGUNLAŞMASI

Doğumda, insan bağırsağı bakterilerden arındırılmıştır olarak sterilidir. Bu kolonizasyon süreci, anneden fetüse mikrobiyal bulaşma yoluyla doğum öncesi başlar. İnsan bağırsağında kolonizasyon doğumdan sonra da devam eder ve gebelik yaşı, doğum şekli (doğal veya sezaryen ile), diyet (emzirme veya bebek maması), hijyen ve antibiyotik maruziyeti gibi faktörler tarafından modüle edilir. Doğumdan hemen sonraki ilk 12-24 saat boyunca (neonatal dönemde) bağırsakta bir dizi mikroorganizma tarafın-

dan kolonizasyon başlamaktadır(13). Özellikle *Escherichia coli*, *Enterococci* ve *Streptococci* gibi fakültatif anaerobik bakteriler tarafından kolonize edilmektedir. Daha sonra, ikinci günden üçüncü güne kadar, bu bakteriler, belki de redoks ortam potansiyelinin azaltılması (düşük oksijen konsantrasyonu) yoluyla zorunlu anaerobların (*Lactobacilli* ve esas olarak *Bifidobacteria*) büyümesini destekleyen anaerobik bir ortam oluşturur. İki hafta içinde, bu bakteri popülasyonu dışkı gramı başına 108'den 1010'a genişler ve kendisini *Bacteroides* ve *Clostridia* türleri olarak kurar. Bağırsak mikrobiyota gelişiminin önemli bir belirleyicisi bebek beslenmesidir. Bu süreç eksojen ve endojen faktörlerden etkilenir (örneğin, annenin vajinal ve fekal mikrobiyotası çevre, cilt bakteri florası)(3).

Doğumdan itibaren konakçının mikrobiyotası ve bağışıklık sistemi birlikte gelişerek karşılıklı olarak birbirine bağlıdır. Böylece, mikrobiyota, bağışıklık sisteminin gelişimini sağlarken ve karşılığında bağışıklık sistemi mikrobiyotanın bileşimini şekillendirir(2).

Yaşamın ilk 3 yılında çevre ve diyet, yetişkin benzeri bir mikrobiyotanın edinilmesi ve bağışıklık ve nörolojik sistemlerin gelişimini etkileyen bakteri-konak simbiyozunun kurulması için çok önemlidir. İnsan bağırsak mikrobiyotası, 2 ila 5 yaşları arasında yetişkin bir mikrobiyotanın özelliklerine ulaşır(1).

Sindirim sisteminin kolonizasyonu doğumda başlar ve bireyden bireye farklılık gösterir. Bu süreç üç adımda gerçekleşir, doğumdan süttten kesmeye, süttten kesmeden yetişkinliğe ve yaşlılığa özgü normal bir diyet süreci ile ilerler (3). Yetişkin mikrobiyotası oluşturulduktan sonra eğer yeme alışkanlıklarındaki değişiklik veya hastalıkların başlaması gibi çeşitli faktörler çok fazla yaşanmaz ise mikrobiyota sabit kalmaktadır. İlerleyen yaşlarda mikrobiyota seviyesi azalmaktadır. Mikrobiyota en yüksek seviyesini adolesanlık zamanında göstermektedir(1).

MİKROBIYOTA İLE OBEZİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ MEKANİZMALARI

Çeşitli çalışmalar, obezite ve mikrobiyota arasındaki ilişkilerin altında yatan potansiyel mekanizmaları araştırmıştır. Farklı bir mikrobiyota bileşimi ile farklı adipozite fenotiplerini açıklayabilir. Ayrıca çalışmalar, mikrobiyota bileşiminin konakçı enerji metabolizmasını nasıl modüle edebileceğini ve indüklenen değişikliklerin iletilebilir olup olmadığını belirlemeye çalışmışlardır.

Obezite arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar bakıldığında. Obezite, karbonhidratları fermente edebilen, kısa zincirli yağ asidi (SCFA) biyosentez hızını artıran, konak için ekstra bir enerji kaynağı sağlayan ve sonuçta lipitler veya glikoz olarak depolanan yüksek miktarda bakteri ile ilişkilidir(16). Dolaşımdaki bir lipoprotein lipaz inhibitörü (LPL) olan açıklıkla indüklenen yağ faktörünün (FIAF) azalmış ifadesi, beyaz yağ dokusunda artan yağ depolamasıyla sonuçlanır. Mikrobiyotadaki son deği-

şiklikler bağırsaktaki endokannabinoid sistemini aktive eder. Bu mekanizma, plazma LPS seviyelerini artıran ve bağırsak bariyeri bozulmasını şiddetlendiren bağırsak geçirgenliğini artırmaya katkıda bulunur. Artan LPS seviyeleri ile birlikte artan endokannabinoid tonu, adipogenezin artmasına katkıda bulunmaktadır(4).

MİKROBİYOTAYI ETKİLEYEN MEKANİZMALAR

Endotoksinler: Obezite ve obezite ile ilişkili patolojilerin ayırt edici özelliklerinden biri, kronik düşük dereceli inflamasyonun ortaya çıkmasıdır. Gram-negatif bakterilerin dış hücre zarından türetilen ve endotoksinler olarak da adlandırılan lipopolisakkaritlerin (LPS), obezite ve insülin direncinin başlamasıyla ilişkili inflamasyon süreçleri başlattığı düşünülmektedir(14,15). LPS, sıkı bağlantılar yoluyla veya şilomikronların yardımıyla bağırsak mukozasını geçebilen lipid A içerir. Diyet trigliseritlerinin emiliminden ve taşınmasından sorumludur. Trigliseritlerinin ve kolesterolün bağırsaktan plazmaya emiliminden sorumlu lipoproteinler olan şilomikronları sızarak gastrointestinal mukozayı geçebilir. Bunun sonucunda, obezitede sıklıkla gözlenen insülin direnciyle sonuçlanabilecek bir inflamatuvar süreci başlatabilmektedir. Sistemik dolaşıma ulaştıklarında, LPS, karaciğer veya yağ dokuları gibi dokulara sızarak doğuştan gelen bir bağışıklık tepkisine neden olur(1).

Sağlıklı insanlarda LPS konsantrasyonları düşük olurken ancak obez bireylerde yüksek seviyelere ulaşabilir ve metabolik endotoksemiye neden olabilir. Bu metabolik endotoksemi, insülin direncinin gelişmesiyle ilişkilidir(8).

Bağırsak Mikropları ve Entero-Endokrin Hücreler: Enerji alımı ve harcaması bağırsaktan beyne sinyal gönderen endokrin hücreler aracılığıyla düzenlenir. Bağırsaktaki entero-endokrin hücreler, glukagon benzeri peptit 1 ve 2 (GLP-1 ve GLP-2) gibi inkretin hormonları salgılayarak besin alımına yanıt verir. GLP-1 pankreastan insülin salınımını uyarır, mide boşalmasını yavaşlatır, tokluk ve kilo kaybını desteklerken, GLP-2 ise bağırsakta glikoz taşınmasını artırır ve bağırsak geçirgenliğini azaltır. Bağırsak mikrobiyotası, entero-endokrin hücrelerin işleyişini düzenleyebilir (3,21).

Kısa zincir yağ asitlerinin(SCFA) etkinlikleri ve enerji hasadı: Bağırsak mikrobiyotası, besinlerini konakçı tarafından alınan karbohidratların fermentasyonundan elde eder. *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Fecalibacterium* ve *Enterobacteria*, sindirilmemiş karbohidratları fermente eden ve asetat, bütirat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitlerini (SCFA) sentezleyen bakteri grupları arasındadır. Asetatın önemli bir miktarı sistemik dolaşıma girerek periferik dokulara ulaşırken, propiyonat esas olarak karaciğerde, bütirat ise enerji kaynağı olarak bağırsak epitelinde kullanılır. SCFA'nın toplam ve bağıl konsantrasyonları, fermentasyon bölgesine, tüketilen karbohidrata ve bağırsak mikrobiyotasının bileşimine bağlıdır(8).

Bağırsak mikrobiyotası nişastayı, emilmemiş şekerleri, selülozik ve selülozik olmayan polisakkaritleri ve müsinleri bağırsaktaki SCFA'lara ve gazlara fermente edebilir. Polisakkaritler, insanların ve kemirgenlerin proksimal bağırsaklarında sindirilmeyen bunun yerine, distal bağırsaktaki bağırsak mikrobiyotası tarafından şekerler veya SCFA'lar gibi sindirilebilir bileşiklere dönüştürülürler. Bu enerji substratları, özellikle kolonositler ve genel olarak konakçı tarafından kullanılır(1).

Obez kişilerin ile yapılan çalışmalarda deneklerin, zayıf gönüllülerden alınanlara göre %20 daha yüksek toplam SCFA konsantrasyonuna sahip olduğu görülmüştür ($p= 0.024$). Diğer bir çalışmaya göre, yüksek protein-düşük karbonhidrat ve yüksek protein-orta karbonhidrat diyetlerinin tüketimi sırasında toplam SCFA konsantrasyonlarının idame dönemine göre daha düşük olduğunu saptamışlardır ($p< 0,001$)(3).

FIAF: Bağırsak mikrobiyotası, yağ dokularında lipoprotein lipazı inhibe eden açık kaynaklı yağ faktörünün (FIAF) bağırsak ekspresyonunu azaltır. FIAF, lipoprotein içeren triaçilgliserolün kas ve yağ dokuları tarafından kullanılmak üzere serbest yağ asitlerine parçalanmasını aktive eder. Bu nedenle, FIAF'ın inhibisyonu, adipositlerde trigliserit birikimini destekler(1,8).

Probiyotik etkisi: İnsanlarda uyguladığı eylemlere göre, insan bağırsak mikrobiyotasının probiyotiklerle obezite tedavisinde üç ana etki mekanizması tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar, patojenik mikroorganizma büyümesi üzerindeki antagonistik etkiler ve antimikrobiyal aktiviteler, artan bağırsak mukus tabakası üretimi ve azaltılmış bağırsak geçirgenliği (bariyer fonksiyonu), gastrointestinal bağırsıklık sisteminin modülasyonu (immünomodülasyon) olarak tanımlanmaktadır (3,16,17). Aynı zamanda bağırsak mikrobiyotası ve obezite ile ilişkili komorbidit durumlarında etki göstermektedir. Bu komorbiditler tip2 diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, alkolden bağımsız karaciğer yağlanmasıdır.

Tip 2 diyabet: Tip 2 diyabet gibi obezite ile ilişkili komorbiditelerde bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkilediği gözlenmiştir. Larsen ve arkadaşları, tip 2 diyabetli yetişkinlerin mikrobiyotasındaki *Firmicutes* konsantrasyonlarının, diyabeti olmayan benzer yetişkinlere kıyasla önemli ölçüde arttığını göstermiştir.

Metabolik sendrom: Metabolik sendrom, bozulmuş yağ birikimi, insülin etkisi ve bağırsıklık gibi faktörlerin karmaşık bir kombinasyonu tarafından mekanik olarak yönlendirilen bir klinik tanı olarak düşünülmektedir(1,25). Metabolik sendrom bağırsak mikrobiyotası da dahil olmak üzere genetik/epigenetik risk faktörleri ile çevresel etkiler arasında önemli ölçüde bağlantı olduğu görülmüştür(9,18).

Kardiyovasküler hastalıklar: Bağırsak mikrobiyolojik anormallikleri, çeşitli inflamatuvar bağımlı mekanizmalar yoluyla lipid metabolizmasını

ve ateromatöz plak gelişimini etkileyebilmektedir. Bu durum ateroskleroz etiolojisinde, obezite ve metabolik sendromun gelişiminde inflamatuvar ve metabolik yollar arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir(10,19).

Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), obezite ile ilişkilidir ve karaciğerde aşırı yağ infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu nedenle, karaciğerdeki yağ birikimi tek başına hastalığın ilerlemesini açıklayamaz. Bağırsak mikrobiyotası çeşitli nedenlerle katkıda bulunan bir faktör olabilir, ilk olarak, karbonhidratlar, amino asitler ve yağ asidi metabolizmasında yer alır. Bunun sonucunda besin kaynaklarını etkiler. İkincisi, konak bağışıklığının modülasyonu ve geliştirilmesinde rol oynar ve spesifik mikrobiyota türleri, yağ dokusunda ve damar sisteminde olduğu gibi karaciğerdeki inflamasyonun gelişimini/ ilerlemesini etkileyebilir (11,20).

SONUÇ

Özetle, bağırsak mikrobiyota-beyin eksenini normalde yukarıdan aşağıya bir eksen üzerinde ilerlerken mikrobiyota da bu tam tersi yani aşağıdan yukarı ekseninde ilerlemektedir. Mikrobiyota ve obezite arasındaki ilişki çok yeni araştırılmaya başlanmış bir konudur. Kolon mikrobiyotasının rolünü daha iyi anlamak ve bağırsak mikrobiyotasının diyet yoluyla, pre/probiyotik alımını artırarak veya artırmadan manipüle edilemeyeceğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Obeziteye neden olan sağlıksız beslenme, sedanter yaşam, çeşitli hastalıklar (diyabet, depresyon, hipotiroidi) gibi faktörlere son yıllarda mikrobiyotada oluşan negatif değişikliklerin de bu faktörlere eklendiği görülmektedir. Yapılan çalışmalara bakıldığında obezite ve metabolik hastalıkların da mikrobiyota ile arasında güçlü bir bağlantı olduğuna dair kanıtlar artmaktadır.

Özellikle, konağın bazı metabolik bozukluklarının, bağırsak mikrobiyotasının iltihaplanma ile ilgili bir bileşimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak dış etkenlerin (diyet, stres, yaş, ilaç alımı ve sirkadiyen döngüler) bağırsak mikrobiyal kompozisyonunu etkiler ve kemirgenlerde ve insanlarda mikrobiyal fonksiyonların etkinliği hala belirsizdir.

KAYNAKÇA

1. Boulangé, CL, Neves, AL, Chilloux, J. et al. Bağırsak mikrobiyotasının inflamasyon, obezite ve metabolik hastalık üzerindeki etkisi. *Genom Med* 8, 42 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2>
2. Çatak, J. , Yıldırım, E. & Memiş, N. (2021). Obezite ve Mikrobiyota Etkileşimlerine Genel Bakış. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, Ejosat 2021 Supplement 1*, 275-291. DOI: 10.31590/ejosat.935513
3. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, Aiello V, Romano B, De Lorenzo A, Izzo AA, Capasso R. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019 Nov 7;11(11):2690. doi: 10.3390/nu11112690. PMID: 31703257; PMCID: PMC6893459.
4. Muscogiuri, G., Cantone, E., Cassarano, S., Tuccinardi, D., Barrea, L., Savastano, S., Colao, A., & on behalf of the Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group (2019). Gut microbiota: a new path to treat obesity. *International journal of obesity supplements*, 9(1), 10–19. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0011-7>
5. Wang, H. X., & Wang, Y. P. (2016). Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese medical journal*, 129(19), 2373–2380. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667>
6. Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., & Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science (New York, N.Y.)*, 308(5728), 1635–1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>
7. Küçükerdönmez, Ö. (2017). Süper Organ Mikrobiyota ve Obezite. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2 (1) , 45-49.
8. Gomes, A. C., Hoffmann, C., & Mota, J. F. (2018). The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut microbes*, 9(4), 308–325. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>
9. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57:1470–81
10. Caesar R, Fak F, Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J Intern Med*. 2010;268:320–8
11. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140:124–31.
12. Erkul, C. & Alphan, M. E. (2020). Bağırsak Mikrobiyotası ve Obezite İlişkisi. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5 (1) , 35-39. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/ikcusbfd/issue/54199/631080> .Erişim tarihi:25.08.2022

13. Tekin, T. , Çiçek, B. & Konyalıgil, N. (2018). İntestinal Mikrobiyota Ve Obezite İlişkisi. Sağlık Bilimleri Dergisi,27(1),95-99.<https://dergipark.org.tr/en/pub/eujhs/issue/44573/553230>. Erişim tarihi:25.08.2022
14. Arslan, N. (2014). Obezite ile Barsak Mikrobiyotası İlişkisi ve Obezitede Prebiyotikler ve Probiyotiklerin Kullanımı. Beslenme Ve Diyet Dergisi, 42(2), 148–153. <https://www.beslenmevediyetdergisi.org/index.php/bdd/article/view/178> Erişim tarihi: 29.08.2022
15. Şenar D., Yüksel D., Keskin CN., Albayrak G., Biberöglü FM. 2nd International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2019), June 28-29, 2019 Ankara, Turkey.
16. Taşkırmaz, R. N. , Çakıroğlu, F. P. , Meseri, R. & Küçükerdönmez, Ö. (2017). Süper Organ Mikrobiyota ve Obezite. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 2 (1) , 45-49. <https://dergipark.org.tr/en/pub/ikcusbfd/issue/47225/594703> Erişim tarihi: 25.08.2022
17. Kamer Kalip; Atak, Nazlı. Turkish Journal of Public Health; Ankara Vol. 16, Iss. 1, (2018): 58.
18. Demirel MD., Karabudak E., Diyetin Mikrobiyotaya Etkisi ve Obeziteye Yansımaları. ACU Sağlık Bilimleri Dergisi 2019; 10(1):1-7. <https://doi.org/10.31067/0.2019.101>
19. Alagözülü H. Barsak Mikrobiyotası ve Obezite. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2016;9(2)
20. Taşkın Duman, H. & Karadakovan, A. (2019). Mikrobiyota Korunmada Hemşireliklerin Rolü. Ejons Uluslararası Dergisi, 3 (11), 5–9. <https://ejons.org/index.php/ejons/article/view/75> Erişim tarihi:29.08.2022.
21. Pushpanathan, P., Mathew, G. S., Selvarajan, S., Seshadri, K. G., & Srikanth, P. (2019). Gut microbiota and its mysteries. Indian journal of medical microbiology, 37(2), 268–277. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_19_373.
22. Ma, H., & Patti, M. E. (2014). Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome. Best practice & research. Clinical gastroenterology, 28(4), 573–583. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.004>.
23. Nicolien C de Clercq, Albert K Groen, Johannes A Romijn, Max Nieuw-dorp, Gut Microbiota in Obesity and Undernutrition, Advances in Nutrition, Volume 7, Issue 6, November 2016, Pages 1080–1089, <https://doi.org/10.3945/an.116.012914>.
24. Saad, M. J., Santos, A., & Prada, P. O. (2016). Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. Physiology (Bethesda, Md.), 31(4), 283–293. <https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2015>.
25. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. PLoS ONE. 2010;5:e9085.



Bölüm 9

**PREVENTION OF NEUROPATHIC PAIN
CAUSED BY TEMOZOLOMIDE WITH A NEWLY
DEVELOPED EXOSOME BASED DRUG DELIVERY
SYSTEM: EXPERIMENTAL STUDY**

Sıdıka Genç¹

¹ Bilecik Seyh Edebali University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology,
Bilecik 11230, Turkey

Abstract

Neuropathic pain results from a lesion or disease in the somatosensory system, including peripheral fibers ($A\beta$, $A\delta$, and C fibers) and central neurons, and affects 7-10% of the general population. Chemotherapy is one of the most used pharmacological approaches in cancer treatment. However, most chemotherapeutic agents also have serious side effects that impair patients' quality of life. One of the leading causes of these is the formation of neuropathic pain. Therefore, our study, it was aimed to eliminate possible neuropathic pain that may be caused by temozolomide (TMZ) by creating a new drug carrier model via exosome (EXS).

For this purpose, firstly, exosomes of the T-98G cell line were obtained. The polymer solution was prepared to form the drug delivery system and Nanoprecipitation and formation of NKs was accomplished by adding this solution dropwise to water under vigorous stirring. It was then given to the microchip as the mainstream. Thus, drug-loaded exosomes were obtained. SEM and AFM images were taken for the characterization of the obtained TMZ-loaded exosomes and their sizes were found to be between 60-120 nm. Control group, TMZ (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$), EXS (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$), EXS + polymer (POL) (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$), EXS + POL + TMZ (200 and 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$) were applied for 15 days in experimental animals, each group is 8, Locomotor Activity Test after application, Elevated Plus Maze Test and Neuropathic Pain Test were done.

According to the findings, it was determined that the locomotor activity decreased with Temozolomide approaching the control group with the new carrier system. It was also found that increased pain sensitivity decreased similarly. The data obtained were found to be statistically significant.

Today, new drug delivery systems are focused on preventing the side effects of drugs and increasing their therapeutic effect. Exosomes are very important carriers for drug delivery systems due to their biocompatibility properties. Therefore, there is a need for important studies that should be focused on. However, the possibility of destabilization of exosomes complicates their use as drug delivery systems. For this reason, it is aimed to both maintain the stability of the exosome and to obtain more drug-laden vesicles with the polymer-based exosome drug transport system.

Introduction

Neuropathic pain results from a lesion or disease in the somatosensory system, including peripheral fibers ($A\beta$, $A\delta$, and C fibers) and central neurons, and affects 7-10% of the general population. Many causes of neuropathic pain have been identified and its incidence is likely to increase due to an aging global population, increasing incidence of diabetes, and improved cancer survival after chemotherapy (1) Chemotherapy is one of the most used pharmacological approaches in the treatment of cancer, as its use has been proven to significantly increase the survival rates of patients (2). Among the most commonly reported of these side effects, chemotherapy-induced neuropathy and chemotherapy-induced neuropathic pain have proven to be some of the most difficult outcomes of the course of treatment with chemotherapy (3–5) Although often underestimated, it is thought that chemotherapy-induced neuropathic pain is present in 68.1% of patients within 1 month of receiving the chemotherapeutic agent, and approximately 30% may still show symptoms 6 months after treatment is stopped (6). This type of neuropathy is important because its presence does not change a person's quality of life even if he or she survives cancer, (2, 7) at the same time a general reduction in chemotherapy dose is made after the development of neuropathic pain. This, in turn, causes the treatment to be limited and thus has been found to reduce its benefits (8) Various chemotherapeutic agents have been reported to induce chemotherapy-induced neuropathic pain; Since some of these molecules are considered first-line therapy for various types of cancer, a cancer patient is most likely to be affected by this side effect (9). Treatment of neuropathic pain often focuses on treating symptoms because the cause of the pain is rarely treatable. Patients with neuropathic pain often do not respond to analgesics such as acetaminophen, NSAIDs, or weak opioids such as codeine. The traditional approach to the management of a patient with neuropathic pain is to begin treatment with conservative pharmacological and complementary therapies before using interventional strategies such as nerve blocks and neuromodulation. However, limited efficacy of drugs, aging patient population, polypharmacy in elderly patients, and side effects related to opioids have led to an increase in the use of interventional treatments (10)

Considering all these, new approaches are needed in cancer treatment. Targeting the chemotherapeutic agents and delivering them to the cells will both ensure that the cancer cells are directly affected and will eliminate the possible side effects that may occur. Exosomes are secreted by various cell types, including immune cells and tumor cells. These vesicles are produced within multivesicular endosomes and are released through the plasma membrane. In recent studies, it is emphasized that the use of exosomes as a drug delivery system will bring many advantages in cancer treatment, that they can be used as a drug delivery system because of the modificati-

on of these vesicles, and that the drug delivery system developed with this method will be more advantageous than other methods (11). Based on this information and this deficiency in the literature, Temozolomide was created as a new drug delivery system by loading the exosome vesicles, which is used as a Trojan horse, and it is aimed to prevent the formation of neuropathic pain and eliminating other side effects.

Material Methods

Exosome Isolation and Characterization

T98G cells from which we will obtain exosomes were inoculated into a cell culture medium and kept in the non-FBS medium for 48 hours. At the end of the 48th hour, the liquid in the flask was taken and subjected to various centrifugation processes. Then, the supernatant was taken again, and ultracentrifugation was performed. The obtained pellet was stored at -80C.

The dimensions of the exosomes, scanning electron microscope (SEM) images were taken with Carl Zeiss Evo 40 SEM device in high vacuum and 20 kV EHT, and atomic force microscope (AFM) images were taken.

Temozolomide Exosome Loading

For the bulk synthesis of nanocapsules (NKs), a solution of polymer in THF will be prepared under appropriate conditions. Nanoprecipitation and formation of NKs were accomplished by adding this solution dropwise to water under vigorous stirring. For drug-loaded NKs, Temozolomide (T2577, Sigma-Aldrich) was dissolved in CDCL₃ (Deuterated chloroform) and mixed with polymeric (PEG) solution. For the microfluidic synthesis of nanocapsules (NKs), a solution of polymer in THF was prepared under stirred conditions and then fed to the microchip as the mainstream.

Locomotor Activity Test

In the locomotor activity test, Pain-induced anxiety and similar behaviors were measured using a square lattice (50 × 50 × 50 cm) (n= 8). The distance traveled and time spent by each animal in the central region were recorded for 30 minutes using a video imaging system (EthoVisionXT; Wageningen, The Netherlands). First, measurements were taken from rats that did not undergo any procedure, and then cancer induction was performed. Control group, TMZ (200 µg/kg), EXS (200 µg/kg), EXS + POL (200 µg/kg), EXS + TMZ (200 and 400 µg/kg) were administered for 15 days in the treatment. Measurements were made again after the treatment.

Raised Plus Maze Test

Pain-induced anxiety and similar behavior were measured using the elevated plus maze (50 cm long, 14 cm wide, 50 cm high). Each animal was placed in the middle area of the maze facing one of the open arms (n= 8). Time spent in open arms was measured over 5 minutes with the EthoVision XT video imaging system. First, measurements were taken from rats that

did not undergo any procedure, and then cancer induction was performed. Control group, Temozolomide (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$), EXS (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$), EXS + POL (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$), EXS + TMZ (200 and 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$) were administered for 15 days in the treatment. Measurements were made again after the treatment.

Neuropathic Pain Model

To induce mechanical hyperalgesia and allodynia, three different tests were performed on different days with the plantar Randall Selitto analgesiometer test equipment ($n=8$) (Ugo Basile, Italy) and the basal pain thresholds of each rat were determined by applying pressure to the hind paws of all animals before the application. After administration, Control group, TMZ (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$), EXS (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$), EXS + POL (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$), EXS + TMZ (200 and 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$) were administered for 15 days.

Ethical Permission

Ethical approval was obtained from Ataturk University Animal Experiments Local Ethics Committee.

Statistical Analysis

Tukey's least significant difference (LSD) test will be used after a one-way analysis of variance (one-way ANOVA) to evaluate the findings obtained in behavioral changes caused by stress. Statistical analyzes will also be performed using 'SPSS 26.0' (IBM, Armonk, NY, USA), and result with $P<0.05$ equal or less will be considered statistically significant. The Kruskal Wallis method will be used to assess the intensity of immunoreactivity among nonparametric groups. $P<0.05$ will be considered statistically significant.

Results

Exosome Characterization

SEM

The superficial morphological structure of the exosomes obtained was determined by scanning electron microscopy (SEM). NP Zeiss images were magnified 10,000 times with an Active area of 10 mm^2 (Fig. 1). From the obtained SEM image (Figure 1), it was determined that the exosomes were spherical. Figure 1 shows that the sizes of exosomes range from 60-120 nm.

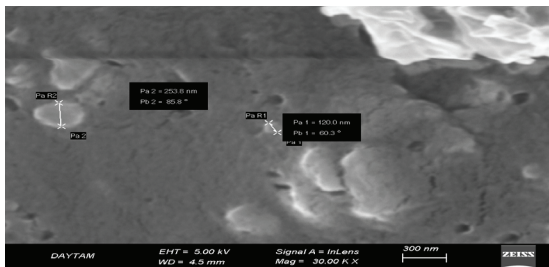


Figure 1. Imaging of exosomes by SEM

AFM

AFM was taken to measure the size of TMZ-loaded exosomes. The obtained AFM images also support SEM analysis, and the sizes of the exosomes were determined to be between 30-200nm. The nanoscale size of the drug delivery system we have obtained will facilitate the transport of the drug and its delivery to the target area and will reduce the side effects. For this reason, there are advantages of using the EXS + POL as a drug delivery system.

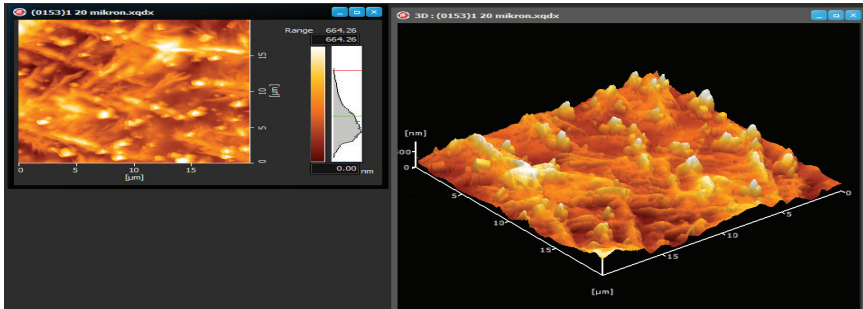


Figure 2. Imaging of EXS+TMZ by SEM

Locomotor Activity Test

When the findings we obtained are examined, it is seen that locomotor activity is decreased in the TMZ applied groups compared to the control group. While the control group showed 40% rest, it increased up to 64% in the TMZ applied group ($P < 0.01$). This is an indication of decreased movement in rats treated with TMZ. Another interesting finding in our study is the decrease in movement in the exosome applied groups ($P < 0.05$). It has been emphasized in various studies that exosomes have a very important role in the transport of information about cells. However, there is no study yet on the damage caused by exosomes in healthy tissues. Our findings We determined that exosomes of the T-98MG cell line cause pain formation. However, it was determined that this toxic effect was eliminated due to the TMZ loading by emptying the contents of the exosome vesicles while forming the EXS + POL, and it was determined that the damage of TMZ was eliminated (Figure 3).

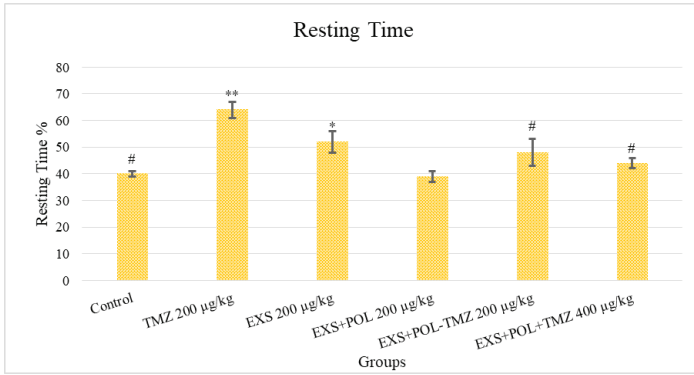


Figure 3. Resting time results of application groups. * $p < 0.05$ and ** $P < 0.01$ when compared to the control group and # $P < 0.05$ and ## $P < 0.01$ when compared to the TMZ group.

When the total distance was examined, it was found that the total distance was higher in the control group, contrary to the resting time data. However, the total distance traveled decreased in the TMZ group. Compared with the control, the total distance was significant in the exosome group ($P < 0.05$) and statistically very significant in the TMZ group ($P < 0.01$). When we compare the TMZ group with the other groups, the findings obtained in the EXS + POL + TMZ group at higher concentrations were found to be quite significant compared to the TMZ group ($P < 0.01$) (Figure 4).

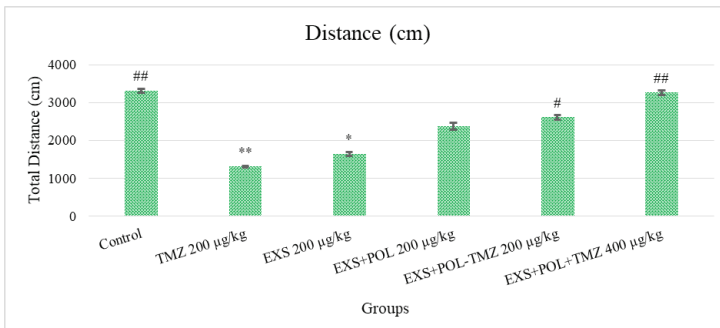


Figure 4. Total Distance results of application groups. * $p < 0.05$ and ** $P < 0.01$ when compared to the control group and # $P < 0.05$ and ## $P < 0.01$ when compared to the TMZ group.

EXS + POL + TMZ Application Increases Open Arm Time in Plus Maze Test

The time spent by rats in the open arm at 5-minute periods is presented in Figure 5 in seconds (s). While the mean time spent in the open arm

was (180 s) in the control group, a significant decrease in this parameter (41 s) was observed in the TMZ group. It was determined cellular damage occurred with the exosome application and the time spent in the open arm decreased compared to the control group (56s) ($P < 0.001$). The polymer application did not cause any change. This indicates that this material is non-toxic. However, in the TMZ groups loaded with the same concentration of EXS + POL + TMZ, even at high concentrations (163s), the open-end time approached the control group.

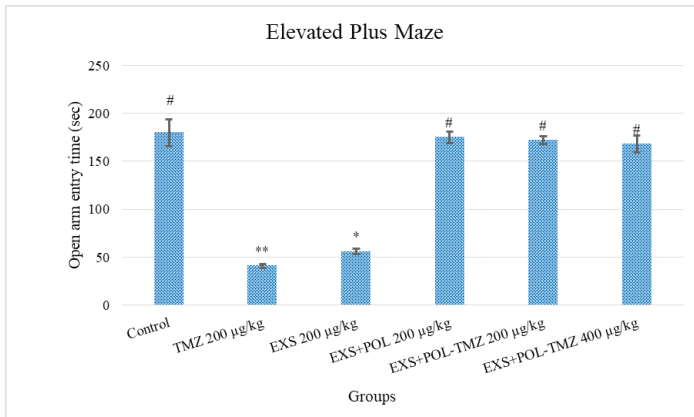


Figure 5. *Elevated Plus Maze results of application groups. * $p < 0.05$ and ** $P < 0.01$ when compared to the control group and # $P < 0.05$ and ## $P < 0.01$ when compared to the TMZ group.*

EXS+POL+TMZ reduces TMZ-induced neuropathic pain

In this study, pain thresholds were measured at baseline. Afterward, the application was made for 15 days, and the pain threshold was measured again (Figure 6). At the end of the application, neuropathic pain reached the most severe levels in TMZ injection. Surprisingly, it was observed that the pain threshold decreased similarly in the exosome-treated groups. However, when the exosome content was emptied and covered with polymer, there was no change in the pain threshold. It was determined that the EXS + POL + TMZ group also had pain thresholds close to the control group.

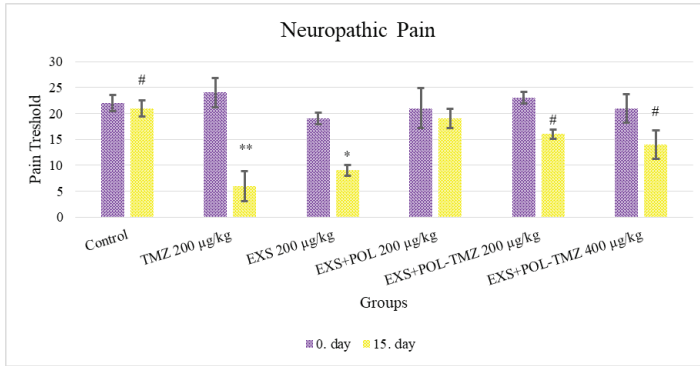


Figure 6. Pain threshold values on the 0th day and after administration according to the results. * $p < 0.05$ and ** $P < 0.01$ when compared to the control group and # $P < 0.05$ and ## $P < 0.01$ when compared to the TMZ group.

Conclusion

When the findings we obtained were examined, it was determined that there was a serious decrease in pain threshold and locomotor activities in the TMZ group. Chemotherapeutic agents are known to cause neuropathic pain in general. This confirms our findings. However, when we examined the results of my study, we found that it caused neuropathic pain and slowed down locomotor activity, especially in cancer-derived exosomes. This may be because exosomes carry many molecules belonging to the cell. It has been shown in previous studies that exosomes have important roles in cellular communication and especially in cancer metastasis. This is one of the main factors limiting the use of exosomes as drug carriers. However, we only used exosomes for targeting purposes in our study. Exosomes were formed in a complex with the polymer and emptied and loaded with TMZ. For this reason, exosome toxicity was eliminated and the neuropathic pain-inducing effect was eliminated as TMZ was only transported to the target cell.

References

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271–289.
2. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2014;22(8):2261–2269. doi: 10.1007/s00520-014-2255-7
3. Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncol.* 2015;54(5):587–591. doi: 10.3109/0284186X.2014.995775
4. Ventzel L, Jensen AB, Jensen AR, et al. Chemotherapy-induced pain and neuropathy: a prospective study in patients treated with adjuvant oxaliplatin or docetaxel. *Pain.* 2016;157(3):560–568. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000473
5. Miltenburg N, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: a comprehensive survey. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(7):872–882. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.04.004
6. Seretny, M., Currie, G.L., Sena, E.S., et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain®.* 2014;155(12):2461–2470.
7. Zanzville NR, Nudelman KN, Smith DJ, et al. Evaluating the impact of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms (CIPN-sx) on perceived ability to work in breast cancer survivors during the first year post-treatment. *Support Care Cancer.* 2016;24(11):4779–4789.
8. Bhatnagar B, Gilmore S, Goloubeva O, et al. Chemotherapy dose reduction due to chemotherapy induced peripheral neuropathy in breast cancer patients receiving chemotherapy in the neoadjuvant or adjuvant settings: a single-center experience. *Springerplus.* 2014;3(1):366. doi: 10.1186/2193-1801-3-366
9. Song SJ, Min J, Suh SY, et al. Incidence of taxane-induced peripheral neuropathy receiving treatment and prescription patterns in patients with breast cancer. *Support Care Cancer.* 2017;25(7):2241–2248. doi: 10.1007/s00520-017-3631-x
10. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med.* 2018, 33(6): 1058–1069. doi: 10.3904/kjim.2018.162
11. Noemi A, Claudia C, Michael E. Exosome-like Nanovectors for Drug Delivery in Cancer. *Current Medicinal Chemistry.* 2019,26 (33), 2019,6132-614 doi.org/10.2174/0929867325666180831150259



Bölüm 10

COVID 19 PANDEMİ SÜRECİNDE DİYALİZ TEKNİKERLİĞİ ÖĞRENCİLERİNİN KAYGI DÜZEYLERİNİ ETKİLEYEN DEĞİŞKENLER

Sevda TÜZÜN ÖZDEMİR¹, Seçil BEYECE İNCAZLI²

1 İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu, Diyaliz Programı, İzmir, Türkiye, sevda.ozdemir@kavram.edu.tr, 0 232 444 9134

2 Ege Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Diyaliz Programı, İzmir, Türkiye, secil.beyece.incazli@ege.edu.tr, 0 232 311 20 58

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı diyaliz teknikerliği öğrencilerinin Covid-19 pandemisi sürecinde aldıkları uzaktan eğitimin, duygu ve davranışları üzerindeki etkilerinin belirlenmesidir.

Yöntemler: Araştırmada örneklem grubuna 113 öğrenci alınmıştır. Araştırma verileri “Bilgi Formu” ve “Durumluluk-Sürekli Kaygı Ölçeği” kullanılarak, pandemi nedeniyle çevrimiçi olarak google form aracılığı ile toplanmıştır. Verilerin analizinde ortalama, standart sapma, ortanca değer, minimum, maksimum, sayı ve yüzdelik dilim; normallik sınavı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov, gruplar arasındaki fark için Independent Samples t-testi ve ek yönlü ANOVA modelleme amacıyla da korelasyon ve hiyerarşik regresyon analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya katılan öğrencilerin büyük çoğunluğu (% 67,1) 18-20 yaş aralığında ve (%58,0) 2. sınıf öğrencileri oluşturmaktaydı. Katılımcıların %38,5’i uzaktan eğitim sistemi nedeniyle ders takibinde güçlük yaşadığını, % 42,0’i uzaktan verilen teorik derslerin ve %84,6’sı uzaktan verilen uygulamalı derslerin yetersiz olduğunu, %69,9’u uzaktan eğitimin diyaliz teknikerliği programı için uygun bir eğitim modeli olmadığını belirtmektedirler. Öğrencilerin %66,4’ virüs ve uzaktan eğitim nedeniyle yüksek oranda kaygı duyduğunu söylemektedir. Sürekli kaygı ölçeğine göre; kadınların erkeklerden daha fazla kaygı yaşadığı saptanmıştır ($p \leq 0.05$).

Sonuç: Diyaliz teknikerliği mesleki teknik bilginin yanı sıra becerinin de kazanılması gereken bir meslektir. Bu nedenle mesleki eğitimin verildiği önlisans programlarında, klinik uygulama büyük önem taşımaktadır. Hem mesleki yeterliliğin sağlanması, hem yeterli eğitim almadığını düşünmenin verdiği kaygının azaltılması için öğrenci sayısının azaltılması, rotasyon uygulanması vb. çeşitli önlemler alınarak, klinik uygulamanın devamının sağlanması önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: Diyaliz teknikerliği, uzaktan eğitim, kaygı.

GİRİŞ

Yirmi birinci yüzyıl başlarında ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde tespit edilen; tek zincirli, pozitif polariteli, zayıf bir RNA virüsü olan "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirüs-2 (SARS-CoV2)" kısa sürede tüm dünyaya yayılmıştır (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu hastalığı Covid-19 olarak adlandırmış ve 11 Mart 2020 tarihinde "pandemi" olarak ilan etmiştir (3,4). Virüsün yayılımını kontrol altına almak ve toplum sağlığını korumak amacıyla birtakım tedbirler alınmıştır. Bu tedbirlerden biriside, yüz yüze eğitime ara verilerek uzaktan eğitim yöntemiyle eğitimin sürekliliğini sağlamak olmuştur (5,6).

Dünyada birçok alanda olduğu gibi bilim ve teknolojide de her geçen gün yeni gelişmeler yaşanmaktadır (7). Bu gelişmeler ile birlikte geleneksel eğitim sistemi, teknolojinin sunduğu imkanları kullanmakta yetersiz kalmaktadır (8). Bilgisayar, internetin keşfi, akıllı cep telefonlarının aktif kullanılmasıyla eğitim sistemi çeşitlenmiş, her yer ve zamanda eğitim imkânı doğmuştur (7). Özellikle yaşanan pandemi nedeniyle, en çok etkilenen eğitim sistemi olmuştur ve tüm dünya hızlı bir şekilde eğitim sisteminde değişiklik yaparak tam zamanlı uzaktan eğitime geçmiştir (5). Türkiye'de Yüksek Öğretim Kurumu (YÖK), 16 Mart 2020 itibariyle yüksek öğretim kurumlarında yaşanan salgının yavaşlatılması ve eğitim-öğretimde yaşanması olası mağduriyetleri azaltmak amacıyla eğitim-öğretime öncelikle üç hafta ara verdiğini, 26 Mart 2020 tarihinde pandeminin belirsizliğinin devam etmesi nedeniyle 2019-2020 eğitim-öğretim yılı bahar yarıyılında yüz yüze ders yapılmayacağı açıklamıştır (9,10).

Uzaktan eğitim; eğitimci ve eğitilenlerin yan yana gelmek zorunda olmadıkları, eğitimde fırsat eşitliği tanyan, teknolojik imkanlar ve özel uygulamalar yardımı ile sanal ortamda interaktif, sesli, görüntülü olarak derslerin yapıldığı programlı çağdaş bir öğrenme şeklidir (8). Teorik ve klinik uygulamaya dayalı eğitim süreci olan diyaliz teknikerliği programı; öğrencilerin bilişsel, duyuşsal ve psikomotor becerilerini destekleyen bir eğitim sistemi gerektirmektedir. Tüm sağlık bölüm eğitimlerinde olduğu gibi diyaliz teknikerliği programında da yalnızca teorik bilginin değil, aynı zamanda öğrencinin klinik ortamlarda teorik bilgi ve uygulamayı deneyimleyerek bütünleştirmesini sağlayarak klinik becerilerin kazandırılması ve geliştirilmesi hedeflenmektedir (6). Pandemi nedeniyle odak noktası insan olan bu bölümdeki öğrencilerin, eğitimlerinin online olarak gerçekleştirilmesi, klinik eğitim görmemeleri, klinikte edinmeleri beklenen mesleki yeterlilik, deneyim, analitik düşünme, çalışma alanını deneyimleme gibi becerileri edinmemeleri, öğrencilerin kendilerini mesleki olarak yetersiz hissettirmekte ve ilerleyen günler için büyük kaygı yaşamalarına sebep olmaktadır. Özellikle mezuniyet sonrası iş imkanlarının kısıtlı olması klinik deneyimin ve uygulamanın önemini arttırmaktadır. Mezuniyet aşamasında olan öğrencilerin yaşayacaklarını öngördükleri rekabet ortamı, genç kuşakları

etkileyerek stres ile birlikte yaşadıkları kaygı düzeyini yükseltmek de, sosyal hayatlarını ve günlük yaşamlarını olumsuz yönde etkilemektedir (7). Bu nedenle, çalışma diyaliz teknikerliği öğrencilerinin Covid-19 pandemisi sürecinde aldıkları uzaktan eğitimin, duygu ve davranışları üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla planlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda aşağıda yer alan sorulara cevap aranmıştır. Covid-19 pandemi döneminde;

- Öğrencilerin uzaktan eğitime yönelik tutumları ne yöndedir?
- Öğrencilerin uzaktan eğitime yönelik tutumları cinsiyet değişkenine göre anlamlı bir fark göstermekte midir?
- Öğrencilerin uzaktan eğitime yönelik tutumları yaş değişkenine göre anlamlı bir fark göstermekte midir?
- Öğrencilerin uzaktan eğitime yönelik tutumları sınıf değişkenine göre anlamlı bir fark göstermekte midir?

GEREÇ – YÖNTEM

Araştırmanın Yeri ve Zamanı: Araştırma, 15 Mart 2021- 30 Nisan 2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu ve İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu Diyaliz Programı'nda öğrenim gören öğrenciler ile gerçekleştirilmiştir.

Araştırmanın Evreni: Araştırmanın evrenini, Ege Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu (n=200) ve İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu Diyaliz (n=95) programında öğrenim gören tüm öğrenciler oluşturmuştur.

Araştırmanın Örnekleme: Çalışmada örneklem seçiminde çalışmaya katılmayı kabul eden ve dahil edilme kriterlerine uyan Ege Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu ve İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu diyaliz programı öğrencileri (n=143) oluşturmuştur.

Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- Ege Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri MYO veya İzmir Kavram MYO Diyaliz programına kayıtlı olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Dışlama Kriterleri: Dahil edilme kriterlerine uygun olmayan öğrenciler çalışmaya kabul edilmemiştir.

Araştırmanın Tipi: Tanımlayıcı ve kesitsel tipte bir araştırmadır.

Araştırmanın Kısıtlılıkları: Araştırma yalnızca 2 meslek yüksekokulunda okuyan diyaliz programı öğrencileri ile gerçekleştirildiği için sonuçlar bütün öğrencilerine genellenemez.

Veri Toplama Araçları: Çalışmanın verileri, araştırmacılar tarafından ilgili literatür taraması sonucu hazırlanan “Bilgi Formu” ve “Durumluluk-Sürekli Kaygı Ölçeği” kullanılarak pandemi nedeniyle çevrimiçi olarak

toplanmıştır.

Bilgi Formu; Bu form 2 bölümden oluşmakta olup, ilk bölümde öğrencilerin sosyo-demografik bilgilerinin (yaş, cinsiyet, sınıf, kronik hastalık varlığı, ailede covid alanların varlığı) sorgulandığı 7 soru ve ikinci bölümde, pandemi nedeniyle uzaktan eğitim almaya bağlı yaşadığı kaygı ve sıkıntılı durumlarını sorgulayan 11 soru yer almaktadır.

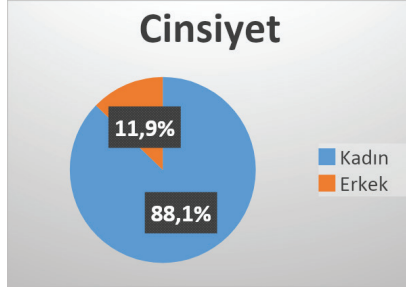
Durumluluk-Sürekli Kaygı Ölçeği; Ölçek Spielberger ve ark.118 tarafından (1970) geliştirilmiş ve Öner ve Le Compte (1983) tarafından Türkçeye uyarlanması ve standardizasyonu gerçekleştirilmiştir (11). Ölçek 2 bölümden oluşmakta ve 20'şer soru içermektedir. Durumluluk Kaygı Ölçeği; bireyin belirli bir an ve koşulda kendini nasıl hissettiğini 1 (Hiç), 2 (Biraz), 3 (Çok), 4 (Tamamıyla) şıklarıyla taramakta, Sürekli Kaygı Ölçeği ise; bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak, kendini nasıl hissettiğini 1 (Hemen Hemen Hiçbir Zaman), 2 (Bazen), 3 (Çoğu Zaman), 4 (Hemen Hemen Her Zaman) seçenekleri ile belirlemektedir. Ölçekte yer alan doğrudan ifadeler olumsuz duyguları, tersine dönmüş ifadeler ise olumlu duyguları ifade etmektedir. Her ölçekten elde edilen toplam puan değeri 20 ile 80 arasında değişmektedir. Puanın yüksek olması kaygı düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir (12).

Araştırmanın Uygulanması; Pandemi nedeniyle katılımcılara google formlar üzerinde hazırlanmış online anket formu linki e-posta gönderilerek bilgiler toplanmıştır.

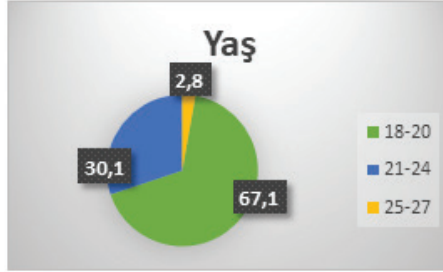
Verilerin Değerlendirilmesi; Araştırma verileri IBM SPSS for Windows 21.0 programına aktarılarak analizler yapılmıştır. Çalışmada kategorik ve sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca değer, minimum, maksimum, sayı ve yüzdelik dilim), normallik sınavı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile değerlendirmiştir. Gruplar arasındaki fark için Independent Samples t-testi ve ek yönlü ANOVA modelleme amacıyla da korelasyon ve hiyerarşik regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiki anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

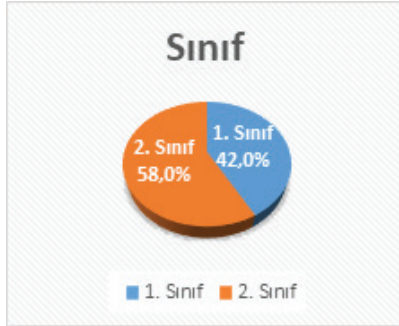
Çalışmamıza katılmayı kabul eden katılımcıların çoğunluğunu (%88,1'i) kadın öğrenciler oluşturmakta olup, % 67,1'i 18-20 yaş aralığında, %58,0'i 2. sınıf öğrencileri oluşturmaktaydı (Şekil 1,2,3). Ayrıca öğrencilerin % 75,5'inin ailesinde covid-19 tanısı alan bir yakınının olmadığı saptanmıştır (Şekil 4).



Şekil 1. Katılımcıların cinsiyet dağılımları



Şekil 2. Katılımcıların yaşa göre dağılımları



Şekil 3. Katılımcıların sınıflara göre dağılımları



Şekil 4. Katılımcıların Ailesinde Covid-19 tanısı alma durumu

Katılımcıların uzaktan eğitime yönelik tutumları incelendiğinde; %41,3'ü bilgisayar, internete bağlı kısıtlılıklara bağlı ders takibinde zorluk yaşamadığını, %38,5'i okulun uzaktan eğitim sistemi nedeniyle ders takibinde güçlük yaşadığını, %62,9'u uzaktan eğitimde ders verimliliği konusunda endişeli olduğunu, % 42,0'i uzaktan verilen teorik derslerin ve %84,6'sı uzaktan verilen uygulamalı derslerin yetersiz olduğunu, %42,7'si uzaktan eğitim nedeniyle okulunun uzayacağını, %69,9'u uzaktan eğitimin diyaliz teknikerliği programı için uygun bir eğitim modeli olmadığını, %90,2'si sahada uygulamalı eğitimin alınmamasının öğrenmelerini engellediğini belirtmektedirler. Ayrıca öğrencilerin %77,6'sı covid-19 virüsünün aile ve yakınlarına bulaşmasından endişe yaşamakta, %66,4' virüs ve uzaktan eğitim nedeniyle yüksek oranda kaygı duyduğunu söylemektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Öğrencilerin Uzaktan Eğitime Yönelik Tutumlarına Ait Bulgular

	Katılıyorum		Kısmen Katılıyorum		Katılmıyorum	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
1. İnternet ve bilgisayar konusunda kısıtlı imkânlarım olması nedeniyle dersleri takip etmekte güçlük yaşıyorum	41	%28,7	43	%30,1	59	%41,3
2. Okulun uzaktan eğitim sistemi nedeniyle dersleri takip etmekte güçlük yaşıyorum	55	%38,5	42	%29,4	46	%32,2
3. Uzaktan eğitim sistemi ile derslerin verimliliği konusunda endişeliyim	90	%62,9	43	%30,1	10	%7,0
4. Teorik derslerin uzaktan verilmesinin yeterli olduğunu düşünüyorum	34	%23,8	49	%34,3	60	%42,0
5. Uygulamaya dayalı derslerin uzaktan verilmesinin yeterli olmadığını düşünüyorum	121	%84,6	11	%7,7	11	%7,7

6. Uzaktan eğitim ve pandemi süreci ile baş etmekte güçlük yaşamam nedeniyle okulu dondurmaya düşünüyorum	5	%3,5	29	%20,3	109	%76,2
7. Uzaktan eğitim ve pandemi süreci nedeniyle okulumun uzayacağını düşünüyorum	40	%28,0	42	%29,4	61	%42,7
8. Uzaktan eğitim sisteminin diyaliz teknikerliği programı için doğru bir seçim olduğunu düşünmüyorum	100	%69,9	25	%17,5	18	%2,8
9. Uygulama alanından uzak durmamız sahada öğrenmemizi engelliyor	129	%90,2	10	%7,0	4	%2,8
10. Virüsün, aileme, yakınlarıma ve sevdiğime bulaşmasından, ölmekten ve yakınlarımın ölmesinden korkuyorum	111	%77,6	17	%11,9	15	%10,9
11. Korku, kızgınlık gibi olumsuz duyguları daha fazla yaşıyor ve yüksek oranda da kaygı hissediyorum	95	%66,4	36	%25,2	12	%8,4

Öğrencilerin durumluk kaygı puanlarının 30-57 aralığında ve puan ortalamasının $42,2 \pm 5,2$ olduğu, sürekli kaygı puanlarının ise, 36-65 arasında değiştiği, puan ortalamasının $49,4 \pm 6,5$ olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların Durumluk Kaygı ve Sürekli Kaygı Puan Ortalamaları

Değişken	X̄	SD	Min	Max
Durumluluk Kaygı	42,2	5,2	30	57
Sürekli Kaygı	49,4	6,5	36	65

Öğrencilerin durumluluk ve sürekli kaygı ölçeği puan ortalamalarının cinsiyet değişkenine göre anlamlı düzeyde farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek amacıyla, bağımsız örneklem için t testi ile analiz yapılmıştır. Bu analiz sonucunda, durumluluk kaygı ölçeği puan ortalaması ile cinsiyet değişkeni arasında anlamlı bir fark olmadığı ($t = -1.456$, $p > 0.05$), ancak öğrencilerin sürekli kaygı ölçeği puan ortalamaları ile cinsiyet değişkeni arasında anlamlı bir farklılık belirlenmiştir ($t = 3.371$, $p < 0.05$). Bu analiz sonucunda sürekli kaygı ölçeğine göre kadınların erkeklerden daha fazla kaygı yaşadığı saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Durumluk ve Sürekli Kaygı Puanları Cinsiyet Değişkeni İçin Yapılan Bağımsız Grup t-Testi

Ölçek	Cinsiyet	n	\bar{X}	SD	t	p
Durumluluk Kaygı	Kadın	126	42,0	5,1	-1,456	0,148
	Erkek	17	43,9	5,1		
Sürekli Kaygı	Kadın	126	50,1	6,4	3,371	0,001
	Erkek	17	44,6	5,1		

Öğrencilerin durumluk kaygı ve sürekli kaygı puanlarının yaş değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Bu analiz sonucunda, öğrencilerin durumluk kaygı ve sürekli kaygı puan ortalamaları anlamlı olarak farklılık göstermemiştir ($F=2.23$; $p>0.05$), ($F=0.18$; $p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Durumluk Kaygı ve Sürekli Kaygı Puanları İle Yaş Değişkeni İçin Yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) Sonuçları

Ölçek	Yaş	n	\bar{X}	F	p	Fark
Durumluluk Kaygı	18-20	96	41,6	2,233	0,111	---
	21-24	43	43,5			
	25-27	4	40,3			
Sürekli Kaygı	18-20	96	49,3	0,181	0,834	---
	21-24	43	49,8			
	25-27	4	48,0			

Öğrencilerin durumluk kaygı ve sürekli kaygı puanlarının sınıf değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Bu analiz sonucunda, öğrencilerin durumluk kaygı ve sürekli kaygı puan ortalamaları anlamlı olarak farklılık göstermemiştir ($F=0.67$; $p>0.05$), ($F=0.47$; $p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Durumluk Kaygı ve Sürekli Kaygı Puanları ile Sınıf Değişkeni için Yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) Sonuçları

Ölçek	Sınıf	n	X̄	F	p	Fark
Durumluluk Kaygı	1. Sınıf	60	41,8	0,67	0,414	---
	2. Sınıf	83	42,5			
Sürekli Kaygı	1. Sınıf	60	49,0	0,47	0,494	---
	2. Sınıf	83	50,0			

Öğrencilerin durumluk kaygı ve sürekli kaygı puanlarının kronik hastalık değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Analiz sonucunda, öğrencilerin durumluk kaygı ve sürekli kaygı puan ortalamaları anlamlı olarak farklılık saptanmamıştır ($F=0.834$; $p>0.05$), ($F=3.506$; $p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Durumluk Kaygı ve Sürekli Kaygı Puanları ile Kronik Hastalık Değişkeni için Yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) Sonuçları

Ölçek	Kronik Hastalık	n	X̄	F	p	Fark
Durumluluk Kaygı	Var	11	40,8	0,834	0,363	---
	Yok	132	42,3			
Sürekli Kaygı	Var	11	46,0	3,506	0,063	---
	Yok	132	49,7			

Öğrencilerin durumluk kaygı ve sürekli kaygı puanlarının ailede covid-19 tanısı alma değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Analiz sonucunda, öğrencilerin durumluk kaygı ve sürekli kaygı puan ortalamaları anlamlı olarak farklılık göstermemiştir ($F=0.917$; $p>0.05$), ($F=0.295$; $p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Durumluk Kaygı ve Sürekli Kaygı Puanları ile Ailede Covid-19 Tanısı için Yapılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) Sonuçları

Ölçek	Ailede Covid-19 Tanısı	n	X̄	F	p	Fark
Durumluluk Kaygı	Evet	35	41,5	0,917	0,340	---
	Hayır	108	42,4			
Sürekli Kaygı	Evet	11	48,9	0,295	0,588	---
	Hayır	132	49,6			

TARTIŞMA

Çalışmamızda pandemi nedeniyle uzaktan eğitim metoduna geçilmesinin, uygulama ve klinik eğitimlerini yüz yüze almadan mezun olacak diyaliz teknikerliği öğrencilerinin, durumluluk- sürekli kaygı ölçeği kullanılarak yaşadıkları kaygı düzeylerini belirlenmiştir. Türk Dil Kurumu (TDK)'na göre kaygı terim olarak; üzüntü, endişe duyulan düşünce, gam olarak tanımlanmaktadır. TDK'na göre tıp terimi olarak ise; genellikle kötü birşey olacakmış düşüncesiyle ortaya çıkan ve sebebi bilinmeyen gerginlik duygusu olarak tanımlanmaktadır (13). Kaygı, hafif semptomlardan başlayarak kişinin profesyonel destek almak zorunda kaldığı evrelere kadar ilerlemektedir (7). Özellikle son dönemlerde yeni açılan üniversite ve meslek yüksekokulu sayılarının artması, mezun sayısında artışa ve iş sektöründe nitelikli mezun olmayı gerekli kılmaktadır. Bu durum, uzaktan eğitim nedeniyle alana yönelik klinik uygulama dersi almayan öğrencilerin yaşadıkları kaygıyı artırmaktadır.

Tüm dünyada yaşanan pandemi nedeniyle birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de yüz yüze eğitime ara verilerek uzaktan eğitime geçilmiştir (7). Bu durum laboratuvar ve klinik uygulama derslerinin önemli olduğu tıp bilimleri, ebelik, hemşirelik, diyaliz teknikerliği gibi sağlık bölümlerinin eğitimlerini olumsuz etkilemekte ve öğrencilerin yetersizlik duygusu yaşamalarına neden olmaktadır. Çalışma analizleri değerlendirildiğinde, katılımcıların durumluluk kaygı düzeylerinin 42.2 ± 5.2 , sürekli kaygı düzeylerinin 49.4 ± 6.5 olduğu ve bu ölçek puanların ortalama düzeyde olduğu saptanmıştır (11,14). Sürekli kaygı ortalaması durumluluk kaygı ortalamasından yüksektir ve bu durum öğrencilerin yaşadığı yüksek kaygının, Covid-19 pandemi durum ve koşullardan bağımsız olarak, genel yaşadıkları kaygının yüksek olduğunu göstermektedir (11). Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada da öğrencilerin kaygı düzeyleri, ortalamanın üstünde çıkmış ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak durumluluk kaygı düzeyleri ($51,93 \pm 7.45$) sürekli kaygı düzeylerinden ($43,05 \pm 7,34$) yüksek bulunmuştur ve bu durumun yaşamakta olduğumuz Covid-19 pandemisine bağlı olduğu düşünülmektedir (15). Benzer farklı bir çalışmada ise, katılımcıların durumluluk ve sürekli kaygı düzeylerinin sırasıyla 46.50 ve 43.97 bulunmuş ve bu kaygı seviyelerinin orta düzeyde bir kaygıya işaret ettiği ifade edilmiştir (16). Öz Ceviz ve ark. yapmış olduğu çalışmada Covid-19 pandemisinde Türkiye'deki yükseköğretim okulunda okuyan öğrencilerin yaşadıkları kaygının durumluluk kaygı ve sürekli kaygı puan ortalamaları arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki bulunduğunu belirtmiştir.

Katılımcıların %88,1'inin kadın olduğu, %67'sinin 18-20 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların durumluluk kaygı ve sürekli kaygı puanları ile cinsiyet değişkeni ile arasındaki ilişki analiz edildiğinde, durumluluk kaygı puanları ile cinsiyet değişkeni arasında anlamlı farklılık olmadığı ancak sürekli kaygı ölçeği ile cinsiyet değişkeni anlamlı bir

farklılık olduğu, kadınların erkeklerden daha fazla kaygı yaşadığı saptanmıştır ($t=3.371$, $p<0.05$). Bu durum çalışmamıza katılan kadın cinsiyetin daha fazla olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmekte fakat ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda da Covid-19 sürecinde kadınların erkeklerden daha fazla kaygı yaşadığı saptanmıştır (7,14). Aydın ve ark. yapmış olduğu benzer çalışmada kadınların durumluluk kaygı düzeylerinin erkeklerin ise sürekli kaygı düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda yaş değişkeni ile durumluluk kaygı ve sürekli kaygı puanları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı, ancak Öz Ceviz ve ark. durumluk kaygısının 18-22 yaş ve 26 yaş ve üzeri bireylerde farklılık olduğunu saptanmıştır.

Uzaktan eğitime yönelik katılımcıların tutumlarını belirlemek amacıyla çeşitli sorular yöneltilmiştir. Katılımcıların %41.3'ü ders takibinde internet ve bilgisayar kaynaklı sorun yaşamadıklarını ancak dersleri takip etmekte sorun yaşadıklarını (%38.5) ve uzaktan eğitimin ders verimliliğini olumsuz etkilediğini belirtmişlerdir (%62.9). Çalışmaya katılanların, mezuniyet öncesi laboratuvar ve klinik uygulama derslerinin önemli olduğu diyaliz programı öğrencileri olmaları nedeniyle bu katılımcıların %84.6'sı uzaktan uygulama derslerinin verilmesinin yetersiz olduğunu, %69.9'u uzaktan eğitim modelinin diyaliz teknikerliği programı için uygun olmadığını, %90.2'si klinik uygulamaların yapılmaması nedeniyle yeterli öğrenmenin sağlanmadığını ve %66.4'ü korku, kızgınlık gibi olumsuz duyguları sık yaşadığını bu nedenle yüksek oranda kaygı yaşadığını belirtmektedir. Aslı ve ark. yapmış oldukları çalışma sonucunda da katılımcıların sorulara benzer yanıt verdiği saptanmıştır.

SONUÇ

Diyaliz teknikerliği gibi uygulamalı eğitimlerin önemli olduğu sağlık bölümlerinde, öğrenmenin gerçekleşmesi, yeterli psikomotor becerilerin gelişmesi ve mezuniyet sonrası çalışılacak ortamların deneyimlenmesi bakımından klinik uygulama oldukça önem arz etmektedir. Laboratuvar, klinik uygulama gibi derslerin uzaktan yapılması öğrencileri açısından olduğu kadar eğitimciler açısından da oldukça sıkıntılı bir durum olmaktadır. Bu nedenle bu bölümlerde teorik dersler uzaktan eğitim modeli ile gerçekleştirilebilir ancak uygulama derslerinin gerekli önlemler alınarak uygulama alanlarında yapılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

1. Ünsal Avdal E. Covid-19: komorbid durumlarda bakım yönetimi. Şenuzun Aykar F, Editör. İç Hastalıkları Hemşireliği ve Covid-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2020:10-4.
2. Bayrakçı N., Özkan G. Covid-19 pandemisinde nefroloji kliniklerinin yönetimi. Namık Kemal Tıp Dergisi. 2020; 8(3): 355-363.
3. Dede Ş., Kayabaşı H. Sars-Cov-2 ile ilişkili akut böbrek hasarı. Dicle Tıp Dergisi 2020;47(2): 498-507.
4. Tüzün Özdemir S. Covid-19 pandemisi ve kronik böbrek hastalığına etkisi / covid-19 pandemisi ve kronik böbrek hastalığı olan hastalar üzerindeki etkisi. Nefroloji Hemşireliği dergisi. 2021;16(2):60-66.
5. Yahşi, Ö., Kırkıç, K.A. Uzaktan eğitim sürecinde öğretmenlerin uzaktan eğitime yönelik tutumlarının incelenmesi. Turkish Studies - Education, 2020;15(5):3827-3847. <https://Dx.Doi.Org/10.47423/Turkishstudies.46136>.
6. Keskin Kızıltepe, S., Kurtgöz, A. Hemşirelik öğrencilerinin covid-19 pandemisi sürecinde aldıkları uzaktan eğitime yönelik tutum ve görüşlerinin belirlenmesi. Journal Of International Social Research, 2020;13(74).
7. Ceviz, N., Tektaş, N., Basmacı, G., Tektaş, M. Covid 19 pandemi sürecinde üniversite öğrencilerinin kaygı düzeylerini etkileyen değişkenlerin analizi. Uluslararası Eğitim Araştırmacıları Dergisi, 2020;3(2):312-329.
8. Uçkaç K. Sağlık meslek lisesi öğrencilerinde covid-19 pandemi sürecine bağlı uzaktan eğitimin öğrenci duygu ve davranışları üzerine etkileri. Sağlık Bilimlerinde Eğitim Dergisi, 2020;3(1):34-44. Retrieved from <https://dergi-park.org.tr/en/pub/jedihes/issue/59497/804738>
9. YÖK (2020a) Erişim adresi: <https://www.yok.gov.tr/Sayfalar/Haberler/2020/YKS%20Ertelenmesi%20Bas%C4%B1n%20A%C3%A7%C4%B1klamas%C4%B1.aspx> (Erişim tarihi:24.12.2021)
10. YÖK (2020b) Erişim adresi: <https://yokdersleri.yok.gov.tr/> (Erişim tarihi:24.12.2021)
11. Öner, N. ve Compte, A. L. Durumluk ve sürekli kaygı envanteri el kitabı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları. 1983
12. <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:79zpSp7C3c-cJ:www.emdr-tr.org/sik-kullanilan-ruhsal-travma-olcekleri/durumluk-surekli-kaygi-envanteri-puanlamasi/+&cd=5&hl=tr&ct=clnk&gl=tr> (Eritim tarihi:09.12.2021)
13. Türk Dil Kurumu, erişim adresi: <https://sozluk.gov.tr/03.12.21> (Erişim tarihi:09.12.2021).
14. Basmacı, G., Tektaş, M., Tektaş, N., Ceviz, N.Ö. Kaygı düzeylerini etkileyen faktörler: önlisans öğrencileri ve mezunları üzerine bir araştırma. İstanbul Sosyal Bilimler Dergisi, 2017;18:69-80.

15. Çölgeçen, Y., Çölgeçen, H. Covid-19 Pandemisine Bağlı Yaşanan Kaygı Düzeylerinin Değerlendirilmesi: Türkiye Örneği. Elektronik Türkçe Çalışmaları, 2020;15(4).
16. Aydın, A., Tiryaki, S. Üniversite öğrencilerinin kaygı düzeylerini etkileyen faktörleri belirlemeye yönelik bir çalışma (KTÜ örneği). Kastamonu Univ., Orman Fakültesi Dergisi, 2017;17(4):715-722.



Bölüm 11

TAKİPSİZ HİPOTİROİDİK GEBENİN ACİL SEZARYEN OPERASYONUNDA ANESTEZİ YÖNETİMİ: OLGU SUNUMU

Serkan YÜCEPUR¹

Özet

Amaç: Tiroid hormon bozuklukları gebelik sürecinde görülen ikinci en sık endokrin hastalık grubundandır. Preoperatif takip ve peroperatif yaklaşım bu nedenle önem taşımaktadır. Bu çalışmada ek hastalığı olan bir gebede rejyonel anestezinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Olgu: 30 yaşında 41+4 gebelik haftasındaki doğum ağrısı nedeniyle başvuran takipsiz hastanın yapılan preoperatif değerlendirilmesi sırasında primer hipotiroidizm tespit edilmiştir. Başarılı spinal anestezi ile doğum komplikasyonsuz gerçekleştirilmiş ve postoperatif 2. gününde sorunsuz taburcu edilmiştir.

Sonuç: Spinal anestezi hipotiroidik gebelerde sezaryen sırasında güvenle tercih edilebilecek bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidi, gebelikte hipotiroidi, spinal anestezi

Giriş

Tiroid hormon bozuklukları gebelik sürecinde görülen ikinci en sık endokrin hastalıklar grubundadır. İnsidansı % 0,3 olan tiroid hormonlarındaki bozukluk gebelik sürecinde anne ve fetüste ciddi etkilere yol açmaktadır (1). Hipotiroidi prevalansı 15/1000 olarak belirtilmektedir (2). Son 20 yılda hipotiroidi ve gebelik üzerine kayda değer çalışmalar yapılmasına rağmen halen gebelik sürecinde tiroid fizyolojisinin değerlendirilmesiyle ilgili sınırlı kaynak mevcuttur (1). Bu nedenlerle gebelik sürecinde tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerinin takibi ve gereğinde tedavi düzenlenmesi hem anne sağlığı hem de neonatal gelişimin etkilenmemesi açısından oldukça önemlidir (3).

Preoperatif değerlendirme sırasında TSH düzeylerinin değerlendirilmesi subklinik hipotiroidinin tespiti açısından önemliken ilk aşamada hastada yorgunluk, uyku ihtiyacında artış, depresyon, üşüme, unutkanlık gibi şikayetlerin olması, soluk ya da apatik görünümlü yüz, göz etrafında şişlik ve kaş laterallerinde dökülme gibi bulgular göz ardı edilmemelidir (2).

Hipotiroidi, subklinik formdan miksödeme kadar değişen bir klinik sergiler ve gebelikte artmış perioperatif riskler ciddi komplikasyonlara yol açabilir (2). Maternal hipotiroidizm artmış abortus oranları, plasental abrupsiyon, postpartum hemoraji ve preterm eylem ile ilişkilendirilmiştir (3). Tüm bu nedenlerle hastanın preoperatif ve peroperatif yaklaşımı hipotiroidinin etkileri göz önüne alınarak yapılmalıdır (4).

Biz bu olgu sunumunda hipotiroidi tanısıyla takipli bir gebenin sezaryendeki preoperatif ve peroperatif yaklaşımının değerlendirilmesini amaçladık.

Olgu

30 yaş, 76 kg, 167 cm boyunda, 41+4 gebelik haftasındaki takipsiz hasta; doğum ağrısı nedeniyle acile başvurdu, yapılan USG ve NST sonucunda fetal distress saptanarak acil sezaryen kararı verildi. Hastanın preoperatif hemogram, biyokimya, koagülasyon tetkikleri normal fakat tiroid hormonları sT3:<1,07 pg/ml (N:1,58-3,91), sT4: <0,40 (N: 0,7-1,48) ve TSH:49,3 mIU/L (N:0,35-4,94) olarak primer hipotiroidiyle uyumluydu. Acil şartlarda operasyona alınan hastaya spinal anestezi planlandı. Standart monitorizasyon sonrası,oturma pozisyonunda L4-5 aralık orta hattan 25 Gauge iğneyle subaraknoid aralığa girilerek serbest BOS akışı görülüp 10mg bupivakain heavy verildi. Blok seviyesi kontrol edilerek insizyona izin verildi. Cerrahi başladıktan 4 dk sonra kız bebek doğurtuldu, cerrahi 40 dk'da tamamlandı, herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Alınan ayrıntılı anamnezde hastanın 2yıl önce nodül nedeniyle total tiroidektomi geçirdiği, son 2aydır levotiroksin ilacını kullanmadığı öğrenildi. Dahiliye konsültasyonu ile tedavisi

düzenlenip 1 ay sonra poliklinik kontrolü önerilerek postoperatif 2. günde sorunsuz taburcu edildi.

Tartışma

Gebelikte hormon aksında değişiklikler nedeniyle sık görülen hipotiroidi tablosu annede anemi, preeklampsi, abruptio plasenta, abortus, postpartum hemoraji, miad gecikmesi ve bebekte intrauterin gelişme geriliği, prematürite, ölü doğum, malformasyon, ilerleyen yaşlarda mental-motor gelişme geriliğine yol açabilmektedir (1-4). Hipotiroidinin kilo artışı, soğuk intoleransı, kas güçsüzlüğü, letarji-somnolans, konstipasyon, depresyon, unutkanlık, ödem gibi belirtileri de gebelikte maskelenebilmektedir (2). Preoperatif takipler, hipotiroidik hastaların tedavi ile ötiroid hale getirilmesi ve sonrasında elektif cerrahilerin planlanması önerilmekle birlikte acil cerrahilerde ötiroidinin mümkün olmayacağı ve premedikasyonun daha dikkatli yapılması gerektiği çalışmalarda belirtilmektedir (2,5). Bu olguda da hastanın gebelik sürecinde takipli olmaması, preoperatif acil değerlendirme esnasında primer hipotiroidi tanısı alması preoperatif değerlendirmenin daha da dikkatli yapılması gerektiğinin bir göstergesidir.

Ciddi hipotiroidik hastalar ilaç metabolizmasının yavaşlaması nedeniyle anestezi, sedatif ve opioid ajanlara solunum yetmezliğine kadar gidebilecek artmış duyarlılık gösterirler, bu nedenle premedikasyon dikkatli uygulanmalıdır (2). Genel anestezide; tiroid bezinin basısına bağlı solunum yolunun daralması, büyük dil nedenli entübasyon zorluğu, anestezi ajanlara bağlı artmış hipotansiyon riski ve kardiyorespiratuar arrest görülebilir (4,5). Operasyon sırasında görülebilecek bu hipotansiyon ve kardiyak output bozulması fetal dolaşım ve beyin hasarına yol açabileceğinden genel anestezi hipotiroidide ciddi risk oluşturmaktadır (4). Ayrıca ilaç biyotransformasyonu yavaşladığından derlenme gecikip postoperatif solunum desteği de gerekebilmektedir (2). Bu nedenlerden dolayı hipotiroidik olgularda düşük doz lokal anestezi ajanlarla rejyonel anestezi önerilmektedir (3,4,5). Jiang ve ark. Tarafından yapılan bir olgu sunumunda, konjenital hipotiroidi tanılı bir hastanın sezaryana alınması ve spinal anestezinin ön planda tutulması gerektiği belirtilmiştir. Çalışmada lidokain dozunun da ek hastalığı olmayan gebelere oranla azaltılması gerekliliği üzerinde durulmuştur (3). Biz de rejyonel anestezinin perioperatif yakın takiple uygun ve güvenli bir yöntem olması nedeniyle olgumuzda spinal anesteziyi sorunsuz uyguladık. Hastada düşük doz bupivakain heavy uygulandı ve peroperatif herhangi bir yan etki ile karşılaşmadı, sezaryen 40 dk sonunda sorunsuzca sonlandı.

Sonuç

Hipotiroidinin gebelik sürecinde maternal ve fetal etkilenmeye yol aç-

masının yanı sıra perioperatif dönemde ortaya çıkan ciddi sistemik etkileri unutulmamalıdır. Bu olgu spinal anestezinin hipotirodik gebelerde sezaryen sırasında takibinin uygun ve güvenli olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

- 1) Sannaboraiah, S. K., Ramaswamy, A. H., & Shaikh, S. (2019). Thyroid disorders during pregnancy and anesthetic considerations. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*, 302-307.
- 2) Türkmen, Ü. A., Kara, D., & Köksal, Ç. (2012). Tiroid Bezi Hastalıklarında Anestezik Yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 28, 48-55.
- 3) Jiang, X., Wu, L., Luo, D., & Huang, W. (2019). Case report: use of ketamine in combination with epidural anesthesia for cesarean section in the patient with severe congenital hypothyroidism
- 4) Țarnă, M., Cima, L. N., Panaitescu, A. M., Martin, C. S., Sîrbu, A. E., Barbu, C. G., ... & Fica, S. (2022). Preconception Counseling in Patients with Hypothyroidism and/or Thyroid Autoimmunity. *Medicina*, 58(8), 1122.
- 5) Hussain, Z., & Elahi, S. (2019). Undetected hypothyroidism and its anesthetic implications. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*, 205-210.



Bölüm 12

A MORPHOMETRIC STUDY OF THE CLAVICLE ON THE TURKISH POPULATION

Nilgün TUNCEL ÇİNİ¹, Nurhan KAŞIKÇIOĞLU², İlknur ARI³

1 Bilecik Seyh Edebali University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Bilecik, Turkey

2 Bilecik Seyh Edebali University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Bilecik, Turkey

3 Bursa Uludag University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Bursa, Turkey

Abstract

Aim: Clavicle fractures are common and constitute approximately 5-12% of all fractures and most of the occurs on the midshaft of the bone. These devices enable relatively easy surgical insertion and provide stable fixation. Since bone geometry differs among populations it is necessary to perform the morphometrical evaluation for optimal plate design and fracture fixation. The aim of the study is the evaluation the morphometry of the clavicle and to quantify the geometry in the Turkish population.

Material and Methods: The study was conducted on 16 dries belonging to the Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Anatomy Department. A total of 13 parameters, 11 linear and 2 angular, were determined. The determined parameters were measured with Image J and SPSS 22.0 software (IBM) was used for the statistical analysis.

Results: The side difference was not seen for the right and the left sides so the mean values for all the parameters were used. The total length of the clavicle was 152.45 ± 13.64 mm, the medial segment was 46.17 ± 9.59 mm, the middle segment was 65.63 ± 70.86 mm, and the lateral segment was 40.63 ± 7.05 mm. The maximum width of the sternal end was 21.82 ± 3.25 mm, and the maximum width of the acromial end was 22.90 ± 5.25 mm. The maximum width of the medial, middle and lateral segments was 12.81 ± 1.67 mm, 11.54 ± 1.65 mm, and 17.99 ± 2.78 mm respectively.

Conclusion: The clavicle is close to the lungs and especially subclavian vessels. The knowledge of the width and thickness of the clavicle can be useful to surgeons to evaluate the screw length and fixation. These results provide the morphometric anatomy knowledge of the clavicle and these are specific to the Turkish population.

Keywords: Clavicle, morphometry, segment, curvature, Turkish population

Introduction

Clavicle fractures are common and constitute approximately 5-12% of all fractures and most of the occurs on the midshaft of the bone (1,2). For displaced shaft fractures, the traditional opinion is that not require operative stabilization. However, recent studies have stated the disadvantages of nonoperative treatments (3). The external plating has been associated with postsurgical complications like infection, reoccurrence of the fracture, and also cosmetically problematic because that can be visualized and palpated from the outer skin. For open reduction, internal plate and intramedullary fixation are two of the most commonly used surgical techniques. The devices that are used for displaced fractures generally enable simple surgical intervention and provide stable fixation for the surgeon and also the patient. Due to the complex structure being an S-shape an understanding of clavicular anatomy is important for optimal plate design and fracture fixation (4,5). Since bone geometry differs among populations (6,7), it is necessary to perform the morphometrical evaluation of the clavicle. The aim of the study is the evaluation the morphometry and quantify the geometry of the clavicle in the Turkish population.

Material and Methods

The study was conducted on the 16 dry clavicles (7 right, 9 left) whose sexes were unknown and belonged to the osteological collection of the Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Anatomy Department. In order to determine the clavicle morphometry in the Turkish population, the clavicle was divided into medial, middle and lateral segments using the vertical lines passing through the medial and lateral apices of the curvatures. A total of 13 parameters, 11 linear and 2 angular, were determined. These parameters were respectively (5,8);

- L1) Total length of the clavicle
- L2) The length of the medial segment of the clavicle
- L3) The length of the middle segment of the clavicle
- L4) The length of the lateral segment of the clavicle
- L5) The maximum width of the sternal end
- L6) The maximum width of the acromial end
- L7) The maximum width of the medial segment
- L8) The minimum width of the middle segment
- L9) The maximum width of the lateral segment
- L10) The distance between the apices of the sternal side and the lateral curvature of the acromial side
- L11) The distance between the apices of the acromial side and the medial curvature of the sternal side

A1) The angle of the medial curvature

A2) The angle of the lateral curvature

The bones which have deformities or fractures are excluded from the study. The Nikon D5000 camera was used to take photos of the bones. The photographs of the bones were taken with the standard position using the ruler on one side for calibration. The determined parameters were measured with the Image J software in mm.

SPSS 22.0 software (IBM) was used for the statistical analysis ($p < 0.005$). To determine the side difference, for parametric parameters, Student's T-test was used. For the non-parametric parameters, the Mann Whitney-U test was used. Due to being seen no side differences, mean values of the right and left are used to evaluate the correlation between parameters. To determine the correlation between the parameters Pearson correlation test was used.

Results

The side difference was not seen for the right and the left sides so the mean values for all the parameters were used. The total length of the clavicle was 152.45 ± 13.64 mm, the medial segment length was 46.17 ± 9.59 mm, the middle segment length was 65.63 ± 70.86 mm, and the lateral segment length was 40.63 ± 7.05 mm. The maximum width of the sternal end was 21.82 ± 3.25 mm, and the maximum width of the acromial end was 22.90 ± 5.25 mm. The maximum width of the medial, middle and lateral segments was 12.81 ± 1.67 mm, 11.54 ± 1.65 mm, and 17.99 ± 2.78 mm respectively. The distance between the sternal side and lateral curvature of the acromial side was 15.53 ± 3.59 mm, and the distance between the acromial side and medial curvature of the sternal side was 10.25 ± 3.62 mm. The angle of the medial curvature was $142.01 \pm 7.93^\circ$ and the angle of the lateral curvature was $146.24 \pm 9.33^\circ$. According to the Pearson correlation analysis, the highest correlation was between the distance between the acromial side and the distance between the sternal side and the lateral curvature of the acromial side and the angle of the medial curvature ($R = -0.809$) and the between the distance between the acromial side and the medial curvature of the sternal side and the angle of the lateral curvature ($R = -0.797$).

Discussion

Clavicle fractures are common and occur in the middle third of the clavicle commonly. The treatment of midshaft fractures is controversial in the literature but there is a reemergence of interest in operation plating especially intramedullary fixation because of aesthetic reasons (9).

The clavicle has a changeable structure and because of its complex anatomy and morphology because of that, it is hard to make an accurate and objective study. Statistical shape analysis and mathematical models made it possible specific to the patient, thus being descriptive shape variation

within the population (10).

In the Bachoura et al. (8) study on Americans, they stated that the total length of the clavicle was 136.7 ± 10.4 mm, the length of the medial segment was 48.0 ± 9.1 mm, the middle length was 56.0 ± 5.0 mm, and the laterals segment was the 32.7 ± 3.1 mm. In Oui et al. (5) study on the Chinese, the total length of the clavicle was 144.2 ± 12 mm, the lateral segment length was 39.7 ± 8.4 mm, the middle segment was 61.5 ± 7.1 mm, and the medial segment was 453.5 ± 8.7 mm. In Mathieu et al. (11) study on the French, the total length of the clavicle was 152.7 ± 2.9 mm, In Bernat et al. (12) study on Belgian, the total length of the clavicle was 136.7 ± 10.4 mm. Ozsahin et al. (13) study was conducted with the Turkish population, the total length of the clavicle was 136.19 ± 13.41 mm. In our study, the total length of the clavicle was 152.45 ± 13.64 mm. When we compare our results with these studies, we can see the population differences. Our results were higher than Ozsahin's results and we think that this may be due to the number of bones or may be regional differences in the Turkish population.

Oui et al. (5) also measured the width of the clavicle and claimed that the width of the sternal side was 22.1 ± 3.6 mm, the acromial side was 22.7 ± 4.1 mm, and the minimum width of the middle segment was 11.4 ± 2.1 mm. In our study, the maximum width of the sternal end was 21.82 ± 3.25 mm, and the maximum width of the acromial end was 22.90 ± 5.25 mm. The maximum width of the medial, middle and lateral segments was 12.81 ± 1.67 mm, 11.54 ± 1.65 mm, and 17.99 ± 2.78 mm respectively. It is interesting that while the lengths of the clavicle were higher, the widths of the clavicle were closer to these results.

The clavicle is close to the lungs and especially subclavian vessels. The knowledge of the width and thickness of the clavicle can be useful to surgeons to evaluate the screw length and fixation. These results provide the morphometric anatomy knowledge of the clavicle and these are specific to the Turkish population.

References

- 1) Kihlstrom C, Möller M, Lönn K, Wolf O (2017). Clavicle fractures: Epidemiology classification and treatment of 2422 fractures in Swedish fracture register: A observational study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 18, 82.
- 2) Yang JCS, Lin KJ, Wei HW, Tsai CL, Lin KP, Lee PY (2017). Morphometric Analysis of the Clavicles in Chinese Population. *Bio Med Research International*, 2017: 8149109.
- 3) Aira JR, Simon P, Gutierrez S, Santoni BG, Frankle MA (2017). Morphometry of the Human Clavicle and Intramedullary Canal: A 3D, Geometry-Based Quantification, 35(10):2191-2202.
- 4) McKee MD, Pedersen EM, Jones C, Stephan DJG, Kreder HJ, Schemitsch EH et al. (2006). Deficits following nonoperative treatment of displaced midshaft clavicular fractures, *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 88(1): 35–40.
- 5) Qiu XS, Wang XB, Zhang Y, Zhu YC, Guo X, Chen YX (2016). Anatomical Study of the Clavicles in a Chinese Population. *Bio Med Research International* 2016: 6219761.
- 6) Handa VL, Lockhart ME, Fielding JR, Bradley CS, Brubaker L, Cundiff GW et al. (2008). Racial differences in pelvic anatomy by magnetic resonance imaging. *Obstetrics and Gynecology*, 111(4):914–920.
- 7) Warden SJ, Hill KM, Ferira AJ, Laing EM, Martin BR, Hausman DB et al. (2013). Racial differences in cortical bone and their relationship to biochemical variables in Black and White children in the early stages of puberty. *Osteoporosis International*, 24(6):1869–1879.
- 8) Bachoura A, Deane AS, Wise JN, Kamineni S, Orth FRCS (2013). Clavicle morphometry revisited: a 3-dimensional study with relevance to operative fixation. *J Shoulder Elbow Surg*, 2: e15-e21.
- 9) Postacchini F, Gumina S, De Santis P, Albo F (2002). Epidemiology of clavicle fractures. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 11(5):452–456.
- 10) Daruwalla ZJ, Courtis P, Fitzpatrick C, Fitzpatrick D, Mulltett H (2010). Anatomic Variation of the Clavicle: A Novel Three-Dimensional Study. *Clinical Anatomy* 23:199–209.
- 11) Mathieu PA, Marcheix PS, Hummel V, Valleix D, Mabit C (2014). Anatomical study of the clavicle: endomedullary morphology. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 36(1):11–15.
- 12) Bernat A, Huysmans T, Van Glabbeek F, Sijbers J, Gielen J, Van Tongel A (2014). The anatomy of the clavicle: a three-dimensional cadaveric study. *Clinical Anatomy*, 27(5):712–723.
- 13) Ozsahin E, Erdem H, Boyan N, Oguz O (2018). Clinical significance of clavicle morphometry. *Cukurova Med J*, 2018;43(Suppl 1):139-145.



Bölüm 13

GLUKAGON BENZERİ PEPTİDLERİN VASKÜLER FONKSİYONEL ETKİLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

Serdar ŞAHİNTÜRK¹

Özet

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukagon benzeri peptid-2 (GLP-2) aminoasit dizilimi bakımından glukagona benzeyen endojen peptidlerdir. GLP-1, başlıca barsaklardaki L hücrelerinden salgılanan ve besin alımına yanıt olarak insülin salgısını güçlü bir şekilde uyan bir hormondur. Pankreasın alfa hücreleri ve santral sinir sistemi diğer önemli GLP-1 kaynaklarıdır. GLP-1 fizyolojik etkilerini G protein kenetli reseptörü olan GLP-1R aracılığı ile ortaya koymaktadır. GLP-1'in fizyolojik koşullardaki etkisi insülin salgısını uyarmakla sınırlı olmayıp enerji metabolizması ile vasküler tonus ve kan basıncının düzenlenmesi gibi birçok farklı süreçte düzenleyici olarak rol almaktadır. Kan glukoz düzeylerinde azalmaya ve enerji kullanımında artışa neden olan GLP-1'in kardiyovasküler etkileri oldukça önemlidir. Güncel in vivo ve in vitro çalışmalar GLP-1'in, özellikle daha gelişmiş memelilerde, pozitif inotrop ve vazorelaksan etkilere aracılık ettiğini göstermektedir. Kan basıncını düşürmekte ve endotel fonksiyonlarında iyileşme sağlamaktadır. GLP-1'in etki mekanizmaları konusunda ise çelişkili bulgular mevcuttur. Endotel bağımlı veya endotelden bağımsız çeşitli mekanizmaların GLP-1 aracılı vazodilatasyonda rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Bunlara ek olarak GLP-1, natriüretik ve diüretik etkileri nedeni ile de kan basıncında azalmaya neden olmaktadır. Tüm bu etkileri nedeni ile GLP-1 analogları ve GLP reseptör agonistleri diyabetik hastalarda kan glukoz düzeylerini düşürücü etkilerinin dışında kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi gibi başka önemli faydalar da sağlayabilmektedir. GLP-2'nin vasküler fonksiyonel etkileri hakkında bilinenler ise GLP-1'e kıyasla oldukça kısıtlıdır. Her iki endojen peptidin vasküler fonksiyonel etkilerinin ve etki mekanizmalarının tam olarak ortaya konulabilmesi adına yeni ve detaylı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu derlemede, özellikle GLP-1'in vasküler fonksiyonel etkileri ve etki mekanizmalarına odaklanılmıştır.

Giriş

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukagon benzeri peptid-2 (GLP-2) aminoasit dizilimi bakımından glukagona benzeyen endojen peptidlerdir. Birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte de görev alırlar. Bunlar arasında kardiyovasküler etkileri oldukça önemli yer tutmaktadır.

GLP-1 bir inkretin hormondur. Besin alımına yanıt olarak barsaklardaki enteroendokrin L hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Diğer kaynakları ise pankreasın alfa hücreleri ve santral sinir sistemidir. Glukoz ile uyarılan insülin sekresyonunu artırmaktadır. Bilinen en güçlü insülin salgılatıcılardan birisidir. Glukagon salgısını, besin alımını ve mide boşalmasını ise inhibe etmektedir. Pankreas beta hücreleri üzerinde proliferatif, neojenik ve antiapoptotik etkileri vardır. Bu etkileri aracılığı ile temel olarak kan glukozunu düzenler. Günümüzde GLP-1 analogları antidiyabetik olarak yaygın kullanıma sahiptir. Bununla birlikte güncel çalışmalarda GLP-1'in nöroprotektif ve kardiyoprotektif etkileri olduğu da gösterilmiştir (Baggio ve Drucker 2004). Bu etkileri nedeniyle nörolojik ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisi açısından umut vadettiği düşünülmektedir.

GLP-1'in kardiyovasküler fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerdeki etkileri oldukça önemlidir ve güncel bir araştırma konusudur. GLP-1 reseptörü (GLP-1R), kardiyovasküler etkileri ile uyumlu olarak, kalpte ve santral sinir sistemindeki arter basıncının düzenlenmesi ile ilgili bölgelerde eksprese edilmektedir (Baggio ve Drucker 2004). Hem anestezi altındaki hem de bilinci açık sıçanlarda yapılan çalışmalarda intraserebroventriküler (ICV) veya intravenöz (IV) GLP-1 uygulamasının kalp hızını ve ortalama arteriyel kan basıncını artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte IV uygulamadaki etki ICV uygulamaya kıyasla daha hızlı ve daha büyük olmaktadır. Bu kardiyovasküler etkilerde GLP-1R'nin aracılık ettiği bildirilmiştir. Köpek veya sığır gibi daha gelişmiş memelilerde yapılan çalışmalarda ise GLP-1 hipertansif etkiye neden olmamıştır (Goodwill et al. 2014). GLP-1'in GLP-1R üzerinden olan etkilerine ilave olarak sempatik sinir sistemini uyararak da kardiyovasküler düzenleyici etki gösterdiği düşünülmektedir (Baggio and Drucker 2004).

GLP-1 analogları insanlarda diyabet hastalığının tedavisinde yaygın kullanıma sahiptir. Bu hastalardaki çalışmalarda liraglutid gibi GLP-1 analoglarının, kemirgenlerdeki bulguların aksine olarak ve köpek gibi daha gelişmiş memelilere benzer şekilde, hipertansif etki göstermediği gözlenmiştir. Aksine liraglutid diyabetik hastalarda sistolik kan basıncını azaltıcı yönde etki göstermiştir (Robinson et al. 2013). Bu etkinin GLP-1R aracılığı olarak atrial natriüretik peptid salgısının uyarılmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Kim et al. 2013). İnsan çalışmaları göstermektedir ki GLP-1R aktivasyonu kan basıncını artırmamaktadır. Kemirgenler dışındaki diğer hayvan çalışmalarında da GLP-1 hipertansif etkiye neden olmamıştır. GLP-1 kalp hızı üzerinde de türler arasında farklı etkilere neden olmak-

tadır. Kemirgenlerde yapılan deneylerde doz bağımlı olarak taşikardiye neden olduğu gözlenmiştir. Daha gelişmiş memelilerde ise taşikardik etki gözlenmemiştir. İnsan çalışmalarında ise GLP-1 analoglarının taşikardiye neden olduğu bildirilmiştir. GLP-1 kardiyak kontraktilite üzerine de etkilidir. GLP-1 normal bir kalp kasılma kuvveti gelişimi için önemlidir. GLP-1'in kardiyak performansı, özellikle iskemi ve kalp yetmezliği gibi patolojik durumlarda, artırdığı gösterilmiştir (Goodwill et al. 2014). GLP-1 ile ilgili çok sınırlı sayıda in vitro vasküler kontraktilite çalışması vardır. GLP-1'in sıçan femoral arterinde GLP-1R aracılığı ile nitrik oksit sentaz ve endotel-den bağımsız olarak gevşemeye neden olduğunu bildirilmiştir (Nyström et al. 2005). Başka bir çalışmada ise GLP-1'in sıçan torasik aortunda glukagon reseptörlerinin dahil olduğu bir mekanizma ile vazodilatatör etki gösterdiğini saptanmıştır (Sëlley et al. 2016).

GLP-2'nin fizyolojik etkileri GLP-1'e göre daha az bilinmektedir. Özellikle besin alımı ve intestinal epitelyal büyüme üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte kardiyovasküler fizyolojik süreçler üzerinde etkili olduğu da düşünülmektedir. Angelone ve ark. (2012), GLP-2 reseptörünün (GLP-2R)'nün sıçan kalbinde eksprese edildiğini göstermiştir. Bu çalışmada GLP-2'nin düşük dozlarda pozitif inotrop etkili, yüksek dozlarda ise negatif inotrop etkili olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, GLP-2'nin doz bağımlı olarak koroner damarlarda kasılmaya neden olduğu bildirilmiştir (Angelone vd., 2012). Bremholm ve ark. (2010) sağlıklı insanlarda yaptıkları çalışmada subkutanöz uygulanan GLP-2'nin farklı damar yataklarındaki kan akımına etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada, superior mezenterik arterdeki kan akımının arttığı, ancak renal arter, çölyak arter ve karotid arter gibi diğer damar yataklarında kan akımında herhangi bir farklılık meydana gelmediği gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada, GLP-2 uygulaması sonucunda kalp hızı ve kardiyak outputun arttığı gözlenmiştir. Bu etkinin mezenterik kan akımındaki artış nedeni ile olabileceği bildirilmiştir (Bremholm et al. 2010). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, bildiğimiz kadarıyla, GLP-2'nin damar fonksiyonlarına etkisini ve etki mekanizmasını araştıran herhangi bir in vitro vasküler kontraktilite çalışmasına rastlanmamıştır.

Literatürdeki veriler göstermektedir ki GLP-1'in kardiyovasküler etkileri çelişkilidir ve türler arasında belirgin farklılıklar vardır. Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda GLP-1'in vasküler tonusta artışa neden olduğu olduğu, daha gelişmiş hayvanlarda vasküler tonusta belirgin bir değişiklik yapmadığı, insanlarda ise vasküler tonusu azalttığını bildiren çalışmalar vardır (Goodwill et al. 2014). Yapılan çalışmalar az sayıda ve yetersizdir. Etki mekanizmaları aydınlatılamamıştır. Özellikle in vitro vasküler kontraktilite çalışmaları çok sınırlıdır. GLP-2'nin kardiyovasküler fizyolojik süreçlerdeki etkileri ise çok daha az bilinmektedir. GLP-2'nin in vitro şartlarda vasküler kontraktilite üzerindeki etkisini ve etki mekanizmasını araştıran ya da

GLP-1 ile etki güçlerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bundan sonraki kısımda özellikle GLP-1'in vasküler fonksiyonel etkileri ve etki mekanizmaları üzerinde durulmuştur.

GLP-1'in vasküler fonksiyonel etkileri ve etki mekanizmaları

GLP-1'in direkt etkileri aracılığıyla veya merkezi sinir sisteminden gelen sinyaller yoluyla periferik arteriyel kan akışını düzenlediği ileri sürülmektedir. Richter ve ark. (1993), GLP-1 uygulamasının, 35S-sülfat etiketli makromolekül sekresyonunda artışa ve pulmoner arterin gevşemesine neden olduğunu göstermiştir. Aynı araştırmacılar, GLP-1'in hava yollarındaki peptiderjik sinir sisteminin nörotransmitteri olarak hareket edebileceği sonucuna varmıştır. Benzer şekilde Golpon ve ark. (2001) da pulmoner vasküler tonus düzenlenmesinde GLP-1'in önemli bir rolü olabileceğini göstermiştir. Nyström ve ark. (2005), bir izole organ banyosu modelinde, GLP-1 uygulamasının sıçan femoral arter halkalarında doza bağlı gevşemeye neden olduğunu rapor etmiştir. Bu etkinin, nitrik oksit (NO) ve endotelden bağımsız mekanizmalarla meydana geldiği belirlenmiştir. Buna karşılık, Dong ve ark. (2013) GLP-1'in, vasküler endotelde protein kinaz A (PKA)/NO sinyal yoluna bağlı bir mekanizmayla mikrovasküler hacmi genişlettiği sonucuna varmıştır. Başka bir çalışmada, GLP-1 ve eksendin-4 tedavisinin, tip 2 diyabetik sıçanlarda değişim gösteren ve bozulan vasküler tonusu normalleştirdiği ve be etkide exendin-4'ün GLP-1' kiyasla daha az etkili olduğu rapor edilmiştir (Ozyazgan ve ark. 2005). Diğer bir çalışmada ise Wu ve ark. (2012), pankreas adacık mikrosirkülasyonu üzerindeki vasküler tonus düzenleyici etkilerinin, aslında GLP-1 ve eksendin-4'ün anti-diyabetik etkilerine aracılık eden mekanizmalardan biri olabileceğini ileri sürmüştür. Aynı çalışmada, hem GLP-1 hem de eksendin-4 infüzyonunun, glukozun neden olduğu pankreas kan akışının adacıklara yeniden dağılımını önlediği gösterilmiş, bu etkinin NO oluşumununun bloke edilmesi sonrasında ortadan kalkmadığı belirlenmiştir. Bunların yanında, insan çalışmalarında elde edilen veriler, GLP-1'in endotel disfonksiyonunun iyileştirilmesine ve vasküler reaktivitenin modülasyonuna katkısı olduğunu işaret etmektedir (Tesauro et al. 2012). Nyström ve ark. (2004) tarafından yapılan bir çalışmada, GLP-1'in koroner kalp hastalığı olan tip 2 diyabet hastalarında insülin direncinde iyileşme olmaksızın endotel disfonksiyonunda düzelme ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. GLP-1'in endotelial fonksiyonlar üzerindeki doğrudan ve dolaylı rolü nedeniyle, GLP-1 reseptör antagonistlerinin tip 2 diyabet hastalarındaki kardiyovasküler riskler bakımından önemli bir potansiyele sahip oldukları düşünülmektedir (Sjöholm 2009) Bunlara ek olarak, GLP-1 ve analogları kan basıncı üzerinde önemli ve güçlü etkilere sahiptir. Bu etkileri nedeniyle, bu ajanların hipertansiyonun iyileştirilmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Daha önce yayınlanmış çalışmalarda elde edilen veriler, GLP-1 analoglarının doğrudan bir natriüretik etkiye ve endotelial vazodilatasyonu uyarıcı bir özelliğe sahip olduklarını

göstermektedir (Gutzwiller et al. 2004; Nyström 2008). GLP-1 aracılı diürez ve natriürez için muhtemel mekanizmalar, bu etkilere renal hemodinami-deki değişiklikler ve renal proksimal tübüldeki sodyum-hidrojen değiştirci 3 (NHE3) aktivitesinin aşağı regülasyonu tarafından aracılık edildiğini bildiren Crajoinas ve ark. (2011) tarafından açıklanmıştır. Yüksek tuzlu diyetle beslenen Dahl-duyarlı sıçanlarda rekombinant GLP-1 uygulamasının, kardiyoprotektif ve renoprotektif etkilere ek olarak antihipertansif bir etkiye sahip olduğu Yu ve ark. (2003) tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmanın bulgularına göre antihipertansif etki, insülin direncini iyileştirmekten ziyade diüretik ve natriüretik etkilerin bir sonucu olarak ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. GLP-1 reseptör agonisti olan exendin-4'ün tuza duyarlı fare modellerinde antihipertansif etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Hirata ve ark. (2009) eksendin-4'ün yüksek tuz yükünün neden olduğu hipertansiyonu azalttığını, anjiyotensin II'nin neden olduğu hipertansiyonu önlediğini ve anjiyotensin II'nin aracılık ettiği hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (ERK) 1/2 fosforilasyonunu inhibe ettiğini rapor etmiştir. Diğer bir çalışmada, eksenatidin glukokortikoid kaynaklı metabolik sendrom modelinde antihipertansif bir etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur. Bu etkinin, vücut ağırlığındaki değişikliklerden bağımsız olarak meydana geldiği belirlenmiştir (Laugero et al. 2009). Ayrıca, dipeptidil peptidaz- 4 (DPP-4) inhibitörlerinin de önemli düzeyde bir antihipertansif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan birinde Liu ve ark. (2012) sitagliptin'in, spontan hipertansif sıçan renal arterlerinde GLP-1 ve GLP-1 reseptör ekspresyonunu arttırdığını rapor etmiştir. Bu yukarı düzenleme, NO biyoyararlanımının restore edilmesi yoluyla endotel fonksiyonunun iyileştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, bu etkinin kısmen renal proksimal tübüldeki NHE3 aktivitesinin inhibisyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (Pachero et al. 2011). Eksenatid kullanımı, insülin kullanan tip 2 diyabetli obez hastalarda kilo kaybına ilave olarak HbA1c, sistolik kan basıncı, trigliseritler ve yüksek duyarlılık C-Reaktif Protein (CRP) düzeylerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (Viswanathan et al. 2007). Sistolik kan basıncı üzerindeki bu etki, çok sayıda hastanın birleştirilmiş analiziyle daha sonra da doğrulanmıştır (Okerson et al. 2010). Uzun etkili bir GLP-1 agonisti olan liraglutidin, bir grup Asyalı hastada önemli düzeyde kilo kaybını indüklediği ve sistolik kan basıncını azalttığı daha sonra gösterilmiştir (Yang et al. 2011). Diğer bir çalışmada, Yanai ve ark. (2012) sitagliptin ile 6 aylık tedaviden sonra deneklerde vücut ağırlığı, HbA1c seviyeleri ve kan basıncında azalma meydana geldiğini rapor etmiştir. Sitagliptin'in antihipertansif etkisi, bu etkinin vücut-kitle indeksi ve kan glukoz seviyesindeki düşüşten bağımsız olduğunu gösteren Ogawa ve ark. (2011) tarafından da doğrulanmıştır.

Sonuç olarak, literatürdeki çalışmalar hem GLP-1'in hem de analoglarının enerji kullanımındaki artış ve insülin salımının uyarılması gibi etkilerinin yanında, özellikle daha gelişmiş memelilerde, vazodilatör, diü-

retik ve antihipertansif etkiler sergilediğini göstermektedir. Buna karşın, GLP-1'in bu etkilerine aracılık eden mekanizmaların tam olarak ortaya konulabilmesi için daha kapsamlı in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, GLP-2 ile ilgili yapılacak vasküler fonksiyonel çalışmalar bu hormonun fizyopatolojik etkileri ve etki mekanizmaları konusunda yeni ve değerli bilgiler sağlayacaktır.

Kaynaklar

- Angelone T, Filice E, Quintieri AM, Imbrogno S, Amodio N, Pasqua T, Pellegrino D, Mule F, Cerra MC: Receptor identification and physiological characterization of glucagon-like peptide-2 in the rat heart. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2012, 22:486-494.
- Baggio LL and Drucker DJ: Glucagon-like peptide-I and glucagon-like peptide-II. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004, 18(4):531-554.
- Bremholm L, Hornum M, Andersen UB, Holst JJ: The Effect of glucagon-like peptide-2 on arterial blood flow and cardiac parameters. *Regulatory Peptides*. 2010, 159:67-71.
- Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, Pacheco BP, Lessa LM, Malnic G, Girardi AC: Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *American journal of physiology Renal physiology*. 2011, 301(2):F355-F363.
- Dong Z, Chai W, Wang W, Zhao L, Fu Z, Cao W, Liu Z: Protein kinase A mediates glucagon-like peptide 1-induced nitric oxide production and muscle microvascular recruitment. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2013, 304(2):E222-E228.
- Golpon HA, Puechner A, Welte T, Wichert PV, Feddersen CO: Vasorelaxant effect of glucagon-like peptide-(7-36)amide and amylin on the pulmonary circulation of the rat. *Regulatory peptides*. 2001, 102(2-3):81-86.
- Goodwill AG, Mather KJ, Conteh AM, Sassoon D, Noblet JN, Tune JD: Cardiovascular and Hemodynamic Effects of Glucagon Like Peptide-I. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2014, 15(3):209-217.
- Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, Gutmann H, Drewe J, Henzen C, Goeke B, et al: Glucagonlike peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulinresistant obese men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004, 89(6):3055-3061.
- Hirata K, Kume S, Araki S, Sakaguchi M, Chin-Kanasaki M, Isshiki K, Sugimoto T, Nishiyama A, Koya D, Haneda M, et al: Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009, 380(1):44-49.
- Jespersen B, Tykocki NR, Watts SW, Cobbett PJ: Measurement of smooth muscle function in the isolated tissue bath-applications to pharmacology research. *Journal of Visualized Experiments*. 2015, 19(95):52324.
- Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, Quaggin SE, Backx PH, Seino S, et al: GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nature Medicine*. 2013, 19:567-575.
- Laugero KD, Stonehouse AH, Guss S, Landry J, Vu C, Parkes DG: Exenatide im-

- proves hypertension in a rat model of the metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2009, 7(4):327–334.
- Liu L, Liu J, Wong WT, Tian XY, Lau CW, Wang YX, Xu G, Pu Y, Zhu Z, Xu A, et al: Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagon-like peptide 1-dependent mechanism. *Hypertension*. 2012, 60(3):833–841.
- Nyström T, Gonon AT, Sjöholm A, Pernow J: Glucagon-like peptide-1 relaxes rat conduit arteries via an endothelium-independent mechanism. *Regulatory peptides*. 2005, 125(1–3):173–177.
- Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, Sjöholm A: Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2004, 287(6):E1209–E1215.
- Nyström T: The potential beneficial role of glucagon-like peptide-1 in endothelial dysfunction and heart failure associated with insulin resistance. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2008, 40(9):593–606.
- Ogawa S, Ishiki M, Nako K, Okamura M, Senda M, Mori T, Ito S: Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2011, 223(2):133–135.
- Okerson T, Yan P, Stonehouse A, Brodows R: Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. *American journal of hypertension*. 2010, 23(3):334–339.
- Ozyazgan S, Kutluata N, Afsar S, Ozdas SB, Akkan AG: Effect of glucagon-like peptide-1(7–36) and exendin-4 on the vascular reactivity in streptozotocin/nicotinamide-induced diabetic rats. *Pharmacology*. 2005, 74(3):119–126.
- Pacheco BP, Crajoinas RO, Couto GK, Davel AP, Lessa LM, Rossoni LV, Girardi AC: Dipeptidyl peptidase IV inhibition attenuates blood pressure rising in young spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension*. 2011, 29(3):520–528.
- Richter G, Feddersen O, Wagner U, Barth P, Goke R, Goke B: GLP-1 stimulates secretion of macromolecules from airways and relaxes pulmonary artery. *The American journal of physiology*. 1993, 265(4 Pt 1):L374–L381.
- Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeve HS, O'Hare JP: Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013, 3.
- Sjöholm A: Impact of glucagon-like peptide-1 on endothelial function. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009, 11(Suppl 3):19–25.
- Sélley E, Kun S, Szijártó IA, Kertész M, Wittmann I, Molnár GA: Vasodilator Effect of Glucagon: Receptorial Crosstalk Among Glucagon, GLP-1, and Re-

- ceptor for Glucagon and GLP-1. *Hormone and Metabolic Research*. 2016, 48:476-483.
- Tesauro M, Schinzari F, Adamo A, Rovella V, Martini F, Mores N, Barini A, Pittocco D, Ghirlanda G, Lauro D: Effects of GLP-1 on Forearm Vasodilator Function and Glucose Disposal During Hyperinsulinemia in the Metabolic Syndrome. *Diabetes care*. 2012, 36(3):683-689.
- Viswanathan P, Chaudhuri A, Bhatia R, Al-Atrash F, Mohanty P, Dandona P: Exenatide therapy in obese patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2007, 13(5):444-450.
- Wu L, Olverling A, Huang Z, Jansson L, Chao H, Gao X, Sjöholm A: GLP-1, exendin-4 and C-peptide regulate pancreatic islet microcirculation, insulin secretion and glucose tolerance in rats. *Clinical science*. 2012, 122(8):375-384. London, England : 1979.
- Yanai H, Adachi H, Hamasaki H, Masui Y, Yoshikawa R, Moriyama S, Mishima S, Sako A: Effects of 6-month sitagliptin treatment on glucose and lipid metabolism, blood pressure, body weight and renal function in type 2 diabetic patients: a chart-based analysis. *Journal of clinical medicine research*. 2012, 4(4):251-258.
- Yang W, Chen L, Ji Q, Liu X, Ma J, Tandon N, Bhattacharyya A, Kumar A, Kim KW, Yoon KH, et al: Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial(*). *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011, 13(1):81-88.
- Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Ditter K, Mistry M, Roman RJ: Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *Journal of hypertension*. 2003, 21(6):1125-1135.



Bölüm 14

İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİNİN AMACI VE ÖNEMİ

Samet TOSUN¹

¹ İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
Ankara samet.tosun@gop.edu.tr

GİRİŞ

Yaşadığımız dönemde sürekli gelişme sağlayan teknoloji ile ülkemizde ve dünyada süratle yaygınlaşan sanayileşme ve mekanizasyonun pek çok sağlık ve güvenlik tehlikesine de sebebiyet vermiş olduğu net şekilde gözlemlenmektedir. Endüstri devriminden bu yana fabrika düzenine geçişin neticesinde insan gücüne olan gereksinim giderek artış göstermeye başlamıştır. Sanayileşmenin artış gösterdiği bölgelere yerleşenlerin iyi beslenememe, çalışma alanlarındaki elverişsiz ortam, yetersiz ücretlendirmeler, sağlığa elverişsiz barınma ve faaliyet alanlarında çalışıyor olmaları, çalışanların çeşitli mesleki risklerle karşı karşıya kalmalarına sebebiyet vermiştir. Yüksek tempoda işgücünün yerini makineleşmenin almasıyla birlikte, işverenlerin iş kazaları ve oluşabilecek mesleki problemlerin önüne geçebilmesi için çeşitli önlemlerin alınması zorunlu hale gelmiştir. İlk zamanlar göz ardı edilen problemler gün geçtikçe daha büyük problemleri meydana getirecek boyutlara ulaştıkça, bu problemlerin önüne geçme adına çeşitli kural ve yasalar oluşturulmuş, iş sağlığı ve güvenliği hususuna yönelik faaliyetlerin gerçekleştirilmesi adına adımlar atılmıştır. Bu çalışmada iş sağlığı ve güvenliğinin önemine işverenler, çalışanlar, ülkelerin ekonomileri ve sosyal bakımdan ele alınarak yer verilmiştir. Ayrıca çalışanların korunması, üretim güvenliğinin sağlanması, işletme güvenliğinin sağlanması başlıkları altında iş sağlığı ve güvenliğinin amaçlarına değinilmiştir.

1. GENEL BİLGİLER

İş sağlığı; işçilerin çalışma ortamları sebebiyle ortaya çıkabilecek hastalık ve kazalardan korunması ve işin sağlıklı biçimde yapılması olarak tanımlanır (Anonim, 2012). İş güvenliği ise işletmelerde işlerin icrası sırasında, farklı nedenlerden kaynaklı sağlığı bozabilecek durumları önlemek sebebiyle yapılan çalışmaların genel bir adı şeklindedir.

İş sağlığı ve güvenliği kavramı, risklerin önlenemesinin yanı sıra oluşabilecek tehlikelerin önceden fark edilmesi, değerlendirmeye alınmasını ve bu risklerin yok edilmesi veya kabul edilebilir seviyeye indirgenemeleri için yapılabilecek tüm yürütümleri kapsamaktadır.

İş yerlerinde iş güvenliği ve iş sağlığı bilincinin oluşması, üretime katkı sağlayacağından şirket menfaatleri açısından önem arz etmektedir. İş yerinde uygulanacak önlemlerle, iş kazalarından veya güvensiz çalışma ortamlarından tehlike oluşabilecek durumları ortadan kaldırılacağı göz önüne alındığında çalışma ortamının güvenli bir hal almasını sağlamış olacaktır.

Personellerin güvenliğini ve sağlığını koruma altına almak insanı ilgilendiren gereklilik olmasıyla beraber hukuki bir gerekliliktir. İş sağlığı ve güvenliğini temin ederek oluşabilecek iş kazalarının önüne geçmek, ortaya çıkan maddi olan giderlerin ödenmesine kıyasla daha da mümkündür. İş sağlığı ve güvenliği faaliyetlerinin asıl amacı personellerin yaşantısının güvence altına alınmasını sağlamaktır. Gerçekleştirilen bilimsel incelemelere

bakıldığı zaman, iş kazaları neticesinde meydana gelen hasarın, iş sağlığı ve güvenliğini sağlama adına gerçekleştirilen masrafların çok üzerinde olduğunu göstermektedir.

2. İSG'NİN AMAÇLARI

Çağdaş hayatta, bireye ve işçiye önem verilerek iş yaşamını insancıl duruma ulaştırmak, hayat standartlarını iyileştirerek hedeflerine yaklaşmak tüm ülkelerin ve toplulukların en temel hedeflerini oluşturmuştur. Bu kapsamda işverenler için ilk hedef; hastalık ve kazaların sebebiyet verdiği iş kayıplarını minimuma indirmek, iş yerinde daha elverişli bir çalışma ortamı ile yüksek verim elde etmektir. Personeller için hedef ise; güvendiği ve sağlıklı kalabildiği durumda çalışmak suretiyle hayatını idame ettirmektir (Bilir, 2011).

2.1 Çalışanların Korunması

İşlerin sağlığı ve güvenliği personellerinin esas gayesini meydana getirir. Personellerin işlerde oluşabilecek mesleki rahatsızlıklar ve işlerde olabilecek kazalardan etkilenmemelerini sağlamak ruhen ve fiziken tam iyilik hallerini temin etmek, şüphesiz işçilerin mutluluğunu zamanla artıracaktır. İSG, bireylerin meslek risklerinden arındırılmış alanda faaliyet göstermesini olağan hale getirerek, personellerin gelişmelerindeki sağlıklı ilerlemeyi sağlamaktadır. Bu manada, personele güvenli ve sağlıklı faaliyet gösterme alanının oluşturulması, personel yönünden temel bir hak özelliğinde görülmektedir (Okan, 1991).

İş yerlerinde işçi sağlık durumlarının ve güvenliklerinin muhafaza edilmesinde tesirli bireysel ve çevre anlamında önemli iki grup etken bulunmaktadır. Bireysel etkenlere; yaş, cinsiyet, örnek olarak verilebilir. Çevresel olan etkenler ise; fiziksel, kimyasal, biyolojik etkenler, ergonomik ve psiko-sosyal etkenler örnek gösterilebilir. Bu bağlamda, işletmelerde güvenlik önlemlerinin alınarak çalışanların himaye altına alınması, personelleri fiziksel yönden, ruhsal yönden ve tıbbi yönden azami nokta olan bütünsel iyilik durumuna yükseltilmesi, işletme içinde sağlığa olumsuz etkileyen faktörlerin bertaraf edilmesi, işler ve işçiler aralarındaki ahengin oluşturulmasına karşı farklı alanlarda araştırmaların gerçekleştirilmesi gereklidir.

2.2 Üretim Güvenliğinin Sağlanması

Mesleki rahatsızlıklarının ve işlerde oluşan kazaların en düşük seviyelere çekildiğinde işgücü ve işgünü yitirmeleri de minimum seviyeye girecektir. Bunun neticesinde, üretim korunmuş olacak ve sağlıklı, güven duygusu yüksek ortamda çalışanların moralleri yükselecek, verim alma düzeyi artacaktır. Önleyen yaklaşımları sergilemeden üretim yapan yerlerde bunun tersi durumla karşı karşıya kalınacaktır. İş günleri ve iş güçleri kayıpları çoğalacağından, üretimde sıkıntıya düşecektir (Coşkun, 2007).

2.3 İşletme Güvenliğinin Sağlanması

İşyerleri günden güne gelişme gösteren teknolojiler ve endüstrileşmenin neticesinde daha da karışık duruma gelmiştir. İşyerleri sadece iş görenlerin değil ay zamanda işyerinin güvenlik durumunu riske sokabilecek sistemlerde yer alan riskleri ayrı ayrı belirlemek önlem almak durumundadır. Üretim çalışmalarının devam ettiği işletmelerde alınabilecek olası önlemler sayesinde, güven ve sağlık yönünden yeterli olmayan faaliyet alanları nedenlerinden olabilecek makine bozuklukları, devre dışı kalma, patlamaya yol açabilecek hadiseleri, yangınlar biçiminde işyerlerinin güvenliklerini riske sokabilecek hallerin önüne geçileceğinden, sağlıktaki risklerden ve işlerde oluşabilecek kazalardan kaçınılmış olunabilecektir (Çelik, 2011).

3. İSG'NİN ÖNEMİ

İSG'nin önemi tek taraflı ele alınmamaktadır. İSG'nin önemi çok yönlü olmak üzere; işverenler bakımından, çalışanlar bakımından, ülkelerin ekonomileri bakımından ve sosyal bakımından ehemmiyet arz etmektedir. Alt başlıklarda bu konulara ayrıntılı olarak değinilmektedir.

3.1 Çalışanlar Yönünden İSG'nin Önemi

İşin sağlığının ve güvenliğinin esas hedefi iş görenleri yara almaları, uzuv ve doku kayıpları ya da hayatlarını kaybetmeleri ve bunun neticesinde oluşabilecek kaza ve hastalıkların önüne geçilmesidir. Bunun sebebi üretim işinin en tepesinde bireylerin yer almasıdır (Görücü, 2004).

Bireyler çalışmayla beraber günlük işe bedellerini sağlayabilecekleri geliri elde etmektedirler. İş görenlerin mesleki hastalıklardan ve işlerde oluşabilecek kazalardan etkilenmeleri durumunda en başta, iş görenin ve hane halkının gelir düzeyini azalacaktır. Bu hal, iş gören ve hanesinin halkının üstünde istenilmeyen olumsuz neticeler oluşturacaktır. Doku veya organlarını kaybetmek suretiyle sakat kalmış olan iş gören, sadece maddi sıkıntıya düşmez, bunla beraber ruhi bakımdan da ciddi manevi zararlarla karşı karşıya kalır. İş görenleri iş yerinin olumsuz tesirlerinden sakındırarak, güven duygusunun olduğu ve konforlu bir ortamda faaliyetlerini yürütmelerini tesis etmek, çalışanları kazalardan gözeterek, beden ve ruhsal sıhhatlerini güvenli duruma getirmek işin sağlıklı olması ve güven içerisinde yürütülmesinin en önemli amaçlarındandır (Durdu, 2006).

3.2 İşverenler Yönünden İSG'nin Önemi

Sorumlu amirler, çalışanları ve personeli işyerinde başlarına gelebilecek muhtemel olumsuzluklardan uzak tutmak ve tehlikelerden arındırılmış faaliyet alanı oluşturmakla sorumludurlar. Bu sorumluluk işverenler yönünden, yalnızca yasal mecburiyet olmamakla beraber, bunun yanında insani vazifedir. İşverenler tarafından işin sağlığı ve güven içerisinde yürütülmesi hususu bir gider olabilmesi sebebiyle de önemlidir. Şirketlerin işin sağlığı ve güven içerisinde yürütülmesini sağlamak için gerçekleştirecekleri giderler şüphesiz üretime entegre edilerek üretim fiyatlarının artmasına sebebiyet verecektir. Lakin uzun süreye yayıldığında, işin sağlıklı

ve güven içerisinde yürütülmesine harcananların getirisi, işlerde oluşacak kaza durumları ve mesleki rahatsızlıkların sebebiyet vereceği giderlerden fazla olabilecektir. Kaza geçirme veya hastalıklar ortaya çıktıktan sonra, tedaviler masrafları çok yüksek rakamlarda olabilir. Oysa koruyan önlemler çoğunlukla az masraflarla tolere edilebilir (Bilir, 2005).

Kazaların ve hastalıkların işverenlere getirdiği direkt maliyetler (Durdu, 2006); kazanın olduğu sırada uygulanan ilk yardım maliyetleri, kazadan sonra çıkacak hastane maliyetleri, çalışana verilecek belirli süre ödenen veya daimi iş göremezlik maliyetleri, adliye ödemeleridir. Direkt olmayan ödemeler ise (Durdu, 2006); işgücü kayıpları, iş görenlerin çalışmamasından kaynaklı kayıplar, kazanın irdelenmesi, yara alan iş görenin ve işin tekrar aynı düzene getirilmesi sebebiyle ortaya çıkacak kayıplar, yasal prosedürler ve benzeri nedenlerle geçecek sürelerde çıkacak kayıplar, üretimin kaybı, siparişlerin zamanında karşılanamaması sebebiyle oluşabilecek kayıplardır.

3.3 Sosyal Bakımdan İSG'nin Önemi

İş yerlerinin verimli olma düzeyini yükseltmek ve daha fazla kazanç sağlamak sebebiyle çalışma hızının yükseltilmesi, fazla çalışma, gece-gündüz çalışma düzeni ve uygunsuz iş ortamları, iş görenlerin ve sivil toplum kuruluşlarının tepkilerine sebebiyet vermiştir (Gerek, 2000). Tepkiler, çalışma saatlerinin azaltılması, gece-gündüz çalışma düzeninin belli koşullar altında yerine getirilmesi ve vardiya sistemi ile gece çalışılan saatlerin makul seviyeye indirilmesi, işin sağlık ve güvenlik içerisinde yürütülmesi ile alakalı gerekli tedbirlerin alınabilmesi ile alakalı yasal ve yasal olmayan düzenlemelerin ortaya çıkmasına sebebiyet vermiştir.

Zor çalışma koşullarının bulunduğu birçok iş kolundaydı farklı milletten kişi çalıştırarak maaş maliyetlerini düşürmek ve çalışılan ortamlara karşı ortaya çıkabilecek itirazları azaltmaya çalışmak hedeflenmiştir. İş sağlığı ve güvenliğini önemli gören işyerlerinin iş görenleri, almış oldukları eğitimleri iş yerinin dışarısında ailelerine ve yakın çevrelerine yaymaktadırlar. Örnek olarak, işte yapılan deprem, yangın, ilkyardım vb. tatbikat ve eğitimler sonunda öğrendikleri bilgileri yakınlarıyla paylaşarak toplum içinde bir bilinç oluşmasını sağlarlar (Karadağ, 2010).

3.4 Ülkelerin Ekonomileri Bakımından İSG'nin Önemi

İşin sağlık ve güvenlik içerisinde yürütülmesi önemini anlamak suretiyle bu koda gerekebilecek yasal olan tedbirleri alma suretiyle süreci ciddi yöneten devletler ekonomi ve sosyal yönlerden çok kârlı olacaklardır. Sanayileşme oranı artmış devletlerde iş kazası ve meslek hastalıkları maliyetlerinin, gayrisafi milli hasılanın %1-3'ü düzeyinde olduğu saptanmıştır. Türkiye'de durumun ILO ve WHO'nün kapsamlı araştırma sonuçlarına istinaden işlerde oluşabilen kazalarda Avrupalı ülkeler sıralamasında en baş sıralarda, dünya sıralamasında 3. sırada olduğu görülmektedir (Karade-

niz,2012). İşlerde oluşabilecek kaza durumları ve mesleki rahatsızlıkların seneler itibariyle maliyet rakamlarının hemen hemen 4 milyar Türk lirası olabildiği varsayılmaktadır (Karadağ, 2010).

İş kazası ve meslek hastalığının sebebiyle oluşan mali zararlar ülkenin ekonomisi için mühim boyutlardadır. İş sağlığı ve güvenliği konusunda önemli tedbirlerin kusursuz şekilde gerçekleştirilmesi şarttır. İş sağlığı ve güvenliğiyle alakalı olarak üretim değerlerinin azalmasıyla beraber, büyük ekonomi göstergelerini de aksi taraflarda etkilemektedir.

Ekonomiyle alakadar olan gösterge değerlerini etkileyen parametreler şöyle sıralanmışlardır (Fikri, 2001);

1) İş kazası veya meslek hastalığının sonucunda vücut bütünlüğü bozulan bireylere ve yaşamını yitirmiş yakınlarına ödeme verildiği için bu tip ödemeler SGK bakımından ciddi bir külfet getirmektedir,

2) İşlerde oluşabilen kazaların veyahut mesleki rahatsızlıklar sonucunda teşhis, muayene veya tedavi için gerekli giderler ve iş görememe giderleri güvenlik kurumu tarafından ödendiğinden, bu giderler de önem teşkil etmektedir,

3) Güvenlik kurumunca yerine getirilemeyecek ziyanlar ise, mağdurlarca madden ve manen karşılığı veya gelirden mahrum bırakılma karşılığı olarak sebebiyet verenlere rücu edilmektedir,

4) İşlerdeki kazalar veya mesleki rahatsızlıklar sonucu ölenlerin ya da sakat kalabilenlerin iş hayatına bir daha girememesi ve bu insanların çalışabilselerdi sağlayabilecek oldukları üretme ve gayri olan safi milli olan hasılaya eklenebilecek katkılardan ve çalıştıkları durumda ödeyebilecekleri sigorta prim gelirlerinden mahrum kalılabilmektedir.

4. SONUÇ

İşveren ve çalışanların İSG'yi yaşam tarzı haline getirmesi, önceliğin insan, önceliğin yaşam olduğu anlayışı ile hareket etmesi ve güvenlik kültürünün bütün çalışan kesiminde benimsenmesi gerekmektedir. İSG adına çıkartılan kanun ve yönetmelikler, toplumun genelinde güvenlik kültürü kavramının benimsenmesi için çıkartılmış kurallar ve kanunlar dizisidir.

Personellerin güvenliğini ve sağlığını koruma altına almak insanı ilgilendiren gereklilik olmasıyla beraber hukuki bir gerekliliktir. İş sağlığı ve güvenliğini temin ederek oluşabilecek iş kazalarının önüne geçmek, ortaya çıkan maddi giderlerin ödenmesine kıyasla daha da mümkündür. İş sağlığı ve güvenliği faaliyetlerinin asıl amacı personellerin yaşantısının güvence altına alınmasını sağlamaktır. Gerçekleştirilen bilimsel incelemelere bakıldığı zaman, iş kazaları neticesinde meydana gelen hasarın, iş sağlığı ve güvenliğini sağlama adına gerçekleştirilen masrafların çok üzerinde olduğunu göstermektedir.

KAYNAKÇA

- Anonim** (2012) TMMOB Makine Mühendisleri Odası: 67; Ekim, 2010: 21-24
- Anonim** (2012), İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu. TC Resmi Gazete, RG No:28339, Tarih: 30.06.2012
- Bilir, N.** (2005). İş sağlığı ve güvenliğinde çağdaş bir yaklaşım: risk değerlendirilmesi ve risk yönetimi. *İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi*, 25(5): 9-12.
- Bilir, N.** (2011). Meslek Hastalıkları (Tanı, Tedavi Ve Korunma İlkeleri), *Hacettepe Tıp Dergisi*, 42,147-152.
- Coşkun, B.**, (2007) “Türkiye’de İşçi ve İşverenlerin, İş Sağlığı ve Güvenliği Açısından Görev ve Sorumlulukları”, *Beykent Üniversitesi (BEÜ), SBE*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi (YYLT), İstanbul.
- Demir, A.** (2017) İş Sağlığı ve Güvenliği Ders Notları.
- Durdu, A.** (2006) İşçi Sağlığı Ve İş Güvenliği Düzenlemeleri İle İlgili İşgörenlerin Tutumlarını Belirlemeye Yönelik Bir Araştırma.
- Fikri Ş.,** (2001) “İş Sağlığı ve İş Güvenliği”, *İşçi Sağlığı ve Güvenliği Dergisi*, Ankara, S:1.
- Gerek, N.** (2000), İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği, Eskişehir, *Anadolu Üniversitesi* Yayın No:967.
- Görücü N,** (2004) Türk ve İngiliz İş Sağlığı ve Güvenliği Teftiş Sistemlerinin Karşılaştırılması, yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.
- Karadağ, S., E.** (2010). Türk İnşaat Sektörü ’nün İş Güvenliği Açısından Risk Analizi (Yüksek Lisans Tezi). *Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, İzmir.
- Karadeniz, O.,** (2012) “Dünyada ve Türkiye’de İş kazaları ve Meslek Hastalıkları ve Sosyal Koruma Yetersizliği”, *Çalışma ve Toplum Dergisi*, C.8, S.34, İstanbul.



Bölüm 15

İŞİTME REHABİLİTASYONUNDA CİHAZ KULLANIMI

Tarık YAĞCI

ÖZET

Çeşitli sebeplerle hastalarda işitme kaybı gelişebilmektedir. Cerrahi veya medikal yolla düzeltilemeyen işitme kayıplarında işitme cihazı önerilmektedir. Günümüzde farkındalığın ve ortalama yaşam ömrünün giderek artması sebebiyle cihaz kullanım talebi de giderek artmaktadır. Bu yazımızda geleneksel işitme cihazlarının çeşitleri, hangi cihazın seçilmesi uygun olacağı ve takibi konusunda bilgi verilecektir.

GİRİŞ

İşitme kaybı her yaşta ortaya çıkabilen ve insanlarda en sık görülen duyuşal eksikliktir. Giderek yaygınlığı artmakta ve yaşam kalitesini önemli ölçüde engellemektedir. Dünya nüfusunun %5'inden fazlası (360 milyon insanı) ve 70 yaş üstü insanların %63 ünde 25 dB ve üzeri işitme kaybı mevcuttur. İşitme kayıpları; genetik yatkınlık, iatrojenik, ilaca bağılı yan etkiler, akustik ve künt travmalar, senilite, tümör, viral enfeksiyonlar, ani idiyopatik işitme kayıpları gibi etyolojilerle meydana gelmektedir (1).

Bu durum hastaların işitme kaybı yanında önemli ölçüde psikolojisini ve günlük yaşam konforunu etkilemektedir. Hastaların birçok hizmete erişimi sınırlanır, yalnızlık, sosyal yaşamdan çekilmek isteme gibi durumlarla karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu hastaların neredeyse tamamı işitme cihazları ile rehabilite edilebilmektedirler.

İşitme kayıplarının uygun bir şekilde rehabilitasyonu, hastanın cihazdan en iyi şekilde fayda görmesi, psikososyal faktörler, hastaya ve sigorta şirketlerine getirdiği maddi yüklerin yönetimi açısından önem taşımaktadır.

İşitsel rehabilitasyonun hedefi hastanın rezidüel işitmesinin en uygun şekilde işlenerek; hastanın işitsel algısının artırılmasıdır (2).

MATERYAL

İşitme Cihazları

İşitme cihazlarının asıl hedefi, hastanın işitme ve bu sayede iletişim becerilerini iyileştirmek olsa da bunun yanında işitme kaybı sonucu gelişen psikolojik, sosyal, bilişsel beceri gibi ek problemlerinde de azalma sağlamaktır. Hastaların işitme kayıplarının cerrahi yöntemle veya medikal yolla tedavi edilemediği veya bu yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda işitme cihazlarına başvurulur. İşitme cihazları sesin mikrofondan alınması ve sesin elektronik ortamda amplifiye edilerek hoparlöre verilmesi temel prensibiyle çalışır.

Analog ve dijital işitme cihazları olarak ikiye ayrılırlar. Analog işitme cihazlarının çalışma prensibi yukarıda anlatıldığı gibidir. Dijital işitme cihazlarında ses amplifiye edilmeden önce mikroişlemci tarafında işlenmektedir. Bu mikroişlemcinin farklı algoritmaları sayesinde, farklı tip ve sevi-

yelerdeki işitme kayıplarında kullanılabilmesine olanak tanınmaktadır (3).

Dijital işitme cihazlarının avantajları;

- Larsen etkisinin (hoparlörden çıkan sesin mikrofona gelerek eko yapması) azaltılması: Özellikle bu etkinin bulunduğu kanaldaki amplifikasyonun azaltılması.

- Çok kanallı sıkıştırma: Yüksek yoğunluklu gürültünün varlığında, yoğunluğun düşük olduğu kanallarını değiştirilmeden, söz konusu frekans bölgesinin amplifikasyonu seçici olarak azaltılarak daha iyi konfor sağlanır.

- Ayarların ölçeklenebilirliği: İşitme cihazı kullanıldıkça, ayarlar artan amplifikasyonlarla kademeli olarak alıştırlarak uyarlanır.

- Çoklu programlama: Hastanın cihazı sık sık kullanması gereken ses ortamlarına uyarlanmış farklı ayarlara sahip olabilir.

- Ses tanımlama: yakalanan tonlarla belleğe alınan tonların karşılaştırılması, her kanalın amplifikasyonunun, konuşmaya bağlı sinyalleri gürültüyle bağlantılı olanlara tercih edecek şekilde uyarlanmasını mümkün kılar. Ayrıca ayarlar, ses sinyali alınmazsa amplifikasyonu azaltmayı mümkün kılarak konuşma olmadığında hasta çevredeki gürültüden daha az rahatsız olur (4).

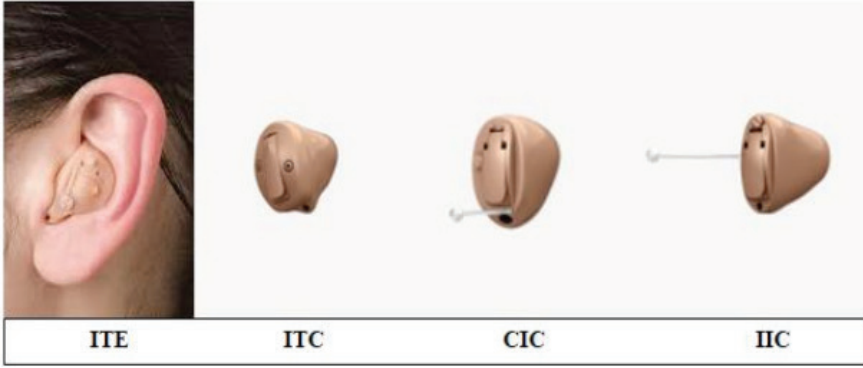
İşitme Cihazı Çeşitleri

Hava yolu cihazları; kulak arkası (Behind The Ear, BTE) (şekil-1) ve kulak içi (In-The-Ear, ITE) (şekil-2) cihazlar olmak üzere ikiye ayrılırlar.



Şekil 1 Kulak arkası işitme cihazı

Kulak arkası cihazlar en sık tercih edilen işitme cihazı tipidir. Kulak arkasında mikrofonun bulunduğu cihazın kasası mevcuttur. Plastik bir hortumla amplifiye edilen ses dış kulak yolunun içine yönlendirilir. Kulak içi cihazların (ITE) ise birçok farklı tipi bulunmaktadır.



Şekil 2 Kulak içi işitme cihazı çeşitleri

En büyük boyuttakileri kavum konkayı tamamen doldururken daha küçük tipleri olan kanal içi (In-The Canal- ITC) modelleri ise biraz kavum konkaya taşarak dış kulak yolunda yer almaktadır. Tamamen dış kulak yolunda kalan model ise (Completely-In-the-Canal, CIC) olarak adlandırılmaktadır. Kullanıcının kolaylıkla çıkarabilmesi için dışarıya uzanan misina parçası bulunmaktadır. Son yıllarda da görünmez kanal içi (Invisible-In-the-Canal, IIC) modeli geliştirilmiştir. Kulak zarının hemen lateraline yerleşen bu cihaz, sesin doğala en yakın şekilde alınmasını sağlamaktadır (3).

Hasta Seçimi

İşitme kaybı olan hastaların multidisipliner bir değerlendirmenin yapılması gerekmektedir. Fakat bu durum çeşitli faktörleri içerisinde barındırmaktadır. İşitme kaybı şikayeti olan bir hastanın tedavisinde cerrahi ve medikal yöntemler yetersiz kalıyorsa cihaz kullanımına adaydır. Cihaz uygulamasında hastanın odyometrik verileri, fiziksel özellikleri gözönüne alınarak uygun işitme cihazı seçilmelidir. Cihaz önermeden önce yapılması gereken ilk olarak anamnez, rutin KBB muayenesi ve odyometrik değerlendirmelerdir. Bu aşamada, saf ses odyometri, konuşma odyometrisi, akustik immitansmetri ile işitme kaybı tespit edilir. Bu değerlendirmeler sonucunda, hastanın işitme cihazı kullanma adayı olup olmadığı belirlenir.

İşitme cihazı seçiminde işitme kaybının derecesi, işitme kaybının hangi tipte olduğu, hastanın yaşı, beklentileri, estetik kaygıları, daha önce cihaz kullanıp kullanmadığı, ekonomik durumu gibi faktörler gözönünde bulundurulmalıdır. Hastaya cihaz kullandırmadan önce hastanın beklentilerinin gerçekçi seviyede tutulması önemlidir.

Ses amplifikasyonundan en fazla fayda gören hasta grubu orta derecede (40-69dBHL) işitme kaybı olan hastalardır. Bunun nedeni hastaların sürekli cihazı takmak istemeleri ve cihaz kullanımıyla beraber konuşmayı ayırt etme skorlarının kayda değer miktarda artmış olmasıdır. Hafif derecede (25-39dBHL) işitme kaybı olan hastalar cihaz kullanımı ile gürültülü

ortamlarda ve görsel ipuçlarının açık olmadığı durumlarda fayda görürler. İleri (70-94dBHL) ve çok ileri (≥ 95 dBHL) derecede işitme kaybı olan hastaların konuşmayı ayırt etme skorları düşük olduğu için bu hastaların cihazdan göreceği fayda düşüktür. Genellikle bu grup cihaz kullanımını reddeder. Dinamik aralık; rahatsız edici ses seviyesi ve konuşmayı alma eşiği (SRT) ile arasındaki aralıktır. Bu aralık ne kadar genişse hastanın cihazdan göreceği fayda o kadar fazladır. Bu faktörlerin yanında hastanın işitme kaybının olduğunun kabullenmesi ve cihaz kullanma motivasyonu da önemlidir. Cihazı aldıktan sonra cihazın ses yaptığı gerekçesi veya tolere edememesi gerekçesiyle cihaz kullanmayı bırakan hasta sayısı düşük değildir.

İşitme cihazı fitting işlemi, işitme cihazı programlama arayüzü olan NOAH yazılımı ile gerçekleştirilmektedir. Bu yazılım sayesinde hava yolu ve kemik yolu eşikleri, rahatsız edici ses düzeyi (Uncomfortable Loudness Level-UCL) gibi odyolojik bulgularla birlikte, her frekans için spesifik kazançlar hesaplanarak fitting işlemi yapılmaktadır.

İşitme cihazının hastaya uygun olup olmadığını kontrol etmek amacıyla cihazın elektroakustik performansını değerlendirmek gerekmektedir. Düşük seslerin duyulabilir olması, yüksek seslerin rahatsız etmeyecek seviyede sınırlandırılması, konuşma tanınmanın sürdürülebilirliğinin değerlendirilmesi önemlidir. Cihaz bakımı hakkında hastaya bilgi verilmelidir (5).

Monaural ve Binaural İşitme Cihazı Kullanımı

Hastanın işitme cihazı kullanımını karar verdikten sonra bunun tek taraflı mı yoksa bilateral mi kullanması gerektiğine karar verilmelidir. Aslında binaural amplifikasyon her zaman tercih edilmesi uygundur.

Bilateral işitme cihazı kullananlar konuşmaları özellikle gürültülü ortamlarda daha kolay anlayabilmektedirler. İşitmenin iki kulaktan da yapılmasıyla iki kulak arasında oluşan sinyal ve gürültünün faz farklılıklarına bağlı olarak gürültüde konuşma anlaşılabilirliğinin düzelmesine yardımcı olur. Bu durum maskeleme etkisinden kurtulma (release from masking-RFM) olarak adlandırılır.

İkinci işitme cihazının diğer bir avantajı ses lokalizasyonunun yapılmasında yardımcı olmasıdır. Ünsüz harfleri işitmek için gerekli olan yüksek frekans ipuçları azaltan kafanın yapmış olduğu maskeleme etkisini (head shadow effect-HSE) ortadan kaldırır.

Fakat ekonomik nedenlerden dolayı monaural işitme cihazı önermek zorunda ise işitme kaybı derecesi göz önünde bulundurulmalıdır. Saf ses ortalaması 55-80 dB arasında olan kulak bizim hedefimizde olmalıdır. Bu aralıkta bilateral işitme kaybı mevcutsa 55 dB'e en yakın olan kulağa işitme cihazı verilmelidir. Bilateral simetrik işitme kayıplarında ise diskriminasyon skorunun iyi olduğu kulağa işitme cihazı verilmelidir (6).

Değerlendirme

İşitme cihazı uygulandıktan sonra bunun değerlendirilmesi iki yolla yapılabilir.

Subjektif değerlendirme; Uygulama öncesi ve sonrası karşılaştırma için anketler mevcuttur. Bunun için ülkemizde geçerlilik güvenilirlik testleri yapılan İşitme Cihazından Sağlanan Faydanın Kısaltılmış Profili (The Abbreviated Profile of Hearing Aid Benefit- APHAB) anketi mevcuttur. Bu anket hastanın cihazla ilgili karşılaştığı problemler, cihaz memnuniyeti, yaşam kalitesi üzerine etkisi gibi parametrelerde, cihaz kullanım öncesine göre değişim oranını vermektedir.

Objektif değerlendirme; Serbest alan odyometrisi ile eşikler değerlendirilir. Cihaz kullanmadan önce yapılan teste göre kazanım miktarı tespit edilebilir.

Bir diğer objektif değerlendirme yöntemi de kortikal değerlendirmedir. Cihaz kulağa takılıyken serbest alandan gönderilen sinyallerin kortikal düzeyde etkilerine işitsel uyarılmış P1-N1-P2 kortikal potansiyellerle eşik değerlendirilebilir (7).

Takip

İşitme cihazı kullanan hasta belirli aralıklarla takibe gelmesi gerekmektedir. İlk kontrol cihaz kullanmaya başladıktan sonra 1-4 hafta içinde, sonraki kontroller 9-12 ay aralıklarla olmalıdır. Hangi ortamlarda daha çok kullandığı, ses kalitesinin ve yüksekliğinin değerlendirilmesi, hastanın cihaz memnuniyeti ve hastanın cihaz kullanımına adaptasyonu kontrol edilmelidir.

SONUÇ

İşitme cihazı kullanımı günümüzde giderek atmaktadır. Bu cihazlar hastaların işitme ve iletişim becerilerini iyileştirmenin yanında; psikolojik, sosyal, bilişsel becerileri problemlerinde azalma sağlamaktır. Bu yüzden cihaz seçimi ve takibinin titizlikle yapılması büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bille M, Parving A. Expectations about hearing aids : demographic and audiological predictors. *Int J Audiol* 2003; 42 : 481–8. [Google Scholar]
2. Capella-McDonnall M E. The effects of single and dual sensory loss on symptoms of depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(09):855–861.
3. Popelka, GR. Moore, BCJ. Fay, RR. Popper A. *Hearing Aids*. 2017.
4. Wood SA, Lutman ME. Relative benefits of linear analogue and advanced digital hearing aids. *International journal of audiology*. 2004;43(3):144–55.
5. Mueller H, Ricketts T, Bentler R. San Diego, CA: Plural; 2014. *Modern Hearing Aids: Pre-Fitting Testing and Selection Considerations*
6. Niparko JK, Cox KM, Lustig LR. Comparison of the bone anchored hearing aid implantable hearing device with contralateral routing of offside signal amplification in the rehabilitation of unilateral deafness. *Otol Neurotol*. 2003;24(1):73–8.
7. RW S. Application and Fitting Strategies for Programmable Hearing Instruments. In: RE S, editor. *Hearing Aid Amplification, Technical and Clinical Considerations*. 2nd ed. San Diego California: Singular Publishing Group; 2000. p. 171–200.



Bölüm 16

**HAGLUND DEFORMİTESİ, EPİN KALKANEİ VE
KALKANEAL OSTEOFİT BİRLİKTELİĞİ OLAN
NADİR BİR OLGU**

Nurmuhammet TAŞ¹

¹ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Erzurum

Özet

Topuk ağrısı, kas iskelet sistemi hastalıklarının sık karşılaşılan klinik durumlardandır. Topuk ağrısı enfeksiyöz, inflamatuvar, mekanik ve vasküler nedenler ile oluşabilmektedir. Topuk ağrısının nedenlerinden biri olan Haglund deformitesi, kalkaneusun posterosuperior kısmında bulunan anormal kemik oluşumudur. Diğer bir neden olan Epin kalkanei kalkaneusun altında anormal kemik oluşumudur. Kalkaneal osteofit aşıle yapışma yerinde osteofitin görülmesiyle tanı konulur. Aşil entezopatisi, Haglund deformitesi ve posterior topukta oluşan lezyonlar Haglund Sendromu olarak değerlendirilmektedir. Ayak lateral grafisinde kemik çıkıntılarının görülmesi tanıyı desteklemektedir. Bu hastalıkların romatizmal hastalıklar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu yazıda, Haglund Sendromu, epin kalkanei ve kalkaneal osteofit tanılı olgu güncel literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Haglund deformitesi; epin kalkanei; kalkaneal osteofit; topuk ağrısı.

GİRİŞ

Topuk ağrısı, kas iskelet sistemi hastalıkları ile ilgilenen hekimlerin sık karşılaştığı klinik durumlardandır. Topuk ağrısının nedenlerinden biri olan Haglund deformitesi, kalkaneusun posterosuperior kısmında bulunan anormal kemik oluşumudur (1). Diğer bir neden olan Epin kalkanei kalkaneusun altında anormal kemik oluşumudur. Kalkaneal osteofit aşıle yapışma yerinde osteofitin görülmesiyle tanı konulur. Aşil tendonu ve retrokalkaneal bursa üzerinde oluşan tekrarlayan mekanik travmaların etkisiyle Haglund deformitesine sahip kişilerde bursopati ve tendinopatiler sık görülmektedir. Retrokalkaneal bursit, retroaşil bursit ve aşil tendinitinin eşlik ettiği ağrılı klinik durumlar Haglund sendromu adını alır. Bu sendrom posterior topuk ağrısı nedenlerinden biridir ve kalkaneusun kraniyal ve lateral kısmında palpe edilebilen şişlik ve eklem hareketlerinde ağrı semptomları arasında yer almaktadır. Epin kalkanei olan hastalarda topuk altında ağrı semptomu olmaktadır. Kalkaneal osteofitte topuk arkasında ağrı semptomu olabilmektedir. Lateral ayak grafisi bu hastalıkların tanısında kullanılmaktadır (1-3). Haglund Sendromu, epin kalkanei ve kalkaneal osteofit tanılı olgu güncel literatür eşliğinde sunulmuştur.

OLGU

Elli iki yaşındaki erkek hasta sağ topuğunda ağrı yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde topuk ağrısının yaklaşık 6 aydır mevcut olduğu ve son 1 aydır şikayetlerinin arttığını söylüyordu. Özellikle ayakta uzun süre durduğunda ve uzun süre yürümek zorunda kaldığında ağrısı belirginleşiyor, istirahat halinde, oturduğunda yakınması hafifliyordu. Hastanın öyküsünde diğer eklemlerinde ağrı ve şişlik yakınması, sabah tutukluğu ve gece ağrısı yoktu. Hastanın muayenesinde palpasyonla aşil tendonunun kalkaneusa yapışma yerinin arkasında sert bir şişlik ele geliyordu

ve buralarda hassasiyet mevcuttu. Fakat inspeksiyonda ve palpasyonda belirgin bir yumuşak doku şişliği, ısı artışı ve renk değişikliği yoktu. Hastanın lokomotor muayenesinde başka bir pozitif bulguya rastlanmadı. Nörolojik muayenesinde bir patoloji saptanmadı. Laboratuvar testlerinde; eritrosit sedimentasyon hızı : 15mm/saat ve C-reaktif protein; 3.3 mg/L idi. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz ölçümlerini de içeren diğer laboratuvar testleri de normal sınırlarda bulundu. Travma ve romatolojik hastalık öyküsü bulunmayan hastada ayak bileğine yönelik iki yönlü radyografi elde edildi. Lateral radyografide, kalkaneus posteriorunda ve inferiorunda osseöz çıkıntı, mevcuttu (Şekil 1). Hastada inflamatuvar tarzda bel ağrısı ve sabah tutukluğunun olmaması, öyküde ve fizik muayenede eklem şişliği ve eklem hareketlerinde kısıtlılık saptanmaması ve akut faz reaktanlarının normal sınırlarda olması, ayırıcı tanıda seronegatif spondiloartropatilerin dışlanmasını sağladı. Topuk altında ağrı ve hassasiyetin olması, direkt grafide kalkaneusta epin görülmesi, epin kalkanei tanısı koydurdu. Herhangi bir fraktür ya da romatolojik bulgu saptanmadı. Kalkaneus posteriorunda osseöz çıkıntı izlendi. Aşil tendonunun yapışma yerinde kalsifik tendinit ile uyumlu görünüm mevcuttur. Hastaya, Haglund Sendromu, epin kalkaneus ve kalkaneal kalsifik tendinit tanısı kondu. Hastaya ağrı ve inflamasyonu baskılamak için steroid olmayan anti-inflamuar ilaç (SOAİİ) başlandı. Aşil tendonu germe egzersizi verildi. Hastaya epin yastığı önerilerek, topuğun yükseltilmesi ve kalkaneusun yürüme sırasında rahatlaması hedeflendi. Hasta bir ay sonra kontrole geldiğinde şikayetlerinin belirgin olarak gerilediği görüldü.



Şekil 1 : Lateral ayak bileği röntgenogramı. Kalkaneus posterior- superior kesiminde osseöz çıkıntı, kalkaneal osteofit, epin kalkanei.

TARTIŞMA

Uygarlık sonucu gelişen yaşam şartları ve ayakkabı değişimlerinden en fazla etkilenen vücut kısımlarından biri topuktur. Topuk ağrısı yaşamın hemen her döneminde oldukça sık karşılaşılan, ancak tanı ve tedavisi hala sorun olmaya devam eden bir klinik durumdur. Başlangıçta hastalar tarafından ciddiye alınmaz ve kronik bir hal aldıktan sonra hekime başvurulur. Bazende hekimin sorunu küçümsemesi, gelişigüzel düzenlenmiş tedavilerden hastanın yarar görmemesi ya da uygun tedavi önerilerine hastanın yeterince uymaması sonucu sorun kronik bir yakınma olarak devam eder. Sonuçtan mutlu olmayan hasta genellikle hekimini değiştirir. Yeni hekim ya tedavi basamağının en başına döner ya da kronikleşmiş bu durumun çözümü için çoğu yazar tarafından kabul edilen 6-12 aylık konservatif tedavi sınırı (4) aşıldığından, gerekmediği halde cerrahi tedavi önerir (5). Topuk arkasındaki en önemli referans noktası posterior kalkaneal tuberositadır. Süperior ucuna aşıl tendonu yapışmaktadır. Aşıl ile bu kemik çıkıntı arasında retrokalkaneal bursa bulunur. Cilt ile aşıl arasında da yine subkutaneeal bir bursa yer alır. Yüzeysel aşıl bursiti, retrokalkaneal bursit, Haglund sendromu, aşıl tendiniti posterior topuk ağrısı yapabilir. Kalkaneusun bu bölgedeki posterosüperior tüberositasına Haglund süreci de denir. Özel-

likle dorsifleksiyonda bu bursa aşıl ile kemik arasında bir tampon rolü oynar. Aşıl kalkaneusun 2/3 inferioruna yapışır ve plantardan fasya olarak devam eder. Retrokalkaneal bursit; kalkaneus ve aşıl tendonunun arasındaki bursanın enflamasyonudur. Sıklıkla dorsifleksiyonda irrite olan bu bursanın aşırı kullanılmasına bağlı bir hastalıdır. Haglund topuk adını alan ve kalkaneal süperior proçesinin büyümesiyle karakterize bir tablo oluşabilir. İlk olarak 1928'de Haglund tarafından sert ve alçak topuklu ayakkabı ile golf oynayanlarda "kültürlü insan topuğu" olarak tarif edilmiştir. Kadın/erkek oranı 20/1'e dek çıkmaktadır. Haglund sendromu olan hastalarda sıklıkla kronik retrokalkaneal bursit olaya eşlik eder.(6,7,8,9) Bizim hastamızda uzun süreli topuğunda ağrı yakınması vardı. Muayenesinde; palpasyonda kalkaneus posteriorunda belirgin kemik çıkıntısı ele geliyordu. Fakat akut bir retrokalkaneal bursiti düşündüren yumuşak doku şişliği, ısı artışı yoktu. Hastamızda muhtemelen tekrarlayan retrokalkaneal bursit atakları sonucunda kalkaneal tüberosita büyümüş ve kemikteki egzostoz sonucunda, direkt grafide belirgin olarak görülen Haglund topuğunu oluşturmuştu. Topuk arkasında ağrı yakınması olan hastalarda ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken patoloji seronegatif spondiloartropatilere bağlı aşıl tendinitidir. Fakat seronegatif spondiloartropatilerde sıklıkla olaya inflamatuvar tarzda bel ağrısı ve sabah tutukluğu eşlik eder. Bizim hastamızda bu bulguların olmaması ayırıcı tanıda seronegatif spondiloartropatilere bağlı aşıl tendinitini dışlamamızı sağlamıştır. Haglund sendromunun konservatif tedavisinde SOAİİ'lar, fizik

tedavi uygulamaları, kortikosteroid enjeksiyonu, aşıl tendonu germe egzersizleri, soğuk uygulamaları, gece splintleri, topuk yükseltilmesi ve arka kısmı yumuşak malzemeden yapılmış veya arka kısmı olmayan ayakkabı kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte, çoğu hastada topuk ağrısının tekrarlama oranı yüksektir. Konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, aşıl tendonunun

yapışma yerine kadar uzanan kalkaneusun kraniolateral parçası cerrahi olarak çıkarılabilir. Fakat kalkaneal egzostozun cerrahi olarak çıkarılması her zaman yeterli sonuç vermeyebilir (10,11).

Topuk dikenini ayak ve baldırdaki kas ve bağların kısa olması nedeniyle kronik gerilmeye maruz kalmalarının bir sonucudur. Bu nedenle bölgede bulunan yumuşak dokuların uzaması ve esnemesine yardımcı olacak egzersizler şikâyetlerin azaltılmasında etkilidir. Bu nedenle topuk dikenini tedavisine yardımcı olması için düzenli olarak ayak ve baldır germe egzersizleri yapılabilir. Bu amaçla yapılabilecek bazı egzersizler şunlardır:

Plantar fasya ve baldırların gerilmesi: Ayak tabanı yere paralel olacak şekilde ayak parmakları ile bir basamak ya da bankın üzerinde durulur. Boşlukta kalan ayak topuğu gerginlik hissedene kadar aşağı indirilir. Bu pozisyonda birkaç saniye bekleyip topuk tekrar yukarı kaldırılır. Bu hareket birkaç kez tekrarlanır.

Plantar fasya ve baldırların gerilmesi: Bacaklar önde uzanmış olarak yere veya yatağa oturulur. Ayak parmakları etrafına havlu sarılır ve havlunun uçlarından gerginlik hissedene kadar kendine doğru çekilir.

Plantar fasyasının gerilmesi: Bir sandalyeye oturulur ve ilgili baldır diğer bacak üstüne çapraz şekilde yerleştirilir. Ardından ayağın parmakları aynı taraftaki elle tutulur kendine doğru çekilir. Oldukça etkili bir egzersizdir.

Baldır kaslarının gerilmesi: Bir duvar veya direğe yaslanılır. Bir bacak arkada bırakılarak vücut yükü diğer bacağına verilir. Ardından, arka bacakta bir gerilme hissedene kadar öne doğru eğilir.

Sonuç olarak topuk arkasında ağrı yakınması olan hastalarda Haglund sendromu, topuk altında ağrı yakınması epin kalkanei ayırıcı tanıda düşünülmeli gereken patolojilerdendir. Konservatif tedaviler ve ayakkabı modifikasyonu ile çoğu hastanın yakınmaları azaltılabilir.

Kaynaklar

1. Thomas JL, Christensen JC, Kravitz SR, Mendicino RW, Schuberth JM, Vanore JV. The diagnosis and treatment of heel pain: a clinical practice guideline-revision 2010. *J Foot Ankle Surg* 2010;49(3):1-19.
2. P. Haglund. Beitrag zur klinik der Achillessehne. *Z Orthop Chir* 1928;49: 49-58
3. Jiménez Martín F, Alonso Valdazo MD, Díaz Peña G, Fernández Leroy J, Hernández Herrero D, Díaz García F. Haglund's syndrome. Two case reports *Reumatol Clín* 2017;13(1):37-38.
4. Baxter DE, Thigpen CM. Heel pain-operative results. *Foot Ankle* 1984;5:16-25.
5. Ürgüden M, Demirdağ D, Özdemir H, Özenci AM, Aydın AT. Ağrılı topukta hasta ile ilgili faktörlerin değerlendirilmesi. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001;35:299-304.
6. Toğrul E. Topuk ağrısı. *Galenos Tıp Dergisi* 1999;33:32-6.
7. Bateman JE. The Adult Heel. In: Jahss MH, editor. *Disorders of the Foot*. WB Saunders Co, 1982. p. 764-75.
8. Jahss MH. *Disorders of the foot and ankle, medical and surgical management*, 2nd edition. WB Saunders Co; 1992. p. 1372-1416.
9. Heneghan MA, Pavlov H. The Haglund painful heel syndrome: Experimental investigation of cause and therapeutic implications. *Clin Ortop* 1984;228-34.
10. Santini S, Rebeccato A, Roberto S, Nogarin L. Percutaneous Drilling for Chronic Heel Pain. *J Foot Ankle Surg* 2003;42:296-301.
11. Schunck J, Jerosch J. Operative treatment of Haglund's syndrome. Basics, indications, procedures, surgical techniques, results and problems. *Foot and Ankle Surg* 2005;11:123-30.



Bölüm 17

KLEİDOKRANYAL DİSPLAZİLİ ÇOCUK HASTADA ANESTEZİ YÖNETİMİ

Nevzat ÖZFIRAT²

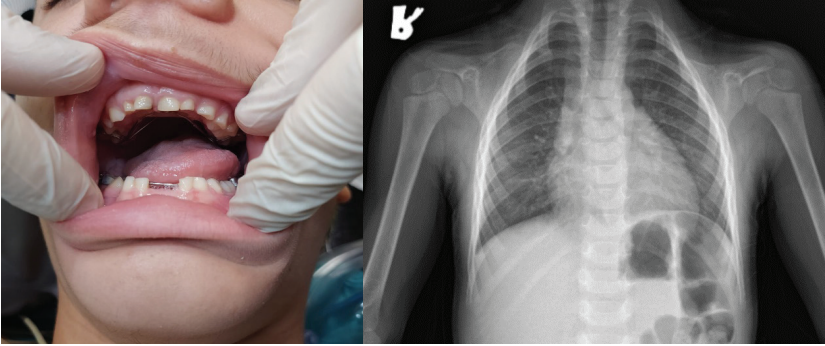
Giriş:

Kleidokranyal displazi, otozomal dominant kalımlı bir iskelet sistemi anomalisidir. Hastalığın hafif formunda sadece diş ve iskelet anomalileri görülürken, ileri formunda siringomyeli dahi görülebilir. Yüz anomalileri, sık havayolu enfeksiyonuna ve zor havayoluna neden olabildiğinden anestezişler açısından önemlidir.(1)

Vaka sunumu:

13 yaşında erkek hasta, acil servise kasıkta ağrı şikayeti ile başvurmuş. Muayenesi ve görüntüleme tetkikleri sonucunda hastaya testis torsiyonu tanısı konulduktan sonra acil operasyon planlandı.

Hastada dismorfik yüz, kısa boy, dar toraks, yüksek dar damak, mikrognati, klaviküler agenezi, bradidaktili ve ağzında çok sayıda diş mevcuttu. Mental gelişimi normaldi. Aileden alınan ayrıntılı anamnezde hastanın kleidokranyal displazi tanısı olduğu öğrenildi. Ayrıca diş ve damak bozulduğu nedeniyle ağız içinde kalıcı metal damaklık takılıydı(Şekil-1). Hastanın tam kan sayımında 12000/ μ L beyaz küre yüksekliği vardı. Koagulasyon profili ve biyokimyasal değerleri normal sınırlardaydı. EKG, akciğer ve kardiyak muayenesi normaldi.



Şekil-1: Ağız yapısı ve PA akciğer grafisi

Mallampati skoru 4 olan ve dismorfik yüz nedeni ile zor entübasyon öngörülen hastada açlık süresi 8 saatin üzerindeydi. Videolarinoskop ve yaşına uyumlu olarak 2,5 numara larengeal maske havayolu (LMA) hazırlandı, hastaya sağ el üzerinden 22G İV kataterizasyon yapıldı. Anestezi induksiyonu için 2mg/kg propofol, 2mcg/kg fentanil, 0,6mg/kg rokuronyum ile uygulandı. Maske ventilasyonunda güçlük yaşanmadı. Cerrahi süresinin kısa, açlık süresinin yeterli ve zor entübasyon ihtimalinin yüksek olmasından ötürü öncelikle LMA denendi ve ilk denemede hasta başarılı şekilde ventile edildi. Anestezi idamesi sevofluran ile sağlandı. Cerrahi 45 dakikada sorunsuz tamamlandı. Operasyon bitiminde, ağız içerisinde metal damaklık olması ve hastanın ani hareketi ile LMA'nın damaklığa takılma riskinden dolayı derin anestezi altında LMA çıkarılıp maske ventilasyona geçildi. Postoperatif analjezi için 10mg/kg İV parasetamol uygulandı. Solunumun başlaması ile beraber deküarizasyon 2mg/kg sugammadeks ile sağlandı. Postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon gözlenmeyen hasta 24 saat sonra evine taburcu edildi.

Tartışma:

Kleidokranyal displazi, kemik oluşumu ile ilişkili RUNX2 geninde defekt nedeniyle ortaya çıkan otozomal dominant kalıtmı bir hastalıktır. Doğumdan itibaren yaşamları boyunca açık kalabilen büyük fontaneleri vardır. Klavikula hipoplazi veya agenezisi, dar toraks, frontal çıkıntı, hipertelorizm, orta-yüz hipoplazisi, basık burun köprüsü, mikrognati, yarık damak, yüksek dar damak, küçük skapula, bradidaktili, siringomyeli ve iskeletsel anormallikler görülebilir. Fazla sayıda diş, daimi dişlerin sürme bozuklukları, süt dişlerin dökülmesinde gecikme, diş anomalilerinden bazılarıdır. Hastaların zekaları genellikle normaldir.(2,3)

Kleidokranyal displazi hastalarında toraks normalden dar olduğundan restriktif akciğer hastalığına sebep olabilir. Bu durum infantil dönemde solunum yetmezliği ve sağ kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir. Preoperatif dönemde solunumsal ve kardiyak değerlendirme çok önemlidir. Mikrognati, damak şekil bozukluğu gibi anomaliler maske ventilasyonu ve entübasyonu zorlaştırır, bu sebeple anestezi öncesinde zor havayolu hazırlığı önemlidir. Ayrıca bu hastalarda eklem laksitesisi ve eklem dislokasyonuna yatkınlık olduğundan pozisyon verilirken dikkatli olunmalıdır. İskelet sistemini etkileyen bir hastalık olduğundan spinal ve vertebral anomali görülebilir ve nöroaksiyel anestezi uygulanmadan önce bu anomalilerin varlığı değerlendirilmelidir.(2,4)

Kaynaklar:

1. Sundaram, Arun, et al. "Anesthetic management of a case of cleidocranial dysplasia." *Karnataka Anaesthesia Journal* 3.4 (2017): 82-84.
2. Almenrader, N., M. Passariello, and P. Cascone. "Anaesthesia for a child with cleidocranial dysplasia." *Pediatr Anesth Crit Care J* 1 (2013): 29-30.
3. Ioscovich, A., et al. "Anesthetic management of a patient with cleidocranial dysplasia undergoing various obstetric procedures." *International Journal of Obstetric Anesthesia* 19.1 (2010): 106-108.
4. Wang, Cindy Jessica, and Steven Mark Neustein. "General anesthesia in a patient with cleidocranial dysplasia." *Middle East J Anaesthesiol* 21 (2012): 889-90.



Bölüm 18

**YABANCI CİSİM ASPİRASYONU SONRASI
KLİNİK VE AKCİĞER GÖRÜNTÜLEMESİNDE
KARŞILAŞILAN FARKLI LEZYONLAR: OLGU
SUNUMU**

Kevser DİLEK ANDIÇ¹

¹ Şeyh Edebalı Üniversitesi, Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bilecik

Giriş: Akciğerlere ve solunum yollarına katı veya sıvı maddelerin kaçması aspirasyon olarak tanımlanır. Havayoluna yabancı cisim aspirasyonu (YCA) hayatı tehdit eden ve sıklıkla acil müdahale gerektirebilen bir durumdur. Genellikle çocukluk çağında görülse de; nöromusküler/psikiyatrik hastalık varlığı, alkol/madde/sedatif ilaç kullanımı, kafa travması veya yaşlılık gibi durumlarda erişkinlerde de görülebilmektedir. Aspire edilen yabancı cismin tipi ve hava yolunda yerleşim yerine göre farklı semptomlar görülebilir. Sıklıkla öksürük, nefes darlığı, ses kısıklığı, hemoptizi, siyanoz, akciğer enfeksiyonu ve ciddi vakalarda solunum yetmezliği, asfiksi, kardiyopulmoner arrest ve ölüm tablolarıyla karşımıza çıkan bu durumda hikaye, hastanın fizik muayenesi ve radyolojik görüntülemeleri tanıda önemlidir. Günümüzde yabancı cisimlerin çıkarılmasında bronkoskopik tekniklerin kullanımı temel yöntemdir.

Olgu: 15 yıldır diyabetes mellitus (DM) tanılı 59 yaşında erkek hasta; elma yerken gelişen ani solunum sıkıntısı tablosuyla hastanemiz acil servise getirildi. Ciddi takipneik dispneik olan hastanın geliş arter kan gazı (AKG) analizi sonucu hipoksemik hipokarbik (pH: 7,33, pO₂:40,6 ve pCO₂: 29,3, sPO₂: 71,6) olması nedeniyle hasta entübe edildi. Oskültasyonla sol tarafta akciğer sesleri azalmış olan hastanın çekilen thorax bilgisayarlı tomografi (BT) ve pulmoner BT angiografisinde, “Sol akciğer alt lobda geniş atelektazi, sol üst lobda parahiler yaygın infiltrasyon ve buzlu cam dansiteleri mevcuttur. Sağ akciğer apekte 47x40 mm boyutlu, çevre parankim ve plevraya spiküler uzanımlar ve traksiyon bronşektazisi oluşturan kitle imajı mevcuttur” şeklinde yorumlandı. (Resim-1 ve2) Diğer olası solunumsal ve kardiyak patolojiler ekarte edildikten sonra hasta yabancı cisim aspirasyonu tanısıyla rijid bronkoskopi yapılmak amacıyla acil olarak ameliyathaneye alındı. Bronkoskopi işlemiyle sol ana bronştan gıda parçaları temizlenen hasta, takip ve tedavisinin devamı için postoperatif entübe şekilde yoğun bakım ünitesine devralındı. Hasta mekanik ventilatör takibinde, kontrolü modda sedatize kürarize şekilde, günlük posteroanterior akciğer grafisi (PAAC) ve AKG kontrolleri ve gerekli diğer tetkikleri yapılarak takip edildi. Akciğer enfeksiyonuna yönelik antibiyoterapi ve pulmoner ödemin azaltılması amacıyla steroid tedavisi başlandı. Yatışının 2.gününde AKG ve PAAC bulguları düzelen hasta, takibinde 3.gün sorunsuz şekilde ekstübe edildi.(Resim- 3ve 4) Yattığı sürede vital bulguları ve laboratuvar parametreleri olağan seyretti. 6.gün hastanemiz Göğüs Cerrahi servisine devredildi. Hastaya, görüntüleme tetkiklerinde aspirasyonun olmadığı karşı taraf sağ akciğerde insidental olarak tespit edilen kitle imajının; çevresinde spiküler uzantılar ve enflamasyon olması, periferinde küçük nodüller bulunması ve bilateral hiler bölgede lenfadenopatiler (LAP) olması nedeniyle sistemik bir hastalık veya malignite ile uyumlu olabileceği düşünüldü ve bu bulguların ayrıntılı araştırılması için ileri merkeze başvurusu önerildi.



Resim-1: Pulmoner BT angiografi görüntüsü



Resim 2: Thorax BT transvers görüntü; solda yaygın infiltrasyon, atelektazi ve sağ apekte çevreye spiküler uzanımlar oluşturan kitle imajı



Resim-5: Sol bronştan temizlenen gıda(elma) parçaları

Tartışma\Sonuç: Akciğerlere ve solunum yollarına kazara katı veya sıvı yabancı maddelerin kaçması aspirasyon olarak tanımlanır ve yabancı cisim aspirasyonları acil girişim gerektiren hayatı tehdit edici bir klinik tablodur. Oksijenasyonu ve ventilasyonu bozar, dolayısıyla tanı ve tedavide geç kalındığı takdirde solunum, kardiyak ve bilişsel fonksiyonlarda hasara yol açar. Yaklaşım klinik duruma göre farklılık gösterir. Bunlardan ilki acil hayati tehlikesi olan hastalar, diğeri ise semptomatik fakat kliniği stabil olan hastalardır. Bizim olgumuzda olduğu gibi ciddi solunum sıkıntısı olan vakalarda erken ve acil müdahale önemli ve hayat kurtarıcıdır.

Akut solunum sıkıntısıyla başvuran olgularda YCA akılda tutulmalıdır. Aspirasyon öyküsü tam olarak verilemeyebileceği için tanıda öncelikle yabancı cisimden şüphelenmek en önemli unsurdur. Tanı için radyolojik görüntüleme ve gerekirse bronkoskopi (rijid veya flexible) uygulanmalıdır. Trakeobronşiyal ağacın değerlendirilmesini sağlayan bronkoskopik yöntemler, uzun yıllardır hava yoluna aspire edilen yabancı cisimlerin tedavisinde sıklıkla ve güvenle kullanılmaktadır. Radyografik değerlendirme faydalıdır ancak fiberoptik bronkoskopi altın standarttır, daha az komplikasyon görülmesini sağlar.

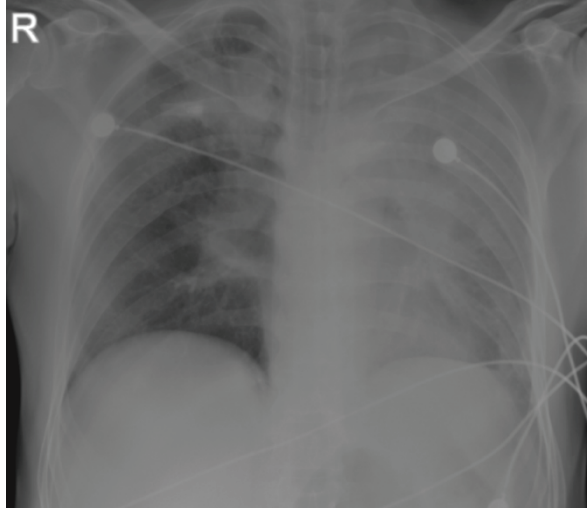
Her yaşta görülebilse de YCA olgularının 2/3'ü 15 yaş altı çocuk yaş grubudur. YCA'na bağlı ölüm oranları ise 1 yaş altında ve 75 yaş üstünde

pik yapmaktadır. Yutma refleksinin gelişmiş olmasından dolayı, erişkinlerde yabancı cisim aspirasyonu daha az görülür. Bu refleksin bozulmasına yol açan mental, psikiyatrik ve nörolojik hastalıklar, travma gibi durumlar, alkol ve uyuşturucu madde kullanımı, diş protezi veya ses protezi bulunması gibi kolaylaştırıcı faktör varlığı erişkinlerde aspirasyona neden olabilir. Aspire edilen yabancı cisimler çoğunlukla ana hava yolunun distaline yerleşmekte ve doğru anamnez alınmadığında tanıda gecikmeyle diğer hastalıklarla karışabilen nonspesifik semptomlara neden olabilmektedir. Yabancı cisim aspirasyonlarının tanısında öykü çok önemlidir. Aspire edilen materyalin hacmi ,büyüklüğü, tipi, şekli, aspirasyonun yeri, kronikleşme süresi, trakeobronşial ağacın yapısına göre farklı bulgular oluşur. YCA semptomları için Wiseman tarafından 1984'de tanımlanan triad olan öksürük, wheezing ve boğulma hissi sıklıkla mevcuttur, ayrıca atelettazi, pnömoni, akciğer absesi, obstrüktif amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinum, mediastinal şift de görülebilir. Bizim olgumuzda da sol taraf akciğerde atelettazi, kollaps ve pnömoni tablosu mevcuttu.

YCA'dan şüphelenilen tüm olgularda radyolojik incelemeler yapılmalıdır. Aspire edilen cisim radyopak ise PAAC grafide kolaylıkla görülebilir. Yeri tam tanımlamak için lateral ve oblik grafler de çekilmelidir. Fakat normal bir göğüs radyografisi yabancı cismin yokluğunu göstermez, şüphe devam ediyorsa ileri tetkikler yapılmalıdır. Olgumuzda PAAC grafide sol akciğerde infiltrasyon görülmesi üzerine sensitivite ve spesifitesi daha yüksek bir yöntem olan thorax BT ile ayrıntılı değerlendirmeye gidildi. Sonrasında anamnezin uyumlu olması ve tedavi amacıyla hastamıza acil olarak bronkoskopi planlandı ve rijid bronkoskopi uygulanarak hava yollarından gıda artıkları ve sekresyonlar temizlendi. Yabancı cisim aspirasyonunun kesin tanısı bronkoskopiyle konulmakta ve yabancı cisimlerin %97'si bronkoskopi ile çıkarılabilmektedir. Aspire edilen cisimler sıklıkla çocukluk çağında kuruyemiş, oyuncak parçaları, kırtasiye malzemeleri, yetişkinlerde ise yemek artıkları, kemik ve kılçık parçaları, ilaç ve iğne gibi çeşitli organik veya inorganik maddelerdir.

Yabancı cisimler, erişkinde %40-70 sağ bronşial sistem, %30-40 sol bronşial sistem ve %10-20 laringotrakeal alanda bulunur. Anatomik olarak sağ ana bronşun kısa olması, sol ana bronşa göre daha geniş ve trakeadan daha vertikal açıyla ayrılıyor olması buna neden olmaktadır. Olgumuzda aspirasyon sol taraftaydı ve sol akciğere kaçan gıda parçaları yüzünden postobstrüktif atelettazi ve pnömoni mevcuttu. İlaveten hastanın sağ akciğer parankiminde görüntüleme tetkiklerinde tesadüfen görülen, daha önce herhangi bir klinik belirti ve bulgu vermeyen kitle lezyonu tespit edildi. Bu lezyon görünümü ve çevresinde oluşturduğu yapılar (düzensiz sınırlı, çevresinde çekintiler ve LAP oluşturan kitle) itibarıyla malignite veya sarkoidoz gibi sistemik bir hastalık düşündürmesi nedeniyle hastaya ileri merkeze başvurusu ve ayrıntılı tetkik önerildi.

Sık gözlenen, basit önlemlerle sıklığının azaltılabileceği YCA yüksek morbidite, mortalite riski taşıdığından tanı, tedavi ve takipte dikkatli olunmalıdır. Ayrıca bir çok tanıda yol gösterici ve değerli olan radyolojik görüntüleme tetkiklerinin dikkatle incelenip ayrıntılı yorumlanması; biz anestezi uzmanları için hem ameliyathane hem de yoğun bakım pratiğinde önemli bir noktadır. Biz bu olgu sunumunda; zamanında ve uygun tedaviyle tam şifa sağlanan ve tanı esnasında akciğer görüntülemesinde farklı lezyonlarla karşılaştığımız hastayı sunmayı amaçladık.



Resim-3: YBÜ yatış öncesi PAAC grafi



Resim-4: Tedavi sonrası PAAC grafi

Anahtar Kelimeler: radyolojik görüntüleme , yabancı cisim aspirasyonu

Kaynakça

1. Cengiz Ozdemir C, Sokucu SN , Karasulu L, Büyükkale S,Dalar L. Erişkinde Yabancı Cisim Aspirasyonu: 28 Olgunun Analizi Foreign Body Aspirati-on in Adult: Analysis of 28 Cases. Eurasian J Pulmonol 2015
2. Boyd M, Chatterjee A, Chiles C, Chinjr R. Tracheobronchial foreign body aspiration in adults, Southern Medical Journal, vol. 102, no.2, pp. 171-174, 2009.
3. Mertol G. Yabancı Cisim Aspirasyonu. Toraks Cerrahisi Bülteni 2017; 10: 1-6
4. Yilmaz A, Akaya E, Damadoglu E, Gungor S. Occult bronchial foreign body aspiration in adults: analysis of four cases. Respirology 2004;9:561-3.
5. Abdulaziz KÖK.Yabancı Cisim Aspirasyonları (Foreign Body Aspiration). Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2018; 6 (2): 101-111
6. Wiseman NE. The diagnosis of foreign body aspiration in childhood. J.Pediatric Surgery 19:531,1984 J Pediatr Surg 1984; 19: 531-5.



Bölüm 19

EVALUATION OF RIGHT VENTRICULAR FUNCTIONS WITH NON-INVASIVE METHODS IN ESTIMATING VOLUME LOAD IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Murat Özmen¹, İsa Ardahanlı²

1 Erzurum City Hospital, Department of Cardiology, Erzurum/ Türkiye

2 Şeyh Edebali University Faculty of Medicine, Clinic of Cardiology, Bilecik/ Türkiye

INTRODUCTION AND PURPOSE: A clear assessment of the volume status in hemodialysis (HD) patients is an important guide in the effectiveness of dialysis treatment. Many methods are used together to evaluate the volume status in HD treatment (1-3). However, the number of studies on the evaluation of volume status by echocardiography in routine HD treatment is limited. Right heart function is an important indicator to evaluate the volume load of patients with chronic renal failure (4,5). Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and systolic pulmonary artery pressure (sPAP) are non-invasive, inexpensive and accessible methods that can be measured echocardiographically and objectively reflect right heart functions (6,7). In this study, our aim is to evaluate the usability of TAPSE/sPAP in the non-invasive evaluation of right heart functions in patients with end-stage renal disease receiving HD treatment.

METHODS :Fifty patients who received HD treatment for at least 6 months and 45 healthy volunteers who were matched for age and sex as the control group were included in the study. Echocardiographic evaluation of all participants was performed. TAPSE, sPAP, right ventricular diastolic diameter and left ventricular ejection fraction were measured. TAPSE / sPAP ratio was calculated and compared between groups.

RESULTS: The mean age in the study group was 55.3 ± 12.3 years. When echocardiographic parameters were compared, sPAP was significantly higher in HD patients (33.4 ± 9.3 mmHg and 17.5 ± 6.2 mmHg, $P < 0.001$, respectively), while TAPSE was statistically significantly lower in HD patients. (19.1 ± 3.7 mm and 25.9 ± 4.5 mm, respectively, $P < 0.001$) . The measured TAPSE/sPAP values were 0.57 ± 0.45 (mm/mmHg) in HD patients and 1.48 ± 3.31 (mm/mmHg) in the control group ($p < 0.001$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Echocardiographically measured right ventricular systolic functions in HD patients were observed to be impaired compared to healthy individuals. As assessed by TAPSE/sPAP ratio, right ventricular and pulmonary arterial coupling is impaired in HD patients. In conclusion, we think that TAPSE/sPAP is an additional parameter that can be used to measure volume load in HD patients non-invasively.

Keywords: Hemodialysis, pulmonary hypertension, TAPSE/sPAB

REFERENCES:

1. Li X, Yuan F, Liu H. Progress in volume assessment for the hemodialysis patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2021; 46(7):759-766.
2. Ekinci C, Karabork M, Siroopol D, Dincer N, Covic A, Kanbay M. Effects of Volume Overload and Current Techniques for the Assessment of Fluid Status in Patients with Renal Disease. *Blood Purif*. 2018; 46(1):34-47.
3. Ardahanlı İ, Akyüz O. Echocardiographic evaluation of right heart functions in hemodialysis patients. *J Surg Med*. 2019; 3(12):820-824.
4. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A, Santiago-Vacas E, Vallejo N, Juncà G, Bayes-Genis A. Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance. *Clin Res Cardiol*. 2021; 110(4):591-600.
5. Zayed S, Tlili R, Azaiez F, Zouari F, Hentati R, Ben Ameer Y. Echocardiographic parameters of the right ventricle in chronic hemodialysis. *Tunis Med*. 2019; 97(8-9):956-961.
6. Edmonston DL, Rajagopal S, Wolf M. Echocardiography to Screen for Pulmonary Hypertension in CKD. *Kidney Int Rep*. 2020; 5(12):2275-2283.
7. Ardahanli I, Akyuz O, Demirci R. Assessing Cardiac Functions in Hemodialysis Patients Using by Tissue Doppler Imaging. *Journal of Medical Case Reports and Reviews*. 2020; 3(7):693-69.



Bölüm 20

MİKROALGLERLE AZO BOYALARIN BİYOSORPSİYONU

Gülşah BAŞKAN¹

¹ Uşak Üniversitesi, Teknoloji Transfer Ofisi, Proje Destek Birimi, Uşak Corresponding Author

Özet: Endüstriyel faaliyetler sonucunda su kirliliği gün geçtikçe artmakta ve ekosistemi tehdit etmektedir. Özellikle tekstil endüstrisi atık suları bu kirliliğe neden olan en önemli kaynaklardan biridir. Atık suların arıtımında fiziksel, kimyasal ve biyolojik süreçler uygulanmaktadır. Biyolojik arıtmada etkili bir proses olan biyosorpsiyon mikroorganizmalar ve bitkilerin kullanıldığı ekonomik ve çevre dostu bir yöntemdir. Son yıllarda mikroalgler büyük miktarlarda üretilebilmeleri, toksik kirleticilere ve asidik koşullara karşı yüksek toleransları nedeniyle tekstil endüstrisi atık sularının biyosorpsiyonla arıtımında sıklıkla tercih edilmektedir. Mikroalglerle boya giderim mekanizmaları aktif ve inaktif biyokütlelerle gerçekleştirilebilir. İnaktif mikroalgler boyar maddeler dışında metaller, farmasötik bileşikler ve fenol gibi organik ve inorganik bileşiklerin atık sulardan arıtımında da verimli bir şekilde kullanılabilir.

1. Giriş

Boya endüstrisi son yüzyılda pigment ve boya üreticileri tarafından gelişmeye devam etmektedir. Boyaları ve pigmentleri içerisine alan renklendiriciler substratta çözünerek moleküler ölçekte dağılmaları ve substratta çözünmeyerek partiküller halinde dağılmalarına göre birebirinden ayrılmaktadır [1]. Renk indeksinde (C.I.), 40.000 ticari isim altında listelenen, yaklaşık 8.000 farklı kimyasal sentetik boya vardır [2]. Önemli renklendirme kapasitesine sahip bu tür maddeler tekstil, ilaç, gıda, kozmetik, plastik, fotoğraf ve kâğıt endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sentetik boyalar, tekstil işleme endüstrilerinde kullanılan kimyasal boyalardır. Doğal boyalar ise bitkilerden, böceklerden/hayvanlardan ve minerallerden üretilebilir [3]. Boyalar genel olarak katyonik, anyonik ve iyonik olmayan boyalar olarak sınıflandırıldığı gibi kromoforlara bağlı olarak, trifenilmetan, azo, difenilmetan, oksazin, ksanten, boyalar olarak da sınıflandırılabilir [4]. Farklı ürünlerin renklendirilmesi için farklı kimyasal yapıda üretilen tekstil boyalarının bazıları, tekstil yüzeyine sabitlenememesiyle ve boyama işlemlerinden sonra yeterli düzeyde arıtılmamış atık sularla su kaynaklarına karışır [5,6]. Sentetik boyalar doğal boyalardan daha toksik ve alerjik olup cilt hastalıkları, solunum yolu enfeksiyonları ve kanser gibi su kirliliği kaynaklı hastalıklara neden olabilir [7,8]. Su kirliliğinin önlenmesi ve halk sağlığının korunması için diğer endüstrilerde olduğu gibi tekstil endüstrisi atık sularının da çevreye deşarj edilmeden önce arıtılması gerekir [9]. Özellikle karboksil, amin ve azo gruplar gibi fonksiyonel gruplar içeren boyaların geleneksel su arıtım prosesleri ile arıtılmasında büyük zorluklarla karşılaşmaktadır [10]. Ancak bu boyaların çözelti yoluyla, tuzlar veya metallerle kovalent bağ veya kompleksler oluşturarak, fiziksel adsorpsiyonla veya mekanik tutunmayla uyumlu yüzeylere tutunması sağlanarak atık sulardan arıtımı gerçekleştirilebilir [11].

Tekstil üretimi ile ilgili tüm boyar maddelerin %60-70'ini oluşturan azo boyalar, su kirliliğine neden olan azo bileşiklerdir. Renk mukavemeti,

mükemmel ışık haslığı ve daha parlak tonları nedeniyle boya endüstrisinin önemli bir parçasıdır [12]. Çeşitli parlak tonlar sağlayarak selülozik elyafların boyanmasında kullanılan bu boyalar, iki simetrik/asimetrik veya azo olmayan alkil/aril radikallerini birleştiren fonksiyonel gruplarla (-N = N-) karakterize edilir [13]. Tekstil lifleri üzerinde zayıf fiksasyonları ve rekabetçi hidroliz reaksiyonları, tekstil endüstrisi atık sularında önemli bir azo boya kaynağına neden olur [14]. Sentetik azo boyalar, tekstil endüstrisi dışında boyaya duyarlı güneş pilleri, optik veri depolama, metalokromik göstergeler ve mürekkep püskürtmeli yazıcılarda sıklıkla kullanılmaktadır [15].

Azo boya ların geleneksel arıtım teknikleri ile su kaynaklarından arıtılması zordur. Daha önce yapılan çalışmalarda adsorpsiyon, nötralizasyon, koagülasyon, kimyasal bozunma, fotokatalitik bozunma, ozonlama, membran filtrasyonu ve iyon değişimi gibi yöntemler atık sudan boya gideriminde kullanılmıştır. Bu fiziksel ve kimyasal arıtım metotları su kalitesinde istenilen standartları vaat etse de işletim maliyetleri yüksek ve uygulama alanları sınırlıdır [16].

Bu yöntemlerin dışında fizikokimyasal proseslerle giderilemeyen azo boya ların, besin ve enerji kaynağı olarak mikroorganizmalar tarafından kullanılıp atık sudan uzaklaştırılması mümkündür. Biyolojik arıtma adı verilen bu yöntemde, boya maddeler mikroorganizmalar tarafından CO_2 ve H_2O 'ya dönüştürülür. Bakteriler ve mantarlar, aerobik koşullar altında boya ların renginin giderilmesinde kullanılan en yaygın mikroorganizmalar olarak bilinir. Biyolojik yöntemler, biyobirikim, biyoremediasyon ve biyosorpsiyon gibi süreçlerle, minimum maliyet ve optimum çalışma süresi ile tekstil endüstrisi atık sularının arıtımı için çevre dostu bir tekniktir [17]. Bunun dışında biyokimyasal süreçlerle sentetik boyalardaki kromoforik gruplar arasındaki bağın kopması nedeniyle nispeten daha az toksik inorganik bileşik oluşur [18]. Biyolojik arıtma veya iyileştirme sadece renk giderimi sağlamakla kalmaz aynı zamanda boya ların tamamen mineralizasyonunu da sağlar. Aerobik ve anaerobik bakteriler, mantarlar ve aktinomisetler gibi farklı mikroorganizmalar, boya renklenmesini yüksek verimle katalizleme yeteneğine sahiptir [19]. Bakteriler klorlu ve diğer organik kirleticileri metabolize edebildikleri ve karbon veya enerji kaynağı olarak kullanabildikleri için mantarlardan daha hızlı kültür oluşturabilir ve büyüyebilir [20]. Bakterilerin mono-oksijenaz veya di-oksijenaz enzimleri, oksijenin azo boya lar ve reaktif boya lar gibi organik bileşiklerin aromatik halkasına katılmasını hızlandırmak için kullanılır [19]. Tekstil endüstrisi atık sularından renk giderme genellikle anaerobik koşullar altında gerçekleşir. Çünkü aerobik koşullar altında daha fazla işleme ihtiyaç duyulduğu için toksik yan ürünlerin oluşma riski vardır. Son yıllarda, tekstil boya larının biyodegradasyonu için anaerobik ve aerobik işlemlerin birlikte kullanılması önerilmektedir. Etkili, ekonomik ve çevreye uyumlu bir yöntem

olan biyolojik arıtma, mikroorganizmanın üreme ve gelişim koşulları, mikroorganizmaların yavaş büyümesi, toksik yan ürünlerin oluşumu ve uzun iklimlendirme gibi bazı dezavantajlara sahiptir [21].

Azo boya ların biyolojik olarak atık sulardan giderimi mikroorganizmalar tarafından iki mekanizmayla gerçekleştirilir. Bunlar, adsorpsiyon ve/veya biyolojik bozunmadır [14]. Adsorpsiyonda boya ların mikroorganizma yüzeyine bağlanması söz konusuysen biyodegradasyon iki aşamalı bir süreçtir. İlk aşamada, azo boya ların aminleri oluşturan azo bağlarının indirgeyici bölünmesi gerçekleşir. İkinci aşama ise, bu aromatik aminler aerobik koşullar altında daha küçük toksik olmayan moleküllere katabolize edilir [22]. Biyosorpsiyon, sorbentin bitkisel ve hayvansal kaynaklı biyolojik bir matris olduğu adsorpsiyon mekanizmalarını içerir. Biyosorpsiyon işleminde, sulu çözeltilerde bulunan iyonlar, biyokütle yüzeyindeki aktif fonksiyonel gruplara bağlanır. Ancak bu bağlanma verimli ve seçici bir süreçle karakterizedir. Çoğu durumda geniş pH ve sıcaklık aralığında uygulanabilen biyosorpsiyonda, adsorpsiyon ve desorpsiyonun denge durumu çok hızlı gerçekleşebilir. Bu sebeple büyük ölçekli uygulamalarda arıtım prosesi, yüksek sermaye yatırımı gerektirmez. Biyolojik materyallerin bol ve ucuz olması, bunun dışında tarımsal ve endüstriyel atıklardan elde edilebilmesi yöntemin su arıtımında sıklıkla tercih edilmesini sağlamıştır. Ayrıca arıtım sürecinde açığa çıkan çamurun az olması ve sorbent rejenerasyonu yöntemin diğer avantajları olarak görülmektedir [23].

Biyosorpsiyon, absorpsiyon, adsorpsiyon, iyon değişimi, yüzey kompleksleşmesi ve çökeltme gibi pek çok fizikokimyasal süreci içermektedir. Toksik kirleticilerin inaktive edilmiş biyokütlerle giderimi olarak da bilinen biyosorpsiyon mekanizmaları, kullanılan biyokütlenin türüne göre değişmektedir [24]. Canlı hücreleri ve biyolojik kökenli olarak türetilmiş bileşikler kapsayan biyokütller, mikroorganizmalardan elde edilebildiği gibi atıklar, odun kömürü ve bitkisel kaynaklardan da elde edilebilir. İnaktif biyokütlerde, kirleticiler metabolizmadan bağımsız olarak iyonik, kimyasal veya fiziksel mekanizmalarla biyokütleyle bağlanır. Sorpsiyon süreçlerinde canlı biyokütlerin kullanılması (biyobirikim) metabolik aktiviteler içerdiği için daha karmaşık bir süreçtir [25]. Ölü biyokütller, daha küçük partikül boyutlarına ayrılabilirdiği gibi adsorbent rejenerasyonuna da elverişlidir [26]. Daha önceki çalışmalarda, pH, sıcaklık, besin kaynağı (karbon, nitrojen), mikroorganizma türü ve kirletici tipi gibi faktörlerin boya giderim verimini etkilediği bildirilmiştir. Bu sebeple yapılan çalışmaların pek çok kısmı uygun deneysel koşulların optimize edilmesiyle gerçekleştirilir [27].

Azin vd. (2018) toprak ve boyarmadde içeren atık su örneklerindeki mantar izolatları saflaştırmış ve 58 mantar izolatıyla 150 mg/L boya derişiminde %94 kongo kırmızısı giderim veriminin elde edildiğini bildirmiştir. Yapılan çalışmada *Mucor circinelloides* üstün izolat olarak belirlenmiştir

[28]. Sari vd. (2019) azo boyaların dekolorizasyonunda *Lysinibacillus fusiformis* W1B6 bakteri şuşlarını kullanmıştır. *Lysinibacillus fusiformis* W1B6, metil kırmızısı için yaklaşık %96 giderim verimi göstermiştir. Giderim mekanizması biyosorpsiyonla olmasına rağmen renk giderim mekanizması biyobozunma ile gerçekleşmiştir [29]. Habeeb Mohamed vd. (2019) *Neurospora sp.* mantar türünü tekstil endüstrisi atık sularından izole etmiş, biyosorpsiyon ve biyolojik degredasyonla azo boyaların atık sudan uzaklaşma verimlerini incelenmiştir. Azo boyaların yaklaşık %72'sinin inaktif *Neurospora sp.* biyokütlesi tarafından ve %86'sının aktif *Neurospora sp.* biyokütlesi tarafından uzaklaştırıldığı belirlenmiştir [30]. Nouri vd. (2021) *Sarocladium sp.* mantarı ile farklı azo boyalarının biyosorpsiyonunu incelemiştir. Reaktif sarı 145, reaktif mavi 222, reaktif kırmızı 43, direkt mavi 21 ve asit mavisi 161 için %87,96-97,43 oranında giderim kapasitesi elde edilmiştir [31].

Bu çalışmada, azo boyaların mikroalglerle tekstil endüstrisi atık sularından giderimi ve arıtım mekanizmaları incelenmiştir.

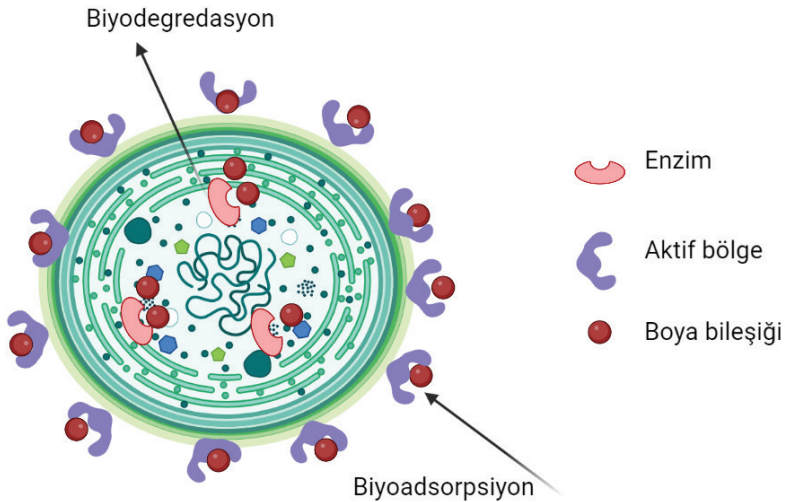
2. Mikroalglerin Biyosorpsiyonla Boya Giderim Mekanizmaları

Tekstil endüstrisi atık sularından boyar maddelerin giderimi için sıklıkla tercih edilen mikroalgler, kolay üretim ve yüksek biyokütle verimi ile bol bulunan biyokütle kaynaklarından biridir [32]. Sucul ortamlarda yaşayan fotosentetik canlılardan olan algler, yüksek pH, sıcaklık ve tuzluluk oranlarında bile su kaynaklarında yaşayabilir ve diğer canlılarla birlikte simbiyotik olarak büyüyebilir. Genel olarak renklerine göre, *Rhodophyta* (kırmızı algler), *Phaeophyta* (kahverengi algler) ve *Chlorophyta* (yeşil algler) olarak sınıflandırılan algler, kendi içlerinde boyutlarına göre makroalg ve mikroalg olarak iki gruba ayrılır. En bilenen örneği deniz yosunu olan makroalgler çok hücreli ve gözle görülebilecek kadar büyük boyutlu olmasına rağmen, mikroalgler (mikrofit) tek hücrelidir ve prokaryotik veya ökaryotik olabilir [33]. Atık su arıtımı dışında mikroalgler, biyoyakıtlarda, sağlık takviyelerinde, farmasötik bileşiklerde ve kozmetik ürünlerde kullanılan zengin bir karbon kaynağıdır. Mikroalglerle polisakkaritler, lipidler, pigmentler, proteinler, vitaminler, biyoaktif bileşikler ve antioksidanlar üretebilmektedir [34].

Mikroalglerle su arıtma yöntemleri, diğer yöntemlere kıyasla çevresel olarak daha sürdürülebilirdir. Ancak her boya tipi için arıtma verimi etkili olmayabilir. Bu açıdan azo boyalar gibi sentetik boyaların biyobirikim, biyobozunma ve biyodönüşümlerini önemli ölçüde etkileyebilir [33]. Mikroalglerin biyosorbent veya biyoçöktürücü olarak kullanması için boya ortamındaki büyüme toleransları dikkate alınmalıdır. Özellikle canlı hücrelerin kullanıldığı durumlarda kontaminasyon derişimi hücre büyümesini inhibe edebilir. Örneğin *Candida vulgaris* 400 mg/L derişimde tectilon yellow 2G boyasına karşı hassasiyet göstermemiştir. *Synechocystis sp.* gibi siyanobakteriler reaktif boyayı yüksek derişimlerde etkili bir şekilde uzak-

laştırabilirken, mikroorganizma büyümesini destekleyen triakontanol hormonunu ilavesiyle giderim verimi artış göstermiştir. Ancak bazı alg türleri örneğin, *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Selenastrum capricornutum*, çok düşük derişimlerde bile azo boyası içeren ortamlarda metabolik aktivitesini durdurabilir [35]. Mikroalglerle boya giderim mekanizmasında hücre duvarının kimyasal fonksiyonel grupları belirleyici rol oynar [36]. Hücre duvarında bulunan karboksil, fenol ve hidroksil gruplarının negatif yükü ile bazik boyaların katyon yüklü grupları arasında elektrostatik etkileşim yoluyla boya giderimi gerçekleşir [37].

Mikroalglerin hücresel yapısı hücre duvarı, plazma zarı, sitoplazma, çekirdek ve organellerden oluşur. Mikroalglerin fotosentez yapmasıyla kloroplast hücreleri güneş ışınları emer ve mikrobiyal büyüme gerçekleşerek oksijen üretilir [38]. Mikroalglerin atık sulardan boya giderim mekanizmaları, biyodönüşüm ve biyosorpsiyon olarak ikiye ayrılrsa da mikroorganizma cinsi, boyanın kimyasal yapısı, diğer kirleticilerin varlığına bağlı olarak farklı giderim mekanizmaları görülebilir [39]. Biyosorpsiyon süreci boya moleküllerinin sıvı fazdan katı faza adsorpsiyonu ile gerçekleşir [40,41]. Alglerin biyosorpsiyon kapasitesi hücre duvarının yapısı ile karakterize edilir. Hücre duvarındaki heteropolisakkarit ve lipid bileşikleri, boya ve hücre duvarı arasında çekim kuvveti oluşturan fonksiyonel gruplar içerir (Şekil 1). Örneğin kahverengi alglerin yapısındaki aljinat, metilen mavisi gibi bazik boyalara bağlanarak adsorpsiyonda önemli bir rol oynar [42]. Kahverengi alglerde aljinat ve sülfat baskın aktif gruplar iken kırmızı alglerde karajenan gibi sülfatlanmış polisakkaritler aktiftir [43].



Şekil 1. Mikroalglerin biyosorpsiyon mekanizması [35].

Bunun dışında mikroalglerin moleküler boyutu, çözelti derişimi, reak-

tivite ve hidrofobiklik biyosorpsiyon işlemini etkilemektedir. Genel olarak biyosorpsiyon mekanizması iki yolla gerçekleşir. Bunlar: yüzey sorpsiyonu ve interstisyel sorpsiyon olarak ikiye ayrılır. Yüzey sorpsiyonunda boya molekülleri sulu çözeltiden alg yüzeyine taşınır. Moleküller veya iyonlar mikroalg çevresindeki sınır tabakadan geçtikten sonra yüzeydeki aktif bölgelere ulaşarak bağlanır. Bu etkileşimler genellikle, dipol-dipol etkileşimleri, hidrojen bağı ve Van der Waals kuvvetleri ile gerçekleşir [44]. İnterstisyel absorpsiyon sırasında ise boya molekülleri alg yüzeyindeki makro, mezo ve mikro gözeneklere yayılır ve daha sonra gözenek çapına göre mikroalgin iç yüzeyine geçer [45].

Mikroalglerin biyosorpsiyon kapasitesi ortam pH'ından önemli ölçüde etkilenir. Düşük pH'larda amino, karboksil, tiyol vb. gibi yüzey gruplarının protonlaşmasından dolayı mikroalg yüzeyi pozitif yüklenir. Bazik pH'larda ise hidroksil iyonlarının artışına bağlı olarak negatif yüklü yüzey oluşur. Bu durum anyonik ve katyonik azo boyaların hücre yüzeyindeki elektrostatik itme/çekme kuvvetlerini azaltır veya artırır. Örneğin, remazol brilliant blue R boyasının *Scenedesmus quadricauda* ile gideriminde en yüksek giderim verimi pH: 2'de elde edilmiştir [46]. Alglar için yüksek pH değerleri (pH > pH_{pzc}), katyonik boyalardaki pozitif yüklü grupların elektrostatik çekimini artırır. Örneğin metilen mavisi'nin *Euchema spinosum* ile adsorpsiyonunda nötr ve alkali koşullarda daha yüksek boya giderimi elde edilmiştir [43]. Tekstil endüstrisi atık sularının arıtımında mikroalglerin en çok istenen temel özellikleri, yüksek büyüme hızı, lipid içeriği, O₂ üretim oranı ve kirleticilere karşı yüksek toleranstır. *Chlorella*, *Scenedesmus* ve bazı siyanobakteri cinslerinin türleri yaygın olarak kullanılsa da kimyasal oksijen ihtiyacını (KOİ) gidermede ve lipid üretmedeki yapısal özellikleri, mikroalgal suş seçimini belirlemektedir [35]. Tablo 1'de tekstil endüstrisi atık sularının arıtımı için bazı mikroalglerin biyosorpsiyon verimleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Bazı azo boyaların mikroalg biyokütleleri ile sulu çözeltilerden giderimi

Azo boya	Mikroalg türü	Biyosorpsiyon koşulları	Giderim verimi
Orange G	<i>Acutodesmus obliquus</i> strain PSV2	pH: 2, t: 60 dk, m:1 g	56,49 mg/g [47]
Methyl red	<i>Scenedesmus obliquus</i>	pH: 8,11, C ₀ : 17,65 mg/L	%70,15 [48]
Congo red	<i>Chlorella vulgaris</i>	pH: 7, t: 96 sa, C ₀ : 5 mg/L	%83 [14]
Acid Blue 161	<i>Scenedesmus</i> sp.	pH: 4.0, C ₀ : 200 mg/L, m: 0,03 g, T: 40 °C,	83,2 mg/g (40 °C) [36]
Basic Red 18	<i>Spirulina platensis</i>	pH: 6, m: 0,05 g, T: 30 °C	23,06 mg/g [49]

Gemazol Turquoise Blue-G	R.arrhizus	pH: 2, C ₀ : 812,6 mg/L, 773,0 mg/g [50] m: 0,5 g/L, T: 45°C
Reactive Red 120	<i>Spirulina platensis</i>	pH: 2, t: 3 sa, m: 50,0 482,2 mg/g [51] mg, T: 298 K

3. Sonuç ve Öneriler

Mikroalglerin biyosorpsiyon veriminin artırılması için türlerin iyileştirilmesi ve diğer mikroorganizmalarla birlikte kullanılmaları biyosorpsiyon kapasitesini önemli ölçüde arttırabilir. Bunun dışında nanofiber, polimer, zeolit gibi destek materyalleri ile uygulanan immobilizasyon yöntemleri, kirleticilerin giderilmesi için alternatif yaklaşımlar sunarak giderim verimini arttırır. Biyodegradasyon ve biyoadsorpsiyon mekanizmalarıyla mikroalglerin tekstil endüstrisi atık sularının arıtımında kullanımı boyaların katı matris yüzeyine tutunması ve enzimler yoluyla parçalanması gibi karmaşık süreçleri içerebilir.

Atık su arıtımında mikroalglerin kullanımı kolay üretim, yüksek giderim verimi, düşük işletim maliyeti, geniş spesifik yüzey alanı, çevre dostu olması ve kimyasal/fiziksel stabilite gibi üstün özellikleri nedeniyle gelişmekte olan ülkeler için önemli bir biyolojik arıtım mekanizmasıdır. Mikroalglerin biyosorpsiyon verimi pH, boya derişimi, sıcaklık, zaman, ikincil kirleticilerin varlığı gibi çevresel koşullardan etkilenir. Bu sebeple, mikroalglerin biyosorpsiyonla boya giderim verimleri değerlendirilirken mikroalg ve kirletici türü kadar çevresel koşullar da önemlidir. Genellikle pek çok çalışma çevresel koşulların optimizasyonu ile gerçekleştirilir. Son yıllarda biyodizel ve hayvan yemi üretiminde de kullanılan mikroalglerin tekstil endüstrisi atık sularındaki boya maddelerin giderimi için diğer arıtım teknikleriyle karşılaştırıldığında ekonomik ve verimli olduğu söylenebilir.

Referanslar

- [1] A. Gürses, K. Güneş, E. Şahin, Removal of dyes and pigments from industrial effluents, *Green Chemistry and Water Remediation: Research and Applications*. (2021) 135-187, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-817742-6.00005-0>.
- [2] H. Yuan, L. Chen, Z. Cao, F.F. Hong, Enhanced decolourization efficiency of textile dye Reactive Blue 19 in a horizontal rotating reactor using strips of BNC-immobilized laccase: Optimization of conditions and comparison of decolourization efficiency, *Biochemical Engineering Journal*. 156 (2020) 107501. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2020.107501>.
- [3] I. Zerín, N. Farzana, A.S.M. Sayem, D.M. Anang, J. Haider, Potentials of natural dyes for textile applications, *Encyclopedia of Renewable and Sustainable Materials*. 2 (2020) 873-883, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803581-8.11668-6>.
- [4] M.A. Rauf, M.A. Meetani, S. Hisaindee, An overview on the photocatalytic degradation of azo dyes in the presence of TiO₂ doped with selective transition metals, *Desalination*. 276: 1-3 (2011) 13-27. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2011.03.071>.
- [5] B. Lellis, C.Z. Fávoro-Polonio, J.A. Pamphile, J.C. Polonio, Effects of textile dyes on health and the environment and bioremediation potential of living organisms, *Biotechnology Research and Innovation*. 3: 2 (2019) 275-290. <https://doi.org/10.1016/j.biori.2019.09.001>.
- [6] S. Noreen, H.N. Bhatti, M. Iqbal, F. Hussain, F.M. Sarim, Chitosan, starch, polyaniline and polypyrrole biocomposite with sugarcane bagasse for the efficient removal of Acid Black dye, *International Journal of Biological Macromolecules*. 147 (2020) 439-452. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.257>.
- [7] V. Shah, N. Garg, D. Madamwar, Exopolysaccharide production by a marine cyanobacterium *Cyanothece sp.* application in dye removal by its gelation phenomenon, *Applied Biochemistry and Biotechnology-Part A Enzyme Engineering and Biotechnology*. 82 (1999) 81-99. <https://doi.org/10.1385/ABAB:82:2:81>.
- [8] C.E. de F. Silva, B.M.V. da Gama, A.H. da S. Gonçalves, J.A. Medeiros, A.K. de S. Abud, Basic-dye adsorption in albedo residue: Effect of pH, contact time, temperature, dye concentration, biomass dosage, rotation and ionic strength, *Journal of King Saud University-Engineering Sciences*. 32: 6 (2020) 351-359. <https://doi.org/10.1016/j.jksues.2019.04.006>.
- [9] E. Baldev, D. MubarakAli, A. Ilavarasi, D. Pandiaraj, K.A.S.S. Ishack, N. Thajuddin, Degradation of synthetic dye, Rhodamine B to environmentally non-toxic products using microalgae, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 105 (2013) 207-214. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.01.008>.

- [10] F. Temesgen, N. Gabbiye, O. Sahu, Biosorption of reactive red dye (RRD) on activated surface of banana and orange peels: Economical alternative for textile effluent, *Surfaces and Interfaces*. 12 (2018) 151-159. <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2018.04.007>.
- [11] O. Olayinka Omotosho, U. Salami Ameuru, Synthesis and dyeing properties of acid dyes derived from 1-amino-2-naphthol-4-sulphonic acid, *World Journal of Applied Chemistry*. 4: 4 (2019) 63-68. <https://doi.org/10.11648/j.wjac.20190404.14>.
- [12] S. Riaz, Ambreen, F.A. Navaid, M.I. Choudhary, A. Jabbar, Synthesis, characterization, solvatochromic study, and application of new heterocyclic monoazo acid dyes, *Journal of Molecular Liquids*. 287 (2019) 110917. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.110917>.
- [13] S. Benkhaya, S. M' rabet, A. el Harfi, A review on classifications, recent synthesis and applications of textile dyes, *Inorganic Chemistry Communications*. 115 (2020) 107891. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2020.107891>.
- [14] M. Hernández-Zamora, E. Cristiani-Urbina, F. Martínez-Jerónimo, H.V. Perales-Vela, T. Ponce-Noyola, M. del C. Montes-Horcasitas, R.O. Cañizares-Villanueva, Bioremoval of the azo dye Congo Red by the microalga *Chlorella vulgaris*, *Environmental Science and Pollution Research*. 22 (2015) 10811-10823. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4277-1>.
- [15] S. Mortazavi-Derazkola, M. Salavati-Niasari, O. Amiri, A. Abbasi, Fabrication and characterization of $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{TiO}_2@\text{Ho}$ nanostructures as a novel and highly efficient photocatalyst for degradation of organic pollution, *Journal of Energy Chemistry*. 26 (2017) 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.jechem.2016.10.015>.
- [16] R. Al-Tohamy, S.S. Ali, F. Li, K.M. Okasha, Y.A.G. Mahmoud, T. Elsamahy, H. Jiao, Y. Fu, J. Sun, A critical review on the treatment of dye-containing wastewater: Ecotoxicological and health concerns of textile dyes and possible remediation approaches for environmental safety, *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 231 (2022) 113160. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.113160>.
- [17] S.P. Ekambaram, S.S. Perumal, U. Annamalai, Decolorization and biodegradation of remazol reactive dyes by *Clostridium species*, *3 Biotech*. 6: 20 (2016). <https://doi.org/10.1007/s13205-015-0335-0>.
- [18] S. Satheesh Babu, C. Mohandass, A.S. Vijayaraj, M.A. Dhale, Detoxification and color removal of Congo red by a novel *Dietzia sp.* (DTS26)- A microcosm approach, *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 114 (2015) 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.01.002>.
- [19] A.B. dos Santos, F.J. Cervantes, J.B. van Lier, Review paper on current technologies for decolourisation of textile wastewaters: Perspectives for anaerobic biotechnology, *Bioresource Technology*. 98: 12 (2007) 2369-2385. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2006.11.013>.

- [20] B. Balamurugan, M. Thirumarimurugan, T. Kannadasan, Anaerobic degradation of textile dye bath effluent using *Halomonas sp.*, *Bioresource Technology*. 102: 10 (2011) 6365-6369. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2011.03.017>.
- [21] Y.L. Pang, A.Z. Abdullah, Current status of textile industry wastewater management and research progress in malaysia: A review, *Clean-Soil, Air, Water*. 41: 8 (2013) 751-764. <https://doi.org/10.1002/clen.201000318>.
- [22] L.R.S. Pinheiro, D.G. Gradíssimo, L.P. Xavier, A.V. Santos, Degradation of azo dyes: Bacterial potential for bioremediation, *Sustainability*. 14: 3 (2022) 1510. <https://doi.org/10.3390/su14031510>.
- [23] I. Michalak, K. Chojnacka, A. Witek-Krowiak, State of the art for the biosorption process-A review, *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 170 (2013) 1389-1416. <https://doi.org/10.1007/s12010-013-0269-0>.
- [24] J. Derco, B. Vrana, Introductory Chapter: Biosorption, *Biosorption*. (2018), IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.78961>.
- [25] I. Timková, J. Sedláková-Kaduková, P. Pristaš, Biosorption and bioaccumulation abilities of actinomycetes/streptomycetes isolated from metal contaminated sites, *Separations*. 5: 4 (2018) 54. <https://doi.org/10.3390/separations5040054>.
- [26] S. Santaefemia, E. Torres, R. Mera, J. Abalde, Bioremediation of oxytetracycline in seawater by living and dead biomass of the microalga *Phaeodactylum tricornutum*, *Journal of Hazardous Materials*. 320 (2016) 315-325. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.08.042>.
- [27] Poonam, A. Rani, P.K. Sharma, Biosorption: Principles, and Applications, *Lecture Notes in Civil Engineering*. 87 (2021), Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-15-6463-5_48.
- [28] E. Azin, H. Moghimi, Efficient mycosorption of anionic azo dyes by *Mucor circinelloides*: Surface functional groups and removal mechanism study, *Journal of Environmental Chemical Engineering*. 6: 4 (2018) 4114-4123. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2018.06.002>.
- [29] I.P. Sari, K. Simarani, Decolorization of selected azo dye by *Lysinibacillus fusiformis* W1B6: Biodegradation optimization, isotherm, and kinetic study biosorption mechanism, *Adsorption Science and Technology*. 37: 5-6 (2019) 492-508. <https://doi.org/10.1177/0263617419848897>.
- [30] V.B. Habeeb Mohamed, R. Arunprasath, G. Purusothaman, Biological treatment of azo dyes on effluent by *Neurospora sp.* isolated and adopted from dye contaminated site, *Journal of the Textile Institute*. 111: 9 (2020) 1239-1245. <https://doi.org/10.1080/00405000.2019.1690917>.
- [31] H. Nouri, E. Azin, A. Kamyabi, H. Moghimi, Biosorption performance and cell surface properties of a fungal-based sorbent in azo dye removal coupled with textile wastewater, *International Journal of Environmental Science*

- and Technology*. 18 (2021) 2545-2558. <https://doi.org/10.1007/s13762-020-03011-5>.
- [32] K.L. Yu, X.J. Lee, H.C. Ong, W.H. Chen, J.S. Chang, C.S. Lin, P.L. Show, T.C. Ling, Adsorptive removal of cationic methylene blue and anionic Congo red dyes using wet-torrefied microalgal biochar: Equilibrium, kinetic and mechanism modeling, *Environmental Pollution*. 272 (2021) 115986. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115986>.
- [33] M.I. Khan, J.H. Shin, J.D. Kim, The promising future of microalgae: Current status, challenges, and optimization of a sustainable and renewable industry for biofuels, feed, and other products, *Microbial Cell Factories*. 17: 36 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0879-x>.
- [34] L. Brennan, P. Owende, Biofuels from microalgae-A review of technologies for production, processing, and extractions of biofuels and co-products, *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. 14: 2 (2010) 557-577. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2009.10.009>.
- [35] Y. Wang, S.H. Ho, C.L. Cheng, W.Q. Guo, D. Nagarajan, N.Q. Ren, D.J. Lee, J.S. Chang, Perspectives on the feasibility of using microalgae for industrial wastewater treatment, *Bioresource Technology*. 222 (2016) 485-497. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.09.106>.
- [36] J.T. da Fontoura, G.S. Rolim, B. Mella, M. Farenzena, M. Gutterres, Defatted microalgal biomass as biosorbent for the removal of Acid Blue 161 dye from tannery effluent, *Journal of Environmental Chemical Engineering*. 5: 5 (2017) 5076-5084. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2017.09.051>.
- [37] W.T. Tsai, H.R. Chen, K.C. Kuo, Surface characterization of dead microalgae-based biomass using methylene blue adsorption, *Surface and Interface Analysis*. 43: 6 (2011) 959-963. <https://doi.org/10.1002/sia.3672>.
- [38] W.S. Chai, W.G. Tan, H.S. Halimatul Munawaroh, V.K. Gupta, S.H. Ho, P.L. Show, Multifaceted roles of microalgae in the application of wastewater biotreatment: A review, *Environmental Pollution*. 269 (2021) 116236. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116236>.
- [39] H. Ali, Biodegradation of synthetic dyes-A review, *Water, Air, and Soil Pollution*. 213 (2010) 251-273. <https://doi.org/10.1007/s11270-010-0382-4>.
- [40] P.K. Singh, R.L. Singh, Bio-removal of Azo Dyes: A Review, *International Journal of Applied Sciences and Biotechnology*. 5: 2 (2017) 108-126. <https://doi.org/10.3126/ijasbt.v5i2.16881>.
- [41] R. Khan, P. Bhawana, M.H. Fulekar, Microbial decolorization and degradation of synthetic dyes: A review, *Reviews in Environmental Science and Biotechnology*. 12 (2013) 75-79. <https://doi.org/10.1007/s11157-012-9287-6>.
- [42] S. Khorvash, S. Behnam, Removal of methylene blue dye by immobilized mixture of brown alga *Dictyota cervicornis* and activated carbon, *Desalination and Water Treatment*. 162 (2019) 383-390. <https://doi.org/10.5004/>

dwt.2019.24334.

- [43] N. Mokhtar, E.A. Aziz, A. Aris, W.F.W. Ishak, N.S. Mohd Ali, Biosorption of azo-dye using marine macro-alga of *Euchema Spinosum*, *Journal of Environmental Chemical Engineering*. 5: 6 (2017) 5721-5731. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2017.10.043>.
- [44] M. Sulyman, J. Namiesnik, A. Gierak, Low-cost adsorbents derived from agricultural by-products/wastes for enhancing contaminant uptakes from wastewater: A review, *Polish Journal of Environmental Studies*. 26: 2 (2017) 479-510. <https://doi.org/10.15244/pjoes/66769>.
- [45] L. Joseph, B.M. Jun, J.R.V. Flora, C.M. Park, Y. Yoon, Removal of heavy metals from water sources in the developing world using low-cost materials: A review, *Chemosphere*. 229 (2019) 142-159. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.198>.
- [46] A. Ergene, K. Ada, S. Tan, H. Katircio lu, Removal of remazol brilliant blue R dye from aqueous solutions by adsorption onto immobilized *Scenedesmus quadricauda*: Equilibrium and kinetic modeling studies, *Desalination*. 249: 3 (2009) 1308-1314. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2009.06.027>.
- [47] P. Sarwa, S.K. Verma, Decolourization of orange G dye by microalgae *Acutodesmus obliquus* strain PSV2 isolated from textile industrial site, *International Journal of Applied Sciences and Biotechnology*. 1: 4 (2013) 247-252. <https://doi.org/10.3126/ijasbt.v1i4.9141>.
- [48] N.E. El-Naggar, R.A. Hamouda, G.W. Abou-El-Souod, Statistical optimization for simultaneous removal of methyl red and production of fatty acid methyl esters using fresh alga *Scenedesmus obliquus*, *Scientific Reports*. 12 (2022) 7156. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11069-z>.
- [49] F. Deniz, R.A. Kepekci, Equilibrium and kinetic studies of azo dye molecules biosorption on phycocyanin-extracted residual biomass of microalga *Spirulina platensis*, *Desalination and Water Treatment*. 57: 26 (2016) 12257-12263. <https://doi.org/10.1080/19443994.2015.1046945>.
- [50] Z. Aksu, S. Tezer, Biosorption of reactive dyes on the green alga *Chlorella vulgaris*, *Process Biochemistry*. 40: 3-4 (2005) 1347-1361. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2004.06.007>.
- [51] N.F. Cardoso, E.C. Lima, B. Royer, M. v. Bach, G.L. Dotto, L.A.A. Pinto, T. Calvete, Comparison of *Spirulina platensis* microalgae and commercial activated carbon as adsorbents for the removal of reactive red 120 dye from aqueous effluents, *Journal of Hazardous Materials*. 241-242 (2012) 146-153. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.09.026>.



Bölüm 21

SİRKADİYEN RİTİM VE OBEZİTE

Elif Dila İMANÇER¹

¹ İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu, Çevre Sağlığı Programı, İzmir

ÖZET

Neredeyse tüm canlı organizmada bulunan sirkadiyen ritim yaklaşık 24 saat süren biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal ritimlerin tekrarlanmasıdır. Sirkadiyen ritim, gün içindeki zaman dilimine göre çevresel uyarılara yanıt vererek insan fizyolojisini ve davranışını düzenlemektedir. Genetik veya çevresel faktörlerin etkisiyle sirkadiyen ritimlerin bozulması metabolik bozukluklara yol açarak obezite, diyabet gibi hastalıkların görülme riskini arttırmaktadır. Çağımızda birçok hastalık için risk faktörü olan obezite önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde etkili mekanizmaları anlayarak obezite sıklığını azaltmaya yönelik çalışma yapmak önemli bir yaklaşım olabilir. Bu çalışmanın amacı sirkadiyen ritim ve obezite arasındaki ilişkiyi güncel çalışmalar ışığında incelemektir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Sirkadiyen Ritim, Beslenme

1. Giriş

Bireylerin rutin yaşantısında etkisi altında kaldığı başlıca birkaç ritim bulunmaktadır. Bu ritimlerden biri olan ultradiyen ritimler günde birden fazla döngüsü olan ritimlerdir. Sirkannual ritimler yaklaşık bir yıllık ritimler, haftalar ya da aylar süren ritimler ise infradiyen ritimler olarak adlandırılmaktadır. Yaklaşık bir gün süren ritimler de sirkadiyen ritimler olarak tanımlanmaktadır (1).

Fransız kronobiolog De Marian'ın 1729 yılında Mimosa Pudicabitkinin yapraklarında gözlemlediği 24 saatlik bir periyotta gerçekleşen hareketler, canlılarda sirkadiyen ritim varlığının çıkış noktası olmuştur. Memelilerle benzerlik gösteren sirkadiyen saatin moleküler temeli ise sirke sineği aracılığı ile keşfedilmiştir (3). Sirkadiyen terimi ilk olarak 1950'li yıllarda ortaya çıkmakla birlikte sabit koşullar altında kendini yöneten ritim olarak açıklanmıştır (2). Sirkadiyen ritim dünyanın bir gün süren kendi eksenini etrafında dönüşünün canlı organizmalar üzerinde oluşturduğu biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal ritimlerin yinelenmesi olup, insan davranışlarını gün içindeki zaman dilimine göre optimize etmekte ve çevresel değişimleri öngörerek fizyolojik süreçleri yönetmektedir (4). Endojen olan bu eşsiz ritmik sistem dünyanın hareketi ve gece-gündüz değişiminin yanı sıra; gel-git olayları, jeomanyetik etkiler, besin durumu, sosyal etkileşimler tarafından etkilenmektedir (2). Çevresel zeitgeber olarak adlandırılan dış uyarılar, sirkadiyen ritimleri çevre ile senkronize etmeye yardımcı olmaktadır. Merkezi sirkadiyen saatin ana düzenleyicisi ışıktır. Öğün tüketim zamanı ve içeriği, egzersiz, sıcaklık gibi çevresel zeitgeberler ise periferel dokulardaki moleküler saatleri düzenlemektedir (5). Sirkadiyen ritim çeşitli faktörler nedeniyle olumsuz etkilendiğinde, fizyolojik süreçlerin koordinasyonu bozularak obezite başta olmak üzere, insülin direnci, diyabet, psikolojik ve kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıkların görülme riski artmaktadır (6,7).

1.1. Sirkadiyen Ritmin Moleküler Mekanizması

Sirkadiyen ritimler merkezi ve perifer yapı tarafından kontrol edilmektedir. Memelilerde sirkadiyen davranış ritimleri hipotalamustakisuprakiyamatik nukleus (SCN) tarafından oluşturulur. SCN, çok sayıda küçük çaplı nöronal hücreler ve yönetim özelliğini koordine eden glial hücrelerden oluşmaktadır. SCN'nin çekirdek bölümü ritmin oluşmasından görevliken, kabuk kısmı diğer hücrelere uyarıların iletimi ve koordinasyonun sağlanmasında görev almaktadır (8). Sirkadiyen ritim moleküler düzeyde, karmaşık bir transkripsiyonel translyasyon düzenleyici ağda düzenlenen "saat genlerinin" ürünlerinden oluşur. Bazı saat genleri, transkripsiyonel aktivatörleri kodlarken, diğerleri geri bildirimde bulunabilen ve kendi ekspresyonlarını inhibe edebilen proteinleri kodlar. Saat genleri sirkadiyen ritminarkasındaki temel moleküler mekanizmaları oluşturmaktadır (9).

Bu genler, "CLOCK" (circadian locomoto output cycles kaput) ile "BMAL1" (brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocatorprotein 1) olarak adlandırılan iki transkripsiyon faktöründen ve bunların hedefleri olan Periyot (PER 1,2,3) ve Cryptochrome(CRY 1 ve CRY 2) genlerinden oluşur (10). BMAL1 ileheterodimerize olan CLOCK, aktive olmaktadır. Ardından heterodimerize olan CLOCK ve BMAL1, PER ve CRY genleri üzerinde bulunan E-promotor bölgesine bağlanarak bu genlerinin transkripsiyonunu başlatmaktadır. PER ve CRY proteinleri sitoplazmada sentezlenmekte ve çekirdeğe girmeden önce birleşmektedir. PER ve CRY proteinleri heterodimerize olmakta ve CLOCK/BMAL1 tarafından indüklenmiş olan gen ekspresyonunu inhibe etmektedir. Ardından PER/CRY kompleksinin parçalanmasıyla döngü yeniden başlamaktadır (1,5).

Sirkadiyen saat üzerindeki en yıkıcı etki, BMAL1 geni susturulmuş farelerde aydınlık-karanlık döngüsü olmadığında meydana gelen sirkadiyen ritim kaybıdır (11). Bu moleküler mekanizmanın yanı sıra, retinoik asitle ilişkili orphan reseptör (RORS, α/β),ters eritroblastozis virüs nükleer reseptörleri (REVERBS , $\alpha/\beta/\gamma$) dâhil olmak üzere saatin "ince ayarı" olarak nitelendirilebilecek posttranslyasyonel ve posttranskripsiyonel modifikasyonları içeren başkadüzenleme mekanizmaları da bulunmaktadır (12). Ayrıca REVERBa ve RORa'nın transkripsiyonunu CLOCK/BMAL1 aktive etmektedir. Nükleer reseptörler aracılığı ile saat genlerinin regüle edilmesi birçok hormonun, hücrel redoks reaksiyonlarının ve besinsel sinyallerin ritmik gerçekleşmesini sağlamaktadır (13).

1.2. Sirkadiyen Ritim ve Metabolizma Arasındaki İlişki

Moleküler sirkadiyen saat hemen hemen tüm dokularda bulunmaktadır. Üst kiyazmatik çekirdeklerdeki ana saat ve beyindeki diğer ikincil saat, davranışsal ritimlerin fazını (uyku-uyanma ve beslenme döngüleri, yiyecek beklentisi aktivitesi) ayarlarken, çevresel saatler/osilatörler metabolik süreçlerin ritimlerine (örn; glikoz toleransı, insülin duyarlılığı, yağ asidi

oksidasyonu, yağ depolama) katılmaktadır. Yeme zamanı ve metabolik sinyaller de, salınımlarını modüle etmek için sirkadiyen saatler üzerinde geri bildirimde bulunmaktadır (14).

1.2.1. Sirkadiyen ritim ve glikoz metabolizması

Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aktivitesi, insülin sinyalini etkileyen glukokortikoid kortizol, ve insülin salınımını etkileyen melatonin SCN'den tarafından düzenlenmektedir (15,16,17). İnsülin etkisine ters etki gösteren, karaciğer ve kastaki büyüme hormonundaki günlük ritim, yine SCN tarafından düzenlenmektedir. Ayrıca BMAL1 ve PER1 saat genlerinin beta hücrelerinde var olduğu da tespit edilmiştir (18).

1.2.2. Sirkadiyen ritim ve lipit metabolizması

Trigliserit lipaz ve hormona duyarlı lipaz gibi lipit metabolizması ile ilişkili enzimler BMAL1 ve CLOCK'un transkripsiyonel kontrolü altındadır (19). Plazma doymuş yağ asidi seviyesi transkripsiyon aktivatörleri etkisi altındadır (20). Adipogenezin ana düzenleyicisi olan PER2, lipit depolanmasını sağlayan PPAR γ aktivitesini engellemektedir (21). Kahverengi adipoz dokuda trigliserid kaynaklı yağ asidi alımı ve termojenik aktivite REVERB α yoluyla SCN'nin doğrudan kontrolü altındadır (22). Yetersiz uyku gibi faz kaymasına neden olan etkenler lipojenik genlerin beyaz adipoz dokuda ekspresyonunu arttırmaktadır (23).

1.2.3. Sirkadiyen ritim ve protein metabolizması

Sirkadiyen saatler aracılığıyla gerçekleşen DNA sentezi ve onarımı, biyolojik olayların temelini oluşturur. Oksidatif stres maksimum düzeydeyken DNA onarımı artmakta ve uykuda ise DNA sentezi azalabilmektedir. Bu yüzden sirkadiyen ritmin düzgün bir şekilde çalışması, saat genleri ile bağlantılı hücrelerde mutasyon riskini azaltmaktadır (24). Anormal fenotipler gösteren saat geni mutasyonları metabolik anormallikleri de beraberinde getirmektedir. Aşağıdaki tablo saat genlerindeki mutasyonlar ve oluşan metabolik anormallikler özetlemektedir (25)

Tablo 1. Anormal Fenotipler Gösteren Saat Geni Mutasyonları

GEN	METABOLİK ANORMALLİKLER
Clock	Hiperleptinemi, hiperlipidemi, hiperglisemi, hipoinsülinemi, beslenme düzenin bozulması, enerji dengesi ile ilişkili polipeptit seviyesinin düşmesi, glukoneogenezin bozulması, bozulmuş glukoz toleransı, pankreas hücre boyutunun küçülmesi, büyüme ve gelişmenin gecikmesi, insülin sinyali ve glukoz yanıtında rol oynayan genlerin düşük ekspresyonu
BMAL 1	Bozulmuş glukoz metabolizması, glukoneogenezin bozulması, dinlenme sırasında hipoglisemi, glukoz intoleransı, glukoz metabolik genlerinde ekspresyon değişimi, adiposit farklılaşması, adipogenez, hipoinsülinemi, pankreas hücre boyutunun küçülmesi, büyüme ve gelişmenin gecikmesi, insülin ritminde kayıp, trigliserit seviyeleri, yağ asitleri ve kolesterolün artması
PER 2	Glukokortikoid eksikliği, obezite, ritmik beslenme eksikliği, iştah düzenlemesinden sorumlu nöropeptidlerin ekspresyonunda değişiklik, kortikosteron düzeyinin yüksek olması
CRY1 /CRY2	Glukoz intoleransı, kortikosteron düzeyinin yüksek olması
Rev-erba/Rev-erb β	Hepatik steatoz, hiperlipidemi, lipid metabolizmasının bozulması
PER 3	Adipogenez, vücut kütlesi ve bileşiminin değişmesi

1.3. Sirkadiyen Ritim ve Obezite İlişkisi

CLOCK genetik varyantlarının obezite üzerindeki rolü ise uyku süresi ve kalitesinin azalmasına bağlı olarak, yeme sinyallerinin ve enerji alımının artmasına dayandırılmaktadır (26). CLOCK gen polimorfizmleri ve obezite üzerine yapılan araştırmalar, CLOCK tek nükleotid polimorfizmlerinin obezite ve metabolik sendromun artmış bel çevresi gibi tanı kriterleri ile yüksek ölçüde ilişkili olduğunu, tek nükleotid polimorfizmleri taşıyıcılarının taşıyıcı olmayanlara göre yüksek enerji alımına sahip olma olasılığının 1.3 kat daha fazla olduğunu vurgulamaktadır (27,28). Bu farkın, enerji alı-

mını ve uyku düzenini etkileyebilecek sitokin seviyelerinin değiştirilmesi yoluyla sağlandığı belirtilmektedir (28).

Sirkadiyen ritim ve obezite ilişkisi altında yatan bir başka mekanizma melatonin hormonu üzerinedir. Melatonin sirkadiyen ritmi düzenleyici ve vücutta oluşturduğu anabolik fizyolojik etkiler olarak iki görev üstlenmektedir. Sirkadiyenritmi düzenleyici özelliği ile melatonin, uykuile ilişkili sorunların giderilmesigibi bazı klinik uygulamalarda kullanılabilir. Aydınlik karanlık döngüsü insanda sirkadiyen ritmi kontrol eden melatoninin sentez ve salınımında etkilidir. Gece süresinin uzun olması, melatonin salgılanma süresini uzatırken, kısa ve yeterli yeterli miktarda ışığa maruz kalmak melatonin salgısını baskılamaktadır (29). Melatonin enerji metabolizması, enerji alımı, enerji depolama ve enerji harcaması gibi enerji dengesi bileşenlerinin her basamağında rol oynadığı için vücut ağırlığı üzerindeki azaltıcı etki göstermektedir (30). Güçlü bir radikal süpürücü olan melatonin, kahverengi yağ dokusu hacmini ve aktivitesini arttırmaktadır. Ayrıca beyaz yağ dokusunun esmerleşme sürecini kontrol ederek enerji harcamasını düzenlemektedir. Melatoninin kahverengi yağ doku üzerindeki etkileri adipogenez, termojenez, adipositokinlerin salgılanması ve mitokondriyal biyogenez başlıkları altında incelenebilir (31). Ratlarda yapılan çalışmalarda (32,33); melatonin plazma insülin düzeyine etki etmemiş, ancak plazma glukozunu (%13), leptin (%28) ve trigliserit (%28) düzeylerini düşürmüştür. Ayrıca, pinealektomi uygulanan yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda, ameliyattan 4 hafta sonra vücut ağırlığı artışı gözlenmiştir. Melatonin tedavisi yağ dokusu ağırlığı, insülinemi ve glisemideki artış eğilimini kısmen önlemiştir (32). Benzer şekilde melatonin tedavisi, vücut ağırlığını, abdominal yağlanmayı, plazma insülinini ve plazma leptini azaltmıştır. Ancak besin alımını veya toplam yağlanmayı değiştirmemiştir (33). Melatonin ve obezite ile alakalı bir diğer yaklaşım melatonin reseptörleriyle ilişkilidir. İnsanlarda iki ana melatonin reseptörü türü; melatonin reseptörü 1 (MT1) ve melatonin reseptörü 2 (MT2)'dir. MT1'den yoksun fareler, daha fazla yağ kütlesi biriktirme, kilo alma ve leptin direncini indüklenme eğilimi göstermektedir. MTNR1B (MT2 kodlayan gen) varyantına sahip hastalar, düşük yağlı bir diyet yerken bile daha fazla yağlanma riskine sahiptir (34).

Mavi ışığa gün boyunca maruz kalma melanopsin üzerine etkili olarak, melatonin salgısının bastırılmasında etkindir. Ekranların yaydığı mavi ışığın spektral profili, uyku durumu ile birlikte sirkadiyen saat işlevlerini ve bilişsel performans düzeylerini etkilemektedir. Ek olarak, iştah artışı ve tetikleyerek vücut ağırlığı artışına neden olmaktadır (35). Bir çalışmada mavi yapay ışığa gece boyunca maruz kalmanın uyku-uyanıklık ve enerji metabolizmasına yönelik etkisi incelenmiş; enerji harcaması ve kahvaltının termik etkisinin ışığa maruz kalan bireylere göre maruz kalmayan bireylerde önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (36).

1.3.1. Uykudaki Düzensizlik/Yetersiz Uyku, Sirkadiyen Ritim ve Obezite

Uyku süresinin kısa olması ile obeziteyi birbirine bağlayan bir dizi nedensel yolun olduğu düşünülmektedir. Uyku yoksunluğunda oreksin ve ghrelin artmakta, leptin azalmakta, vücut ısısının düzenlenmesi bozularak ve yorgunluk artarak enerji harcaması azalmaktadır. Kortizol seviyesi ve sempatik aktivitenin artışı insülin direncini arttırmakta ve glukoz toleransını azaltmaktadır (37). Sirkadiyen ritmi etkileyen uykudaki düzensizlik hedonik açlığa neden olmaktadır (38). Vardiyalı çalışan bireyler üzerinde yapılan besin tercihlerinin sorgulandığı bir çalışmada, katılımcılara dengeli veya yüksek yağ içeriğine sahip kahvaltı alternatifleri sunulmuştur. Yüksek yağ içeriğine sahip kahvaltıyı seçme durumu gece vardiyasında çalışan katılımcılarda daha yüksektir (39). Vidafar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (40), uyku kalitesinin kötü ve süresinin kısa olması, iştah açıcı dürtü ile ilişkili bulunmuştur. Uyku kalitesinin ve süresinin düşük olması özellikle şekerli gıdalara yönelimi arttırmaktadır. Çalışma hedonik yolların, uyku bozukluğu olan vardiyalı çalışanlarda kilo alımına potansiyel olarak katkıda bulunduğunu öne sürmektedir (40).

Enerji alımındaki artış ile düzensiz ve yetersiz uyku arasındaki mekanizmalardan biri de endokannabinoid sistem ile açıklanmaktadır. Sabah saatlerinde daha az bulunan ve iştah arttırıcı etkilere aracılık eden endokannabinoid reseptörü CB1'in en fazla bulunan endojen ligandı 2-araşidonilgliserolün, öğle saatlerine doğru üç katına çıkması ile ilişkili olarak hedonik besin alımı uyarılmaktadır. Öte yandan uyku esnasında hedonik besin alımının düzenlenmesi üzerindeki etkisi baskılanmaktadır (41). Bu yüzden düzensiz ve yetersiz uyku ile endokannabinoid sistem aktive olarak, obezite riskine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (41). Nöroendokrin açlığın sirkadiyen ritimdeki bozulmalarla ilişkisini araştıran bir çalışmada (42), uyku kısıtlaması sırasında ghrelin düzeyleri ölçülmüştür. Tüm ölçümlerde ghrelin düzeyi normal düzene göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sirkadiyen ritimdeki düzensizliğe bağlı olarak, ghrelin salınımının artışıyla tatlı tüketiminden alınan yüksek kalorinin ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Gündüz ve gece vardiyası çalışanları kıyaslandığında, serum antioksidan düzeyleri gece vardiyasında çalışanlarında düşüş göstermektedir. Oksidatif stresin atışına neden olan bu durum obezite riskini arttırmaktadır (43). Bozulan uyku/uyanıklılık döngüsünden etkilenen sirkadiyen ritim, proliferasyonun artmasına ve metabolizma hızı ile diğer faktörlerin değişmesine yol açarak obezite gelişimine neden olmaktadır (10). Bazal metabolizma hızı ve uyku süresi incelendiğinde, sabahları uyanık olan bireylerin öğleden sonra ve gece uyanık olanlara göre bazal metabolizma hızları %14 oranında daha yüksek, uyku süreleri ise %22 oranında daha uzundur (44).

1.3.2. Krono-Beslenme

Son yıllarda artan kanıtlar, yemek zamanlamasının çekirdek vücut ısısı, uyku/uyanıklık döngüsü ve performans gibi çeşitli fizyolojik süreçleri etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca, beslenme süresinin sağlık üzerindeki dramatik etkisi göz önüne alındığında, obezite ve diğer çeşitli metabolik patolojileri önlemek için kullanılabileceği görülmektedir. Bu bağlamda “krono-beslenme”, vücudun günlük ritimleri ile koordineli olarak gıda yönetimini ifade etmektedir (45). Metabolizma ve endojen sirkadiyen ritim arasındaki yakın ilişkiyi incelemekte olan, yeni bir disiplin olarak nitelendirilebileceğimiz krono-beslenme; gıdanın miktarına ve içeriğine ek olarak, bir organizmanın iyiliği için yeme zamanının da kritik olduğu temel fikrini yansıtır (45,46). Öğün zamanı ve öğünün besin içeriği sirkadiyen ritim koordinasyonunu olumlu etkilediğinde, iyi glukoz kontrolü ve sağlıklı beden kütle indeksine sahip olma durumunu artmaktayken, sirkadiyen ritimde dekoordinasyona yol açtığında ise, obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik sağlık çıktılarının oluşmasına zemin hazırlamaktadır (47).

1.3.3. Kahvaltıyı Atlamak ve Öğün Saatinin Geç Olması

Akşam öğününe kıyasla kahvaltı öğününde yüksek enerji alan bireylerin vücut ağırlığındaki azalmanın daha yüksek olduğu ve kan glikoz, insülin ve ghrelin seviyelerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Sabah saatlerinde öğle ve akşam saatlerine göre besinlerin termojenik etkilerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durumun nedeni olarak midenin boş olması, insülin salınımı ve hassasiyetinin geceleri daha az olması olarak belirtilmiştir. Ayrıca sirkadiyen ritmin değişimi nedeniyle gündüzleri glukoz toleransının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (44). Öğün zamanı ve obezite ilgili yapılan bir çalışmada, günlük enerji alımının daha yüksek bir yüzdesini gece öğününde tüketmek fazla kilolu veya obez olma riskini 5 kat artırmaktadır (48).

Hayvan çalışmalarında, tek öğün beslenmenin ve yüksek yağlı besin tüketiminin etkisiyle değişen karaciğer sirkadiyen ritminin obeziteye neden olabileceği düşünülmektedir (49,50). Yamajuku ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (49), düzensiz öğünlerin karaciğerin sirkadiyen ritminde bozulmalara neden olduğu ve kan kolesterolünü artırdığı gösterilmiştir. Benzer miktarda enerji alımına rağmen öğün zamanlamasındaki farklılıkların, kolesterol metabolizmasında anormalliklere yol açtığı bildirilmiştir.

1.3.4. Sirkadiyen Ritim, Obezite ve Mikrobiyom Arasındaki İlişki

Sirkadiyen ritim ve mikrobiyom birbirini etkileyerek bozabilmektedir. Mikrobiyomun çeşitliliği besin sinyalleri tarafından düzenlenen sirkadiyen bir ritme sahiptir. Farelerde uykunun bölünmesi, gıda alımında artışa ve mikrobiyotada yüksek oranda fermentatif bir mikrop grubu lehine geri dönüşümlü değişikliklere yol açmıştır. Yüksek yağ ve şeker içeren bir diyetle beslenen fareler, değişen bağırsak mikrobiyotası ile aydınlık/karanlık

döngüsüne farklı yanıt vermektedir. Sirkadiyen ritimleri etkileyen ek bir faktörün safra asitleri olabileceği belirtilmektedir. Bağırsak lümenindeki bağırsak mikropları, konjuge olmayan safra asitleri üretmek için safra tuzlarını dekonjuge eder. İleal enterositler içinde, konjuge olmayan safra asitleri sirkadiyen gen ekspresyonunun periyodikliğini etkiler (51). Diyet kaynaklı obezite, mikrobiyota sirkadiyen ritmini olumsuz etkilemekte olup, hem farelerde hem de insanlarda jet-lagın neden olduğu disbiyoz ise obeziteyi teşvik eder (52).

1.3.5. Aralıklı Açlık Diyetleri

Aralıklı açlık diyetleri (IF), açlık sıklığı ve aç kalma süresi bakımından birbirinde farklıdır. Zaman kısıtlı beslenme ve alternatif gün açlık diyetleri, IF diyeti çeşitlerindedir. Yağlanmayla birlikte sistemik inflamasyonu da azaltan zaman kısıtlı beslenme modeli, yağsız doku kütlelerini artırıp, uyku süresini uzatarak ve bağırsak iç dengesini koruyarak sirkadiyen ritmi olumlu desteklemektedir (52). Ayrıca zaman kısıtlı beslenme inflamasyon markerları olan TNF- α , IL-6 ve CRP değerlerinde azalmaya etki etmiştir (53).

1.3.6. Yüksek Yağlı Diyet

Yağ içeriğinin yüksek olduğu diyetler, saat genlerinin günlük ritmini ve adiponektin sinyal yolunun bileşenlerini değiştirerek obeziteye yol açabilmektedir (54). Ratlar üzerinde yapılmış bir araştırmada, doymuş yağ asidi olan palmitat ve çoklu doymamış yağ asidi olan DHA'nın, hipotalamik hücre hattında BMAL1 ekspresyonu üzerine etkileri farklılık göstermektedir. DHA ve EPA'nın diyet içeriğinde artırılması, karaciğer saati gen ekspresyonunu farklılaştırmaktadır (55).

1.3.7. Akdeniz Diyeti

İspanya'da genç yetişkinler üzerinde yürütülen bir araştırma, sosyal jetlagı sık yaşayan bireylerin Akdeniz diyetine daha düşük bağlılık gösterdiğini ve bunun beden kütle indeksinin daha yüksek olması ile ilişkili olduğunu kanıtlamıştır (56). Ayrıca obez bireylerin uyku kalitesini arttırmada Akdeniz diyetinin etkili olduğu gösterilmiştir (57).

1.3.8. İnsan Genetik Çalışmaları

İnsan genetik çalışmaları CLOCK polimorfizmleri ile obezite arasındaki ilişkileri bildirmektedir (58). Gebelik öncesinden doğuma kadar maternal obeziteye maruz kalma ve yüksek yağlı diyetler, yavrularda obezite riskini etkilemektedir. Sirkadiyen (CLOCK, BMAL1, REV-ERB alfa, CRY, PER) ve metabolik (PPAR alfa, SIRT1) genlerin hepatik mRNA ekspresyonu, hem maternal obeziteye hem de yüksek yağ içeriğine sahip diyetle maruz kalan yavrularda güçlü bir şekilde baskılanmıştır (59).

1.4. Tedavi Yaklaşımları

Obeziteye yönelik kronobiyolojik temelli bir terapi oluşturmak için

düzenli ışık maruziyeti, egzersiz ve beslenme saati ile optimal uyku regülasyonu önemlidir. Bireylerin kronotipleri dikkate alınarak, saat genlerindeki poliformizimlere göre nutrigenetik yaklaşıma öncelik verilmelidir (37). Sirkadiyen ritim bozulması ve obezite ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda örnek gösterilen tedavi yaklaşımları özetle; melatonin ve yine bir saat geni arttırıcı etkideki Nobiletin kullanımı, gece yeme sendromunda olumlu etkili olan parlak ışık tedavisi, REV-ERB agonistlerinin kullanımı, beslenme eğitimi, egzersiz önerisidir (60,61,62).

2. Sonuç ve Öneriler

Sirkadiyen Ritim metabolizma sağlığının korunmasında önemlidir. Yetersiz uyku, vardiyalı çalışma düzeni, jet lag gibi etkenler sirkadiyen ritimde bozulmaya neden olmaktadır. Ritim bozuklukları sonucunda obezite, Tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Günümüzde bireyselleşmiş sağlık stratejileri uygulayarak, metabolik sağlığı korumak için besin alımının sirkadiyen zamanlamasını dikkate almak gereklidir. Sirkadiyen ritimleri iyileştirmeye yönelik müdahaleler, mevcut kilo düzenleme stratejilerini tamamlama veya geliştirme konusunda umut vaat edebilir.

Kaynaklar

- 1) Özbayer C, Değirmenci İ. Sirkadiyen saat, hücre döngüsü ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi* 2011; 38(4): 514-518.
- 2) Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev* 2010; 90: 1063-1102.
- 3) Rosato E, Tauber E, Kyriacou CP. Molecular genetics of the fruit-fly circadian clock. *Eur J Hum Genet.* 2006 Jun;14(6):729-38. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201547. PMID: 16721409.
- 4) Akbay GD. Sirkadiyen Ritim ve Obezite. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2020;5(2): 83-90.
- 5) Beckett M, Roden LC. Mechanisms by which circadian rhythm disruption may lead to cancer. *South African Journal of Science* 2009; 105(11-12): 415-420
- 6) Feng D, Lazar MA. Clocks, Metabolism, and the Epigenome. *Molecular Cell.* 2012;47(2):158-167
- 7) Sözlü S, Şanlıer N. Sirkadiyen Ritim, Sağlık ve Beslenme İlişkisi. *Türkiye Klinikleri J Health Sci.* 2017;2(2):100-109.
- 8) WelshDK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 551-577.
- 9) Hunt T, Sassone-Corsi P. Riding tandem: circadian clocks and the cell cycle. *Cell* 2007;4;129(3):461-4.
- 10) Keser A, Karataş E. Sirkadiyen ritim ve metabolizma: obezite üzerine etkileri. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2015; 24(2): 113-119.
- 11) Rosenwasser AM, Turek FW. Neurobiology of circadian rhythm regulation. *Sleep Med Clin.* 2015;10(4):403-12.
- 12) Grimaldi B, Nakahata Y, Kaluzova M, Masubuchi S et al. Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: The interplay of CLOCK and SIRT1. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2009; 41(1):81-86.
- 13) Vieira E, Burris TP, Quesada I. Clock genes, pancreatic function, and diabetes. *Trends in molecular medicine* 2014; 20(12): 685-693.
- 14) Challet E. Circadian clocks, food intake, and metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013;119:105-35. doi: 10.1016/B978-0-12-396971-2.00005-1. PMID: 23899596.
- 15) Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90:3106-3114 (2005).
- 16) Van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Neth. J. Med.*, 2014, 72:62-72.
- 17) Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of

- melatonin, *Sleep Med. Rev.*, 2005, 9, 11–24.
- 18) Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology, *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2012, 349:91–104.
- 19) Shostak A, Meyer Kovac J & Oster H. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues, *Diabetes.*, 2013b, 62:2195–2203.
- 20) Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, Astarita G, Hirayama J, Amin RH, Granne-man JG, Piomelli D, Leff T & Sassone Corsi P. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR γ , *Cell Metab.*, 2010, 12:509–520
- 21) Moran Ramos S, Guerrero Vargas NN, Mendez Hernandez R, Basualdo MDC, Escobar C & Buijs RM. The suprachiasmatic nucleus drives day night variations in postprandial triglyceride uptake into skeletal muscle and brown adipose tissue, *Exp Physiol.*, 2017, 102:1584–1595.
- 22) Husse J, Hintze SC, Eichele G, Lehnert H & Oster H. Circadian clock genes Per1 and Per2 regulate the response of metabolism associated transcripts to sleep disruption, *PLoS One.*, 2012, 7:e52983.
- 23) Herrero L, Valcarcel L, da Silva CA, Albert N, Diez Noguera A, Cambras T & Serra D. Altered circadian rhythm and metabolic gene profile in rats subjected to advanced light phase shifts, *PLoS One.*, 2015, 10:e0122570
- 24) Öney B, Balcı Ç. Sirkadiyen Ritmin Sağlıktaki Rolü. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi* 2021;4(2):64-75.
- 25) Karthikeyan R, Marimuthu G, Spence DW, Pandi-Perumal SR et al. Should we listen to our clock to prevent type 2 diabetes mellitus? *Diabetes research and clinical practice* 2014; 106(2): 182-190.
- 26) Valladares M, Obregón AM, Chaput JP. Association between genetic variants of the clock gene and obesity and sleep duration. *Journal of physiology and biochemistry* 2015;71(4): 855-860.
- 27) Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, Lai CQ, Ordovas JM. CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: modulation by monounsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2009 Dec;90(6):1466-75. doi: 10.3945/ajcn.2009.27536. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19846548; PMCID: PMC2777463.
- 28) Garaulet M, Lee YC, Shen J, et al. Genetic variants in human CLOCK associate with total energy intake and cytokine sleep factors in overweight subjects (GOLDN population). *Eur J Hum Genet* 18, 364–369 (2010). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.176>
- 29) Demirel C, Gözen H. Diyabet ve melatonin. *Journal of Dialog in Endocrinology/ Endokrinolide Diyalog Dergisi* 2013; 10(1):24-31
- 30) Gökçen, B. B., & Karadağ, M. G. (2021). Polycystic Ovary Syndrome, Obesity and Melatonin: An Etiological Perspective. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 49(3), 67-74.

- 31) Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res.* 2014 May;56(4):371-81. doi: 10.1111/jpi.12137. Epub 2014 Apr 5. PMID: 24654916.
- 32) Prunet-Marcassus B, Desbazeille M, Bros A, Louche K, Delagrangé P, Renard P, Casteilla L, Pénicaud L. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology.* 2003 Dec;144(12):5347-52.
- 33) Rasmussen DD, Boldt BM, Wilkinson CW, Yellon SM, Matsumoto AM. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. *Endocrinology.* 1999 Feb;140(2):1009-12.
- 34) Mok JX, Ooi JH, Ng KY, Koh RY et al. A new prospective on the role of melatonin in diabetes and its complications. *Hormone molecular biology and clinical investigation 2019;* 40(1).
- 35) Amanpour, A., Kahraman, S., ÇINAR, B., & Çelik, F. Mavi Işık Maruziyetinin Sirkadiyen Ritim ve Beslenme Üzerindeki Etkisi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(3), 566-573.
- 36) Masís-Vargas A, Hicks D, Kalsbeek A, Mendoza J. Blue light at night acutely impairs glucose tolerance and increases sugar intake in the diurnal rodent *Arvicanthis ansorgei* in a sex-dependent manner. *Physiol Rep* 2019 Oct;7(20):e14257.
- 37) Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2010 Dec;34(12):1667-83.
- 38) Onur A, Ayhan NY. Vardiyalı Çalışan Bireylerde Sirkadiyen Ritmin Obezite ile İlişkisi. *Third Sector Social Economic Review 2020;* 55(1): 236-245.
- 39) Cain SW, Filtner AJ, Phillips CL, Anderson C. Enhanced preference for high-fat foods following a simulated night shift. *Scand J Work Environ Health.* 2015 May 1;41(3):288-93.
- 40) Vidafar P, Cain SW, Shechter A. Relationship between Sleep and Hedonic Appetite in Shift Workers. *Nutrients* 2020 Sep 16;12(9):2835.
- 41) Broussard JL, Van Cauter E. Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016 Oct;23(5):353-9.
- 42) Broussard JL, Kilkus JM, Delebecque F, Abraham V, Day A, Whitmore HR, Tasali E. Elevated ghrelin predicts food intake during experimental sleep restriction. *Obesity (Silver Spring)* 2016 Jan;24(1):132-8.
- 43) Bacak B, Kazancı E. Türk çalışma hayatında vardiyalı gece çalışan işçilerin karşılaştığı fizyolojik, psikolojik ve sosyolojik etkilerin değerlendirilmesi. *HAK-İŞ Uluslararası Emek ve Toplum Dergisi* 2014; 3(6): 132-49
- 44) Ekmekcioglu C, Touitou Y. Chronobiological aspects of food intake and metabolism and their relevance on energy balance and weight regulation. *Obes*

Rev 2011 Jan;12(1):14-25

- 45) Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell* 2015; 161(1): 84-92.
- 46) Arslan E, Özlü T, Kenger EB, Ergün C. Kardiyometabolik Sendrom İçin Yeni Bir Risk Faktörü: Krono-Beslenme. *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences* 2020; 32(3): 139-145.
- 47) Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutrition & diabetes* 2020; 10(1): 1-11.
- 48) Xiao Q, Garaulet M, Scheer FAJL. Meal timing and obesity: interactions with macronutrient intake and chronotype. *Int J Obes (Lond)* 2019 Sep;43(9):1701-1711.
- 49) Yamajuku D, Okubo S, Haruma T, Inagaki T, Okuda Y, Kojima T, Noutomi K, Hashimoto S, Oda H. Regular feeding plays an important role in cholesterol homeostasis through the liver circadian clock. *Circ Res* 2009 Sep 11;105(6):545-8.
- 50) Oda H. Chrononutrition. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015;61 Suppl:S92-4
- 51) Rác B, Dušková M, Stárka L, Hainer V, Kunešová M. Links between the circadian rhythm, obesity and the microbiome. *Physiol Res*. 2018 Nov 28;67(Suppl 3):S409-S420.
- 52) Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*. 2017 Aug 21;37:371-393.
- 53) Aslan BA, Karabudak E. Öğün Zamanı Stratejisi: Zaman Kısıtlı Beslenme. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi* 2020; 2(3): 128-136.
- 54) Engin A. Circadian Rhythms in Diet-Induced Obesity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*.2017;960:19-52.
- 55) Greco JA, Oosterman JE, Belsham DD. Differential effects of omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid and palmitate on the circadian transcriptional profile of clock genes in immortalized hypothalamic neurons. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2014;307(8):R1049-R60.
- 56) Zerón-Ruggerio MF, Cambras T, Izquierdo-Pulido M. Social jet lag associates negatively with the adherence to the mediterranean diet and body mass index among young adults. *Nutrients*. 2019;11(8):1756.
- 57) Muscogiuri G, Barrea L, Aprano S, Framondi L, Di Matteo R, Laudisio D, et al. Chronotype and Adherence to the Mediterranean Diet in Obesity: Results from the Opera Prevention Project. *Nutrients*. 2020;12(5):1354.
- 58) Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Apr;32(4):658-62.
- 59) Borengasser SJ, Kang P, Faske J, Gomez-Acevedo H, Blackburn ML, Badger

TM, Shankar K. High fat diet and in utero exposure to maternal obesity disrupts circadian rhythm and leads to metabolic programming of liver in rat offspring. *PLoS One*. 2014 Jan 9;9(1):e84209.

- 60) Karthikeyan R, Marimuthu G, Spence DW, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM, Cardinali DP. Should we listen to our clock to prevent type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract* 2014 Nov;106(2):182-90
- 61) Vieira E, Burris TP, Quesada I. Clock genes, pancreatic function, and diabetes. *Trends in molecular medicine* 2014; 20(12): 685-693.
- 62) Goel N, Stunkard AJ, Rogers NL, Van Dongen HP, Allison KC, O'Reardon JP, Ahima RS, Cummings DE, Heo M, Dinges DF. Circadian rhythm profiles in women with night eating syndrome. *J Biol Rhythms*. 2009 Feb;24(1):85-94.



Bölüm 22

GALLSTONE INFECTIONS (CHOLELITHIASIS) AND NLRP3 INFLAMMASOME

Erhan SAHİN¹

¹ Bilecik Seyh Edebali University, Faculty of Medicine, Histology and Embryology Department, Bilecik, TÜRKİYE.

Cholelithiasis is a gallbladder disease caused by the formation of stones in the gallbladder and/or bile duct. Cholelithiasis is a common disease both in our country and in the world, especially in western countries. This disease is seen in 15% of the population in America. This disease is more common in women. The estimated cost of gallbladder diseases is about \$6.2 billion per year. Dyslipidemia, high calorie diet, low fiber diet, drugs (Ceftriaxone (Rocephin), estrogens, (oral contraceptives, hormone therapy), Metabolic syndrome, obesity, Rapid weight loss, Sedentary lifestyle, Smoking, type 2 diabetes, advanced age, Ethnicity, family history, gender (female) are among the risk factors for this disease. Ultrasonography is the most common and reliable method used in the diagnosis of this disease. In general, surgical methods are used in advanced cases (1-3).

NOD-like receptors (NLRs) are an intracellular signaling pathway that can be activated by many pathogenic and non-pathogenic ligands. 22 different NLRs have been identified in humans. Activation of this system initiates an immune system response in vivo. When this pathway is activated, it forms multiprotein complexes called inflammasomes. These inflammasome complexes are associated with many intracellular signaling pathways. Activated inflammasome converts inactive inflammatory proteins such as interleukin (IL)-1 β and IL-18 to their active form. When we look at the inflammasome complexes associated with diseases, the NLRP3 inflammasome comes to the fore. NLRP3 inflammasome plays a leading role in many diseases caused by pathogenic or sterile infections (4). NLRP3 inflammasome is also prominent in gallbladder infections (5, 6). This review will focus on gallbladder infections associated with NLRP3 inflammasome and gallstones.

Lei et al. found that cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in HIBEpC biliary epithelial cell lines, and as a result of this activation, mucin secretion increases and this increase increases the formation of gallstones (5).

When we look at it from the perspective of gallbladder cancers, it is seen that the NLRP3 inflammasome plays an active role here as well. Golgi phosphoprotein 3 protein (GOLPH3) is a prominent protein in cancer progression in many cancer types and chemotherapy resistance in cancer treatment. Zhu et al. showed that the GOLPH3 induces the proliferation of cells via the NLRP3/Caspase-1 pathway in gallbladder cancer cells in-vitro (6).

In the literature, it is seen that the relationship between NLRP3 inflammasome and gallbladder diseases has not been fully investigated. There is only one study related to direct cholelithiasis and NLRP3 inflammasome. It is obvious that future research in this area will be promising in the treatment of gallbladder diseases that cause high costs.

REFERENCES

1. Littlefield, A., & Lenahan, C. (2019). Cholelithiasis: Presentation and management. *Journal of midwifery & women's health*, 64(3), 289-297.
2. Swarne, E., Srikanth, M. S., Shreyas, A., Desai, S., Mehdi, S., Gangadhara, H. V., & Krishna, K. L. (2021). Recent advances, novel targets and treatments for cholelithiasis; a narrative review. *European Journal of Pharmacology*, 908, 174376.
3. Di Ciaula, A., Wang, D. Q., & Portincasa, P. (2019). Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 13(2), 157-171.
4. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 6;20(13):3328. doi: 10.3390/ijms20133328. PMID: 31284572; PMCID: PMC6651423.
5. Lei, Y. M., Yan, R., Gao, Y. D., Yang, H. J., Bi, H. Y., & Duan, Y. Q. (2022). Cholesterol crystals activate NLRP3 inflammasomes and promote gallstone formation by increasing mucin secretion. *Biotechnic & Histochemistry*, 1-8.
6. Zhu Z, Zhu Q, Cai D, Chen L, Xie W, Bai Y, Luo K. Golgi phosphoprotein 3 promotes the proliferation of gallbladder carcinoma cells via regulation of the NLRP3 inflammasome. *Oncol Rep*. 2021 Jun;45(6):113. doi: 10.3892/or.2021.8064. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33907835; PMCID: PMC8107641.



Bölüm 23

MİTOFAJİ VE KANSER

Emine YAĞCI¹

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı eminestci@gmail.com

Özet

Mitofaji, yaşlı ve hasarlı mitokondriyi, lizozomal degradasyon için spesifik olarak tanıyıp mitokondrinin yutulması yoluyla seçici olarak uzaklaştıran hücrel bir süreçtir. Hasarlı ve istenmeyen mitokondrinin ortadan kaldırılması mitokondriyal kalite kontrolüne ek olarak normal fizyoloji ve stres koşullarında hücrel homeostazın eski haline getirilmesinde çok önemli bir rol oynar. Hasarlı mitokondrinin ortadan kaldırılmasında izlenecek yol stres veya hasarın düzeyine bağlıdır. Bu mekanizmalardan en temel olanı, fisyon ve füzyon yoluyla hasarlı mitokondrinin düzenlenmesini içerir. Mitofajideki kusurlar, diğer hücrel sonuçların yanı sıra, değiştirilmiş mitokondriyal metabolizma, aşırı reaktif oksijen türlerinin üretimi ve ferroptoz, yüksek inflamatuvar aktivasyon, değişen hücre akibeti ve yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir. Mitokondrinin önemli rol oynadığı tüm organlarda mitofaji önemlidir bu nedenle yeni araştırmalar, mitofajinin kardiyovasküler, karaciğer, metabolik, immün ve inflamatuvar hastalıklar ve kanserdeki rolünü araştırmaktadır. Mitokondriler hücre ölümü sürecinde yer aldığı için, hücrelerdeki hayati metabolik ve biyoenerjetik fonksiyonlar için belirleyicidir ve bu nedenle mitofajinin kanser ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Mitofaji yolları, hem kanser hücrelerinin yüksek biyoenerjetik gereksinimine bağlı olarak metabolik yeniden düzenlenmeleri ile hem de tümör mikroçevresi ile bağlantılıdır.

Anahtar Kelimeler: Mitofaji, kanser, füzyon, fisyon

Abstract

Mitophagy is a cellular process that specifically recognizes aged and damaged mitochondria for lysosomal degradation and selectively removes them by engulfment of mitochondria. Elimination of damaged and unwanted mitochondria plays a crucial role in restoring cellular homeostasis under normal physiology and stress conditions, in addition to mitochondrial quality control. The way to remove damaged mitochondria depends on the level of stress or damage. The most fundamental of these mechanisms involves the regulation of damaged mitochondria through fission and fusion. Defects in mitophagy have been associated with altered mitochondrial metabolism, excessive production of reactive oxygen species and ferroptosis, elevated inflammatory activation, altered cell fate and senescence, among other cellular outcomes. Mitophagy is important in all organs in which mitochondria play an important role, so new research has been investigated its role in cardiovascular, liver, metabolic, immune and inflammatory diseases and cancer. Since mitochondria are involved in the cell death process, they are determinant for vital metabolic and bioenergetic functions in cells, and therefore mitophagy is thought to be closely related to cancer. Mitophagy pathways are associated with both the metabolic rearrangement of cancer cells due to their high bioenergetic requirement and the tumor microenvironment.

Keywords: Mitophagy, cancer, fusion, fission

Mitofaji nedir?

“Otofaji” ya da makrotofaji, besinlerin geri dönüşümü veya zararlı agregatların, mikropların ve organellerin uzaklaştırılması için sitozolik içeliklerin bir lipid membran tarafından yutulmasını içeren evrimsel olarak korunmuş bir yoldur. Mitofaji ise, lizozomal degradasyon yoluyla uzaklaştırılmak üzere mitokondriyi seçici olarak hedeflemeyi ve içine almayı içeren bir makrotofaji şeklidir [1]. Bu yolun aktivasyonu, diğer kalite kontrol yöntemlerinin yeteneklerinin ötesinde veya hücrenin metabolik veya gelişimsel amaçlarla mitokondriden kurtulması gereken durumlarda mitokondrinin zarar görmesinin bir sonucudur. Diğer seçici otofaji biçimlerinde olduğu gibi, mitofajide, yok edilmesi belirlenen mitokondri yüzeyinde bir tür “beni ye” sinyali içerir [2].

Mitokondrinin verimli işleyişi, ATP sentezi, lipid ve hem biyosentezi, kalsiyum tamponlama ve doğuştan gelen bağışıklık gözetimi gibi durumlar için gereklidir. Mitokondriyal hasar durumunda, mitofaji, popülasyonu en uygun durumda tutmak için hasarlı mitokondriyi ortadan kaldırır. Hasarlı mitokondriler ATP ve diğer biyosentetik ürünleri yapmada yetersiz olmalarının yanı sıra daha yüksek seviyelerde reaktif oksijen türleri salarlar. Bu bir geri besleme sinyaline dönüşür, çünkü mitokondri NLRP3 inflamazoma ek olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) proteinlere ve DNA'ya oksitleyici hasarına duyarlıdır. Kusurlu mitokondri birikimi, pro-ölüm moleküllerinin salınması ve mitokondriyal DNA'da mutasyonların birikmesi yoluyla hücre ölümüne de yol açar. Mitokondrinin uzaklaştırılması, yeni mitokondrinin düzenlenmiş biyogenezi ile dengelenir. Kontrolsüz mitofaji yeterli organel kalmayacağı için homeostazı bozacaktır. Mitokondrinin dikkatli ve zamanında uzaklaştırılması, hücrenin hayatta kalması için çok önemli görüldüğünden, hücreler, çok çeşitli uyarılara ve tetikleyicilere yanıt olarak mitofajinin dengeli bir şekilde gerçekleşmesini sağlamak için sayısız yol geliştirmiştir [2, 3].

Hasarlı mitokondrinin ortadan kaldırılmasında izlenecek yol stres veya hasarın düzeyine bağlıdır. Bu mekanizmalardan en temel olanı, fisyon ve füzyon yoluyla hasarlı mitokondrinin düzenlenmesini içerir. Bir mitokondri segmenti, büyüyen mitofagoforda tamamen yutulmadan önce, kalan mitokondriyal retikulumdan asimetric olarak ayrılmalıdır. Bu da, kayıp içerikleri en aza indirecek şekilde hasarlı bölgelerin izole edilmesini sağlar [1, 3].

Mitokondriyal proteinler Fis1 ve MFF, DRP1 ile kompleksler oluşturur ve ayrılacak mitokondri bölgesini çevrelemesine izin verir. Ayrıca, mitokondriyal katlanmamış protein yanıtı, mitokondri içindeki ısı şoku proteini 22 (Hsp22), Hsp60 ve Hsp70 ve proteazlar Lon ve ClpP gibi şaperonların ekspresyonunu ve varlığını artırarak yanlış katlanmış ve hasar görmüş protein yükünü hafifletir. Mitokondriyal proteinler ayrıca proteazomal temizleme için sitozole yer değiştirebilir. Son olarak, mitofaji ile ilgili diğer yollar, mitokondri türevli vezikülleri, parça parça mitofajiyi ve mitokondrinin

doğrudan lizozomlar (mikrotofaji) tarafından alınmasını içerir [1].

Mitokondri, fizyolojik adaptasyonlar ve hücrel stres tepkileri için kritik olan biyosentetik, biyoenerjetik ve sinyal organelleridir. Çeşitli endojen ve çevresel stres durumları reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin oluşumuna yol açan oksidatif fosforilasyon, biyogenez, mitokondriyal redoks sistemi gibi mitokondriyal homeostazdaki kritik süreçleri etkiler. Mitokondrinin işlev durumu, özellikle mitokondriyal biyogenez, füzyon ve fisyon arasındaki dinamik dengeye ve hasarlı mitokondrinin mitofajiyle bozulmasına bağlıdır [4].

Mitokondriyal dinamikler, hücrel stresin elimine edilmesi için mitokondrinin dağılımına, stabilitesine, hücredeki bolluğuna ve kalitesine katkıda bulunan mitokondrinin yeniden şekillendirilmesi ve geri dönüşümü olaylarını kapsar. Bu dinamikler temelde mitokondriyal füzyon ve mitokondriyal fisyon süreçleri tarafından yönetilir [5].

Mitokondriler, çevrede hücrel adaptasyona izin veren ve stres algılama mekanizmasının ayrılmaz bir parçası olarak hareket eden dinamik organellerdir. Biyoenerjetik, biyosentetik ve sinyal organelleri olarak hareket ederler. Mitokondriyal dinamikler, hücre içindeki şekil, boyut ve dağılımını korumak için mitokondrilerin koordineli füzyon ve fisyon döngülerini ifade eder [4].

Mitofaji, hücrenin hasarlı veya kusurlu mitokondriyi temizleyen mitokondriyal kalite kontrol mekanizmasıdır. Mitofaji düzensizliği de çeşitli insan hastalıklarında rol oynar [6].

Süreç hem kanonik hem de kanonik olmayan sinyal yolları aracılığı ile yürütülür. PTEN ile indüklenen kinaz 1 (Pink-1, Park6)- Parkine bağlı mitofaji, mitofajinin en yaygın kanonik mekanizmasıdır. Pink-1, mitokondriyal proteaz (MPP) ve PARL (presenilin ilişkili rhomboid-like) tarafından hücrel ortamda hızla bölünür ve parçalanır. Mitokondri membran depolarizasyonu üzerine, MPP ve PARL inhibe edilir ve sonuç olarak Pink-1, mitokondriyal disfonksiyon için bir sinyal görevi gören OMM'de stabilize edilir. Pink-1'in stabilizasyonu, substratlarını daha fazla fosforile eden otofosforilasyonuna ve aktivasyonuna yol açar. Öncelikle, ubikitin Serin 65'in Pink-1 tarafından fosforilasyonu, Parkin'in mitokondriye aktivasyonu ve alımı ile sonuçlanır. Böylece, bir E3 ligaz olan Parkin, Pink-1 tarafından başlatılan sinyali amplifiye eder. Aktive edilmiş Parkin, Mfn-1 ve Mfn-2 gibi önemli mitokondriyal proteinlerin ubikuitinasyonuna aracılık ederek onların füzyona katılmalarını engeller. Miro1 proteininin parkin aracılı ubikuitinasyonu, mikrotübüllerle bağlanma yeteneğini bozar, bunun yerine Pink-1/Parkin kompleksi ile bağlanır, böylece hasarlı mitokondriyi izole eder. Parkin alımı ve aktivasyonu, ubikuitin zincirinin Pink-1 aracılı fosforilasyonu ile daha da artar. Poliübikuitinlenmiş mitokondriyal proteinler, kargo adaptörleri p62 ve OPTN tarafından tanınır, böylece otofa-

gozom üzerinde LC3 ile dolaylı olarak etkileşime girerek, otofajik makine tarafından parçalanmış bir kompleksin oluşumuna neden olur [4, 7].

Diğer kanonik mekanizmalar, Bcl-2 homoloji 3 (BH3)- Nix proteini (Bnip3L) ve homologu BCL-2/adenovirüs E1B etkileşimli protein 3'ü (Bnip3) içerir ve bunlar, mitofaji reseptörleri olarak hareket eden LC3 ile doğrudan etkileşime girer. Nix, eritroid olgunlaşması ve farklılaşması sırasında mitokondrinin seçici olarak ortadan kaldırılmasında rol oynar. Hem Nix hem de Bnip3, NF- κ B, Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1 alfa (HIF1) veya FOXOa3'ün transkripsiyonel regülasyonu altında hareket ederek hipoksi kaynaklı mitofajide kritik bir rol oynar. Başka bir OMM proteini olan FUN14 Etki Alanı İçeren 1 (FUNDC1) ayrıca otofagozom üzerinde doğrudan LC3'e bağlanma ve mitofajiyi tetikleme yeteneğine de sahiptir. FUNDC1, hipoksi veya mitokondriyal membran potansiyelinin kaybına yanıt olarak serin 13 fosforilasyonu ile düzenlenen hem Opa-1 hem de Drp-1 ile etkileşime girme yeteneğine sahiptir [4, 8, 9].

Mitokondri, hücreye enerji sağlamakla görevli çift zarlı organellerdir; mitokondriyal fonksiyonlardaki kusurlar sadece hücre homeostazını, biyoenerjetik ve redoks kontrolünü etkilemekle kalmaz, aynı zamanda hücre ölümü için de belirleyicidir. Kanserde, kanser hücrelerinin artan biyoenerjetik ve biyosentetik ihtiyaçlarını karşılamak ve oksidatif stresle başa çıkmak için mitokondriyal metabolik yollar yeniden düzenlenir. Bu nedenle, kanser hücreleri için mitokondriyal ağ homeostazının sıkı kontrolü gereklidir. Mitokondriyal dinamikler (füzyon ve fisyon) ve makrotofaji (mitofaji) dahil olmak üzere birbiriyle oldukça ilişkili birkaç mekanizma, hücrelerde kilit mitokondriyal kalite kontrol süreçleri olarak çalışır ve bunların tümör gelişimi ve ilerlemesindeki etkileri yakın zamanda açıklığa kavuşturulmuştur. Özellikle, mitokondrinin mitofaji süreci yoluyla seçici olarak uzaklaştırılması, son zamanlarda kanser hücreleri içindeki metabolik ortamın yeniden şekillendirilmesinde ve kanser hücreleri ile tümör mikro-ortamının (TME) diğer önemli bileşenleri arasındaki etkileşimde, kanser hücrelerinin adaptif ve hayatta kalma yeteneğini artırmada rol oynamıştır [10].

Mitofajiye Yol Açan Moleküler Mekanizmalar

Makrotofaji, besin yoksunluğu veya hücrel stres koşulları altında tetiklenen bir kendi kendine degradasyon sürecidir. Otofaji sırasında proteinler, makromoleküller ve/veya organeller, otofagozom adı verilen çift zarlı bir kesecik tarafından yutulur ve sonunda kargo bozunmasının gerçekleştiği lizozomla birleşirler. Hücre içi materyalin parçalanması, metabolik ve biyosentetik yollar için gerekli yapı taşlarının geri dönüştürülmesine izin verir. Memeli hücrelerinde, ubikitinasyon, otofajik makine tarafından bozunmaya yönelik sitoplazmik kargoları seçici olarak etiketlemek için benzersiz olmasa da belirgin bir mekanizma olarak çalışır. Ubikitinlenmiş hedefler daha sonra spesifik otofaji reseptörleri (p62/SQSTM1 ve optineurin (OPTN) gibi) tarafından tanınır; bunlar hem ubikuitine hem de ATG8

pro-otofajik protein ailesinin lipidlenmiş üyelerine LC3 etkileşim alanları (LIR) yoluyla bağlama yeteneğine sahiptir [10].

Mitofaji, hasarlı, işlevsiz veya eski mitokondrinin otofaji makinesi tarafından tanındığı ve sonunda lizozom tarafından degerede edildiği özel bir otofaji şeklidir. Hasarlı mitokondriler genel olarak oksidatif fosforilasyonu (OXPHOS) verimli bir şekilde gerçekleştiremeyen mitokondrilerdir. Bunun başlıca nedeni, transmembran potansiyellerinin dağılması ve bunun sonucunda reaktif oksijen türlerinin birikmesi, genel hücresel oksidatif stres seviyelerinde bir artışa neden olarak mitokondri aracılı hücre ölümünü hızlandırmasıdır [11].

Mitokondri izole bir organel olmadığı için ve oldukça dinamik bir ağ içinde bulunduğundan işlevsiz mitokondrinin sağlıklı ağdan ayrılması füzyon, fisyon ve mitofaji arasında sıkı bir koordinasyon gerektirir. Özellikle, depolarize mitokondri ya sağlıklı mitokondriyal ağ ile kaynaşamayacak veya ağdan fisyon yoluyla izole edilerek mitofaji tarafından bozulmaya hazır izole edilmiş mitokondri haline gelecektir. İzole ve hasarlı mitokondri spesifik mitofaji reseptörleri tarafından tanınır [10].

Füzyon, mitokondri başına en az bir mitokondriyal DNA (mtDNA) kopyasının yanı sıra verimli OXPHOS'u garanti etmek için iki ayrı mitokondrinin birleştirilmesidir. Füzyon, esas olarak, homo- veya heterodimerler oluşturarak iki dış mitokondriyal membranın (OMM) füzyonunu koordine eden, OMM'ye sabitlenmiş mitofusin 1 ve 2 (MFN1 ve MFN2) tarafından kontrol edilen yüksek düzeyde koordineli bir süreçtir, Opa1 ve kardiyolipin (CL) ise iç mitokondriyal zarların (IMM) kaynaşmasını düzenler [10].

Fisyon ise, mitokondrinin bir bölümünün ana organelden ayrılmasını ifade eder. Bu ayrılma, ortaya çıkan iki mitokondrinin benzer solunum kapasitesine ve membran potansiyeline sahip olduğu simetrik veya fisyonun bir sağlıklı ve bir hasarlı mitokondri oluşumu ile sonuçlanacağı asimetrik şekilde meydana gelebilir, ikincisi mitofajiyile bozulmayı hedef alır. Fisyon, dinamin ilişkili protein 1 (DRP1) tarafından koordine edilir. DRP1, OMM'ye yer değiştirecek sitozolik bir proteindir ve MiD51, MiD49 gibi mitokondriyal dinamik proteinleri içeren OMM bağlantılı reseptörlerle etkileşime girerek mitokondriyal eksizyona neden olur. DRP1 mitokondrinin kesilecek kısmı etrafında bir daraltma halkası oluşturmak için kendi kendine toplanır. Farklı DRP1 izoformlarının daralma halkasına kendiliğinden birleşmesi, Mff ve CL gibi diğer fisyon elemanları tarafından desteklenir. DRP1'in mitokondriye girişi için bölünme bölgesi, endoplazmik retikulum (ER) ile işaretlenir. ER, mitokondriyi sarar ve ER-mitokondri temas bölgelerinde mitokondri daralmasını sağlar [10].

Mitofaji ve Kanser

Mitofajik süreçlerde yer alan proteinlerin çoğunun kanser hastalarında düzensiz olduğu gösterilmiştir, ancak bunların tümör promotörü veya

tümör baskılayıcı olarak davranıp davranmadıkları, kanser alt tipine ve bağlamına bağlı görünmektedir. Örneğin pro-mitofaj reseptörü BNIP3, meme kanserinde tümör baskılayıcı fonksiyonlara sahipken, melanom, renal hücreli karsinom ve pankreas kanserinde tümör promotör rolüne sahip olduğu düşünülmektedir [10].

Mitofaji ve Kanser Metabolizması

Metabolik yeniden programlama, kanserin ayırt edici özelliklerinden biridir. Kanser hücrelerinin, sürekli bölünen hücrelerin üç temel ihtiyacını karşılamak için metabolizmalarını yeniden yapılandırması gerekir: enerji durumunu korumak için hızlı ATP üretimi, yüksek makromolekül biyosentez oranlarını karşılamak için metabolik öncü kaynağı ve uygun bir hücrel redoks durumunun korunması. Kanser hücreleri bunu yapmak için, metabolizmalarını ihtiyaçlarına göre uyarlamak, metabolik ve besin stresleriyle başa çıkmak için çeşitli yakıt kaynaklarını kullanma becerisini kazanmıştır. Otofajinin, karbonhidratların, proteinlerin, lipidlerin ve nükleotitlerin bozunması yoluyla karbon metabolizmasının neredeyse tüm temel bileşenlerini sağlayarak kanser hücrelerinin metabolik plastisitesini desteklediğini gösterilmiştir. Çeşitli genetik çalışmalar, hem glukoza bağımlı metabolik yolların hem de mitokondri metabolizmasının tümörüje- nezde çok önemli olduğu şeklindeki mevcut görüşü desteklemektedir [10].

KAYNAKLAR

1. Killackey, S.A., D.J. Philpott, and S.E. Girardin, *Mitophagy pathways in health and disease*. Journal of Cell Biology, 2020. **219**(11).
2. Palikaras, K., E. Lionaki, and N. Tavernarakis, *Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology*. Nature cell biology, 2018. **20**(9): p. 1013-1022.
3. Youle, R.J., *Mitochondria—Striking a balance between host and endosymbiont*. Science, 2019. **365**(6454): p. eaaw9855.
4. Sharma, A., et al., *Mitochondrial dynamics and mitophagy in lung disorders*. Life Sciences, 2021. **284**: p. 119876.
5. Eisner, V., M. Picard, and G. Hajnóczky, *Mitochondrial dynamics in adaptive and maladaptive cellular stress responses*. Nature cell biology, 2018. **20**(7): p. 755-765.
6. Mohsin, M., et al., *The role of mitophagy in pulmonary sepsis*. Mitochondrion, 2021. **59**: p. 63-75.
7. Geisler, S., et al., *PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1*. Nature cell biology, 2010. **12**(2): p. 119-131.
8. Liu, L., et al., *Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells*. Nature cell biology, 2012. **14**(2): p. 177-185.
9. Sekine, S., et al., *Rhomboid protease PARL mediates the mitochondrial membrane potential loss-induced cleavage of PGAM5*. Journal of Biological Chemistry, 2012. **287**(41): p. 34635-34645.
10. Vara-Perez, M., B. Felipe-Abrio, and P. Agostinis, *Mitophagy in cancer: a tale of adaptation*. Cells, 2019. **8**(5): p. 493.
11. Sorrentino, V., K.J. Menzies, and J. Auwerx, *Repairing mitochondrial dysfunction in disease*. Annual review of pharmacology and toxicology, 2018. **58**: p. 353-389.



Bölüm 24

COVID 19 PCR POZİTİF NUMUNELERİN SEKANS ANALİZİ ÇALIŞMASI

Alper KARAGÖZ, Tutku ARSLANTAŞ, Nadir KOÇAK

2020 Mart ayından itibaren SARS-CoV-2 pandemisi nedeniyle milyonlarca insan COVID-19 hastalığına yakalanmış ve hayatını kaybetmiştir. Pozitif kişilerin erken tespiti, virüs yayılımını kontrol etmede kritik öneme sahiptir. Dolayısı ile hızlı, doğru ve aynı anda çok sayıda hastayı tarayabilecek tanı yöntemlerine gereksinim duyulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu amaçla moleküler ve serolojik testlerin rutin klinik tanıda kullanımını önermiştir. Gerçek zamanlı PCR yöntemi; yüksek duyarlılık ve özgüllük ile birkaç saatte sonuçlanma, viral yükü gösterebilme ve birçok farklı klinik numuneden testin çalışılabilmesi gibi özellikleri nedeniyle en çok kullanılan test yöntemi durumuna gelmiştir. Hastaların virüse karşı antikor cevabının değişken ve geç olması nedenleriyle COVID-19 tanısında serolojik testlerin etkinliği düşük kalmıştır. Her ne kadar rutin klinik tanıya henüz geçmemiş olsa da Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP), CRISPR ve Sekans analizi yöntemlerinin SARS-CoV-2 tanısında kullanım potansiyeli görülmektedir. Bu çalışmada hastanemize covid-19 şüphesiyle başvuran hastalardan laboratuvarımıza gelen numunelerden pcr pozitifliği saptanan 50 numune başka bir üniversitede sekans analizi yapılmıştır.

Anahtar kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19, RT-PCR, seroloji, sekans.

Gerçek zamanlı RT-PCR, balgamda, nazofaringeal veya orofaringeal sürüntülerde, bronkoalveolar lavaj sıvısında, nazal veya nazofaringeal aspiratta ve alt solunum yolu aspiratlarında amplifiye edilmiş SARS-CoV2 genomunu tespit etmektedir. Farklı üreticiler tarafından çeşitli RNA geni hedefleri kullanılmaktadır. Çoğu test zarf (env), nükleokapsid (N), spike proteini (S), RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) ve ORF1 genlerinden en az birini hedeflemektedir. RT-PCR, spesifik genomik sekansın tek bir kopyasını amplifiye ederek tespit edebilir ve bu nedenle son derece duyarlı bir testtir¹². Bununla birlikte gerçek zamanlı RT-PCR, RNA kopyalarının sayısının üssel olarak artması nedeniyle kantitatif bir yöntemdir. Şu anda, COVID-19'un erken teşhisi için kullanılan ticarileştirilmiş testlerin büyük çoğunluğu gerçek zamanlı RT-PCR testlerine dayanmaktadır.

Sekans analizi, virüs kaynağının belirlenmesi, virüs genomundaki değişikliklerin tanımlanması ve mutasyonların anlaşılması açısından önem taşımaktadır. RT-PCR sonucu şüpheli pozitif olan bir hastanın doğrulaması sekans analiziyle yapılabilmektedir. Bunun yanında COVID-19 tanısında kullandığımız PCR primer ve prob tasarımının en doğru şekilde yapılabilmesi için sekans analizi yapılması gerekmektedir. Yine SARS-CoV-2 virüsü ile ilgili moleküler, immünolojik ve aşı geliştirme çalışmaları için dünyanın pek çok bölgesinde virüsün sekans analizi yapılmaktadır⁸. Fakat yüksek maliyet, uzun zaman gerektirmesi, deneyimli personel ile yoğun iş yüküne neden olması, biyoinformatik analizlerin hala istenen düzeyde gelişmemiş olması gibi sebepler nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır.

Laboratuvarımızda 50 covid-19 numunesi bioeksen firmasına ait co-

vid-19 kitleriyle biorad cihazında 4 döngülü 50c-95c-55c-90c protokolle çalışılmış ve grafiksel olarak kopya sayısı $Cq > 200$ ve döngü sayısı $CT < 35$ olan numuneler pozitif olarak değerlendirilip -20cde dipfrizde muhafaza edilmiştir. Bu numuneler daha sonra soğuk zincir şartlarında uşak üniversitesi fen fakültesi moleküler biyoloji ve genetik fakültesi mikrobiyolojia.b.dye gönderilmiş ve orada sekans analizi çalışması yapılmıştır. Analiz sonucunda pcr pozitif 50 numunenin 48 inin(%96) oranla birbirine uyumlu olduğu tespit edilmiş ve bu suşların Çankırı ili içerisinde hastanemize başvuran hastalara ait aynı genotip virüs olduğu düşünülmüş, 4 suşun ise farklı dizi yapısına sahip olması sebebiyle farklı bir varyant olabilecekleri ilimize ildışından gelerek hastanemize başvuran hastalara ait olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKÇA

- 1) Albert TJ, Molla MN, Muzny DM, et al. Direct selection of human genomic loci by microarray hybridization. *NatMethods*. 2007;4(11):903-905. doi: 10.1038/nmeth1111.
- 2) Maurano MT, Ramaswami S, Zappile P, et al. Sequencing identifies multiple early introductions of SARS-CoV-2 to the New York City region. *Genome Res*. 2020;30(12):1781-1788. doi: 10.1101/gr.266676.120.
- 3) Amarasinghe SL, Su S, Dong X, Zappia L, Ritchie ME, Gouil Q. Opportunities and challenges in long-read sequencing data analysis. *Genome biology*. 2020;21(1):1-16. doi:10.1186/s13059-020-1935-5.
- 4) Karsch-Mizrachi I, Takagi T, Cochrane G. Sequence Database Collaboration IN. The international nucleotide sequence database collaboration. *Nucleic acids research*. 2016;44(D1):48-50. doi: 10.1093/nar/gkx1097.
- 5) Mailman MD, Feolo M, Jin Y, et al. The NCBI dbGaP database of genotypes and phenotypes. *Nat Genet*. 2007;39(10):1181-1186. doi: 10.1038/ng1007-1181.
- 6) Chiara M, Horner DS, Gissi C, Pesole G. Comparative Genomics Reveals Early Emergence and Biased Spatiotemporal Distribution of SARS-CoV-2. *Mol Biol Evol*. 2021;38(6):2547-2565. doi: 10.1093/molbev/msab049.
- 7) Boni MF, Lemey P, Jiang X, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID19 pandemic. *Nat Microbiol*. 2020;5(11):1408-1417. doi:10.1038/s41564-020-0771-4.
- 8) Shu Y, McCauley J. GISAID: Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality. *Euro Surveill*. 2017;22(13):30494. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494.



Bölüm 25

METANOL İNTOKSİKASYONUNA BAĞLI GELİŞEN İSKEMİ VE KANAMANIN EŞ ZAMANLI BULUNDUĞU BİR SEREBROVASKÜLER OLAY: OLGU SUNUMU

Muhammet Emin NALDAN¹

¹ Dr. Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Giriş: Metanol, endüstriyel alanda sık kullanılan toksik bir alkoldür. Kazara veya suicidal amaçlı az miktarda maruziyette bile ölüme kadar ilerleyebilen kalıcı nörolojik hasar oluşturabilir.

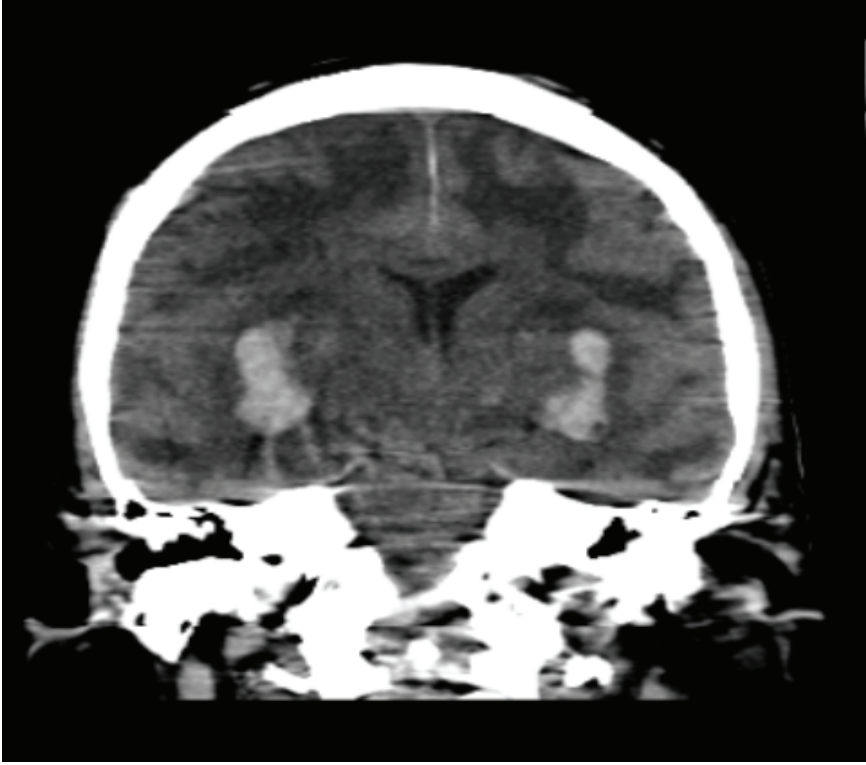
Olgu sunumu: 50 yaşında, erkek, her gün kendi ürettiği alkolü tüketen hasta; başvurusundan 12-14 saat önce alkol tüketmiş ve sabahında denge-sizlik, konuşma –görme bozukluğu ve bilinçte gerileme olması üzerine acil servise getirilmiş.

Acilde Glasgow Koma Skoru(GKS): 3, pupilleri dilate ve ışık refleksi(IR) bilateral negatif olan hasta entübe edildi. Laboratuvar analizlerinde pH:6,75, HCO₃:4,8, Na:142, Cl:113 ile artmış anyon açıklı metabolik asidoz saptandı. Serum etanol düzeyi, diğer laboratuvar parametreleri ve kranial görüntülemeleri normaldi. Hastanemizde metanol düzeyi çalışılmadığından ölçülemedi. Anamnez, muayene ve tetkiklerin metanol intoksikasyonunu desteklemesi üzerine tedaviye hızlıca başlandı. Etil alkol, hemodiyaliz ve destek tedavi uygulandı. Tedavi sonrası pupilleri izokorik-miyotik olan hastanın 4.günde anizokori gelişmesi üzerine kranial görüntülemesi yapıldı. Hemodinamisi stabil olmasına ve hemodiyalizde 5000IU heparin dışında antikoagülan uygulanmamasına rağmen bilateral bazal ganglionlar düzeyinde hematomla birlikte bilateral frontoparyetal bileşkede subkortikal alana uzanan iskemiyle uyumlu hipodens alanlar tespit edildi.

Yatış süresi 3 ayı geçen hasta GKS:E4M2Vt, trakeotomize, ventilatör desteğinde, gastrostomiyle beslenmekte ve halen yoğun bakım ünitesinde takip edilmektedir.

Tartışma: Metanolün metabolitleri formaldehit ve formik asit; hücrel hipoksi ve asidozla kalıcı nörolojik sekellere yol açmaktadır. Tanıyı doğrulamada serum metanol seviyesi önemlidir fakat her zaman mümkün olmayabilir. Bu durumda tanı; öykü, laboratuvar ve nörooftalmolojik bulgulara dayanarak koyulabilir.

Tedavide antidot kullanımı, hemodiyaliz ve destek tedavi rol oynar. Prognoz; başvuru zamanına, nörolojik bulgulara ve asidoz derecesine bağlıdır. Ağır zehirlenmedeki karakteristik görüntüleme bulguları bilateral putamen nekrozu/ kanamasıdır. Serebral/ interventriküler hemoraji, subkortikal ve serebellar nekroz, diffüz serebral ödem, optik sinir nekrozu da sık görülür. Bizim hastamızda da benzer olarak bilateral bazal ganglionlarda hematomla birlikte frontoparyetal subkortikal iskemi tespit edilmiş olup iki lezyonun eşzamanlı bulunması açısından literatürdeki diğer olgulardan farklılık göstermektedir. Hastalara günlük ayrıntılı nörolojik muayenesinin yapılması **geç dönem antikoagülandan bağımsız intrakranial hemoraji gibi durumların tespitinde önemlidir.**



Resim : Yatışının 4.günündeki BT koronal ve aksiyel kesiti: Bilateral bazal ganglionlar düzeyinde hematoma ve çevresinde ödem, Periventriküler ve supraventriküler beyaz cevher alanlarda iskemik hipodens görünüm, Bilateral frontoparietal bileşke düzeylerinde subkortikal alana uzanım gösteren iskemik ile uyumlu hipodens görünüm.

Kaynaklar

- 1) Chen J, Severe methanolintoxication with atypical symptoms and imaging changes: a fatal case report., *British Journal of Neurosurgery*, 2020.
- 2) Breatty L, Green R, Magee K, Zeed P, A Systematic Review of Ethanol and Fomepizole Use in Toxic Alcohol Ingestions., *Emergency Medicine International*, 2013.
- 3) Moghaddam HH et al, Intracranial Hemorrhage in Methanol Toxicity: Challenging the Probable Heparin Effect during Hemodialysis., *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 2017.



Bölüm 26

TELE SAĞLIK

Cansu Hazal YANARDAĞ², Şule OLGUN³

2 cansu.yanardag@kavram.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0003-0710-0066> Kavram Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü / Ameliyathane Hizmetleri Programı, İzmir

3 sule.olgun@kavram.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0001-8037-9134> Kavram Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü / Ameliyathane Hizmetleri Programı, İzmir

Özet

Teknolojinin alışlagelmiş hasta muayenesi, öyküsünün alınması ve var olan şikayetlerinin öğrenilmesinde hekim ve hemşirelere kolaylık sağlaması bilinmektedir (Chen CH ve ark). Teknoloji sadece hasta bilgilerine kolay ulaşılabilirlik değil bu bilgilerin tekrar incelenmesine de imkan sağlamaktadır. Fiziksel koşullar nedeni ile hastanelere ya da sağlık çalışanlarına ulaşamayan hastaların sağlık hizmetlerinden yoksun kalmasının önlenmesinde özellikle gelişmiş ülkelerde tele sağlık uygulamaları sıklıkla kullanılmakta ve tıp gelişimine ufuk açmaktadır (Acar BG ve Pınar G). Dünyamızda ileri yaş nüfusunun artması ile birlikte kronik hastalıklarla savaşıyor insan sayısı da artmaktadır. Tele tıp uygulamaları en çok sağlık profesyonellerine ulaşamayan yaşlı hastalar ve hamileler tarafından yararlı bulunmuştur. Bu uygulamalar ile kronik hastalığı olan ve rutin olarak kontrole tabi tutulması gereken hastaların takibi kolaylaşmıştır. Sağlanan bu kolaylıklar tele tıp uygulamalarının benimsenmesine ve yaygınlaşmasına yol açmıştır. Literatürdeki çalışmalar ileri yaş grubundaki hastaların tele sağlık uygulamaları ile memnuniyet oranlarının arttığını ve bakım vericilerinin yüklerinin azaldığını göstermiştir (Davis MC ve ark).

Anahtar Kelimeler: *Tele Sağlık, E-Sağlık, Online Sağlık*

Abstract

It is known that technology provides convenience to physicians and nurses in routine patient examination, taking history and learning existing complaints (Chen CH et al.). Technology not only provides easy access to patient information, but also allows this information to be re-examined. Telehealth applications are frequently used, especially in developed countries, to prevent patients who cannot reach hospitals or health workers due to physical conditions from being deprived of health services, and they open the way for the development of medicine (Acar BG and Pınar G). With the increase in the elderly population in our world, the number of people fighting with chronic diseases is also increasing. Telemedicine applications were found to be most beneficial by elderly patients and pregnant women who could not reach healthcare professionals. With these applications, the follow-up of patients with chronic diseases and those who need to be routinely checked has become easier. These conveniences have led to the adoption and spread of telemedicine applications. Studies in the literature have shown that telehealth applications increase the satisfaction rates of elderly patients and reduce the burden of caregivers (Davis MC et al.).

Keywords: *Tele Health, E-Health, Online Health*

Giriş

Bilgiye kolay ulaşmak iletişim teknolojisinin her alanda yayılması ve hızla gelişmesi ile sağlanmıştır. Sağlık alanında teknoloji, tanı ve tedavinin yanı sıra sağlık çalışanlarının birbirleri ile olan iletişimini ve birlikte çalışabilmesini kolaylaştırmıştır. Teknolojinin alışılacığı hasta muayenesi, öyküsünün alınması ve var olan şikayetlerinin öğrenilmesinde hekim ve hemşirelere kolaylık sağlaması bilinmektedir (Chen CH ve ark). Fiziksel koşullar nedeni ile hastanelere ya da sağlık çalışanlarına ulaşamayan hastaların sağlık hizmetlerinden yoksun kalmasının önlenmesinde özellikle gelişmiş ülkelerde tele sağlık uygulamaları sıklıkla kullanılmakta ve tıp gelişimine ufuk açmaktadır (Acar BG ve Pınar G).

Antik dönemlerden beri var olan tıp uygulamaları zaman içerisinde değişmekte idi ancak 2000 yılından sonra teknolojinin hız kazanmasıyla birlikte tıp biliminde de dönüşümler başlamıştır. Teknolojinin sağlık ile bütünleşmesiyle “E-sağlık” kavramı ortaya çıkmıştır. Bu kavram çatı kavram olarak kabul edilip alt dallara ayrılmıştır. E-sağlık Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “sağlık hizmetleri, sağlık gözetimi, sağlık literatürü ve sağlık eğitimi, bilgisi ve araştırması dahil olmak üzere sağlık ve sağlık ile ilgili alanları desteklemek için bilgi ve iletişim teknolojilerinin düşük maliyetli ve güvenli bir şekilde kullanımı” olarak tanımlanmıştır. E-sağlık kavramının altında dijital röntgenler, uzaktan cerrahi operasyon yapılması ve online gerçekleştirilen konsültasyonlara kadar bir çok teknolojik uygulamayı içeren “tele tıp” terimi yer almaktadır. Tele tıp ile tele sağlık temelde benzese de tele sağlık; farklı merkezler arasında iletişim teknolojileri kullanılarak veri akışının sağlanması, tanı konulup tedavi yapılması, eğitim ve araştırma alanlarında hizmetlerin sağlanması olarak açıklanmaktadır (Datta N ve ark).

Tele sağlık hastaya temas etmeden uzaktan tüm faaliyetleri gerçekleştirmektedir. Bu faaliyetler hem hastadan sağlık çalışanlarına hem de sağlık çalışanlarından diğer sağlık profesyonellerine aktarılabilir. Bu aktarım senkronize ve senkronize olmayan yöntemlerle, sanal araçlar ve giyilebilir cihazlar ile gerçekleştirilebilmektedir (Monaghesh E ve Hajizadeh A). Tele tıp uygulamaları temelde üç grupta incelenebilmektedir. İlk grup depola ve ilet grubudur. Hastaya ait bilgiler burada depolanır ve ihtiyaç halinde gerekli kişilere iletilir. İkinci grup uzaktan kontrol ve takibi içeren uygulamalardır. Son grup ise interaktif uygulamaları kapsamaktadır (Ferrandiz L ve ark).

Tele tıp en çok doktora gidemeyen yaşlı hastalar ve gebeler tarafından verimli bulunmuştur. Yaşlanan dünyamızda ileri yaşla birlikte kronik hastalıklardan etkilenen insan sayısı da giderek artmaktadır (Ertek S). Tele tıp uygulamaları ile kronik hastalığı olan ve rutin kontrollerini sağlamaları gereken hastaların takibinde kolaylıklar sağlanmıştır, bu kolaylıklar tele tıp uygulamalarının daha da benimsenmesine yol açmıştır. Yapılan bilimsel

çalışmalar ileri yaş grubunda tele sağlık uygulamalarının hasta memnuniyetini artırdığını ve o kişilere bakım vericilerin yüklerinin hafifletildiğini göstermiştir (Davis MC ve ark). WHO'nun verilerine göre en çok kullanılan tele tıp tipi tele radyolojidir. Dünya genelinde ise en yaygın kullanıldığı bölgeler Amerika, Avrupa ve Güney Doğu Asya'dır. Günümüzde ise tele tıbbın yaygınlaştırılması için çalışmalar yapılmakta ve tele tıp uygulamalarının sonuçları araştırılmaktadır (WHO). Verhoven ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde tele tıbbın diyabet tedavisindeki etkileri incelenmiş, hastaya özgü tedavi uygulamaları, maliyet yarar analizi ve kolaylık sağlamaları açısından faydalı olduğu belirtilmiştir (Verhoven ve ark).

Tele Sağlıkın 10 İlkesi

Tele sağlık kavramının geliştirilmesi için 10 temel ilke belirlenmiştir. Bu ilkeler aşağıda görüldüğü gibi sıralanmıştır.

- Teşvik
- Verimlilik
- Kanıt dayalılık
- Eğitim
- Bakımın kalitesinde artış
- Ahlak
- Eşitlik
- Bilgi sağlama
- Tüketici ve hastaların güçlendirilmesi
- Sağlık bakımının geliştirilmesi (Zhao D ve ark).

Türkiye'de Tele Sağlık

Dünya gündemine 1950'li yıllarda giren tele sağlık kavramı Türkiye'de 2000'li yıllarda adından söz ettirmektedir. Ülke yönetimi tele sağlık ile ilgili 2006 yılında bir eylem planı hazırlamış, 2007 yılında tele radyoloji, tele patoloji ve tele EKG servisleri kurmuştur. 2008 yılından sonra ise tele sağlık uygulamalarını genişletmek amacıyla bunu yapan merkez sayısını artırmaya devam etmektedir.

Tele sağlık uygulamaları ülkemizde genellikle bireysel hekim çalışmaları ile devam etmektedir. Ancak Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde "internet polikliniği" uygulamasına başlanmıştır. Gene ülkemizde tele sağlık uygulamaları kapsamında aile hekimlerinin kullandığı sistemler, hastane randevu sistemleri, elektronik sevk işlemleri, E-nabız ve Hayat Eve Sığar uygulamaları ve evde sağlık hizmetleri yürütülmektedir. Ülkemizde tele sağlık konusunda en yakın zamanlı yönerge 2015 yılında hazırlanan "Tele Sağlık Servisi Uygulama Usul ve Esasları Hakkındaki Yönerge" idir (Mendi B).

Tele sağlık uygulamaları kırsal alanlarda ya da sağlık kuruluşlarına ulaşımın zor olduğu noktalarda ki hastaların ulaşım yüklerini azaltmada,

işten zaman bulamayan ya da sosyoekonomik nedenlerden dolayı sağlık hizmeti alamayan kişilerin ihtiyaçlarını karşımada oldukça etkindir. Tele sağlık hastaların uzaktan takip edilebilmesi ve değişiklik durumunda uzaktan tedavi sağlanması, ev ziyaretlerinin sayısının azaltılması, acil servis başvurularının ya da hastaneye başvuruların azaltılması kısacası insanların yaşam kalitelerini artırma ve bakımın maliyetinin azaltılması konularında faydalar sağlamaktadır. Ancak faydalarının yanı sıra çözülmesi gereken bir takım olumsuzlukları da bulunmaktadır. Akreditasyon, sigorta ödemeleri, genel ödemeler, gizlilik ve güvenlik konularında henüz çalışmaları tamamlanamadığı için hukuki, maddi ve etik sorunlarla karşılaşabilmektedir (Shashi G).

Covid-19 ve Tele Sağlık

Covid-19 pandemisi nedeniyle uygulanan kısıtlamalar insanların sağlık profesyonellerinin vermiş olduğu hizmetlere ulaşmasını zorlaştırmıştır. Bu nedenle ülkeler sağlık sistemleri ve politikaları üzerinde kalıcı olan değişikliklere gitmiştir. Bu değişiklikler ile tele sağlığın hayatımızın içine girmesi sağlanmıştır. Online poliklinik hizmetleri, görüntülü görüşmeler ve multidisipliner istişareler gerçekleştirilmiştir (Liu CY ve ark). Salgın sürecince fiziksel teması azaltmayı hedefleyen bu uygulamaların kolaylığı ve faydası görüldükçe uygulamaların kalıcı hale gelmesi sağlanmıştır. Böylece tele sağlık uygulamalarının gelişimi hız ve önem kazanmıştır. Ayrıca bu dönemde temini zorlaşmış olan kişisel koruyucu ekipman kullanımı tele sağlık uygulamaları ile azaltılmış, izole olan hastalar aileleri ve hekimleri ile iletişim kurabilmişlerdir (Zephyr Performance Systems).

Tele Sağlık ve Sosyal Medya

İnternet ve sosyal medya tele sağlık uygulamalarının yaygınlaşmasına neden olan en önemli alanlardır. Sosyal medya bu yönüyle hem bilgi sağlayıcı hem de tele sağlık uygulama kanalı durumuna gelmiştir. İnsanlar internet ve sosyal medyayı genellikle bilgiye ulaşmak ve doktor kontrolüne gitmesi gereken durumları öğrenmek amacıyla kullanmaktadır. Ancak burada tele sağlık uygulamalarının tamamen sağlık kurumlarının yerini alabileceğini düşünmek doğru değildir, tele sağlık uygulamaları sağlık profesyonelleri tarafından tamamlayıcı sağlık uygulamaları olarak görülmektedir (Wu W ve ark). Yapılan bilimsel bir çalışmada sosyal medya araçları ile tele sağlık uygulamalarının yaygınlaşmasının kişilerin hastane kaynaklı anksiyetelerini ciddi oranda azalttığı belirtilmiştir (Yamamoto D).

Kaynaklar

- Acar BG, Pinar G. Tele Tıp Uygulamaları ve Hemşireliğe Yansımaları. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik E Dergisi 2013; 47-54.
- Chen CH, Young TH, Huang CH, Chang HH, Chen CL, Chien HF and Cheng NC.(2014) Patient-centered wound teleconsultation for cutaneous wounds: a feasibility study. *Ann Plast Surg* 72(2):220-4.
- Datta N, MacQueen IT, Schroeder AD, Wilson JJ, Espinoza JS, Wagner JP and Chen D.(2015) Wearable technology for global surgical teleproctoring. *J Surg Educ.* 72(6):1290e1295.
- Davis MC, Can DD, Pindrik J, Rocque BG and Johnston JM.(2016) Virtual interactive presence in global surgical education: international collaboration through augmented reality. *World Neurosurg.* 86:103e111.
- Ertek S. Endokrinolojide Tele-Sağlık ve Tele-Tıp Uygulamaları. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2011; 2: 126-130.
- Ferrándiz L, Ojeda-Vila T, Corrales A, Martín-Gutiérrez FJ, Ruiz-de-Casas A, Galdeano R and Moreno-Ramirez D.(2017) Internet-based skin cancer screening using clinical images alone or in conjunction with dermoscopic images: a randomized teledermoscopy trial. *J Am Acad Dermatol.*76(4):676–82.
- Fundamentals of Telemedicine and Telehealth.(2020) Shashi Gogia. Academic Press. 1st Edition. ISBN: 978-0-12-814309-4.
- Mendi, B. (2016). Sağlık Bilişimi ve Güncel Uygulamalar. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri.
- Monaghesh E, Hajizadeh A. The role of telehealth during COVID-19 outbreak: a systematic review based on current evidence. *BMC Public Health* 2020; 20:1193.
- Liu CY, Yang YZ, Zhang XM et al. The prevalence and influencing factors in anxiety in medical workers fighting COVID-19 in China: a cross-sectional survey. *Epidemiol Infect* 2020; 20(148):e98.
- World Health Organization. Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth: Geneva, Switzerland World Health Organization, 2010 pp 93.
- Wu W, Zhang Y, Wang P et al. Psychological stress of medical staffs during outbreak of COVID-19 and adjustment strategy. *J Med Virol* 2020; 92:1962-70.
- Verhoeven F, van Gemert-Pijnen L, Dijkstra K, Nijland N, Seydel E, Steehouder M. The contribution of teleconsultation and videoconferencing to diabetes care: a systematic literature review. *J Med Internet Res.* 2007; 14:9-37.
- Yamamoto D. (2014). Assessment of the Feasibility and Cost of Replacing In-Person Care with Acute Care Telehealth Services. <http://connectwithcare.org/wp-content/uploads/2014/12/Medicare-Acute-Care-Telehealth-Feasibility>.

pdf.

Zephyr Performance Systems. BioHarness™ 3. Available online: <http://www.zephyranywhere.com/products/bioharness-3> (accessed on 15 April 2017).

Zhao D, Ma L, Ma C, Tang J and Liao H. (2016) Floating autostereoscopic 3D display with multidimensional images for telesurgical visualization. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 11(2):207e215.



Bölüm 27

ND: YAG LAZER KAPSÜLOTOMİ SONRASI GÖZ İÇİ BASINÇ ARTIŞI VE ÖN SEGMENT OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANALİZİ

Ali KELEŞ¹ , Süleyman Korhan Karaman²

1 Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bilecik, Türkiye. E-mail address: alikeles06@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-4684-9996

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. E-mail address: korhan2004@yahoo.com ORCID ID: 0000-0002-5902-5072

Amaç: Neodymium: yttrium-aluminum garnet (Nd: YAG) lazer kapsülotomi olgularında, işlem sonrası göz içi basınç (GİB) artışının ön kamara açısı farklılığı ile ilişkili olup olmadığını belirlemek.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya arka kapsül kesafeti olan 51 göz alındı. Hastaların başlangıç GİB değerleri Nd: YAG lazer kapsülotomiden sonraki 1. saat, 1. gün, 3. gün ve 7. gün antiglokomatöz verilmeksizin GİB değerleri ile karşılaştırıldı. Nd: YAG lazer kapsülotomi öncesinde dilatasyon yapılmadan tüm hastaların ön segment açısı konfigürasyonu ön segment optik koherens tomografi analizi ile değerlendirildi. Nazal ve temporal kadrantlardaki ön kamara açısı (ÖKA) ile 500 ve 750 µm açı açıklığı mesafesi (AAM500 ve AAM750) incelendi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $63,75 \pm 11,62$ yıldır. Lazer öncesi ortalama GİB değeri, lazer sonrası 1. saatte anlamlı olarak arttı ($13,02 \pm 3,02$ mmHg vs $14,16 \pm 4,07$ mmHg, $p = 0,016$). Ancak lazer öncesi ortalama GİB değeri ile işlem sonrası 1. gün, 3. gün ve 7. gün GİB değerleri benzerdi ($p > 0,05$). Ortalama GİB lazer sonrası birinci saatte hem nazal hem temporal kadrantlarda ÖKA 40° altında olan grupta anlamlı artış gösterirken (sırasıyla $p = 0,025$ ve $p = 0,032$), ÖKA 40° üstünde olan grupta anlamlı değildi ($p > 0,05$). Nazal ve temporal AAM500 ve AAM750 değerleri ile GİB değişimi arasında ilişki bulunamadı ($p > 0,05$). Uygulanan lazer atım sayısı ve toplam lazer enerji gücü ile GİB değişimi arasında anlamlı korelasyon bulunamadı ($p > 0,05$).

Tartışma ve Sonuç: Nd: YAG lazer kapsülotomi sonrası ilk saat haricinde belirgin GİB artışı izlenmemiştir. Ön kamara açısı 40° altında olanlarda işlem sonrası ilk saatte GİB artışının daha fazla olduğu görülmüştür. Dolayısıyla ön kamara açısı dar olan hastalarda GİB artışına yatkınlık açısından erken dönemde takip önerilir.

Anahtar Kelimeler: Arka kapsül kesafeti, Göz içi basınç, Nd: Yag lazer kapsülotomi, Ön kamara açısı, Ön segment optik koherens tomografi.

Bilgilendirmeler:

Finansal Açıklama(lar): Çalışma finanse edilmemiştir. Yazarların bu makalede tartışılan hiçbir materyalde mülkiyet veya ticari çıkarları yoktur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.



Bölüm 28

PERİANAL ABSE SONRASI HIZLI İLERLEYİP TÜM ALT EKSTREMİTEYİ TUTAN NEKROTİZAN FASİT OLGUSU

Kemal ANDIÇ¹

¹ Şeyh Edebali Üniversitesi, Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Giriş\Amaç: Nekrotizan Fasiit (NF); yumuşak doku ve fasyaların hızla yayılan nekrozu ile karakterize, fulminan seyirli bir enfeksiyon tablosudur. NF’te inkübasyon süresi 4-6 saat kadar kısadır. Hastalarda ani başlayan şiddetli ağrı, ödem, kas-deri nekrozu, etkilenen bölgede ciltte krepitasyon, akıntı, ateş ve genel durum bozukluğu gözlenir. Travma, cerrahi, diyabet, obezite, alkolizm ve malignite gibi predispozan faktörler bu enfeksiyona yatkınlığı artırır. Kontrol altına alınamazsa çoklu organ yetmezliği gelişir ve mortalite %75’dir. NF, diğer yumuşak doku enfeksiyonlarıyla karışabilir, bu yüzden tanıda en önemli faktör şüphelenmek, en kritik müdahale erken radikal debridmandır.

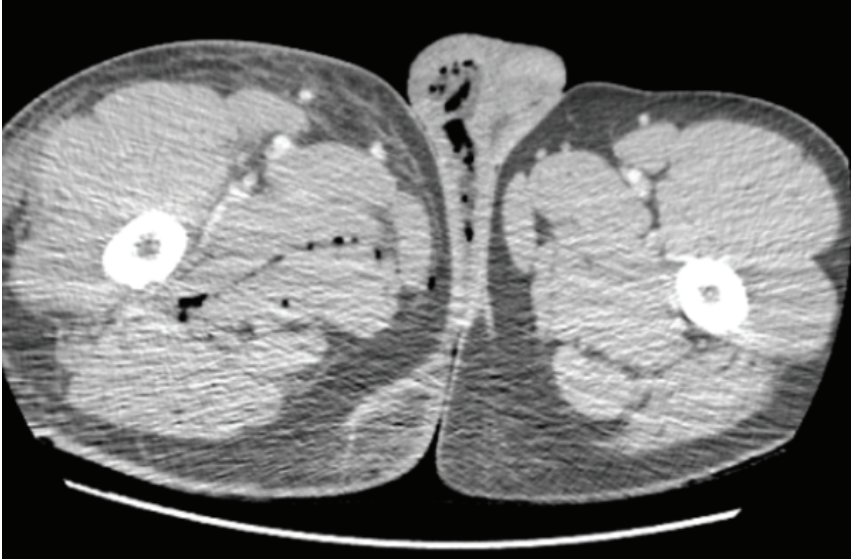
Olgu: 45 yaşında ve bilinen sistemik ek hastalığı olmayan erkek hasta, son 3 gündür perine bölgesinde olan ağrı şikayetiyle hastanemiz acil servise başvurmuş, yapılan ilk muayene ve tetkikleri sonrasında perianal abse tanısı koyulmuş. Hasta; abse drenajı sonrası tedavisinin devamı için intravenöz antibiyoterapiyle servise yatırıldı. Yatışının 2.saatinde sağ uyluktan bacağa doğru hızla ilerleyen şişlik ve şiddetli ağrı şikayeti olan hastanın yapılan muayenesinde ilgili bölgede sağ uyluktan ayağa kadar şişlik, ödem ve renk değişikliği mevcut olup cilt- cilt altı dokularda palpasyonda krepitasyon tespit edildi. (Resim-1) Bunun üzerine NF ön tanısıyla acil görüntüleme tetkikleri yapıldı, dokulardaki gaz gölgelerini görmek amacıyla ekstremite direkt grafileri ve ardından tutulumun derinliğini tespit etmek amacıyla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çektilirdi. Görüntüleme sonucu “pelvik bölge sağ inferolateralde ve uyluk proksimalinde cilt-ciltaltı doku kalınlığı artmış, ödemli; Sağ gluteal bölge, uyluk ve hemiskrotum içerisinde yaygın serbest hava imajı; sağ femur komşuluğunda fasyalar arasında lokule sıvı alanları mevcut” olarak yorumlandı.(Resim-2 ve 3). Hasta debridman amacıyla acil olarak ameliyathaneye alındı. Gelişinde Glaskow Koma Skalası (GKS):15, Nabız: 136/dk, TA: 113/72 mmHg, ateş 37,6 olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde WBC: 13700, CRP:152 mg/dl, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri sınırdı yüksekti. Preseptik tablodaki hastaya anestezi indüksiyonu ardından endotrakeal entübasyon uygulandı, intraoperatif uygun mayi resusitasyonu, arter kan gazı (AKG)ve diğer laboratuvar analizleri ve idrar diürez takibi düzenli yapıldı. Genel Cerrahi ve Üroloji hekimlerinin de dahil olduğu vakada hastanın skrotum, uyluk ve kruris bölgeleri lateral ve medial longitudinal insizyonlarla açılıp geniş fasyotomiler uygulandı. Fasyanın tamamını tutan, yüzeysel kas liflerini de etkilemiş nekroz izlendi. Nekrotik alanlar debride edildi. Etkilenen bölgelerde canlı dokuya ulaşıncaya kadar agresif debridman, uygun yıkama ve pansuman yapıldı. (Resim-4) Yaklaşık 2 saat süren operasyonun bitiminde hasta yoğun bakım ünitesinde takibi için entübe şekilde dış merkeze sevk edildi. Dış merkezdeki takiplerinde edinilen bilgiye göre hastanın 3.gün ekstübe edildiği, 6.gün servise çıktığı ve sağ uyluk medialinde lokalize bir alan dışındaki ekstremite bölgesinin tamamen iyileştiği öğrenildi.



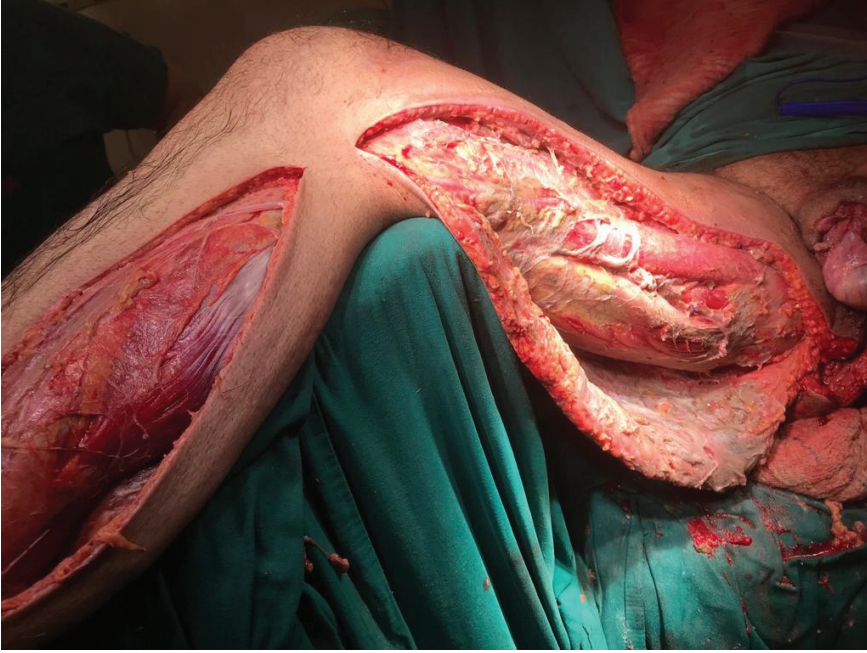
Resim-1: sağ uyluktan itibaren şişlik, ödem, renk değişikliği



Resim-2: direkt grafide kas-fasya arası gaz görünümü



Resim-3: MRG'de sağ skrotum ve uylukta kas-fasya arasında gaz imajı



Resim-4: Sağ scrotum ve bacakta geniş debritleme alanları

Tartışma\Sonuç: NF; cilt altı, yumuşak doku ve fasyaları tutan, hızlı ilerleyen ve hayatı tehdit eden bir tablodur. İlk olarak Baurienne tarafından 1764'te tanımlanmış, fakat Jean Alfred Fournier'nin 1883'te yaptığı tanımlama sonrasında dış genital organlar ve perineyi tutan fasiit tablosu "Fournier gangreni" olarak anılmaya başlanmıştır. İnsidansı 100 bin olguda 0,4 olan bu tabloda doğru tanı ve uygun tedavi yokluğunda mortalitesi çok yüksektir.

NF tablosunda genellikle cerrahi insizyon, böcek sokması, kesiler, kıymık batması, kontüzyon, enjeksiyon, perirektal apse, yanık, yatak yarası, cilt ülserleri, doğum ve penetran travma gibi bir yaralanma öyküsü ve enfeksiyon giriş odağı vardır. Vakaların yaklaşık %45'inde belli bir neden saptanamaz ve buna primer/ idyopatik NF denir. Bilinen bir etyoloji sonrasında oluştuysa sekonder NF olarak adlandırılır. Sıklıkla perine ve ekstremitelerde görülse de vücutta herhangi bir bölgede ortaya çıkabilir. Olgumuzda perianal abse bulunması ve hastaneye geç başvuru yapmış olması NF tablosunu başlatan etken olarak düşünüldü.

NF'ye zemin hazırlayan bazı risk faktörleri mevcuttur; bunlar immun-supresyon, diyabet, malignite, obezite, periferik vasküler hastalık, intravenöz ilaç kullanımı, uyuşturucu madde ve alkol bağımlılığı, sigara, kronik kalp hastalıkları, kronik kortikosterooid kullanımı, malnutrisyon ve ileri yaş

olarak sayılabilir. Bu faktörler hastalığın seyrini de olumsuz etkilemektedir. Olgumuzun bilinen kronik ek hastalığı ve ilaç kullanımı bulunmamaktaydı ve literatürdeki çoğu vakanın aksine genç yaş grubundaydı. Bu örnekte olduğu gibi vakaların yaklaşık yarısına yakını risk faktörü olmayan sağlıklı bireylerde görülmektedir.

Klinik özelliklerine göre erken, orta ve geç dönem olarak evrelendirilen NF'te en sık görülen bulgular tutulan bölgede hassasiyet, ağrı, şişme, kızarıklık, ısı artışı, vezikül ve bül formasyonu, krepitasyon, duyu kaybı, dolaşım bozukluğu ve gangrene varan doku nekrozu gibi semptomlardır. Diğer yumuşak doku enfeksiyonları ile kolayca karışabilir. Fakat en hassas semptomlardan biri, hemen her hastada görülen cilt lezyonuyla orantısız ciddi ağrı varlığıdır.

Tanıda direkt grafiler, bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG kullanılabilir. NF tanısında MRG en yüksek duyarlılığa sahiptir ve ödem, sıvı toplanması ve nekrozlar tespit edilebilir. Yapılan mikrobiyolojik incelemelerde bu tabloya bir çok farklı tipte bakteri etken olmakla birlikte hastaların çoğunda sıklıkla anaerobların eşlik ettiği polimikrobiyal üreme saptanır.

NF'te klinik muayene ve görüntüleme yöntemleri erken tanıda önemlidir ve tedavide en önemli faktör erken tanıdır. Hastalara geniş spektrumlu anaerobik antibiyoterapi başlanmalı, acil cerrahi planlanmalıdır. Erken müdahale çoğu zaman hayat kurtarır. Şüphe halinde çekilecek direkt grafide görülecek cilt altı gaz gölgeleri, tanı için çoğu zaman yeterli olabilmektedir. Öncelikli olarak yapılacak fasyotomi sonrası mümkünse tüm nekrotik dokular debride edilmeli, sonrasında hasta yakın takibe alınıp seri debridmanlar canlı dokular elde edilinceye kadar devam edilmeli ve gereğinde de uygun rekonstrüktif cerrahi girişim planlanmalıdır. Bazen geniş ekstremitelerde tutulumunda amputasyon hayat kurtarıcı olmaktadır. Hastalarda hızlı ilerleyen şok, sepsis, bilinç bozukluğu, böbrek yetmezliği ve multiorgan yetmezliği tabloları gelişebileceği için hastalara YBÜ takibi önerilmektedir.

NF'te tanı şüphelenmek ile başlar ve yüksek klinik şüphe halinde altın standart cerrahi eksplorasyondur. Olgumuzda başlatıcı etken kontrolü için müdahale yapılmış olmasına rağmen enfeksiyonun 2 saat gibi kısa bir sürede tüm sağ alt ekstremiteye agresif bir şekilde yayılması, hastanın genç olması ve ek hastalığı bulunmaması özellik arz etmektedir. Erken tanı ve uygulanan uygun cerrahi müdahaleyle hastada etkili geri dönüş sağlanmış olması nedeniyle bu olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: nekrotizan fasit

Kaynaklar:

1. H.Vayvada, C.Demirdöver, A.Menderes, C.Karaca. Nekrotizan fasiit: Tanı, tedavi ve literatürün gözden geçirilmesi. Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi 2012;18 (6):507-513
2. B.Mayir,A.Uslu,Y.Akpınar Mayir, T.Çakır, A.Aslaner,U.Doğan,UR.Gündüz,S.Akpınar. Komplike Fournier gangreninde multidisipliner yaklaşım. Ege Journal of Medicine / Ege Tıp Dergisi 2016;55(2):89-91
3. Young MH, Aronoff DM, Engleberg NC. Necrotizing fasciitis: pathogenesis and treatment. Expert Rev Anti Infect Ther 2005;3:279-94.
4. T.Akbaş , H.Bilgin , UE.Aykut , S.Karakurt.Nekrotizan Fasiit: Gecikmiş Cerrahi Müdahale Mortaliteyi Artırır. DÜ Sağlık Bil Enst Derg. 2015; 5(3): 84-88



Bölüm 29

APOCYNIN COUNTERACTS 6-OHDA- INDUCED NEUROTOXICITY IN SH- SY5Y CELLS AND MODULATES OXIDO- INFLAMMATORY RESPONSES

Betul CICEK¹, Serhat HAYME²

1 Erzincan Binali Yildirim University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Erzincan, Turkey

2 Erzincan Binali Yildirim University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Erzincan, Turkey

Abstract

6-Hydroxydopamine (6-OHDA) is a neurotoxin that aggravates oxidative stress and inflammation, the aetiology of Parkinson's. Apocynin (APC) is a component of root extracts of the medicinal herb *Picrorhiza kurroa*. Owing to its high antioxidant and anti-inflammatory properties, it has been widely studied against many disorders. In the current research, the neuroprotective impact of APC was determined against 6-OHDA-related neurotoxicity. To create Parkinson's Disease (PD) model in vitro, SH-SY5Y cells were exposed to 200 μ M 6-OHDA. Before 6-OHDA treatment, SH-SY5Y cells were pre-treated with different concentrations (50, 100, and 200 μ) APC. To assess change in cell viability, we employed 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT) test. Oxidative damage was determined with total antioxidant capacity (TAC) and total oxidant status (TOS). Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 1 beta (IL-1 β) were measured to assess inflammation. APC reversed cell death which is induced by 6-OHDA. APC restored 6-OHDA-induced oxidative stress biomarker levels including TAS and TOS. In addition, treatment with APC ameliorated the inflammation of the 6-OHDA treated cells by reducing TNF- α and IL-1 β contents. These study attribute APC as a viable molecule to investigate further for its neuroprotective effects against 6-OHDA-related neurotoxicity and neurodegeneration.

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a neurological condition in the aging population. PD is characterized by the selective death of dopaminergic neurons in the substantia nigra and the accumulation of α -synaptic proteins in neurons (1). Even though recent research has progressed the comprehension of how the cascade of degenerative conditions ends up with cell death, the triggering factors for PD still remain a gap (2). However, studies emphasize a common oxido-inflammation damage pathway for the etiology of neurodegenerative diseases such as PD (3).

Even with the high prevalence of PD and large-scale research designed to investigate the underlying molecular mechanisms, it is still indefinite why none of the currently available drugs are effective in slowing or obstructing the symptoms of PD (4).

In the ceaseless investigation of innovational neuroprotective drugs, antioxidant and anti-inflammatory agents from dietary sources have been proposed to avoid and/or counteract PD (5,6). In light of this, nutraceuticals along with food supplements have been demonstrated to ensure neuroprotective features in several experimental models, their employment as substitutes for synthetic drugs or in combination with them is promoted by their potential to obstruct oxidative stress as well as inflammation involved in PD (7, 8).

Apocynin (APC), a component of root extracts of the medicinal herb *Picrorhiza kurroa*, has powerful antioxidant and anti-inflammatory features owing to inhibiting nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (9, 10). Herein, we evaluated the anti-inflammatory and antioxidant efficacy against 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced toxicity model in SH-SY5Y human neuroblastoma cell.

Material and Methods

Cell culture and 6-OHDA exposure

Human neuroblastoma SH-SY5Y (ATCC, USA) cells were maintained in DMEM that was supplemented with 10% 10% FBS, 1% penicillin/streptomycin. Cells were cultured in CO₂ in the incubator (5%) at 37 °C. The cells were passaged when reached 70% confluency and 5 × 10³ cells per well were seeded in 96-well plates. The 6-OHDA (Sigma, USA) was dissolved in 0.02%. To develop PD model in vitro, the cells were treated with 200 μM 6-OHDA for 24 h. The cells were pre-treated with 50, 100, and 200 μM APC (Sigma, USA) for 2 h, and then were co-treated with 200 μM 6-OHDA for 24 h in the continued presence of APC.

Measurement of 3-(3,4-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay

MTT assay was employed to measure cell viability. After 24h incubation with agents, cells were applied with 5 mg/ml MTT for 4 h at 37 °C. Supernatants were then changed with 150 μm DMSO. The absorbance was measured at 490 nm with a spectrophotometer. Results were expressed as a percentage of control.

Biochemical analysis

Total antioxidant capacity (TAC) and total oxidant status (TOS) were measured as specified by Erel method (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Turkey). Furthermore, glutathione (GSH), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), and interleukin 1 beta (IL-1β) were determined with a commercial kit (Elabscience, USA) following manufacturer instructions.

Statistical analysis

All analyses were performed using one-way analysis of variance (ANOVA) and Welch ANOVA followed by post hoc Tukey's and Games Howell tests (IBM SPSS 22.0). Data were presented as mean ± SD; (p < 0.05).

Results

Effect of APC against 6-OHDA induced neurotoxicity

To assess the potential neuroprotective effect of APC, SH-SY5Y cells were preincubated with APC and then exposed to 6-OHDA before the evaluation of cell viability. The incubation of SH-SY5Y cells with 6-OHDA decreased cell viability by 58.1% compared to that of control cells (p=0.004; Figure 1), whereas pre-treatment with APC at concentrations of 50, 100,

and 200 μM restored cell viability up to 79.4%, 86.07%, and 87.68%, respectively ($p < 0.001$ vs. 6-OHDA-injured cells; Figure 1).

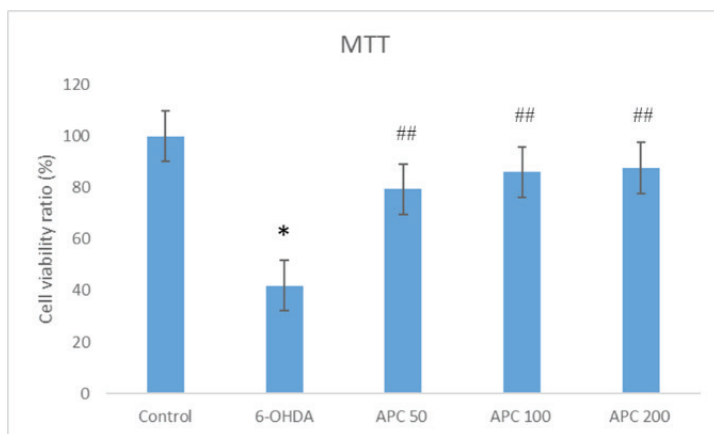


Figure 1. Potential protective impacts of Apocynin (APC) against 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced cytotoxicity. MTT assay was employed to detect cell viability. The viability alteration was calculated as a percentage of viable cells in treated cells relative to those in untreated ones. Results are expressed as the means \pm SD. * $p < 0.05$ vs. control group, ## $p < 0.05$, ### $p < 0.001$ vs. 6-OHDA group.

Reduction of 6-OHDA induced oxidative damage by APC

We evaluated the levels of TAC and TOS levels to determine the extent of oxidative stress in the cells. As shown in Figures 2A and 2B, the treatment of SH-SY5Y cells with 6-OHDA resulted in a marked reduction in TAC level and significant elevation of TOS level in comparison to those of control cells (2.4 ± 0.42 and 10.6 ± 0.34 for TAC and TOS, $p < 0.001$). Alteration in levels of these parameters is a characteristic of oxidative stress injury that leads to cell inflammation. Pre-treatment with APC at 50 μM (7.86 ± 0.72 and 4.94 ± 0.21 for TAC and TOS, $p < 0.001$), 100 μM (9.83 ± 0.75 and 3.23 ± 0.58 for TAC and TOS, $p < 0.001$), and 200 μM (12 ± 0.3 and 2.11 ± 0.63 for TAC and TOS, $p < 0.001$) for 2 h markedly augmented the level of TAC and significantly reduced TOS level, demonstrating a reduction of oxidative stress.

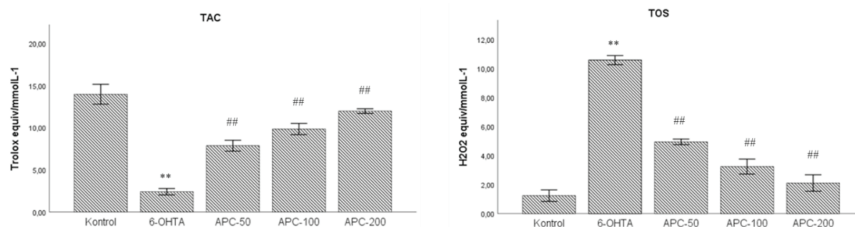


Figure 2: Effects of APC on biomarkers of 6-OHDA-induced oxidative stress in SH-SY5Y cells. (A) Effects of APC on the level of TAC in 6-OHDA-treated SH-SY5Y cells; (B) Effects of APC on the level of TOS in 6-OHDA-treated SH-SY5Y cells. Pre-treatment with 50, 100, and 200 μM APC in 6-OHDA treated cells indicated a significant elevation in the level of TAC and a marked decrease in the level of TOS when compared to cells treated with only 6-OHDA. Data are expressed as the means \pm SD. ** $p < 0.001$ vs. control group, ## $p < 0.001$ vs. 6-OHDA group.

Effects of APC on 6-OHDA-Induced TNF- α and IL-1 β contents

Proinflammatory cytokines may be directly involved in neuronal cell death (11). Hence, we determined TNF- α and IL-1 β levels which are prominent cytokines in neuroinflammation. As depicted in Figures 3A and 3B, the incubation of SH-SY5Y cells with 6-OHDA for 24 h augmented the levels of TNF- α (3.3 ± 0.36 ; $p < 0.001$) and IL-1 β (3.50 ± 0.46 , $p = 0.001$). Pretreatment with APC at 50, 100 and 200 μM concentrations significantly counteracted the increase in TNF- α levels caused by 6-OHDA, by 2.18 ± 0.43 , 1.6 ± 0.1 , and 1.2 ± 0.05 , respectively ($p = 0.014$, $p = 0.001$, and $p = 0.001$, respectively; Figure 3A). In addition, pre-treatment with APC at concentrations of 50 μM (2.6 ± 0.6 , $p = 0.048$), 100 μM (1.75 ± 0.15 , $p = 0.002$), and 200 μM (1.7 ± 0.16 , $p = 0.002$) for 2h markedly ameliorated the IL-1 β levels (Figure 3B).

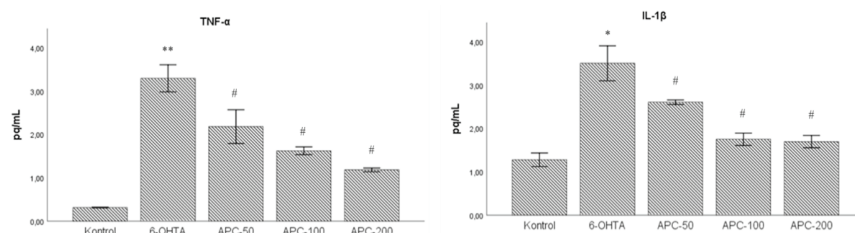


Figure 3: Effects of APC on inflammatory parameters of 6-OHDA-induced inflammation in SH-SY5Y cells. (A) Effects of APC on the level of TNF- α in 6-OHDA-treated SH-SY5Y cells; (B) Effects of APC on the level of IL-1 β in

*6-OHDA-treated SH-SY5Y cells. Pre-treatment with 50, 100, and 200 μ M APC in 6-OHDA treated cells indicated a significant reduction of TNF- α and IL-1 β levels when compared to cells treated with only 6-OHDA. Data are expressed as the means \pm SD. * p < 0.05, ** p < 0.001 vs. control group, # p < 0.05 vs. 6-OHDA group.*

Conclusion

To the best of our knowledge, this research is the first to evaluate the neuroprotective effect of APC in 6-OHDA-stressed SH-SY5Y cells, a universally used cell line to mimic the cellular environment of PD. 6-OHDA, a neurotoxin result in cellular damage, including oxidative stress, neuroinflammation, and mitochondrial dysfunction, thereby leading to the selective degeneration of catecholaminergic neurons, especially dopaminergic neurons (12). Owing to its neurotoxic effects, 6-OHDA has been frequently employed to develop PD models for both in vitro and in vivo (12). Hence, the current research employed 6-OHDA to stimulate neurotoxicity in SH-SY5Y human neuroblastoma cells to investigate the protective impacts of APC against PD.

Firstly, we demonstrated that APC was able to defend cell viability from damage related to 6-OHDA, as represented by MTT and LDH. APC all concentrations provided protection against 6-OHDA toxicity. Oxidative stress is the foremost component in the progression of PD, leading to cell death. 6-OHDA leads to dysfunction of mitochondrial complexes I and IV which leads to depletion of ATP, which is a direct consequence of oxidative stress. Decreased levels of antioxidant mediators and elevated levels of oxidative mediators are biochemical indicators of cell damage (3, 15). As shown in current research, 6-OHDA significantly decreased the level of TAS and elevated the level of TOS suggesting an oxidative reaction within the cells. However, pre-treatment with APC successfully mitigated the oxidative stress induced neuronal cell damage in the SHSY-5Y cells induced with 6-OHDA through the upregulation of TAS and the reduction of TOS.

Oxidative stress can trigger inflammation by aggravating the generation of pro-inflammatory cytokines which result in neurodegeneration in PD (16). Two prototypic pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β are involved as the foremost effectors of the functional consequences of neuroinflammation on neurodegeneration in PD models (17). Similar mentioned above, we observed a significant elevation of TNF- α and IL-1 β levels in the 6-OHDA treated group. APC significantly mitigated these effects and the protein levels of TNF- α and IL-1 β observed pre-treatment with APC were similar to that of the untreated group.

Overall, APC hampered oxidative stress and inflammation related to 6-OHDA treatment in our cellular model, contemporarily increasing the survival rate. This neuroprotective activity of APC can be attributed to its powerful antioxidant and anti-inflammatory activities. Further research is

warranted to elucidate the exact molecular mechanism for neuron protection and its efficacy in a clinical setup of PD.

References

1. Surmeier, D. J. (2018). Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease. *The FEBS journal*, 285(19), 3657-3668.
2. Tansey, M. G., Wallings, R. L., Houser, M. C., Herrick, M. K., Keating, C. E., & Joers, V. (2022). Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Immunology*, 1-17.
3. Niranjana, R. (2014). The role of inflammatory and oxidative stress mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease: focus on astrocytes. *Molecular neurobiology*, 49(1), 28-38.
4. Stoker, T. B., & Barker, R. A. (2020). Recent developments in the treatment of Parkinson's Disease. *F1000Research*, 9.
5. Nebrisi, E. E. (2021). Neuroprotective Activities of Curcumin in Parkinson's Disease: A Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20), 11248.
6. Jung, U. J., & Kim, S. R. (2018). Beneficial effects of flavonoids against Parkinson's disease. *Journal of medicinal food*, 21(5), 421-432.
7. Hang, L., Basil, A. H., & Lim, K. L. (2016). Nutraceuticals in Parkinson's disease. *NeuroMolecular Medicine*, 18(3), 306-321.
8. Lama, A., Pirozzi, C., Avagliano, C., Annunziata, C., Mollica, M. P., Calignano, A., ... & Raso, G. M. (2020). Nutraceuticals: An integrative approach to starve Parkinson's disease. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 2, 100037.
9. Hou, L., Sun, F., Huang, R., Sun, W., Zhang, D., & Wang, Q. (2019). Inhibition of NADPH oxidase by apocynin prevents learning and memory deficits in a mouse Parkinson's disease model. *Redox biology*, 22, 101134.
10. Rahman, M. M., Muse, A. Y., Khan, D. I. O., Ahmed, I. H., Subhan, N., Reza, H. M., ... & Sarker, S. D. (2017). Apocynin prevented inflammation and oxidative stress in carbon tetra chloride induced hepatic dysfunction in rats. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 92, 421-428.
11. Gaballah, H. H., Zakaria, S. S., Elbatsh, M. M., & Taha, N. M. (2016). Modulatory effects of resveratrol on endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis and oxido-inflammatory markers in a rat model of rotenone-induced Parkinson's disease. *Chemico-biological interactions*, 251, 10-16.
12. Latchoumycandane, C., Anantharam, V., Jin, H., Kanthasamy, A., & Kanthasamy, A. (2011). Dopaminergic neurotoxicant 6-OHDA induces oxidative damage through proteolytic activation of PKC δ in cell culture and animal models of Parkinson's disease. *Toxicology and applied pharmacology*, 256(3), 314-323.
13. Storch, A., Kaftan, A., Burkhardt, K., & Schwarz, J. (2000). 6-Hydroxydo-

pamine toxicity towards human SH-SY5Y dopaminergic neuroblastoma cells: independent of mitochondrial energy metabolism. *Journal of Neural Transmission*, 107(3), 281-293.

14. Perlberg, V., Lambert, J., Butler, B., Felfli, M., Valabrègue, R., Privat, A. L., ... & Petiet, A. (2018). Alterations of the nigrostriatal pathway in a 6-OHDA rat model of Parkinson's disease evaluated with multimodal MRI. *PLoS One*, 13(9), e0202597.
15. Kesh, S., Kannan, R. R., & Balakrishnan, A. (2021). Naringenin alleviates 6-hydroxydopamine induced Parkinsonism in SHSY5Y cells and zebrafish model. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 239, 108893.
16. Fischer, R., & Maier, O. (2015). Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015.
17. Nagatsu, T., Mogi, M., Ichinose, H., & Togari, A. (2000). Cytokines in Parkinson's disease. *Advances in Research on Neurodegeneration*, 143-151.

