



# 3RD INTERNATIONAL CONGRESS OF MEDICAL SCIENCES AND BIOTECHNOLOGY E-BOOK

## CONGRESS E-BOOK

**Chief Editor:**  
**Assoc. Prof. Alper KARAGÖZ**

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

**BİLECİK, 2022**

## Değerli Hocalarım, Ulusal - Uluslararası Katılımcılar ve Öğrenciler

Büyük bir özveri ile oluşturduğumuz, gerek bilimsel, gerek sosyal açıdan kongre başkanı, genel sekreter ve düzenleme kurulumuzdaki arkadaşlarımızın iletişimi ve motivasyonu ile Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesinde üç yüz kişilik katılımcının değerli katılımları ile bizleri onurlandırdığı 3. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Biyoteknoloji kongresine katılımınız bizlere onur vermiştir.

Kongremiz farklı ülke ve illerden gelen, ayrıca Bilecik Şeyh Edebali üniversitemizin farklı fakültelerinden değerli konuşmacı hocalarımızın tecrübelerini paylaştığı birçok alanı bir araya getiren multidisipliner uluslararası bir kongredir.

Ayrıca kongremizin bu boyutta ve uluslararası standartlarda Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi ve Bilecik ilimizin ülkemize bilimsel ve sosyal yönden tanıtımının sağlanması konusunda farkındalık yaratmasının gururu ve onurunu yaşıyoruz.

Kongremizin yapılması için büyük destek olan başta Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Şükrü BEYDEMİR ve yönetimine, hazırlıklar aşamasında kongremizin farklı il ve ülkelerde yapılması için ortaklık sağladığım, İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu yönetimine, kongre kitabının basılmasında bizden desteğini esirgemeyen İzmir Kavram MYO, değerli konuşmaları ve sözlü olarak birbirinden değerli çalışmaları ile bize destek veren hocalarımıza ve tabi ki bizleri geleceğe taşıyacak öğrencilerimize ayrıca her türlü konuda benden desteğini esirgemeyen eşim Öznur KARAGÖZ'e, kızlarım İnci ve Işıl'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

**Kongre Başkanı**

**Doç. Dr. Alper KARAGÖZ**

**Onursal Kongre Başkanları:**

Prof. Dr. Şükrü BEYDEMİR (Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Rektörü)

Prof. Dr. Mahmut BAYKAN (Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı)

Prof. Dr. Derman KÜÇÜKALTAN ( İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu Müdürü)

**Kongre Başkanı:**

Doç. Dr. Alper KARAGÖZ

**Kongre Sekreteryası:**

Aslı DURMUŞ

Seçil ÖZKAN

Hande AYTUĞ

M. İbrahim YAVAN

**Düzenleme Kurulu:**

Alper KARAGÖZ

Abdolamir Allame (Iran)

Ahmad Ali (India)

Aydın Duygu (İngiltere)

Berivan Çeçen (Amerika)

Derya Unutmaz (Amerika)

Mehmet İlker GELİŞEN (KKTC)

Mian Muhammed AWAİS (Pakistan)

Yanka KARAMALAKOVA (Bulgaria)

Abdul Wahid Baloch (Pakistan)

Liaquat Ali Bhutto (Pakistan)

Funda KARABAĞ

Atike İNCE YARDIMCI

Aslı DURMUŞ

Seçil ÖZKAN

Hande AYTUĞ

M. İbrahim YAVAN

Pınar AKOKAY

Şule OLGUN

Özge ÖZTUNA ARAS

Cansu Hazal YANARDAĞ

Aynur KARAKAYA

Erkan YILMAZ

Veysi KORTAK

**Bilim Kurulu:**

Abdolamir Allameh

Abdülrezzak MEMON

Adrian Vasile Timar

Ahmet Cenk ANDAÇ

Ahmet Sami GÜVEN

Ahmet ZEKİ

Alper KARAGÖZ

Anwar KHAN

Areti TSALOGLIDOU

Atilla Taner KALAYCIOĞLU

Atike İNCE YARDIMCI

Aykut YILMAZ

Aylin ERMAN DALOĞLU

Aynur KARADAĞ GÜREL

Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK

Bahadır FEYZİOĞLU

Banu Çiçek YÜCESAN

Bekir ÇELEBİ

Berivan ÇEÇEN

Bilgen ÖZDEMİR

Burak Ömür ÇAKIR

Bülent BAYSAL

Bülent KATIPOĞLU

Cumhur ÇÖKMÜŞ

Çağdaş AKTAN

Çetin Ayhan EVLİYAOĞLU

Damla ASLAN ACARÖZ

Deren ÇEKER

Duygu FINDIK

Elif DOYUK KARTAL

Emeritus ALEXANDER

Emre İŞÇİ

Esra KARACA ÇİFTÇİ

Faruk AYDIN

Fatma ESENKAYA TAŞBENT

Fisun ŞENUZUN AYKAR

Funda KARABAĞ

Galazios GEORGİOS

Gıyas ERBERK

Gülnaz ÇULHA

Gülşen HAZIROLAN

Güven ERBİL

Haluk Hayri ÖZTEKİN

Hassan Salman MİRZA

Halil ER

Halil YAZGI

Hatice TÜRKDAĞI

Hayriye Yeşim CAN

Irmak BARAN

İbrahim ERAYMAN

İbrahim Halil ÖZEROL

İlker İnanç BALKAN

İnci TUNCER

İpek MUMCUOĞLU

İsmail SEÇER

Katerina KOVAČEVIĆ

Kazım ŞAHİN

Khalid Mahmood KHAWAR

Konstantinos KOUKOURİKOS

Lambrini KOURKOUTA

Levent ALTINTAŞ

Liaquad Ali BHUTTO

Ljubin SUKRİEV

Lütfiye ÖKSÜZ

Lyubama DESPOTAVA

Fatih ÇELEN

Mahmut BAYKAN

Maria Julia Spotti

M.Reşat CEYLAN

Mehmet AKMAN

Mehmet DEMİRCİ

Mehmet ÖZDEMİR

Metin DOĞAN

Muhammad ASIM

Muhammed HAMİDULLAH

Muhammed Güzel KURTOĞLU

Mustafa ALTINDİŞ

Nadir KOÇAK

Necati FINDIKLI

Necmi İLHAN

Nefise ÖZTOPRAK ÇUVALCI

Nilgün ÜNAL

Oğuz KARABAY

Özcan EREL

Özlem BÜYÜKTANIR YAŞ

Özlem MİMAN

Özgür TARHAN

Paraskeyi DALAGKOZİ

Rıza DUNDAR

Selahattin ÇELEBİ

Selçuk GÜREL

Serdar GÜNGÖR

Stela GEORGİEVA

Süheyl POZANTI

Sümevra SAVAŞ

Şule YILDIRIM

Tayfun ÖZÇELİK

Tayfun TOPAÇ

Timoti OLALEYE

Tuba DAL

Tuba MÜDERRİS

Tuba SARI

Tuğba YİĞİT

Tuncay TOPAÇ

Türkan TÜZÜN

Uğur ARSLAN

Umut YİĞİT

Zafer PARLAK

Zerrin AKTAŞ

Zeynep ALTINTAŞ



**Davetli Konusmacılar**

Prof. Abdulrezzak MEMON  
Assist. Prof. Umut YİĞİT  
Prof. Derya UNUTMAZ  
Prof. Mustafa ALTINDİŞ  
Assist. Prof. Tuğba YİĞİT  
Prof. Metin DOĞAN  
Assoc. Prof. Tuba MÜDERRİS  
Prof. Gülnaz ÇULHA  
Prof. Özcan EREL  
Dr. Berivan ÇEÇEN  
Dr. Sait Ramazan GÜLBAY  
Prof. M. Hamidullah UYANIK  
Assoc. Prof. Sümeyra SAVAŞ  
Prof. Liaquat Ali Bhutto  
Assoc. Prof. Özlem MİMAN  
Dr. Halil ER  
Assoc. Prof. Lütfiye ÖKSÜZ  
Assoc. Prof. İpek MUMCUOĞLU  
Assist. Prof. Demet ÇELEBİ  
Assoc. Prof. Özlem BÜYÜKTANIR YAŞ  
Prof. Selahattin ÇELEBİ  
Assist. Prof. Banu Çiçek YÜCESAN  
Assist. Prof. İrem ULUIŞIK YILMAZ  
Dr. Mehmet İlker GELİŞEN  
Prof. Tuba DAL  
Prof. Muhammet Güzel KURTOĞLU  
Assist. Prof. M. Reşat CEYLAN  
Prof. Ayşegül YILDIRIM KAPTANOĞLU  
Prof. Duygu FINDIK  
Dr. Selçuk DÜREL  
Assoc. Prof. Nadir KOÇAK  
Prof. Zerrin AKTAŞ  
Assoc. Prof. Şule YILDIRIM  
Prof. Bahadır FEYZİOĞLU  
Prof. İnci TUNCER  
Dr. Ahmad ALİ  
Prof. Abdolamir ALLAME  
Assist. Prof. Zafer PARLAK  
Dr. Ayşe Rüveyda UĞUR  
Prof. Rıza DÜNDAR  
Assoc. Prof. Tuğba SARI  
Dr. Aydın DUYGU  
Prof. Güven ERBİL  
Assoc. Prof. Fatma ESENKAYA TAŞBENT  
Assist. Prof. Pınar AKOKAY  
Prof. Halil YAZGI  
Dr. Tuncay TOPAÇ  
Prof. Nader Ali POUR  
Dr. Atike İNCE YARDIMCI  
Prof. Mehmet ÖZDEMİR  
Prof. Oğuz KARABAY  
Assoc. Prof. Irmak BARAN  
Prof. Tayfun ÖZÇELİK  
Assoc. Prof. İbrahim ERAYMAN  
Assist. Prof. Ahmet Cenk ANDAÇ

**III.Uluslararası Sağlık Bilimleri Ve Biyoteknoloji Kongresi Bildiriler  
Kitabı**

**ISBN**

**978-625-44354-7-8**

**İZMİR KAVRAM MYO**

### III.ULUSLARARASI SAĞLIK BİLİMLERİ VE BİYOTEKNOLOJİ KONGRESİ

03-07 EKİM 2022

#### BİLİMSEL PROGRAM

1. GÜN: 03 Ekim 2022 – Pazartesi		
10:00 – 10:30	ODA-1	<b>AÇILIŞ KONUŞMALARİ</b> Prof. Dr. Şükrü BEYDEMİR, (Kongre Onursal Başkanı, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Rektörü) Prof. Dr. Mahmut BAYKAN (Kongre Onursal Başkanı, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı) Prof. Dr. Derman KÜÇÜKALTAN (Kongre Onursal Başkanı, Kavram Meslek Yüksekokulu Müdürü) Doç. Dr. Alper KARAGÖZ, (Kongre Başkanı, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Tıp Fakültesi)
10.30 - 10.50	ODA-1	Prof. Dr. Abdulrezzak MEMON <i>Uşak Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü</i> <b>The role of medicinal plants in SAR-CoV2 treatment</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Atike İNCE YARDIMCI
10.50	ODA-2	Prof. Dr. Metin DOĞAN <i>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.B.D</i> <b>Quorum Sensing</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Gülnaz ÇULHA
10.50 – 11.05	ODA-1	Ayşe İNCİ <b>Antimicrobial Activity of Carvacrol</b>
	ODA-2	Elif Dila İMANCER <b>Sirkadiyen Ritim ve Obezite</b>
11.05 – 11.20	ODA-1	Abdullah SARMAN <b>Yapay zeka destekli pediyatrik tele sağlık hizmetlerinin hemşirelik bakımına etkisi</b>
	ODA-2	Aleyna ÇALIŞKAN <b>Tümör Reversiyonu Modeli ve Kansere Karşı Terapötik Hedefler</b>
11.20- 11.30	ARA	
11.30 - 11.50	ODA-1	Dr. Öğr. Üyesi Umut YİĞİT <i>Uşak Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı</i> <b>Diş Eti Hastalıkları</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Şule YILDIRIM
	ODA-2	Doç. Dr. Tuba MÜDERRİS <i>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi/Tıp Fakültesi (Tıbbi Mikrobiyoloji)</i> <b>Antimikrobiyal sinerji testleri</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Tuğba SARI
11.50 - 12.05	ODA-1	Ali KELEŞ <b>Nd: yag lazer kapsülotomi sonrası göz içi basınç artışı ve ön segment optik koherens tomografi analizi</b>
	ODA-2	Aslı AKDENİZ KUDUBEŞ

		<b>Covid 19 Pandemisi Sonrasında Değişen Mikro Ekonomik Yapının Çocuk Sağlığı Üzerine Yansıması</b>
12.05 -	ODA-1	Aysel ÇINAR SAYHAN <b>Sanal Gerçeklik Uygulamasının İnme Sonrası Üst Ekstremitte Rehabilitasyonuna Katkıları</b>
12.20	ODA-2	Ayşe AYYILDIZ <b>Association between red blood cell distribution width and mortality among COVID-19 patients in intensive care unit ; a retrospective study</b>
12.20 -		<b>ÖĞLE ARASI</b>
13.30 -	ODA-1	Prof. Dr. Derya UNUTMAZ The Jackson Laboratory for Genomic Medicine, Amerika <b>Genetik ve Modifiye edilmiş hücresel kanser ve COVID tedavi yöntemleri</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Zerrin AKTAŞ
13.50	ODA-2	Prof. Dr. Gülnaz ÇULHA <i>Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi (parazitoloji)</i> <b>Türkiye’de göç ve kutanöz leismaniasis</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Öğr. Üyesi Umut YİĞİT
13.50 -	ODA-1	Betül ÇİÇEK <b>Apocynin Counteracts 6-OHDA-Induced Neurotoxicity in SH-SY5Y Cells and Modulates Oxido-inflammatory Responses</b>
14.05	ODA-2	Betül KOCAADAM BOZKURT <b>Advances in nanotechnology-based curcumin for different diseases therapy</b>
14.05 -	ODA-1	Döndü ŞANLITÜRK <b>Covid-19 Hastalarında Dispne Yönetiminde Palyatif Bakım</b>
14.20	ODA-2	Cansu Hazal YANARDAĞ <b>Tele Sağlık</b>
14.20- 14.30		<b>ARA</b>
14.30 -	ODA-1	Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ <i>Sakarya Üniversitesi</i> <b>Biyosensörler ve lateral FLOW testlerin(LFA) mikrobiyolojide kullanımı</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Sümeyra SAVAŞ
14.50	ODA-2	Prof. Dr. Özcan EREL <i>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi/ Tıp Fakültesi/ Tıbbi Biyokimya</i> <b>İnovatif akademik çalışma</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Öğr. Üyesi Tuğba YİĞİT
14.50 -	ODA-1	Erhan ŞAHİN <b>Gallstone Infections (Cholelithiasis) and NLRP3 Inflammasome</b>
15.05	ODA-2	Tutku ARSLANTAŞ <b>Covid PCR Pozitif Numunelerin Sekans Analizi Çalışması</b>
15.05 -	ODA-1	Göknur YILDIZ <b>Is The HALP Score a Valuable Indicator In Coronary Slow Flow?</b>
15.20	ODA-2	Gülnehal ŞENOL <b>Gebelikte antiepileptik ilaç kullanımının konjenital anomali riski ile ilişkisi</b>
15.20- 15.30		<b>ARA</b>

15.30 – 15.50	ODA-1	Dr. Öğr. Üyesi Tuğba YİĞİT <i>Uşak Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı</i> <b>Daimi dişlerde görülen avülsüyon olgularına yaklaşım</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Öğr. Üyesi İrem ULUIŞIK YILMAZ
	ODA-2	Prof. Berivan ÇEÇEN <i>Rowan University, Biomedical Engineering Department, USA</i> <b>Microfluidic Sistemler</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. GÜVEN ERBİL
15.50 – 16.05	ODA-1	Kemal ANDIÇ <b>Perianal Abse Sonrası Hızlı İlerleyip Tüm Alt Ekstremitayı Tutan Nekrotizan Fasiit Olgusu</b>
	ODA-2	Melih Tunga İŞLEYEN <b>Türkçede sözdizimsel işleme sürecinin özgül dil bozukluğu olanve tipik gelişim gösteren çocuklarda incelenmesi: Göz izleme çalışması</b>
16.05 – 16.20	ODA-1	Özge MENGİ ÇELİK <b>Okul öncesi çocukların beslenme alışkanlıklarının ve mikro besin ögesi alımlarının değerlendirilmesi: Bir pilot çalışma</b>
	ODA-2	Özlem ARIK <b>Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyesi Kullanımının Değerlendirilmesi</b>
<b>2. GÜN: 04 Ekim 2022 – Salı</b>		
10.30 – 10.50	ODA-1	Dr. Sait Ramazan GÜLBAY <i>Necmettin Erbakan Üniversitesi</i> <b>Crispr teknolojisinin mikrobiyolojide Kullanımı</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Tuncay TOPAÇ
	ODA-2	Prof. Dr. M. Hamidullah UYANIK <i>Atatürk Üniversitesi</i> <b>İnsanlığın önündeki büyük tehdit: antimikrobiyal direnç</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Öğr. Üyesi Pınar AKOKAY
10.50 – 11.05	ODA-1	Kevser Dilek ANDIÇ <b>Yabancı Cisim Aspirasyonu Sonrası Klinik ve Akciğer Görüntülemesinde Karşılaşılan Farklı Lezyonlar: Olgu Sunumu</b>
	ODA-2	Melahat Sedanur MACİT ÇELEBİ <b>Examination of Functional Foods in Terms of Biotechnology</b>
11.05 – 11.20	ODA-1	Mesut IŞIK <b>Enzim immobilizasyonunda doğal kaynaklı biyopolimerlerin kullanımı</b>
	ODA-2	Mine AKBEN <b>Kadın sağlığı HPV aşılı ve güncel yaklaşımla</b>
11.20- 11.30		ARA
11.30 – 11.50	ODA-1	Doç. Dr. Sümeyra SAVAŞ <i>Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi/ Tıp Fakültesi</i> <b>Francisella tuleransis tespitinde label free DNA sensör</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Halil ER
	ODA-2	Prof. Dr. Liaquat Ali Bhutto Agriculture Research Centre, Pakistan <b>Impact of aerobic rice cultivation on growth and productivity of Indica and Japonica cultivars</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Abdulrezzak MEMON
11.50- 12.05	ODA-1	Muammer YILMAZ <b>Gebeler neden Covid-19'a karşı aşı olmak istememektedir?</b>
	ODA-2	Muhammet Emin NALDAN

		<b>Metanol İntoksikasyonuna Bağlı Gelişen İskemi ve Kanamanın Eş Zamanlı Bulunduğu Bir Serebrovasküler Olay: Olgu Sunumu</b>
12.05-12.20	ODA-1	Nesli YAĞMURCUKARDEŞ <b>Development of Graphene/PAN/PPy Nanofiber Based Electrochemical DNA Biosensor</b>
	ODA-2	Nevzat ÖZFIRAT <b>Kleidokranyal Displazili Çocuk Hastada Anestezi Yönetimi</b>
12.20-13.30		ÖĞLE ARASI
13.30-13.50	ODA-1	Doç. Dr. Özlem MİMAN <i>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı</i> <b>Parazitlerde nörotropizm</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Özlem BÜYÜKTANIR YAŞ
	ODA-2	Uzm. Dr. Halil ER <i>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi</i> <b>Solunum Sistemi Candida Enfeksiyonları</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Öğr. Üyesi Demet ÇELEBİ
13.50-14.05	ODA-1	Nilgün TUNCEL ÇİNİ <b>A Morphometric Study Of The Clavicle On The Turkish Population</b>
	ODA-2	Nisanur DURSUN <b>Olağanüstü Durumlarda Cinsel Sağlık/Üreme Sağlığı Konusunda Verilen Eğitimin Hemşire ve Ebelerin Bilgi Düzeylerine Etkisi</b>
14.05-14.20	ODA-1	Şefik Yurdakul <b>Geleceğin Hekimleri Hangi Uzmanlık Dallarını Tercih Ediyor – Bir Devlet Üniversitesi Örneği</b>
	ODA-2	Nurmuhammet TAŞ <b>Haglund Deformitesi, Epin Kalkanei Ve Kalkaneal Osteofit Birlikteliği Olan Nadir Bir Olgu</b>
14.20-14.40	ODA-1	Doç Dr. Lütfiye ÖKSÜZ <i>İstanbul Üniversitesi</i> <b>Bakteriyel Salgınlar Tarihi</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Irmak BARAN
	ODA-2	Doç.Dr. İpek MUMCUOĞLU <i>Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi</i> <b>Parazitler ve mikrobiyota ilişkisi</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Özlem MİMAN
14.40-14.55	ODA-1	Ömer Faruk TEKİN <b>COVID-19 dönemi öncesi ve sonrasında bir hastanedeki düşme tam sayılarının değerlendirilmesi</b>
	ODA-2	Tuğba BAYRAKTUTAN <b>Detection of Al<sup>3+</sup> And Fe<sup>3+</sup> Ions Using Fluorescence Resonance Energy Transfer</b>
14.55-15.15	ODA-1	Dr. Öğr. Üyesi Demet ÇELEBİ <i>Atatürk Üniversitesi</i> <b>Multi Drug Resistance Acinetobacter baumannii</b> OTURUM BAŞKANI:Dr. Öğr. Üyesi Banu Çiçek YÜCESAN

	ODA-2	Doç. Dr. Özlem BÜYÜKTANIR YAŞ <i>Ondokuz Mayıs Üniversitesi</i> <b>Lyme Hastalığı Patojeni, hatalıktan korunma ve tanısı üzerine güncellemeler</b> OTURUM BAŞKANI:Dr. Selçuk GÜREL
<b>3. GÜN: 05 Ekim 2022 – Çarşamba</b>		
10.30-10.50	ODA-1	Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ <i>Atatürk Üniversitesi</i> <b>Rekombinant Teknoloji ile Covid 19 Aşı Geliştirme</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. İnci TUNCER
	ODA-2	Dr. Öğr. Üyesi Banu Çiçek YÜCESAN <i>Çankırı Karatekin Üniversitesi</i> <b>Can dostlarımızdan gelen tehlike: zoonotik kan parazitleri</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Öğr. Üyesi Zafer PARLAK
10.50-11.05	ODA-1	Serdar ŞAHİNTÜRK <b>Glukagon benzeri peptidlerin vasküler fonksiyonel etkileri ve etki mekanizmaları</b>
	ODA-2	Serkan YÜCEPUR <b>Takipsiz hipotiroidik gebenin acil sezaryen operasyonunda anestezi yönetimi: olgu sunumu</b>
11.05-11.25	ODA-1	Dr. Öğr. Üyesi İrem ULUIŞIK YILMAZ <i>İskenderun Teknik Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği</i> <b>Maya Sachharamyces cerevisiae’de toksik metal ve metalloid homeostasisi</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Atike İNCE YARDIMCI
	ODA-2	Dr. Mehmet İlker GELİŞEN <i>KKTC Yakın Doğu Üniversitesi</i> <b>Uzaktan Hasta Takibi</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Tuba DAL
11.25-11.40	ODA-1	Sevda TÜZÜN ÖZDEMİR <b>Covid 19 Pandemi Sürecinde Diyaliz Teknikerliği Öğrencilerinin Kaygı Düzeylerini Etkileyen Değişkenler</b>
	ODA-2	Sıdıka GENÇ <b>Prevention of Neuropathic Pain Caused by Temozolomide with a Newly Developed Exosome Based Drug Delivery System: Experimental study</b>
11.40-11.50		ARA
11.50-12.10	ODA-1	Prof. Dr. Tuba DAL <i>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji</i> <b>İklim değişikliğinin infeksiyon etkenlerine etkisi</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. İpek MUMCUOĞLU
	ODA-2	Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU <i>Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi</i> <b>Viral virulans ve geleceği</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Ayşe Rüveyda UĞUR
12.10-12.25	ODA-1	Şenay ÖZTÜRK <b>Bağırsak Mikrobiyotası ve Obezite İlişkisi</b>
	ODA-2	Şeyma AKPINAR <b>Nadir Bir Arter Kanülasyon Komplikasyonu: Kanül Kopması</b>
12.25-13.30		ÖĞLE ARASI
	ODA-1	Prof. Dr. Ayşegül YILDIRIM KAPTANOĞLU

13.30-13.50		<i>Aydın Üniversitesi</i> <b>Digitalization in hospital care supply best outcome</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Öğr. Üyesi Demet ÇELEBİ
	ODA-2	Dr. Öğr. Üyesi M. Reşat CEYLAN <i>Harran Üniversitesi</i> <b>Dünyadaki salgın hastalıklarda son durum: 2022’de neler yaşandı?</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Tuncay TOPAÇ
13.50-14.05	ODA-1	Tarık YAĞCI <b>Otolojik Cerrahide Endoskopik Sistemler</b>
	ODA-2	Şule OLGUN <b>Sağlıklı Çevre için Ameliyathanelerde Çevre Dostu Malzeme Satın Alımı ve Uygulamalar</b>
14.05-14.25	ODA-1	Prof. Dr. Duygu FINDIK <i>Selçuk Üniversitesi</i> <b>Mikrobiyota</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Lütfiye ÖKSÜZ
	ODA-2	Dr. Öğr. Üyesi Selçuk GÜREL <i>Uşak Öztan Hastanesi</i> <b>Bebeklerde disbiyozis, probiyotik kullanımı ve kolik</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Sait Ramazan GÜLBAY
14.25-14.40	ODA-1	Umut Hasan KANTARCI <b>Sporcularda Beslenmenin Etkilerinin Radyolojik Değerlendirilmesi</b>
	ODA-2	Bekir ÇOKSEVİM <b>Egzersiz ve GDO’lu Beslenmenin Sıçanların Cinsiyet Hormonlarına Etkisi</b>
14.40-14.50		ARA
14.50-15.10	ODA-1	Doç Dr. Nadir KOÇAK <i>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı</i> mRNA Tabanlı Kansere Aşıları OTURUM BAŞKANI: Dr. Öğr. Üyesi Pınar AKOKAY
	ODA-2	Prof. Dr. Zerrin AKTAŞ <i>İstanbul Üniversitesi</i> Bakteriyofajların klinikte kullanım alanları OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ
15.10-15.25	ODA-1	Yeşim YENİ <b>Investigation of the neuroprotective effect of apigenin in the model of 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease.</b>
	ODA-2	Bekir ÇOKSEVİM <b>GDO’lu Beslenme Ve İşitsel Uyarıların Sıçan Cinsiyet Hormonları Üzerine Etkisi</b>
15.25-15.45	ODA-1	Doç. Dr. Şule YILDIRIM <i>Öztan Hastanesi, Çocuk hastalıkları</i> <b>Çocuk İstismarı</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Metin DOĞAN



15.25-15.40	ODA-2	Muammer YILMAZ <b>Covid-19'un tromboembolik durumlar ve hastalıklara bağlı hastane başvurularına etkisinin incelenmesi</b>
<b>4. GÜN: 06 Ekim 2022 – Perşembe</b>		
10.30-10.50	ODA-1	Prof. Dr. Bahadır FEYZİOĞLU <i>Selçuk Üniversitesi</i> <b>Zoonotic spillover/ Zoonotik yayılma</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Duygu FINDIK
	ODA-2	Prof. Dr. İnci TUNCER Emekli Öğretim Üyesi <b>Ülkemizde görülen paraziter hastalık etkenleri ve tanısı</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Ayşegül YILDIRIM KAPTANOĞLU
10.50-11.05	ODA-1	Tarık YAĞCI <b>İşitme Rehabilitasyonunda Cihaz Kullanımı</b>
	ODA-2	Murat ÖZMEN <b>Evaluation of right ventricular functions with non-invasive methods in estimating volume load in hemodialysis patients</b>
11.05-11.25	ODA-1	Dr. Ahmad Ali <i>University of Mumbai/ Department of Life Science</i> <b>Role of natural compounds in prevention of glucose induced structural alterations of biomolecules</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Abdulrezzak MEMON
	ODA-2	Prof. Dr. Abdolamir Allame <b>Exciting role of probiotic Lactobacillus plantarum 299va (Lp299v) in broiler chicken</b> <i>Tarbiat modares university</i> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Nader Ali POUR
11.25-11.40	ODA-1	Zehra GÜNAY YAĞCI <b>COVID-19 ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar</b>
	ODA-2	Selma FIRAT <b>14-18 yaş arası ergenlerde bel/boy oranı ile BKİ'nin ilişkisi var mı?</b>
11.40-11.50		ARA
11.50-12.10	ODA-1	Dr. Öğr. Üyesi Zafer PARLAK <i>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi</i> <b>Diyabetik ayak enfeksiyonu, kronik yara önlenmesi ve tedavi</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Öğr. Üyesi M.Reşat CEYLAN
	ODA-2	Uzm. Dr. Ayşe Rüveyda UĞUR <i>Selçuk Üniversitesi</i> <b>Pandemi Döneminde SARS-CoV-2 Varyantları, Tanısal Testler ve İzlem</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Şule YILDIRIM
12.10-12.25	ODA-1	Seçil ÖZKAN <b>Sars-Cov-2 and Oxidative Stress</b>
12.25-13.30		<b>ÖĞLE ARASI</b>
13.30-13.50	ODA-1	Prof. Dr. Rıza DUNDAR <i>Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi</i>

		<b>Larinks kanserleri: Etimoloji, epidemiyoloji ve tedavi</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Bahadır FEYZİOĞLU
	ODA-2	Doç. Dr. Tuğba SARI <i>Pamukkale Üniversitesi</i> <b>Covid19 ve gebelik</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Fatma E. TAŞBENT
13.50-14.05	ODA-1	Gökçe Kader ARSLAN <b>Covid-19 Hastalarında Erken Dönemde II1β, II-6, II-18 Sitokinlerinin Rolü</b>
	ODA-2	Hande AYTUĞ <b>A Reviemine ew: The Relationship Of Sars-Cov-2 and Endotel Damage</b>
14.05-14.25	ODA-1	Dr. Aydın DUYGU <i>Amino Acid Science, UK</i> <b>Kardiometabolik hastalıklar için aminoasitlerin prediktiv ve preventiv özellikleri</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Tuba DAL
	ODA-2	Prof. Dr. Güven ERBİL <i>Dokuz Eylül Üniversitesi</i> <b>Biyoteknolojinin insana ve sağlığa katkıları</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Nadir KOÇAK
14.25-14.40	ODA-1	Şeyma KALKUZ <b>Karotenoidler ve bilişsel gelişim</b>
	ODA-2	Sema Nur YAMAN ÇELİK <b>Ameliyat Öncesi Anksiyete ve Anksiyeteyi Önlemeye Yönelik Önlemler</b>
14.40-14.50		ARA
14.50-15.10	ODA-1	Doç. Dr. Fatma E. TAŞBENT <i>Necmettin Erbakan Üniversitesi</i> <b>Sıtma aşısında güncel durum</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cenk ANDAÇ
	ODA-2	Dr. Öğr. Üyesi Pınar AKOKAY <i>İzmir Kavram MYO</i> <b>Kan beyin bariyeri gelişimini etkileyen faktörler</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Öğr. Üyesi Zafer PARLAK
15.10-15.25	ODA-1	Abdullah SARMAN <b>Yapay zeka destekli pediyatrik tele sağlık hizmetlerinin hemşirelik bakımına etkisi</b>
	ODA-2	Yusuf ATAN <b>Erken Pandemi Döneminin Adli Otopsiler Üzerindeki Etkisi</b>
15.25-15.45	ODA-1	Prof. Dr. Halil YAZGI <i>Atatürk Üniversitesi</i> <b>Candida virulans faktörleri</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. İbrahim ERAYMAN
	ODA-2	Dr. Tuncay TOPAÇ <i>Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi</i>

		<b>İnvaziv mantar hastalıklarında moleküler tanı</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Sait Ramazan GÜLBAY
<b>5. GÜN: 07 Ekim 2022 – Cuma</b>		
10.30-10.50	ODA-1	Prof. Dr. Nader Ali Pour <i>Okan Üniversitesi</i> <b>İsolation of Elizabethkingia meningoseptica from blood culture of of intensive care unite patient.</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Halil YAZGI
	ODA-2	Dr. Abdul Wahid Baloch <i>Department of Plant Breeding and Genetics, Sindh Agriculture University</i> <b>Covid-19</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Abdulrezzak MEMON
10.50-11.05	ODA-1	Emine YAĞCI <b>Mitofaji ve Kanser</b>
	ODA-2	Yasemin Fatma ÇETİNKAYA <b>A Rare Case With No Story Of Tick Contact: Tick Infestation On Upper Eyelid</b>
11.05-11.25	ODA-1	Dr. Atike İNCE YARDIMCI <i>Uşak Üniverisitesi</i> <b>Carbon Nanotubes (CNTS), Their Synthesis Methods and Their Biological Applications</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Öğr. Üyesi İrem ULUIŞIK YILMAZ
	ODA-2	Tuğba BAYRAKTUTAN <b>Optimization Studies for Competitive Adsorption-Based Protamine Sensor System</b>
11.25-11.40	ODA-1	Gülşah BAŞKAN <b>Mikroalglerle Azo Boyaların Biyosorpsiyonu</b>
	ODA-2	Tuğçe Gül GÜNEY <b>CRISPR-Cas Etki Mekanizması, Tip II CRISPR/Cas9 Sistemi ve Uygulama Alanları</b>
11.40-11.50		<b>ARA</b>
11.50-12.10	ODA-1	Fatih YALÇIN <b>Evaluation Of The Interaction Between Foot And Shoes Through The Temperature Phenomenon</b>
	ODA-2	Döndü ŞANLITÜRK <b>Covid-19 Hastalarında Dispne Yönetiminde Palyatif Bakım</b> Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR <i>Necmettin Erbakan Üniversitesi</i> <b>SARS-CoV-2 ve mikroRNA'lar</b> OTURUM BAŞKANI: Doç Dr. Irmak BARAN
12.10-12.25	ODA-1	Sevda KORKUT <b>Korotkoff sesleri ile oluşturulan görsel-işitsel videonun hemşirelik öğrencilerinin kaygı düzeylerine ve kan basıncı ölçüm becerilerine etkisi: Randomize kontrollü bir çalışma</b>
	ODA-2	Zeynep ERKUT <b>Kronik hastalığı olan çocukların annelerinin COVID-19 salgınında yaşadıkları sorunlar, algıladıkları stres ve stresle baş etme biçimlerinin değerlendirilmesi</b>
12.25-13.30		<b>ÖĞLE ARASI</b>

13.30-13.50	ODA-1	Prof. Dr. Oğuz KARABAY <i>Sakarya Üniversitesi</i> <b>AIDS ve oportünist enfeksiyonlar</b> OTURUM BAŞKANI: Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU
	ODA-2	Doç. Dr. Irmak BARAN <i>Karadeniz Teknik Üniversitesi</i> <b>Avrupa’da tıbbi mikrobiyoloji uzmanlık eğitimi ve Avrupa mikrobiyoloji yeterlilik sınavı</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Sümeyra SAVAŞ
13.50-14.05	ODA-1	Aydın GENÇ <b>Ameliorative effect of royal jelly on vincristine-induced lung toxicity in rats</b>
	ODA-2	Sultan KAYAN <b>Hemşirelik Alanında Bilişim Sistemlerinin Kullanılması: Türkiye’de Yapılan Lisansüstü Tezlerin İncelenmesi</b>
14.05-14.25	ODA-1	Prof. Dr. Tayfun ÖZÇELİK <i>Bilkent Üniversitesi</i> <b>Genom ve Covid-19</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Tuğba SARI
	ODA-2	Doç. Dr. İbrahim ERAYMAN <i>Necmettin Erbakan Üniversitesi</i> <b>COVID 19 ve fungal enfeksiyonlar</b> OTURUM BAŞKANI: Doç. Dr. Tuba MÜDERRİS
14.25-14.40	ODA-1	Rahime AKSOY BULGURCU <b>Türkiye’de Göçmen Kadınlar İle İlgili Hemşirelik Alanında Yapılan Tezlerin İncelenmesi</b>
	ODA-2	Rüveyda BENK <b>Microbial Culture Development for Biomass and Value Added Biomanufacturing</b>
14.40-14.55	ODA-1	Zehra BAŞ <b>İnsan plazmasından saflaştırılan anjiyotensin konverting enzim aktivitesi üzerine Gly-Pro (GP) biyoktif peptidinin inhibisyon etkisinin araştırılması</b>
	ODA-2	Samet TOSUN <b>İş Sağlığı ve Güvenliğinin Amacı ve Önemi</b>
14.55-15.20	ODA-1	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cenk ANDAÇ <i>Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi</i> <b>In-silico Pharmacokinetic and Affinity Studies of Piperazine/Morpholine Substituted Quinolines in Complex with GAK as Promising Anti-HCV Agent</b> OTURUM BAŞKANI: Dr. Atike İnce YARDIMCI
15.20	ODA-2	KAPANIŞ KONUŞMASI Kongre Onursal Başkanı Prof. Dr. MAHMUT BAYKAN
NOT 1 : Sözlü sunumlarda 10 dakika sunum süresi, 5 dakika tartışma süresi olacaktır.		
NOT 2 : Konuşmacıların sunum süresi 15 dakika sunum süresi, 5 dakika tartışma süresi olacaktır.		
NOT 3 : Konuşmacıların oturum başkanları sözlü sunumların da oturum başkanı olarak görev almaktadır.		

**3Rd International Congress of Medical Sciences and Biotechnology, Bilecik, 2022**

**DAVETLİ KONUŐMACILAR**

**03-07 Ekim 2022**

**Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi**

## **Improvement of growth and performance of broiler chickens supplemented with lactobacillus probiotic bacteria via drinking water: possible mechanisms of action**

**Abdolamir Allameh\*, Maryam Khanian and Mohammad Amir Karimi-torshizi**  
**Tarbiat Modares University,**  
**Tehran Iran; E-mail: \* Correspondence to: allameha@modares.ac.ir**  
**Nader.Alipour (PhD).istanbul okan university nader.alipoure@gmail.com**

In this study, we identified the *Lactobacillus plantarum* 299va (Lp299v) which exhibited antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective activities. This finding was proved by doing experiments on broiler chickens given the live probiotic for the whole period of breeding via drinking water. The bacteria were routinely cultivated on de Man Rogosa and Sharpe (MRS) agar for 24 h at 37 °C. Gram-positive, rod-shape bacteria was selected for inoculation into the MRS broth for propagation and then supplemented via drinking water to day-old broiler chicks for 42 days.

One-day-old male broilers were divided into eight groups (n = 10/group) as follows; Aflatoxin groups fed basal diet contaminated with aflatoxins (200 or 2000 ppb). The probiotic groups received drinking water enriched with live bacteria (Lp299v; 108 CFU/ml). A group of birds was given a commercial mycotoxin binder (2.5 g/kg feed). Another control groups received basal diet without probiotic or aflatoxin binder.

The growth performance was estimated for the entire period (0–42 days), before sacrificing birds for blood and tissues specimens. Selected liver damage markers, antioxidant factors and lipid peroxidation marker were determined and compared in experimental groups. Moreover, liver biopsies were processed for histology. The results showed antioxidant activity of plasma, which

was suppressed due to dietary aflatoxins was reversed in probiotic group. Accordingly, liver damage markers; serum lactate dehydrogenase and alanine amino transferase together with lipid peroxidation products in liver were reversed in probiotic groups. Following the Lp299v consumption, there was ~20–55% recovery in body-weight gain in broilers intoxicated with aflatoxins.

This data suggest that a single probiotic bacterial isolate supplemented via drinking water with multi-functional effects including protection against hepatotoxicity of dietary aflatoxins is beneficial for healthy breeding of chickens in poultry industry.

**Keywords:** Probiotic bacteria; Antioxidant; Liver damage; Broiler chicken

**References:**

1- Allameh, A., M Khanian, MA Karimi-Torshizi, A Kalantari-Hesari2021( ). Hepatoprotective effects of *Lactobacillus plantarum* 299v supplemented via drinking water against aflatoxin-induced liver damage. *Avian Pathology* 50 (6), 522-530.

2- 20) Khanian M, Karimi-Torshizi MA, Allameh A (2019). Alleviation of aflatoxin-related oxidative damage to liver and improvement of growth performance in broiler chickens consumed *Lactobacillus plantarum* 299v for entire growth period. *Toxicon* 158, 57-6.

3- Allameh A, Ani F., Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M. (2019). In vitro anti-mycotoxigenic and anti-aflatoxigenic properties of probiotic bacteria; *Lactobacillus plantarum* and *L. paracasei*. *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran* 30 (4), 305-313.

### **The role of medicinal plants in SAR-CoV2 treatment**

**Abdulrezzak Memon, Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Arts and Science, Uşak University, Uşak, Turkey.**

The pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) was caused by severe acute respiratory tract syndrome corona virus-2 (SARS-CoV-2), the most critical health problem in the world. New or other-purpose antivirals are urgently needed as there is no specific and effective antiviral treatment for COVID-19. Phytochemicals are a beacon of hope for human health during this pandemic, and a lot of research is being done on them. Phytochemicals have been used as antiviral agents against several viruses. They can inhibit several viruses at the viral entry point or replication stages and through different mechanisms of direct inhibition through their immunomodulation potential. Recent evidence also shows that some plants and their components show promising antiviral properties against SARS-CoV-2. Mint leaves (*Mentha piperita L.*) were reported as one of the proposed candidates for viral treatment. Here *in silico* analysis is given to evaluate the antiviral activity of the mint extracts. Some studies showed the existence of active compounds in mint leaves, including rutin, hesperidin, and isorhoifolin, which could be important for COVID-19 treatment. In this report, I will summarize specific phytochemical agents with their mode of action and potential antiviral activity against important viral pathogens. A particular focus has been given to medicinal plants and their extracts, which show promising results in the fight against SARS-CoV-2 infection. In this devastating pandemic situation, it may be useful in treating COVID-19 patients as an alternative treatment under phytotherapy approaches.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; medicinal plants; phytochemicals; herbal plant extracts

## In-silico Pharmacokinetic and Affinity Studies of Piperazine/Morpholine Substituted Quinolines in Complex with GAK as Promising Anti-HCV Agent

Cenk A. Andac,<sup>1</sup> Osman Çakmak,<sup>2</sup> Salih Ökten,<sup>3</sup> Sena Çağlar-Andac,<sup>4</sup> İbrahim Işıldak<sup>5</sup>  
[cenk\\_andac@yahoo.com](mailto:cenk_andac@yahoo.com)

<sup>1</sup>Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Yeditepe University, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Gastronomy, Faculty of Arts and Design, İstanbul Rumeli University, Silivri, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Department of Mathematic and Science Education, Division of Science Education, Faculty of Education, Kırıkkale University, Yahşihan, Kırıkkale, Turkey

<sup>4</sup>Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, İstanbul University, Fatih, İstanbul, Turkey

<sup>5</sup>Department of Bioengineering, Faculty of Chemical and Metallurgical Engineering, Yıldız Technical University, Davutpaşa, İstanbul, Turkey

### ABSTRACT

Piperazine/morpholine derivatives of quinoline substituted at positions C-3, C-6 and C-8 has been previously prepared by SNAr reactions of 3,6,8-tribromoquinoline (1) under microwave or conventional heating reaction conditions. In this study, we evaluated binding interactions between the piperazine/morpholine substituted quinolines and its highly-likely receptor, Cyclin G associated kinase (GAK) involved in hepatitis C virus (HCV) entry into host cells, via docking, molecular dynamics (MD), thermodynamic and pharmacokinetics computations in order to select a possible lead compound, which may be used for lead-optimization in our future studies to develop novel drug candidates against HCV infections. 372 nsec MD simulations followed by MM-PBSA thermodynamic computations revealed that compound 23 (Kd= 0.08nM) possesses the greatest potential to inhibit GAK. Pharmacokinetics computations suggest that compound 23 is a drug-like molecule as it conforms to the Lipinski filter. We determined that compound 23 could be a lead-like molecule for peripheric and cerebral HCV infections.

### INTRODUCTION

Organic compounds comprising of quinoline as a core structure are preferred ring systems in drug development in terms of their potential antimicrobial, antineoplastic, antiproliferative, antimalarial, anticonvulsant and anti-inflammatory activities. In particular, compounds containing quinoline rings exhibit great anticancer activities with various mechanisms of action including apoptosis. In addition, several quinoline derivatives have been reported to exert significant anticancer activity via DNA intercalation, causing an impaired replication process. Chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ), 4-aminoquinoline derivatives (Fig. 1), have been affordable and effective drugs used in the treatment of malaria for about 90 years in spite of their dose-dependent cardiotoxic and retinopathy side effects in long-term use. Additionally, CQ was reported to exhibit antineoplastic properties on MCF-7 cancer cell line as well as antiviral effects on HIV-I, HBV, HCoV-229E, SARS-CoV and SARS-CoV-2 (COVID-19). More recently, some novel 4-(piperazin-1-yl)quinoline derivatives have been reported to possess greater anticancer and antiprotozoal effects than that of CQ. Clearly, amino quinolines play an essential role in showing biological activity.

Interestingly, Asquith et al.<sup>1</sup> reported that 6-bromo substituted 4-aminoquinolines exhibit high affinity towards cyclin G associated kinase (GAK), a serine/threonine protein kinase (M.W. 160 kDa) that plays a role in cell cycle regulation. GAK is involved in clathrin-dependent cargo trafficking by phosphorylating the T156 aa residue in the subunit  $\mu$  of the clathrin adaptor protein complex 2 (AP2M1) that leads to the internalization of the cargo by vesicle formation. GAK has been proved to regulate hepatitis C virus (HCV) entry through activation of AP2M1. Suppression of GAK expression impairs HCV core-AP2M1 binding, disrupting HCV assembly. Currently, there has been very little information reported in the literature regarding inhibitory small molecules targeting to the GAK binding site with high affinity and specificity. For instance, erlotinib32 (Kd = 3.1 nM) and pelitinib (Kd = 6.4 nM), as well as SGC-GAK-1N (Kd =1.9 nM) are all 4-aminoquinoline derivatives (Fig. 2) reported to inhibit GAK at nanomolar concentration scales. Because erlotinib and pelitinib are indeed FDA approved drugs initially developed to inhibit epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) for the treatment of lung cancer, they are, therefore, not GAK-specific compounds, thus, posing



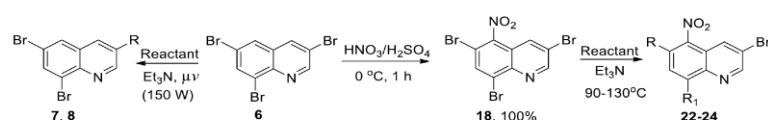
significant toxicity concerns due to side effects.

In search of finding higher affinity ligands specific to the binding site of GAK, 3,6,8-tribromo-5-nitroquinoline was synthesized as a starting material to design and synthesize cyclic amine derivatives of mono/dibromo-5-nitroquinolines. Here, GAK inhibition potentials of the aforementioned 5-nitroquinoline derivatives were studied in-silico by docking and molecular dynamics methods and discussed below to shed light on the mechanism of the inhibition of HCV entry at the molecular level.

## RESULTS AND DISCUSSION

### Chemistry

In attempts to discover synthesizable compounds designed to inhibit GAK, 3-morphonilyl- (**8**) and 3-piperazinyl- (**18**) 6,8-dibromoquinolines were successfully prepared in our laboratory via nucleophilic aromatic substitution ( $S_NAr$ ) reaction of 3,6,8-tribromoquinoline (**6**) with morpholine and piperazine (Table 1)



Comp. #	Reactant	R	R <sub>1</sub>	Product	Temperature (°C)	Time	Yield (%)
7			—		160	3 h	58
8			—		160	3 h	60
22					130	5 h	82
23			Br		80–90	90 min	52
24					130	23 h	72

**Table 1.** The morphonilyl (**7**) and piperazinyl (**8**) quinoline derivatives, reaction conditions and yields.

### In-silico affinity and pharmacokinetics studies for anti-GAK activity

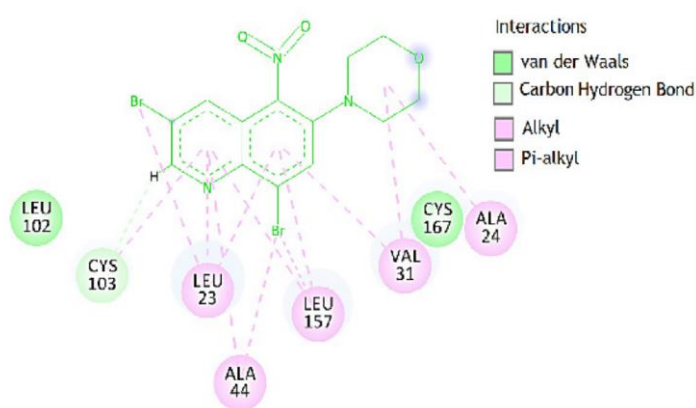
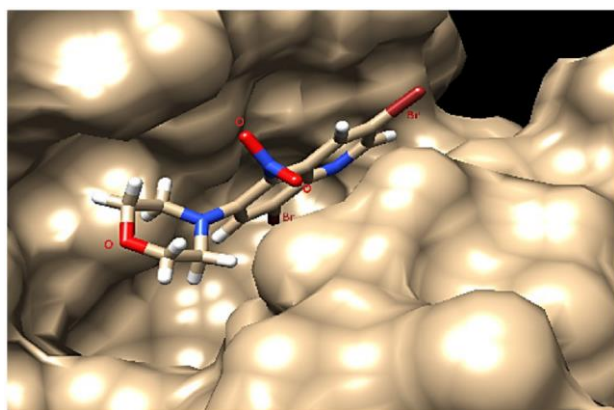
MM-PBSA binding energies for compounds 6–8, 18 and 22–24 as well as the reference compounds (gefitinib, pelitinib, erlotinib, SGC-GAK-1), listed in Table 2, were determined through the last 48 nsec of 372 nsec MD trajectories. As seen in Table 2, compound **23** in complex with GAK yielded the greatest affinity with a  $K_d$  value of 45 nM and energy of -13.86 kcal/mol. In terms of pharmacokinetics parameters determined by Swiss-ADME,<sup>2</sup> the solubility of compound **23** (MlogP 2.55) is within acceptable range for good oral-bioavailability, GI permeability, blood–brain barrier permeability and skin permeability. Compound 23 conforms to the Lipinski Filter SwissADME,<sup>2</sup> and therefore is a drug-like and lead-like molecule, which may be further optimized or used as a stand-alone compound to conduct pre-clinical studies.

Ligand	AD_vina $\Delta G_{bind}$ (kcal/mol)	MM-PBSA $cK_d$ (nM)/ $\Delta G_{bind}$ (kcal/mol)	Experimental $K_d$ (nM)/ $\Delta G_{bind}$ (kcal/mol)
Gefitinib	-7.00	5.96/-11.29	15.40/-10.72
Pelitinib	-7.70	0.21/-13.29	6.40/-11.25
Erlotinib	-7.80	0.18/-13.37	3.10/-11.68
SGC-GAK-1	-8.00	0.04/-14.24	1.90/-11.97
<b>6</b>	-6.10	1817.76/-7.88	—/—
<b>7</b>	-6.90	139.62/-9.41	—/—
<b>8</b>	-7.10	1848.51/-7.87	—/—
<b>18</b>	-6.70	664.42/-8.48	—/—
<b>22</b>	-8.20	36.49/-10.21	—/—
<b>23</b>	-7.00	0.08/-13.86	—/—
<b>24</b>	-8.00	45.38/-10.08	—/—

**Table 2.** AutoDock Vina (AD\_vina), MM-PBSA binding energies ( $\Delta G^0$ , kcal/mol) and experimental  $K_d$  (nM) results.  $\Delta G_{bind}$  is the binding energy determined by  $\Delta G_{bind} = -R.T.\ln K_d$ , where  $R = 1.987$  cal/mol.K and  $T = 300$  Kelvin.  $cK_d$  is the computed  $K_d$  determined by  $cK_d = e^{(\Delta G_{bind}/RT)}$

## CONCLUSION

Our in silico studies strongly suggest that compound **23** possesses the greatest binding affinity, similar to that of the reference compound SGC-GAK-1, to inhibit the ATP binding site of GAK (Fig. 1) and exhibits a better pharmacokinetics profile in terms of less liver toxicity. As a result, compound **23** stands as a potential lead-like molecule for systemic treatment of HCV.



**Figure 1.** Average structure of compound **23** in complex with GAK,

determined out of the last 24 nsec of 372 nsec MD simulation. VdW/Hydrophobic (light green/pink dashed lines) are shown on the right.

## LITERATURE

- 1) Asquith, C. R. M.; Laitinen, T.; Bennett, J. M.; Godoi, P. H.; East, M. P.; Tizzard, G. J.; Graves, L. M.; Johnson, G. L.; Dornsife, R. E.; Wells, C. I.; Elkins, J. M.; Willson, T. M.; Zuercher, W. J. Identification and Optimization of 4-Anilinoquinolines as Inhibitors of Cyclin G Associated Kinase. *ChemMedChem* 2018, 13, 48–66.
- 2) Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: A Free Web Tool to evaluate Pharmacokinetics, Drug-likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Sci. Rep.* 2017, 7, 42717.

**Impact of aerobic rice cultivation on growth and productivity  
of *Indica* and *Japonica* cultivars**

**Dr. Liaquat Ali Bhutto**

**Director, Agriculture Research Centre Tandojam 70060, Sindh Pakistan**

**ABSTRACT**

An experiment was carried-out to examine the effects of aerobic rice cultivation on different growth, yield and its related characteristics. The study was laid out at the experimental field RE-5, Tsukuba International Center, Japan International Cooperation Agency, Tsukuba, Japan. The main objectives of the experiment were to save the irrigation water and acquire optimum or higher yields under aerobic rice cultivation compared to traditional lowland cultivation. To achieve these objectives two *Indica* and one *Japonica* cultivars were selected to examine under aerobic and lowland paddy conditions on two-factor study split plot design with three replications and blocks. Under aerobic conditions, ~59% total irrigation water was saved compared to lowland conditions and at fresh water level ~72% water was saved except rainfall as compared to lowland conditions. The *Indica* cultivar IR-50 showed higher grain yields (6.3 ton/ha) under aerobic conditions compared to lowland conditions (5.2 ton/ha) and retained higher panicle and spikelets number under aerobic conditions. On the other hand the *Japonica* cultivar Fukuhibiki retained higher yields (5.2 ton/ha) under lowland conditions compared to aerobic conditions (4.9 ton/ha). Whilst, an upland cultivar NERICA-10 retained higher grain yields (4.6 ton/ha) under aerobic cultivations as compared to lowland cultivations (3.7 ton/ha). Interactions were significant among all the cultivars and both the water conditions, where IR-50 had higher nitrogen absorption, spikelet number and panicle number under aerobic conditions compared to lowland conditions and both the remaining cultivars (Fukuhibiki and NERICA-10). Positively and significantly higher relationships were found among grain yields, panicle number, spikelet number, nitrogen absorption and total dry mass accumulation for all the cultivars under both the water conditions. Hence, nitrogen absorption positively sustains the grain yields and total dry mass accumulations. Panicle number and spikelet number also positively strengthen grain yields under both the water conditions. It is therefore concluded that lowland and upland cultivars are also adaptive to aerobic conditions beside this 50 to 70% irrigation water is saved and silent feature of this study was low green house gas emission under aerobic cultivation compare to lowland cultivation.

**Keywords:** aerobic, lowland, rice, *indica*, *japonica*, irrigation, grain yield and nitrogen absorption

## Carbon Nanotubes (CNTS), Their Synthesis Methods and Their Biological Applications

**Atike Ince Yardimci<sup>1,\*</sup>, Nesli Yagmurcukardes<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Technology Transfer Office, Uşak University, <sup>2</sup>Department of Material Science and Nanotechnology Engineering, Engineering Faculty, Uşak University,

[\\*atike.yardimci@usak.edu.tr](mailto:*atike.yardimci@usak.edu.tr)

Carbon nanotubes (CNTs) with their extraordinary mechanical properties, electrical and thermal conductivity, flexibility, high surface area have built broad interest in most areas of science and engineering and are utilized for many applications in the nanotechnology area. In literature, intensive researches in the synthesis of high-quality CNTs have been carried out since the first discovery of CNTs Iijima in 1991. To obtain high quality and high yield of CNTs in a cost-effective way, a lot of methods have been tried. While there are many techniques for CNT synthesis, arc discharge, laser ablation, and chemical vapor deposition (CVD) are the most common CNT synthesis methods [1]. CNT synthesis method directly defines the type and properties of nanotubes such as wall number, alignment, high yield and large-area synthesis.

Besides of their unique chemical, physical, and mechanical properties of CNTs, high biocompatibility of CNTs make them an ideal candidate for biotechnological and biomedicine applications. The main biological applications of CNTs are biosensors, cancer treatment, hyperthermia induction, antibacterial therapy, tissue engineering, diagnostics, imaging and targeted delivery of bioactives [2-4].

### References

1. Yardimci, A.I. and Yagmurcukardes N., *Synthesis Methods of Carbon Nanotubes*. Handbook of Carbon Nanotubes, 2020: p. 1-32.
2. Sharma, P., Kumar Mehra N., Jain K., and Jain N., *Biomedical applications of carbon nanotubes: a critical review*. Current drug delivery, 2016. **13**(6): p. 796-817.
3. Roldo, M. and Fatouros D.G., *Biomedical applications of carbon nanotubes*. Annual Reports Section "C"(Physical Chemistry), 2013. **109**: p. 10-35.
4. Saliev, T., *The advances in biomedical applications of carbon nanotubes*. C, 2019. **5**(2): p. 29.

## **Kardiometabolik hastalıklar için aminoasitlerin prediktiv ve preventiv özellikleri**

**Uzm. Dr. Aydın Duygu**

**Amino Acid Science Ltd, UK**

### **Amino Asitlerin Diagnostik Değeri**

Amino asitler proteinlerin yapıtaşını oluşturmakla birlikte hücre içinde bir çok düzenleyici role sahiptir, normal metabolik fonksiyonlar için elzemdir. Protein sentezinde, enerji üretiminde, nörotransmitter ve hormon üretiminde amino asitlere ihtiyaç vardır (1).

Sıvı ve dokularda serbest amino asitlerin tayini başta metabolik hastalıklar olmak üzere çok çeşitli hastalıkların tanısı için önemli biyokimyasal ve nutrisyonel bilgiler vermektedir. Serbest amino asitler ve metabolitleri sıvı kromatografisi ve kütle spektrometri yöntemleriyle ölçülebilmektedir (2).

Amino asit konsantrasyonlarındaki spesifik değişikliklerin karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kanser, diyabet, kaslar disfonksiyon vb. birçok durumla ilintisi ortaya konulmuştur. Örneğin Fischer's ratio olarak bilinen dallı zincirli amino asitlerle aromatik amino asitler arasındaki denge karaciğer fibrozis progresyonunu ve tedaviye yanıtı izlemede iyi bir diagnostik belirteçdir. Amino asitler spesifik fizyolojik durumlar ve klinik durumlarda nutrisyonel tedavinin uygulanmasında faydalı indikatörler olabilirler (3,4).

### **Amino Asitlerin Diyabet İçin Prediktif Değeri**

Metabolik hastalıklar klinik bulgu vermeden yıllar önce başlar. Dünya genelinde hızla yayılan Tip 2 diyabet gelişimini geciktirmek veya önleyebilmek için risk altındaki bireyleri belirleyebilen müdahaleler özel önem arz etmektedir.

Metabolizma alanında en yeni gelişmeler küçük moleküllerin ve metabolitlerin karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki düzenleyici rolünü ve metabolik bozukluklarla ilişkisini inceleyen çalışmalardır. İnceleme altındaki küçük moleküllerden en önemlileri dallı zincirli amino asitler (lösin, izolösin, valin) aromatik amino asitler (fenilalanin, tirozin), metiyonin, glutamine, acyl karnitinler, keton cisimleridir (2).

Framingham Heart Study (FHS) grubundan Wang ve ark. çalışmalarında atmıştan fazla metabolit incelediler ve dallı zincirli ve aromatik amino asit konsantrasyonlarının başlangıçtaki metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak diyabet gelişimi için prediktif olabileceğini ortaya koydular (5).

Çalışmada 2422 normoglisemik birey 12 yıl süreyle izlendi. Tüm bireylerin amino asit dahil çeşitli metabolitleri çalışma başında ölçüldü. İzolösin, lösin, valin, tirozin ve fenilalanin başlangıç düzeyleri 12 yıl sonra gelişen diyabet için yüksek anlamlılık gösterdi. Üçlü amino asit kombinasyonu (izolösin, tirozin, fenilalanin) üst kartilde olan bireylerin alt kartilde olan bireylere göre 12 yıl sonrası için 5-7 kat daha fazla diyabet riski taşıdığı bildirildi ( $p = 0.007 - 0.0009$ ).

Aynı skorlama daha sonra bağımsız prospektif kohort grubuna (Malmö Diet ve Kanser Çalışması) uygulandı. Amino asit konsantrasyonları üst kartilde olan bireylerde alt kartilde olanlara göre 4 kat daha fazla diyabet riski olduğu gösterildi ( $p = 0.006$ ) (5).

Wang ve arkadaşlarının dallı zincirli ve aromatik amino asitlerle ileride gelişebilecek diyabet ilişkisini ortaya koymasının ardından bu gelişimini nasıl olduğunu Würtz ve arkadaşları popülasyon tabanlı "Cardiovascular Risk in Young Finns Study" çalışmasında araştırdı.

Bu çalışmada yaşları 27-37 arası 1680 normoglisemik kişinin amino asit değerleri ve çeşitli metabolitleri ölçüldü. Amaç amino asitlerin sağlıklı gençlerde gelişecek insülin direnci için prediktif olup olmadığını gözlemektir. Başlangıç ve 6 yıllık izlem süresinde insülin direnci HOMA-IR ile değerlendirildi.

Çalışma normogisemik genç yetişkinlerde ölçülen dallı zincirli ve aromatik amino asit konsantrasyonlarının 6 yıl sonra gelişen insülin direnci için prediktif olduğunu ortaya koydu ( $p < 0,05$ ) (6).

### **Amino Asitlerin Kardiyovasküler Komplikasyonlar İçin Prediktif Değeri**

Diyabetin kardiyovasküler komplikasyonları en önemli morbitide ve mortalilte nedenidir. Diyabetin tedavisi ve komplikasyonları önlemek amacıyla çok agresif anti diyabetik tedaviler uygulansa bile kardiyovasküler komplikasyonlara ilişkin sonuçlar umut kırıcıdır. Patel ve arkadaşları maalesef ki intensif kan şekeri kontrolünün makro ve mikrovasküler komplikasyonları sadece %10 azalttığını bildirirken (7), Duckworth intensif kontrolün majör kardiyovasküler olaylar ve ölüm için anlamlı değişiklik oluşturmadığını belirtmiştir (8).

Magnusson ve arkadaşları FHS çalışmasında, tirozin, fenilalanin ve izölösün skorlamasının diyabet gelişiminde kuvvetli bir prediktif marker olduğunu gösterdikten sonra bu skorun kardiyovasküler hastalıkların gelişim için de prediktif olup olmadığını araştırdılar.

Prospektif epidemyolojik Malmo Diet ve Kanser (MDC) çalışmasında kayıt edilen 28449 denekten 6103 'ü rastgele MDC kardiyovasküler kohortuna seçildi. Başlangıç açlık plazma amino asit değerleri bulunan 4577 denek ortalama 12,2 yıl izlendi ve ilk kez kardiyovasküler hadise (miyokard enfarktüsü veya inme) gerçekleşmiş 253 denek, hadise gelişmeyen deneklerle yaş, cinsiyet, Framingham risk skoru ve takip süresi açısından eşlendi.

Başlangıç amino asit oranlarının kardiyovasküler hadise gelişimi ile korelasyonuna ek olarak amino asit skoru ile anatomik ( intima medya kalınlığı, plak formasyonu) ve fonksiyonel (egzersizle indüklenen miyokard iskemisi) değişimim korelasyonu incelendi.

Amino asit skoru alt kartildeki deneklere karşın 2,3 ve 4. kartildeki deneklerde kardiyovasküler hastalık gelişiminde odds ratio sırasıyla 1.27 (0.72–2.22), 1.96 (1.07–3.60) ve 2.20 (1.12–4.31) olarak gözlemlendi ( $P = 0.010$ ). İndüklenebilir iskemi gelişimi için odds ratio sırasıyla 3.31 (1.05–10.4), 4.24 (1.36–13.3) ve 4.86 (1.47–16.1) ( $p = 0.011$ ) olarak gözlemlendi (9).

Bu çalışma dallı zincirli ve aromatik amino asitlerin kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde yeni bir marker olabileceğini ve de diyabet hastalarının kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığına dair erken ilişki kurulabileceğini göstermiştir.

### **Amino Asitlerin Diyabet İçin Preventif Değeri**

İskelet kası tüm vücut proteinin %50'sini oluşturmaktadır. Kas dokusu insülin hormonun temel hedef dokularından olup glukoz uptakini, depolanmasını ve kullanımını düzenler. İnsülin kas dokusunda protein anabolizmasını destekler ancak bu durum ancak ve ancak normal veya yüksek sistemik amino asit konsantrasyonunda gerçekleşebilir. Karbonhidrat içerikli bir yemek sonrası glukozun % 75'i postprandial safhada kas içine alınır ve başlıca glikojen olarak depo edilir. Kas dokusu normal veya obezite, diyabet gibi klinik koşullarda glukoz metabolizması için çok önemli olup periferik insülin direncinin ve tip 2 diyabetin önlenmesi için önemli bir terapötik hedefdir (10).

Amino asitler kolayca absorbe edilebilir ve kısa sürede kanda hazır hale gelir. Hücre içinde amino asitler protein depolarını idame eder ve hormon aracılı katobolik uyarılara karşı koyar. Bu nedenle amino asit desteğiyle kalp yetmezliği, diyabet ve siroz gibi kronik hastalıklarda görülen hiperkatabolik süreçlerin neden olduğu morfolojik ve metabolik sonuçlara karşı konulabilir (11).

Solerte ve arkadaşlarının yürüttüğü randomize, çapraz geçişli (crossover) klinik çalışmada oral amino asit desteğinin tip 2 diyabeti iyi kontrol edilememiş (HbA1c seviyesi  $> 7\%$ ) yaşlı hastalardaki etkisi araştırıldı. Yaşları 65-85 arasında 34 tip 2 diyabet hastasına mevcut tedavilerine ek olarak 16 hafta süreyle 8 g/gün esansiyel amino asit takviyesi veya plasebo verildi. İki haftalık arınma süresi sonrasında tedavi ve plasebo grubu değiştirildi.

Oral amino asit desteği 16 hafta gibi kısa süre içinde açlık ve tokluk şekerini düşürürken, HbA1c seviyesini 8 haftada azalttı. Metabolik düzelme arınma ve desteğin kesildiği çapraz geçiş süresince devam etti. Bu çalışma oral amino asit desteğinin iyi kontrol edilemeyen yaşlı tip 2 diyabet hastalarında metabolik kontrolü ve insülin sensitivitesini anlamlı şekilde iyileştirdiğini gösterilmiş oldu (12).

İskemik insan kalbinin metabolizmasında amino asitlerin rolü tanımlanmıştır. Amino asit uptaki miyokariyal oksijen tüketimi ile korele olup, iskemi sırasında miyokardiyal enerji metabolizmasıyla doğrudan ilişkili olduğu düşünölmektedir. Passini yürüttüğu sıçan deneyinde kısa ve süreli amino asit desteğinin anti iskemik etkisini araştırdı. Çalışma uzun süreli amino asit desteğinin miyokardiyal iskemik hasarı azalttığını gösterdi (13).

## SONUÇ

Tip 2 diyabet tedavisinde etkili glisemik kontrol yapılısa dahi kardiyovasküler olay ve ölüm sıklığında anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmektedir. Bu gerçek, tip 2 diyabetin nasıl tedavi edileceğinden ziyade nasıl önleneceğine ilişkin daha fazla çalışılması gerektiğinin altını çizmektedir. Hâlihazırda yaşam tarzı değişikliği diyabetin tedavisinde ve önlenmesinde en etkili ve en ucuz yöntem olsa bile kolay uygulanabilir olmadığı aşıkârdır. Öte yandan çözümlü yaşam tarzı değişikliği olan bir epideminin engellenmesi için primer sorumlu ve uygulayıcıların birinci basamak hekimlerinin olması gerektiği açıktır.

Yaşam tarzı değişikliğinin bir tedavi yaklaşımı olarak hasta ve hekim nezdinde ciddiyet kazanabilmesi ancak analize ve izleme dayalı bilimsel yöntemlerle mümkün olabilir. Metabolomiks alanındaki gelişmeler ve özellikle amino asit analizleri hastalık riskinin henüz insülin direnci, hiperglisemi ve obezite gelişmeden belirlenebileceğine dair artan kanıtlar sunmaktadır.

Beslenme ve yaşam tarzının somut verilerle izlenebilir olması ve bu analizlerin riskleri önleyebilecek beslenme önerileri sunmada katkısı birinci basamak hekimleri için öğrenilmesi ve geliştirilmesi gereken bir alandır.

## KAYNAKLAR

1. Aquilani R1. Oral amino acid administration in patients with diabetes mellitus: supplementation or metabolic therapy? *Am J Cardiol.* 2004 Apr 22;93(8A):21A-22A.
2. Dagogo-Jack S1. Metabolomic prediction of diabetes and cardiovascular risk. *Med Princ Pract.* 2012;21(5):401-3.
3. Noguchi Y1, Zhang QW, Sugimoto T, Furuhashi Y, Sakai R, Mori M et al. Network analysis of plasma and tissue amino acids and the generation of an amino index for potential diagnostic use. *Am J Clin Nutr.* 2006 Feb;83(2):513S-519S.
4. Kimura T1, Noguchi Y, Shikata N, Takahashi M. Plasma amino acid analysis for diagnosis and amino acid-based metabolic networks. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009 Jan;12(1):49-53
5. Wang TJ1, Larson MG, Vasani RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E. Et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med.* 2011 Apr;17(4):448-53.
6. Würtz P1, Soininen P, Kangas AJ, Rönnekaa T, Lehtimäki T, Kähönen M, et al. Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults. *Diabetes Care.* 2013 Mar;36(3):648-55
7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
8. Duckworth W1, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Jan 8;360(2):129-39.
9. Magnusson M1, Lewis GD, Ericson U, Orho-Melander M, Hedblad B, Engström G, et al. A diabetes-predictive amino acid score and future cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2013 Jul;34(26):1982-9.
10. Hoffer LJ. Protein consumption and diabetes mellitus: an overview. *J Nutr* 1998;128(suppl):321S-322S.
11. Pasini E1, Aquilani R, Dioguardi FS. Amino acids: chemistry and metabolism in normal and hypercatabolic states. *Am J Cardiol.* 2004 Apr 22;93(8A):3A-5A.

12. Solerte SB1, Gazzaruso C, Schifino N, Locatelli E, Destro T, Ceresini G, et al. Metabolic effects of orally administered amino acid mixture in elderly subjects with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004 Apr 22;93(8A):23A-29A.
13. Pasini E1, Scarabelli TM, D'Antona G, Dioguardi FS. Effect of amino acid mixture on the isolated ischemic heart. *Am J Cardiol.* 2004 Apr 22;93(8A):30A-34A.



## **Pandemi Döneminde SARS-CoV-2 Varyantları Tanısal Testler ve İzlem**

**Ayşe Rüveyda Uğur**

**Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Viroloji, Konya**

### **Özet:**

Resmi verilere göre dünya genelinde COVID-19 nedeni 500 milyonun üzerinde vaka ve yaklaşık 7 milyon ölüm kaydedilmiştir. SARS-CoV-2 pandemisinin henüz sona ermemesinin başlıca nedeni, zaman içerisinde pek çok varyantın ortaya çıkmış olmasıdır. Bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2'nin replikasyon sürecinde diğer RNA virüslerinde olduğu gibi RNA dizisinde değişiklikler oluşabilir (1). Bu genomik değişiklikler mutasyon olarak adlandırılırken, farklı mutasyonların bir araya gelmesiyle ortaya çıkan, ata virüsten yapısal ve fonksiyonel olarak farklı yeni virüs ise varyant olarak tanımlanır. Genomik mutasyonlar, çoğalma ve bulaş hızı, hastalık şiddeti, immün yanıtta kaçış, ilaç direnci, aşı etkinliği, tanısal testlerle belirlenemem ve antijenik yapı gibi virüse ait özelliklerde değişimlere yol açabilmektedir (2). Nötralizan antikorların başlıca hedefi olan Spike (S) glikoproteinleri, mutasyonların toplandığı bölgelerin başında yer alır. Virüs, konak hücre yüzeyinde yer alan ACE2 reseptörlerine S proteininin alt ünitesi reseptör-binding domain (RBD) aracılığı ile bağlanarak insan hücrelerine giriş sağlar (3).

Yapısal proteinlerdeki bir veya daha fazla değişiklik virüsün bu yeni tipinin diğer varyantları geride bırakmasına ve baskın tip olarak yeni salgınlar oluşturmaya sebep olabilir. Pandemi içerisinde adeta yeni pandemilere yol açan bu varyantlar, viral bulaş kinetiklerinde kendi lehlerine yarattıkları avantajlar ile tanı, tedavi ve aşılarda ilgili sorunlara neden olmaktadır (4). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü SARS-CoV-2 yeni varyantlarının izlenmesi konusunda önemli adımlar atmıştır. Birçok araştırmacının dahil olduğu global bir iş birliği ile variants of interest (VOI) ve variants of concern (VOC) olarak belirlenen SARS-CoV-2 varyantları yakından izlenmektedir (5).

SARS-CoV-2 varyantları farklı şekillerde adlandırılmakla beraber, genellikle S dizini temel alınır ve en sık Pango ve DSÖ (yunan harfleri) isimlendirmesi kullanılmaktadır (6). SARS-CoV-2 varyantlarının en önemlileri arasında B.1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta), B.1.525 (Eta), B.1.427/B.1.429 (Epsilon), B.1.526 (Iota), B.1.617.1 (Kappa), B.1.617.2 (Delta), C.37 (Lambda), P.1 (Gamma), P.2 (Zeta), P.3 (Teta) ve B.1.1.529 (Omicron) sayılabilir. VOC olarak izlenen Alfa, Beta, Delta, Gama ve Omicron varyantları dünya genelinde COVID-19 dalgaları oluşturmuştur. Başlıca 12 varyantın S proteininde 84 benzersiz mutasyon belirlenmiştir. Ancak ortak mutasyonlar da sıklıkla görülmektedir. Örneğin, Alfa, Beta ve Gama varyantlarında N501Y mutasyonu ortaktır. S proteini dışında da mutasyonlar görülmekte ve virüse farklı özellikler katabilmektedir. BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.75, BA.3, BA.4.6, BJ.1, BQ.1, BJ.5, BA.5.1, BA.5.2 ve XE (BA.1 ve BA.2 rekombinasyonu) Omicron ile ilişkili alt soylar olarak ortaya çıkmıştır (7).

Dünya genelinde dizilenen SARS-CoV-2 suşlarında, pandeminin başlangıcında tanımlanan hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019 referans virüs dizisine göre binlerce mutasyon birikmiştir. Yeni SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkışı aşağıdaki nedenlerle kaçınılmazdır: 1) SARS-CoV-2 ile enfekte çok sayıda vakanın

olması; 2) SARS-CoV-2 mutasyon hızının diğer RNA virüslerine oranla çok daha yüksek olması; 3) SARS-CoV-2'nin evcil ve evcil olmayan hayvanlara bulaşabilmesi ve virüsün evrimleşmesine zemin hazırlayan rezervuarlar olarak işlev görebilmeleri (3).

Varyant izleminde, popülasyona dayalı sürveyans sistemlerine uygun örneklem seçilerek SARS-CoV-2 viral genomunun next generation sequencing (NGS) yöntemleri ile dizi analizlerinin ve ardından filogenetik analizlerinin yapılması büyük önem arz etmektedir. Bunun için coğrafi ve demografik dağılımı temsil eden randomize örnekler seçilmelidir (8). Ayrıca tekrarlayan SARS-CoV-2 enfeksiyonları, aşıllarda ve bağışıklık sorunu olanlarda gelişen enfeksiyonlar ile epidemiyolojik ve klinik farklılık gösteren özellikli gruplardaki enfeksiyonlar takip edilerek dizi analizleri gerçekleştirilmelidir. Genomik dizilerin hızlı bir şekilde erişime açılması gerekmektedir. Tanısal testlerde SARS-CoV-2 tespitinde sorunlar yaşanmaması için RT-PCR ile N, ORF1ab, RdRp gen bölgelerinin korunmuş bölgelerini hedefleyen bölgeler seçilmelidir. Epidemiyolojik sürveyansta dikkat çekici vaka artışları, halk sağlığı üzerindeki etkinin artması, RT-PCR testlerinde tanısal başarısızlık veya test performansında azalma gibi beklenmedik tespitler, potansiyel VOI veya VOC habercileri olabileceğinden özellikle dikkat edilmesi gereken noktalar (8).

Öyle görünmektedir ki, SARS-CoV-2 genom dizisindeki değişimler ne yazık ki pandemi sürdüğü müddetçe devam edecektir. Omicron, son VOC olmayacak ve yenileri ortaya çıkacaktır. SARS-CoV-2 dizinine yönelik sürekli sistematik bir sürveyans pandeminin sonlandırılması için son derece önemlidir.

#### Kaynaklar

1. Duffy S, Shackelton LA, Holmes EC. 2008. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nat Rev Genet* 9:267–276.
2. Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. 2006. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res* 117:17–37.
3. Chen Y, Liu Q, Zhou L, Zhou Y, Yan H, Lan K. Emerging SARS-CoV-2 variants: Why, how, and what's next? *Cell Insight*. 2022:100029.
4. Chakraborty C, Sharma AR, Bhattacharya M, Lee SS. A Detailed Overview of Immune Escape, Antibody Escape, Partial Vaccine Escape of SARS-CoV-2 and Their Emerging Variants With Escape Mutations. *Front Immunol*. 2022;13:801522.
5. WHO. Tracking SARS-CoV-2 Variants. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. (Son erişim: 26.09.2022)
6. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, du Plessis L, Pybus OG. Addendum: A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol*. 2021;6(3):415.
7. Peck KM, Luring AS. Complexities of viral mutation rates. *J Virol* 2018;92:e01031-17.

8. WHO. Guidance for surveillance of SARS-CoV-2 variants: Interim guidance, 9 August 2021. [https://www.who.int/publications/i/item/WHO\\_2019-nCoV\\_surveillance\\_variants](https://www.who.int/publications/i/item/WHO_2019-nCoV_surveillance_variants). (Son erişim: 26.09.2022).

## **Dünyada, Hastanelere Ve Sağlık Takibine Uygun Erişimleri Olmayan Bireylere Uzaktan Sağlık Hizmeti Sunumu**

**Prof. Dr. Ayşegül KAPTANOĞLU**

**İstanbul aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi**

En son teknoloji sayesinde, IoT'ye bağlı küçük kablosuz çözümler, hastaların fiziksel hastaneyi ziyaret etmek yerine uzaktan izlenmesini mümkün kılabilir. Bir hastanın vücuduna bağlı çeşitli sensörler, sağlık verilerinin güvenli bir şekilde alınması için kullanılabilir ve toplanan veriler analiz edilebilir (ilgili bazı algoritmalar uygulanarak) ve farklı iletim ortamları kullanılarak (3G/4G ile 3G/4G) sunucuya gönderilebilir. İnternete bağlı baz istasyonları veya Wi-Fi). Tüm tıp uzmanları verilere erişebilir ve görüntüleyebilir, buna göre hizmet vermek için uzaktan karar verebilir.

Zamanın geçmesi ve toplumun gelişmesiyle birlikte, insanlar sağlığın ekonomik kalkınmayı desteklemenin temel koşulu olduğunu kabul ederler. Bazı insanlar, mevcut halk sağlığı hizmetinin ve desteklene bilirlüğünün zamana göre büyük ölçüde zorlandığını söylüyor.

Dünya çapında Hükümet ve endüstri, IoT bilişiminin geliştirilmesi için milyarlarca dolar yatırım yapıyor ve bu projelerden bazıları arasında Çin'in Sanayi ve BT Bakanlığı tarafından hazırlanan Ulusal IoT Planı, Avrupa IoT Araştırma Kümesi (IERC), Japonya'nın u-Stratejisi, İngiltere'nin Geleceğin İnterneti yer alıyor. Girişimler ve İtalyan Ulusal Netergit Projesi.

Tıp ve sağlık alanındaki IoT uygulamaları, hastaların en iyi tıbbi yardımını, en kısa tedavi süresini, düşük tıbbi maliyetleri ve en tatmin edici hizmeti kullanmalarına fayda sağlayacaktır.

Kullanıcıların çoğu, yerleşik sensörlere sahip akıllı telefonlar kullanabilecektir. IoT'de, daha spesifik olarak e-sağlık alanındaki mevcut araştırmalar, hastaların sağlığını izlemek için akıllı telefon sensörlerini kullanmaz. Söz konusu çalışmada, IoT'de k-Healthcare adlı yeni bir model önerilmektedir.

Önerilen model, çalışma zamanında veri elde etmek için doğrudan hastanın akıllı telefonuna bağlanan fiziksel sensörler için bir platform sağlar. Bu veriler işlenir ve bulut deposunda saklanır. Saklanan verilere daha sonra pratisyenler ve sağlık personeli tarafından hastaların sağlığını gözlemlemek ve izlemek için erişilebilir.

**Anahtar kelimeler:** IoT , Araştırma Kümesi (IERC), Japonya'nın u-Stratejisi, İngiltere, İtalyan Ulusal Netergit Projesi.

## **ZOONOTİK YAYILMA** **Prof.Dr.Bahadır Feyzioğlu**

**Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, T.Mikrobiyoloji AD, T.Viroloji BD, Konya**

Zoonotik enfeksiyonlar tarih öncesi çağlardan beri bilinmektedir. Veba gibi yüzyıllarca süren salgın hastalıklar, tarihin seyrini şekillendiren sosyo-kültürel ve siyasi ciddi olayların tetikleyicisi olmuştur. 20. yüzyılın en büyük salgını olan İspanyol gribi, milyonlarca insanı öldüren viral bir pandemi olarak tarihte önemli bir yer edinmektedir. Primat rezervuarından kaynaklandığı düşünülen HIV/AIDS, son kırk yılın en önemli pandemilerinden biri olmaya devam etmektedir. Öte yandan, kuduz virüsü gibi bazı patojenlerin tekrarlayan yayılma olaylarına neden olduğu on yıllardır bilinirken, SARS-CoV-1, MERS, Hendra ve Nipah virüsleri gibi yeni patojenlerin oluşturduğu klinik durumlar 21.yy'a endişeyle girmemize sebep olmuştur. Nitekim bunun son ve dramatik örneği Covid-19 pandemisi, kısa sürede insanlığın tüm alışkanlıklarını değiştiren, sosyal, ekonomik, siyasal ve biyolojik yaşamı derinden etkileyen küresel bir salgına dönüşmüştür.

Son yüzyılda, yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların çoğu zoonotik kökenlidir. Bu durum; yaban hayatı veya evcil hayvanlardan kaynaklanan etkenlerin, doğrudan, aerosol yoluyla veya vektörle taşınabildiği çeşitli yayılma yollarını kapsamaktadır. Genelde omurgalı bir hayvandan insana bir patojenin bulaşması olarak değerlendirdiğimiz zoonotik yayılma, küresel bir halk sağlığı yükü oluşturmaktadır ve hala tüm yönleriyle tam anlaşılabilmiştir. Zoonotik yayılma, patojen maruziyetinin ekolojik, epidemiyolojik ve davranışsal belirleyicileri ile enfeksiyona duyarlılıkta belirleyici olan konak/insan özelliklerinin yer aldığı çeşitli faktörlerin ortak sonucudur.

Son yıllarda hem artan yeni sorunların ve hastalıkların bir sonucu olarak, hem de, tıbbi, ekolojik ve çevresel veri kümelerini küresel ölçekte birleştirme çalışmalarının sunduğu yeni olanaklar sayesinde, zoonotik yayımlara olan ilgi giderek artmaktadır. Bu bağlamda Ebola virüsü gibi belirli patojenler için artan karmaşıklığa sahip istatistiksel modeller ve risk haritaları oluşturulmuştur. Ancak ne yazık ki, hala gözden kaçan veya rapor edilemeyen birçok yayılma olayı söz konusudur. Öte yandan, bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkışının ve yayılmasının merkezinde yer alan vahşi yaşam-insan etkileşim dinamiklerini modellemenin bazı zorlukları vardır. Bu tür dinamik etkileşim alanlarının, patojen özelliklerinin, konak-patojen ağ çeşitliliğinin ve çevresel koşulların; hayvanlardan insanlara patojen geçişini hangi ölçek ve frekanslarda etkilediğinin daha iyi anlaşılması gerekir.

Zoonozların ortaya çıkmasının başlıca itici güçleri, iklim ve arazi kullanımındaki küresel değişim de dahil olmak üzere antropojeniktir. Bu durum ve diğer ekolojik süreçler; pandemi riskini dengelemek için üstesinden gelinmesi gereken güçlüklerdir. Günümüzde, insan-doğa ilişkisinde giderek artan psikolojik ve işlevsel çatlaklar söz konusudur. Bu doğa-yıkıcı zihniyet normalleşmeye devam ederse, antropojenik arazi kullanımının artan sıklığı, şiddeti ve ölçeği şüphesiz ekolojik sistemlerin yapı ve işlevini geri dönüşümsüz biçimde baltalayacaktır. Diğer yandan, pandemi ile birlikte kavramsal iletişim ağlarının oluşturulması ve profesyonel işbirliklerini hızlandırılması gibi olumlu ilerlemeler de kaydedilmiştir.

DSÖ, “insan sağlığının nihayetinde iyi insan sağlığı ve üretken geçim kaynakları için gerekli olan ekosistem ürünlerine ve hizmetlerine (tatlı su, gıda ve yakıt kaynaklarının mevcudiyeti gibi) bağlı olduğunu” kabul etmektedir. Bugün, istilacı yabancı türlerin (zoonotik patojenleri de içine alan daha geniş bir kavram olarak) girişini ve yayılmasını önlemenin; maliyeti en uygun yaklaşım olduğu kabul edilmektedir. Bu yaklaşım ayrıca, hayvan ve insan sağlığı üzerindeki zorlukları en aza indirmeye yönelik uygun etik yaklaşım olarak da görülmektedir. Zoonotik patojenlerin yanı sıra onları barındıran ve vektörleyen organizmaları, giriş noktalarında ve patojenler yeni ekosistemlerde yerleşmeden önce taşıma yolları boyunca durdurmak; politika belirleyiciler açısından da kabul gören bir duruma dönüşmüştür.

Ekolojik dayanıklılık, gelecekteki zoonotik hastalık salgınlarına karşı en iyi savunmamızdır. Biyoçeşitliliğin korunması, karbon tutulması ve diğer sürdürülebilir kalkınma hedeflerini karşılamak için dünya çapında büyük ölçekli ağaç dikme girişimleri yürütülmektedir. Tüm dünyada, sağlıklı insan, hayvan ve çevre koşullarının sağlanabilmesi ve dengeli ekosistem için; yayılmayı tetikleyen çevresel stres faktörlerini azaltarak arazi/alan bağımsızlığını destekleyen, büyük ölçekli ağaç dikme projeleri gibi radikal tedbirler, daha fazla taraf ve uygulayıcı bulmak zorunda.

## CAN DOSTLARIMIZDAN GELEN TEHLİKE: ZOONOTİK KAN PARAZİTLERİ

**Banu Çiçek Yücesan**

Günümüzde yeni ortaya çıkan ve çıkabilecek olan hastalıkların artabileceğini tahmin etmekteyiz. Bilim insanları yaşadığı zorlu bir süreç olan COVID 19 pandemi sürecinden sonra her geçen gün yeni etkenlerle karşılaşabileceği konusunda hemfikir olmuştur. Kısaca belirtmek gerekirse mevcut organizmalardan genetik profil değişiklikleri ile ortaya çıkan yeni organizmalar, ekolojik dengelerdeki değişiklikler ve antimikrobiyal değişiklikler ile oluşabilen yeni enfeksiyonlar endişe yaratmaktadır. Bunların yanı sıra henüz tanımlanamayan organizmalar olduğu da aşikardır. Dolayısıyla sayısına ulaşmakta zorluk çekebileceğimiz kadar çok enfeksiyon ajanı ile mücadele etmek zorunluluk halinde önümüzde durmaktadır. Bunlar arasında karşılaşma potansiyelimiz olan parazit enfeksiyonları da oldukça önemlidir.

Zoonotik hastalıklar, hayvanlardan insanlara doğrudan temas, gıda, su veya çevre yoluyla bulaşan ve insanları etkileyen bulaşıcı organizmaların %61'ine katkıda bulunan hastalıklardır (1). Zoonotik hastalıkların, sadece hayvan patojenleri olmasından, tamamen insan patojenlerini olmalarına kadar değişen 5 aşama mevcuttur. Bunlar hayvan patojenlerinin evrimleştiği basamaklardır (2). Zoonotik hastalıklarda halk sağlığı ve hastalık ortaya çıkma faktörleri üzerindeki risk oldukça yüksektir. Ne yazık ki; insanlar bu hastalıkların bulaşma riskinin tam olarak farkında değildir. Bilgi açığını belirlemek ve müdahalelerin geliştirilmesine yardımcı olmak için zoonotik hastalıkların halk sağlığı etkisinin ve ilişkili faktörlerin daha iyi anlaşılması gerekmektedir (3).

Zoonotik hastalıklar içinde kan parazitlerinin de önemli bir yeri vardır. İnsanlarda kan dokusuna ve kan hücrelerine yerleşerek hastalık meydana getiren parazitlere kan parazitleri diyoruz. Bu çalışmanın amacı zoonotik karakterli kan parazitlerinin üzerinden yeniden geçmektir.

### A- PROTOZOONLAR:

#### 1- Leishmaniasis:

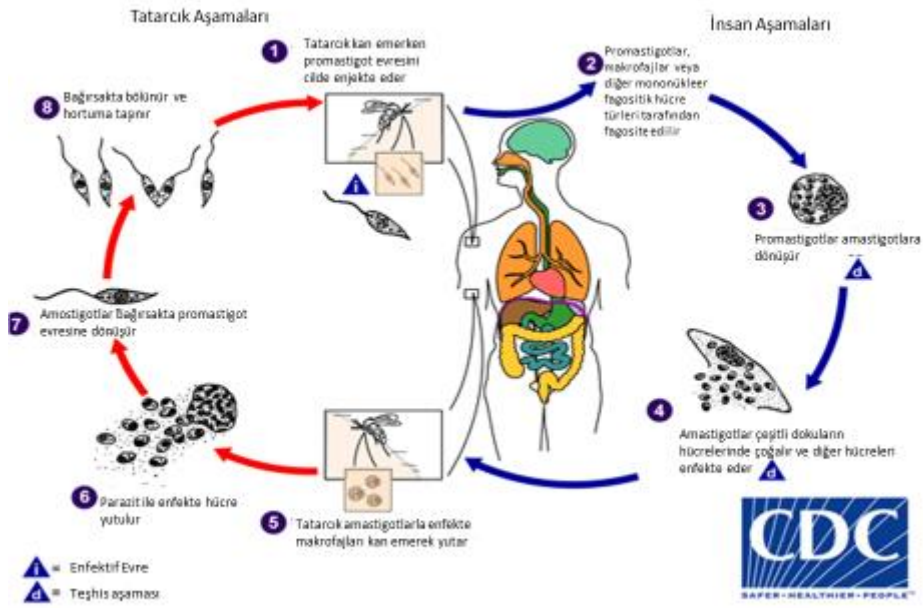
**Etken:** 20 türden fazla etken saptanmıştır. 2 tür içeren *L. donovani* kompleksi (*L. donovani*, *L. infantum* [Yeni Dünya'da *L. chagasi* olarak da bilinir]); 3 ana türü olan *L. mexicana* kompleksi (*L. mexicana*, *L. amazonensis* ve *L. venezuelensis*); *L. tropica*; *L. majör*; *L. aethiopica*; ve 4 ana tür ile alt cins *Viannia* (*L. [V.] braziliensis*, *L. [V.] guyanensis*, *L. [V.] panamensis* ve *L. [V.] peruviana*).

Visseral leishmaniasis (VL, Kala azar), Kutanoz leishmaniasis (CL, Şark çıbanı), Mukokutanöz leishmaniasis (Amerikan leishmaniasisi) (MKL) ve Postkalaazar dermal leishmaniasisi oluşturur.

**Son konakları:** Kesin konak insan ve (vahşi ve evcil) karnivorlardır. VL için karnivorlar aynı zamanda rezervuardır. CL için karnivorlar ve farelerin zoonotik rezervuar oldukları bilinmektedir.

**Ara konakları:** *Phlebotomus* spp ve *Lutzomyia* spp. bulaştırıcı taşıyıcılardır. Bilinen 30 tür kum sineği vardır.

**Yaşam döngüsü:**



Şekil 1: *Leishmania* spp.'nin yaşam döngüsü (4)

**Epidemiyoloji ve risk faktörleri:** Hastalık tropik ve subtropik olarak yaklaşık 90 ülkede görülebilmektedir. Dağılımı kum sineklerinin vektörlerinin yayıldığı alanlardadır. CL değişebilen sayılarla birlikte dünyada 700 000 ile 1 200 000 arasındadır. VL ise son yıllarda 100 000 vakamın altına düşürülebilmektedir.

#### **Klinik:**

VL genellikle dalak, karaciğer ve kemik iliğini etkileyen ve yaşamı tehdit edebilen bir hastalıktır. Kum sineği ısırmasından aylar ve bazen yıllar sonra gelişebilir. İnsanlarda ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali ve kan tablosunda anemi, lökopeni ve trombositopeni görülebilir.

CL'de cilt yaraları görülür. Bu yaralar papüller veya nodüller olarak başlar ve ülserler (yükseltilmiş kenarlı ve merkezi kraterli bir yanardağ gibi) olarak devam eder. Kabuklanarak sonlanır. Yaralar genellikle ağrısızdır. Lenfadenopatiler olabilir.

MKL Latin Amerika'da daha çok görülebilen burun, ağız ve boğazda yerleşebilen leishmaniasis tipidir.

#### **Hayvanlarda klinik:**

Hastalık köpeklerde ortaya çıkabilir. Kutanöz veya sistemik lezyonlara neden olabilir. Kutanöz semptomlar alopesi ve nodül, kabuk ve ülser oluşumuna yol açan iltihabı içerir. Sistemik semptomlar ateş, anemi, splenomegali ve lenfadenopatiji içerir.

#### **Teşhis ve korunma:**

VL için; Kemik iliği, dalak, karaciğer, lenf nodu biyopsi veya aspirasyon sıvısından alına numune ile (Doku biyopsisi ile patolojik inceleme, Giemsa boyası ile mikroskopik inceleme, NNN besi yerinde kültür yapılır. Serolojik olarak (ELISA, IFA), PCR yapılabildiği gibi, hasta serumundan hızlı tanı testi de yapılabilir. Mikroskopi (yara bölgesinden alınan numune laboratuvarında Giemsa boyası ile boyanabilir), kültür (Punch biyopsiden veya kültür aspirasyonundan alınan örnekler NNN besi yerine ekilebilir), PCR (Polimerize Zincir Reaksiyonu: Moleküler analiz ileri seviyede tespit için gereklidir.) tanımlaması gerekebilir.

CL için; Mikroskopi (yara bölgesinden alınan numune laboratuvarında Giemsa boyası ile boyanabilir), kültür (Punch biyopsiden veya kültür aspirasyonundan alınan örnekler NNN besi yerine ekilebilir), PCR (Polimerize Zincir Reaksiyonu: Moleküler analiz ileri seviyede tespit için gereklidir.) tanımlaması gerekebilir.

Enfeksiyonu önleyecek herhangi bir aşı veya ilaç mevcut değildir. Önlemenin en iyi yolu kum sineği ısırıklarından korunmaktır.



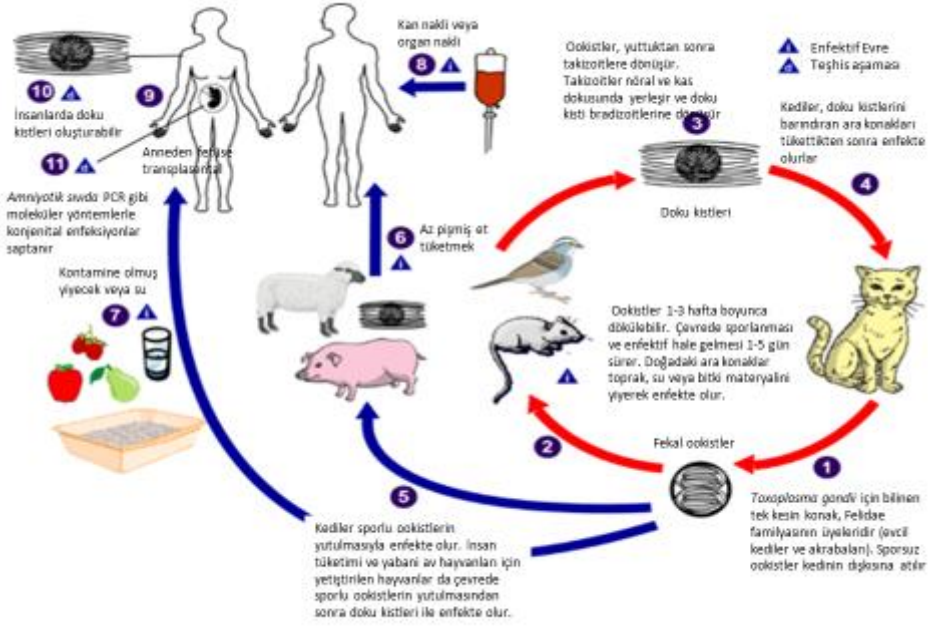
## 2- Toxoplasmosis:

**Etken:** Zorunlu hücre içi paraziti olan *Toxoplasma gondii* tarafından oluşturulan, tüm dünyada yaygın olarak görülen bir protozoondur.

**Son konakları:** Kediler ve doğadaki kedigillerdir.

**Ara konakları:** Arakonakçısı 200 kadar kuş türü ve içinde insanın da bulunduğu tüm memelilerdir. *T. gondii* insanlarda olduğu gibi, memeliler, kuşlar dahil olmak üzere neredeyse tüm sıcak kanlı hayvanları da enfekte edebilir.

**Yaşam döngüsü:** *T. gondii* için bilinen tek kesin konak Felidae ailesinin (kedigiller) üyeleridir ve CDC tarafından verilen yaşam döngüsü aşağıdaki gibidir:



**Şekil 2:** *Toxoplasma gondii* yaşam döngüsü (5)

**Epidemiyoloji ve risk faktörleri:** Dünyanın çeşitli yerlerinde bazı popülasyonların %60'ından fazlasının *T. gondii* ile enfekte olduğu gösterilmiştir. Ookistler bu tür ortamlarda daha iyi hayatta kaldıklarından, enfeksiyon genellikle dünyanın sıcak, nemli iklimlere ve alçak irtifalara sahip bölgelerinde en yüksektir. Dünya nüfusunun 1/3'ünün bu patojenle enfekte olduğu düşünülmektedir. Bunun yanısıra antropojenik faktörler (beslenme alışkanlıkları, et pişirme yöntemleri, el yıkama alışkanlığı, et ve sebze tüketimi ve sebze yıkama alışkanlıkları vb.), ekonomik, sosyal ve kültürel alışkanlıklar, su kalitesi ve sanitasyon işlemleri insanlardaki seroprevalansı etkiler.

**Klinik:** *T. gondii* enfeksiyonları hem akut hem de kronik fazlarda büyük ölçüde asemptomatiktir ve grip benzeri semptomlar gösterebilir. Kronik evre, konağın yaşamı boyunca devam eder. Bununla birlikte, immün sistemi baskılanmış hastalarda, *T. gondii*'nin hızlı replikasyonu ve bradizoitlerin yeniden aktive edilmesi sonucu oluşan takizoitler, potansiyel olarak ölümcül olan ensefalit gibi ciddi semptomlara neden olabilir. Ek olarak, hamilelik sırasındaki gelişen enfeksiyonlar, körlük ve sağırlıktan zihinsel gerilik ve ölü doğum gibi yeni doğanlar için ciddi olan birçok sonuçlar doğurabilir ve buna konjenital toxoplasmosis denir. Göz enfeksiyonu, retinanın akut inflamatuvar lezyonuna yol açar ve koryoretinit yapar. Göz hastalığı, her seferinde retinada daha fazla hasara neden olarak aylar veya yıllar sonra yeniden etkinleşebilir. Retinanın merkezi yapıları etkilenirse, körlüğe yol açabilecek ilerleyici bir görme kaybına neden olabilir.

### Hayvanlarda klinik:

Parazit çoğu zaman hayvanlarda da asemptomatik kalır. Hastalık özellikle koyun ve keçilerde önemlidir ve



hamile hayvanlarda düşüklere neden olabilir. Hayvanlarda konjenital enfeksiyonlar, kas koordinasyonunda sorun yaratabilir.

**Teşhis ve korunma:** Laboratuvar tanı yöntemleri:

Direkt tanı yöntemleri:

- Mikroskopi
- Hayvan inokülasyonu
- Histolojik tanı
- Moleküler yöntemler (PCR)

İndirekt tanı yöntemleri:

- Sabin-Feldman Dye testi (SFDT)
- İndirek floresan antikor testi (IFAT)
- Lateks aglütünasyon testi (LAT)
- İndirek hemaglütünasyon testi (İHA)
- Kompleman fiksasyon testi (CFT)
- Enzyme lynked immunosorbent assay (ELISA)
- Immunsorbent agglutination assay (ISAGA)
- IgG avidite testi
- Vitek immuno diagnostic assay system (VIDAS)
- Enzyme linked immunofiltration assay (ELIFA)
- Western blot (WB)
- Toxoplasmin deri testi

Hastalığın önlenmesi için uygun şekilde pişirilmiş et tüketmeli, kesimde çiğ etler dikkatli kullanılmalı ve eller uygun şekilde yıkamalıdır. Çocuklar, özellikle oyun alanlarında ve parklarda kedi dışkılarına erişimden kaçınmalıdır. Hamile kadınlar kedi yavrusuna dokunmaktan, başıboş kedilerden ve kedi kumu değiştirmekten ve az pişmiş et yemekten kaçınmalıdır.

### 3- Malaria (Sıtma):

**Etkin:** Sıtma *Plasmodium* spp. adlı bir parazitin neden olduğu *Anofel* sivrisineklerinden kaynaklı bir hastalıktır (6). İnsanda hastalık yapan *Pl. falciparum*; insanlarda tropik sıtma hastalığına neden olur ve en ağır seyirli sıtma tipidir. Türkiye’de görülmez. *Pl. malaria*; insanlarda kuartana (quartana) adı verilen sıtmaya neden olur. Türkiye’de görülmez. *Pl. ovale*; sadece Batı Afrika yerlilerinde görülür. Yaptığı hastalığa belli bir isim verilmemiştir. *Pl. vivax*; insanlarda tersiyana (tertiana) adı verilen sıtmaya neden olur. Türkiye’de genel olarak *Pl. vivax*’ın yaptığı sıtma hastalığı görülür (7). *Pl. knowlesi* gibi bazı maymun parazitlerinin de Uzakdoğuda insanlarda enfeksiyon yapabildiği moleküler yöntemlerle gösterilmiştir (8)

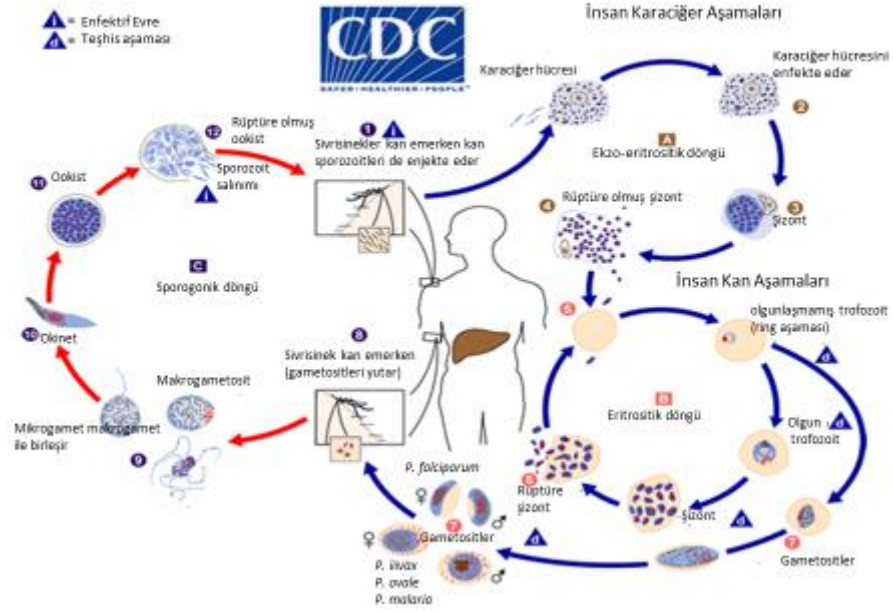
Kanatlı sıtmasında; *Pl. gallinaceum*, *Pl. cathemerium*, *Pl. juxtannucleare*, *Pl. relictum*, *Pl. griffithsi*, *Pl. circumflexum*, *Pl. durae*, *Pl. elongatum*, *Pl. fallax*, *Pl. hexamerium*, *Pl. lophuae*, *Pl. polare*, *Pl. rouxi*, *Pl. vaughani*, *Pl. oti*, *Pl. nucleophilum*, vb. yer alır. Zoonotik bir önemi yoktur.

Maymunlarda görülenler; *Pl. brasilianum*, *Pl. simium*, *Pl. coatheneyi*, *Pl. fieldi*, *Pl. gönderi*, *Pl. inui*, *Pl. knowlesi*, *Pl. simiovale*, *Pl. eylesi*, *Pl. hylobati*, *Pl. jefferyi*, *Pl. youngi*, *Pl. pitheci*, *Pl. reichenowi*, *Pl. schwetzi*, *Pl. silvaticum*, *Pl. giardi*, *Pl. lemuris*, *Pl. folleyi*, *Pl. coulangesi*, *Pl. percygamhami*, *Pl. burci* vb. insanlarda parazitlenen *Plasmodium* türlerine oldukça benzer. *Pl. knowlesi* ılımlı koksidiyen sıtmasına neden olur. Enfekte hayvanlarda iyi huylu sıtmaya veya guartanan ttip sıtmaya neden olabilir. *Pl. cynomlogi* enfekte sivrisineklerle maymuna oradan da insana bulaşabilir. *Pl. simium*, *Pl. eylesi* insanlara buluşabilir. *Pl. brasilianum*, *Pl. inui*, *Pl. schwetzi* düşük parazitemi yapabilir. *Pl. rodhaini* kuartana sıtmasına benzer bulgular yapabilir. Ayrıca ratlarda yarasalarda ve sincaplarda görülebilen *Plasmodium* türlerinin zoonotik olmadığı bilinmektedir (9).

**Son konakları:** *Plasmodium* türleri, insan, diğer memeli ve omurgalılarda enfeksiyon yapar.

**Ara konakları:** Memelilerde Anofel türü vektörlük yapar. Kanatlılarda *Culex*, *Aedes*, *Mansonia* ve *Armigeres* vektördür.

**Yaşam döngüsü:**



Şekil 3: Plasmodium spp.'nin yaşam döngüsü (10).

**Epidemiyoloji ve risk faktörleri:** 2020'de sıtma, tahmini 241 milyon klinik olaya ve 627.000 ölüme neden oldu. 2020'deki ölümlerin tahmini %95'i DSÖ Afrika Bölgesi'ndeydi. Son on yılda, artan sayıda ortak ve kaynak, sıtma kontrol çabalarını hızla artırdı. Sıtma ülkemizde tarihi çağlardan bu yana büyük salgınlarla uygarlıkları etkilemiş ve binlerce kişinin ölümüne yol açmış bir hastalıktır. Geçtiğimiz yüzyıl boyunca da sıtma önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmiş ve ciddi bir mücadele yürütülmüştür (8). Sıtma, çoğunlukla dünyanın fakir, tropikal ve subtropikal bölgelerinde görülür. Bir sivrisinek türü olan *Anopheles gambiae* kompleksi yüksek bulaşmadan sorumludur (6).

**Klinik:** *Plasmodium* spp. ile enfeksiyon çok hafif semptomlardan, şiddetli hastalığa ve hatta ölüme kadar semptomlarla karakterizedir. Türe göre değişen bir kuluçka döneminden sonra ateş, anemi ve dalak büyümesi ve bazen öldürücü olabilen nöbetler dönemi ile başlar. Sessiz dönemler ve gittikçe şiddeti azalan nüksler dönemi takip eder. Genellikle örnek bir nöbet titreme, ateş ve terleme dönemlerinden oluşur. Karışık enfeksiyonlar da vardır. *P. falciparum* ile *P. vivax* birlikte olabilir.

**Teşhis ve korunma:** Oda sıcaklığında laboratuvara gönderilen kan numunelerinden yapılan kalın damla ve ince yayma preparatlarda *Plasmodium* spp. araması yapılır. Yayma preparatlar Giemsa boyası ile boyanabilir. Hasta başında uygulanabilen hızlı tanı yöntemleri de vardır, ancak tanıyı doğrulamıyorsa ekarte ettirmez. Ayrıca doğrulama, tür tayini ve ileri tetkikler için EDTA'lı tüpe alınan tam kan numuneleri moleküler analizler için kullanılır. Önleme çalışmaları için, böcek ilaçları ile vektör mücadelesinin artırılması, gebelik ve bebeklik dönemindeki sıtma vakalarının tedavisi, sıtmanın endemik olduğu ülkelerin çoğunda vaka yönetimi (tanı ve tedavi) gereklidir. Larva kontrolü ve diğer vektör kontrol müdahaleleri, toplu ilaç uygulaması ve ateş tedavileri gereklidir. Dünya sıtma aşısı için çalışmaktadır ancak henüz bir aşısı mevcut değildir.

#### 4- Babesiosis

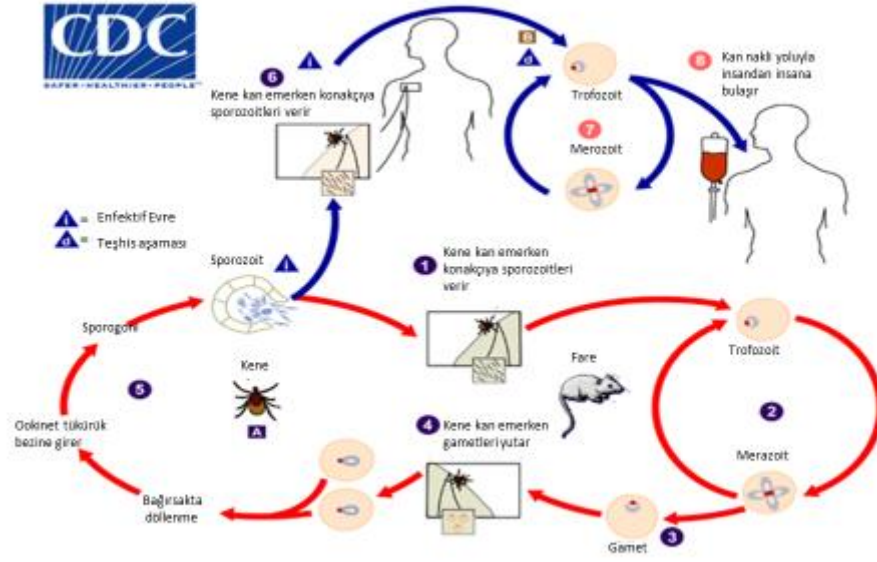
**Etken:** Babesiosis, *Babesia* protozoon paraziti tarafından oluşturulan, sıtma gibi benzeri, kırmızı kan hücrelerini enfekte eden ve kene vektörlüğünde (tick-born) bir zoonotik hastalıktır Babesiosis birçok hayvanda görülürken daha çok büyükbaş hayvanlarda görülen, Türkiye'de insanlarda nadir görülen enfekte kene ısırmasıyla bulaşabilen bir hastalıktır. 100'den fazla *Babesia* spp. türü bildirilmiştir. Küçük *Babesia* türleri (*Babesia bovis*, *B. ovis*, *B. felis*, *B. microti* [Zoonotik], *B. equi*, *B. duncani* [Zoonotik], *B. ventorum* [Zoonotik], *B. gibsoni*, *B. rodhaini*), Büyük *Babesia* türleri (*B. bigemina*, *B. majör*, *B. motasi*, *B. crassa*, *B. caballi*, *B.*

*canis*, *B. trautmanni*, *Babesia* spp.KO1 [Zoonotik], *B. vogeli*) ve diğer alanında yer alan (*B. divergens* [Zoonotik] ) türler mevcuttur (11).

**Son konak:** *Babesia* spp. türleri insan dahil bir çok hayvanı enfekte edebilir. Enfekte kemirgenler ve hayvanlar, diğer hayvanlar için de önemli rezervuarlar olarak bilinir. İnsan enfeksiyonlarından *B. microti* için ise yabani kemirgenler önemli bir rezervuar görevi görür.

**Ara konak:** Birçok kene türünün vektörlüğünde bulaştırılabilir. Ör; *B. microti*, *Ixodes scapularis* tarafından bulaştırılır.

**Yaşam döngüsü:**



**Şekil 4:** *Babesia* spp. yaşam döngüsü (12)

**Epidemiyoloji ve risk faktörleri:** Türkiye’de insan olguları nadirdir. İnsanlara bulaşma enfekte kenelerin ısırmasıyla oluşur. Kan trasfüzyonu ve enfekte bir anneden bebeğine konjenital bulaşma mümkündür. Kenelerin ve küçük beyaz ayaklı farelerin yayılımını engellemek gerekir.

**Klinik:** *Babesia* spp. ile enfeksiyon asemptomatik halden, ateş, titreme, terleme, baş ağrısı, vücut ağrıları, iştahsızlık, mide bulantısı, yorgunluk gibi spesifik olmayan grip benzeri semptomlara kadar değişir. Kırmızı kan hücrelerini enfekte ettiğinden hemolitik anemiye neden olabilir. Bunun sonucunda sarılık, koyu renkli idrar oluşabilir ve ciddi, yaşamı tehdit eden hastalıklara neden olabilir (13).

**Hayvanlarda klinik:** Şiddetli vakalarda ateş, anemi, iştahsızlık, depresyon ve artan solunum ve kalp hızı olabilir. Mukoza zarları soluklaşır ve sarılık olabilir Eritrosit yıkımı hemoglobüriye yol açar. Ölüm genellikle hayvanlarda kalp yetmezliği, karaciğer veya böbrek yetmezliği nedeniyle oluşur (14).

**Teşhis ve korunma:** EDTA’lı tüpü alınan kandan yapılan periferik kan yaymasından mikroskopik inceleme yapılır. Serolojik olarak IFA ve ELISA testleri yapılır. Ayrıca kanın moleküler olarak PCR analizi yapılır. Önlem olarak kene habitatlarına maruz kalmaktan kaçınmak gerekir. Keneler için tam vücut muayenesi yapılmalıdır. Kenelerin çıkarılması sırasında dikkatli olunmalıdır.

## 5- Trypanosomiasis:

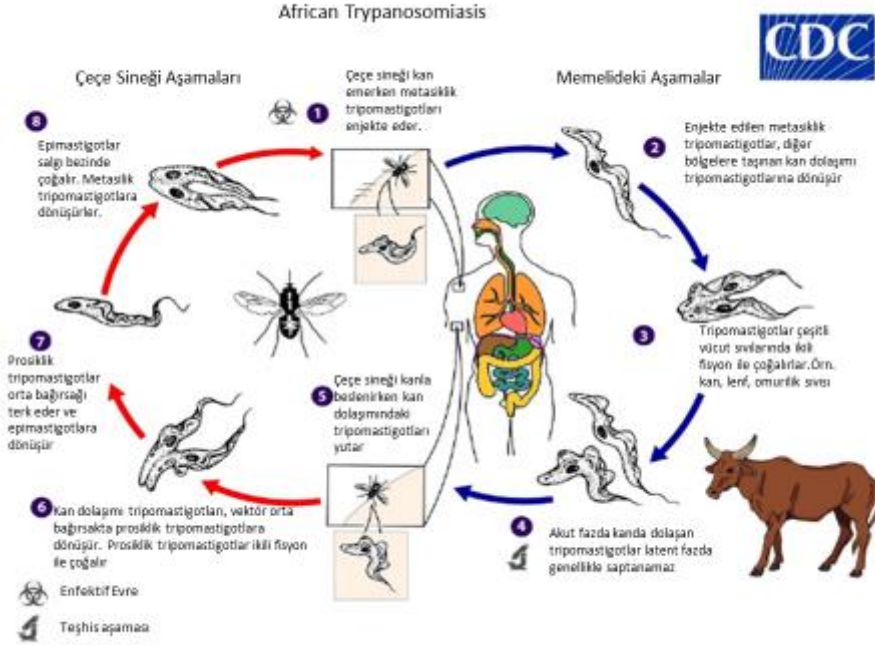
**Etken:** *Trypanosoma* türlerinin neden olur. *Trypanosoma cruzi* Chagas hastalığına neden olur (Amerikan Trypanosomiasisi). Daha sık rastlanan *T. b. gambiense*, kronik Afrika tripanosomiasisi (Batı Afrika uyku hastalığı) ve *T. b. rhodesiense*, akut Afrika tripanosomiasisi (Doğu Afrika uyku hastalığı) isimli eski dünya

hastalıklarına neden olur. Üçüncü alt tür *T. b. brucei*, öncelikle sığırların ve bazen de diğer hayvanların bir parazitidir ve normal koşullar altında insanları enfekte etmez.

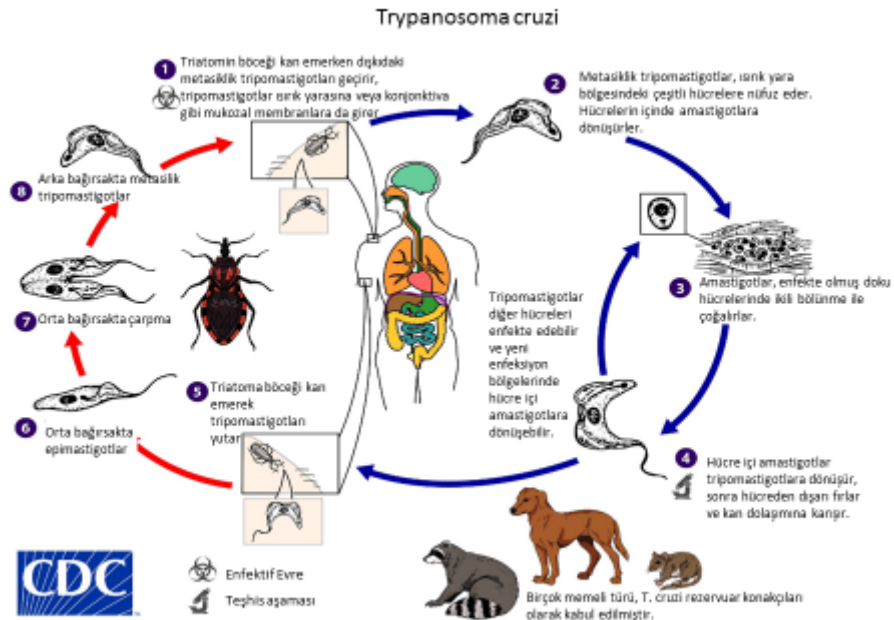
**Son konak:** *Trypanosoma cruzi*'de kesin konak insan ve kedi, köpek gibi diğer omurgalıdır. *T. b. gambiense* ve *T.b. rhodesiense*'de kesin konak insandır.

**Ara konak:** *Trypanosoma cruzi*'de tahtakurularıdır. *T. b. gambiense* ve *T.b. rhodesiense* çeçe sineğidir.

**Yaşam döngüsü:**



Şekil 5: Afrika trypanosomiasis'inin yaşam döngüsü (15)



Şekil 6: *Trypanosoma cruzi*'nin yaşam döngüsü (16)

**Epidemiyoloji ve risk faktörleri:** *T.b.gambiense*, Batı ve Orta Afrika'da endemiktir. *T.b. rhodesiense*, Doğu ve Güneydoğu Afrika ile sınırlıdır. *T. cruzi*, Amerika Birleşik Devletleri'nin güney yarısından Arjantin'e kadar Amerika kıtasında vektörler ve vahşi yaşam rezervuarlarında endemiktir.



**Klinik:**

Afrika Tripanosomiasisi birinci evresinde hastalık (hemolenfatik), aralıklı ateş, kaşıntı ve lenfadenopati gibi spesifik olmayan belirti ve semptomları içerir. İkinci evresinde (meningoensefalitik), merkezi sinir sisteminin invazyonu, uyku bozuklukları da dahil olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik belirtilere neden olur, bu nedenle "Afrika uyku hastalığı" ortak adıdır. Perimiyokardit ile uyumlu elektrokardiyogram anormallikleri ile şiddetli kardiyak tutulum da gözlenir. Amerikan Tripanosomiasisinde Chagas hastalığının akut fazı ve kronik fazı vardır. Akut faz genellikle asemptomatiktir, ancak spesifik olmayan somatik semptomlarla kendini gösterebilir. Semptomatik kronik form ilk enfeksiyondan yıllar sonra meydana gelebilir. Kardiyak veya gastrointestinal tutulumu içerebilir. Kronik Chagas hastalığının birçok komplikasyonu ölümcül olabilir (17).

**Hayvanlarda klinik:** Kedi ve köpeklerde *Trypanosoma* türleri tarafından oluşturulan enfeksiyonlarda blefarit (gözkapağının iltihabi), konjunktivit (göz nezlesi), korneal opasite (görme bozuklukları) ve keratit (kornea dokusunun iltihaplanması) görülür (7).

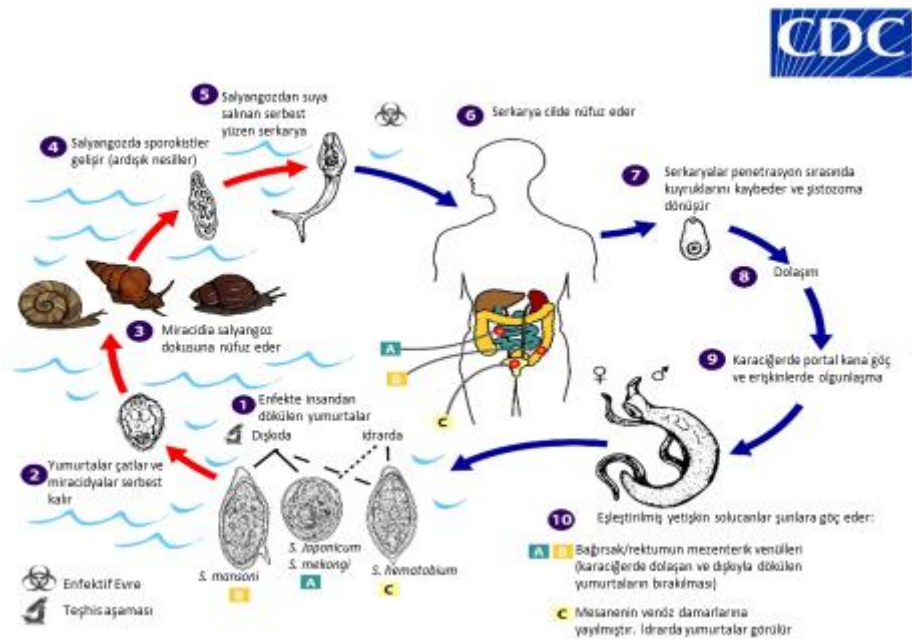
**Teşhis ve korunma:** Akut enfeksiyona neden olan etkenler, yapılan kan frotilerinde mikroskopik olarak görülerek tanı konur. Ayrıca lenf aspirasyonu, kemik iliği ve BOS'tan serolojik ve moleküler analizler yapılabilir.

**B- HELMİNTLER:****1- Schistosomiasis (Bilharziasis):**

**Etken:** *Schistosoma* cinsindeki kan trematodları tarafından oluşturulur. *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium* ve *S. japonicum* ile enfeksiyon insanlarda hastalığa neden olur. *S. mekongi*, *S. intercalatum* ve *S. guineensis* ise daha az hastalığa neden olabilir. Sığır kökenli hibrit *Schistosomalar* olan *S. haematobium*, *S. bovis*, *S. curassoni*, *S. matthei* insanları enfekte ettiğine dair birkaç rapor bulunmaktadır.

**Son konak:** Sığır, köpek, kedi, kemirgen, domuz, at ve keçi gibi çeşitli hayvanlar *S. japonicum* için, köpekler *S. mekongi* için rezervuar görevi görür. *S. mansoni* ayrıca endemik bölgelerdeki vahşi primatlardan sıklıkla elde edilir, ancak öncelikle bir insan paraziti olarak kabul edilir ve bir zoonoz olarak kabul edilmez.

**Ara konak:** *Biomphalaria*, (*S. mansoni*), *Oncomelania* (*S. japonicum*), *Bulinus* (*S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. guineensis*) cinsinin salyangozlarıdır. *S. mekongi* için bilinen tek ara konak *Neotricula aperta*'dir.

**Yaşam döngüsü**

**Şekil 7:** *Schistosoma* spp.'in yaşam döngüsü (18)

**Epidemiyoloji ve risk faktörleri:** Schistosomiasis dünyada sıtmadan sonra ikinci en yaygın tropikal hastalıktır. Dünyada 240 milyon insanı etkiler ve endemik bölgelerde 700 milyondan fazla insan yaşar. Enfeksiyon, tropik ve subtropikal bölgelerde, içme suyu ve yeterli sanitasyona sahip olmayan yoksul topluluklarda yaygındır. Schistosomiasis, kronik hastalığa yol açan bir yoksulluk hastalığıdır. Enfeksiyon, *Schistosoma* olarak bilinen kan parazitlerinin larva formlarının (cercariae) istila ettiği tatlı su ile temas ettiğinde bulaşır. Mikroskopik yetişkin solucanlar, idrar yollarını ve bağırsakları boşaltan damarlarda yaşar (19). Hastalığın iki formu vardır: bağırsak formu ve üriner form. Epidemiyolojik olarak ülkemizi ilgilendiren üriner schistosomiasisdir.

**Klinik:** Belirtileri solucanların kendisinden değil, vücudun yumurtalara verdiği tepkiden kaynaklanır. Birçok enfeksiyon asemptomatiktir. Serkaryaların deriye girmesini takiben lokal kutanöz aşırı duyarlılık reaksiyonu meydana gelebilir ve küçük, kaşıntılı makülopapüler lezyonlar olarak ortaya çıkabilir. Bağırsak Schistosomiasisi karın ağrısı, ishal ve dışkıda kan ile sonuçlanabilir. İlerlemiş vakalarda karaciğer büyümesi yaygındır ve sıklıkla periton boşluğunda sıvı birikmesi ve abdominal kan damarlarının hipertansiyonu ile ilişkilidir. Bu gibi durumlarda dalak büyümesi de olabilir. Ürogenital Schistosomiasisin klasik belirtisi hematüridir (idrarda kan). İlerlemiş vakalarda bazen mesane ve üreter fibrozu ve böbrek hasarı teşhis edilir. Mesane kanseri, sonraki aşamalarda olası bir başka komplikasyondur (19).

**Hayvanlarda klinik:** Hastalık hayvanlarda yaygındır. Semptomlar genellikle insandakine benzer.

**Teşhis ve korunma:** Hastalık, insan dışkı ve idrar (Santrifüj edilmiş idrardan yapılmış ıslak preparatta örneklerinde yumurta saptanması) örneklerinden mikroskopik inceleme, doku biyopsisi incelemeleri veya ultrasonografi, klinik belirtiler, serolojik (IHA, IFA, ELISA, Western blotting (WB)) veya moleküler tekniklerle (PCR) teşhis edilebilir. *S. japonicum*'un yumurtaları yuvarlaktır ve yanal omurgaları azaltılmış bir kabağa sahiptir. Kontrol önlemleri ise sağlık eğitimi, salyangoz kontrolü, su hijyeni ve enfekte vakaların tedavisini içerir.

**2- Filariasis**

**Etken:** Lenfatik Filariasis (LF) mikroskopik, iplik benzeri solucanların neden olduğu paraziter bir hastalıktır. Yetişkin solucanlar sadece insan lenf sisteminde yaşar. Sivrisinekler yoluyla insanlara bulaştığında meydana gelir. Filaryal nematodlar *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *B. timori*'dir. LF vakalarının yaklaşık %90'ına *W. Bancrofti* (Bancroftian filariasis) neden olur (20).

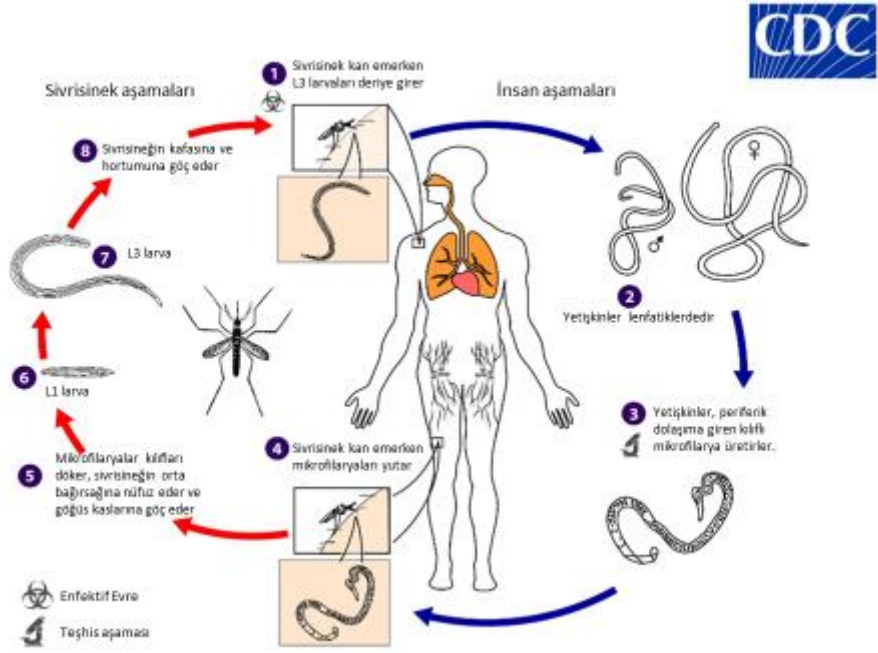
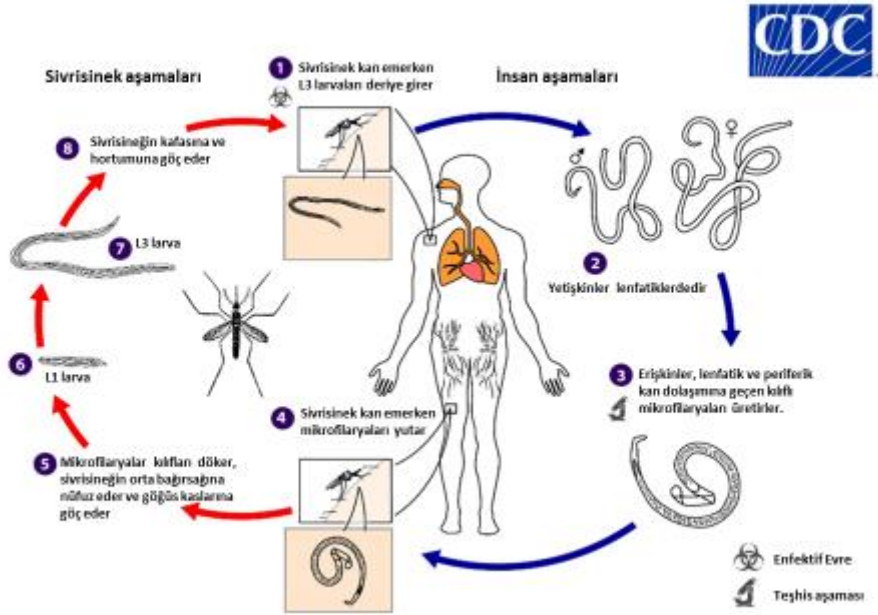
Zoonotik Filariasis öncelikle aşağıdaki etiyolojik ajanlardan dolayı ortaya çıkabilir:

1. *Dirofilaria* spp. yani. *D. immitis*, *D. tenuis*, *D. repens*
2. *Onchocerca* spp. yani. *O. servikalis*, *O. guttuosa*
3. *Brugia* spp. yani. *B. malayi*, *B. pahangi*, *B. leporis*
4. *Loaina* spp., *Meningonema* spp. ve bazı tanımlanamayan türler gibi diğer türler (14).

**Son konak:** *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* ve *B. timori*, hayvan rezervuarlarının epidemiyolojik önemi az olduğundan veya bulunmadığından insan parazitleri olarak kabul edilirler. Sadece kedi türleri ve bazı primatlar, zoonotik *B. pahangi*'nin birincil rezervuar konaklarıdır.

**Ara konak:** *Brugia* spp. için tipik vektör, *Mansonia* ve *Aedes* cinslerindeki sivrisinek türleridir. *W. bancrofti*, coğrafi dağılıma bağlı olarak birçok farklı sivrisinek türleri tarafından bulaştırılır. Bunlar *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Mansonia* spp. ve *Coquillettidia juxtamansonia*'dır.

**Yaşam döngüsü:**

Şekil 8: *Brugia malayi*'nin yaşam döngüsü (20)Şekil 9: *Wuchereria bancrofti*'nin yaşam döngüsü (20)

**Epidemiyoloji ve risk faktörleri:** 2020'de 50 ülkede 863 milyon insanın, enfeksiyonun yayılmasını durdurmak için koruyucu kemoterapi gerektiren bölgelerde yaşadığı bildirildi. Lenfatik filariasisden etkilenen insanlar tahmini olarak, hidroselli 25 milyon erkek ve lenfödemli 15 milyondan fazla insandı. En az 36 milyon insan da bu hastalığın kronik belirtilerini gösteriyordu (21). Türkiye'de bugüne dek, 1970'li yıllarda Alanya ilçesi ve çevresinden bildirilen ve Mısır kaynaklı olduğu düşünülen olgular dışında, yeni olgu bildirilmemiştir.'

**Klinik:** Enfeksiyonların çoğunluğu asemptomatiktir. Ancak LF potansiyel olarak oldukça şekil bozucu ve sakatlayıcı bir hastalıktır. En belirgin klinik özellik, lenfatik damarların disfonksiyonuna bağlı olarak uzuvlarda fil hastalığı denen ve bazen de genital bölgede hidrosel ile seyreden şiddetli lenfödem gelişmesidir. Ayrıca "Tropikal pulmoner eozinofili" olarak adlandırılan kronik bir sendrom, periferik hipereozinofili, hırıltılı solunum, göğüs ağrısı, splenomegali ve kanlı balgam *W. bancrofti* ve *B. malayi* enfeksiyonları ile

*ilişkilendirilmiştir. D. immitis, kalp, akciğer ve diğer kan damarlarını enfekte edebilir ve ilgili semptomlara neden olabilir.*

**Hayvanlarda klinik:** Hastalık genellikle asemptomatiktir, ancak çok sayıda parazit akciğer damarlarında darlık, kan akımında tıkanıklık gibi sorunlar oluşturabilir (14).

**Teşhis ve korunma:** Mikroskopik inceleme (direkt ve filtrasyon veya konsantrasyon sonrası) mikrofilariaların görülmesi ile tanı konur. Seroloji (antikor araştırması için) yapılabilir ve antijen araştırması için hızlı tanı testi kullanılabilir. Ayrıca moleküler (PCR) olarak ileri teknikler de yapılabilir. Vektör popülasyonlarının kontrolü, bu enfeksiyonların önlenmesine ve kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir.

Zoonotik kan parazitleri ile ilgili birçok bilgiye sahip olmamıza rağmen, halen öğrenmemiz gereken sınırsız veri olduğundan eminiz. Şimdiye kadar yapılan çok sayıdaki immünolojik ve moleküler çalışmalar önümüzü açmıştır. Hayvanlar ve insanların bu kadar içiçe yaşadığı bir ortam olan doğal habitat birçok yeni hastalığın da gelişimine yol açmaktadır. Enfektif organizmaların evrim sonucu insanlara yayılabilmesi olayı, zoonotik hastalıklara karşı her an teakkuzda durmamıza neden olmaktadır. Bugün hayvanlarla avcılık çalışmalarının artışı ve hayvan besleyiciliğinin artışı ile birarada olma durumumuz giderek artmaktadır. Bu nedenle hayvanlardan geçen zoonotik hastalıkları tespit etmek, müdahale etmek ve önlemek için ek sağlık bakış çerçevesinde tıp uzmanları, veteriner hekimler, eko-sağlık ve tarım çalışanları arasında güçlü çok sektörlü bir işbirliği mecburiyeti vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ryu S, Kim BI, Lim J-S, Tan CS, Chun BC. One health perspectives on emerging public health threats. *Journal of preventive medicine and public health*. 2017;50(6):411.
2. Wolfe ND, Dunavan CP, Diamond J. Origins of major human infectious diseases. *Nature*. 2007;447(7142):279-83.
3. Chowdhury S, Aleem MA, Khan MSI, Hossain ME, Ghosh S, Rahman MZ. Major zoonotic diseases of public health importance in Bangladesh. *Veterinary Medicine and Science*. 2021;7(4):1199-210.
- 4- CDC a (Centre for Disease Control and Prevention). Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>. Erişim tarihi: 01.07.2022
- 5- CDC b (Centre for Disease Control and Prevention). Erişim adresi <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html>. Erişim tarihi: 08.07.2022
- 6- CDC c (Centre for Disease Control and Prevention). Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/parasites/malaria/index.html>. Erişim tarihi: 11.07.2022
- 7- Milli Eğitim Bakanlığı (MEB) Yayınları. Laboratuvar Hizmetleri, Kan Parazitleri ve Uyuz. 2015 Erişim adresi: [http://megep.meb.gov.tr/mte\\_program\\_modul/moduller\\_pdf/Kan%20Parazitleri%20Ve%20Uyuz.pdf](http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Kan%20Parazitleri%20Ve%20Uyuz.pdf) . Erişim tarihi: 11.07.2022
- 8- Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS) 2014. Erişim adresi Erişim adresi: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji\\_Referans\\_Laboratuvarlari\\_ve\\_Biyolojik\\_Urunler\\_DB/rehberler/UMS\\_LabTaniRehberi\\_Cilt\\_3.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji_Referans_Laboratuvarlari_ve_Biyolojik_Urunler_DB/rehberler/UMS_LabTaniRehberi_Cilt_3.pdf). Erişim tarihi: 13.07.2022
- 9- Çiçek, H. (2015). Plasmodiidae. Ed: Dumanlı N., Karaer K.Z. Veteriner Protozooloji. (s. 173-191) Akara, Medisan Yayınevi.
- 10- CDC d (Centre for Disease Control and Prevention). Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>. Erişim tarihi: 12.07.2022
- 11- Yücesan, B. (2022). Zoonotik Karakterli Kene Vektörlüğünde Bir Parazit Enfeksiyonu: Babesiosis. Ed: Karaman, O. Sağlık ve Bilim 2022: Medikal Araştırmalar-1.(s: 237-246). İstanbul: Efe Akademi Yayınları.



- 12- CDC e (Centre for Disease Control and Prevention). Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/biology.html>. Erişim tarihi: 13.07.2022
- 13- CDC f (Centre for Disease Control and Prevention). Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/disease.html>. Erişim tarihi: 14.07.2022
- 14- Dhaliwal BBS, Juyal PD. (2013). Parasitic Zoonoses. (Ed. Dhaliwal BBS, Juyal PD). London, Newyork, Springer
- 15- CDC g (Centre for Disease Control and Prevention). Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisafrican/index.html>. Erişim tarihi: 15.07.2022
- 16- CDC h (Centre for Disease Control and Prevention). Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html> Erişim tarihi: 15.07.2022
- 17- CDC i (Centre for Disease Control and Prevention). Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>. Erişim tarihi: 16.07.2022
- 18- CDC j (Centre for Disease Control and Prevention). Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis/index.html> Erişim tarihi: 17.07.2022
- 19- WHO (World Health Organization) 2022 Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis#:~:text=Schistosomiasis%20is%20an%20acute%20and%20chronic%20parasitic%20disease%20caused%20by,will%20reduce%20and%20prevent%20morbidity>. Erişim tarihi: 18.07.2022
- 20- CDC k (Centre for Disease Control and Prevention). Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/dpdx/lymphaticfilariasis/index.html>. Erişim tarihi: 03.08.2022
- 21- WHO (World Health Organization) 2022 Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lymphatic-filariasis#:~:text=Lymphatic%20filariasis%20is%20commonly%20known%20as,damage%20to%20the%20lymphatic%20system>. Erişim tarihi: 04.08.2022

## MICROFLUIDIC SYSTEMS

Berivan Cecen, PhD

<sup>1</sup>Department of Mechanical Engineering, Rowan University, Glassboro, New Jersey, 08028, USA

<sup>2</sup>Department of Biomedical Engineering, Rowan University, Glassboro, New Jersey, 08028, USA

### Abstract

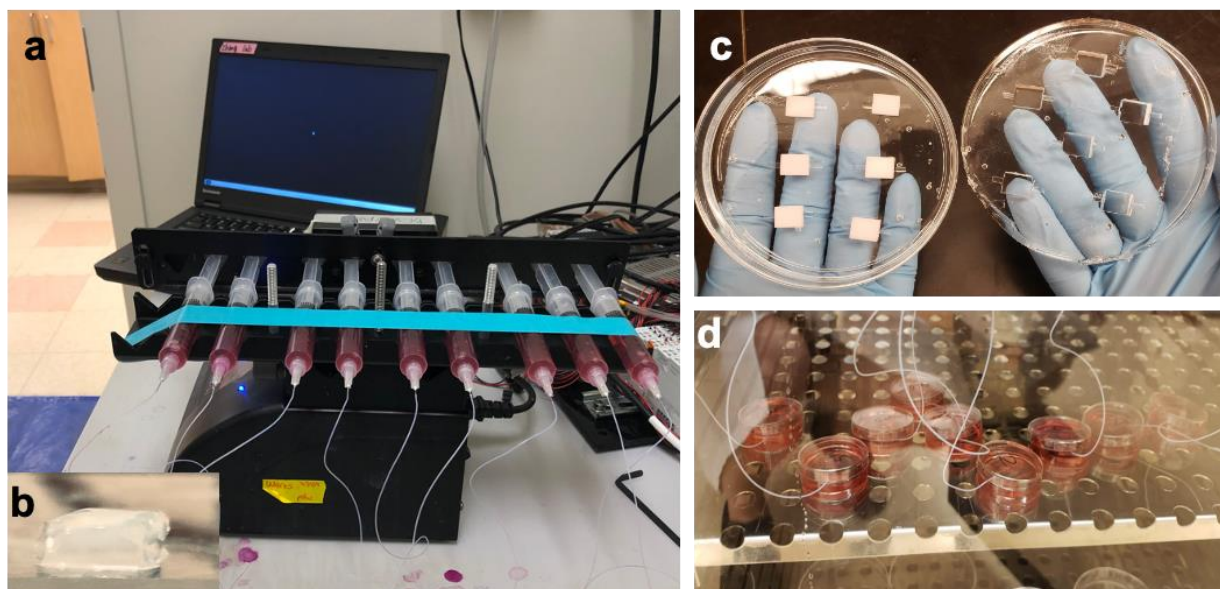
One of the most notable studies entailed investigating existing microfluidics approaches for vascularized tissue constructs, including vasculatures ranging from arteries to small capillaries. This study outlined how these approaches are implemented for advanced biomaterials for drug delivery and regenerative medicine applications. In this study, the microfluidics method was designed based on the molding of polydimethylsiloxane (PDMS) methods. Channel-based microfluidic systems were produced with needle space procedure. As is well known, one of the most popular materials in microfluidic systems is graphene oxide (GO)-hydrogel composites. GO was prepared by oxidizing the graphite powder using the modified Hummer method. The hydrogel was synthesized using porcine gelatin skin by the freeze-dried method. The hydrogel was mixed with rhodamine, a red dye, before the process for observing the porosity by fluorescent microscopy. Imaging pure hydrogels by fluorescence imaging were seen as transparent. This work explored 5 mg/ml GO-7% hydrogel, 1 mg/ml GO-7% hydrogel, and pure 7% hydrogel. A scanning electron microscope (SEM) was used to observe the morphology of the composite scaffolds. It was observed that the GO particles were distributed uniformly into the hydrogel. SEM images demonstrated that hydrogel and GO-hydrogel scaffolds showed porous surface morphology. The hydrogels prepared with GO particles had a smoother pore structure than the pure hydrogel. The porosity of the 5 mg/ml GO-7% hydrogel microstructure was high compared to pure hydrogel and 1 mg/ml GO-7% hydrogel samples. Then 5 mg/ml GO-7% hydrogel was analyzed in a microfluidics system to check the controllable movement capability. To summarize, current microfluidics research shows that the capacity of the GO-hydrogel composite to maintain a 3D culture of encapsulated cells will make them suitable injectable systems with less invasive techniques for *in vivo* applications.

### Introduction

GO-hydrogel composites have quickly become one of the most sought-after materials for microfluidic systems, as is common knowledge<sup>1,2</sup>. In recent years, hydrogels have been widely studied as 3D scaffolds to imitate the extracellular matrix, ideally in tissue engineering and cell culture studies<sup>3</sup>. The network structure of hydrogels and cell encapsulation with a high capacity to retain water provides a 3D environment for rehabilitating mechanical properties and easy exchange of biological metabolites and nutrients. These properties have made them attractive for cell-based therapies restoring the hydrogels, mainly the functions of diseased or damaged tissues. This restoration takes place using scaffolds conducive to cell reproduction. Since graphene oxide addition to hydrogel increases hydrogel's mechanical properties and cell compatibility<sup>4</sup>. When this situation is considered, it is estimated that the potential to contribute to the literature will be high for the project, whose target is to synthesize and characterize the GO-hydrogel composite scaffolds in appropriate laboratory conditions used in the treatment of tissue loss<sup>5</sup>. This research provided an overview of how these methodologies may be used to develop improved biomaterials for applications in regenerative medicine and drug delivery. Within the scope of this investigation, a microfluidics technique was created with the molding of PDMS technologies serving as the inspiration.

### Materials Method

The microfluidics to create and mimic the flowing tissue this research detailed the methods by which these strategies use the PDMS molding system. The needle space technique made microfluidic devices based on channels (**Figure 1**).



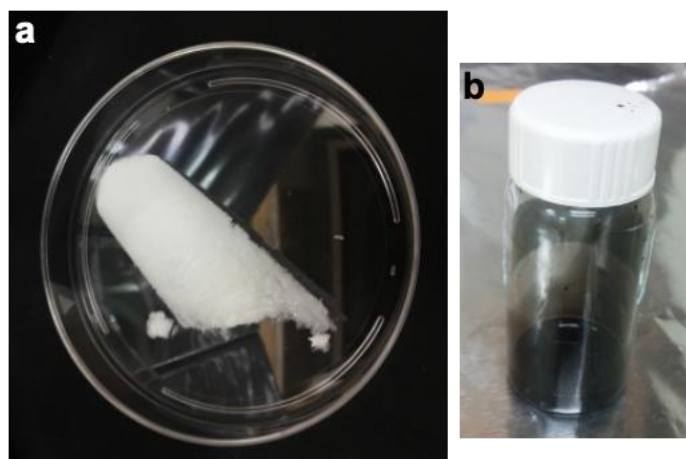
**Figure 1.** Microfluidic system

### **Preparation of Hydrogel**

10 g Gelatin Porcine Skin was taken and 100 mL PBS (sterile) was added in a cleaned Erlenmeyer flask with magnet fish. Set the undissolved mixture on the heating plate, and let it rotate (240rpm) at 50°C until Gelatin was melted. When Gelatin was melted (uniform solution, no more visible granular), 8mL Methacrylic Anhydride was added very slowly and dropwise (using a 1000  $\mu$ l pipette) and the emulsion was rotated (240rpm) at 50°C for 2 hrs. 100mL of sterile PBS was preheated in Erlenmeyer to 50°C. Dialysis membrane was prepared by cutting them in proper sizes and dunking them into distilled water to soften them (2x20-30cm). The dialysis was run at 40°C for at least 5 days with a magnetic stirrer (~500 rpm) and covered. The water was changed 2 times a day. Each time was turned/flipped upside down 5-6 times the membranes to homogenize the content. On day 5, 200mL of ultrapure water was added to an empty conical flask and hydrogel. The solution was heated for 15min covered at 40°C. The hydrogel was prepared in adequate number of 50mL Falcon tubes, each containing 25mL of the solution. And then, the hydrogel was vacuumed with sterile filtration. The polymer was transferred into 50mL-Falcons (25 to 30mL). Falcons were stored at -80°C for at least 2 days. Falcons were kept horizontally and froze. The frozen hydrogel was freeze-dried for 5 days (**Figure 2a**).

### **Fabrication of Graphene Oxide scaffolds**

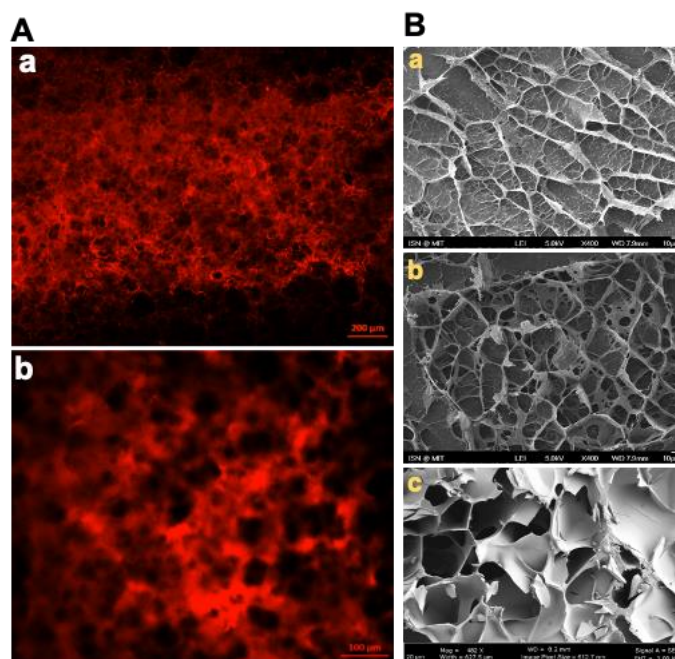
To create GO, graphite powder was oxidized using a modified version of the Hummer process. The initial stage was to oxidize graphite in concentrated sulfuric acid using  $\text{KMnO}_4$  and  $\text{NaNO}_3$ . The dispersion media for this oxidation was 250ml of concentrated sulfuric acid per 10g of graphite. 5g  $\text{NaNO}_3$  was added to the agitated dispersion, and after 1h of stirring, it was cooled to 0°C in an ice water bath. After then, 30 g of  $\text{KMnO}_4$  was added for 5h. When the addition was finished, the resultant dispersion was swirled for 2h at RT. The GO was rinsed with water until the chloride test with  $\text{AgNO}_3$  resulted in a negative result. The GO was filtered out and rinsed with aqueous HCl until no  $\text{BaSO}_4$  precipitation occurred in the presence of an aqueous  $\text{BaCl}_2$  solution. The purified brown GO was lyophilized to yield GO having the empirical formula  $\text{C}_6\text{O}_3\text{H}_2$  (**Figure 2b**).



**Figure 2.** a. Hydrogel, b. GO

## **Results and Discussion**

Imaging of pure hydrogels by fluorescence imaging has been seen as transparent. The pore structures in hydrogel can be observed. (**Figure 3A**)



**Figure 3.** A. Fluorescent image of hydrogel, a. 50X, b.100X. B. SEM images of. a. 1 mg/ml GO-7% hydrogel, b. 5 mg/ml GO-7% hydrogel, c. 7% hydrogel

A scanning electron microscope was used to observe the scaffold morphology. SEM images (Figure 7) demonstrated that hydrogel and GO scaffolds showed porous surface morphology. When the pore morphology of the hydrogels is examined, we can see the pore microstructure is high. We can see that the GO particles are spreading into the hydrogel. We can see that hydrogels prepared with GO particles have a smoother pore structure compared to pure hydrogel, and the pore structure of pure hydrogel is lower than that of GO-hydrogel scaffold pore structure. When the GO concentrations were compared, the pore structure became regular and frequent in the high concentration 5 mg/ml GO-7% hydrogel and low concentration 1 mg/ml GO-7% hydrogel structure (**Figure 3B**).

## Conclusion

This project has described the synthesis and characterization of biocompatible GO-hydrogel composite scaffolds that can support cells in microfluidics 3D cultures. To conclude, recent research in the field of microfluidics demonstrates that the capability of the GO-hydrogel composite to sustain the 3D culture of encapsulated cells will make injectable systems using less invasive procedures acceptable for use in *in vivo* applications.

## References

- 1 Adorinni, S., Rozhir. P. & Marchesan, S. Smart Hydrogels Meet Carbon Nanomaterials for New Frontiers in Medicine. *Biomedicines* **9**, doi:10.3390/biomedicines9050570 (2021).
- 2 Pinelli, F., Nespoli, T. & Rossi, F. Graphene Oxide-Chitosan Aerogels: Synthesis, Characterization, and Use as Adsorbent Material for Water Contaminants. *Gels* **7**, 149 (2021).
- 3 Tibbitt, M. W. & Anseth, K. S. Hydrogels as extracellular matrix mimics for 3D cell culture. *Biotechnol Bioeng* **103**, 655-663, doi:10.1002/bit.22361 (2009).
- 4 Biru, E. I., Necolau, M. I., Zainea, A. & Iovu, H. Graphene Oxide-Protein-Based Scaffolds for Tissue Engineering: Recent Advances and Applications. *Polymers (Basel)* **14**, doi:10.3390/polym14051032 (2022).
- 5 Qi, C. *et al.* A sericin/ graphene oxide composite scaffold as a biomimetic extracellular matrix for structural and functional repair of calvarial bone. *Theranostics* **10**, 741-756, doi:10.7150/thno.39502 (2020).

## ACINETOBACTER BAUMANNII AŞISININ DEĞERLENDİRİLMESİ:

**Demet Çelebi**

Hastane kaynaklı ve toplum kökenli enfeksiyonların başında ESKAPE patojenleri gelmektedir. Bunlar arasında son 20 yılda büyük sorunlara sebep olan *Acinetobacter. baumannii*, Moraxellaceae familyasından Gram negatif, hareketsiz, sporsuz ve non-fermentatif bir bakteridir. *A. baumannii*-*A. calcoaceticus* kompleksinin (Acb) bir üyesi olup pnömoni, hastane menenjit, yumuşak doku, deri enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonlarının primer nedenidir. ACB kompleksi ile kolonizasyon, hastaların yoğun bakım ünitesine kabulleri ve uzun süreli hastahane kalma durumları, mekanik ventilasyon ve antimikrobiyal ajanlarla uzun süre muamele edilme faktörleri etkenin bulaşında büyük bir katkıya sahiptir. *A.baumannii*, konağın immun yanıtından kaçma, biyofilmlerde büyüme, minimum metabolik hız ile zor çevresel koşullarda canlılığını sürdürmek,  $\beta$ -laktamaz üretimine geçiş, azaltılmış membran geçirgenliği, akış pompa sistemleri ve antimikrobiallerin hedef bölgelerinin değiştirilmesi /kısıtlanması gibi yetenekleri ile canlılıklarını devam ettirmektedir. Tüm bu faktörler tedavi prosedürlerini zorlamaktadır. 2017 yılında DSÖ tarafından, *A.baumannii*'ye karşı küresel öncelikli antimikrobiyal araştırmaların ve/veya aşı stratejilerinin geliştirilmesini ilan edildi. Ve öncelikli kritik bakterilerden birisi olduğunu deklare edildi. Küresel bazda yapılan çalışmalarda, etkenin çok ilaca dirençli (MDR), geniş ölçüde ilaca dirençli ve pan ilaca dirençli fenotiplerinin olduğu bildirilmiştir. *A.baumannii* suşlarına karşı Polimiksin ve tigesiklin gibi son çare olarak kullanılan antibiyotiklerde görülen direnç, bu bakterinin kontrolü için yeni alternatif yaklaşımlara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Ayrıca Covid19 pandemisinin yaşandığı 2021 döneminde *A. baumannii* koinfeksiyonunun COVID-19'un gelişimini ve prognozunu kötüleştirebileceği ayrıca klinik tanı ve tedaviyi engelleyebileceği raporları literatüre sunulmuştur. İlaçlara karşı geliştirdiği direnç açısından bakıldığında; özellikle Aminoglikozid direncine, metiltransferazların ve sınıf 2  $\beta$ -laktamazların MDR içinde yer aldığı genlerin etkili olduğu bildirilmiştir. Karbapenem direnci OXA-51, OXA-23 karbapenemaz D Sınıfı ve metalo- $\beta$ -laktamazların (MBL) aşırı ekspresyonu, OXA-51 ve OXA-40 D Sınıfı  $\beta$ -laktamazların (CHLD) yanı sıra blaOXA-23'ün neden olduğu seftazidim direnci ve karbapenem direncini artıran kompozit transpozon Tn2006 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. karbapenem direnç geni blaOXA-23 geninin ekspresyon düzeyi aşağı akışta yer alan, isabal calisam yerleşimi ile ilişkili durum dizisi çalışmalarda belirtilmiştir. Genlerle aktarılan dirençli ve mutant suşlar hem maliyet olarak tüm dünyada sorun oluşturmakta, hemde morbidite ve mortalite oranını artırmaktadır. Var olan antibiyotiklerin dirençli suşlara etkili olmaması, tedavinin etkili zaman aralığında gerçekleştirilememesi, uygulanan dozların artırılması ve konvansiyonel kullanılan antibiyotiklere eş değer etkiye yeni antimikrobiallerin olmaması gibi faktörler hastahane kökenli mutant suşların artmasına sebep olmaktadır. Bu durum ise büyük kaygı uyandırmakta ve alternatif arayışlara yol açmaktadır. Karşılaşılan bu zorluklar göz önüne alındığında *A.baumannii*'ye karşı aşı üretiminin elzem bir alternatif olduğu görülmektedir. *A.baumannii* 45 üzerinde gen ailesi ile dirençli suşların artmasına ve yayılmasına katkıda bulunmaktadır.

Aşı Çeşitleri:

### 1. IWC: İnaktive Edilmiş Aşı adayları:

Antibiyotikli yada antibiyotiksiz besiyerlerinde hazırlanan suşların formalin ile inaktivasyonu sonucunda oluşturulurlar.

**Avantajları:** Düşük maliyeti ve A.baumannii hayaletlerine ABG karşıda etkili koruma sağlaması, geleneksel aşuların , güçlü humoral ve hücresele bağışıklığı tetiklemedir.

### **Dezavantajları:**

klirik uygulamaları, karmaşık bileşimleri ve potansiyel güvenlik kaygıları, eksik inaktivasyon, tedavi riski potansiyel olarak istenmeyen yan etkiler, proinflatuar moleküller olduğu bilinen patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler) içeren IWC'ler veya ABG'ler, konakçılarda reaktöjeniteye sebep olması bakımından risk oluşturuyor.

## **2. Rekombinant teknoloji ile yapılan Aşular:**

monovalent genlerin olduğu tek rekombinant protein bazı aşular üretilmiştir. Ancak tek değerlikli bu aşuların zayıf koruma sağladığı bildirilmiştir. Bu nedenle, çok değerlikli aşı içeriklerinin hücresele yanıtta **daha etkili olacağı düşünülmektedir.**

### **2.1.Hücre dışı zar kompleksleri (OMC'ler) ve dışı zar kesecikleri (OMV'ler) ile ilgili aşı adayları**

Hücreye ait biyolojik ürünler olmaları ve bu bileşiklere karşı antikor yanıtı sağlamaları umut verici olmaktadır. Lipopolisakkarit Kapsül yapısından kaynaklanan (LPS) pirojenik LPS oluşmasını engellemek amacıyla LPS eksik suşlar ile aşı uygulamaları yapılmaktadır.

**Avantajlar:** LPS eksikliği olan IWC'nin, vahşi tip bakterininkine benzer sağlam bağışıklık tepkileri uyandırdığı gösterilmiştir. LPS eksikliği olan IWC ile endotoksin kontaminasyonuna ilişkin endişelerde azalma

### **Dezavantajlar:**

Tam koruma sağlanamaması ve dirençli suşların topluma yayılma ihtimali dezavantajları arasındadır.

### **2.2.Bakteriyel yüzey polisakkaritlerinden kapsüller polisakkaritler (CPS)ile ilgili aşı adayları**

Bakteriyel polisakkaritler özellikle taşıyıcı proteinlere kovalent bağlanarak immün hafızayı güçlendiren elemanlardır. Bunlar glukokonjugat yapıları ile aşı adayı olarak görülmektedir.

### **Avantajları:**

İmmün modülatör özellikleri

**Dezavantajları:** Yapılan çalışmalarda yalnızca kapsül 1 K1 pozitif olan suşlarda etkili olması ile sınırlı bilgilerin varlığı, daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmasıdır.

### **2.3.PNAG: Antiserum ile aşılama Geniş bohyutta PNAG sertiplerinin olması, pnömoni ve bakteriyemi**

mücadelelerinde bakteri yükünü azaltma potansiyeli ile hem aktif hem de pasif bağışıklama için potansiyel bir bileşen aşı olduğu önerilmektedir. Ayrıca Pasif antikor immünoterapisinde uygulama sahası olacağı bildirilmektedir.

Avantajı: salgın anında akut enfeksiyonların tedavisi , Antiserumlarla pasif bağışıklamanın potansiyel terapötik değeri olmasına rağmen,



Dezavantaj: antiserum üretmenin yüksek maliyeti, K1 CPS'ye karşı antiserumlar için gözlemlendiği gibi heterolog koruma eksikliği, septik şok durumunda güçsüz koruma potansiyeli,ani fakat kısa süreli koruma.

**2.4 OMP Gen Dış Zar Proteinleri:** *A.baumannii* patogenezindeki önemli rolleri ile tek başına OmpA'yı veya OmpA'nın diğer proteinlerle kombinasyonu olarak farklı teknolojiler yoluyla aşı hedefi olarak OmpA antikoru ortaya çıkardığı ve bakteri enfeksiyonuna karşı umut verici koruyucu bağışıklığı indüklediği için aşı adayı olarak görülmektedir.

En Fazla Aşı Adayı olarak Belirlenen OMPler ; Omp22 ve BamA en çok aşı adayı olan gen bölgeleridir.

Birlikte kullanımlarında polimorfizme neden olmaları bakımından tek bir OMPA antikor yanıtını baskılayacağına dair spekülasyonlarda mevcuttur.

**Avantajları:** %95-99 yüksek oranda koruma, aktif ve pasif bağışıklama için yüksek potansiyel

**Dezavantajları:** *anti-OmpA MAb'ler üzerinde yapılan çalışma, antikorun bağlanması A. baumannii'nin CPS tarafından inhibisyon, makrofajların aktivasyonunu ve komplemana bağlı bakterisidal aktiviteyi inhibe etme potansiyeli, OmpA ve diğer OMP'lerin, bu epitoplar CPS tarafından korunduğu için uygulanabilir aşı hedefleri olamayacağı kaygıları dezavantajları arasındadır.*

**Önem:** Kapsül tabakasına nüfuz eden yüzeye maruz kalan proteinler veya yüzeye ilişkili proteinler, aşı hedefleri olarak daha iyi başarı sağlayacağı ileri sürülen öneriler arasındadır.

**2.4.Biyofilm İle İlgili Aşı Adayları:** Yüzeye alakalı proteinler olması itibari ile aşı adayları olarak belirlenmiştir. Özellikle trimerik ototransporter protein (Ata) Blp1 proteini aşı genleri en çok belirlenen aşı adayı gen bölgeleridir.

*Ata'ya karşı antikorlar, opsonofagositik öldürme ve bakterisidal özelliklere sahipken, Ata'ya yönelik antiserum, A. baumannii'nin hem fagosit bağımlı hem de fagositten bağımsız öldürülmesine aracılık etmesi açısından değerli olan gen bölgeleridir. Özellikle biyofilm tabakası ile planktonik suşlara göre 1000 kat daha antibiyotik direncine sahip olan bu suşların eradike edilmesinde umut vaat eden adaylar arasındadır. Ancak tek değerlikli aşuların etkinliğinin geniş olamayacağı kaygıları ile birden çok epitop bölgeleri içeren aşı adayların düşünülmesi gerekliliği öne sürülmektedir.*

#### **2.5dış membran lipoprotein A, küçük protein A (smpA) ve fosfolipaz D (PLD)**

Bu aşularla ilgili yapılan çalışmalarda immünizasyon istenilen düzeyde elde edilememiş olup antiserum olarak hazırlanmış formlarında ise küçük düzeyde koruma görülmüştür. Çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.

#### **2.6 . (RV) Ters Aşılama:**

Rasyonel bir yöntem ile biyoinformatik bilgilerle dizayn edilen bu yöntemde yüksek verimli tam genom dizilimi ile moleküler yöntemlerdeki gelişmelerin katkısı ile kütüphanesi devasa olan veritabanları geliştirildi. Bu sayede birçok patojenin biyolojik yapısı ayrıntıları ile incelendi, ayrıca bilinmeyen antijenlerin keşfine





bütünlüğünü bozmayan hem lokal hem sistemik nötralize edici bağışıklık tepkilerinin üretimini artıran mukozal dağıtım araçlarına olan ihtiyaç düşünüldüğünde mukozal yanıtı tetikleyen aşı adayları ileri çalışmaların ana hedefidir. Bu açıdan özellikle Thücre yanıtını artıran Thelper yanıtını indükleyen ve bunların belirteçleri olan sitokin düzeylerinin doğru ve istenilen düzeyde sergilenmesini sağlayan teslimatlar önem arz etmektedir.

#### **4. Denye Hayvanları ve Bakteri Suşlarının Doğru Belirlenmesi:**

Hayvan Denyelerinde immün sistemi istenilen ölçüde indükleyemediği için BALB/c veya ICR gibi aşı çalışmalarında yaygın olarak kullanılan farelerden başka çalışma gruplarında değerlendirilmeye alınması gerekmektedir. Bu amaçla özellikle A/J ve C3HeB/FeJ'nin fare türlerinin *A. baumannii* enfeksiyonuna karşı daha iyi bir model olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Aynı zamanda sadece fare deneyleri değil sıçan deneylerinde değerlendirilmeye alınması önerilen hayvan modellerindedir.

Aynı zamanda bakteri suşlarının genotipik olarak karakterize edilmesi ile doğru suşun hayvan enfeksiyon modeli olarak kullanımı önem arz etmektedir. Bakterilerde oluşan küçük genomik değişiklikler mutant suşların oluşmasına farklı bir antimikrobiyal dirence katkıda bulunabileceği gerçeği akıllarda bulunması gerekenler arasındadır.

#### **5.Aşı Hedef Populasyonu:**

- a. Hastahane Uzun süre tedavi gören Hastalar
- b. Yaşlılar
- c. Sağlık Çalışanları

**SITMA AŞISINDA GÜNCEL DURUM**  
**Doç. Dr. Fatma Esenkaya Taşbent**  
**Meram Tıp Fakültesi**  
**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

Sıtma, enfekte anofel cinsi dişi sivrisineklerin ısırmasıyla insanlara bulaşan *Plasmodium* parazitlerinin neden olduğu en eski ve en ölümcül hastalıklarımızdan biridir. Sıtma, insanlık tarihinin çok eski yıllarından günümüze kadar etkisini sürdürmüş, tarihte birçok uygarlığın yok oluş nedeni olarak gösterilmiştir. Ülkemizde sıtma olarak bilinen hastalık dünyada daha çok malarya olarak adlandırılmaktadır. Hastalığın bataklıklardan yükselen zehirli hava nedeniyle oluştuğu öne sürülerek mal(kötü) –aria (hava), malarya, olarak adlandırılmış ve etken bulunmadan önce uzun yıllar geleneksel olarak kına kına ağacı kabuğu ile tedavi edilmiştir.

Sıtma küresel olarak hala dünya genelinde 85 ülkede görülmektedir ve dünya nüfusunun yarısı sıtma bulaşma riski olan bölgelerde yaşamaktadır. Sıtma vakalarının %95'i ve sıtma ölümlerinin %96'sı Afrika Bölgesinde görülmektedir. Bölgedeki tüm sıtma ölümlerinin yaklaşık %80'ini 5 yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır. Gelişen COVID-19 pandemisi sıtma mücadelesini de etkilemiş, gelişen hizmet kesintileri nedeniyle, 2020 yılında bir önceki yıla göre vaka sayısında 14 milyon artış görülmüştür. 2020 yılında çoğu sahra altı Afrika ülkeleri olmak üzere 241 milyon sıtma vakası rapor edilmiştir. Sıtmaya bağlı ölüm sayısı 2020 yılı için 627.000 olup bir önceki yıla göre 69.000 artmıştır. Bu artışın üçte ikisinin gelişen COVID-19 pandemisinin sıtma mücadelesini etkilemesinden kaynaklandığı bildirilmiştir.

Sıtmadan korunmada Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği temel strateji etkili vektör kontrolü ve koruyucu antimalaryal ilaç kullanımınıdır. Bu stratejinin ve korunma yollarının daha erişilir şekilde daha çok bireye ulaşmış olması, son yirmi yılda bu hastalığın küresel yükünün azaltılmasında büyük bir rol oynamıştır. Vektör kontrolü enfeksiyonu önlemede ve bulaşın azaltılmasında oldukça etkili olduğundan, sıtma kontrolünün ve eliminasyon stratejilerinin hayati bir bileşenidir. Vektör kontrolü için iki temel uygulama; ev içi kapalı alanlara insektisit püskürtmek ve insektisit içeren cibinliklerin kullanımınıdır. Vektör kontrolünde en önemli sorun anofel sivrisinekleri arasında insektisitlere karşı ortaya çıkan dirençtir. Koruyucu kemoterapi, sıtma enfeksiyonlarını ve bunların sonuçlarını önlemek için ilaçların tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmasındır. Bu uygulama beş yaş altı çocuklar, bebekler ve hamileler gibi hassas gruplarda, sıtma ile enfekte olup olmadığına bakılmaksızın, belirlenen sıtma riski yüksek zamanlarda sıtma ilaçlarının tam bir tedavi protokolü şeklinde uygulanmasını içerir. Özellikle *P. falciparum* sıtması için mevcut en iyi tedavi, artemisinin bazlı kombinasyon tedavisidir. Ancak Afrika bölgesinde ortaya çıkan kısmi artemisinin direnci sıtma mücadelesi için büyük endişe kaynağıdır.

Sıtmadan korunma stratejilerinden biri olarak aşı çalışmaları uzun yıllardır devam eden çalışmalardır. 6 Ekim 2021'de DSÖ, orta ve yüksek bulaşmanın olduğu bölgelerde yaşayan çocuklarda *P. falciparum* sıtmasının önlenmesi için RTS,S/AS01 sıtma aşısının kullanılmasını önermiştir. İlk kez yüzyıllar boyunca milyarlarca insanı öldüren sıtmanın mücadelesinde bir aşı resmi olarak önerilmiştir.

Sıtma aşısı temel olarak üç aşamadan birini hedefler:

1. Eritrosit öncesi döneme ait aşilar: Sporozoitleri hedef alirlar. Sporozoitlerin hepatositlere yerleşmesini engellerler.
2. Eritrositik Aşilar: Hepatositlerden salınan merozoit yüzey proteinlerini hedef alirlar.
3. Bulaşmayı önleyen aşilar: İnsanlardan sivrisineklere geçişi önleyerek hastalığın yayılmasını engellerler.

1987 yılında geliştirilen RTS,S/AS01 aşısı, *P. falciparum* sirkumsporozoit (CS) proteininin bir parçasını hedefleyen bir rekombinant protein aşısıdır. CS proteini sporozoit yüzeyindeki ana antijendir ve ayrıca hepatik enfeksiyonun erken dönemlerinde bulunur. Sporozoiti kaplayan majör proteinin CS olduğunun tanımlanması sonrasında söz konusu protein sekanslanıp çoğaltılmıştır. RTS,S/AS01, CS proteininin merkezi tekrar birimleri için taşıyıcı matris görevi gören Hepatit B virüs yüzey antijeni ve immünojenik adjuvan olarak AS01 içerir.

2004 yılında faz2b çalışmaları yapılan aşının ümit verici sonuçlarından sonra 2009 ile 2014 yılları arasında yedi sahra altı Afrika ülkesinde faz 3 çalışmaları yapılmıştır. Aşının uygulanma takvimi 0, 1 ve 3. aylarda intramuskuler olarak üç temel doz ve 3. dozdan 18 ay sonra rapel dozu şeklinde planlanmıştır. Faz 3 çalışma sonuçlarında 3. dozdan sonra çocuklarda %28, bebeklerde %18 etkinlik bulunurken, rapel doz sonrası çocuklardaki etkinlik %36'ya, bebeklerde ise %26'ya yükselmiştir. RTS,S/AS01 aşısının güvenliği ve tolere edilebilirliği diğer pediatrik aşilarla uyumludur.

Nisan 2019'da DSÖ, aşının çocuk ölümleri üzerindeki etkilerini, rutin kullanım sırasındaki güvenliğini ve çocuklara dört doz uygulamanın fizibilitesini değerlendirmek için üç Afrika ülkesinde (Malavi, Gana ve Kenya) bir sıtma aşısı pilot programı başlatmıştır.

Pilot çalışma sonrasında Dünya Sağlık Örgütü 6 Ekim 2021'de RTS,S/AS01 (Mosquirix) aşısını, güvenli olduğu ve rutin bağışıklama programlarına ve mevcut sıtma kontrol önlemlerine entegrasyonunu savunarak onaylamıştır.

## Kaynaklar

1. World Health Organization. World Malaria Report 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040496>. Erişim Tarihi: 18.09.2022
2. CDC-Parasites- Malaria. <https://www.cdc.gov/parasites/malaria/index.html>. Erişim tarihi: 18.09.2022
3. Arora N, C Anbalagan L, Pannu AK. Towards Eradication of Malaria: Is the WHO's RTS,S/AS01 Vaccination Effective Enough? Risk Manag Healthc Policy. 2021 Mar 12;14:1033-1039. doi: 10.2147/RMHP.S219294.
4. Syed YY. RTS,S/AS01 malaria vaccine (Mosquirix®): a profile of its use. Drugs Ther Perspect. 2022;38(9):373-381. doi: 10.1007/s40267-022-00937-3.
5. Nadeem AY, Shehzad A, Islam SU, Al-Suhaimi EA, Lee YS. Mosquirix™ RTS, S/AS01 Vaccine Development, Immunogenicity, and Efficacy. Vaccines (Basel). 2022 Apr 30;10(5):713. doi: 10.3390/vaccines10050713.
6. Galactionova K, Smith TA, Penny MA. Insights from modelling malaria vaccines for policy decisions: the

focus on RTS,S. *Malar J.* 2021 Nov 18;20(1):439. doi: 10.1186/s12936-021-03973-y.

7. Takashima E, Tachibana M, Morita M, Nagaoka H, Kanoi BN, Tsuboi T. Identification of Novel Malaria Transmission-Blocking Vaccine Candidates. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Nov 30;11:805482.

8. Mandala WL, Harawa V, Dzinjalama F, Tembo D. The role of different components of the immune system against *Plasmodium falciparum* malaria: Possible contribution towards malaria vaccine development. *Mol Biochem Parasitol.* 2021 Nov;246:111425.

## TÜRKİYE'DE GÖÇ VE KUTANÖZ LEİSHMANİASİS

**Prof. Dr. Gülnaz ÇULHA**

**Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Antakya, Hatay**

**E-posta: gulnazculha@yahoo.com**

Leishmaniasis, enfekte dişi tatarcıkların ısırmasıyla insana bulaşan paraziter bir hastalıktır. Kutanöz, mukokütanöz, visseral olmak üzere üç ana klinik tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Kutanöz leishmaniasis (KL), hastalığın en sık karşılan formudur ve genellikle skar oluşarak kendiliğinden iyileşen deri lezyonlarına neden olur. Visseral leishmaniasis (VL) iç organları, etkilemektedir ve tedavi edilmediğinde ölüme sebep olabilmektedir. Mukokütanöz leishmaniasis (MKL) ise mukozayı tutarak tamamen ya da kısmen tahribatına sebep olan önemli bir klinik formdur KL ve VL ülkemizde leishmaniasisin en sık görülen klinik formlarıdır ve genel olarak KL'ye L. tropica ve L. infantum, VL'ye ise L. infantum neden olmaktadır . VL Ege, Akdeniz ve İç Anadolu Bölgeleri'nde, KL ise Güneydoğu Anadolu Bölgesi başta olmak üzere Akdeniz, İç Anadolu ve Ege Bölgesi'nde görülmektedir Türkiye'de 1990-2010 yılları arasında toplam 46.003 KL olgusunun olduğu bildirilmiştir 2011 yılı Nisan ayında, Suriye'de yaşanan iç karışıklık nedeniyle yaklaşık 300-400 kişi Hatay ili Cilvegözü sınır kapısından giriş yapmış ve ilk sığınma kamplarına yerleşmişlerdir. İlimizde ilk yıl Altınözü, Yayladağı, Reyhanlı da toplam beş kamp kurulmuştur . Ancak bugün itibariyle 10 ilimizde (başta Hatay, Şanlıurfa, Gaziantep olmak üzere) oluşturulmuş kamplar dışında 81 ilimizde 4 milyona yakın Suriye'li olduğu tahmin edilmektedir . Bu durum ülkemizin hemen hemen her yerinde importe KL olgularının görülmesine neden olmuştur. Göç sonrası 2013 yılında Türkiye'de Türk ve Suriyeli toplam KL olgu sayısı 5.362 ile son yılların en yüksek sayısına ulaşmıştır. 2015-2017 yılları arasında yıllık ortalama 2000-2.500 olgu görüldüğü Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilmiştir

Göçle birlikte göç edilen yere taşınan özellikle enfeksiyon ajanlarının yol açtığı hastalıklar son derece önem taşımaktadır. Vektör ile bulaşan bir hastalık olan kutanöz leishmaniasis (KL), hem ülkemizde hem de 3 milyondan fazla insanın göçmen olarak geldiği Suriye'de yüzyıllardır önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Taşınan parazit hastalıkları arasında, ülkemiz için de önemli bir halk sağlığı sorunu olan kutanöz leishmaniasis (KL) önemli bir yer tutmaktadır. Komşumuz Suriye'de ise KL çok uzun zamandır yüksek endemisine göstermekte olup iç karışıklık öncesi son verilere göre; ülkenin tamamında 1995-2004 yılları arasında 186.766 KL olgusu rapor edilmiş olup, 2004 yılı içinde 26.878 olgu kayıt edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün son güncellenen raporuna göre Suriye'de 2005-2014 yılları arasında 414.095; 2014 yılında ise 53.876 KL olgusu rapor edilmiş olup KL için insidans oranının 22.74/10.000 olduğu bildirilmiştir. Uzun yıllara bakıldığında en fazla KL hastasının Halep, Edlib ve Tartus illerinde kaydedildiği görülmektedir.

2011 yılında Ortadoğu da yaşanan iç karışıklıklar nedeniyle yaklaşık 4.2 milyon Suriye vatandaşı Türkiye, Ürdün ve Lübnan'a göç etmişlerdir. Dalga dalga gelen sığınmacılar artık Türkiye nüfusunun %3'ünden fazlasını oluşturmaktadır. Bugün 10 ilimizde 20 barınma merkezi oluşturulmuştur. Bu merkezlerde sağlık

hizmeti çeşitli şekillerde verilmektedir. Ancak Suriyeli vatandaşların hepsinin kamplarda olmayışı nedeniyle şimdiye dek ülkemizde KL'nin endemik olmayan şehirlerden de rapor edilebilmektedir.

Ülkemizde *L. tropica* ve *L. infantum*'un oluşturduğu kutanöz leishmaniasis ve *L. infantum*'un etken olduğu visseral leishmaniasis görülmektedir. Başta Şanlıurfa olmak üzere çoğunlukla Güney ve Güneydoğu Anadolu'da yer alan 9 ilden toplamda yıllık 1.800-2.000 civarında yerli olgu rapor edilmektedir. Özellikle 2010 yılı sonrasında yapılan çalışmalarda hem yerli hem de Suriyeli hastalarda *L. major* ve *L. donovani* parazitlerinin de KL'de etken olduğu belirlenmiştir. *L. tropica*'nın etken olduğu AKL ile kıyaslandığında *L. major*'un sebep olduğu zoonotik KL daha akut ve agresif seyretmekte, genelde geniş akıntılı deri ülserleri oluşturmakta ve lezyonun bulunduğu yere göre ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. *L. donovani* kaynaklı deri lezyonları ise, *L. infantum* da olduğu gibi genelde sivilce şeklinde yara oluşturmakta ancak ülsere olmadan kronikleşebilmektedir. Bu durum da kum sineklerine parazit bulaşını, süre açısından, arttırıcı bir rol oynamaktadır.

Ülkemizde *L. major*'un varlığının gösterilmesi ve kozmopolit bir tür olan vektör *Phlebotomus papatasi*'nin bütün çalışma yapılan illerimizde bulunması olguların artışına sebep olabilecek bir risk olarak görülmektedir. Riskin sadece insanlarla sınırlı olmadığı, ülke genelinde bulunan küçük kemirgenlerin de risk altında bulunan gruba dahil edilmesi gerektiği de vurgulanması gereken bir konudur.

Kamplarda bulunan Suriyeli'lerde özellikle kış döneminde aktif tarama ile olası KL olgularının belirlenmesi, bunların kesin tanılarının yapılması ve yaz aylarına kadar tedavilerinin tamamlanması yerli bulaşın önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Zoonotik ve Vektörel hastalıklarla ilgili akademik yayınları ve ülkemizde gerçekleştirilen çalışmaları takip edecek bir "birim" veya "masa" oluşturulmasında devlet ile akademi arasındaki kopukluğu önleme açısından yarar görülmektedir.

Türkiye'de farklı *Leishmania* türlerinin taşınabileceği uygun vektör kum sineği türleri birçok ilimizde bulunduğu göz önüne alındığında ulusal düzeyde bir entegre kontrol programının uygulanması ve ilgili hekimler arasında KL farkındalığının arttırılması yönünde çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

## **BİYOTEKNOLOJİNİN İNSANA VE SAĞLIĞA KATKILARI DEÜ SAĞLIK BİLİMLERİ ENS. HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ AD PROF. DR. GÜVEN ERBİL**

### **BİYOTEKNOLOJİ NEDİR?**

Bitki hayvan ve mikroorganizmaları gen üzerinden geliştirmek için, hücre ve dokuları ile yapılan çalışmalara biyoteknoloji denmektedir.

Biyoteknolojinin ilk adımları 1923 yılında Theophilus Shickel Painter isimli bilim adamının insan kromozom sayısını yanlış da olsa 48 olarak ileri sürmesiyle atılmıştır. Bilime dayalı Teknolojinin tüm gelişmesi Biyoteknoloji de son 20 hatta 10 yılda logaritmik artışla destek vermektedir. 1956 yılında kromozom sayısı daha yeni bulunmuşken, DNA ve RNA daha dün tanımlanırken, günümüzde kurtarıcı mRNA teknolojisi konuşulmaktadır.

### **BİYOTEKNOLOJİNİN BAŞLICA KULLANIM ALANLARI**

1. Sanayi sektörü,
2. Özellikle Kimya (Biyokimya) Biyolojik Ürünler
3. Yeni sebze ve meyve üretimi,
4. Genetik kodu değişen ürünler(±)
5. İnsanlar üzerinde yer alan zararlı genlere karşı,
6. Gen Makası (±)
7. Tıbbi bitki üretimi,

### **SAĞLIKTA BİYOTEK ve SONUÇLARI**

1. Kök hücre
2. Omuriliğin onarılma amacı, paralizi ve nörolojik kayıpları onarma?
3. Çocuk sahibi olma
4. Yeni kişiye özel organ üretimi
5. Aşılar
6. Kanser ve benzeri ciddi hastalıkların önlenmesi ile tedavisi,
7. İnsan sağlığı konusunda yararlı protein üretimi,
8. Hasar oluşmuş beyin hücrelerinin onarılması,
9. Kişiye özel ilaçlar

### **BİYOTEKNOLOJİNİN GENEL AMAÇLARI**

1. Hayvancılığın
2. Biyolojik kontrollü tarımın
3. Üretimin daha verimli hale gelmesi

### **BİYOTEKNOLOJİNİN TIBBİ YARARLARI**

1. ÖNLEYİCİ HEKİMLİK (Meydana gelebilecek salgın ve bulaşıcı hastalıkların erken teşhisi),
2. Aşı sektörü gelişimi,
3. Genetik hastalıkların azaltılması,
4. TEDAVİ EDİCİ HEKİMLİK (Ölümcül hastalıklara karşı ve ilaçlar için katkı),
5. PROTEZ(İmplant, Stent) lerdeki iyileşme

### **BİYOTEKNOLOJİNİN ZARARLARI**

1. Biyolojik silah yapımı, Organik atıklar üzerinden elde edecek bakteriler ve enerji kazanımı (±)
2. Genetiği değiştirilmiş sebze ve meyve üretimi,
3. Toksin atıkları meydana gelmesi,
4. Doğal denge ve döngülerde bozulma,
5. Çevre kirliliğinin oluşması,
6. Ekosistemin bozulması konusunda etmenler,

### **GELECEK VE BİYOTEKNOLOJİ**

1. Hatalı doğumun son bulması

2. Tamirde sınırsızlık
3. Süresiz yaşam



**Solunum Sistemi *Candida* Enfeksiyonları**  
**Uzm. Dr. Halil Er**  
**Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

*Candida* pnömonisi ve akciğer abseleri oldukça nadir bir hastalıktır. *Candida* pnömonisi genellikle ciddi bağışıklığı baskılanmış hastalarda hematogen yayılımın ardından enfeksiyon gelişmesi şeklinde görülür. Sadece nadiren orofarengeal materyalin aspirasyonundan sonra primer *Candida* pnömonisi veya absesi gösterilmiştir.

Primer *Candida* pnömonisinde, eşlik eden *Candida* özofajiti ve üst solunum yollarında kolonizasyon sıklıkla bulunabilir. Pulmoner enfeksiyonun varsayılan mekanizması özofagofaringeal içeriğin aspirasyonudur.

*Candida* lezyonlarının radyolojik morfolojisi çeşitlidir. Toraks bilgisayarlı tomografi incelemesinde genellikle çoklu pulmoner nodüller görülür. Bronkopnömoni, apseler, granülomlar ve intrakaviter membranöz eksüdaların tümü radyolojik bulgu olarak tanımlanmıştır. *Candida* pnömonisinin gerçek insidansını belirlemek bu nedenle radyolojik olarak zordur. En güvenilir yöntem akciğer histolojisi ve *Candida*'nın akciğere invazyonu ile lokal inflamasyon arasındaki ilişkinin kanıtı olacaktır.

Şüpheli bir lezyonun iğne biyopsisi, yalnızca infiltrata güvenli bir şekilde erişilebiliyorsa tanısal bir seçenektir. Hastanın klinik durumu, yüksek oksijen bağımlılığı ve yaygın olarak bulunan trombositopeni, akciğer biyopsisi olasılığını dışlar. *Candida* pnömonisinin kesin tanısı, mikroorganizmanın bronkoalveolar lavaj örneğinden izole edilmesi ile desteklense de histopatolojik akciğer biyopsisinde maya ve psödohipin gösterilmesiyle konulur. Ancak *Candida* pnömonisi kuşkusu olan olgulara rutin olarak akciğer biyopsisi yapılması sıklıkla başvuru bir yöntem değildir.

Solunum yolu örneklerinde *Candida spp.* üremesi genellikle kolonizasyon olarak değerlendirilir. Endotrakeal aspirasyon örneklerinden *Candida* türlerinin izole edilmesinin anlamı tartışmalıdır. Çok sayıda prospektif ve retrospektif otopsi çalışmasında, bronkoalveolar sıvı da dahil olmak üzere solunum salgularından *Candida spp.* üremesinin zayıf prediktif değer taşıdığını göstermektedir.

Alt solunum yolunda *Candida spp.* kolonizasyonu yoğun bakımda uzun süreli yatış, uzamış entübasyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

#### **Tedavi**

*Candida*'nın solunum yolunda saptanmasının, bakteriyel pnömoni, çoklu ilaca dirençli patojenler ile enfeksiyon, morbidite ve mortalite riski artmasıyla ilişkili olduğunu gösteren önemli yayınlara rağmen antifungal ilaçlar ile eradikasyonunun klinik faydası tartışma konusudur.

Nadiren antifungal tedavi gerekir. Şiddetli immun yetmezliği olan hastada solunum örneklerinden *Candida* türlerinin izolasyonu, invaziv kandidiyazisi araştırmayı gerektirir. *Candida* pnömonisinin nadir olması, solunum sekresyonlarında *Candida*'nın son derece yaygın olması, bu bulgunun özgüllüğünün olmaması nedeniyle tek başına solunum yolu kültürü sonuçlarına dayanarak antifungal tedaviye başlama kararı verilmemelidir.

#### **Sonuç**

*Candida* türleri çoğunlukla bağışıklığın baskılandığı olgularda enfeksiyon etkeni olarak görülür. Bağışıklığı baskılanmamış hastaların da solunum örneklerinde yaygın olarak üremektedir. Solunum yollarında *Candida* türlerinin üremesi çoğunlukla kolonizasyon olarak değerlendirilmektedir. Solunum desteği alan hastalarda solunum yolu sıklıkla *Candida* türleri tarafından kolonize edildiğinden, balgamda bu mayaların varlığının önemi tartışmalıdır.

En son Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzları, pozitif solunum yolu kültürü temelinde antifungal tedaviye başlanmamasını ve *Candida* pnömonisinden şüphelenilen durumlarda histopatolojik kanıt aranmasını önermektedir.

İnvaziv *Candida* pnömonisi nadir de olsa görülebilmektedir. *Candida* pnömonisinin kesin tanısı biyopsi örneklerinde maya ve hif yapılarının histopatolojik olarak gösterilmesi ve biyopsi kültüründe *Candida* üretilmesi ile konulur. Doku biyopsi örneği almak her zaman mümkün değildir. Bunun yerine konak faktörleri, mikrobiyolojik ve klinik veriler göz önüne alınarak değerlendirme yapılabilir. Hastanın kliniği ile birlikte değerlendirme ve klinisyen ile işbirliği yapılması bu hastaların tedavisinin yönetilmesinde önemlidir.

Hastanın genel durumu bozursa, her türlü antibiyotik tedavisine rağmen klinik ve radyolojik düzelme yoksa, elimizde kliniğini açıklayacak *Candida* türü maya üremesinden başka mikrobiyolojik kanıt yoksa, *Candida* pnömonisi lehine düşünülüp antifungal başlanabilir.

### **Kaynaklar**

1. Schnabel RM, Linssen CF, Guion N et al. Candida Pneumonia in Intensive Care Unit? OFID. 1-6.2014. DOI: 10.1093/ofid/ofu026.
2. Liu J, Yu Y-T, Xu C-H and Chen D-C (2021) Candida Colonization in the Respiratory Tract: What Is the Significance? Front. Med. 7:598037. doi:10.3389/fmed.2020.598037.
3. Pendleton KM, Huffnagle GB, Dickson RP. The significance of Candida in the human respiratory tract: our evolving understanding. Pathogens and Disease, 2017, Vol. 75, No. 3. doi: 10.1093/femspd/ftx029.
4. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID 2016;62(4):e1–50.

## **Kandidaların virulans Faktörleri ve İnvazif Kandidal infeksiyonlar Konuşmacı: Prof. Dr. Halil Yazgı (Atatürk Üniversitesi Tıp Fak.)**

Mantarlar, konakta çoğalmak ve konağa zarar vermek için çeşitli virülans faktörlerine ve mekanizmalarına sahiptirler. Adhesinler, proteaz, lipaz, fosfolipaz, esteraz ve fosfotaz gibi enzimleri üretme, biyofilm oluşturma ve fenotipik değişim gibi özellikler candidaların önemli virulans faktörlerini oluşturmaktadır.

Candida'nın epitelyal ve endotelyal hücrelere bağlanması, konakçı hücrelerin reseptörleri ile etkileşime girmesi mantar yüzeyinde bulunan adezin tarafından kontrol edilir. Bu enzimler özellikle dissemine kandidiyaziste görülen hifal invazyonu kolaylaştırmaktadır.

Bakteriyel endotoksinler gibi Candida hücre duvarlarının glikoprotein yapıları da konak hücrede öldürücü ve pirojenik etki göstermektedir.

Candida albicans için son zamanlarda tanımlanan ve virülansını etkileyebilecek bir özellik, komplemandan türetilmiş opsoninleri bağlama yeteneğidir. C3d ve iC3b, CR2 ve CR3 için reseptörler ilk olarak kompleman-opsonize mikroorganizmaların endositozuna aracılık eden fagositik lökositlerin yüzey molekülleri olarak tanımlandı. Fenotipik değişim, tek suşlu organizmaların farklı koloni fenotipleri arasında yüksek frekanslarda geri dönüşümlü olarak geçiş yapma yeteneğini ifade eder. Candidalar bu yeteneği sayesinde, tek hücreli blastospordan filamentli psödohipfaya ve hatta gerçek hifaya kadar çeşitli morfolojik formlarda büyüebilir.

Bu genel girişten sonra bugün için önemli bir hastane infeksiyonu nedeni olan invazif candidiazis hakkında kısa bir bilgi aktaracağım.

İnvazif candidiazis kandidemi ve derin yerleşimli kandidal infeksiyonlardan oluşmaktadır. Derin yerleşimli kandidalar kalp beyin kemik doku, barsak vb. gibi doku yada organlarda ağır klinik tablolara ve ölüme neden olabilmektedir. Kandidalar immun sistemi baskılanmış bireylerde ikinci ila dördüncü en sık hastalık etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda olguların yaklaşık yarısında *C. albicans* etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer yarısının yaklaşık %15-20 sini *C. glabrata*, yaklaşık %10-15 ini *C. parapsilosis* ve gerikalan yaklaşık %20 lik kısmını ise *C. tropicalis*, *C. krusei* ve diğer candida türleri oluşturmaktadır. *C. auris* adı verilen başka bir tür, dünya çapında invazif kandidiyazis etkeni olarak son zamanlarda izole edilmektedir. Bu türle oluşan infeksiyonlar genellikle immun sistemi baskılanmış yoğun bakım hastalarında görülmektedir. Bu türün bir diğer önemli özelliği ise bir çok antifungale dirençli olmasıdır ve bu tür ile oluşan invazif infeksiyonlarda mortalite oranı diğer candida türlerinden daha yüksektir.

Multifokal Candida kolonizasyonu, Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, Uzun süreli yoğun bakımda kalma, Hastaya mekanik ventilasyon uygulama Ağır batın ameliyatına maruz kalma, akut nekrotizan pankreatit, nötrojeni, solid organ kanseri, yaşlılık, prematürelilik, kortikosteroidler ve diğer immüno-supresanları almak ve diabetes mellitus gibi durumların varlığı Kandidal infeksiyonlar için predispozan faktörleri oluşturmaktadır.

Bu infeksiyonların erken tanısı hayat kurtarıcıdır. Bu amaçla kan kültürü ve eğer örnek almak mümkünse etkilenen diğer steril bölgelerden kültür örneği almak tanı için çok önemlidir. Kültür tanı için altın standarttır. Kültür haricinde Beta-D-glucan testi yapmak (Fungitell kit) ya da multiplex PCR gibi uygulamalar tanıda yardımcıdır. Kültürde etkeni izole etmek antifungal duyarlılık deneyleri için çok önemlidir. İnvazif kandidiasizin tedavisinde Ekinokandinler ilk seçenek antifungalleri oluşturmaktadır. Tedavi de hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak alternatif olarak lipozomal amfoterisin B ya da azol direnci sözkonusu değilse Flukonazol de kullanılabilir.

Bu tür infeksiyonlarda ekinokandilerin ilk tercih antifungal olmasının çeşitli sebepleri vardır. Bunlar faktörler; kandidalara karşı güçlü antifungal etkinlik göstermesi, hasta tarafından oldukça iyi bir şekilde tolere edilebilmesi, nadiren ilaç-ilaç etkileşimine neden olması ve kandidalara karşı düşük direnç oranlarıdır. Tedavi süreleri enfeksiyon bölgelerine göre değişiklik göstermektedir. Bu süre septisemi

olgularında minimum 14 gündür.

#### Kaynakça

- 1-Textbook of Medical Mycology. Chander J. Jaypee Brothers Medical Publishers. P401-434- (2018)
- 2-Gonazalz-Lara MF, Ostrosky-Zeichner L. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41:3-12.
- 3-Magill SS, et al. *Engl J Med.* 2018;379:1732-1744.
- 4-<https://funguseducationhub.org/invasive-candidiasis-infographics-resources/>
- 5-[https://en.wikipedia.org/wiki/Candida\\_auris](https://en.wikipedia.org/wiki/Candida_auris)
- 6-<https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/invasive/sources.html>

## COVID-19 İLİŞKİLİ FUNGAL İNFEKSİYONLAR: İNVAZİF PULMONER ASPERGİLLOZ

(COVID Associated Pulmonary Aspergillosis – CAPA) – İbrahim Erayman

Aralık 2019 yılında Çin'in Hubei-Wuhan eyaletinde solunum yolu infeksiyon salgını bildirildi . Başlangıçta daha önce Çinde 2002-2003 yıllarında ortaya çıkan SARS' ı ( Severe Acute Respiratory Syndrome ) düşündürüyordu ancak ; 2020 yılında ocak ayının başlarında hastalardan izole edilen patojenin yapılan genetik / filogenetik analizinde ara bir konaktan insana adapte olarak insanlar arasında yayılabilen yeni bir zoonotik korona virüs olduğu saptandı. uluslararası seyahatler ile dünyanın birçok ülkesine yayılarak dünya çapında bir salgına neden oldu. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından şubat 2020 'de pandemi olarak ilan edilirken ; infeksiyon COVID- 19 (Coronavirus Disease 2019 ) ve uluslararası virüs sınıflandırma komitesinde patojeni SARS-CoV-2 olarak tanımladı. Bugün SARS-CoV-2 pnömöni ve ARDS gibi ciddi klinik tablolara neden olarak salgın devam ediyor .

SARS-CoV-2; Betakoronavirüs ailesinden (2b), pozitif tek zincirli, zarflı RNA virüsüdür. Filogenetik analizinde virolojik tanımlamada 2 yarasa kökenli SARS-like- corona virüs ile (bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21) % 88-89 benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Dikensi protein (Spike –S) genetik analizinde SARS-CoV ve SARS-CoV-2 arasındaki %78' lik benzerlik ; konak hücreye girişte SARS-CoV-2' ninde ACE-2 (Angiotensin Converting Enzyme-2) reseptörünü kullandığını göstermiştir. Yani infeksiyonun patogenezinde virüsün konak hedef hücreye girişinde Spike (S) -ACE reseptör ilişkisi özgündür; bu aşı ve antiviral çalışmaların önünü açmıştır .

SARS-CoV-2 infeksiyonunda ana bulaş yolu damlacık ve temas yolu ile solunum yollarının kontaminasyonudur. İnkübasyon süresi 2 gün ile 14 gün arasında; ortalama 5.1-5.5 gün olarak bildirilmiştir. Olguların çoğunu erkek hastalar oluştururken (% 55-60), 30-79 yaş aralığı hastaların en büyük grubunu oluşturmaktadır (% 87). 1-20 yaş arasında hastalık % 2 oranında görülmüştür. Hastaların çoğunda komorbidite saptanamazken ( %75) ; altta yatan hastalıklar özellikle hastalık ciddiyeti ile ilişkilidir. En sık saptanan komorbiditeler Hipertansiyon ( HT ) % 14-22, Diyabetes Mellitus ( DM ) % 8-11, kardiyovasküler hastalıklar % 5-8 ve solunum yolu hastalıkları % 1-5, kanserler (% 0.5) oranında saptanmışlardır. Hipertansiyon ve DM olgularında en az 3-4 kat daha fazla yoğun bakım ve ventilasyon ihtiyacı gözlemlenmiştir .İmmünsüpressif tedavi alanlar ve sigara içiciliği de infeksiyon ve hastalık ciddiyeti için önemli risk faktörleri olarak belirlenmişlerdir .

SARS-CoV-2 infeksiyonu spesifik olarak ACE-2 reseptöre sahip hücrelere tropizm göstererek başta solunum yolları özellikle alt solunum yolları olmak üzere multisistemik olarak doğrudan veya dolaylı yolla bir çok sistemi etkileyerek klinik belirti ve patolojilere neden olmaktadır; bu da altta yatan hastalıkların infekte olgularda hastalık şiddetini ciddi biçimde artırdığının göstergesi olmuştur. Hastalığın patogenezinde; hızlı viral replikasyon sonucu epitelial ve endotelial hücre ölümü ve vasküler kaçak; proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin aşırı salınımını başlatır. Yüksek sitokin ve kemokin seviyelerinin saptanması bu temel patogenezi açıklayabilir. Sistemik inflamatuvar cevap ve multiorgan disfonksiyonu; artan sitokin uyarımı (sitokin fırtınası) sonucu artan pulmoner vasküler permeabilite ve pulmoner ödem hastaların ARDS ve ölümlerle sonuçlanan

durumlar ciddi ve hastalık kötüleşmesinin temel patogenezi oluştururlar. CD4 T lenfositler ve sitotoksik CD8 T lenfositlerin hiperaktivasyonu , azalan lenfosit sayısı immün disfonksiyonla ilişkilidir.

Ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonunda alveolar ve interstisyel inflamasyonla başlayan süreç solunum yollarını en önemli ve en çok tutulan sistem yaparken hastalığın klinik seyri; asemptomatik enfeksiyon (% 1.2), pnömoni olmaksızın üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri ve / veya hafif pnömoni (% 82), hastaların % 8-20' sinde hastalık pnömoni ve daha ciddi komplikasyonlarla seyretmektedir. Akut ciddi solunum (ARDS) (%20) ve multiorgan yetmezliği (%5) ve ölümlerle sonuçlanır.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda klinik şikayet ve semptomlar hastadan hastaya değişse de; ateş, halsizlik, öksürük, iştahsızlık ve nefes almada zorlanma en sık klinik belirtilerdir. Bunun yanında ishal, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal belirtiler, tat ve koku alma kaybı, baş ağrısı gibi daha az görülen belirtilerde hastalarda saptanmıştır.

İnvazif fungal enfeksiyonlar sıklıkla immünyüpresif hastalarda ; özellikle allojenik kemik iliği nakli yapılanlar, hematolojik maligniteli olgular ve bunların febril nötropenik atakları sırasında, HIV enfeksiyonlu olgularda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidirler. Aspergilloz, kandida enfeksiyonları ve kandidemi, Pneumocystis jirovecii, mukor ve fusarium gibi diğer küf mantarları ve kriptokok enfeksiyonları bu olgularda olası patojenlerdir. Ancak bu zor tanımlanan ve tedavi edilen patojenlerin enfeksiyonları nonnötropenik , immünsağlam olgularda da bildirilmektedir. Çinden bir çalışmada nonnötropenik 43 olguda IPA tanımlanırken ortalama enfeksiyon tanımlama süresi 8 gün ve mortalite %29 oranında bildirilmiştir; kirli hava ve tozla temas en sık risk faktörü olarak saptanmıştır. Başka bir kohortta 2000-2010 yılları arasında nonnötropenik 52 IPA olguların yaklaşık %20'sinde altta yatan herhangi bir hastalık saptanamazken olguların %35' i kaybedilmiştir.

İnfluenza, COVID-19 gibi viral enfeksiyonlar sırasında sekonder enfeksiyon olarak gelişen İnvazif Fungal İnfeksiyonlar özellikle İnvazif Pulmoner Aspergilloz (İPA), kandida hayatı tehdit edici boyutlara ulaşır. İmmünsağlam konakta (nonnötropenik) Aspergilloz kolonizasyon ve enfeksiyonunu ayırmak bazen zordur. İmmünsağlam kritik olgularda; özellikle influenza olgularında artan sayıda bildirilmiştir. İmmünsağlam konakta ; toplum kökenli pnömonilerle karşılaştırıldığında influenza pnömonilerinde İPA sıklığı daha fazladır (% 5 - %14) . 1950-2018 yılları arasında İnfluenza enfeksiyonu sırasında 128 Ciddi İPA olgusu tanımlanmış ve olguların %57' si kaybedilmiştir. YBÜ' de kritik İnfluenza hastalarında İnvazif Pulmoner Aspergilloz (İPA) oranı % 7,2-28 oranında bildirilmiştir. YBÜ kabul edilen 432 ciddi influenza enfeksiyonunda % 19 İPA saptandı.

COVID-19 pandemisinde özellikle kritik hastalarda ve bazı konak özellikleri ile ilişkili olarak İPA olgularında dikkat çekici artış olmuş ve *CAPA (COVID Associated Pulmonary Aspergillosis)* olarak tanımlanmıştır. İtalyadan bildirilen COVID 19 olgularında sekonder bakteriyel/ fungal enfeksiyon süresi ortalama 19 gün olarak saptanırken olguların %5.5'inde invazif mantar enfeksiyon epizodu saptanmıştır. Almanyadan 19 ARDS tanımlanan COVID 19 olgusunda % 26 hastada İPA (CAPA) tanımlanırken olguların 3 tanesi kaybedilmiştir. Çalışmalara baktığımızda CAPA sıklığı çok heterojen bir dağılım göstermekle birlikte % 3-27 sıklığında bildirilmektedir. COVID 19 ve nonnötropenik İPA olgularında radyolojik görüntüler nonspesifik ve birbirini maskeler; bu durum tanı zorluklarına ve erken tedavi başlama sorunlarına neden olur. Bir CAPA olgusunu

teşhis etmek klinisyenler için gerçekten zordur . Semptomlar spesifik değildir . BT taraması da dahil olmak üzere, immün sistemi baskılanmış hastalarda yararlı olan görüntüleme teknikleri yararlı değildir, çünkü bulgular COVID-19 ve ARDS hastalarında görülenlere benzerdir . serum Galaktomannan ve 1,3-β-d-glukan gibi İPA biyobelirteçlerinin ve serumda veya solunum sekresyonlarında fungal DNA'sının saptanmasının, bildirilen CAPA epizotlarında sınırlı bir değere sahip olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak; tanı ve tedavi zorlukları kadar mortalitesi yüksek olan invazif mantar infeksiyonları özellikle İPA COVID-19 olgularında %3-27 oranında bildirilmektedir (CAPA). Yoğun bakım ünitesinde, kritik ve ARDS COVID olguları bu patojenler açısından yakından izlenmeli ve gerektiği durumlarda uluslararası rehberlerin önerdiği şekilde ampirik antifungal tedaviler gecikmeden başlanmalıdır.

# ÜLKEMİZDE SIK GÖRÜLEN PARAZİTER HASTALIK ETKENLERİ, TANI YÖNTEMLERİ VE KORUNMA

İnci TUNCER

Parazitler insan vücudunda yerleştiği yere göre ektoparazitler ve endoparazitler olarak iki ana grupta yer alan ökaryotik yapılu canlılardır. İnsanda hastalık yapan parazitlerin taksonomisinde parazitin hücre yapısı, tek hücreli çok hücreli oluşu, hareket özellikleri, yaşam döngüsü dikkate alınarak sınıflandırılmaktadır. İnsanda enfeksiyona neden olan parazitler, 1. Protozoonlar (tek hücreliler), 2. Metazoalar (çok hücreliler) bunlarda a. Helmintler (solucanlar) b. Artropodlar (eklembacaklılar) olarak adlandırılmaktadırlar.

## KAN VE DOKU PROTOZOONLARI (Tek hücreliler)

### 1. PLASMODIUM TÜRLERİ

Apicomplexa cinsinde yer alan *Plasmodium*'ların çok sayıda türü bulunmasına karşılık, yalnız 5 türü; *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi* türleri insanda **sıtma** etkeni olarak görülmektedir. Ülkemizde sıtmanın en çok görülen etkeni *P.vivax*'tır, ikinci sıklıkta *P.falciparum*, *P.malariae* sıtması ise nadiren görülmektedir. Sıtma üşüme, titreme, yüksek ateş ve terleme nöbetleri ile seyreden hastalıktır

Sıtmanın etkeni insanlara, infekte *Anopheles* cinsi dişi sivrisineklerin sokması ile bulaşır. Sivrisinekler son konak, insan arakonaktır. Nadiren sıtmalı kişiden kan transfüzyonu ile insandan insana bulaş görülür.

Sıtmanın karıştığı hastalıklar; Tifo, influenza, romatizma, bruselloz, tatarcık humması, siper humması, weil hastalığı, bulaşıcı hepatit, kolesistit, karaciğer apsesi, piyelonefrit, ensefalit, menenjit, dizanteri, kolera, apandisit, pankreatit, kalp hastalığı, ürtiker vb.

Sıtmanın yaygın olduğu bölgeye seyahat edenlerde 7 gün içerisinde gelişen ateş sıtmayı akla getirmelidir. Ateşli dönemde froti (periferik yayma) ve kalın damla kan preparatlarının Giemsa ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda incelenmesi sonucu tanı konur. Serolojik testler için ateşli dönemde kan alınmalı: KBR, IFA, IHA, İmmün elektroforez, Presipitasyon. ELISA çok sayıda *P.falciparum* antijen kitleri mevcut (>%95 sensitif). Bunlara ek olarak tifo ile karıştığı için Gruber-Widal test, *Brucella* ile karıştığı için Wright aglütinasyon testi ile ekarte edilir.

Sıtma tanısı alan hastaların tedavisi şarttır. Sivrisineklerle ve larvaları ile mücadele edilmelidir. Sivrisineklerle mücadelede insektisitler, cibinlik kullanılması, pencerelere tel takılması, larvalar için ise biyolojik savaş (balıklar ile), bataklık ve durgun su birikintilerinin kurutulması gereklidir. Profilakside kinin kullanılabilir ancak *P.falciparum* sıtmasında bu ilaca direnç var.

### 2. LEISHMANIA TÜRLERİ

Ülkemizde *Leishmania* türlerinden öldürücü olmayan ve kendiliğinden iyileşen sadece deride lokalize olan kütanöz layşmaniyazis (şark çıbanı, Antep çıbanı, Halep çıbanı) etkeni olan *Leishmania tropica* görülmektedir.

Vektör *Phlebotomus* veya *Lutzomyia* cinsi tatarcık sinekleri layşmaniyazisli bir omurgalıdan kan emerken maktofajlar içinde bulunan parazitin amastigot formunu alır. Amastigotları alan tatarcık sineğinde infektif metasiklik promastigotlar gelişir ve tekrar kan emmek üzere omurgalı konağı soktuğunda bu parazitleride inoküle eder.

Korunmada tatarcık sinekleri ve infekte hayvanların kontrolü gereklidir. Tatarcık sineklerinden uzak durulmalıdır.

### 3. TOXOPLASMA GONDII

*Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu toksoplazmozis dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülmektedir. İnfeksiyon bağışıklığı iyi olan bireylerde asemptomatik seyirlidir. Kesin konak olan kedilerin dışkıları ile atılan ookistler dış ortamda olgunlaşarak (sporulasyon) infektif hale geçer. İnsana, kedi dışkıları ile atılan ookistlerin ya da iyi pişmemiş etlerde bulunan kistlerin ağız yolu ile alınması ile bulaşır.



Karıştığı hastalıklar; hodgkin hastalığı, lökozlar, EBV, CMV infeksiyonları, kedi tırmığı hastalığı, sarkoidoz, tüberküloz vb.

Nonspesifik belirtiler tanıyı zorlaştırır. Doğru tanı için infeksiyonun klinik bulguları ile birlikte değişik yöntemlerden yararlanılır. Direkt tanı yöntemleri; *Toksoplazma* izolasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve histolojik tanı. indirekt tanı yöntemleri; ELISA (antikor gösterilmesi), Sabin-Feldman boya yöntemi (Dye-test) ve görüntüleme yöntemleridir.

## İNTESTİNAL PROTOZOONLAR (Tek hücreliler)

### 4. ENTAMOEBA TÜRLERİ (amipler=yalancı ayaklılar)

#### ENTAMOEBA TÜRLERİ

*Entamoeba* türlerinin sayısı çok olmakla birlikte sadece dokuzu insan bağırsak lümeninde yaşamaktadır. Bunlardan birisi *Entamoeba histolytica*, amibiyazis (Amipli dizanteri) olarak bilinen hastalığa neden olur, diğer türler kommensal olarak yaşar. *Entamoeba histolytica*'nın kesin konağı insandır. Köpek, keme ve bazı maymunlarda da bulunur. Kist ve trofozoit formu bulunur. İnsan dışkısı ile atılan kistler infektiftir. Şehir şebeke sularının lağım sularıyla kirlenmesi sonucu veya insan dışkısı ile temas eden karasinekler ve kist çıkaran kişilerin kirli ellerinin ağız ile temas sonrası insanlara bulaşır.

Dışkının mikroskopik incelemesinde kist ve trofozoitlerin görülmesi ile tanı konur. *E.histolytica*/*E.dispar* ayırımında antijen veya DNA saptanması tanıda yardımcı kriterdir..

*E.histolytica* ile kontamine yiyecek ve içeceklerden kaçınmalı. Endemik bölgelere seyahat edenler, pişmemiş yiyeceklere ve içilen sulara dikkat etmelidir. Daha iyi hijyen, atık ve lağım sistemlerinin güvenilir olması korunmada önemlidir.

### 5. FLAGELLATES (Kamçılılar)

#### GIARDIA INTESTINALIS (*Giardia lamblia*)

Hexamitidae ailesinde yer alan çok sayıda tür içerisinde sadece *Giardia intestinalis* insanda infeksiyona neden olan tek türdür. Giardiyazis ülkemizde ve dünyada sık görülen özellikle çocuklarda ciddi klinik belirtilerle seyreden protozoon infeksiyonudur.

Parazitin trofozoit ve kist formu vardır. Trofozoitler vejetatif olup, kamçı ile hareket eden beslenen çoğalan ve infeksiyon neden olan formudur. Kistleri ise konaklar arası bulaştan sorumludur.

İshali ve malabsorbsiyonu hastalarda ve kilo kaybı olan hastalarda giardiyazis düşünülmelidir. Dışkı ya da duodenal aspirat sıvısında mikroskopik kist ve trofozoitlerin görülmesi tanıyı doğrular. Dışkıda mukus ve lökosit yoktur. Bunlara ek olarak granülositoz ve ateş yoktur.

Giardiyazisten korunmada, daha iyi hijyenin yanında sağlıklı alt yapı, atık sularının ve lağımın iyi düzenlenmesi gerekir. İçme sularının temizliğine önem verilmelidir.

### 6. CILLIATAES (Kırpıklılar)

#### BALANTIDIUM COLI

İnfeksiyonuna 'balantidiazis' adı verilmektedir. Protozoonun kist ve trofozoit formu vardır. Kistlerinin ağız yolu ile alınması sonucu infeksiyon gelişir. Bulaş insandan insana ve hayvanlardan bulaşır. Domuzlarla temas eden insanlarda ve sıcak iklimlerde daha sık görülmektedir.

Dışkının mikroskopisinde kist ve trofozoitlerin görülmesiyle tanı konur. Lügol ve trikrom boyama yöntemi ile tanıyı kolaylaştırır.

### 7. SPOROZOAS (Sporlular)

#### CRYPTOSPORIDIUM PARVUM

İnsan ve hayvanlarda infeksiyona neden olan bu türdür. Kriptosporiyazis bağışıklığı baskılanmış hastalarda (AIDS) kronik diyare olarak karşımıza çıkar. *Cryptosporidium* ookistleri insanlara ağız yolu ile bulaşır.

Korunmada bağışıklığı baskılanmış hastalarda içme sularının temizliğine önem verilmesi kuşku durumlarda suların kaynatılması gerekir. İnsanlar su kaynaklı bulaşın yanında memeli, balık, reptillerden de bulaş görülmektedir.

## ÜROGENİTAL SİSTEM PROTOZOONLARI

### 8. *TRICHOMONAS VAGINALIS*.

Kadın ve erkeklerin ürogenital sistemine yerleşen kamçılı bir protozoondur. Trikomoniyazis üreme çağındaki kadınlarda yaygın olarak görülmektedir.

Cinsel yol ile bulaşım dışında nadiren tuvalet, iç çamaşırı ve infekte anneden doğum sırasında bebeğe geçiş görülmektedir.

## METAZOALAR (Çok hücreliler)

### A. HELMİNTLER (Solucanlar)

a. NEMATODES (Nematodlar-yuvarlak solucanlar)

b. CESTODES (Sestodlar-yassı solucanlar)

c. TREMATODES (Trematodlar-yapraksı solucanlar)

### B. ARTROPODLAR (Eklembacaklılar)

## İNTESTİNAL NEMATODES (Nematodlar-yuvarlak solucanlar)

Sindirim yolu ile embriyonlu yumurtanın alınması ile bulaşan etkenler; *Trichuria trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* Yumurtaların ağız yolu ile alınması ya da parazitli kişide direkt bulaş (oto infeksiyon) görülür.

Filariform larvanın deriye penetrasyonu sonucu konağa yerleşenler; Kancalı kurtlar (*Necator americanus* ve *Ancylostoma duodenale*). Ülkemizde karadeniz bölgesinde görülmektedir. Kesin konak insandır.

## SESTODLAR (Şeritler=yassı parazitler)

*Taenia solium* (Domuz şeridi), *Taenia saginata* (sığır şeridi), *Diphyllobothrium latum* (balık şeridi), *Hymenolepis nana* (cüce şerit), *Echinococcus granulosus* (kist hidatik-köpek tenyası).

Az pişmiş domuz eti, sığır eti ya da çiğ balık yeme hikayesi. Dışkıda halkaların veya yumurtaların mikroskopik görüntüsü tanı koydurur.

## TREMATODLAR (Yapraksı kurtlar)

Hermafrodit olanlar; *Fasciolopsis buski*, *Fasciola hepatica* (en büyük Gİ sistem trematodu).

Erkek ve dişisi ayrı olanlar; *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *S.hematobium*. Ülkemizde Güneydoğu Anadolu bölgemizde *S.hematobium* ile infeksiyon görülür.

## ARTROPODLAR

İNSEKTALAR: Pire, bit ve sinekler. Birçok hastalık etkeninin vektörüdürler.

Örnek: *Pediculus humanus var capitis* (baş biti), *Phthirus pubis* (Kasık ya da ane biti) erişkinlerde çocuklara göre, erkeklerde ise kadınlara göre daha sık görülür. *Xenopsylla* (pire) vebanın vektörüdür. Çeşitli sinek türlerinin larvalarına (güveleri) miyaz denmektedir. Miyazis infeksiyonunda sinek larvaları genellikle deri lezyonlarına, vücut deliklerine yerleşirler ve dokulara zarar verirler.

ARACNIDA: Akarlar ve keneler. Örnek: Skabiyazis (uyuz), *Sarcoptes scabiei*. İnsandan insana yakın temasla bulaşır.

## PARAZİT HASTALIKLARININ TANISI

### DİREKT İNCELEME

- MAKROSKOPİ: Renk, koku, kıvam, görünüm (kan, mukus vb.) tanıda yardımcı kriterdir.
- MİKROSKOPİ: Parazitlerin tanısında altın standart direkt mikroskopik incelemedir.

Direkt mikroskopik incelemede birinci sırada fekal örnekler yer alır. Parazitlerin saptanmasında kullanılan diğer örnekler ise, idrar, balgam, karaciğer ve duedonal aspirat, safra, korneal sürüntü, kontakt lens sıvısı, BOS, biyopsi materyali, doku ve kandır.

Dışkı örnekleri temiz, geniş ağızlı iyi kapanan kaplara konulmalıdır. Su, idrar ve yabancı madde ile temas etmemesine dikkat edilmelidir. Hastanın öyküsünde, antidiyareik, antibiyotik, antimalaryal ilaç veya radyolojik inceleme için baryumlu madde kullanımı var ise örnek alınması **bir hafta** ertelenmelidir.

Birçok protozoon dışkı ile aralıklı olarak atılmaktadır. Bu nedenle 2-3 gün ara ile 3 kez, amibiyazis veya giyardiyaşisde 6 dışkı örneği incelenmelidir. Paraziter hastalık için tedavi gören hastaların kontrol için incelenecek dışkı örneği, protozoon enfeksiyonu için tedaviden 3-4 hafta, tenya enfeksiyonunda tedaviden 5-6 hafta sonra alınmalıdır.

Sulu dışkı örnekleri 30 dakika, yarı şekilli dışkı örnekleri 60 dakika içinde incelenmelidir. Trofozoit görülmesi beklenmeyen şekilli dışkı örnekleri 24 saat bekleyebilir,

## İNTESTİNAL PARAZİTLERİN SAPTANMASINDA KULLANILAN DİĞER YÖNTEMLER

SELOFAN BANT YÖNTEMİ: *Enterobius vermicularis* yumurtalarını görmek için kullanılır.

DUEDONAL ASPİRAT ÖRNEĞİ: *Giardia lamblia*, *Strongloides stercoralis*, *Fasciola hepatica* tanısı için gereklidir.

Amibiyaz kuşkusunda 3 kez ard arda dışkı örneğinde parazit görülmez ise Sigmoidoskopi materyali alınır. Aspirasyon ya da mukozadan kazıyarak 6 örnek toplanmalıdır. Bu örnekler, polivinil alkolde (PVA-fiksatif) saklanabilir. Şayet flöresan antikor ya da EIA ile incelenecek ise %5-10 formalin veya sodyum asetat-asetik asit formalin fiksatif kullanılmaktadır.

## KAN PARAZİTLERİNİN İNCELEME YÖNTEMLERİ

Antikoagülan içermeyen taze kan, antikoagülanlı kan veya konsantre edilmiş kan kullanılabilir.

*Trypanosoma* ve Mikroflarya için taze kan, *Plasmodium* ve *Leishmania* için kalın damla ve ince yayma preparat hazırlanır.

## DİĞER ÖRNEKLERİN İNCELENMESİ

### ÜROGENİTAL ÖRNEKLER

*Trichomonas vaginalis* kuşku hastada; Vajinal, üretral örnekler ve idrar örneklerinde direkt mikroskopik inceleme tanı koydurur.

*Schistosoma haematobium* yumurtaları için 24 saatlik idrar örneğinin toplanması uygundur çünkü parazit yumurtaları gün ortası atılıyor.

### DİĞER SİSTEM PARAZİTLERİ İÇİN GEREKLİ ÖRNEKLER

Amip absesi için gerekli örnekler; Balgam, bronkoalveoler lavaj, aspirasyon materyali, *Trypanosoma*, *Leishmania* tanısında ise beyin omurilik sıvısı, *Acanthamoeba* tanısında kornea materyali, *Toxoplasma* ve *Leishmania donovani* tanısı için, deri ve lenf biyopsisi, *Echinococcus granulosus* tanısı için kist sıvısı gereklidir.

## DİĞER YÖNTEMLER

KÜLTÜR: Parazitlerin üretilmeleri pratikte uygun değildir. Ancak immunolojik testler için monoklonal antikor testi için antijen hazırlamada ya da aşı geliştirmede kullanılır.

HAYVAN İNOKÜLASYONLARI; *Leishmania*-hamster, *Trypanosoma* ve *Toxoplasma*-Fare.

KSENODİYAGNOZ: Özel bir hayvan inokülasyonudur. Konak olarak artropod kullanılır. Örneğin *Leishmania* tanısında *Phlebotomus*.

SEROLOJİ: KBR, IFAT, IHA, İmmün elektroforez, Presipitasyon, ELISA, İmmunelektroforez, Avidite indeksi, İmmunblotting.

MOLEKÜLER YÖNTEMLER; Konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), Gerçek zamanlı PZR'dir

GÖRÜNTÜLEME ve HİSTOPATOLOJİ YÖNTEMLERİ: Kistik ekinokokkoz ve toksoplazmoz tanısı için kullanılmakta ancak tek başın yeterli bilgi vermez.

## KAYNAKLAR:

1. Baron E J, Finegold S M. Bailey&Scott's. Diagnostic Microbiology. 8th Edition. USA,1990. The C.V. Mosby Company.
2. Çetin E T, Anđ Ö, Töreci K. Tıbbi Parazitoloji.2.Baskı, İstanbul,1979. Çeliker Mat.San.
3. Engelkirk P G, Duben-Engelkirk J. Burton Sağlık Bilimlerinde Mikrobiyoloji, (Çeviri Ed. Baylan O, Erdoğan Ö) Onuncu Baskı. İstanbul,2017. İstanbul Tıp Kitabevleri.
4. Kuru Ö. Paraziter Hastalıkların Patogenezi. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. (Başustaoğlu AC. Çeviri Ed). Tıbbi Mikrobiyoloji, Altıncı Baskı, Ankara 2010. Atlas Kitapçılık Tic.Ltd.Şti.
5. Levinson W. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, (Çeviri Ed. Şener B, Esen B) Ondördüncü Baskı. Ankara,2018. Güneş Kitabevleri.
6. Murray RP, Rosenthal KS, Pfaller MA. Tıbbi Mikrobiyoloji, (Çeviri Ed. Başustaoğlu A C) 6.Baskı. Ankara,2010. Atlas Kitapçılık Tic.Ltd.Şti.
7. Unat E K, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi (İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları) Beşinci Baskı. İstanbul,1995. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları.
8. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (Sistemlere Göre Enfeksiyonlar 1). 3. Baskı. İstanbul,2017. Nobel Tıp Kitabevleri Tic.Ltd.Şti.
9. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (Etkenlere Göre Enfeksiyonlar 2). 3. Baskı. İstanbul,2017. Nobel Tıp Kitabevleri Tic.Ltd.Şti.

## PARAZİT ENFEKSİYONLARI VE İNSAN MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Doç.Dr. İpek Mumcuoğlu

### ÖZET

Parazit enfeksiyonları, tüm dünyada milyarlarca insanın sağlığını tehdit etmektedir. Bu enfeksiyonlar, asemptomatik enfeksiyondan kronik hastalığa kadar değişen klinik tablolar oluşturabilmektedir. Son dönemde insan mikrobiyomu üzerine yapılan çalışmalar, özellikle bağırsak mikrobiyotasının hastalık ifadesindeki farklılıkları açıklamaya yardımcı olabileceğini ileri sürmektedir. Bu çalışmalarla, mikrobiyotanın parazit kolonizasyonuna ve konakta kalıcılığına etki ettiği gibi, parazit enfeksiyonu varlığının da mikrobiyotayı değiştirebileceğini bildirilmiştir. Mikrobiyota, insan parazitleri ve konakçı bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimleri anlamak, paraziter enfeksiyonları ile tedavi ve mücadelede yeni ufuklar açabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Parazit, enfeksiyon, mikrobiyom, mikrobiyota,

### GENEL BİLGİ

Mikrobiyota terimi, insan vücudunda yaşayan ortak mikropların ekolojik bir topluluğunu temsil eder. Mikrobiyom terimi ise, mikrobiyotanın toplam genomunu temsil etmektedir (1). Mikrobiyota bileşimleri bir kişiden diğerine değişebilir (2). Mikrobiyotanın, bağışıklık sisteminin gelişmesi ve eğitiminde rolü olduğu bilinmektedir. Mikroorganizmalar, sadece bağışıklık savunmasını modüle etmekle kalmaz, aynı zamanda patojenlerin kolonizasyonunu ve istilasını çeşitli metabolik ürünleriyle sağlar (3). Parazitler genellikle oral fekal yolla vücuda girerler ve bağırsağın kommensal bakterileri ile doğrudan etkileşime girerler (3). Mikrobiyota, bağırsak bakterilerinin bileşimindeki değişiklikler yoluyla mukozal bölgelerdeki paraziter enfeksiyonlara karşı direnci artırabilir ve ayrıca bu parazitlere karşı sistemik bağışıklığı değiştirebilir. Mikrobiyota ayrıca, adaptif bağışıklığın değiştirilmesi ve T ve B hücre aracılı yanıtların geliştirilmesi ve doğal bağışıklık yollarının güçlendirilmesi gibi birçok yolla ekstraintestinal hastalığı etkileyebilir (4). Bu ekstraintestinal etkilerin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

### Bağırsak Protozoon Parazitleri ile İnsan Mikrobiyota İlişkisi

*Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* spp. ve *Blastocystis* spp. insanlarda en yaygın enterik protozoonlardır. Artan sayıda çalışma, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve mukoza ile ilişkili protozoon parazitler arasında güçlü bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Örneğin, *E. histolytica* enfeksiyonu olan bebeklerde artan sayıda *Prevotella copri* bulunmuştur (5). Asemptomatik enfekte erişkinlerde hem *P. copri* hem de *Prevotella stercorea*'nın anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (6). Benzer bir çalışmada *Cryptosporidium* ile enfekte hastalarda yüksek *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides pyogenes*, *Prevotella bryantii* ve *Akkermansia muciniphila* seviyeleri varken, enfeksiyonundan korunan hastalarda *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Clostridium* spp. gibi indol üreten bakterilerin yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (7,8). Tüm bu

çalışmalar, test edilen bağırsak parazitlerinin mikrobiyotada önemli bakteriyel değişikliklere neden olabileceğini ve bağırsak mikrobiyotasının parazit enfeksiyonu sonucu üzerinde potansiyel bir etkiye sahip olduğunu ileri sürmektedir. Yapılan bir başka çalışmada, protozoonların, ilk enfeksiyondan sonraki maruziyetlere karşı konak bağışıklığını da değiştirebileceği ileri sürülmektedir. Bir prospektif çalışma ile *Giardia intestinalis* ile enfekte çocuklarda akut ishalin, enfekte olmayan çocuklara göre daha az görüldüğü gözlenmiştir (9). Fare modellerinde yapılan bir çalışmada, yaygın bir murin kommensali olan *Tririchomonas musculus* kullanılmıştır. Bu parazitin kolonik mukozada adaptif Th1 ve Th17 efektör hücrelerinin artmasına ve epitel hücreleri tarafından IL-18'in üretilmesini sağladığı belirlenmiştir. *T. musculus* kolonizasyonu, IL-18'e bağlı bir şekilde *Salmonella* enfeksiyonuna bağlı enteritten önemli ölçüde koruma sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, *T. musculus* ile kolonizasyon, T hücreli kolit gelişimini şiddetlendirdiği ve kolonize farelerde sporadik kolorektal tümörlerin gelişmesine neden olduğu da bildirilmiştir (10). Kombine olarak bu çalışmalar, artan mukozal konak savunmasına yol açarken aynı zamanda inflamatuvar hastalık riskini de artıran yeni konak-protozoon etkileşimlerini ortaya çıkarmaktadır (10).

### ***Plasmodium* spp. ve İnsan Mikrobiyota İlişkisi**

İnsan mikrobiyotasının, *Plasmodium* spp. enfeksiyonunun klinik değişkenliği üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur (11). Dünya nüfusunun yaklaşık %60'ı sıtma hastalığının etkeni olan *Plasmodium* spp. ile enfeksiyon riski altındadır (12). Ancak, klinik sıtmanın şiddeti kişiden kişiye farklıdır ve genetik farklılıklar, immün yanıtındaki değişkenlik, klinik varyasyonu tam olarak açıklamayabilir (12). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, *Plasmodium falciparum* ile enfekte olmuş bir hastanın bağırsak mikrobiyotasının, enfekte olmayan deneklerden önemli ölçüde daha az *Bifidobacterium* ve *Streptococcus* türlerine sahip olduğunu göstermiştir (13). Bu, bağırsak mikrobiyota bileşiminin probiyotikler tarafından değiştirilmesinin, endemik bölgelerde *P. falciparum* enfeksiyonu riskini azaltabileceğini düşündürmektedir. Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, *Plasmodium yoelii* ile enfekte edilmiş genetik olarak özdeş fareler arasında parazitemi seviyesinde önemli farklılıklar gözlenilmiştir. Dirençli farelerde, duyarlı farelerden daha yüksek sayıda *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacterium* spp. bulunmuştur (14). Dirençli fareler, duyarlı farelere göre daha yüksek antikör profili ve daha yüksek CD4 T hücreleri ve B hücreleri sergilemiştir. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotasının sıtmanın şiddetini şekillendirebileceğini ve bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin şiddetli sıtma enfeksiyonu için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

### **Bağırsak Mikrobiyotası, Protozoon Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılabilir mi?**

Yapılan çalışmalar, mikrobiyotanın tek tek bileşenlerinin değiştirilmesinin, parazit enfeksiyonu için antiparazit ajanlar kullanmadan uygun maliyetli profilaktik tedavi sağlayabileceğini göstermektedir (15). Model sistemlerde bağırsak mikrobiyotasının değiştirilmesi, paraziter hastalığın klinik bir varyasyonunda bağışıklık faktörlerinin rolünün anlaşılmasına da yardımcı olabilir. Murin modelleri, konakçı-mikrobiyota-patojen etkileşimlerini keşfetmek için yararlı bir araç sağlar (15). Yapılan birkaç in vitro ve in vivo hastalık modeli, enfekte edici ajanlar ve mikrobiyota bileşenleri arasındaki etkileşimleri anlamak için bize yararlı bir araç

sağlamaktadır. Örneğin, bir in vitro çalışma, *Giardia* trofozoitlerinin çoğalmasının *Lactobacillus johnsonii* La1 suşu tarafından önemli ölçüde inhibe edildiğini göstermiştir. *L. johnsonii* La1'in koruyucu rolü, La1 ile muamele edilmiş gerbillerle yapılan in vivo deneylerle doğrulanmıştır (16). Başka bir in vitro çalışmada, *Lactobacillus casei* ve *Enterococcus faecium*, *E. histolytica* ile birlikte kültürlendi ve parazit sağkalımını %80 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bir diğer in vivo çalışma, azalmış *Lactobacillus* spp. ve insanlarda amebiasis arasındaki bir bağlantıyı göstermektedir (17). Laktobasillerin *T. vaginalis* enfeksiyonuna duyarlılığı etkileyebileceği daha önce açıklanmıştır. Bu etkinin altında yatan mekanizmalar hala bilinmemekle birlikte, koruma, parazitin epitel hücrelerine yapışmasını engellemesi ile açıklanabilir (8). Bir in vitro çalışmada *T. vaginalis* trofozoitleri ve *Lactobacillus gasseri* ATCC 9857 vajinal epitel hücrelerinde inkübe edilmiş ve önemli parazit adezyon inhibisyonu gözlenmiştir (8). Başka bir çalışmada, kolonize farelerin segmentli filamentli bakterilerin (orijinal olarak farelerin ve sıçanların ilialarında tanımlanan Gram-pozitif, spor oluşturan bakteriler) deneysel *E. histolytica* enfeksiyonundan korunduğu gösterilmiştir (18). Ayrıca, segmentli filamentli bakteri kolonize farelerden alınan kemik iliği kaynaklı dendritik hücrelerin, önemli ölçüde daha yüksek IL-23 seviyeleri ürettiği keşfedildi. Bu IL, amip bağışıklığında önemli olan IL-17A ve nötrofillerin indüklenmesinden sorumludur (19). Segmentli filamentli bakteri kolonize farelerden kemik iliği kaynaklı dendritik hücrelerin transferi *E. histolytica* enfeksiyonuna karşı koruma sağlamıştır (18). Bu önemli çalışma, bağırsak mikrobiyotasının, kemik iliği kaynaklı hücrelerin inflamatuvar yanıt tepkisini değiştirebileceğini öne sürmüştür.

### **İnsanlarda Bağırsak Helmin Parazitleri ve Mikrobiyota İlişkisi**

Helminler, kronik enfeksiyonlar oluşturmak için konak bağışıklığını baskılar ve diğer patojenlere karşı konak tepkilerini etkileyebilir. Hem helminlerin hem de bakteri türlerinin güçlü immünomodülatör etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Bağışıklık sistemimiz, çok sayıda bağırsak bakterisi ve helmin ile birlikte gelişmiştir. Helminler ayrıca otoimmünite ile ilişkili insan genlerinin seçimi için ana seçici güç olarak tanımlanmıştır (20). Özellikle kronik bağırsak helmin enfeksiyonlarının insanlarda alerjik ve otoimmün bozuklukların şiddetini azalttığı belgelenmiştir (21). İlginç bir şekilde, helminlerin yok edilmesinin batı ülkelerinde artan sayıda kronik inflamatuvar hastalığın nedeni olabileceği düşünülmektedir. Bağırsak helminleri, mikrobiyotayı etkileyebilecek şekilde; bağırsak fizyolojisini, geçirgenliğini ve mukus salgısını değiştirebilir. Tersine, bakteri mikrobiyotasının varlığı ve bileşimi, helmin kolonizasyonunu ve kalıcılığını da etkiler. Helminlerle enfekte olmuş insanlara ait rapor edilmiş az sayıda mikrobiyota çalışması vardır. Bir kohort çalışmasında, *Schistosoma haematobium* enfeksiyonu pozitif Zimbabweli çocukların önemli ölçüde daha yüksek sayıda *Provetella* spp. cinsine sahip olduğu bulunmuştur (22). Bu deneklerde, mikrobiyota bileşimi, prazikuantel tedavisi ile helmin temizliğinden sonra bile eski haline dönmemiştir. Bu çalışma, çocuklukta helmin maruziyetinin mikrobiyota bileşimi üzerinde uzun vadeli etkileri olabileceğini düşündürmektedir (22). Daha önce yapılan başka bir çalışmada, helmin ile enfekte olan çocuklarda, özellikle *Trichuris trichiura* ve *Ascaris lumbricoides* ile koenfekte olanlarda, genel bakteri çeşitliliğinde bir azalma kaydedilmiştir (23). Avustralya'da yapılan bir çalışmada, helmin ile enfekte olmuş ve enfekte olmamış bireylerden alınan dışkı örnekleri karşılaştırılmıştır (24).

Yazarlar, herhangi bir helmint türü ile enfekte olan bireyler arasında bakteri çeşitliliğinde önemli bir artış olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada, *T. trichiura* ile enfekte olan kişilerde Paraprevotellaceae familyasına ait bakteri türlerinin sayısında artış gözlenmiştir. Bir başka çalışmada, *Necator americanus* ile deneysel enfeksiyonun çölyak hastalığından muzdarip hastalarda bağırsak bakteri toplulukları üzerindeki etkisi gözlemlenmiştir. Düşük doz *N. americanus* ile enfeksiyon öncesi ve sonrası çölyak hastalarından alınan dışkı örnekleri karşılaştırılmış ve enfekte bireylerde artan bakteri çeşitliliği kaydedilmiştir (25). Tüm bu çalışmalar, helmint enfeksiyonunun bakteri çeşitliliğini artırabileceğini göstermektedir. Murin model deneyleri, helmint parazitleriyle enfeksiyonun bağırsak mikrobiyota türlerinin bileşimini etkileyebileceğini açıkça göstermiştir. Farelerin duodenumunda deneysel kronik *Heligmosomoides polygyrus bakeri* enfeksiyonu sırasında ince bağırsakta artan sayıda Lactobacillaceae ve Enterobacteriaceae türü gözlenmiştir (26). Benzer bir çalışmada, *Trichuris muris* (bir fare kırbaç kurdu) ile kronik enfeksiyon, özellikle *Bacteroides* spp. içinde dışkı bakteri türlerinin çeşitliliğinin azalmasına ve ayrıca farelerde çekum *Lactobacillus* spp. sayısında bir artışa yol açtığı belirtilmiştir (27). *L. casei*'nin murin modellerinde *Trichinella spiralis*'in yetişkin solucan yükünü azalttığı gösterilmiştir (28). Bu bulgular, bağırsak bakterilerinin parazitik helmintlere karşı enfeksiyonu önlediğini düşündürülebilir. Ancak, doğrudan etkileşimlerin yalnızca bakteriler ve helmintler arasında mı yoksa konakçı bağışıklığı yoluyla dolaylı olarak mı meydana geldiği hala belirsizdir. Mikrobiyotanın konak bağışıklığını modüle edebildiği iyi bilinmektedir ve ayrıca helmintlere karşı konakçı bağışıklık tepkisini de etkileyebilir. Enfekte olmayan fareler daha küçük lenfoid dokular, düşük IgA seviyeleri, ancak artan IgE seviyeleri ve artan sayıda bazofil ve doğal öldürücü T hücreleri sergiler (29). Kesin mekanizmalar hala belirsizliğini sürdürse de, mikrobiyota ve konak bağışıklığının helmint enfeksiyonunu nasıl etkilediğini anlamak için deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, helmint enfeksiyonlarının, normal bağırsak mikrobiyotasının değiştirilmesi üzerindeki etkileri yoluyla çocuklarda ruh hali ve davranış modülasyonu üzerinde dolaylı bir etkiye sahip olduğunu ileri sürmüştür. Bu hipotezi destekleyen faktörler şunlardır: 1. bağırsak mikrobiyotasının bilişsel gelişim üzerinde rol oynaması, 2. helmint enfeksiyonlarının bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu ve çeşitliliğini değiştirebilmesi ve 3. helmint enfeksiyonunun bilişsel gelişim göstergeleri üzerinde gözlenen etkisidir (30). Bazı çalışmalar, helmint enfeksiyonunun konak metabolizmasını da değiştirebileceğini göstermiştir. Bakteriyel kaynaklı kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA'lar), bağışıklık fonksiyonunu modüle ederek konakçı sağlığı üzerinde etkili olduğu iyi bilinmektedir (31). Hem helmint hem de protozoon parazitler de SCFA asetatı üretebilir (32). İnsan kancalı kurdu *N. americanus* ile enfekte olmuş hamsterler ayrıca, bağırsak mikroflorasındaki değişikliklerle açıklanabilecek geniş ölçüde değişmiş üriner metabolit seviyeleri göstermiştir (33).

## SONUÇ

Parazitler ve insan mikrobiyotası birbirleriyle farklı şekillerde etkileşebilir; mikrobiyota parazit virulansını değiştirebilir, parazitler disbiyozise neden olabilir ve hem parazitler hem de mikrobiyota konak bağışıklığını



modüle edebilir. Son çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının paraziter enfeksiyonlarda klinik tablo şiddetini etkilediğini göstermiştir. Öte yandan, hem insan hem de hayvan çalışmaları, hem protozoon hem de helmint enfeksiyonlarının bağırsak mikrobiyotasını etkileyebileceğini göstermektedir. Konak bağışıklığının mikrobiyota modülasyonunun altında yatan kesin mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır; ancak, mikrobiyota bileşenlerinin hem doğuştan gelen hem de adaptif immün hücre popülasyonlarını değiştirebileceği giderek daha belirgin hale gelmektedir. Mikrobiyota ve konakçı bağışıklık sistemi ile parazit etkileşimlerinin incelenmesi, insan immünolojisinin temel mekanizmalarını daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Bağırsak mikrobiyotası ve parazitler arasındaki etkileşimlerin araştırılması, parazit enfeksiyonlarının teşhisine, tedavisine ve önlenmesine yardımcı olacak ek bilgiler sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34: 249-64.
2. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-14.
3. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 295-308.
4. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science* 2016; 352: aaf1098 .
5. Gilchrist CA, Petri SE, Schneider BN, Reichman DJ, Jiang N, Begum S, et al. Role of the gut microbiota of children in diarrhea due to the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *J Infect Dis* 2016; 213: 1579-85.
6. Morton ER, Lynch J, Froment A, Lafosse S, Heyer E, Przeworski M, et al. Variation in Rural African Gut Microbiota Is Strongly Correlated with Colonization by *Entamoeba* and Subsistence. *PLoS Genet* 2015; 11: e1005658.
7. Chappell CL, Darkoh C, Shimmin L, Farhana N, Kim DK, Okhuysen PC, et al. Fecal Indole as a Biomarker of Susceptibility to *Cryptosporidium* Infection. *Infect Immun* 2016; 84: 2299-306.
8. Phukan N, Parsamand T, Brooks AE, Nguyen TN, Simoes-Barbosa A. The adherence of *Trichomonas vaginalis* to host ectocervical cells is influenced by lactobacilli. *Sex Transm Infect* 2013; 89: 455-9.
9. Muhsen K, Cohen D, Levine MM. Can *Giardia lamblia* infection lower the risk of acute diarrhea among preschool children? *J Trop Pediatr* 2014; 60: 99-103.
10. Escalante NK, Lemire P, Cruz Tleugabulova M, Prescott D, Mortha A, Streutker CJ, et al. The common Mouse protozoa *Trichomonas muris* alters mucosal T cell homeostasis and colitis susceptibility. *J Exp Med* 2016; 213: 2841-50.
11. Keselman A, Li E, Maloney J, Singer SM. The microbiota contributes to CD8 T cell activation and nutrient malabsorption following intestinal infection with *Giardia duodenalis*. *Infect Immun* 2016; 84: 2853-60.
12. Ndungu FM, Marsh K, Fegan G, Wambua J, Nyangweso G, Ogada E, et al. Identifying children with excess malaria episodes after adjusting for variation in exposure: identification from a longitudinal study using statistical count models. *BMC Med* 2015; 13: 183.
13. Yooseph S, Kirkness EF, Tran TM, Harkins DM, Jones MB, Torralba MG, et al. Stool microbiota composition is associated with the prospective risk of *Plasmodium falciparum* infection. *BMC Genomics* 2015; 16: 631.
14. Villarino NF, LeCleir GR, Denny JE, Dearth SP, Harding CL, Sloan SS, et al. Composition of the gut microbiota modulates the severity of malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: 2235-40.
15. Sarjapuram N, Mekala N, Singh M, Tatu U. The potential of *Lactobacillus casei* and *Enterococcus faecium* combination as a preventive probiotic against *Entamoeba*. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2017; 9: 142-9.

16. Humen MA, De Antoni GL, Benyacoub J, Costas ME, Cardozo MI, Kozubsky L, et al. *Lactobacillus johnsonii* La1 antagonizes *Giardia intestinalis* in vivo. *Infect Immun* 2005; 73: 1265-9.
17. Verma AK, Verma R, Ahuja V, Paul J. Real-time analysis of gut flora in *Entamoeba histolytica* infected patients of Northern India. *BMC Microbiol* 2012; 12: 183.
18. Burgess SL, Buonomo E, Carey M, Cowardin C, Naylor C, Noor Z, et al. Bone marrow dendritic cells from mice with an altered microbiota provide interleukin 17A-dependent protection against *Entamoeba histolytica* colitis. *MBio* 2014; 5: e01817.
19. Ray K. Gut microbiota: a protective protozoan in mucosal infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 682.
20. Fumagalli M, Pozzoli U, Cagliani R, Comi GP, Riva S, Clerici M, et al. Parasites represent a major selective force for interleukin genes and shape the genetic predisposition to autoimmune conditions. *J Exp Med* 2009; 206: 1395-408.
21. Maizels RM. Infections and allergy- helminths, hygiene and host immunoregulation. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 656-61.
22. Kay GL, Millard A, Sergeant MJ, Midzi N, Gwisai R, Mduluzi T, et al. Differences in the faecal microbiome in *Schistosoma haematobium* infected children vs. uninfected children. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9: e0003861.
23. Cooper P, Walker AW, Reyes J, Chico M, Salter SJ, Vaca M, et al. Patent human infections with the whipworm, *Trichuris trichiura*, are not associated with alterations in the faecal microbiota. *PLoS ONE* 2013; 8: e76573.
24. Lee SC, Tang MS, Lim YA, Choy SH, Kurtz ZD, Cox LM, et al. Helminth colonization is associated with increased diversity of the gut microbiota. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2880.
25. Cantacessi C, Giacomini P, Croese J, Zakrzewski M, Sotillo J, McCann L, et al. Impact of experimental hookworm infection on the human gut microbiota. *J Infect Dis* 2014; 210: 1431-4.
26. Walk ST, Blum AM, Ewing SA, Weinstock JV, Young VB. Alteration of the murine gut microbiota during infection with the parasitic helminth *Heligmosomoides polygyrus bakeri*. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1841-9.
27. Holm JB, Sorobetea D, Kiilerich P, Ramayo-Caldas Y, Estelle J, Ma T, et al. Chronic *Trichuris muris* Infection Decreases Diversity of the Intestinal Microbiota and Concomitantly Increases the Abundance of *Lactobacilli*. *PLoS ONE* 2015; 10: e0125495.
28. Bautista-Garfias CR, Ixta-Rodriguez O, Martinez-Gomez F, Lopez MG, Aguilar- Figueroa BR. Effect of viable or dead *Lactobacillus casei* organisms administered orally to mice on resistance against *Trichinella spiralis* infection. *Parasite* 2001; 8: 226-8.
29. Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol* 2007; 19: 59-69.
30. Guernier V, Brennan B, Yakob L, Milinovich G, Clements AC, Soares Magalhaes RJ. Gut microbiota disturbance during helminth infection: can it affect cognition and behaviour of children? *BMC Infect Dis* 2017; 17: 58.
31. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-73.
32. Tielens AG, vanGrinsven KW, Henze K, van Hellemond JJ, Martin W. Acetate formation in the energy metabolism of parasitic helminths and protists. *Int J Parasitol* 2010; 40: 387-97.
33. Wang Y, Xiao SH, Xue J, Singer BH, Utzinger J, Holmes E. Systems metabolic effects of a *Necator americanus* infection in Syrian hamster. *J Proteome Res* 2009; 8: 5442-50.

## Maya *Sachharamyces cerevisiae*'de toksik metal ve metalloid homeostasisi

**İrem ULUIŞIK YILMAZ**

*İskenderun Teknik Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği  
Bölümü, 31200, İskenderun, Hatay, Türkiye*

### Özet

Toksik metaller ile metalloidler doğada oldukça yaygındırlar ve bazı bölgelerde oldukça yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedirler. Metaller ve metalloidler biyolojik sistemler için esansiyel olabilirler ya da aşırı miktarda bulduklarında toksik etki gösterebilirler. Tüm organizmalar bu tür ortamlarda hücrel korumayı sağlamak ve hayatta kalabilmek için sistemler geliştirmişlerdir. Bu sistemler mevcut toksisiteden kaçmayı ve tolerans kazanmayı içermektedir. Arsenik, kadmiyum,civa, kurşun, antimon, selenyum ve krom gibi metallerin ve metalloidlerin toksisitesi tartışılmaz olsa da, altta yatan moleküler mekanizmalar tamamen aydınlatılmış değildir. Genel fikir birliği, proteinlerin ana hedefler olduğu yönündedir. Fakat hücrel ve genetik bütünlüğü koruyan algılama ve sinyal mekanizmaları ile sonraki aşama olan tolerans ve detoksifikasyonun sağlanmasının düzenlenmesi konularında araştırmalar hala devam etmektedir. Mevcut çalışmada tomurcuklanan *Saccharomyces cerevisiae* mayasına odaklanılarak; metal toksisitesi, detoksifikasyonu, ve tolerans kazanımına katkıda bulunan moleküler mekanizmaların derlenmesi ve bu konudaki son bulguların vurgulanması hedeflenmektedir.

### Anahtar Kelimeler

Metal toksisitesi, metalloid toksisitesi, *Saccharomyces cerevisiae*, metal detoksifikasyonu, arsenik, kadmiyum, krom, selenyum.

## **Avrupa'da Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanlık Eğitimi ve Avrupa Mikrobiyoloji Yeterlilik Sınavı**

### **Doç. Dr. Irmak Baran Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD**

Union Européenne Des Médecins Spécialistes (UEMS, European Union Of Medical Specialists, Avrupa Tıp Uzmanları Birliği) 1958 yılında kurulmuş, Avrupa Birliği'ndeki tıp uzmanlarını temsil eden profesyonel bir hekim organizasyonudur ve bir sivil toplum kuruluşudur. Avrupa'daki en eski tıp örgütüdür ve yaklaşık 1,6 milyon tıp uzmanını temsil etmektedir. En üst düzeyde hasta bakımı ve tedavisini sağlamak için en iyi düzeyde tıbbi eğitimi ve uygulamayı teşvik etmektedir (1).

Halihazırda 41 ülke üyedir. Ulusal Tıp Uzmanları Derneklerinin Avrupa Birliği ve ilgili ülkelerdeki temsili kuruluşudur. UEMS'de üç tür üyelik tipi bulunmaktadır:

1. Tam Üye Dernekler (Avrupa Birliği Üye Devletleri ve Avrupa Ekonomik Alanı Üye Devletleri)
2. Ortak Üye Dernekler (Avrupa Konseyi Üye Devletleri)
3. Gözlemci Üye Dernekler (diğer ülkeler).

Türkiye, Türk Tabipleri Birliği ile ortak üye kapsamındadır (2).

UEMS, Avrupa Bilim Dernekleri ile birlikte, Avrupa tıp eğitimi standartlarını tanımlamak amacıyla Avrupa Kurulları (European Boards) oluşturmuştur. Bu kapsamda Avrupa Tıp Eğitim Gereksinimleri (European Standards in Medical Training) ve Avrupa Sınavları ve sertifikasyonları (Examinations/ Certifications) tanımlanmıştır. Avrupa Tıp Uzmanları Birliği ayrıca, EACCME® (European CME accreditation) aracılığıyla Sürekli Tıp Eğitiminin akreditasyonundan sorumludur. EACCME ile toplanan kredi puanları Avrupa ülkelerinin yanı sıra ABD ve Kanada'da da geçerlidir (3,4).

Elliden fazla uzmanlık alanı UEMS'de temsil edilmektedir. Bu uzmanlık dalları arasında Tıbbi Mikrobiyoloji de bulunmaktadır (5,6).

### **UEMS'e göre Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanlığı**

UEMS'e göre uzmanlığı tanıyan her AB üye devleti, Tıbbi Mikrobiyoloji alanında profesyonel bir uzmanlık derneğine sahip olmalıdır.

Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanlığının Merkezi İzleme Otoritesi, UEMS Tıbbi Mikrobiyoloji bölümüdür. Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (ESCMID: [www.escmid.org](http://www.escmid.org)) Profesyonel İşler Komitesi ile işbirliği halinde olup uzmanlık alanında eğitim için kılavuzlar üretir.

UEMS Tıbbi Mikrobiyoloji bölümü kısmen yeni bir bölümdür. İlk kez 2007 yılında UEMS Tıbbi Biyopatoloji Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Komisyonu himayesinde Tıbbi Mikrobiyoloji için revize edilmiş bir çekirdek eğitim programı ve eğitim programı internette yayınlanmıştır. 2008 yılında UEMS bünyesinde bir bağımsız Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü oluşturulmuştur.

Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanlığının uygulaması Avrupa ülkeleri arasında farklılık göstermektedir. Bazı ülkelerde çıkan tüm sonuç raporların imzalanması için yasal bir zorunluluğun olduğu laboratuvar temelli uzmanlıkken bazı ülkelerde özellikle konsültasyon ve tedavi uygulamasının yapıldığı klinik ağırlıklı bir branştır. Bu ülkelerde enfeksiyonlu hastaların tanı ve yönetimi Tıbbi Mikrobiyologlar tarafından yapılmaktadır.

### **UEMS'e göre Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanlık öğrencileri için Eğitim Gereklilikleri**

Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanlık alanında eğitim görebilmek için adayın tıp doktoru olması gereklidir. UEMS Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji eş anlamlı ve birbirinin yerine geçecek şekilde kullanılmaktadır.

#### **1. Eğitimin içeriği:**

##### **a. Teorik bilgi:**

Tıbbi Mikrobiyolojinin çekirdek eğitim müfredatı bakteriyoloji, viroloji, mikoloji ve parazitoloji derslerinden oluşur. Bu alanlarda aşağıdaki bilgileri içermektedir.

- i. Klinik tavsiye/danışmanlık: teşhis, tedavi ve önleme
- ii. Patojenlerin izolasyonu ve seroloji,
- iii. Antibiyotik ve antifungal duyarlılık testleri dahil teşhisler ve bu alanlarda moleküler yöntemlerin kullanılması
- iv. Antibiyotik/antimikrobiyal (antibakteriyel, antiviral, antimikobakteriyel, antimikotik ve antiparaziter) tedavi
- v. Antibiyotik yönetimi (stewardship).
- vi. Ayrıca laboratuvar yönetimi, bir tıbbi mikrobiyoloğun becerilerinin önemli bir parçasıdır ve kalite kontrol ve kalite güvencesi ekonomisi/bütçeleme ve liderlik eğitimini içerir.
- vii. Tıbbi mikrobiyologlar ayrıca halk sağlığı ve enfeksiyon kontrolü hakkında bilgi edinmelidir. Bunun içinde danışmanlık, denetim ve akreditasyon, patojenlerin sürveyansı, antibiyotik direnci ve hastane enfeksiyonları, epidemiyoloji, biyoinformatik ve moleküler tiplendirme bulunmaktadır.
- viii. Test sonuçlarının klinik yorumunu yapabilmeli ve hastayı klinik olarak değerlendirebilmelidir.

#### **b. Pratik yeterlilikler:**

- i. Mikrobiyal hastalıkların teşhisi, tedavisi ve önlenmesi konusunda tavsiye verebilmeli
- ii. Laboratuvar teşhisi için; protokolleri belirleyebilmeli ve laboratuvar içinde standartları korunmasını sağlamalı
- iii. Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarının yönetecek sorumlulukları üstlenebilmeli
- iv. Hastane enfeksiyonlarının kontrolü
- v. Kontrollü antibiyotik kullanımı için politikalar geliştirmek.
- vi. Ulusal sürveyans kuruluşları ve halk sağlığı yetkilileri ile işbirliği yapmak
- vii. Tıbbi mikrobiyologlar, enfeksiyon kontrol doktorları için eğitim programlarına katılmak.
- viii. Araştırma ve geliştirme yapmak
- ix. Bunların yanısıra iyi bir mikrobiyoloji uzmanının iyi iletişimsel, akademik, işbirlikçi ve örgütsel yönetsel becerilere sahip olması istenmektedir.

## **2. Eğitim program**

- Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanlığı, klinik tıp, mikrobiyoloji, laboratuvar yönetimi, halk sağlığı ve enfeksiyon kontrolü ve bilim alanlarında eğitim gerektirir.
- Uzmanlık süresi en az 60 ay (5 yıl) olmalıdır.
- Tıbbi Mikrobiyoloji (en az 24 ay): Bakteriyoloji, Viroloji, Mikoloji ve Parazitoloji konularını içermelidir. (bakteriyoloji - 12 ay, viroloji - 8 ay, mikoloji - 2 ay ve parazitoloji - 2 ay.)
- Laboratuvar Yönetimi (6 aya kadar)
- Halk Sağlığı ve Enfeksiyon kontrolü (12 aya kadar)
- Klinik Tıp (en az 12 ay)
- Bilim projesi (6 ay): Proje bir yayına üretimini sağlamalıdır.
- Bulaşıcı hastalıklar, HIV/AIDS, tüberküloz veya ilgili uzmanlık alanlarında doğrudan yatan hasta bakımı ve ayakta tedavi kliniklerinde (6 ay).

UEMS’de ayrıca eğitmen ve eğitici kurum içinde yeterliliklerin neler olacağı tanımlanmıştır. Eğitmeicilerin kendi eğitimlerinden sonra en az beş yıldır uzmanlık yapıyor olmaları istenmektedir. Eğitim kurumunun da tıbbi mikrobiyoloji eğitimi için gerekli temel altyapılara sahip bir üniversite hastanesi ya da eşdeğeri laboratuvarına sahip olması gerekmektedir.

Eğitim kurumları, iç hastalıkları, cerrahi, pediatri ve jinekoloji /obstetrikler gibi ana önde gelen klinik uzmanlıkları barındıran bir tıp merkezinin bir parçası olmalıdır. Ek olarak, uzmanlık öğrencisinin yoğun bakım ünitelerinde klinik mikrobiyoloji alanında klinik danışmanlık da dahil olmak üzere hizmette deneyim kazanması ve hastane enfeksiyonları ve antibiyotik direncinin epidemiyolojik takibinde tecrübe edinmesi beklenmektedir.

Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanlığı için “Çekirdek Eğitim Programı” Eylül 2013’te Paris’te yapılan UEMS

toplantısında resmen kabul edilmiştir (6, 7).

### **Avrupa mikrobiyoloji yeterlilik sınavı**

UEMS Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü ve ESCMID, tamamlandığında Tıbbi Mikrobiyoloji alanında Avrupa Uzman Diplomasına götürecektir bir sınav geliştirme amacıyla bir araya gelmişlerdir. Sınavda UEMS tarafından hazırlanan çekirdek eğitim programı ve güncel olan Avrupa en iyi uygulama kılavuzlarında bulunan bilgilerin test edilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda ilk pilot sınav pandemic koşulları nedeniyle çevrimiçi olarak 24 Mart 2021 tarihinde gerçekleştirilmiştir. Sınava girebilmek için tıp doktoru olmak ön koşul olarak istenmiştir. Bu sınav deneme amaçlı bir sınav olup sonucunda herhangi bir diploma ya da sertifikasyona götürecektir bir değerlendirme yapılmamıştır. Sadece elde edilen veriler sonraki sene yapılacak esas sınavın geliştirilmesinde kullanılmıştır (8).

İlk gerçek Avrupa mikrobiyoloji yeterlilik sınavı 23 Mayıs 2022 tarihinde Paris'te yapılmıştır. Sınav Fransız Radyoloji Cemiyeti binasında bilgisayar üzerinden tek oturumda yapılmış olup çeşitli Avrupa ülkelerinin yanı sıra ülkemizden de uzman hekimlerin katılımıyla gerçekleştirilmiştir

### **Kaynaklar:**

1. [https://en.wikipedia.org/wiki/European\\_Union\\_of\\_Medical\\_Specialists#European\\_CME\\_accreditation:\\_EACCME%C2%AE](https://en.wikipedia.org/wiki/European_Union_of_Medical_Specialists#European_CME_accreditation:_EACCME%C2%AE)
2. <https://www.uems.eu/about-us/membership>
3. <https://www.uems.eu/areas-of-expertise/postgraduate-training/european-standards-in-medical-training>
4. <https://www.uems.eu/european-examinations>
5. <https://www.uems.eu/about-us/medical-specialties>
6. <http://www.uems-smm.eu/home/>
7. UEMS-Medical-Microbiology-ETR-and-curriculum.pdf  
[https://www.uems.eu/\\_data/assets/pdf\\_file/0018/44433/UEMS-Medical-Microbiology-ETR-and-curriculum.pdf](https://www.uems.eu/_data/assets/pdf_file/0018/44433/UEMS-Medical-Microbiology-ETR-and-curriculum.pdf)
8. [https://www.escmid.org/escmid\\_newsletter/short\\_news/escmid\\_news\\_european\\_examination\\_in\\_medical\\_microbiology/](https://www.escmid.org/escmid_newsletter/short_news/escmid_news_european_examination_in_medical_microbiology/)

## BAKTERİYEL SALGINLARIN TARİHÇESİ

Doç. Dr. Lütfiye ÖKSÜZ

*İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Çapa-İstanbul*

Tarih boyunca salgınlar, gelecek kuşakları da etkileyen ciddi sonuçlar doğurmuş ve önemli toplumsal değişimlere neden olmuştur. Salgınlar, genellikle hızlı ve büyük nüfus kayıplarına neden olmasının yanı sıra sosyal, kültürel, siyasal, bilimsel, ekonomik kayıplara da yol açmış, hatta savaşların sonuçlarını etkilemiştir. Günümüzde salgınlar, ülkeler arası seyahatler nedeniyle hızla yayılmakta ve tüm ülkeleri kapsayan pandemilere yol açmaktadır. Bunun en son örneği hepimizin çok yakından bildiği 2019 sonlarında ortaya çıkıp ardından tüm dünyaya yayılan COVID-19 pandemisi olup diğer pandemilerde olduğu gibi sağlık, sosyal, psikolojik, ekonomik, eğitim alanlarında toplumlara olumsuz yönde etkilemiştir. Bu yazıda tarih boyunca insanlığı etkileyerek epidemiler ve pandemiler yapan önemli bakteriyel salgınlardan bahsedilecektir.

### VEBA SALGINLARI

Zoonotik bir hastalık olan ölümcül vebadan *Yersinia pestis* sorumludur. Çevreden bulaşma, *Y. pestis* ile kontamine topraklar, kemirgen memeliler ve pireler arasındaki ilişki ile gerçekleşmektedir. İnsana bulaşma, esas olarak enfekte pire ısırıkları ile ortaya çıkmaktadır. *Y. pestis* enfeksiyonu, bubonik, septisemik, pnömonik, meningeal ve faringeal olmak üzere beş ana veba formuna neden olabilir. Dünya çapında en yaygın görülen bulaş şekli pire kaynaklı bulaş olduğundan, bubonik veba en sık görülen klinik veba formudur. *Y. pestis*, insandan insana kolayca bulaşabilmesi, yüksek ölüm oranlarına neden olması ve önemli halk sağlığı etkisi potansiyeline sahip olması nedeniyle A kategorisi patojen olarak kabul edilmektedir.

Avrupa'daki kaynaklara göre tarih boyunca üç veba salgını ortaya çıkmıştır: Bilinen ilk salgın, adını Doğu Roma imparatorundan alan Justinian veba salgını olup, MS 541'de Mısır'ın Pelesium limanında başlamış, MS. 767'ye kadar Akdeniz Havzasında görülmüş, Almanya ve İngiltere'ye kadar kuzey Avrupa'yı işgal etmiştir. 6. ve 8. yüzyılda Avrupa ve Akdeniz Havzasında tekrarlayan salgınlar şeklinde endemik olarak görülmüştür. İkinci pandemi, muhtemelen 1330'ların sonunda Orta Asya'da (günümüz Kazakistan, Rusya veya Çin'de) başlamış ve 18. yüzyıla kadar sürmüştür. 1346'daki ilk bakteriyolojik savaş olayından sonra veba, deniz yolları yoluyla Caffa limanından Konstantinopolis'e ve ardından tüm Kuzey Afrika ve Batı Avrupa'ya yayılmıştır. 1346-1353 yılları arasındaki ilk yedi yılda salgın Avrupa nüfusunun tahminen üçte birini yok ettiği için "Kara Ölüm" olarak adlandırılmıştır. Üçüncü salgın muhtemelen 1772'de Çin'in Yunnan eyaleti Dali şehrinde başlamış, demiryolu ve buharlı gemiler yoluyla dünyaya yayılmış, 1945'e kadar devam etmiştir. Üçüncü pandemi sırasında veba, 100'den fazla ülkeden bildirilmiş ve tüm kıtaları işgal etmiştir: 1899 ve 1900 yılları arasında Asya (1896'da Hindistan, 1899'da Japonya), Ortadoğu (1897'de Suudi Arabistan ve Türkiye), Afrika (1898'de Madagaskar), Okyanusya (1899'da Brisbane, 1900'de Sidney), Avrupa (1899'da Lizbon, 1900'de Glasgow), Kuzey ve Güney Amerika (1899'da Brezilya, Paraguay ve Honolulu, 1900'de San Francisco). 1910-1911 arasında Mançurya'da damlacık bulaşıyla büyük bir pnömonik veba salgını ortaya çıkmış ve yaklaşık 60 bin kişinin ölümüne neden olmuştur. 2000-2018 tarihleri arasında DSÖ'e 21 ülkeden toplam 26.237 veba vakası (%97'si Demokratik Kongo Cumhuriyeti ve Madagaskar'dan) bildirilmiştir. Günümüzde Amerika, Afrika ve Avrasya'daki belli bölgelerde görülmekte, tedavi için standart ve alternatif antibiyotik seçenekleri bulunmaktadır. DSÖ, patojene yüksek oranda maruz kalan sağlık çalışanları ve laboratuvar personeli dışında aşılama önermemektedir.

### KOLERA SALGINLARI

Kişisel hijyene önem verilmeyen, alt yapı çalışmalarının iyi olmadığı toplumlarda akut diyareye neden olan ve tedavi edilmediği takdirde saatler içinde ölüme yol açabilen koleranın etkeni *Vibrio cholerae* adlı virgül şeklindeki bakteridir. Kolera, Hindistan'daki Ganj nehrinin alçakta kalan bölgelerine özgüdür. İlk kolera epidemisi 1543 yılında Ganj deltasında görülmüştür. 1817'ye kadar yalnız Hint Yarımadası'nda görülen kolera, o tarihten sonra dünya üzerinde yedi pandemiye yol açmıştır: Birinci kolera pandemisi (1817-1824), ikinci kolera pandemisi (1829-1837), üçüncü kolera pandemisi (1846-1860), dördüncü kolera pandemisi (1861-1875),

beşinci Kolera pandemisi (1881-1896) ve altıncı kolera pandemisinin (1899-1923) ardından ortaya çıkan yedinci kolera pandemisi 1961'de başlamıştır ve son 60 yıldır Asya, Afrika ve Latin Amerika'da hala devam etmektedir. Bu pandemiler tüm kıtalarda milyonlarca insanın ölümüne neden olmuştur.

*Vibrio cholerae*'nin sadece O1 ve O139 serogrupları pandemiye yol açabilir. O1 serogrubu, son dönemdeki tüm salgınlarda etken olarak karşımıza çıkmaktadır. O1 serogrubunun Klasik ve El tor olmak üzere iki biyotipi vardır. Altıncı pandemi klasik biyotip ile gerçekleşmiş ve en son 1980'de görülmüştür. Yedinci pandemi daha az şiddetli olan El Tor biyotipi ile gerçekleşmiştir. Ülkemizde de 1970 yılında İstanbul Sağmalcılar'da El Tor biyotipi ile kolera salgını görülmüş, 1500 vaka ve 52 ölüm ile sonuçlanmıştır. Son dönemdeki en büyük kolera salgınları 2016'da Yemen'de, 2020'de Bangladeş'te, 2021'de Nijer'de ve 2022'de sel felaketi sonrası Pakistan'da gerçekleşmiştir. Kolera, su ekosistemlerinin doğal sakini olduğu için tamamen yok edilemez. 2019 yılında DSÖ'ye 31 ülkeden 923.037 vaka ve 1911 ölüm bildirilmiştir. Ancak, küresel kolera yükünün eksik bildirim nedeniyle daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

### **TİFÜS SALGINLARI**

*Rickettsia prowazekii*'nin etken olduğu epidemik tifüs, insanlığın en eski hastalıklarından biridir. Hastalık, vücut biti *Pediculus humanus corporis* tarafından insanlara bulaşmakta, kötü hijyenik şartlar bitlerin çoğalmasına neden olduğundan antibiyotik kullanımına rağmen hala büyük bir tehdit olarak kabul edilmektedir. Tifüs, özellikle savaşlardan sonra sosyal yapının bozulduğu toplumlarda salgınlara yol açmıştır. Tifüs salgını, ilk olarak 1489-1490 İspanyol Granada savaşında görülmüş, 17 bin İspanyol askeri hayatını kaybetmiştir. İtalya topraklarında 1494'te 30 bin Fransız askeri tifüsten ölmüş, 1577-1579 arasında İngiltere'de ortaya çıkan tifüs salgını nedeniyle İngiliz nüfusunun yaklaşık %10'u kaybedilmiştir. 16. yüzyılda tifüs, hapishanelerde ve bitlerin kolayca yayıldığı kalabalık koşullarda yaygındı. Öyle ki, mahkemenin bir sonraki dönemine kadar hapis cezası genellikle ölüm cezasına eşdeğerti. Tifüsün yüksek bulaşıcılığı nedeniyle mahkemeye getirilen mahkumlar aracılığıyla mahkeme yargıçlarına bile bulaşmaktaydı. 1643'teki İngiliz iç savaşında ve 1618-1648 yılları arasındaki 30 yıl savaşlarında da tifüs, askerler arasında yüksek can kaybı yaşanmasına sebep olmuştur. Alman eyaletlerindeki nüfusu %60-75 oranında düşürdü. 1812'de Fransız İmparatoru Napolyon'un 500 bin kişilik büyük bir ordu ile Rusya üzerine yaptığı seferde, soğuk, kıtlık ve tifüs salgını nedeniyle Moskova'ya giren Fransız ordusunun mevcudu 30 bin kişiye düşmüştür. Ülkelerine dönen tifüslü askerler Avrupa'da tekrar bir tifüs salgınının yayılmasına yol açmışlardır. 1816-19 arasında ve 1830'ların sonlarında İrlanda'da büyük bir salgın meydana gelmiş ve 65 bin kişinin ölümüne yol açmıştır. I. Dünya Savaşı sırasında tifüs Anadolu'yu kasıp kavurmuş ve hastalıklardan ölümlerin savaşarak ölenlerden daha fazla olduğu, asker ve görevli olarak orduya katılanların üçte birinin hastalıklardan öldüğü bildirilmiştir. Doğu cephesinde ortaya çıkan tifüs salgınının verdiğini kayıplar, I. Dünya Savaşı'nın seyrini değiştirmiştir. Savaş döneminde ve savaş sonrasında, epidemik tifüs Rusya'da 3 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur. II. Dünya Savaşı sonrasında da tifüs Orta Avrupa ve Doğu Avrupa'nın büyük bölümünde, İspanya ve Kuzey Afrika'da salgınlara neden olmuştur. 1997 yılındaki Burundi iç savaşı sırasında büyük bir tifüs salgını bildirilmiştir. Günümüzde tifüs, Asya, Güney Amerika ve Afrika'daki bazı ülkelerde salgınlar, diğer ülkelerde ise sporadik vakalar şeklinde görülmektedir.

### **ŞARBON SALGINLARI**

Bir zoonoz olan şarbon, doğal olarak yabani ve evcil omurgalı hayvanlarda topraktan şarbon sporlarını aldıklarında, insanlarda ise enfekte hayvanlara veya ürünlerine maruz kaldıklarında ortaya çıkar. Şarbonun kutanöz şarbon, inhalasyon şarbonu ve gastrointestinal şarbon şeklinde üç formu vardır. DSÖ'ne göre yılda 2000-20.000 insan vakası tahmin edilmektedir. Şarbon için risk grubunda olan bireyler laboratuvar çalışanları, hayvan ürünleri ile teması olan bireyler, askeri personel, postacılar, sağlık personeli ve seyahat eden bireyler olarak sıralanabilir. Ülkemiz şarbon açısından endemik bir bölge olup özellikle doğu illerimizde yaygındır. Görülme sıklığı gittikçe azalmasına rağmen halen ciddi bir tehlikedir.

Şarbonun Mısır ve Mezopotamya kökenli olduğu düşünülmektedir. Milattan önceki yazıtlarda ve antik Çin'de şarbona atıflar olduğu düşünülmeye rağmen, şarbonun ilk klinik kanıtları 18. yüzyılda bulunmuştur. Bu dönemde araştırmacılar hastalığı, "enfekte hayvanların kanında görülen çomak şeklindeki cisimlerin varlığı"



şeklinde tanımlamış, etkeni *Bacillus anthracis* olarak, insandaki hastalığı “yün eğirici hastalığı” olarak adlandırmışlardır. Şarbon, 1876 yılında Alman bakteriyolog Robert Koch tarafından tanımlanmış, Koch postulatlarının geliştirilmesinde şarbon sporları kullanılmıştır. 1881 yılında Louis Pasteur’ün geliştirdiği şarbon aşısı, ilk inaktif bakteriyel aşı özelliği taşımaktadır.

Büyük ölçekli ve ölümcül şarbon salgınları, genellikle olağandışı ama doğal koşullar altında ortaya çıkmaktadır. İlk bilinen şarbon salgını, Saint Dominigue'deki (modern Haiti) büyük bir depremden sonra başlayan ve altı hafta içinde 15.000 kişiyi öldüren 1770 salgını idi. Ardından 1772-1775 arasında aynı bölgede salgınlar devam etmiş ve hem insanları hem de hayvanları etkilemiştir. 1937 yılında Max Sterne, hayvanlar için canlı şarbon sporu aşısını keşfetmiş, 1944 yılında şarbon tedavisinde ilk kez penisilin kullanılmıştır. 1970 yılında insanlar için ilk şarbon aşısı üretilmiştir. Günümüzde riskli gruplar için aşı kullanımı devam etmektedir. Enfekte hayvanlardan alınan dokular veya şarbon sporları biyoterörizm ajanı olarak kullanılabilir. İlk olarak I. Dünya Savaşında şarbon sporlarının biyolojik silah olarak kullanılmasının ardından 1925 yılında Cenevre protokolü, 1972 yılında ise 100’den fazla ülke tarafından “Biyolojik ve Toksin Silahların Geliştirilmesi, Üretimi ve Stoklanmasının Yasaklanması ve Bunların İmhası” antlaşması imzalanmıştır. 1979 yılında askeri mikrobiyoloji ünitesinde şarbon sporlarının kazara havaya salınmasıyla en az 79 kişi şarbona yakalanmış ve 68’inin öldüğü bildirilmiştir. En büyük insan kaynaklı şarbon salgını 1979-1985 yılları arasında Zimbabve’de yaşanmış olup 10.000 kişi etkilenmiş (deri şarbonu) ve 182 ölümlü sonuçlanmıştır. ABD’de 2001 yılında beyaz zarf içine konulan şarbon sporları ile şarbonun biyolojik silah olarak kullanımı tekrar gündeme gelmiş, 11 inhalasyon şarbonu, 11 kutanöz şarbon olmak üzere 22 vakadan beşinin öldüğü bildirilmiştir. Yakın zamanda Zimbabve (2013-2014, 2018, 2021), Hindistan (2014), Bulgaristan (2015), Sibiry (2016), İstanbul (2018), Macaristan (2019), Kenya (2021), Çin (2021)’de küçük veya büyük çaplı salgınlar yaşanmıştır.

**SONUÇ:** Tıptaki tüm gelişmelere rağmen, çeşitli mikroorganizmaların etken olduğu salgınlar dünya çapında ortaya çıkmaya devam etmektedir. ABD’deki Hastalık Modelleme Enstitüsü tarafından yapılan bir simülasyona göre 1918 gripi gibi hava kaynaklı patojenlerle ortaya çıkan bir pandemi durumunda sadece altı ayda dünya çapında yaklaşık 33 milyon insanın öleceği bildirilmiştir. 1918 ile 1920 arasında yaşanan bu salgın iki yıl içinde o sırada 2 milyardan az olan dünya nüfusunun üçte birini enfekte etmiş ve tahminen 20- 50 milyon kişinin ölümüne yol açmıştı. Salgınlardan korunmak için aşılama, kişisel hijyene, koruyucu ekipman kullanımına, gıda, su ve çevre sağlığına önem verilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Piret J and Boivin G (2021). Pandemics Throughout History. *Front. Microbiol.* 11:631736. doi: 10.3389/fmicb.2020.631736
2. Barbieri R, Signoli M, Chev e D, Costedoat C, Tzortzis S, Aboudharam G, Raoult D, Drancourt M. 021. *Yersinia pestis: the natural history of plague.* *Clin Microbiol Rev* 34:e00044-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00044-19>.
3. Bisen BS, Raghuvanshi R (eds). *Plague.* In: *Emerging Epidemics: Management and Control.* Chapter 6, p. 154. John Wiley & Sons, 2013.
4. Kaysner CA, Wetherington JH. *Vibrio cholerae.* In: *Foodborne diseases handbook, 2<sup>nd</sup> ed.* (Eds: Hui YH, Pierson MD, Gorham JR). Chapter 16, p.383. Marcel Dekker Inc: Newyork Basel, 2001.
5. Angelakis E, Bechah Y, Raoult D. 2016. The History of Epidemic Typhus. *Microbiol Spectrum* 4(4)
6. Kojima N, Klausner JD. An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. *Curr Epidemiol Rep.* 2018, 5(1): 24–38. doi:10.1007/s40471-018-0138-z.
7. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (Eds). *Enterobacteriaceae.* In: *Murray’s Microbiology.* Chapter 25, p. 251. Elseiver: Philadelphia, 2016.
8. T re O. Osmanlı’dan Cumhuriyet’e Bulaşıcı Hastalıklarla Savaşım. *Klimik Dergisi* 2021, 34(1):1-12. DOI: 10.36519/kd.2021.02
9. Parıldar H. Tarihte bulaşıcı hastalık salgınları. *Tepecik Eğit. Araşt. Hast. Dergisi* 2020;30(Ek sayı):19-26. doi:10.5222/terh.2020.93764
10. Gates B. Innovation of pandemics. *N Engl J Med* 2018; 378:22. DOI: 10.1056/NEJMp1806283

## İNSANLIĞIN ÖNÜNDEKİ BÜYÜK TEHDİT: ANTIMİKROBİYAL DİRENÇ

**M. Hamidullah Uyanık**

Antimikrobiyal direnç (AMD), bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlerin zamanla değişime uğrayarak daha önce etkili olan antimikrobiyallerin onlara etkili olmamasıyla ortaya çıkar, bu da enfeksiyonların tedavisini zorlaştırır, ciddi hastalık ve ölüm riskini artırır.

AMD, 2019'da dünya genelinde en az 1 milyon 270 bin insanın ölümüne sebep olmuş ve yine yaklaşık 5 milyon kişinin ölümüyle ilişkili olduğu düşünülen, acil bir küresel halk sağlığı sorunu ve tehditidir. ABD'de her yıl 2,8 milyondan fazla antimikrobiyallere dirençli enfeksiyon meydana gelmektedir. CDC'nin 2019 Antibiyotik Direnci Tehditleri Raporuna göre, ABD için bu tehditlerin faturası 48.000 ölümü aşmaktadır.

AMD oranları, sağlık, veterinerlik ve tarım endüstrilerinde antimikrobiyallerin uygunsuz kullanımına bağlı olarak artmaktadır. Göçler, uluslararası yolculuk ve ticaret AMD'in küresel bir sorun haline gelmesini kolaylaştırmakta, halk sağlığına etkisi kadar ekonomik maliyeti nedeniyle de önemli bir problem teşkil etmektedir. Direnç artış oranının bu hızla devam etmesi halinde, 2050 yılında AMD'ye bağlı olarak her yıl 10 milyon kişinin hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir.

Antimikrobiyal direnç, intrinsek (doğal) direnç ve edinsel direnç olarak iki şekilde karşımıza çıkmaktadır. İntrinsek direnç, mikroorganizmaların tür özelliği nedeniyle ilacın hedefi olan yapıyı taşımamaları veya ilacın yapısal bir özelliğinden dolayı hedefine ulaşamamasının bir sonucudur. Günümüzde AMD'nin en önemli mekanizması olan edinsel direnç ise bakterinin genetik yapısındaki değişimlere bağlı olarak, önceden duyarlı olduğu bir antimikrobiyal ajandan artık etkilenmemesidir. Çeşitli bakteri cinsleri arasında plazmidler, transpozonlar ve integronlar gibi hareketli genetik elemanların yayılması, antibiyotik direncinin yaygınlaşmasına neden olmaktadır. Bilindiği üzere direnç genleri diğer duyarlı bakterilere konjugasyon, transdüksiyon veya transformasyon yoluyla aktarılmaktadır.

Bakterilerde görülen antibiyotiklere karşı direnç; İlacın bağlanacağı hedefte değişiklik olması, sentezlenen enzimle ilacın inaktive veya modifiye edilmesi, bakteri hücrelerine giren ilaç miktarının azalması, aktif pompa ile ilacın dışarı atılması, antimikrobiyal maddenin etkisini önlemek amacıyla ilaç hedefi veya yarışıcı substratların aşırı üretilmesi şeklinde gelişmektedir.

Bakteriler, bir antibiyotiğe ya da antibiyotik sınıfına karşı sadece bir değil birçok mekanizmayı kullanarak direnç geliştirebilirler. Bazı durumlarda ortaya çıkan bir tek değişiklik, farklı ajanlara, hatta birbiriyle ilgisi olmayan ilaçlara karşı da, çoğul direncin gelişmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle dirençli patojenleri sınırlandırmak için etkin enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanı sıra, var olan antibiyotiklerin akılcı kullanımı da çok önemlidir.

Organ nakilleri, kanser tedavisi, kronik hastalıkların tedavisi gibi medikal işlemlerde başarı, enfeksiyonlarla savaşma yeteneğine, yani etkili antibiyotik varlığına bağlıdır. Antibakteriyel veya antifungal ajanlara karşı mikroorganizmaların dirençli olması ciddi problemlere neden olmaktadır. Özellikle, antimikrobiyallere dirençli enfeksiyonlar nedeniyle ikinci ve üçüncü basamak tedavilerin kullanılması gerektiğinde kullanılacak ilaçlar ciddi yan etkilere neden olabileceğinden bazen iyileşmeyi aylarca

uzatabilmekte, buna bağılı olarak, sağılık bakım maliyetlerini önemli oranda artırmaktadır. AMD, enfeksiyon hastalıklarının kontrolünü engelleyerek dirençli mikroorganizmaların diğıer bireylere yayılmasına neden olur.

Dünya Sağılık Örgütü (DSÖ) 2011 yılı temasını, AMD ile mücadele olarak belirlemiş, bu kapsamda hayata geçirdiğı stratejik eylem planı ile; kapsamlı, finanse edilmiş bir ulusal plan geliştirilmesi ve uygulanması, sürveyans ve laboratuvar kapasitelerinin güçlendirilmesi, ilaçlara kesintisiz erişimin sağılanması, akılcı ilaç kullanımının düzenlenmesi ve teşvik edilmesi, enfeksiyon önleme ve kontrolünün geliştirilmesi, yeni araçlar için inovasyon, araştırma ve geliştirmenin teşvik edilmesi hedeflenmiştir.

Yine DSÖ tarafından Ekim 2015'te antibiyotiklerin doğıru kullanımı ve AMD'nin azaltılması yönündeki çalışmaları kapsamında AMD sürveyansını standart hale getirmek için ilk küresel ortak çalışma olan "Küresel Antimikrobiyal Direnç ve Kullanım Gözetim Sistemi" (GLASS) başlatıldı. Bu çerçevede başlanan AWaRe isimli antibiyotik sınıflaması ile antibiyotik kullanımı kuralları belirlenmiş ve izlenmeye başlanmıştır.

Ülkemizde de kıyaslanabilir ve güvenilir direnç verilerinin toplanması amacıyla 2011 yılında "Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS)" kurulmuş olup, Halk Sağılığı Genel Müdürlüğü bünyesinde çalışmalarına devam etmektedir. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi Kasım 2013 tarihinden itibaren, Dünya Sağılık Örgütü Avrupa Ofisi tarafından yürütölen "Orta Asya ve Doğıu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (CAESAR)" na dahil olmuştur.

Çoklu ilaç direnci hem Avrupa'da hem de ölkemizde önemli bir sorun, olarak görölmekle birlikte CAESAR'ın 2020 yılı raporunda Türkiye verileri ile ilgili olarak; *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de üçüncü kuşak sefalosporinlere ve florokinolonlar, *K. pneumoniae*'de ayrıca karbapenemlere karşı yüksek düzeyde direnç gözlemlendiğı rapor edilmiştir. Acinetobacter spp'deki yüksek direnç seviyelerinin muhtemelen sağılık bakım ortamındaki dirençli klonların yayılması ile ilgili olabileceğı ifade edilmektedir. Ayrıca MRSA oranlarının, *P. aeruginosa*'da ki genel direnç oranlarının ve *E. faecium*'da vankomisin direnç oranlarının orta derecede yüksek olduğı belirtilmektedir

Antimikrobiyallere dirençli bakterilerin neden olduğı enfeksiyonlarla mücadelede en önemli problemlerden biri de son yıllarda yeni geliştirilip kullanıma sunulan antimikrobiyallerin sayısındaki kısıtlılıktır. Bu nedenle AMD gelişimi ile mücadelede en önemli basamaklardan birisi AMD surveyans çalışmalarının yürütölmesidir. Ayrıca antibiyotik kullanım surveyansı ve akılcı antibiyotik kullanımı ile birlikte farkındalığın artırılması, enfeksiyon kontrolü ve bağıışıklama, gıda güvenliğı ve hayvancılıkta akılcı antibiyotik kullanımı konusunda küresel ölçekte hassasiyet gösterilmesi önem arz etmektedir.

### **Kaynaklar:**

1. CDC, <https://www.cdc.gov>, <https://www.cdc.gov/drugresistance/about/how-resistance-happens>.
2. WHO, <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/antimicrobial-resistance-no-action-today-no-cure-tomorrow>
3. Halk Sağılığı Genel Müd. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/uamdss.html?view=category&id=484>

## **Dünyadaki Salgın Hastalıklarda Son Durum: 2022'de Neler Yaşandı.**

**M. Reşat Ceylan**

Epidemiyolojide, salgın belli bir insan popülasyonunda, belli bir periyotta, yeni vakalar gibi görülen ancak önceki tecrübelerle göre beklenenden fazla etki gösteren hastalıktır. Belli bir bölgede yayılan salgınlar epidemi, dünya çapında yayılan salgınlar pandemi olarak adlandırılır. "Beklenen" in ne olduğuna bağlı olarak salgının tanımlanması subjektif olabilir. Bir salgın lokal (bir hastalık patlaması), daha genel (epidemik) ve hatta dünya çapında (pandemik) olabilir.

Sabit seviyede oluşan ve popülasyonda görece olarak yüksek derecede seyreden alışlagelmiş hastalıklar ise endemik olarak adlandırılır. Endemik hastalığa bir örnek sıtmadır. Afrikanın bazı bölgelerinde halkın hayatlarının bazı dönemlerinde sıtmaya yakalanmaları beklenir. Ülkemiz genelinde kist hidatik hastalığı ve tüberküloz, Marmara Bölgesinde tularemi, Orta ve Kuzey Anadolu Bölgeleri'nde kırım kongo kanamalı ateşi, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde bruselloz endemik hastalıklar arasında yer almaktadır.

Dünya tarihi boyunca insanlığı yıkıcı etkileri büyük olan farklı salgın hastalıklarla yıllarca mücadele etmiştir. Kara Vebadan-Kolera salgınına, Çiçek Salgınından-İspanyol Gribine ve günümüzde Covid-19 pandemisine kadar pek çok salgın hastalık, geniş bir alana yayılması ve kolayca bulaşma riski taşıması nedeniyle toplumların demografik yapılarını bozacak kadar tahrip edici olmuştur. Bu yazıda 2019 Aralık ayında görülmeye başlayan ve halen eskisi kadar yaygın olmasada devam eden COVID 19 hastalığı ve 2022 yılı içerisinde dünyanın farklı bölgelerinde görülen bir takım önemli salgın hastalıklara kısaca değinilecektir.

### **1. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu)**

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen, kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablolarından, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesidir.

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmış, daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. DSÖ COVID-19 salgınına 30 Ocak'ta "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart'ta küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır.

Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ve temas etmesi ile bulaşmaktadır. Enfeksiyonun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. Baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, aşırı halsizlik, yeni ortaya çıkan koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmekle birlikte, ciddi vakalarda, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve ölüm gelişebilmektedir.

Dünya genelinde, yeni haftalık vaka sayısı 12-18 Eylül 2022 haftasında önceki haftaya kıyasla sabit kaldı ve 3,2 milyondan fazla yeni vaka bildirildi. Yeni haftalık ölüm sayısı, bir önceki haftaya göre %17 azaldı ve 9800'den fazla ölüm bildirildi. 18 Eylül 2022 itibarıyla, dünya çapında 609 milyondan fazla teyit edilmiş vaka ve 6,5 milyondan fazla ölüm rapor edilmiştir.

### **2. Kızamık**

Kızamık (rubeola), aşıyla önlenebilen daha çok çocukluk döneminde görülen hava yoluyla ve enfekte vakalarla doğrudan temas yoluyla bulaşan bir virüsün neden olduğu çok bulaşıcı bir hastalıktır. Ancak aşı reddi, aşırı ulaşamama ve aşının uygun koşullarda saklanmaması nedeniyle dönem dönem erişkinler arasında da küçük endemik ataklar görülmektedir. Klinik belirtileri arasında yüksek ateş, makülopapüler döküntü, konjonktivit, öksürük ve burun akıntısı yer almaktadır. Komplikasyonları genelde solunum sistemi ve merkezi sinir sistemi (pnömoni, körlük, beyin hasarı gibi) ile ilişkili görülmektedir.

2022 yılının ilk salgınlarından biri yıllardır savaş halinde olan Afganistan'dan bildirilen kızamık salgınıdır. Kızamık, Afganistan'da endemiktir ve neredeyse tüm eyaletlerde her yıl şüpheli vakalar bildirilmektedir. 1 Ocak 2021'den 29 Ocak 2022'ye kadar Afganistan'da 35 319 şüpheli kızamık vakası rapor edilmiş ve bunların 3221'i (%9) IgM-ELISA testi ile laboratuvarca doğrulanmıştır. Şüpheli kızamık vakalarının çoğu (%91) 5

yaşından küçük çocuklarda meydana gelmiştir. Aynı dönemde, teyit edilen vakalar arasında kızamıktan 156 ölüm rapor edilmiş (CFR=%4,8) ve ölümlerin %97'sinden fazlası 5 yaşından küçük çocuklar arasında görülmüştür.

Yılın ikinci çeyreğinde diğer bir kızamık salgını Afrika kıtasında Somali'de büyük ölçüde kuraklıktan etkilenen bölgelerden bildirilmiştir. Kızamık Somali'de endemiktir ve yıllık vaka sayısı son yıllarda önemli ölçüde değişiklik göstermiştir. 2 Ocak ve 5 Mart 2022 tarihleri arasında, ülkedeki 18 bölgeden toplam 3509 şüpheli kızamık vakası bildirilmiştir. Bu tarihlerde toplanan ve test edilen 249 numunenin %57'sinde (142 numune) kızamık immüoglobulin M (IgM) pozitif bulunmuş ve bu pozitif vakaların %81'ini beş yaşından küçük çocuklar oluşturmuştur.

### 3. Lassa Ateşi

Lassa ateşi, Mastomys sıçanlarının idrar veya dışkısı ile kontamine gıda veya ev eşyaları ile temas yoluyla insanlara bulaşan viral bir hemorajik ateştir. Daha az ölçüde olmakla birlikte, insandan insana ikincil bulaşma, özellikle sağlık bakım ortamlarında, enfekte kişilerin kanı, salgıları, organları veya diğer vücut sıvıları ile doğrudan temas yoluyla da meydana gelebilir. İnsanlarda Lassa ateşi vakaları kurak mevsimde (Aralık-Nisan) pik seviyede meydana gelmektedir ve Mastomys sıçanlarının yağışlı mevsimdeki (Mayıs - Kasım) üreme döngüsünü takip etmektedir. Lassa virüsü enfeksiyonlarının yaklaşık %80'i ya asemptomatik ya da hafiftir, ancak kalan %20'deki enfeksiyon, kanamalı veya kanamasız çoklu organ işlev bozuklukları ile ilişkili değişken şiddette ateşli bir hastalık olarak kendini gösterir.

Lassa ateşi Nijerya'da endemik olmakla birlikte, vakalar önceki salgın mevsimlere göre çok daha yüksek seyretmektedir. 3 Ocak ila 30 Ocak 2022 tarihleri arasında, ülke genelinde 36 Nijerya eyaletinin 14'ünde ve Federal Başkent Bölgesi'nde kümülatif olarak 40 ölüm (vaka ölüm oranı: %19) dahil olmak üzere laboratuvarca doğrulanmış beşi sağlık çalışanlarından olmak üzere 211 Lassa ateşi vakası rapor edilmiştir.

### 4. Sarı Humma

Sarı humma, enfekte Aedes ve Haemagogus sivrisineklerinin ısırması yoluyla insanlara bulaşan bir arbovirüsün neden olduğu, aşı ile önlenilebilir bir hastalıktır. Enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir. Klinik bulguları olan hastalarda ateş, belirgin sırt ağrısı olan kas ağrısı, baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı ve kusma en yaygın görülen semptomlardır. Çoğu durumda, semptomlar 3 ila 4 gün sonra kaybolur. Vakaların küçük bir kısmı, karaciğer ve böbrekleri etkileyen sistemik enfeksiyon ile toksik faza ilerler. Bu bireyler, akut karaciğer ve böbrek yetmezliğinin neden olduğu yüksek dereceli ateş, kusma ile birlikte karın ağrısı, sarılık ve koyu renkli idrar gibi daha şiddetli semptomlara sahip olabilirler.

Sarı humma, DSÖ Afrika Bölgesinde endemiktir. 1 Ocak - 26 Ağustos 2022 tarihleri arasında Orta Afrika Cumhuriyeti (%33, 11 vaka), Kamerun (%24, sekiz vaka), Demokratik Kongo Cumhuriyeti (%13, dört vaka), Kenya (%9, üç vaka), Çad (%6, iki vaka), Kongo Cumhuriyeti (%6, iki vaka), Uganda (%6, iki vaka) ve Gana (%3, Bir vaka) dahil olmak üzere sekiz Afrika ülkesinden toplam 33 doğrulanmış sarıhumma vakası rapor edilmiştir. On ülke - Kamerun, Orta Afrika Cumhuriyeti, Çad, Fildişi Sahili, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Gana, Kenya, Nijer, Nijerya ve Kongo Cumhuriyeti 1 Ocak 2021 ile 26 Ağustos 2022 tarihleri arasında toplam 274 olası sarıhumma vakası bildirmiştir.

### 5. Çocuklarda Görülen Etiyolojisi Bilinmeyen Akut Şiddetli Hepatit

Nisan ayının başlarında başta İngiltere'de ve daha sonra birçok ülkede çocuklarda etkeni belli olmayan akut hepatit olguları bildirilmesi tedirginlik yarattı. Hastalık irdelendiğinde aslında vakaların ilk olarak Ekim 2021'de Amerika-Alabama'dan bildirildiği ve Şubat 2022'ye kadar, tümü Alabama Çocuk Hastanesi'ndeki dokuz çocukta kaynağı bilinmeyen ciddi [hepatit](#) olgularının tespit edildiği görüldü.

DSÖ'nün yayınladığı raporda kesin vaka tanımı bulunmamakla birlikte olası olgu, akut hepatit bulguları varlığı ile birlikte; 1 Ekim 2021 ve sonrasında görülen, 16 yaş ve altı, Serum transaminaz düzeyleri (AST veya ALT) 500 IU/L'nin üzerinde bilinen primer hepatit virüsü etkenleri (Hepatit A, B, C, D, E virüsleri) saptanmayan yani non A-E hepatit olguları ile bu olası olgularla temas öyküsü bulunan her hangi bir yaştaki non A-E hepatit belirtileri gösteren kişiler olarak tanımlandı. 5 Nisan (salgının ilk tespit edildiği zaman) ile 8 Temmuz 2022 arasında, beş DSÖ bölgesindeki 35 ülke 1010 olası vaka ve 22 ölüm bildirmiştir. Bunlar, DSÖ vaka tanımına uyan, 1 Ekim 2021'den bu yana yeni ve geriye dönük olarak tanımlanmış vakaları içerir. Ülkemizden doğrulanmış vaka bildirimini bulunmamaktadır.

### 6. Maymun Çiçek Hastalığı (Monkeypox)



Monkeypox (Maymun Çiçeği Hastalığı)'a, Poxviridae ailesindeki Orthopoxvirus cinsinin bir üyesi olan maymun çiçeği virüsü neden olur. Monkeypox, öncelikle Orta ve Batı Afrika'nın tropikal yağmur ormanlarında endemik olarak görülen ve zaman zaman dünyanın diğer bölgelerine buradan kaynaklı olarak yayılan, az sayıda görülen viral bir zoonotik hastalıktır. Klinik olarak, ateş, halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, kızarıklık semptomları ve şişmiş lenf nodları ile kendini gösterir ve bir dizi tıbbi komplikasyona neden olabilir ve genellikle 2-4 hafta süren semptomları olan kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ağır vakalar ortaya çıkabilmektedir. İnsandan insana bulaşma, enfekte kişinin sekresyonları ile uzun süreli yakın temas, cilt lezyonları ile doğrudan bütünlüğü bozulmuş deri veya mukozalarla (göz, burun, ağız mukozaları gibi) temas veya yakın zamanda cilt lezyonlarından kontamine olmuş nesnelere (yatak çarşafı, havlu vb.) yakın temastan kaynaklanabilir. Bu şekildeki temas genel olarak aynı evi paylaşan kişilerde, kapalı ortamlarda çok uzun süreli yakın mesafede bulunanlarda ve enfekte kişiyle temas eden sağlık çalışanlarında risk oluşturur.

Maymun çiçeği salgınının başlamasından bu yana dünya genelinde 26 Eylül 2022 tarihi itibarıyla tarihsel olarak maymun çiçeği olgusu bildirmeyen 65.353 (12 ölüm) vaka olmak üzere toplam 65.933(26 ölüm) vaka sayısına ulaşılmıştır. Vakaların bildirildiği 106 ülkenin 99'u ilk defa bildirim yapılan ülkelerden oluşmaktadır. Avrupa cephesinde 20 Eylül 2022 itibarıyla 29 AB/AEA ülkesinden 19.827 doğrulanmış maymun çiçeği (MPX) vakası rapor edilmiş olup, üç Batı Balkan ülkesinden ve Türkiye(1)'den toplam 47 vaka bildirilmiştir. Salgının başlangıcından bu yana en fazla vaka bildiren beş ülke: İspanya (7083), Fransa (3897), Almanya (3570), Hollanda (1221) ve Portekiz (845) olmuştur. İspanya (3), Belçika (1) ve Çekya (1)'dan toplam 5 ölüm bildirilmiştir.

## 7. Kolera

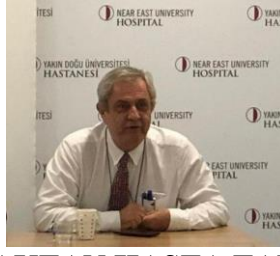
Kolera, kontamine su veya yiyeceklerde bulunan *Vibrio cholerae* bakterisinin vücuda alınmasıyla oluşan akut bir enterik enfeksiyondur. Ağırlıklı olarak güvenli içme suyuna yetersiz erişim ve yetersiz sanitasyon ile bağlantılıdır. Yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanan şiddetli akut sulu ishale neden olabilen ve maruz kalma sıklığına, maruz kalan nüfusa ve ortama bağlı olarak hızla yayılabilen son derece virülan bir hastalıktır. Kolera hem çocukları hem de yetişkinleri etkilemektedir ve tedavi edilmezse ölümcül olabilmektedir. Kuluçka süresi, kontamine yiyecek veya su alımından sonra 12 saat ile 5 gün arasındadır. *V. cholerae* ile enfekte olan çoğu insanda herhangi bir semptom görülmez, ancak bakteriler enfeksiyondan sonra 1-10 gün boyunca dışkılarında bulunur ve çevreye geri dönerek potansiyel olarak diğer insanları enfekte eder. Semptom geliştiren kişiler arasında çoğunluğu hafif veya orta derecede semptomlara sahipken, azınlıkta şiddetli dehidrasyon ile akut sulu ishal gelişir.

Afrika kıtasının güneydoğu bölümünde yer alan Malavide Sağlık Bakanlığı, ülkedeki bir vakanın laboratuvar tarafından doğrulanmasının ardından 3 Mart 2022'de kolera salgını ilan etmiştir. 7 Mart'ta ikinci bir vaka tespit edilmiş ve 26 Nisan itibarıyla, %97'si Nsanje bölgesinden (76 vaka) rapor edilen 78 kolera vakası ve dört ölüm vakası bildirilmiştir. Güney Asya ülkesi Pakistan kolera salgınının bildirildiği diğer bir ülke olmuştur. 26 Nisan 2022'de Pakistan'ın Sind vilayetinde laboratuvar tarafından doğrulanmış bir kolera salgını bildirilmiştir. 27 Mayıs itibarıyla, üç ilden -(Sind, Belucistan ve Pencap) toplam 290 doğrulanmış kolera vakası rapor edilmiştir. Son olarak komşumuz Suriye'de Ağustos 2022 de tanı konulmaya başlanan ve halen devam eden kolera salgını bildirim yapılmıştır. Uzun süredir devam eden savaşın neden olduğu barınma ve temiz suya erişim zorluğundan dolayı salgının uzayabileceği endişesi oluşmakta, salgın ülkemiz sınırlarındaki kamplarda da görülmeye başlanmıştır. 10 Eylül'de Suriye Sağlık Bakanlığı (SB), Halep Valiliği'nde bir ölüm de dahil olmak üzere 15 onaylanmış laboratuvar vakasının ardından bir kolera salgını ilan etti. 25 Ağustos ve 10 Eylül arasında, sürveyans verileri Suriye'de en az sekiz ölüm dahil olmak üzere toplam 936 şiddetli akut sulu ishal vakasının rapor edildiği görülmüştür. Bu sayının her geçen gün artmasından endişe edilmektedir.

## Kaynakça

1. Hacımustafaoğlu M. Enfeksiyon hastalıkları pratiğinde salgın tanımlanması. J Pediatr Inf 2018;12(4):172-173
2. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Salgın>, Erişim tarihi:20.09.2022
3. Tekin A. (2021). Tarihten Günümüze Epidemiler, Pandemiler ve Ekonomik Sonuçları. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, (40), 330-355.
4. Akkaya Işık S, Seyman D, Zerdali E, Ayan S, Kakaliçoğlu D, Ayaz T, Canbolat Ünlü E, Çetinkaya RA, Yenilmez E, Görenek L, Köse Ş. Kist Hidatik Hastalığı Nedeniyle Takip ve Tedavi Edilen 170 Olgunun İrdelenmesi: Çok Merkezli Bir Çalışma. Türkiye Parazitolojisi Dergisi 2020;44:197-202.

5. [https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid19-rehberi\\_genel\\_bilgiler\\_epidemioloji\\_ve\\_tani\\_pdf.pdf](https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid19-rehberi_genel_bilgiler_epidemioloji_ve_tani_pdf.pdf).
6. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19.21-september-2022>
7. Gershon AA. Measles virus (Rubeola). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2015:1967-73.
8. <https://www.seyahatsagligi.gov.tr/site/haberlistesi>. Erişim tarihi: 21.09.2022
9. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400>
10. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/monkeypox/Maymun\\_Cicegi\\_Monkeypox\\_Virusu\\_Hastaligi\\_Rehber.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/monkeypox/Maymun_Cicegi_Monkeypox_Virusu_Hastaligi_Rehber.pdf)
11. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
12. <https://reliefweb.int/report/syrian-arab-republic/united-nations-resident-and-humanitarian-coordinator-syria-imran-riza-statement-outbreak-cholera-syria-12-september-2022-enar>



## **UZAKTAN HASTA TAKİBİ**

**Dr. M. İlker Gelişen**

**Yakın Doğu Üniversitesi**

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 1977**

**Izmir Koleji (BAL) Bornova/Izmir 1971**

**[ilker.gelisen@neu.edu.tr](mailto:ilker.gelisen@neu.edu.tr) 0533 8559367**

Kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (ve diyabet gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar, her yıl küresel ölümlerin %70'inden fazlasını oluşturmaktadır. Uluslararası sağlık sistemleri, yaşlanan nüfusların getirdiği ek zorluklarla da birleştiğinde, artan sayıda kronik hastayı desteklemek için giderek daha fazla baskı altında kalmaktadır. Sağlık bakım maliyetlerinin önemli artış nedenlerinden biri Kronik hastalığı olan hastaların hastane başvurularından kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak, bakımı evde de genişletebilecek ve gereksiz akut bakım olaylarını önleyebilecek yeni bakım modelleri geniş çapta araştırılmakta ve denenmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO: World Health Organization) tarafından yapılan telesağlık tanımı; Mesafenin kritik bir faktör olduğu sağlık hizmetlerinin, bilgi ve iletişim teknolojilerini kullanan tüm sağlık uzmanları tarafından, hastalık ve yaralanmaların teşhisi, tedavisi ve önlenmesi, araştırma ve değerlendirme için geçerli bilgi alışverişi ve bireylerin ve topluluklarının sağlığını geliştirmek için sağlık hizmeti sağlayıcılarının sürekli Uzaktan hasta izleme (UHT), bakımın zamanında yapılmasını sağlamak, bakım sonuçlarını iyileştirmek ve hastaneye yatışları ve tüm bunlarla ilgili sağlık bakım maliyetlerini potansiyel olarak azaltmak için önemli fırsatlar sunan bir telesağlık yeniliğidir. UHT, bir hastanın fizyolojik (örn. kalp) durumunu gözlemlemek için teknolojiyi.(örneğin kalp atım hızı, kan basıncı) ve davranışsal (örneğin ilaca uyum, fiziksel aktivite) bilgileri kullanır uzaktan destekle, birçok birey toplumdaki kronik durumları etkili bir şekilde kendi kendine yönetebilir. Ayrıca, erken uyarıda sayesinde, sağlık hizmeti sağlayıcıları kişinin sağlığı bozulduğunda (erken) müdahale edebilir ve potansiyel olarak yüksek hastane maliyetleri azaltabilir/önleyebilir. Uzmanlar, hastanın sağlık verilerini rutin olarak izleyebilir ve/veya ölçümler önceden belirlenmiş bir eşiği aştığında uyarılabilir. Bu, erken müdahaleye ve ideal olarak bir hastalığın daha fazla alevlenmesinin önlenmesine izin verir. UHT, kronik hastalığı olan kişilere ve ayrıca zayıf ve yaşlılar, yeni doğanlar veya ameliyat sonrası hastalar gibi sürekli izlemeden yararlanan diğer nüfus gruplarına fayda sağlayabilir.

Diyabet tedavi süreci ,kalp rahatsızlıkları ve tedavi sonrası süreçleri, onkolojik tedavi süreçleri, fizik tedavi ve rehabilitasyon süreçleri, beslenme ve diyetetik tekibi, hamilelik süreci, çocuk gelişimi ve süreci, allerjik tedavi süreci, psikiyatrik tedavi süreci gibi birçok alanlarda kullanılan uzaktan hasta takibi giderek yaygınlaşmakta ve yeni eklemelerle her gün hayatımızda daha fazla yer almaktadır.



## SARS-CoV-2 VE MİKRORNALAR

Mehmet ÖZDEMİR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Son yıllarda, kodlanmayan RNA'lar (ncRNA), hem inflamatuvar hem de bulaşıcı hastalıklarda potansiyel tanısal ve terapötik biyobelirteçler olarak ortaya çıkmıştır. Bunlar proteinleri kodlamazlar, gen ekspresyonunu ve protein fonksiyonunu düzenlemede etkili RNA'lar üretirler. MikroRNA'lar (miRNA) insan hücrelerinde üretilen 19-25 nükleotid uzunluğunda, protein kodlamayan küçük RNA'lardır. Bu miRNA'lar, mRNA'ları destabilize ederek veya yıkarak ilgili genlerin susturulmasını sağlarlar. Böylece miRNA'lar, ökaryotik hücrelerin normal işlevinde yer alırlar.

miRNA ekspresyonu hücrelerin ihtiyaçlarına ve dış uyaranlara göre artabilir veya azalabilir. miRNA ekspresyonundaki bu değişiklikler hedef proteinlerin ekspresyonlarında ve işlevlerinde değişikliklere neden olarak bazı hastalıkların patogeneze katkıda bulunabilmektedirler. Böylece inflamasyon, apoptoz ve hücre proliferasyonu dahil tüm biyolojik süreçleri kontrol edebilirler. Ayrıca miRNA'ların solunum yolu virüslerine karşı konak bağışıklık sistemi yanıtında rol oynadığı bilinmektedir. Bu küçük miRNA'lar, kan dahil olmak üzere vücut sıvılarında bulunur. Real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) gibi klinik laboratuvarlarda halihazırda kullanılan standart tekniklerle kolayca ölçülebilir.

*MiRNA'nın Etkileri:* miRNA'lar, virüsün replikasyon ve enfeksiyona neden olma yeteneğini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilir. Virüslerin yaşam döngüleri sırasında (enfeksiyon sırasında), enfekte olmuş bir hücrede, hücrel miRNA'ların virüs mRNA'sını bağlanması ve böylece konakçı mRNA stabilitesini değiştirmesi, viral genomun translasyonunu azaltması ve/veya seviyeleri değiştirmesi beklenir. miRNA'ların ekspresyon ve viral manipülasyonlara yanıt olarak koronavirüs enfeksiyonu sırasında değişebilmektedir. Konak veya viral orijinli miRNA'lar viral yaşam döngüsünü ve replikasyonu olumlu veya olumsuz etkileyebilir. Bağışıklık sistemi dahil olmak üzere konakçının fizyolojik süreçlerini etkileyebilir. Virüsler, sitopati ve patojeniteyi kolaylaştırmak için miRNA üretirler. Ayrıca, konakçı miRNA ekspresyon seviyesi/tipi viral enfeksiyonlardan etkilenebilir. Viral replikasyonun düzenlenmesinde konakçı miRNA'ların, viral miRNA'nın doğrudan etkisinin yanı sıra, dolaylı olarak da etkisi vardır. Bu etkiler: 1.Viral RNA'yı hedefleyerek doğrudan etki 2.İmmün-patogenez sürecini/yanıtını modüle ederek dolaylı etki.

### COVID-19 ile ilişkili MiRNA'lar:

MikroRNA'lar, RNA virüslerinin genomunun kodlama bölgelerine bağlanabilir, böylece bir antiviral etki oluşturabilir. Koronavirüsler de RNA virüsleridir ve çeşitli komorbiditelerin varlığında enfeksiyon riskini ve hastalığın şiddetini etkileyen diğer birçok faktörle birlikte mikroRNA'ların bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. İmmün hiperinflamatuvar yanıt, şiddetli COVID-19 vakalarının ortak noktası olarak kabul edilmiştir. Sitokin fırtınası, proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasıyla sonuçlanan kontrolsüz bir sistemik inflamatuvar yanıtıdır.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda görülen sitokin fırtınası, TNF, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CCL3, kemokin ligandı CXCL10 ve klinik olarak ARDS, yaygın alveoler hasar, pıhtılaşma ve artmış akut faz reaktan seviyeleri ile ilişkili olabilir. İmmün yanıtta, inflamasyon ve apoptozun diğer araçları, NF- $\kappa$ B, p65 ve TGF  $\beta$ 'dir. miR21, miR-16, miR-let-7b, miR-let-7e ve miR-146a gibi bazı miRNA'nın hem akciğer dokusunda hem de enfeksiyonlu hastaların örneklerinde genleri hedeflediği tespit edilmiştir. miR-16nin, konakçının antiviral tepkisini güçlendirerek, T hücrelerinin uzun ömürlü olması, farklılaşması ve çoğalması için kritik önemi vardır. Sitokinlerin düzenlenmesindeki rolleri ve ayrıca endotel fonksiyonunu düzenleyen genetik reseptörler nedeniyle miRNA'lar ile inflamatuvar immün yanıt arasında yakın bir ilişki vardır.

*COVID-19'da Koagülopati ile ilişkili MiRNA'lar:* COVID-19 hastalarının %50'sinden fazlasında, yüksek D Dimer konsantrasyonları mevcuttur ve bu durum kötü bir prognoza işaret eder. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada, miR-424'ün yukarı ve miR-103a, miR-145 ve miR-885 aşağı regülasyonu yüksek D-Dimer seviyeleri ile anlamlı bulunmuştur. Doku faktörü (TF), miR-145'in doğrudan hedefi olarak tanımlanırken, miR-885'in von Willebrand faktörünü aktive ettiği, düşük miR-103a seviyelerinin ise derin ven trombozu ile bağlantılı olduğu bulunmuştur

*COVID-19'da Akciğer hasarı ile ilişkili MiRNA'lar:* Enfekte hastaların yaklaşık %20'si Akut Respiratuvar Distres Sendromuna ilerler. SARS-CoV-2'nin bronkoalveolar kök hücrelerde miR-223 ekspresyonunu aşağı regüle ettiği bulunmuştur. miR-223'ün inhibisyonu, ACE2 reseptörlerini artırır, viral replikasyonu güçlendirir ve çoklu inflamatuvar kaskadları aktive eder. miR-223'ün daha düşük seviyeleri, COVID-19'un ciddi klinik belirtileriyle ilişkilidir.

*COVID-19 ve miRNA-21:* miR-21, farklı düzenleyici yollarda rol oynayan ve neoplastik ve diğer hastalıklarda dolaşımda değişen seviyeler sergileyen bol miktarda bir miR'dir. Özellikle, koronavirüslerin miR-21 için bağlanma için hedef bölgeleri vardır. SARS-CoV-2 veya inflamatuvar veya diğer etkilenen süreçler, dolaşımdaki miR-21 seviyelerini değiştirebilir. miR-21'te, programlanmış hücre ölümü reseptörü 4, E-cadherin, metalloproteinaz 2 doku inhibitörü, NF-KB ve IL-12 gibi hedef mRNA'lar, daha ciddi hastalıklarda akciğerin yeniden şekillenmesini artırır. Akciğer dokusunun lenfoid hücrelerinde bulunan miR-155, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda yükselmiştir.

*COVID-19'da kalp hasarı ile ilişkili miRNA'lar:* miR-21, kalpteki fibroblastların ERK-MAP kinaz sinyal yolunu değiştirerek antiapoptotik bir etki gösterir. Böylece, yukarı regülasyonu, fibroblastların hayatta kalmasını artırarak fibrozis ve hipertrofiye neden olur ve kardiyak disfonksiyon ile sonuçlanır. miR-208 ve miR-499, kalp kasına özgü miRNA'lardır. miR-208, kardiyomiyositlerde hemoglobin  $\beta$  ağır zincirinin ekspresyonunu düzenler, artışı kardiyak hipertrofi ve fibrozis ile ilişkilidir. miR-499, p53, kalsinörin ve dinamin GTPaz 1 ile ilgili sitozolik protein gibi proteinler aracılığıyla hipoksi ve iskeminin neden olduğu apoptozu ve miyokardiyal hasarı engeller. Ayrıca, hasar veya yaralanma sonrası onarımı desteklemek için kardiyak kök hücrelerin yapısal ve işlevsel farklılaşmasından da sorumludur.

*COVID-19'da Böbrek hasarı ilişkili miRNA'lar:* SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kritik hastaların %25'inde özellikle altta yatan hastalığı olanlarda akut böbrek hasarı yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir. COVID-19'da miR-29'un azalması ile kollajen I, kollajen III, fibrillin ve renal elastin dahil olmak üzere hücre dışı matriste materyal birikimini artıran hücreleri aktive ederek yeniden şekillenmeyi indükleyebilir. Bu durum glomerüler fibrozis ve akut böbrek hasarı ile sonuçlanır. SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki bir başka düzensiz miRNA, miR-18a'dır. Azalması, böbrek dokusunda kollajen ve fibrin oluşumunu destekleyerek trombospondin-1 üretimini hızlandırır. Ayrıca miR-18a, VEGF seviyelerini azaltarak renal disfonksiyona yol açar.

*COVID-19'da Nörolojik hasar ile ilişkili miRNA'lar:* SARS-CoV-2, koroid pleksusta, talamusun paraventriküler çekirdeklerinde, olfaktor sinirde bulunan ACE-2 reseptörlerini kullanarak santral sinir sistemine girer. Hastalık baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi ve ensefalopatiye ve daha ciddi vakalarda menenjit/ensefalite, nöbetlere ve hatta status epileptikusa neden olabilir. COVID-19'a bağlı iskemik inme ve akut nekrotizan ensefalopati de tanımlanmıştır.

**Sonuç:** miRNA'lar, virüsün replikasyon ve enfeksiyona neden olma yeteneğini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilir. Viral replikasyonun düzenlenmesinde konakçı miRNA'ların, viral miRNA'nın doğrudan etkisinin yanı sıra, dolaylı olarak da etkisi vardır. COVID-19'da miRNA'lar enfeksiyon riskini ve hastalığın şiddetini etkileyen diğer birçok faktörle birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca COVID hastalarında çok sayıda miRNA'ların koagulopati, akciğer, kalp, böbrek hasarı ve nörolojik hasarla ilişkili bulunduğu anlaşılmıştır.

## Quorum Sensing

**Prof.Dr.Metin Doğan**

1979 yılında ilk örneği *V. fishceri* üzerinde tanımlanan quorum sensing , otoindükleyici olarak adlandırılan ve her bir hücre tarafından hem salınıp hem de reseptör aracılığıyla izlenen moleküller ile işleyen bir bakteriler arası iletişim yeteneğidir. *P. aureginosa* başta olmak üzere gram negatif ve gram pozitif birçok patojen bakterinin bu yeteneğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Patojenitede etkili olan biyofilm formasyonu , motilite , spor formasyonu vb. birçok virülans faktörünün bu mekanizma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda gerek antibiyotiklere çok hızlı direnç gelişmesi , gerekse yeni antibiyotikleri geliştirmek için gereken zaman ve maliyetin artışı diğer antimikrobiyal stratejilerin önemini arttırmıştır. Bu amaçla bakterileri öldürmeden virülans ve direnç özelliklerini zayıflatarak varolan antimikrobiyallerin etkinliğini arttırmak akıllıca bir yöntem olacaktır. Quorum quenching olarak da adlandırılan gıda , su ürünleri yetiştiriciliği gibi farklı sektörlerde verimi artırma amacıyla quorum sensing inhibitörlerinin kullanılma stratejisi , antimikrobiyal strateji olarak etkili olabilmesi muhtemel yöntemlerden biridir.

Sizlerle quorum sensing mekanizmalarını , quorum sensing inhibisyonunu ve varolan quorum sensing inhibitörlerinden örnekleri paylaşıyoruz.

**VİRAL VİRULENS VE GELECEĞİ**  
**Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU**  
**Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı**

**TANIM:**

Virul devinim, Hastalığın ortaya çıkışında, patogenezinde, ilaç direncinde ve aşı etkinliğinde teorisyenler ve deneyciler tarafından sürekli takip edilmiştir. Viral Virülans devinimi üzerine çok sayıda teorik çalışma yapılmasına rağmen maalesef viroloji camiasında henüz istenen ilgiyi görmemiştir. Ancak son COVID-19 pandemisi nedeniyle virulans çalışmaları gündeme gelmiştir. “Virülans” kavramı farklı anlamlar taşımaktadır. Genellikle operasyonel bir ölçüdür. Özellikle konakçı morbiditesi ve mortalitesi açısından patojen enfeksiyonunun neden olduğu zarar düzeyidir. Virulans, teorik olarak genellikle ölüm anlamına gelir. Mortalite evrenseldir ve bir virülans ölçüsü olarak kullanıldığında farklı sistemler arasında karşılaştırmayı ölçü alır.

Bununla birlikte, deneyciler ise virulans ölçümünde genellikle kilo kaybı, davranış değişikliği veya belirli bir organda hasar gibi ölümcül olmayan ölçütleri de esas alır. Virülans, zorunlu olarak konak ve patojen arasındaki etkileşim vardır. Bu değişimde her iki partnerin de etkisi büyüktür.

**Virülansın şiddeti**

Patojen, konakçı ve çevresel faktörlerin kombinasyonu ile şekillenir. Bu nedenle karmaşıktır. İlk virülans teorileri, patojenlerin avirulant kommensallere dönüşeceğini öne sürmüştür. Çünkü konağa zarar vermek, uzun vadeli hayatta kalma stratejisi zayıflatacaktır.

**Bir suşun diğerine üstünlüğü;** bir konak içinde çoğalma yeteneğine, konakçıya bulaştığı sürenin uzunluğuna ve yeni bir konakçıya başarılı bir şekilde geçişine bağlı olduğu öne sürülmüştür. Ön görülen teorilerde; salgınların başlangıcında patojenin virülansı ve horizontal geçişlerinin en yüksek olduğu öngörülmüştür. Ancak bundan sonra salgınlar, duyarlı konakçı havuzunu tükettiğinden kendiliğinden azalma eğilimi göstermektedir.

Virülans deviniminde örnek bir doğal deney; 1950'lerde Avustralya ve Fransa'daki tavşan popülasyonlarına Miksoma virüsü'nün iki farklı etkisi izlenmiştir. Miksoma virüsü (MYXV) ile enfekte olan tavşanlarda başlangıçta mortalite oranları >%99 izlenirken, sona doğru bu virüsün az virülans hale devinim gösterdiği saptanmıştır.

H1N1 influenza virüslerinin de son zamanlarda mevsimsel influenza formatına geçişi de diğer bir örnektir. Virülans teorisini anlamak üzerine yapılan araştırmalar sayesinde yüksek ve düşük virülans değişimini etkileyen sosyal ve ekolojik faktörler de anlaşılmağa başlanmıştır.

**Etkenin devinimi;** Son 20 yılda, virülans deviniminde konaklardan çok patojenlere önem verilmiştir. Patojenlerin popülasyon artışında konak dinamiklerinden ziyade patojenin kendi dinamiklerinin rol aldığı öne sürülmüştür. Virülans, konak için olduğu kadar patojen için de kötü olabilir. Böylece çeşitli virülans seviyeleri sadece patojenin dinamikleriyle uyumludur.

**VİRÜLANSIN GELİŞİMİ**

Virüs gelişimine dair anlayışımızdaki birçok ilerlemeye rağmen (bir virusta virülans nasıl değişime uğradığı), özellikle de virüsün yeni bir konak türüne geçişini takiben, virülansın nasıl geliştiği konusu tartışmalıdır.

**SORULAR**

Virüs yeni konakta daha virulan, az virulan olabilir mi?

Virülans hangi düzeyde uygun hale getirilebilir ve neden?

Konak atlama ile virülans arasında tutarlı bir ilişki var mı?

Virülans ortaya çıktıktan sonra virülansın nasıl olabileceğine dair tahminler yapılabilir.

Bu tahmin ve yorumlar, sadece virüs biyolojisinin anlaşılmasıyla kalmayıp hayvan ve bitkilerden insanlara geçen viral enfeksiyonların önlenmesine de katkı sağlayabilir.

**Asıl mekanizma;** virülansın, patojenin konakçıya üremesinin kaçınılmaz bir sonucu olmasıdır. Patojenin Antijenleri, metabolik yan ürünler ve konak dokularının kullanımı sonucunda konakçı zorunlu olarak zayıf düşürülür ve bunun sonucu olarak da daha yüksek patojen üremesi ve daha yüksek virülans gelişmiş olur. Bir patojenin zindeliği, üreme kapasitesindeki artışla birlikte artar. Ancak yüksek virülans bu zindeliği azaltır, çünkü virülans, konağın, patojeni iletme yeteneğini de zayıflatır. Patojeni etkileyen faktörlerdeki farklılıklar sonucunda farklı virülans modelleri gelişebilir.

**Farklı virülans modelleri gelişim teorileri:**

Patojenler konak içine girdikten sonra farklılaşmaya uğrar. Patojenlerin nasıl farklılaştığı hakkında üç

model vardır. Bu modeller virüs veya bakterinin konak içinde nasıl ürediği veya konak içinde yayıldığını ve hatta konağı öldürdüğünü açıklar.

### 1. Denge hipotezi

Bazı araştırmacılar (*Ewald gibi, 1994*) patojenlerin virülansının sürekli azalması gerektiğini öne sürmüşlerdir.

### 2. Kısa vadeli değişim hipotezi

Bu görüşe göre; değişimi artıran özellikler, toplulukta daha yüksek bir sıklığa ulaşmalıdır. Patojen, konak organizmaya zarar verme noktasına ulaştıkça patojenin üremesini durdurması veya daha fazla büyümemesi onun çıkarına olacaktır.

### 3. Tesadüfi değişim hipotezi

Virülansı belirleyen faktörler, (patojenin konak içindeki virülansı ile ilişkisiz olarak) etki eden baskılar sonucu değişime uğrar.

#### Yeni bir konağa geçerken virülans gelişiminde üç olası senaryo görülebilir:

a- Türler arası bulaşmada virülans artışı görülebilir.

b- Virülansda bir değişiklik görülmez.

c- Virülansda azalma. Bu durumda avirulan virüsler genellikle tespit edilmeden konakçıda kalır.

Oluşan mutasyonların virülansa etkisi; hem in vitro, hem de in vivo çalışmalarla kanıtlanmıştır.

#### Filogenomik çalışmalar:

Salgın hastalıklarda Halk sağlığı müdahalelerine de ciddi katkı sağlamaktadır. Öne çıkan bu yeni yaklaşım kalkınmada da yardımcı olabilir. Patojen kontrolü ve eradikasyonu için yeni stratejiler geliştirilebilir. Hastalık kontrolü açısından istilacı mo'ların biyolojik kontrol alanlarını saptamak ve iyileştirmeye katkı sağlayabilir. Bir virüsün virülans değişiminin genel yürüngesini, olası yeni konakları tahmin etmemizi sağlayabilir.

### COVID-19'da Virülansın Geleceği

#### Koronavirusta virülans neden değişiyor?

RNA virusları kendini kopyalarken hata yapma olasılığı daha fazladır, bu nedenle mutasyona uğramaktadır. RNA viruslarının doğasında değişim vardır. Viral genlerdeki mutasyonlar varyant çeşitliliğine yol açar. Varyant çeşitliliği avantaj da olabilir dezavantaj da. Böylece enfektivitesini de kaybedebilir. Aslında bizim için önemli olan Spike proteinindeki mutasyonlar varyantları oluştururlar. Coğrafi ayrılıklar da, farklı varyantların gelişimini destekler. Üstün varyant (patojenitesi fazla olan) hayatta kalır ve yayılır. Aşıya direnç geliştirenler (aşıdan kaçanlar) da hayatta kalırlar. Bu üstünlük ne olabilir? Bulaşıcılığı artabilir, virülansı artabilir, immün sistemden kaçabilir, tedavi direnci oluşabilir. İşte bunlardan kaçan varyantlar yayılma imkanı buluyor.

#### Endişe yaratan varyantlar:

Bulaşıcılık ve virülansı artırır, Tedavi yanıtını ve aşı etkinliğini değiştirebilenlerdir. Bunlar; alfa, beta, gama ve delta'dır.

#### Dikkat çeken varyantlar:

Toplumlar arası geçiş veya kümelenmeye neden olabilir, Pek çok coğrafyada rastlanmaktadır, ve tedavi yanıtlarını değiştirebilirler. Bunlar; Epsilon, Zeta, Eta, Teta, Lota, Kappa, Lambda ve Mu'dır.

#### Hangi Mutasyonlar aşı etkinliğini etkiler?

Asıl bizi endişelendiren mutasyon RBD bölgesindeki bağlanmayı etkileyen mutasyondur. Böylece antikor yanıtı da kaybolmuş oluyor. T-lenfositlerini en iyi uyaran aşı en ideal aşıdır. Asıl T-Lenfositlerini en iyi uyaran enfeksiyonun kendisidir. T-lenfositlerin uyarılması için Antijenin en az 3-7 gün vücutta kalması stres veya tahrip oluşturması lazımdır. Üç günden az vücutta kalan Antijenler T-Lenfositleri uyaramaz. Bunun için öncelikle Antijenlerin dentritik hücre, makrofajlar tarafından alınıp lenf düğümlerine taşınması lazım. Burada MHC üzerinden T-lenfositlerine sunulması lazım. Böylece aktive olan T lenfositleri buradan ayrılıp enfeksiyon bölgesine ulaşması lazım. Bu siklus tam olarak tamamlanması için ortalama 7 gün lazım. Bu 7 gün içinde enfeksiyon bölgesinde bolca Antijen bulunması lazım ki T lenfositlerin uyarılması devam etsin.

#### KAYNAKLAR:

1. Bull, J. J. & Luring, A. S. Theory and empiricism in virulence evolution. PLOS Pathog. 10, e1004387 (2014). This review provides insight into how virulence theory might be united with empirical data and what is needed to better understand the relationship between virulence and transmissibility.

2. McMahon, D. P. et al. Elevated virulence of an emerging viral genotype as a driver of honeybee loss. *Proc. Biol. Sci.* 283, 20160811 (2016).
3. Power, R. A., Parkhill, J. & de Oliveira, T. Microbial genome-wide association studies: lessons from human GWAS. *Nat. Rev. Genet* 18, 41–50 (2017).
4. Ansari, M. A. et al. Genome-to-genome analysis highlights the effect of the human innate and adaptive immune systems on the hepatitis C virus. *Nat. Genet.* 49, 666 (2017).
5. Yang, J. et al. Unbiased parallel detection of viral pathogens in clinical samples by use of a metagenomic approach. *J. Clin. Microbiol.* 49, 3463–3469 (2011).
6. Shi, M. et al. Redefining the invertebrate virosphere. *Nature* 540, 539–543 (2016).
7. Shi, M. et al. The evolutionary history of vertebrate RNA viruses. *Nature* 556, 197–202 (2018).
8. Stern, A. et al. The evolutionary pathway to virulence of an RNA virus. *Cell* 169, 35–46 (2017). This study is a powerful example of the analytical approach outlined here. The authors use phylogenetics and experimental study to describe the evolutionary pathways by which OPV strains become pathogenic and propose a framework for vaccine design.
9. Rossi, S. L., Ebel, G. D., Shan, C., Shi, P.-Y. & Vasilakis, N. Did Zika virus mutate to cause severe outbreaks? *Trends Microbiol.* <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.05.007> (2018).
10. Alizon, S. & Lion, S. Within-host parasite cooperation and the evolution of virulence. *Proc. Biol. Sci.* 278, 3738–3747 (2011).
11. Kerr, P. J. et al. Myxoma virus and the leporipoxviruses: an evolutionary paradigm. *Viruses* 7, 1029–1061 (2015).
12. Ebihara, H. et al. Molecular determinants of Ebola virus virulence in mice. *PLOS Pathog.* 2, e73 (2006).
13. Jimenez-Guardeño, J. M. et al. The PDZ-binding motif of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein is a determinant of viral pathogenesis. *PLOS Pathog.* 10, e1004320 (2014).
14. Kataoka, C. et al. The role of VP1 amino acid residue 145 of enterovirus 71 in viral fitness and pathogenesis in a cynomolgus monkey model. *PLOS Pathog.* 11, e1005033 (2015).
15. Song, H., Santi, N., Evensen, O. & Vakharia, V. N. Molecular determinants of infectious pancreatic necrosis virus virulence and cell culture adaptation. *J. Virol.* 79, 10289–10299 (2005).
16. Uraki, R. et al. Virulence determinants of pandemic A(H1N1)2009 influenza virus in a mouse model. *J. Virol.* 87, 2226–2233 (2013).
17. Liu, J. et al. Reverse engineering field isolates of myxoma virus demonstrates that some gene disruptions or loss of function do not explain virulence changes observed in the field. *J. Virol.* 91, e01289–17 (2017).
18. Oh, D. Y. & Hurt, A. C. Using ferrets as an animal model for investigating influenza antiviral effectiveness. *Front. Microbiol.* 7, 80 (2016).
19. Dudas, G. et al. Virus genomes reveal factors that spread and sustained the Ebola epidemic. *Nature*.
19. Jemma L. Geoghegan<sup>1</sup> and Edward C. Holmes. The phylogenomics of evolving virus virulence. *Nature*. DECEMBER 2018 | volume 19. P.756-69.
20. Theory and Empiricism in Virulence Evolution Published: October 23, 2014 <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004387>
21. Evolution of Virulence in Emerging Epidemics Thomas W. Berngruber, Rémy Froissart, Marc Choisy, Sylvain Gandon. *PLOS Pathogens*. March 2013, Volume 9, Issue 3, e1003209. P.1-8.
22. Emily Rumschlag-Booms, Lijun Rong. Influenza A Virus Entry: Implications in Virulence and Future Therapeutics. Hindawi Publishing Corporation *Advances in Virology* Volume 2013, Article ID 121924, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/121924>.

**BİYOSENSÖRLER VE LATERAL AKIŞ (LFA) TESTLERİNİN  
TANIDA KULLANIMI**

**MİKROBİYOLOJİK**

**Mustafa Altındış, Aslıhan Demircan**

Moleküler biyoloji ve nanoteknolojideki gelişmeler sayesinde önemi, kullanım alanı ve çeşitliği giderek artan biyosensörler hem *in vitro* hem de *in vivo* teşhis için kullanılmaktadır. Biyosensörlerde hedef analitler, kendilerini tanıyan ve bağlanan enzim, mikroorganizma, organel, antikor ve nükleik asit gibi biyoreseptörler ile etkileşime girmektedir. Bu ligand-reseptör etkileşimleri optik, piezoelektrik, elektrokimyasal veya kalorimetrik yollar ile bir sinyale dönüştürülerek sinyal okuyucular tarafından tespit edilebilir hale gelmektedir. Bir biyosensör türü olan lateral akış testleri, eğitilmiş personel gerektirmeden çalışması, birkaç dakika içinde sonuç verebilmesi gibi önemli avantajları sayesinde klinik mikrobiyoloji alanında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: biyosensör, biyoreseptör, lateral akış, LFA, dönüştürücü

**Izolation of Elizabethkingia meningoseptica from blood culture intensive care unite patient (case report)**

Author:Dr.Nader-Alipour nader.alipoure@gmail.com

**Abstract**

*Elizabethkingia meningoseptica* (*Chryseobacterium meningosepticum*) is a gram-negative aerobic organism with yellow pigments. it is a water born infection. Saline, lipid, and chlorhexidine gluconate solutions as well as contaminated sinks have been implicated as sources of infection following outbreak investigations. it can cause nosocomial infection. Although extremely rare, human infections associated with this organism have been reported. *Elizabethkingia meningoseptica* is usually resistant to most antibiotics. Herein, we present a case of a 70-year-old man suffering from *Elizabethkingia meningoseptica* bacteremia. Early diagnosis and treatment are vital for an improved patient outcome. Physicians and microbiologists should be equipped with adequate knowledge regarding this infection and its treatment.

*Elizabethkingia meningoseptica* has been deemed a potentially important threat to patients in critical care areas because of its multidrug-resistant phenotype and its ability to adapt to various environments. This case report considers the situation of a patient in İstanbul okan university hospital palliative ward with *E. meningoseptica* sepsis, along with antimicrobial susceptibility patterns of clinical *E. meningoseptica* isolates and reportedly successful measures for the prevention and control of infections caused by this bacterium.

The incidence of *E. meningoseptica* bacteraemia has increased over the last decade. Patients at high risk of *E. meningoseptica* infection include preterm children, the immunocompromised and those exposed to antibiotics in critical care units. Vancomycin, rifampicin, newer fluoroquinolones, piperacillin-tazobactam, minocycline and possibly tigecycline are preferred empirical choices for *E. meningoseptica* infection according to in-vitro susceptibility data. Combination therapy has been used for infections not responding to single agents. Saline, lipid, and chlorhexidine gluconate solutions as well as contaminated sinks have been implicated as sources of infection following outbreak investigations. In addition to reinforcement of standard infection control measures, actions that have successfully terminated *E. meningoseptica* outbreaks include pre-emptive contact isolation, systematic investigations to identify the source of the bacterium and thorough cleaning of equipment and environmental surfaces. As the clinical complexity and incidence of *E. meningoseptica* infections increase, there is a need for heightened awareness of the potential for this bacterium to cause outbreaks. This will permit timely initiation of active surveillance for infected/colonized patients as well as investigations to identify the likely source of the bacterium, which will, in turn, allow implementation of appropriate infection control measures.

**Keywords:** Contamination source; *Elizabethkingia meningoseptica*; Environmental cleaning; Infection control; Outbreak.



## mRNA Tabanlı Kanser Aşıları Nadir Koçak

RNA'nın keşfi, 1868'de Friedrich Miescher'in nükleik asitleri tanımlamasıyla başladı. 1961'de Brenner ve arkadaşları mRNA'yı protein sentezi için genlerden ribozomlara kodlayan bilgileri taşıyan kararsız bir ara madde olarak tanımladılar. Yirmi sekiz yıl sonra, mRNA, ateş böceği lusiferazının aktarımı ile, mRNA'nın insan, sıçan, fare, *Xenopus* ve *Drosophila* hücrelerine *in vitro* aktarımı ile protein üretimi için yüksek potansiyelle sahip olduğu gösterildi. Wolf ve arkadaşlarının 1990'da, fare iskelet kaslarına çıplak mRNA enjeksiyonunun, birkaç gün süren protein üretimi sağladığını belirlediler. Bu çalışma, hücrelerde *in situ* proteinler üretmek için genetik bilgi sağlamak üzere IVT mRNA'nın kullanılabilirliği yönünde bir kanıt sağladı.

Cesaret verici sonuçlara rağmen, IVT mRNA kararsızlığı, immünojenisite ve düşük *in vivo* transfeksiyon verimliliği ile ilgili birçok endişe, araştırma gruplarını aşı geliştirme için bu teknoloji platformu üzerinde daha fazla çalışmaya yönelmesini engelledi. Buna rağmen 1990'ların ortalarında, iki öncü, Martinon ve Conry, IVT mRNA'nın *in vivo* verilmesinden sonra influenzaya özgü CTL yanıtlarının veya karsinoembriyonik antijene özgü antikorların indüksiyonunu gösteren aşılama tabanlı çalışmalar gerçekleştirdiler. Bu çalışmalarla IVT mRNA'nın etkinliği ve güvenliği yönündeki kaygıları ortadan kaldırdılar. Bu noktadan sonra, IVT mRNA aşılarına yatırım yapan şirketlerin yükselişiyle kanıtlandığı gibi, yalnızca kanser bağlamında değil, aynı zamanda bulaşıcı hastalıklar bağlamında da bir aşı teknolojisi platformu olarak giderek daha fazla ilgi gördü.

IVT mRNA'yı kanser aşılarında kullanmak için iki yaklaşım izlenebilir. İlk yaklaşım, TAA (Tumor-associated *antigens*)'ları kodlayan IVT mRNA'yı hastanın DC'lerine *ex vivo* olarak aktarmaktır. Bu transfekte edilmiş hücreler daha sonra hastaya geri verilir. Prostat spesifik antijeni (PSA) kodlayan IVT mRNA ile transfekte edilmiş *ex vivo* DC'leri kullanan ilk klinik deney yüzyılın başında yapıldı. mRNA bazlı DC aşısı, doz yükseltme rejimi kullanılarak prostat kanserli hastalara intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulandı. Bu ilk klinik deneme, fizibilite, toksisite eksikliği, immünojenisite ve klinik etkinlik belirtileri gösterdiğinden umut vericiydi. Takip eden yıllarda, aralarında melanom, rahim kanseri, yumurtalık kanseri, pankreas kanseri, kolorektal kanser (CRC), prostat kanseri, renal hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, glioblastoma, akut miyeloid lösemi ve multipl miyelom TAA'ları kodlayan IVT mRNA ile transfekte edilmiş otolog DC'ler ile 20'den fazla klinik çalışma yayınlandı. Bu çalışmalar, mRNA tabanlı DC aşılama yaklaşımının uygulanabilirliğini ve güvenliğini kanıtlaya da %25'i aşan genel klinik fayda nadiren bildirilmiştir.

Bu bağlamda bu eşiğe ulaşan aşılarından birinin TriMixDC aşısı olmuştur. Bu aşı CD40 Ligand (CD40L), yapısal olarak aktif Toll benzeri reseptör (TLR) 4 (caTLR4) ve CD70'i kodlayan üç mRNA molekülü ile kombinasyon halindeki TAA mRNA ile elektropore edilmiş monosit türevli DC'lerden oluşturulmuştur. Bu mRNA'nın, tümör antijenlerinin DC'lere güçlü T hücresi uyarıcı kapasitesi olan proteinlerle kombinasyon halinde transferine izin veren ilginç bir kanser aşısı teknolojisi yaklaşımını oluşturmuştur.

mRNA kanser aşılarının İkinci yaklaşımında, IVT mRNA hastaya özel DC'lerin *ex vivo* üretimine gerek olmadan hastaya doğrudan enjekte edilir.

Bu yöde 2009 yılına Weide ve ark. Tarafından protamin sülfat ile stabilize edilmiş ve birkaç TAA'yı (Melan-A, Tyrosinase, gp100, MAGE-A1/A3, survivin) kodlayan IVT mRNA'nın intradermal enjeksiyonu ilk çalışmalardan biridir. Bu çalışma bu yaklaşımın uygulanabilir ve güvenli olduğunu ve T hücrelerini aktive ettiğini gösteren ayırt edici ilk çalışma olmuştur. Burada metastatik melanomlu 21 hasta, miyelopoezi uyaran bir büyüme faktörü olan granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör ile birlikte aşılandı. Çalışmada gözlenen advers olaylar 2. dereceden yüksek değildi. Yedi hastadan dördü immünolojik olarak değerlendirilebilirdi. Bunların yarısında aşıya özgü T hücrelerinde artış görüldü. Ayrıca, ciddi hastalığı olan bir hasta tam bir yanıt gözlemlendi.

Şahin ve arkadaşları tarafından yapılan öncü bir çalışmanın sonuçları yakın zamanda rapor edildi. Bu çalışmada öncelikle 13 tane evre III/IV melanom hastasının tümör genomundaki somatik mutasyonların saptanmasını ve haritalanmasını tanımlamak için bir mutanomalizasyonu gerçekleştirdi. Eşanlı olmayan mutasyonlar, karşılaştırmalı tam genom/ekzom ve tümör biyopsilerinin ve sağlıklı kan hücrelerinin RNA-seq yoluyla tanımlandı. Daha sonra biyoinformatik analizler, mutasyonları hastanın HLA-I ve HLA-II moleküllerine bağlanma afinitesini saptamak için kullanıldı. Bunun sonucunda her biri 14 pozisyonunda mutasyona sahip pentatop olarak adlandırılan, beş linker ile birbirine bağlı 27-mer peptidi kodlayan iki IVT mRNA molekülünden oluşan bir mRNA aşısı üretildi.

Bu neo-antijen mRNA aşısı çalışmasının sonuçları ümit vericidir. Neo-epitop aşılama sürecinin başlangıcında

radıyolojik olarak saptanabilir tümörü olmayan sekiz hasta, 12 ila 23 aylık takip döneminde nüks görülmedi. Beş hastada ise aşı başlangıcında metastatik kanser mevcutdu. Bunlardan ikisinde belirgin yanıtlar görüldü ve üç hastada, programlanmış ölüm-1 (PD-1) bloke edici antikor ile kombine tedavinin bir sonucu olarak tam bir yanıt elde edildi. İmmün taramalar, tüm hastaların aşya dahil edilen neo-epitoplara karşı T hücresi yanıtı geliştirdiğini ve %60'ında ise belirgin yanıtlar oluştuğunu gösterdi.

mRNA kanser aşularının kararsızlık, verimsiz in vivo dağıtım, IVT mRNA'nın verimsiz translasyonu ve ayrıca IVT mRNA'nın immünojenisitesi ile ilgili sorunlar gittikçe daha fazla ele alınmakta ve üstesinden gelinmesine çalışılmaktadır. mRNA bazlı aşuların, hızlı geliştirilme, düşük maliyetli üretim ve hastalara güvenli uygulama potansiyeli ile bu süreçlerden sonra yüksek potensli aşular statüsüne ulaşacağı beklenmektedir.

## HIV'le YAŞAYAN BİREYLERDE OPORTUNİSTİK ENFEKSİYONLAR

Prof. Dr. Oğuz KARABAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Antiretroviral tedavi görmeyen HIV enfeksiyonlu kişilerde, CD4 + T lenfositlerinin sayısı hızla düşer. Bağışıklı yeterli bir konakçıda nadir meydana gelen birçok enfeksiyon, CD4 T hücrelerinin 200 hücre / mm<sup>3</sup>'den daha az olan AIDS'i hastalarında ölümcül fırsatçı enfeksiyonlara neden olur. Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonlu hastalarda bakteri, virüs, mantar ve protozoon kaynaklı fırsatçı enfeksiyon sıklığı artar. Bazı etkenlerin sıklığı bu popülasyonda artar. Örneğin, *Pneumocystis pnömonisi (PJP)* - CD4 sayısı <100 hücre / uL olanlarda yılda % 40 - 50, *Toxoplasma gondii* için seropozitif ve CD4 sayısı <100 hücre / uL olan HIV ile enfekte kişilerde reaktivasyon olasılığı yılda %30, yaygın *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC) - CD4 sayısı <50 hücre / mikroL olan hastalarda MAC riski yılda % 40 oranında görülür. (Dentato, 2017)

Bunlardan en sık görülenleri aşağıda özetlenmiştir.

### **Pneumocystis Pnömonisi (PCP)**

*P. jiroveci* atipik bir mantardır. Bu mantarla oluşan eskiden *P. carinii* enfeksiyonu dense de günümüzde *P.jiroveci* olarak adlandırılmaktadır. Etken solunumla bulaşır ve immünkompetanlara da kolonize olur. Yeni kazanılabilir veya latent enfeksiyonun aktivasyonu ile ortaya çıkar. En sık görülen klinik tablo İlerleyen pnömonidir. Ekstrapulmoner tutulum nadirdir.

### **RİSK GRUPLARI**

1. CD4<200 hücre/mm<sup>3</sup> olanlarda risk artar.
2. Solid organ alıcılarında risk artar.
3. Aktif CMV enfeksiyonlarında risk risk artar.
4. 30 günden fazla 20 mg/gün prednizolon alanlarda (RA hastaları , Wegener granülomatozu) risk artar.
5. ART öncesi dönemde PCP sıklığı; profilaksi almayan hastalarda %70-80 kadardır.

Fizik muayenede dinlenmekle (genellikle) solunum sesleri normale de takipne, yaygın raller, hipoksi görülür. Subakut, progresif eforla artan solunum sıkıntısı, ateş, kuru öksürük, ilerleyici nefes darlığı, nonproduktif öksürük, hipoksemi, filmde buzlu cam desenli dağınık, iki taraflı, simetrik interstisyel tutulum görülür.

**Kesin tanı :** Histopatolojik olarak etkeni göstermektir. Bu amaçla kullanılacak örneklerden balgamın sensitivitesi çok düşüktür. İndüklenmiş balgamın .sensitivite %50-90, BAL 'ın sensitivite %90-99, transbronşyal ya da açık AC biyopsisi sensitivite %95-100'dür. Giemsa-Wright boyaları kist duvarını boyamaz.

### **Kist duvarı için boyalar;**

1. Grocott-Gomori
2. Metenamin gümüşleme
3. Toluidine mavisi
4. Krezil moru,
5. İmmunfloresan boyama (DFA) kullanılmaktadır.

Başlangıçta AC grafisi genellikle normaldir. İlerleyen dönemde tipik kelebek görüntüsü olur. Hilustan perifer yayılan bilateral interstisyel infiltrasyon görülebilir. AC grafisi normale HRCT erken dönemde duyarlı ve özgüdür.

Tanıda PCR alternatif bir yöntemdir. Kolonizasyon-enfeksiyon ayırımında kesin bir veri üretmez. 1,3β-D-glucan seviyesi ise düşük titreler sorunlu (<80 pg/ml)'dur. Diğer fungal enfeksiyonlarda, hemodiyaliz membranları ya da bazı ilaçlar (örn. piperasilin tazobaktam) da neden olabilir. Testin duyarlılık ve özgüllüğü

düşüktür. Laktat Dehidrogenaz (LDH) seviyesi >500 mg/dl olduğunda tanı koydurmaya yardımcı olsa da duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür.

### **Tedavi**

P.jirovecii enfeksiyonlu hastada antiretroviral tedavi (ART) 2 hafta sonra başlanır.

Tedavi ardından (21 gün) + sekonder profilaksiye CD4 >200 hücre/mm<sup>3</sup> ve >3 ay HIV RNA negatif olana kadar devam edilir.

Tedavide TMP /SMX 3x5 mg/25 mg/kg İV + prednizolon İlk 5 gün 2x40 mg po + 6-10 gün 1x40 mg po + 11-21 gün 1x20 mg po verilir. Klinik düzelme sağlanınca oral tedavi 3x2 fort tablet verilir. Sekonder profilaksi için TMP/SMX DS tb (800/160mg) po 1x1 , pentamidin ayda 1 kez 300 mg ( 6 ml su içinde ) inhaler , dapson 100 mg/gün po, atovaquane süspansiyon 1x1500mg/gün po kullanılabilir.

## **2. Toksoplazmoz**

HIV (+) bireylerde en sık görülen fırsatçı SSS enfeksiyonudur. Latent enfeksiyonun reaktivasyonu (%95) şeklinde olup, CD4 <100 hücre/mm<sup>3</sup> olan gruplarda risk yüksektir. HIV + CD4<100 hücre/mm<sup>3</sup> ve profilaksisi almayan pozitif bireylerde reaktivasyon riski %30 'dur.

Klinik olarak ensefalit (%80-90), pnömoni, retinit, koroidit, hepatit, miyozit, yaygın enfeksiyon yapabilir. Hastalarda bilinç değişikliği (%50-70), fokal nörolojik bulgular (%60-70), kranial sinir tutulumları, motor defisit, hareket bozukluğu, afazi,baş ağrısı (%40-50), nöbet (%30-40), görülür.

### **Tanı**

Klinik bulguların yanında Serolojik testlerle antikor aranır. BOS' da parazitin gösterilmesi zordur. BOS'da T.gondii PCR ; sensitivitesi yüksek (%96-100) ve spesifitesi düşüktür. (%50) (Latent enfeksiyonda da olabilir). Kesin tanı: beyin biyopsisi örneklerinin histopatolojik incelemesi , takizoid ve doku kistlerinin görülmesi ile tanı konulabilir. Tanı için CD4<100 hücre/mm<sup>3</sup> ve T.gondi profilaksisi almayan bir hastada uyumlu klinik bulgular , Anti-Toxo IgG pozitif ve görüntülemeye tipik radyolojik bulgu (multipl halkasal lezyonlar) %90 tanı koydurur.

### **Tedavi**

ART başlanması IRIS çekincesi nedeniyle Toksoplazmozis tanısından 2-3hf içinde verilir. Tedavide ilk seçenek primetamindir. Ancak Pirimetamin yoksa veya elde edilmesinde gecikme olacaksa pirimetamin-sülfadiazin yerine TMP-SMX kullanılır . Ayrıca Primetamin- + klindamisin 600 mg 4x1 +folinik asid veya TMP-SMX (TMP 5 mg/kg, SXT 25 mg/kg iv) veya atovakuon 1500 mg + primetamin-folinik asid veya atovakuon 1500 mg 2x1 + sülfadiazin veya primetamin-folinik asid + azitromisin kullanılır.

Tedaviye 6-8 hafta devam edilir. Sekonder profilaksi en az 6 ay CD4>200 hücre/mm<sup>3</sup> ve HIV RNA negatif oluncaya kadar devam edilmelidir. Profilakside ise TMP-SMX 1 DS PO ilk seçenektir.

## **3. Sitomegalo virüs (CMV) enfeksiyonu**

Herpes virustür. Çift sarmallı DNA virüsüdür. Primer enfeksiyondan sonrası ömür boyu latent kalır. İmmünsüpresif hastalarda reaktivasyon; akut enfeksiyon (ateş, halsizlik, artralji, miyalji, lökopeni, trombositopeni..vb) son organ hastalığı, retinit, kolit, özofajit, ensefalit, hepatit, pnömoni yapar. CD4 sayısı <50 hücre/μL hastalarda başka bir fırsatçı enfeksiyon varlığı varsa ya da yüksek CMV viremisi varsa, Plasma HIV RNA >100.000 kopya/mL olanlarda risk artar. Periferik retinal tutulumda; asemptomatik, uçsarı cisimler

ya da periferik alanda görme defekti yaparken santral retinal tutulumda görme keskinliğinde azalma, santral alanda görme defekti yapabilir.

## **Tanı**

Latent bir virus olmasından dolayı . tanısı oldukça zordur. End organ hastalığı olmaksızın (CD4 <50) viremi olabilir. Viremi olmaksızın end organ hastalığı olabilir. CMV antikorlarının varlığı tanı koydurucu değildir. CMV IgG nin negatifliği hastalık şüphesini ortadan kaldırabilir. Serumda CMV IgM pozitifliği ya da IgG 4 kat titre artışı önemlidir. Akut ya da yeni geçirilen enfeksiyonlarda IgG pozitifliği pozitif olabileceği gibi geçirilmiş enfeksiyonda da pozitif olur.

Konvansiyonel hücre kültürünün bazı avantajları ve dezavantajları söz konusudur. 1-6 hafta sonra sitopati, kültürün sensitivitesi düşük ama spesifitesi yüksektir. Doku ve vücut sıvıları (idrar) kültüre daha uygun ama aktif hastalığı göstermek için kanıt düzeyi yetersizdir. Shell vial hücre kültürü 2-3 günde hızlı sonuç verir. Spesifite ve sensitivitesi benzerdir.

Lezyondan alınan doku biyopsilerinde bazı vücut sıvılarında (BAL); Bazofilik intranükleer inklüzyonlar, Eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar görülür. End organ enfeksiyonu tanısında altın standart yöntemdir. Pnömoni tanısında ise klinik ve radyolojik bulgular BAL ya da biyopside inklüzyon cisimciği varlığı ve pnömونيye yol açabilecek başka patojenin olmaması söz konusudur.

## **Tedavi**

Retinitte gansiklovir 5 mg/kg IV...3 hafta ve sonra sekonder profilaksi başlanır. Valgansiklovir 900 mg 2x1 ...3 haftada tedavide kullanılabilir.

## **4. Kriptokok menenjit**

AIDS'lide en sık menenjit etkeni C. neoformans tır. Çoğunlukla CD4 <100 hücre/mm<sup>3</sup>tür.

CD4<100 hücre/mm<sup>3</sup> ise serum kriptokok antijen testi önerilir. Bu olgularda ayrıca kriptokok, MAC, tüberküloz, PMLE Kaposi sarkomu diğer önemli hastalıklardır. En sık subakut menenjit/meningoensefalit ile gelir. Yavaş başlar (1-2 hafta). En sık baş ağrısı, ateş, halsizlik ile gelir. Letarji, bilinç ve kişilik değişikliği, unutkanlık, ense sertliği görülür. Dissemine enfeksiyonlarda; cilt döküntüsü, görme ve işitme kaybı, öksürük, dispne, lobar konsolidasyon görülebilir.

## **Tanı**

BOS bulguları genellikle normaldir. Kültür de üretme olasılığı yüksektir. Çini mürekkebi ile BOS'da görme olasılığı %70-80'dir. Kriptokok antijen testi BOS'ta %95, Beyinde tutulum varsa serumda %70-80 pozitif bulunur.

## **Tedavi**

Lipozomal amfotericin B (3-4 mg/kg iv) ve flusitozin (25 mg/kg po kombinasyonu kullanılır. Profilakside flukonazol kullanılır.

## İNOVATİF AKADEMİ

Özcan EREL

İnnovEREL Ltd. Şti., AYBÜ Tıp Fakültesi, Şehir Hastanesi, Ankara

[erelozcan@gmail.com](mailto:erelozcan@gmail.com)

İnovasyon (TDK: yenileşim, yenilik) “bir yenilik, işletme içi uygulamalarda, işyeri organizasyonunda veya dış ilişkilerde yeni veya önemli derecede iyileştirilmiş bir ürün (mal veya hizmet) veya süreç, yeni bir pazarlama yöntemi ya da yeni bir organizasyonel yöntemin gerçekleşmesi” olarak tanımlanır (*Oslo Kılavuzu/OECD, AB – 2005*). İnovasyonun temel dinamiğini “ekonomik ve sosyal bir katma değere dönüşen ya da dönüştürülen yenilikler” oluşturur. Ekonomik ve sosyal bir katma değeri olmayan bir gelişim, ArGe ve icad ne kadar yeni, farklı ve orijinal olursa olsun inovasyon olarak değerlendirilmez. İnovasyonun ürün inovasyonu, süreç inovasyonu, organizasyon inovasyonu, dağıtım ve pazarlama inovasyonu ve iş modeli inovasyonu türleri vardır. İnovasyon kritik, analitik düşünme, ArGe, entegratif çözüm üretme ve katma değer oluşturma süreçlerini içerir.

İnovasyon, kurumların ve devletlerin başarıya ulaşabilmeleri, gelişebilmeleri, refah düzeylerini yükseltebilmeleri, kaliteyi artırabilmeleri, üretkenliği çoğaltabilmeleri, istihdamı geliştirebilmeleri ve sürdürülebilir ekonomik büyümeyi sağlayabilmeleri için girilmesi gereken zorlu ve zorunlu bir yoldur. Sürdürülebilir başarı için herkesin yaptığını ya da benzerini yapmak yeterli değildir. Kuruluşlarda rekabet gücünü artırmak için ürün, hizmet, teknoloji, kalite, süreç ve organizasyonu geliştirecek inovasyon kültürünün oluşturulması önemlidir.

İnovasyon, rekabet gücünün simgesidir. Günümüzde gelişmiş ülkeler inovasyona büyük miktarlarda yatırım yapmaktadırlar. Ülkelerin inovasyon alanında yaptıkları yatırımlar dünyadaki teknoloji ve bilim alanında oynadıkları rollerini de belirlemektedir. Ülkemiz uluslararası alanda inşaat ve dizi film sektörlerinde, akıllı telefon kullanımında dünya ikincisi, turizmde dünya dördüncüsü olup pek alanda ilk on sıralamasının içindedir.

Türkiye Küresel İnovasyon Endeksi sıralamasında 2014’de 54., 2015’de 58., 2016’da 42., 2017’de 43. ve 2018’de 126 ülke arasında 50. sırada yer alırken 2021 raporunda on basamak yükseliş göstererek tarihindeki en iyi sıralama olan 41. sıraya ulaşmıştır.

WoS veri tabanı kayıtlarına göre Türkiye adresli uluslararası yayın sayısı 1975 yılında yalnızca 2 adet iken yalnızca 2021 yılında 70,412 adete yükselmiştir.

Akademik alanında inovasyonda başarı hikayeleri sayısı ülkemizde azdır. İnovasyonun tüm türlerini kapsayıcı imkan ve zenginliğe sahip olan akademide ön lisans, lisans, lisans üstü, doktora ve uzmanlık eğitimlerinde güdüleyici inovasyon programları geliştirilmeli, konu bilimsel toplantılarda ön plana çıkartılmalı ve akademik hayatta özendirilmelidir. İnovasyon bir kültür meselesidir. İnovasyon varılacak bir hedef değil hiç bitmeyecek bir yolculuktur.

## Parazitlerde nörotropizm

Doç.Dr. Özlem MİMAN

Merkezi ve periferik sinir sisteminin paraziter enfeksiyonları, özellikle kaynakların sınırlı olduğu coğrafyalarda yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmaktadır. Hatta sadece coğrafya ile de sınırlı olmayıp, artan uluslararası seyahatler ve değişik immünosupresyon durumları nedeniyle de endemik olmayan coğrafyalarda da sporadik vakalar ortaya çıkmaktadır. Hayatta kalanlarda bir yandan motor işlevleri bir yandan da duyuşsal ve bilişsel işlevleri etkileyen nörolojik sekeller; ayrıca epilepsi nöbetleri gibi ek klinik durumlar da nadir sayılamayacak kadar sıklıkta gözlenebilmektedir. Her ne kadar parazit enfeksiyonları ile spesifik nörolojik, bilişsel ve zihinsel bozukluklar arasında bazıları kanıt düzeyine taşınmış güçlü ilişkiler kurulsa da nörotropik parazitlerin merkezi sinir sistemine ulaşmada kan-beyin bariyerini aşma mekanizmaları ve nöroinflamasyonu nasıl indükledikleri henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır.

Nöroinflamasyonun birincil rolü, mikroorganizma istilasına karşı santral sinir sistemini korumaktır. Enflamasyona sekonder bazı fiziksel engeller de aşılması kolay hale gelebilmektedir. Hatta bazen bazı organizmalar Truva atı stratejileri de geliştirerek nöroinvazyon gerçekleştirebilmektedir. Bu tür yaklaşımlar hücre içi *Toksoplazma gondii* ve hücre dışı Afrikan *tripanozomları* da dahil olmak üzere çeşitli protozoan parazitler için söylenebilmektedir. *Plasmodiumlar* gibi bazı patojenler ise, parankimden önce beyin vasküler sisteminde ciddi değişikliklere ve iltihaplanmaya neden olmakta ve dolaylı yoldan parankim hasarı meydana getirebilmektedirler. Metazoan parazitler ise beyin omurilik dokularını istila etmek için çok daha farklı mekanizmalar geliştirmişlerdir. Erişkin nematodların bir kısmı nazal nöroepitelyumu delip, olfaktör sinir yolu yoluyla SSSe ulaşabilmektedir. Penetrasyonun ister larval evrenin yayılımı ve doğrudan hasarı ya da ister yumurtaların dokuda birikmesi veya vasküler sistemde obstrüksiyon/emboli yoluyla da hasar gelişebilmekte/derinleşebilmektedir. Olasılıkla bazen de parazitik moleküllerin (*Entamoeba* kaynaklı sistein proteazlar gibi) üretimi ve/veya enfeksiyon tarafından uyarılan bağışıklık tepkileri yoluyla periferik sinir sistemi de etkilenebilmektedir. Henüz hipotez safhasında olmakla beraber Bağırsak-beyin iletişimi yoluyla da enterik protozoan ve metazoan bazı parazit enfeksiyonlarına bağlı değişen periferik nöron aktivitesi veya bağışıklık modasyonundan da sözedilebilmektedir. Bu rolleri anlamak, parazit kaynaklı nörolojik hastalıklara karşı önleyici tedbirlerin geliştirilmesine yardımcı olabilecektir.

## Lyme Hastalığı Patojeni, Hastalıktan Korunma ve Tanısı Üzerine Güncellemeler

Özlem BÜYÜKTANIR YAŞ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Mikrobiyolojisi ABD, Samsun

Lyme hastalığı, Ixodes cinsi kenelerden insanlara ve evcil hayvanlara aktarılan zoonotik bir hastalıktır. Kuzey yarımkürede en yaygın olan bu kene kaynaklı hastalığın etkeni *Borrelia burgdorferi* sensu lato cinsine ait türlerdir. Amerika'da *B. burgdorferi*, Avrupa'da ise *B. burgdorferi* yanısıra, *B. garinii* ve *B. afzelii* türleri yaygındır. Kene ısırığı sonrası ortaya çıkan eritema migrans hastalığa ait erken bulgudur. Geç dönem bulgular; Amerika'da ağırlıklı olarak Lyme artriti, Avrupa'da ise Lyme artriti yanısıra Kronik Atrofik Akrodermatitis, Lyme nöroborreliozu ve kalp tutulumlarıdır.

*B. burgdorferi* sensu lato türleri enzootik döngü içerisinde, vektör keneler ve rezervuar hayvanlar ile rastlantısal konakları insanlar ve evcil hayvanlarda yaşamını sürdürebilme yeteneğine sahiptir. Kuzey Amerika'da *Peromyscus leucopus* ve Avrupa'da *Apodemus sylvaticus* kemirgenleri en sık rastlanan rezervuarlardır. Tilki, çakal gibi predatörler de rezervuardır. Kuşlar rezervuar olarak ve kenelerin coğrafi yayılımlarında rol oynamaktadır.

Bu bakteriye ait belirli proteinleri kodlayan genler farklı koşullarda, çeşitli konaklarda ve doku ortamlarında farklı şekillerde eksprese olmaktadır. Örneğin dış yüzey proteinlerinden OspA kenede sentezlenmekte, OspC ise in vivo ortamda memelilerde enfeksiyon sırasında sentezlenmektedir. Bu farklı rollere sahip proteinlerden bir kısmı bakterinin kalıcılığını kolaylaştırmak için adezin olarak görev yapmaktadır. Bakterinin kolonizasyonu ve yayılmasında, infektivitesinde, kalıcılığında farklı proteinlerin rolü olduğu gösterilmiştir.

Lyme hastalığı spiroketleri Ixodes kenelerin barsağında bulunur. Kenenin konağı ısırıldığı ve kan emdiği dönemde bakteriler kenenin tükürük bezine geçer, konağın dermisine bulaşır ve konağı enfekte eder. Kenelerin larva, nimf ve ergen safhalarına geçişleri, her aşamada yabancı kemirgenlere tutunarak kanlarını emmeleri sırasında gerçekleşir.

Lyme hastalığının tanısı, hastanın tıbbi hikayesi, klinik bulgular ve *Borrelia*-spesifik antikorların tespitine dayalı yapılmaktadır. Hastalığın erken döneminde tanıda, genel bulguların yanısıra kene ısırığına bağlı gelişen eritema migrans yeterlidir. Eritema migrans gözlenmeyen bazı vakalarda laboratuvar testlerinin yapılması önem taşımaktadır.

Lyme hastalığı tanısı, temelde serolojik testler ve bazen PCR ve kültür ile yapılmaktadır. Hastalığın tanısında önerilen temel yaklaşım standart 2-aşamalı test algoritmasıdır. İlk aşamada hasta kan serumları ile yürütülen ELISA testi veya nadiren İmmunofloresan testi (IFA) ile pozitif bulunan serum örneklerine Western blot testi uygulanır. *Borrelia burgdorferi*'ye ait VlsE proteininden elde edilen C6 sentetik peptidine dayalı C6-ELISA'nın dahil edildiği algoritma da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testler erken enfeksiyon tanısında düşük sensitiviteye, ancak yüksek düzeyde spesifiteye sahiptir. Geleneksel testlerin dışında kullanılma potansiyeli taşıyan; hasta başı uygulanan lateral flow test gibi hızlı testler, interferon- $\gamma$ , ELISPOT vb. alternatif testler de mevcuttur. Sunumun amaçlarından biri; Lyme hastalığı tanısına yönelik tüm bu testlerin karşılaştırılmasıdır.

Sunumun diğer amacı; Lyme Hastalığına karşı korunmada aşuların değerlendirilmesidir. Lyme hastalığı geçiren kişilerde uzun süreli bağışıklık yanıtı oluşmaz ve reenfeksiyonlar gözlenebilir. Kişiler enfekte kene tarafından ısırıldığında tekrar Lyme hastalığına yakalanabilirler. Günümüzde insanlarda Lyme hastalığından korunmaya yönelik bir aşı mevcut değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1990'lı yıllarda kullanılan, *Borrelia* OspA proteinine dayalı bir aşı, ciddi yan etki şüphesi



nedeniyle kısa süre içerisinde sonlandırılmıştır. Günümüzde yaygın hale gelen Lyme hastalığının önlenmesi için etkinliği yüksek ve güvenilir aşuların geliştirilmesi gerekmektedir. Aşı geliştirme çalışmaları farklı stratejiler üzerine kurgulanmıştır.

I-Etkenin keneden konağa bulaşmasını engelleyen aşular

II- İnsan veya hayvanlarda etken-spesifik antikorların oluşmasına yol açan aşular

III- Rezervuar hayvanları hedefleyen aşular

Etkili aşuların geliştirilmesinde, çevre değişkenlerine yanıt olarak *B. burgdorferi*'nin gen ekspresyonlarında farklılık olması, genetik ve antijenik çeşitliliğinin anlaşılması önem taşımaktadır. Sözkonusu aşuların geliştirilmesinde, etken *Borrelia burgdorferi* sensu lato ve vektor *Ixodes* spp. kenelere ait aşı hedeflerinin tanımlanması üzerine araştırmalar, bizim araştırma ekibimiz de dahil olmak üzere pek çok araştırma grubu tarafından yürütülmektedir.

Günümüzde insan aşularının geliştirilmesi üzerine çalışmalara hız verilmiştir. İnsanlarda modifiye OspA tabanlı aşuların geliştirilmesinde önemli aşamalara gelinmiştir. Ayrıca, *B. burgdorferi*'ye ait aşı adayları proteinlerin, kenelerden memelilere patojenin geçişini bloke eden antikorların oluşumuna yol açma potansiyelleri araştırılmaktadır. Potansiyel aşı adayları olarak kabul edilebilmesi için, aday aşı proteinlerinin immünojenik olduğunun gösterilmesi, bakterisidal olması veya koruyucu antikor yanıtını indüklemesi gerekmektedir. *Borrelia burgdorferi* sensu lato'ya ait kısmi koruyucu bağışıklığa yol açan bazı proteinler, BBA52, BBI139, BB0405, P66, BB0172'dir.

Rezervuar Hayvanları Hedefleyen Aşular, spesifik rezervuar popülasyonlarda Lyme hastalığı etkenlerinin sayısının azaltılması amaçlı aşulamalardır. Rezervuar hayvanlarda taşıyıcılık azaltılabilirse, enfekte kenelerin %'si azalacaktır. Yürütülen çalışmalarda doğal rezervuar farelerin aşılınmaları sonrasında kenelerden bulaşmayı bloke eden antikorların oluştuğu saptanmıştır.

Köpeklere uygulanan aşular bakterin veya subunit aşılardır. Ancak, yaygın olarak kullanılmakta olan bakterin aşuların yerine, son dönemde, antijenik kompozisyonu iyi tanımlanmış olan subunit aşuların uygulanması tercih edilmeye başlanmıştır. Rekombinant protein yapılı subunit aşılarda iyi karakterize edilmiş proteinler koruyucu immün yanıtı uyarmaktadır. Örneğin; yüzey lipoproteinleri olan OspA'ya dayalı aşular ve OspC'ye dayalı rekombinant kimerik epitop protein aşuları.

Sonuç olarak, Lyme hastalığının tanısında kullanılmakta olan testlerin iyileştirilmesine ve yeni testlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. İnsanlarda Lyme hastalığı aşuları üzerine yapılan çalışmalar umud vadetmektedir. Güvenli ve etkin aşuların uygulanmaya başlanması ile insanlarda Lyme hastalığı riski azaltılabilecektir. Aynı zamanda, köpeklerin ve rezervuar hayvanların aşılınması da enzootik döngüde etkenin azalmasını sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Lyme hastalığı, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, tanı testleri, aşular

## KAN BEYİN BARIYERİ GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

**Pınar Akokay**

Anatomik olarak kan beyin bariyeri (KBB), vasküler hücreler (perisitler ve vasküler düz kas hücreleri), glial hücreler (astroisitler, mikroglia) ve nöronlar ile yakın temas halinde olan ince bir tek beyin endotel hücresi (BEH) tabakasından oluşur. Bu hücre topluluğuna nörovasküler ünite (NVÜ)) denir. NVU içindeki farklı hücre tipleri arasındaki bu yakın bağlantı, KBB'nin temel fizyolojik işlevlerini düzgün bir şekilde yerine getirmesini sağlar (Haddad-Tóvolli, 2017).

KBB, merkezi sinir sisteminin (MSS) mikrovaskülatürünün benzersiz özelliklerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. MSS damarları, sürekli, penceresiz damarlardır, ancak aynı zamanda, moleküllerin, iyonların ve hücrelerin kan ve MSS arasındaki hareketini sıkı bir şekilde düzenlemelerine izin veren bir dizi ek özellik içerir (Zlokoviç 2008; Daneman 2012). Bu ağır kısıtlayıcı bariyer kapasitesi, KBB BEH'lerin, uygun nöronal fonksiyona izin vermek için kritik olan MSS homeostazını sıkı bir şekilde düzenlemesinin yanı sıra MSS'yi toksinlerden, patojenlerden, inflamasyondan, yaralanmadan ve hastalıktan korumasını sağlar.

KBB'nin kısıtlayıcı doğası, MSS'ye ilaç verilmesi için bir engel teşkil eder ve bu nedenle, terapötiklerin verilmesi için KBB'yi modüle etmek veya baypas etmek için yöntemler oluşturmak için büyük çabalar sarf edilmiştir (Larsen ve ark. 2014). İnme, multipl skleroz (MS), beyin travmaları ve nörodejeneratif bozukluklar gibi nörolojik hastalıklar sırasında bu bariyer özelliklerinin bir kısmının veya çoğunun kaybı, bu hastalıkların patolojisinin ve ilerlemesinin önemli bir bileşenidir (Zlokovic 2008; Daneman 2012). KBB disfonksiyonu iyon dengesizliğine, değişmiş sinyal homeostazına ve ayrıca bağışıklık hücrelerinin ve moleküllerin CNS'ye girmesine, nöronal disfonksiyona ve dejenerasyona yol açan süreçlere yol açabilir.

### KBB HÜCRELERİ

#### ENDOTEL HÜCRELERİ:

Endotel hücreleri, kan damarlarının duvarlarını oluşturan mezodermal kökenli modifiye basit yassı epitel hücreleridir. Büyük arterlerin ve damarların çapı düzinelere endotel hücrelerinden oluşabilirken, kapiller damar, damarın lümenini oluşturmak üzere kendi üzerine katlanan tek bir endotel hücresi tarafından oluşturulur. Bu MSS mikrovasküler endotel hücreleri, lümeni parankimal yüzeyden ayıran çeyrek mikrondan daha az bir mesafeye sahip, kas endotel hücrelerinden %39 daha az kalın olan son derece ince hücrelerdir (Coomber ve Stewart 1985). KBB'nin yapısal bütünlüğü, esas olarak sıkı bağlantı (TJ) proteinleri ve adherens bağlantı noktaları (AJ) tarafından sürdürülür. Spesifik olarak, TJ, claudin ailesi üyeleri, okludin, birleşim adezyon molekülleri (JAM'ler) ve zonula oklüdenlerinden (ZO-1, ZO2 ve ZO-3) - claudinlerin ve okludin'in sitoplazmik kuyruklarını birbirine bağlayan membranla ilişkili yardımcı proteinlerden oluşur. TJ yapısını sürdürmek için aktin hücre iskeleti (Luissint ve diğerleri, 2012; Tietz ve Engelhardt, 2015).

#### PERİSİTLER

Perisitler ilk olarak 1870'lerde Eberth (1871) ve Rouget (1873) tarafından karakterize edildi ve başlangıçta "Rouget hücreleri" olarak adlandırıldı. Daha sonra, Zimmermann (1923), endotel hücrelerine yakın konumlarından dolayı perisit terimini tanıttı. Anatomik olarak perisitler, mikrodamarların abluminal yüzeyinde bulunur, BEH'lerle ortak bir bazal membrana gömülüdür ve endoteli etrafına saran uzun sitoplazmik süreçler sergiler (Troost ve diğerleri, 2016).

Perisitleri incelemekteki bir zorluk, perisitler tarafından benzersiz bir şekilde ifade edilen spesifik bir belirteç eksikliğidir ve bu nedenle, bu hücreler sıklıkla perivasküler boşlukta bulunan diğer hücrelerle karıştırılır (Armulik ve ark. 2011). Şu anda, MSS perisitlerinin en yaygın olarak kabul edilen moleküler tanımlayıcısı, hem PDGFR-b hem de NG2'ye karşı pozitif reaktivitedir; ancak Anpep (CD13), desmin, Rgs5, Abcc9, Kcnj8, Dlk ve Zic1 dahil olmak üzere diğer belirteçlerin

tümü perisitleri tanımlamak için kullanılmıştır ve hiçbiri bu hücre tipinin mükemmel tanımlayıcıları değildir (Armulik ve ark. 2011). Perisitler, genellikle birkaç EC gövdesine yayılabilen endotelin abluminal yüzeyi boyunca uzun hücresel süreçleri uzatır. Bu hücreler kontraktıl proteinler içerir ve kılcal damarın çapını kontrol etmek için kasılma yeteneğine sahiptir (Peppiatt ve ark. 2006; Hall ve ark. 2014).

#### ASTROSİT HÜCRELERİ

NVÜ'deki astrositlerin konumu nedeniyle (neredeyse beyin mikrovaskülatürünün %90'ı), birçok çalışma KBB'nin olgunlaşması ve sürdürülmesinde astrositlerin rolüne odaklanmıştır (Correale ve Villa, 2009). Gerçekten de astrositler, MSS olmayan endotelial hücrelerde in vivo bariyer özelliklerini indükleyebilir (Janzer ve Raff, 1987). Beyindeki en bol hücreler olan astrositler, beyin endotel hücrelerini kaplayan astrositik uç ayaklar da dahil olmak üzere birçok dallanan hücresel süreci genişleten süngerimsi şekilli glial hücrelerdir. Spesifik olarak, astrositik uç ayaklar, MSS su homeostazı düzenlemesi için kritik olan Aquaporin-4 (Aqp4) su kanalı ve potasyum kanalı KIR4.1 gibi transmembran proteinlerin bağlanması yoluyla BEC'ler ile yakın bir etkileşim kurar (Cabezas ve diğerleri, 2014). Ayrıca, astrositler, büyük hücre grupları içinde iyi koordine edilmiş tepkilerle ilişkili geniş bir glial sınırsızlık oluşturarak boşluk kavşakları yoluyla birbirleri arasında iletişim kurar (Theis ve diğerleri, 2005; Alvarez ve diğerleri, 2013).

#### KBB'nin GELİŞİMİ

KBB, fetal yaşam sırasında gelişir ve özellikle proteinler ve makromoleküller olmak üzere doğumla bir oluşturulur (Olsson ve diğerleri, 1968; Tauc ve diğerleri, 1984; Saunders, 1992; Moos ve Mollgard, 1993; Keep ve diğerleri, 1995; Preston ve diğerleri, 1995; Saunders ve diğerleri, 2000; Ballabh ve diğerleri, 2004). Farede KBB, E11 ve E17 arasında oluşmaya başlar, bu sırada tanımlanabilir sıkı bağlantılar mevcuttur. Tj'lerin varlığı, polar çözünenlerin ve makromoleküllerin trans-endotelial hareketini kısıtlama eğiliminde olacaktır. Sıçan ve fare gibi nispeten olgunlaşmamış bir durumda doğan memelilerde, iyon regülasyonu gibi karakteristik KBB taşıma mekanizmalarının çoğu olgunlaşmaya devam edebilir ve sadece doğum öncesi veya doğum sonrası dönemde tam olarak ifade edilebilir ve işlevsel hale gelebilir (Jones ve ark. al., 1992). Son kanıtlar moleküler düzeyde Wnt/beta-katenin sinyalleşmesinin kan-beyin bariyerinin gelişimini kontrol ettiğini göstermektedir (Liebner ve diğerleri, 2008).

#### KAN BEYİN BARIYERİ PATOLOJİSİ

Multipl skleroz dahil olmak üzere KBB disfonksiyonunun bir unsurunu içeren MSS patolojilerinin büyüyen bir listesi vardır (Correale ve Villa, 2007); hipoksi ve iskemi (Kaur ve Ling, 2008); ödem (Rosenberg ve Yang, 2007); Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı (Desai ve diğerleri, 2007; Zlokovic, 2008); epilepsi (Remy ve Beck, 2006); tümörler (Bronger ve diğerleri, 2005); glokom (Grieshaber ve Flammer, 2007) ve lizozomal depo hastalıkları (Begley ve ark., 2008). Bariyer işlev bozukluğu, hafif ve geçici sıkı bağlantı açılmasından kronik bariyer bozulmasına kadar değişebilir (Förster, 2008) ve taşıma sistemlerinde ve enzimlerde değişiklikler de meydana gelebilir. Mikroglial aktivasyon, daha önce inflamatuvar olarak kabul edilmeyen bozukluklarda bile, giderek artan bir şekilde MSS inflamasyonunun erken bir işareti olarak kabul edilmektedir. Çoğu durumda, hastalığın başlangıcında bariyerin neden olup olmadığını belirlemek mümkün değildir, ancak bariyer bozukluğunun sıklıkla gelişen patolojiye katkıda bulunduğu ve onu alevlendirdiği görülebilir (Persidsky ve ark., 2006). Erken müdahale, uzun vadeli hastalık ilerlemesini ve sakatlığı azaltma olasılığını sunduğundan, bariyer bozukluğu alanlarını belirlemek ve bulmak için daha iyi tanı yöntemleri geliştirmek önemlidir (Abbott ve diğerleri, 2006).

#### KBB VE HASTALIK ARASINDAKİ BAĞLANTILAR

Bozulmamış bir KBB, nöronal devrelerin düzgün çalışmasına izin veren bir mikro-çevre oluşturmak ve sürdürmek için

gereklidir. Temel özellikleri arasında, ya bağışıklık gözetimi ve beyin enfeksiyonlarına efektör yanıtlar için ya da enkazın makrofajlar tarafından temizlenmesi gerektiğinde beyin dokusu hasarından sonra KBB'de kontrollü lökosit kaçağı yer alır. Bununla birlikte, KBB yıkımı, TJ'ler bozulduğunda, taşıma süreçleri bozulduğunda veya her ikisinde de KBB boyunca bağışıklık hücrelerinin ekstrasvazasyonunun artmasına ve kötü düzenlenmiş molekül ve iyon akışına yol açar. BBB arızasının meydana geldiği mekanizmalar ve tehlikeye atılmış bir bariyerin sonuçları çok çeşitlidir (Shechter, 2013). Oksidatif stresin aracılık ettiği KBB yıkımı, amyotrofik lateral skleroz (ALS), multipl skleroz (MS) ve inme dahil olmak üzere nörolojik hastalıklarda yaygın bir fenomendir, ancak KBB bozulmasının oksidatif stresin bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğunu belirlemek zor olabilir (Olmez, 2012).

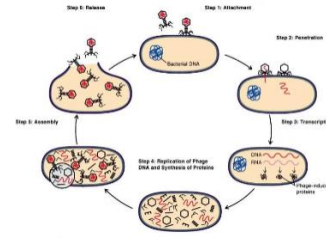
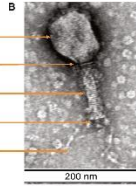
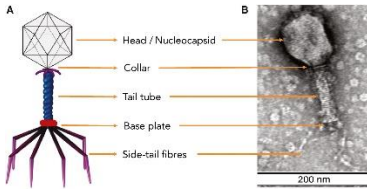
KBB disfonksiyonu, interstisyel sıvıdaki iyonların, vericilerin ve metabolik ürünlerin dengesizliğine neden olarak anormal nöronal aktiviteye neden olabilir. Bu senaryo, nöbetler meydana geldiğinde gerçekleşir. Epilepsi, zaman içinde tekrarlayan nöbetlerle ayrı bir hastalık olarak ortaya çıkabilir, ancak nöbetler, inme, MSS enfeksiyonları ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere, KBB ile karakterize edilen diğer nörolojik bozukluklarda da ortaya çıkar (Fieschi, 1980).

#### KRONİK NÖRODEJENERASYONDA BBB: ALS.

KBB bozulması, tüm nörodejeneratif bozuklukların ortak bir özelliğidir (Palmer, 2010), ancak bu hastalıkların çoğunda KBB bozulmasının nöronal hücre ölümüne yol açan ilk olaylardan biri mi yoksa bir sonuç mu olduğu bilinmemektedir. ALS, sporadik ve ailesel olmak üzere iki formda bulunur ve her ikisinin de benzer sonuçları vardır ve ortak bir patogenez olduğunu düşündürür. Özellikle omurilik, motor korteks ve beyin sapındaki motor nöronlar etkilenir. ALS'nin nedeni hala bilinmemektedir, ancak genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin rol oynadığı öne sürülmüştür (Rowland, 2001). Antioksidan enzim Cu/Zn süperoksit dismutaz 1'deki (SOD1) mutasyonların ALS (Rosen, 1993) ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.

**BAKTERİYOFAJLARIN KLİNİKTE KULLANIM ALANLARI****Prof. Dr. Zerrin Aktaş****İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye****ÖZET**

Bakteri ve arkebakteri hücrelerini enfekte eden virüslere bakteriyofaj veya faj adı verilir (Şekil. 1). Yeryüzünde  $10^{31}$ 'den daha fazla bakteriyofaj bulunmaktadır [1]. Bakteriyofajlar, deniz suyu bakterilerinin %70'inde, tatlı su birikintilerinde, yaygın olarak toprakta ve hayvanların sindirim sisteminde bulunur. Faj genomları, çift veya tek sarmallı DNA veya çift veya tek sarmallı RNA olabilir. Bazı fajlar sınırlı konak özgüllüğü gösterirken, bazılarının konak spektrumunu geniştir. Fajların insan sağlığı ile ilgili konularda; bakteriyel enfeksiyonların fajlarla tedavisi gibi olumlu, veya bazı bakterilere patojenik özellik kazandırmaları (örn.toksin üretimi) gibi olumsuz dolaylı etkileri vardır. Bakteriyofajlar özgüllük gösterdikleri konak bakteri hücresi ile ilişkilerine göre; litik enfeksiyon oluşturan fajlar (Şekil. 2) ve lizojenik enfeksiyon oluşturan fajlar olmak üzere ikiye ayrılır. Litik fajlar tedavi için daha uygun özellikler gösterir.

**Şekil 1. Litik bakteriyofajın**

replikasyonunun şematik gösterimi (21).

**Şekil 1.**Fajın; (A) şematik ve (B) ve elektron mikrofajfisi görüntüsü [2].

Günümüzde fajların kullanım alanları içerisinde; (i) gıda ve tarımda biyolojik kontrol maddesi olarak, (ii) biyoteknoloji, (iii) moleküler biyoloji, (iv) bakterilerin identifikasyonu ve (v) dirençli bakterilerin fajlarla tedavisi bulunmaktadır [3]. Son yıllarda tüm dünyada antibiyotiklere karşı bakteri direncinin oluşması önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünyada ölüme sebep olan en önemli ikinci nedenin antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalar olduğunu bildirmektedir [4]. Antibiyotik direnci insan sağlığı için bir tehdit oluşturmaktadır, 2050 yılına kadar antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların her yıl on milyon ölüme neden olabileceği öne sürülmektedir [5].En yaygın ve ölümcül, çoklu ilaca dirençli altı bakteri, “ESKAPE” patojenler olarak tanımlanmıştır; *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacterbaumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter spp.* Yeni geliştirilen ajanlara da bakterilerin çok çabuk direnç geliştirmesi de, bakteriyel hastalıkların tedavisinde ve profilaksinde alternatif arayışları zorunlu kılmış ve faj tedavileri yeniden gündeme gelerek önem kazanmıştır. FDA, 2006 yılından itibaren gıdalarda koruyucu olarak kullanılan bazı ticari faj preparatlarının üretimini onaylamıştır.

Son yıllarda yayınlanan makalelerde olumlu gelişmeler yer almaktadır. Klinik çalışmaları devam eden veya tamamlanmış çeşitli araştırmalarda, tedavi amaçlı kullanılan spesifik fajlar bulunmaktadır [4] [6, 7] [3]. Çoğul dirençli bakterilerle (MDR) gelişen protez enfeksiyonlarında, planktonik olan bakterilerin yanında biyofilm tabakasına etkinliği, antibiyotiklerle kombine olarak kullanılabilmesi, yan etkilerinin bulunmaması ve diğer olumlu özellikleri ile tedavide iyi bir alternatif olabileceği bildirilmektedir [8]. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) veya karbapenemaz oluşturan *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* gibi Gram negatif bakteriler; vankomisine dirençli

*Enterococcus faecium* (VRE), Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi Gram pozitif bakterilerin tedavisinde, fajlardan yararlanılmaktadır. Fajların kullanıldığı enfeksiyon hastalıkları arasında; kronik otitis media (*P. aeruginosa*), enfekte yanık yaraları (*P. aeruginosa*, *S. aureus*), diyabetik ayak enfeksiyonları, hayatı tehdit eden enfeksiyonlar (*P. aeruginosa*, *S. aureus* vd.), gastrointestinal sistem, üriner sistem ve protez eklem enfeksiyonları (*S. aureus*, *Koagülaz negatif stafilokok*) bulunmaktadır [9] [10-15]. Gürcistan Polonya, Rusya, Fransa ve diğer bazı ülkelerde, faj terapi merkezlerindeki faj bankalarında, düzenli olarak güncellenen çok sayıda farklı fajlar bu amaçla kullanılmaktadır [16] [17] [18] [5] [19] [20].

## Kaynaklar

1. Abedon, S.T., S. Duffy, and P.E. Turner, *Bacteriophage Ecology*, in *Encyclopedia of Microbiology (Third Edition)*, M. Schaechter, Editor. 2009, Academic Press: Oxford. p. 42-57.
2. Petrovic Fabijan, A., et al., *Phage therapy for severe bacterial infections: a narrative review*. *Med J Aust*, 2020. **212**(6): p. 279-285.
3. Cold, F., et al., [*Bacteriophage therapy*]. *Ugeskr Laeger*, 2020. **182**(27).
4. Emslander, Q., et al., *Cell-free production of personalized therapeutic phages targeting multidrug-resistant bacteria*. *Cell Chemical Biology*, 2022. **29**(9): p. 1434-1445.e7.
5. Gibb, B.P. and M. Hadjiargyrou, *Bacteriophage therapy for bone and joint infections*. *Bone Joint J*, 2021. **103-b**(2): p. 234-244.
6. Wills, Q.F., C. Kerrigan, and J.S. Soothill, *Experimental bacteriophage protection against Staphylococcus aureus abscesses in a rabbit model*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005. **49**(3): p. 1220-1.
7. Meile, S., et al., *Engineering therapeutic phages for enhanced antibacterial efficacy*. *Curr Opin Virol*, 2022. **52**: p. 182-191.
8. Chegini, Z., et al., *Bacteriophage therapy against Pseudomonas aeruginosa biofilms: a review*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2020. **19**(1): p. 45.
9. Petrovic Fabijan, A., et al., *Safety of bacteriophage therapy in severe Staphylococcus aureus infection*. *Nat Microbiol*, 2020. **5**(3): p. 465-472.
10. Onsea, J., et al., *Bacteriophage therapy as a treatment strategy for orthopaedic-device-related infections: where do we stand?* *Eur Cell Mater*, 2020. **39**: p. 193-210.
11. Chan, B.K., et al., *Bacteriophage therapy for infections in CF*. *Pediatr Pulmonol*, 2021. **56 Suppl 1**: p. S4-s9.
12. Luong, T., et al., *Standardized bacteriophage purification for personalized phage therapy*. *Nat Protoc*, 2020. **15**(9): p. 2867-2890.
13. Malik, D.J., *Bacteriophage Encapsulation Using Spray Drying for Phage Therapy*. *Curr Issues Mol Biol*, 2021. **40**: p. 303-316.
14. El Haddad, L., et al., *A Systematic and Critical Review of Bacteriophage Therapy Against Multidrug-resistant ESKAPE Organisms in Humans*. *Clin Infect Dis*, 2019. **69**(1): p. 167-178.
15. Waters, E.M., et al., *Phage therapy is highly effective against chronic lung infections with Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax*, 2017. **72**(7): p. 666-667.
16. Pirnay, J.P., *Phage Therapy in the Year 2035*. *Front Microbiol*, 2020. **11**: p. 1171.
17. Perepanova, T.S., et al., [*Bacteriophage Therapy of Urological Infections*]. *Urologiia*, 2020(5): p. 106-114.
18. Verbeke, G., et al., *Optimizing the European regulatory framework for sustainable bacteriophage therapy in human medicine*. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2012. **60**(3): p. 161-72.
19. Nagel, T., et al., *Phage banks as potential tools to rapidly and cost-effectively manage antimicrobial resistance in the developing world*. *Curr Opin Virol*, 2022. **53**: p. 101208.
20. Djebara, S., et al., *Processing Phage Therapy Requests in a Brussels Military Hospital: Lessons Identified*. *Viruses*, 2019. **11**(3).
21. <https://microbeonline.com/bacteriophage-structure-replication-use/>

**Prof.Dr.Duygu FINDIK**

**MİKROBİYOTA**

Mikrobiyom ve mikrobiyota sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılmakla birlikte insan vücudunda bulunan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların topluluğu mikrobiyota, mikrobiyotanın sahip olduğu genetik materyel ise mikrobiyom olarak adlandırılmaktadır. Mikrobiyota bakterilerinin sayısı, bizim kendi hücrelerimizin sayısından 10 kat daha fazla, mikrobiyomdaki genlerin sayısı ise, insan genomundaki genlerin sayısından 150 kat daha fazladır. Bin beş yüzden fazla bakteri türü olduğu bildirilmektedir. Bu da insanın kendi hücre sayısının 10 katı fazla mikroorganizma varlığı demektir ve üstelik bu hesapta virüsler bulunmamaktadır ve 8 milyon farklı gen barındırdığı bildirilmektedir.

İnsan mikrobiyom projesi (HMP: The Human Microbiome Project) National Institutes of Health (NIH) biyomedikal araştırmaları kapsamında tasarlanmış çok bileşenli bir çalışmadır. (<http://nihroadmap.nih.gov>). Hedefleri: Yüksek verimli teknolojilerin avantajını kullanarak tüm vücut bölgelerinin (her biri için 300 gönüllüden alınan örneklerle) insan mikrobiyomunu anlamak. Mikrobiyomla hastalık/sağlık arasındaki ilişkiyi araştırmak. Standart veri kaynakları elde etmek, bu tür çalışmaların yaygınlaşması için yeni teknolojik yaklaşımlar sağlamak.

Üç yüz gönüllünün beş vücut bölgesinden 11700 örnek elde edilmiştir. Bu proje ile insan vücudunda 10000 kadar bakteri ve mantar türü saptanmıştır. Bunu takiben yeni mikrobiyom projeleri başlatılmış ve hayvanlar ve diğer ekolojik çevreler de kapsama alınmıştır.

İnsan mikrobiyotası bakteriler, virüsler ve mantarları içeren trilyonlarca hücreden oluşmaktadır. İnsan vücudunda mikroorganizmalar gastrointestinal sistem (%29), orofaringeal alan (%26), deri (%21), hava yolları (%14), ve ürogenital sistemde (%9) lokalize olmuştur.

Mikroorganizma hücreleri ve onların genetik materyali mikrobiyom bizimle doğal bir ilişki içinde yaşar ve bazıları fırsatçı patojen olsa da bu bizim normal sağlıklı olma halimizdir. Gastrointestinal sistemde yaşayan mikroorganizmalar barsak florası olarak bilinir yaklaşık 2 kg ağırlığında biyolojik küttedir ve her bireydeki tür karışımı farklıdır. Mikrobiyota beslenme ve bağışıklıkta önemlidir ve beyin fonksiyonlarını etkiler. İnsan ve mikroorganizmalar arasındaki dengenin bozulması birçok hastalığın oluşumunda etkindir.

Gastrointestinal mikrobiyomun koruyucu, metabolik ve yapısal etkileri söz konusudur

Koruyucu etkileri: Patojen mikroorganizmaların uzaklaştırılması, besinle yarışma, reseptörle yarışma, antimikrobiyal faktörlerin üretimi

Yapısal etkileri: Mukozal bariyeri güçlendirme, IgA indüksiyonu, sıkı bağlantıların (tight junction) sıkılaştırılması, immün sistem gelişimi

Metabolik etkileri: Epitelyal hücre diferansiyasyonunun ve proliferasyonunun kontrolü, diyetel karsinojenlerin metabolizması, vitaminlerin sentezi, sindirilemeyen gıda artıklarının epitel kaynaklı fermentasyonu, pH'nın düşürülmesi, biliyer asit metabolizmasının düzenlenmesi, İmmün sistem maturasyonu ve gelişimi, kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) üretimi

Mikrobiyomun yüksek bir metabolik kapasitesi mevcuttur. Glikozid hidrolaz üretimi ve glikanın kullanılabilir şekere dönüştürülmesini sağlamaktadırlar. İnsan genomunda kodlanmış böyle bir enzim yok iken, bakterilerde mevcuttur. Böylelikle sindirdikleri karbonhidratlardan kısa zincirli yağ asidi (SCFA) oluştururlar. SCFA'lar kolon epitelinin majör enerji kaynağıdır ve erişkinlerin enerjilerinin %10-15'ini sağlamaktadırlar.

SCFA'ların metabolik etkileri mukozal dolaşımı arttırmak, mukozaya enerji desteği vermek, rezeksiyon işlemlerinden

sonra iyileşmeyi sağlamak, intestinal hücre proliferasyonunu arttırmak, su ve sodyum emilimini uyarmak, mukus yapımını arttırmaktır (8-9). Barsak mikrobiyotası dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterleri yapar ve bu şekilde beyinle iletişim kurar.

Barsak mikrobiyotasında en baskın filumlar; Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Fusobacteria, Tenericutes, Acti-nobacteria ve Verrucomicrobia'dır

Disbiyozis, herhangi bir nedenle mikrobiyotanın dengesinin bozulmasıdır. Mikrobiyota kompozisyonunun değişmesi veya bozulması ve buna bağlı olarak fonksiyonlarının kaybolması şeklinde tanımlanır. İnsan sağlığının idamesinde gastrointestinal mikrobiyotanın klinik önemi büyüktür. Disbiyosis birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir bunlardan önemlileri:

Kolorektal kanser, obezite, infantil kolik, iflamatuar barsak hastalığı, hipertansiyon, çeşitli romatolojik hastalıklar, reflü, astma, anksiyete, depresyon, diyabet, alzheimer.

Bu hastalıkların tedavisinde disbiyozu düzeltme ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır.

Probiyotikler, prebiyotikler kullanılmakta ve fekal transfer uygulanmaktadır.

#### **Kaynaklar :**

**Behice Kurtaran.** Mikrobiyota ve mikrobiyom; Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine 2021; 60: Ek Sayı /Supplement 88-93

**Eman Zakaria Gomaa.** Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review; Antonie Van Leeuwenhoek. 2020 Dec;113(12):2019-2040.



## LARENKS KANSERİ:ETYOLOJİ,PATOGENEZ,PROGNOZ

Rıza Dündar

Larenks kanseri solunum ve konuşma fonksiyonları açısından kritik öneme sahip larengeal alanda görülen, prognozu değişken olan ve sıklıkla erkek cinsiyette gözlenen bir kanser türüdür.

Bu kanserin oluşmasında rol oynayan birden çok etken söz konusudur. Tek başına sorumlu tutlan etkenler dışında sinerjistik etkiside saptanan etkenler mevcuttur(1).

En önemli risk faktörü olarak sigara karşımıza çıkmaktadır(2-4). Kadınlarda sigara içenlerin oranının erkeklere kıyasla daha düşük olması nedeni ile kadınlarda larenks karsinomu daha az oranda görülür.(5) Erkek kadın oranı muhtemel kadınlardaki sigara içicisinin son dekatlardaki artışına bağlı olarak düşüş eğilimi göstermektedir.(6)

Sigaraya başlama yaşı ve kullanım süresi, tüketilen günlük sigara adeti ve yıllık paket sayısının kanser ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(3,7) Alkol kullanımının tek başına bir risk faktörü olmasının yanı sıra sigara ve alkolün birlikte kullanımının riski daha fazla artırdığı da bilinmektedir.(8) Bunun yanı sıra bazı virüsler, bakteriler, radyasyon maruziyeti, gastroözefageal ve larengofaringeal reflü, genetik yatkınlık, diyet ve mesleki faktörler gibi pek çok faktör larenks kanseri gelişiminde rol alır.(5) Larenksin skuamöz hücreli karsinomlarının etiolojisinde Human Papilloma Virüs'ün (HPV) de rol alabileceği son yıllarda yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. (9) Güncel çalışmalarda vakaların %4- 15'inde aktif HPV transkripsyonu saptanmıştır. Ancak orofarinks karsinomu aksine viral etiyojisi henüz tam anlamı ile öngörülememiş ve prognoz ile ilişkisi saptanamamıştır.(6) Larenks kanserli hastalarda %4-30 oranında ikincil kanserler gelişebilir. Bu durum en sık akciğer, baş-boyun ve özofagusta bildirilmiş olup, radyoterapinin (RT) bu riski %10 oranında artırabildiği belirtilmektedir.(1)

Larenks maligniteleri en sık glottik bölgeden kaynaklanır, ikinci sıklıkta da supraglottik tümörler gözlenmektedir. Sıklığı en az olan ise subglottik malignitelerdir.(4) Larenks malignitelerinde semptomlar tümörün yerleşim yerine göre farklılıklar gösterir. Larenks malignitelerinde en sık görülen semptom ses kısıklığıdır.(10) Glottik bölge kaynaklı malignitelerde çok erken ortaya çıkan bir semptom olmasına rağmen subglottik ve supraglottik tümörlerde çok geç oluşur veya hiç oluşmayabilir.(10) Dispne ve stridor tümör kitlesinin basısının solunum yolunu etkilemesine bağlıdır. Subglottik tümörlerde ilk semptom olabilir, diğer yerleşimlerde ise daha ileri evrelerde görülür.(4) Boğaz ağrısı ve disfaji supraglottik kanserlerde erken belirtidir. Hemoptizi ve yansıyan kulak ağrısı daha nadir rastlanılan semptomlardandır. Dispneye hava yolunu tıkayan büyük tümörlerde rastlanır. (11)

### TANI

Larenks kanserinde erken tanı, hastaların sağ kalımı ve hastalığın prognozu yönünden çok önemlidir. Uygulanacak tedavi yönteminin seçiminde detaylı bir anamnezin fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi gereklidir. Larenks kanserli olguların erken dönemde tanınması, organ koruyucu fonksiyonel cerrahi şansını artırmaktadır. Lezyonun iyi tanımlanması ise tedavinin başarısını yükseltmektedir.(6) Larenks muayenesine indirekt larengoskopi ile başlanmalıdır. Lezyonun yeri, uzandığı bölgeler ve vokal kord hareketleri hakkında yeterli bilgi veren bir muayene yöntemidir. Palpasyon özellikle larenks dışına taşmış tümörlerde değerlidir. Lenfatik metastazları tespit amacıyla da tüm boyun bölgeleri dikkatle palpe edilmelidir. Larenks kanserli olgularda tümörün yayılma bölgeleri hakkında tedavi öncesi yeterli bilgiye sahip olmak gerekmektedir. Supraglottik kanserlerde, preepiglottik boşluk, paraglottik boşluk, piriform sinüs, aritenoid tutulumu tedavi şeklini etkileyebilir. Glottik kanserlerde ise ön komissür, ventrikül, paraglottik boşluk ve subglottik yayılım önemlidir. Subglottik kanserlerde ise trakea, özefagus yayılımı gözden kaçırılmamalıdır. İlerlemiş olgularda larenks üzerinde kitle ve kızarıklık görülebilir. Yine ilerlemiş olgularda palpasyonda larenksin ağırlı ve hassas olması, larenks iskeletinde genişleme, fizyolojik krepatasyonun kaybolması, tirohyoid ve krikotiroid membran bölgesinde dolgunluk gibi bulgular tespit edilebilir.(11) Bilgisayarlı tomografi tümörün hacmi, uzanımı, kıkırdak tutulumu ve muayenede görülemeyen bölgelerin durumu hakkında çok değerli bilgiler verir. Manyetik rezonans görüntüleme ise submukoza tümör uzanımını bilgisayarlı tomografiden daha iyi gösterir. Ancak bilgisayarlı tomografi daha ucuzdur ve boyun metastazlarını göstermede manyetik rezonans görüntülemeye kıyasla daha iyidir. (11) Genel anestezi altında yapılan apeik direkt larengoskopik muayene de ameliyat öncesi evreleme için çok değerlidir. Bu sırada biyopsi de alınır. Rutin olarak özefagus, bronşiyal sistem ve trakea ikinci primer tümörler açısından gözden geçirilmelidir.(11)

## LARENKS KANSERİNDE PATOLOJİ

Larenks maligniteleri, erişkinde, tüm vücuttaki malignitelerin %1'ini, baş boyun bölgesi malignitelerinin yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır.(12) Larenks malignitelerinin % 95'inden fazlası skuamöz hücreli karsinomdur.(13, 14) Larengeal maligniteler patolojik özellikleri bakımından; skuamöz hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom varyantları ve skuamöz hücreli karsinom dışı larenks maligniteleri olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir.(15) Larengeal konvansiyonel (klasik tip) SCC hakkında evreleme ve klinik davranışlar ile ilgili geniş bilgi birikimi bulunmasına karşın klasik SCC dışındaki patolojiler konusundaki sınırlı veri, bu hastalar konusunda klinisyenleri zorlayabilmektedir.(16) Her ne kadar SCC dışı larengeal maligniteler ve SCC varyantları literatürde daha önce tanımlanmış olsa da, sıklığının az olması ve patolojik davranışlardaki farklılıklar hastalığın klinik gidişini anlamamızda ve uygun tedavinin öngörülmesinde sorun teşkil edebilmektedir.(16)

## TEDAVİ

Larenks malignitelerinde optimal tedavi şekli tartışma konusudur. Cerrahi ve radyoterapi(RT) iki ana tedavi seçeneğidir.(96) Erken evre tümörlerde (Evre I-II) cerrahi ya da RT tek başına kullanılabilir. İleri evre tümörlerde genellikle kombine tedaviler uygulanır.(10) Kemoterapi (KT) daha çok kombine tedavi planı içinde ya da palyatif tedavide yer alır. Larenks maligniteli hastada tedavi yöntemi belirlenirken hastanın yaşı, tümörün türü ve patolojik özellikleri, tümörün evresi, tümörün tuttuğu bölge, hastanın genel durumu önemlidir. Ayrıca sesin korunması için mesleki ve çevresel faktörler, aile desteği, hastanın okur-yazarlık durumu, hastanın tedavi modalitesi seçimi, tedavi uygulanan merkezin şartları gibi faktörler de tedavi şeklini belirlemede yardımcı olur. En uygun tedavi yöntemi baş boyun cerrahi, radyasyon ve medikal onkoloji, radyoloji, patoloji, anestezi doktoru ve ses terapistinden oluşan multidisipliner bir konsey tarafından belirlenmeli, tedavi seçenekleri hastaya sunulmalı ve nihai kararı hasta vermelidir.(11)

## PROGNOZ

Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı ve sosyal durum gibi sosyodemografik faktörler prognoz açısından önemlidir. Klinik açıdan bakıldığında ise tümörün tanı anındaki evresi, yerleşim yeri, histolojik diferansiyasyon derecesi en önemli prognostik faktörlerdir. Çok sayıda prognozu etkileyen faktör bulunmakla birlikte sağ kalımı belirlemede en önemlisi T ve N evreleridir. Evre 1 ve 2 kanserler erken, evre 3 ve 4 kanserler ileri evre olarak değerlendirilir. Evre 1-2 kanser olan hastalar evre 3-4 olanlara göre belirgin derecede uzun yaşam süresine sahiptir. 26 Larenks kanserlerinde prognozu etkileyen bir diğer faktör de kanserin histolojik hücresel diferansiyasyon derecesidir. İyi ve orta derece diferansiyasyonlu karsinomlar iyi, az diferansiyasyonlu ve indifferansiyasyonlu karsinomlar kötü prognozdur.(17)

Larenks karsinomlarında sağ kalım; sırasıyla en yüksek glottik tümörlerde, sonrasında supraglottik tümörlerde, en düşük ise subglottik ve transglottik tümörlerde gözlenir.(10,11)

## KAYNAKLAR

1. Gao X, Fisher SG, Mohideen N, Emami B. Second primary cancers in patients with laryngeal cancer: a population-based study. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2003;56(2):427-35.
2. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, et al. Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. *Am J Epidemiol*. 2007 Apr 1;165(7):814-20. PubMed PMID: 17244634. Epub 2007/01/25.
3. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(10):777-89.
4. Cattaruzza M, Maisonneuve P, Boyle P. Epidemiology of laryngeal cancer. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. 1996;32(5):293-305.

5. Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Laryngeal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional, and hormonal factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Jun;12(6):514-7. PubMed PMID: 12814996. Epub 2003/06/20.
6. El-Naggar AK. WHO Classification of Head and Neck Tumours: International Agency for Research on Cancer; 2017.
7. Koufman JA, Burke AJ. The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 1997;30(1):1-19.
8. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer causes & control.* 2002;13(10):957-64.
9. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours: IARC; 2005.
10. Johnson J. Bailey's Head and Neck Surgery: Otolaryngology: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
11. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Sep 12. PubMed PMID: 30207593. Epub 2018/09/13.
13. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: elsevier health sciences; 2014.
14. Flint PW, Haughey BH, Niparko JK, Richardson MA, Lund VJ, Robbins KT, et al. Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery E-Book: Head and Neck Surgery, 3- Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2010.
15. Lewis JS. Not Your Usual Cancer Case: Variants of Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Head and Neck Pathology.* 2010;5(1):23-30.
16. Lin HW, Bhattacharyya N. Staging and survival analysis for nonsquamous cell carcinomas of the larynx. *Laryngoscope.* 2008 Jun;118(6):1003-13. PubMed PMID: 18388773. Epub 2008/04/05.
17. Yılmaz T, Hoşal A, Gedikoğlu G, Kaya S. Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. *European archives of oto-rhino-laryngology.* 1999;256(3):139-44.

## Crispr

### Dr.Sait Ramazan Gülbay

1987 yılında *E.coli* üzerinde keşfedilen ve faj istilasına karşı bakteri immünitesinde görev alan Crispr dizileri , daha sonra genom düzenleme tekniği olarak bir çağır açmıştır. 2020 yılında bir genom düzenleme metodu olarak tanıtılan Crispr , Nobel Kimya ödülüne layık görülürken tıp alanında da çok geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Gen terapisi başta olmak üzere , aşı çalışmaları , Crispr tabanlı antimikrobiallar ve Crispr ile geliştirilen tanı metodları bu alanlara örnek olarak verilebilir.

Crispr metodunda rehber RNA moleküllerinden yararlanılarak , raportör molekülleri aktiveleyen sistemler üzerinden SHERLOCK , DETECTR gibi platformlar yardımıyla hızlı tanı kitleri geliştirilmiş ve özellikle Covid-19 tanısında yüksek özgüllükte sonuçlar elde edilmiştir. Diğer bir saha olan Crispr tabanlı antimikrobiyal çalışmalarında PAC-MAN olarak adlandırılan ve spesifik gen dizilerini hedefleme kabiliyetine sahip bir antimikrobiyal yöntem koronavirüs türlerinin %90 ından fazlasına karşı etkinlik göstermiştir. Crispr tekniğiyle kalıtsal hastalıklara karşı tek seferde tedavi fırsatı tanıyan gen terapisi de şüphesiz bu alanda kaydedilen en önemli gelişmelerden biridir. Duchenne vb bazı genetik hastalıklara karşı yapılan çalışmalarda umut vadeden veriler elde edilmiştir.

Bütün dünyada popüler olan Crispr devriminden sonra tıp alanında da ciddi atılımların olacağı aşikardır. Sunumumuzda Crispr tekniğinin mekanizmasını ve mikrobiyolojik kullanım alanlarından örnekleri sizlerle paylaşacağız.

## COVID-19'a KARŞI REKOMBİNANT AŞI GELİŞTİRİLMESİ

Selahattin Çelebi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Erzurum, TÜRKİYE

Aşılar başlangıçta ampirik bir temelde geliştirilmekteydi ve çoğunlukla hedef patojenlerin zayıflatılmasına veya etkisizleştirilmesine dayanıyordu. İmmünoloji, moleküler biyoloji, biyokimya, genomik ve proteomik alanındaki gelişmeler, aşılama alanına yeni bakış açıları kazandırdı. Böylelikle rekombinant proteinlerin üretilip kullanılması fikri oluştu. Rekombinant proteinlerin kullanımı, birkaç koruyucu antijene karşı odaklanan bağışıklık tepkilerinin hedeflenmesine izin vermektedir. Gerekli özelliklere bağlı olarak büyük miktarlarda protein üretimine izin veren, farklı avantajlara sahip çeşitli ifade sistemleri vardır. Canlı rekombinant bakteriler veya viral vektörler, içsel adjuvan özelliği göstererek doğal enfeksiyonlar da olduğu gibi bağışıklık sistemini etkin bir şekilde uyarır. Kopyalanmayan plazmitlerden oluşan DNA aşıları, güçlü uzun vadeli hücresel bağışıklık tepkilerini indükleyebilir. Prime-boost stratejileri, bağışıklık tepkisini genişletmek için farklı antijen dağıtım sistemlerini birleştirir. Genel olarak, bu stratejilerin tümü avantaj ve dezavantajlar göstermiştir ve bunların kullanımı, hedef patojenin enfeksiyon mekanizmalarının ve koruma için gerekli olan bağışıklık tepkisinin bilinmesine bağlı olacaktır.

COVID-19 ' a karşı antiviral ilaç tedavilerinin düşük etki oluşturması, hastalığın bulaşma potansiyelinin çok yüksek olması, bulaşan kitlede yaklaşık % 1 ölüm oranlarının olması bu hastalığı mücadelesi zor bir konuma getirmiştir. Yaptığımız çalışmada COVID-19 ' un spike (RBD) bölgesi ve nükleokapsit (N) proteinlerinin ökaryotik ekspresyon *Pichia pastoris* ve memeli ekspresyon sisteminde evrensel kromotin acıcı elementler (UCOE) teknolojisi ile rekombinant üretime (biyoreaktör ve fermentör sistemleri ile) yönelik aşı geliştirme çalışmalarını kapsamaktadır. COVID-19'a ait bu antijenik proteinlerin ekspresyon sistemleri kullanılarak rekombinant üretimini, saf olarak elde edilmesini ve üretilen proteinlerin antijenik özelliklerini ve aşı olarak kullanım kapasitelerini tespit etmiş olduk. Elde edilen antijenik protein ürünleri başlangıçta 0., 14., 28. Günlerde toplam 3 doz şeklinde deney hayvanlarına uygulanmış, sonraki çalışmalarda alınan sonuçlar ışığında aşı uygulamalarının 0 ve 28. Günde toplam 2 doz olarak uygulanmasının yeterli ve uygun olacağı anlaşılmıştır.

İlk yapılan aşılama çalışmasında 14. Gün indirekt ELISA sonuçlarına göre yüksek doz RBD proteininin etkili bulunan adjuvan cinsi ve dozu ile birlikte kullanımının 50 mcg ve 100 mcg gibi yüksek dozlarda 14. Günde bile anlamlı antikor cevabı oluştuğu tespit edilmiştir. 35. Günde ise bu dozlara ilave olarak 25 mcg'nin deadjuvanla kombinasyonunun anlamlı antikor cevabı oluşabildiği görülmüştür.

Deney sonucunda deney hayvanlarının akciğerlerinin yanında tüm organlarında toksisitesinin oluşup oluşmadığının kontrolü için histopatolojik değerlendirme yapılmıştır. Uyguladığımız açılar her organ için herhangi bir toksisiteye sahip olmadığı ve güvenli olduğu belirlenmiştir.

IgG, IgG1, IgG-2A imminoglobulinlerinin ELISA kitleri ile ölçümleri yapılmıştır. 10 mikrogram/ml RBD + 5 mikrogram /ml N grubu en iyi sonuçlara sahip olup kontrol gruplarına göre anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Dolaşımdaki tüm antikorların yaklaşık % 75 'nin IgG olduğu göz önüne alındığında elde edilen antikor yüksekliğinin IgG kaynaklı olduğu düşündürmektedir. IL-6 sonuçları incelendiğinde IgG sonuçlarına paralel olarak . 10 mikrogram/ml RBD + 5 mikrogram /ml N grubu yine en yüksek değere sahip olduğu görülmüştür. Diğer dozlarla fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sars-cov-2 spike ve nükleokapsit bölgelerinin tek başına monositlerle ve makrofajlarla IL-6 üretimini indükleyebildiği ve bu tür IL-6 upregülasyonunun bazı COVID-19 enfeksiyonunda düzensiz immün yanıtı başlatan bir tetikleyici olabileceğini göstermiştir. IF- gama sonuçları incelendiğinde ise gruplar arası herhangi bir fark gösterilememiştir.

Bağımsız kuruluş (Ankara Viroloji Enstitüsüne) tarafından yapılan nötralizasyon testine göre, adjuvan grubu, 5 mikrogram/ml RBD + 2,5 mikrogram /ml N ve 5 mikrogram/ml RBD + 5 mikrogram /ml gruplarında anlamlı farklılık bulunmazken 10 mikrogram/ml RBD + 5 mikrogram /ml N grubunda en düşük seyreltme oranlarında dahi (1/128) anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Bu sonuçlar IgG sonuçlarımızla örtüşmektedir.

Nihai olarak yapılan bu çalışmada hayvan deneylerinde yeterli antikor oluşumu elde edilmiştir. Rekombinant olarak hem memeli ve ökaryotik sistemlerine eksprese edilerek elde edilmiş proteinlerin ayrı ayrı veya birlikte kombinasyonlarının oluşturulduğu immünolojik cevaplar deneklerden elde edilmiştir. Ürettiğimiz aşılarda devam edecek projemizde hayvanlarda koruyuculu test edilecek ve sonrasında insanların korunması için insan aşı faz uygulamaları yapılabilecektir.

## ***Bebeklerde disbiyozis, probiyotik kullanımı Selçuk Gürel***

İnsan gastrointestinal sistemi , bakterilerin hakim olduğu, ancak aynı zamanda virüsleri, mantarları ve diğer ökaryotları da içeren karmaşık ve çeşitli bir mikrobiyal topluluğu barındırır.

100 ila 1.000 tür arasında 10 üzeri 14 hücreli bu karmaşık ekosistem, dünyadaki en yoğun mikrobiyal habitat olarak kabul edilir.

İnsan genomunun 23.000 geni ile karşılaştırıldığında, bağırsak mikrobiyomu “gizli” bir metabolik organ olarak tanımlanabilir ve binlerce metabolit üreten 3 milyondan fazla geni kodlar (1).

Kısaca, GI mikrobiyotasının %90'ı, Bacteroidetes ve Firmicutes olmak üzere iki ana türden gelen bakterilerden oluşur.

İnsan bağırsağında sürekli olarak bulunan diğer filumlar arasında Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia bulunur.

Bununla birlikte, daha düşük taksonomik seviyelerde, bireyler dışkı mikrobiyotasının bileşiminde önemli ölçüde farklılık gösterir ve her birey kendi ayırt edici mikrobiyal profil modeline sahip olabilir. (2)

Çalışmalar, bebek bağırsak mikrobiyotasının intrauterin erken dönem oluşumu , kolonizasyonu, insan GI yolunun uygun gelişimi için kritik öneme sahiptir.

Yenidoğan bağırsak mikrobiyotası, doğum sonrası bağırsak endotoksin toleransının kazanılmasında önemli bir rol oynar ve düzenleyici T hücrelerinin (CD4+, Foxp3+), doğal öldürücü hücrenin ve gama delta T hücrelerinin olgunlaşmasını özel olarak düzenler.

Bu kritik dönemde bağırsak mikrobiyal topluluklarında disbiyoz veya dengesizlik, yenidoğanın inflamatuvar, metabolik, nörolojik, kardiyovasküler ve GI hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkları ile bağlantılıdır.(3)

Prematüre bebekler, bağırsak mikrobiyomlarının gelişimini olumsuz yönde etkileyen çeşitli benzersiz çevresel ve konakçı koşullarla karşı karşıyadır. Erken doğmuş bebeklerin %25-30'u doğumdan önce bile erken membran rüptürü ve intraamniyotik enfeksiyon nedeni ile mikroplara maruz kalmaktadır. Vajinal doğumdan kaynaklanan vajinal ve rektal mikrobiyotadan ziyade anne cilt mikrobiyotası alınmasından kaynaklı bağırsak kolonizasyonu ile sezaryen de pretermelerde zamanında doğan bebeklere göre daha yaygındır .

Doğumdan sonra çoğu erken doğmuş bebeğin stabilizasyona ve ardından yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bakıma ihtiyacı vardır, bu da gerekli olmakla birlikte invazivdir ve hastane mikrobiyal ortamına maruz kalmasına neden olur. Sonuç olarak, ciddi hastane enfeksiyonu riski yüksek olduğundan, erken doğmuş bebekler hastanede kaldıkları süre boyunca sıklıkla güçlü geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalırlar. Erken beslenme ve beslenme uygulamaları—gecikmeli giriş gibi enteral beslenme, beslenmenin sık sık kesilmesi, asit baskılayıcı ilaçların kullanımı ve formül süt ile beslenme de bağırsak mikrobiyota bileşiminin başlıca değiştiricileridir .

Çevresel faktörler, gelişmekte olan preterm bağırsak mikrobiyomunu önemli ölçüde etkileyerek oldukça karmaşık ancak yetersiz tanımlanmış bir süreçte, erken doğmuş bebeğin özünde olgunlaşmamış GI yolu ve bağışıklık sistemi ile etkileşime girer. Zamanında doğan yenidoğanlarla karşılaştırıldığında, prematüre doğan bebekler, bağırsak mikrobiyotasının bozulması açısından daha büyük risk altındadır. Genel olarak, erken doğmuş bebekteki bağırsak mikrobiyotası, gecikmiş kolonizasyon, daha az bakteri türü ve daha az çeşitlilik ve bolluğa sahip olması nedeniyle term bebekten farklıdır.

Potansiyel olarak patojenik fakültatif anaeroblar (örn., Enterobacter, Escherichia ve Klebsiella) ve kommensal kesinlikle anaerobik organizmaların (örn., Bifidobacterium, Bacteroides ve Clostridium) düşük seviyeleri tarafından kolonize olma eğilimi vardır. Bacilli'den Gammaproteobacteria'ya ve Clostridia'ya mikrobiyal toplulukların ortak bir desenli ilerlemesi de erken doğmuş bebeklerde tanımlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı maternal gestasyonel diyetle gözlenen Bacteroides türlerinin azaldığı ve doğumdan sonraki ilk dışkının (mekonyum) bileşimini değiştirdiği görünmektedir (4).

Diğer bir çalışmada, annenin diyeti ile doğum şekli arasında neonatal bağırsak mikrobiyomu üzerinde etkileşimli bir etki tanımlanmıştır; meyve alımı, vajinal yolla doğan bebeklerde intestinal streptokok/klostridium'u artırırken, artan süt alımı sezaryen ile doğurtulan bebeklerde daha yüksek Clostridium fazlalığı ile ilişkilendirilmiştir(5).

Rahim içi amniyotik enfeksiyon veya koryoamniyonit ile komplike olan gebeliklerden sonra bebeklerin dışkısında Bacteroidetes türleri ile karşılaştırıldığında doğum sonrası göreceli olarak daha yüksek Mycoplasmataceae bolluğu tanımlanmıştır (6).

Grup B streptokok bulaşmasını önlemek için uygulanan intrapartum antibiyotiklerin (IAP), yenidoğanlarda yaşamın ilk yılı boyunca devam eden bağırsak mikrobiyomunun bileşimi üzerinde erken dönemde önemli etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Nogacka et al.  $\beta$ -laktamaz direncini kodlayan bazı bakteri genlerinin daha yüksek oranda ortaya çıkmasıyla bağlantılı olarak *Acinetobacter* ve *Bacteroides*'te azalmayla birlikte *Proteobacteria* ve *Firmicutes*'de kalıcı bir artış gösterdi(7).

Yine başka bir çalışmada IAP kullanımının *Bifidobacteria* spp.'deki azalmalarla ilişkili olduğu ve *Lactobacillus* spp. değişmeden kaldığı gösterilmiştir(8).

Birkaç doğum sonrası faktör bağırsak gelişimini etkiler mikrobiyom ve bağırsak disbiyozunu programlayabilir. Doğum şeklinin, yani sezaryene karşı vajinal doğumun yenidoğan mikrobiyomunu etkilediği gösterilmiştir. Sezaryen ile doğan bebeklerde daha az bağırsak mikrobiyal çeşitliliği vardır, *Bifidobacteria*, *Bacteroides* kolonizasyonu azalmıştır.

Sezeryan ile doğan bebekler ilk haftalarda streptococcus ve staphylococcus gibi artan cilt mikrobiyotasına sahip olma eğilimindedir sonraki ilk haftalarda *lactobacilli* lerde artma olmaya başlar. Doğum şekliyle ilgili farklılıklar, doğum sonrası diyet gibi diğer faktörlerin bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir. Par enteral antibiyotiklere erken maruz kalma da bağırsak disbiyozu için bir risk faktörüdür.

Fouhy ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ampicilin ve gentamisin ile erken (<48 saat) antibiyotik tedavisinin *Proteobacteria*lerde artış ve *Aktinobakteri*, *Bifidobakteri* ve *Lactobacillus* kolonizasyonunda azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir.(9)

Gibson ve arkadaşlarının yaptığı çalışma meropenem, sefalosporinler ve tikarsilin-klavulanat gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin tür zenginliğini azalttığını göstermiştir. Ayrıca türe özgü antibiyotiklere dirençli genlerin ortaya çıktığını da kaydettiler.(10)

Zwitink ve arkadaşları kısa veya uzun süreli amoksisilin/seftazidim tedavisinin kullanılmasının, doğum sonrası *Bifidobacterium* karşı ilk iki hafta boyunca önemli ölçüde daha yüksek streptococcus ve *Enterokok* bolluğu ile ilişkili olduğunu kaydetmiştir. (11)

Beslenme de dediğimiz gibi aynı zamanda bağırsak mikrobiyomunu değiştirici güçlü bir faktördür. Formül sütü ile beslenen erken doğmuş bebekler, anne sütü ile beslenen erken doğan bebeklerle karşılaştırıldığında daha az *Clostridiales* ve *Bifidobacteria* çeşitliliği olan bir bağırsak mikrobiyomu sergilerler.

Özetle, erken doğmuş bebeklerde disbiyotik bağırsak imzasıyla bağlantılı başlıca doğum sonrası faktörler arasında doğum şekli, antibiyotiklere ve diğer ilaçlara maruz kalma ve sütle besleme türü yer alır.

## PRETERM BEBEKLERDE DİSBIYOZUN SONUÇLARI

### Necrotizing Enterocolitis

NEC, erken doğmuş bebeklerde bağırsak disbiyozunun en yaygın olarak tanınan sonucudur (Şekil 1). NEC'de bağırsak bakterilerinin rolü, mikropsuz bir ortamda hastalık olmadığını gösteren fare modellerinde, disbiyotik imzalar gösteren insan dışkılarının doğrudan çalışmalarından ve cerrahi olarak rezeke edilen insan dokularında floresan tekniklerle bakteri istilasının gösterilmesinde gösterilmiştir (12-13).

Kuruma göre değişiklik gösteren spesifik organizmalarla ilgili NEC salgınları kümeleri de rapor edilmiş olup, NEC patogenezinde mikropların rolüne dair ek kanıtlar sağlanmıştır.

Küçük bir çalışmada, Heida ve ark. (14) sonradan NEC geliştiren erken doğmuş bebeklerin mekonyumunda

*Clostridium perfringens*'in zenginleştiğini tanımlayarak, NEC için patojenik bir mikrobiyal imzanın yaşamın ilk gününde mevcut olabileceğini öne sürdüler.

Erken doğmuş bebeklerde yapılan en büyük boylamsal çalışmalardan birinde, Warner ve ark. (15), NEC'nin Gammaproteobacteria bolluğu ve bir anaerob olan Negativicutes'in nispi tükenmesi ile ilişkili olduğunu göstermek için doğum ağırlığı <1,500g ile doğan 122 bebekten >2400 dışkı örneğini inceledi. İlginç bir şekilde, bu modeller tipik olarak yaşamın ilk 4 haftasından sonra ortaya çıktı.

Ayrıca, erken doğmuş bebeklerin genel olarak zamanında doğan bebeklere kıyasla düşük bağırsak mikrobiyal çeşitliliğine sahip olmasına rağmen, birçok çalışma, NEC gelişen erken doğmuş bebeklerde, NEC'si olmayan erken doğmuş bebeklere kıyasla çeşitlilik düzeylerinin daha da azaldığını kaydetti (14).

Yayınlanmış çalışmaların bir meta-analizi, nispi oranlarda azalma ile nispi bir Gammaproteobacteria bolluğunu doğruladı. NEC'den önce Firmicutes ve Bacteroides, ancak NEC başlangıcından önce mikrobiyal çeşitliliğin azaldığını doğrulamadı (13). Endotoksin lipopolisakkarite sahip birkaç iyi bilinen patojenik türü içeren gamaproteobakteriler, Toll benzeri reseptörlerin uyarılması yoluyla aşırı bağırsak ve sistemik inflamasyonu indükleyebilir (14); Firmicutes ve Bacteroides, bağırsak epitel hücre farklılaşmasını kolaylaştırarak ve müsin ve sıkı bağlantı bütünlüğünü koruyarak bağırsak gelişimini artırabilir.

Bu çalışmalar öncelikle bakteriyel imzalara odaklanmış olsa da, NEC nedenselliğinde norovirüs, rotavirüs ve sitomegalovirüs (CMV) gibi virüslerin potansiyel bir rolü de kabul edilmektedir. Örneğin, vaka raporları CMV ile ilişkili NEC'li bebekleri tanımlamıştır ve cerrahi numunelerin kullanıldığı retrospektif çalışmalar, NEC veya spontan intestinal perforasyonu olan preterm bebeklerin bağırsak dokusunda CMV tespit etmiştir. CMV ile ilişkili NEC'li bebekler, CMV ile ilişkili olmayan vakalara göre daha düşük gebelik yaşı ve trombositopeniye sahip olma eğilimindedir(16).

NEC'de mantarların ve mikobiyomun potansiyel rolü de büyük ölçüde keşfedilmemiştir (17).

### **Sepsis and Other Diseases**

Erken doğmuş bebeklerde disbiyozun sonuçları, NEC geliştirmeye yatkınlığın ötesine geçer .

Stewart ve ark. (18), sepsis sırasında bir kan kültüründen izole edilen bakterilerin, bağırsak mikrobiyomunda baskın bakteri cinsine karşılık geldiğini ve sepsis veya NEC gelişmeyen bebeklerde Bifidobakteri bolluğunun gözlemlendiğini kaydetti.

Diğer çalışmalar da sepsis gelişen bebeklerde Bifidobakteri çeşitliliğinin ve bolluğunun azaldığını kaydetti. Bifidobakterilerin sepsise karşı koruyabileceği potansiyel mekanizmalar arasında, gelişmiş bağırsak bariyer fonksiyonu yoluyla bakteriyel translokasyonun azalması ve asetat gibi faydalı kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin artması yer alır (19).

Bağırsak kaynaklı antibiyotiğe dirençli bakteri suşlarına bağlı sepsis, disbiyozu artıran geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilen erken doğmuş bebeklerde de artmaktadır (18).

Buradaki odak olmasa da, erken doğmuş bebeklerde disbiyoz, bronkopulmoner displazi (bebeklerin kronik olarak güçten düşüren bir akciğer durumu) ve büyüme geriliği ile de ilişkilendirilmiştir (20).

### **Potansiyel Uzun Vadeli Sonuçlar**

Epidemiyolojik çalışmalar, erken çocukluk dönemi hastalıkları arasında bir bağlantı olduğunu öne sürüyor.

Alerji , obezite ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu dahil olmak üzere daha sonraki çocukluk hastalıkları ile perinatal antibiyotik kullanımı veya sezaryen doğumdan bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerin arasında bağlantı olabileceği tartışılmıştır.

Yakın tarihli bir toplum temelli kohort çalışması, yaşamın erken dönemlerinde antibiyotik maruziyeti ile çeşitli çocukluk çağı immünolojik, metabolik ve nörodavranışsal sağlık koşulları için artan risk arasında benzer ilişkiler buldu(21).

Bu çalışmalar zamanında doğmuş bebekleri erken doğmuş bebeklerden ayırmasa da, erken doğmuş bebeklerin hastane ortamında yaşadıkları yukarıda belirtilen stres faktörleri onları erken doğum için en büyük riske sokar .

### **MİKROBİYOM MODÜLASYON TEDAVİSİ**

#### **Probiotics**

Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandığında sağlık yararları sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır.

Bağırsak mikrobiyomunun olumlu şekilde değiştirilmesine ek olarak, probiyotiklerin artık patojenik bakterilere karşı kolonizasyon direnci, gelişmiş bağırsak bariyer fonksiyonu ve immünomodülasyon gibi diğer mekanizmalar yoluyla fayda sağladığı kabul edilmektedir.(22)



Çok sayıda klinik çalışma, NEC'nin önlenmesi için erken doğmuş bebeklerde probiyotiklerin profilaktik uygulamasının güvenliğini ve etkinliğini göstermiştir.

Yakın tarihli bir ağ meta-analizi (63 çalışma, 15.712 erken doğmuş bebek), *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* içeren çok türlü bir kombinasyonun erken doğmuş bebeklerde mortaliteyi ve NEC'yi azaltmak için tek tür veya diğer çoklu tür probiyotik kombinasyonlarına kıyasla NEC önleme için üstün faydalar sağlamıştır.(23)

### **Prebiotikler**

Prebiyotikler, bağırsaktaki faydalı mikrobiyotayı seçici olarak zenginleştiren besin substratlarıdır. Prematüre bebekler için en önemli prebiyotik kaynağı, insan sütü oligosakkaritleridir (HMO) - insan bağırsağı tarafından başka şekilde sindirilemeyen ancak belirli mikroplar tarafından kullanılan karmaşık şekerlerdir.

Büyümelerini ve aktivitelerini desteklemek için *Bifidobacteria* ve *Bacteroides* Prebiyotik çoğalmasını teşvik etmenin yanı sıra, prebiyotikler ayrıca bağırsak hareketliliğini ve bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirmeye yardımcı olur. HMO'lara benzer şekilde işlev görecektir şekilde tasarlanmış yapay veya insan olmayan süt oligosakkaritleri de umut verici sonuçlarla küçük klinik deneylerde test edilmiştir.

Diğer aktif araştırma alanları, hem prebiyotik hem de probiyotik içeren kombinasyon ürünleri olan sinbiyotikleri içerir.

### **Postbiotics**

Postbiyotikler, konakta pozitif biyolojik aktivite gösterebilen probiyotik bakterilerin metabolik yan ürünleridir. Zheng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *Bifidobacterium infantis* tarafından anne sütünde eksprese edilen kompleks karbonhidratların metabolizmasından üretilen bütirat ve asetat gibi kısa zincirli yağ asitleri, olgunlaşmamış enterositlerde anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Diğer çalışmalar, bütiratın bağırsak bariyer fonksiyonunu nasıl iyileştirebileceğini ve mukozal bağışıklığı nasıl düzenleyebileceğini göstermiştir.

Bakteriler yerine metabolitleri kullanarak, postbiyotikler potansiyel olarak canlı mikroorganizmaların yutulmasına karşı daha etkili, daha basit ve daha güvenli bir alternatif sağlar(24)

İlgili bir strateji, inaktive edilmiş mikrobiyal hücreler veya tipik olarak probiyotiklerin ısıyla öldürülmesiyle üretilen hücre fraksiyonları olan para-probiyotiklerin kullanılmasıdır.

### **Fekal Mikrobiyota Nakli**

Fekal mikrobiyota transplantasyonunda (FMT), mikrobiyal homeostazı eski haline getirmek için sağlıklı bir donörden alınan fekal materyal alıcının GI yoluna nakledilir.

Probiyotiklerle karşılaştırıldığında, FMT, tek bir dozla çeşitli mikropların daha sağlam ve daha uzun ömürlü kolonizasyonuna izin verir.

Güvenlikle ilgili endişeler, patojenik türlerin yanlışlıkla aktarılması veya artmasına ve antibiyotik direncinin aktarılmasını içerir.

Erken doğmuş bebeklerde FMT, deneysel hayvan araştırmaları dışında büyük ölçüde keşfedilmemiştir. Benzer bir tematik yaklaşım, annenin vajinal yolundan bakterilerin sezaryen ile doğan bebeklerin yüzüne ve vücuduna aktarıldığı vajinal aktarımdır.

### **Kaynaklar**

1. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 361: k2179, 2018. doi:10.1136/bmj.k2179

2. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, MetaHIT Consortium, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473: 174–180, 2011 [Erratum in *Nature* 474: 666,2011]. doi:10.1038/nature09944

3. Sanidad KZ, Zeng MY. Neonatal gut microbiome and immunity. *Curr Opin Microbiol* 56: 30–37, 2020. doi:10.1016/j.mib.2020.05.011

4. Chu DM, Antony KM, Ma J, Prince AL, Showalter L, Moller M, Aagaard KM. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med* 8: 77, 2016. doi:10.1186/s13073-016-0330-z.

5. Lundgren SN, Madan JC, Emond JA, Morrison HG, Christensen BC, Karagas MR, Hoen AG. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner.

Microbiome 6: 109, 2018. doi:10.1186/s40168-018-0490-8.

6.Puri K, Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, Morrow AL, Kallapur SG. Association of chorioamnionitis with aberrant neonatal gut colonization and adverse clinical outcomes. *PLoS One* 11: e0162734, 2016. doi:10.1371/journal.pone.0162734.

7.Nogacka A, Salazar N, Suarez M, Milani C, Arboleya S, Solis G, Fernandez N, Alaez L, Hernandez-Barranco AM, de Los Reyes-Gavilan CG, Ventura M, Gueimonde M. Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome* 5: 93, 2017. doi:10.1186/s40168-017-0313-3.

8.Corvaglia L, Tonti G, Martini S, Aceti A, Mazzola G, Aloisio I, Di GD, Faldella G. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis for group B streptococcus on gut microbiota in the first month of life. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 62: 304–308, 2016. doi:10.1097/MPG.0000000000000928

9.Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, Murphy B, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. High- throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 5811– 5820, 2012. doi:10.1128/AAC.00789-12.

10. Gibson MK, Wang B, Ahmadi S, Burnham CA, Tarr PI, Warner BB, Dantas G. Developmental dynamics of the preterm infant gut micro- biota and antibiotic resistome. *Nat Microbiol* 1: 16024, 2016. doi:10.1038/nmicrobiol.2016.24

11. Zwitter RD, van Zoeren-Grobden D, Renes IB, van Lingen RA, Norbruis OF, Martin R, Groot Jebbink LJ, Knol J, Belzer C. Dynamics of the bacterial gut microbiota in preterm and term infants after intravenous amoxicillin/ceftazidime treatment. *BMC Pediatr* 20: 195, 2020. doi:10.1186/s12887-020-02067-z.

12. Jilling T, Simon D, Lu J, Meng FJ, Li D, Schy R, Thomson RB, Soliman A, Arditi M, Caplan MS. The roles of bacteria and TLR4 in rat and murine models of necrotizing enterocolitis. *J Immunol* 177: 3273–3282, 2006. doi:10.4049/jimmunol.177.5.3273.

13. Waligora-Dupriet AJ, Dugay A, Auzeil N, Huerre M, Butel MJ. Evidence for clostridial implication in necrotizing enterocolitis through bacterial fermentation in a gnotobiotic quail model. *Pediatr Res* 58: 629–635, 2005. doi:10.1203/01.PDR.0000180538.13142.84.

14. Heida FH, van Zoonen A, Hulscher JBF, Te KB, Wessels R, Kooi EMW, Bos AF, Harmsen HJM, de Goffau MC. A necrotizing entero- colitis-associated gut microbiota is present in the meconium: results of a prospective study. *Clin Infect Dis* 62: 863–870, 2016. doi:10.1093/cid/ciw016.

15. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E, Shaikh N, Hoffmann JA, Linneman LA, Hamvas A, Khanna G, Rouggy-Nickless LC, Ndao IM, Shands BA, Escobedo M, Sullivan JE, Radmacher PG, Shannon WD, Tarr PI. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet* 387: 1928–1936, 2016. doi:10.1016/S0140-6736(16)00081-7.

16. Panesso-Gomez S, Shimamura M, Conces M, Talavera MM, Moallem M, Sanchez PJ, Mallese DT. Detection of cytomegalovi- rus in intestinal tissue of infants with necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation. *J Pediatr* 214: 34–40, 2019. doi:10.1016/j.jpeds.2019.07.038. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>


17. James SA, Phillips S, Telatin A, Baker D, Ansorge R, Clarke P, Hall LJ, Carding SR. Preterm infants harbour a rapidly changing myco- biota that includes *Candida* pathobionts. *J Fungi (Basel)* 6: 273, 2020. doi:10.3390/jof6040273. <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>

18. Stewart CJ, Embleton ND, Marrs ECL, Smith DP, Fofanova T, Nelson A, Skeath T, Perry JD, Petrosino JF, Berrington JE, Cummings SP. Longitudinal development of the gut microbiome and metabolome in preterm neonates with late onset sepsis and <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>

healthy controls. *Microbiome* 5: 75, 2017. doi:10.1186/s40168-017- 0295-1 <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>

19. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 469: 543–547, 2011.

doi:[10.1038/nature09646](https://doi.org/10.1038/nature09646). 

20. Ryan FJ, Drew DP, Douglas C, Leong LEX, Moldovan M, Lynn M, Fink N, Sribnaia A, Penttila I, McPhee AJ, Collins CT, Makrides M, Gibson RA, Rogers GB, Lynn DJ. Changes in the composition of the gut microbiota and the blood transcriptome in preterm infants at less than 29 weeks gestation diagnosed with bronchopulmonary dysplasia. *mSystems* 4: e00484–e00519, 2019. doi:[10.1128/mSystems.00484-19](https://doi.org/10.1128/mSystems.00484-19). 
21. Aversa Z, Atkinson EJ, Schafer MJ, Theiler RN, Rocca WA, Blaser MJ, LeBrasseur NK. Association of infant antibiotic exposure with childhood health outcomes. *Mayo Clin Proc* 96: 66–77, 2020. [33208243] doi:[10.1016/j.mayocp.2020.07.019](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.019)
22. Cuna A, Yu W, Menden HL, Feng L, Srinivasan P, Chavez-Bueno S, Ahmed I, Umar S, Sampath V. NEC-like intestinal injury is ameliorated by *Lactobacillus rhamnosus* GG in parallel with SIGIRR and A20 induction in neonatal mice. *Pediatr Res* 88: 546–555, 2020. doi:[10.1038/s41390-020-0797-6](https://doi.org/10.1038/s41390-020-0797-6).
23. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B, McMaster Probiotic P, Synbiotic W; McMaster Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Work Group. Probiotics reduce mortality and morbidity in preterm, low-birth-weight infants: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterology* 159: 467–480, 2020. doi:[10.1053/j.gastro.2020.05.096](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.096).
24. Zheng N, Gao Y, Zhu W, Meng D, Walker WA. Short chain fatty acids produced by colonizing intestinal commensal bacterial interaction with expressed breast milk are anti-inflammatory in human immature enterocytes. *PLoS One* 15: e0229283, 2020. doi:[10.1371/journal.pone.0229283](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229283)

***Francisella tularensis* Tespitinde Etiketsiz ( Label Free) DNA Sensör**  
**Doç.Dr. Sümeyra SAVAŞ**  
**Bandırma Onyedli Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD**

**Özet**

*Francisella tularensis*; 0,2 x 0,7 µm boyutlarında, hareketsiz, aerobik, pleomorfik gram negatif kokobasildir. Gram boyası ile zayıf boyanır. Çok küçük olması ve boyanma özellikleri nedeniyle kültürden veya dokudan hazırlanan preparatlarda görülmesi son derece zordur. İnsanlara bulaş çoğunlukla *F. tularensisi* taşıyan kene veya sineğin insanı ısırması sırasında gerçekleşir. İnfekte hayvanın idrar, feçes, kan ve organlarının; deri, mukoza veya konjonktivaya direkt teması yada bu hayvanlar tarafından ısırılma yoluyla da bakteri bulaşabilir. *F. tularensis* tarafından kontamine olmuş besinlerin ve suyun tüketimi özellikle tularemi epidemilerinde görülen temel bulaş yollarından biridir. Bir diğer bulaş şekli, kontamine aerosollerin inhalasyonu ve infekte hayvanların iyi pişmemiş etlerinin yenmesidir. Tepit yöntemleri içerisinde en sıklıkla kullanılan Kültür ve serolojik yöntemler olup, kültürde üretme güçlüğü ve serolojik testlerin geç sonuç vermesi nedeniyle hızlı tanı metodları için araştırmalar sürmektedir. İdrarda antijen arama, direkt floresan antikor boyama, 16S ribozomal prob kullanarak RNA hibridizasyonu ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bunlardan bazılarıdır. Önceden kullanılan kobay inokülasyonu artık rutin tanı yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Çünkü bakterinin üremesini sağlayan tanı yöntemleri için biyo-güvenlik düzeyi 3 olan laboratuvar ortamı gereklidir. Oysa infekte materyalle çalışmak için biyo-güvenlik düzeyi 2 yeterli görülmektedir. Günümüzde özellikle bu gruptaki bakteriler kullanılabilecek en hızlı tanı yöntemleri arasında biyosensörler gelmektedir. DNA sensörler spesifivite açısından oldukça önemlidir. Kültürde üretme güçlüğü ve serolojik testlerin geç sonuç vermesi nedeniyle hızlı tanı metodları için araştırmalar sürmektedir. İdrarda antijen arama, direkt floresan antikor boyama, 16S ribozomal prob kullanarak RNA hibridizasyonu ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bunlardan bazılarıdır. Önceden kullanılan kobay inokülasyonu artık rutin tanı yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Çünkü bakterinin üremesini sağlayan tanı yöntemleri için biyo-güvenlik düzeyi 3 olan laboratuvar ortamı gereklidir. Oysa infekte materyalle çalışmak için biyo-güvenlik düzeyi 2 yeterli görülmektedir. Bu çalışmada elektrokimyasal ölçüm tabanlı ekran baskı elektrotlar kullanılarak *Francisella tularensis* tespiti hedeflenmiştir. DNA biyosensörü kullanılarak *F. tularensis* DNA sının miktarı 0.002-200 uM arası konsantrasyon aralığında araştırılmıştır. Sensör yüzeyde meydana gelen tüm aşamalar atomik kuvvet mikroskobu (AFM) ve taramalı elektron mikroskobu ile karakterize edilmiştir. Özel olarak tasarlanan DNA sensör patojenin tespiti için hızlı yüksek hassasiyetli ve spesifik tanımlama olasılığı sunmuştur.

**Abstract**

*Francisella tularensis*; It is a non-motile, aerobic, pleomorphic gram-negative coccobacillus, 0.2 x 0.7 µm in size. e to its small size and staining properties, it is extremely difficult to see in preparations prepared from culture or tissue. Transmission to humans mostly occurs during the bite of a tick or fly carrying *F. tularensis*. Bacteria can also be transmitted urine, feces, blood and organs of the infected animal by direct contact with the skin, mucous membranes or conjunctiva or by being bitten by these animals. Consumption of food and water contaminated by *F. tularensis* is one of the main modes of transmission, especially in tularemia epidemics.

Another mode of transmission is inhalation of contaminated aerosols and ingestion of undercooked meat of infected animals. Culture and serological methods are the most frequently used detection methods, and research continues for rapid diagnosis methods due to the difficulty of producing in culture and the late results of serological tests. RNA hybridization and polymerase chain reaction (PCR) are some of them. The previously used guinea pig inoculation is no longer used as a routine diagnostic method. The previously used guinea pig inoculation is no longer used as a routine diagnostic method. Because a laboratory environment with a bio-safety level of 3 is required for diagnostic methods that allow bacteria to grow. However, bio-safety level 2 is considered sufficient to work with infected material. In this study, it was aimed to detect *Francisella tularensis* by using electrochemical measurement-based screen printed electrons. The amount of *F. tularensis* DNA was investigated in the concentration range of 0.008-200  $\mu\text{M}$  using the DNA biosensor. All phases occurring on the sensor surface were characterized by atomic force microscopy (AFM) and scanning electron microscopy. The specially designed DNA sensor offers the possibility of rapid, high sensitivity and specific identification for pathogen detection.

## ÇOCUK İSTİSMARI

Doç. Dr. Şule Yıldırım- Ekim 2022

### ÇOCUK İSTİSMARI

Dr. Henry Kempe çocuk istismarı konusunda tıp dünyasında ilk farkındalığı oluşturmuştur ve Uluslararası Çocuk İstismarını ve İhmalini Önleme Derneği'nin (ISPCAN) kurucusudur (1978).

2006 yılında BM tarafından “Çocuğa Yönelik Şiddet Raporu” yayınlanmıştır. Yine 2006 yılında DSÖ&ISPCAN “Çocuğa Yönelik Kötü Muamelenin Önlenmesi” ile ilgili önlemler yayınlamıştır. Buna göre öncelikle çocuğa yönelik şiddetin ortaya çıkmadan önlenmesi, şiddet ortaya çıktıysa erken fark edilip tekrarının önlenmesi ve şiddetin uzun dönem etkilerini en aza indirecek girişimlerin gerçekleştirilmesi önerilmiştir.

### ÇOCUĞA YÖNELİK KÖTÜ MUAMELE-DSÖ tanım

Çocuğa akrabalık, sorumluluk, güç ya da güven ilişkisi kapsamında; çocuğun yaşamının, sağlığının, büyüme ve gelişmesinin olumsuz olarak etkilenmesine gerçekten ya da potansiyel olarak neden olabilecek, her türlü fiziksel ve/veya duygusal kötü muamelede bulunulması; cinsel istismar, ihmal/ihmalkar tutum, ticari ya da diğer sömürüleri içeren her türlü tutum ve davranışlar çocuğa yönelik kötü muamele olarak tanımlanır. 4 alt tipi vardır; fiziksel, cinsel, duygusal ya da psikolojik istismar ve ihmal.

#### *Fiziksel istismar*

Çocuğun sağlığına, yaşamına, gelişimine ya da onuruna zarar verecek şekilde kasıtlı olarak fiziksel güç kullanma. Bunlar arasında vurma, dövme, tekmeleme, sarsma, ısırma, yakma, haşlama, zehirleme, boğmaya çalışma, vb. sayılır.

#### *Cinsel istismar*

Çocuğun tamamen anlaması ve onay vermesi mümkün olmayan, gelişimsel olarak hazır olmadığı cinsel eylemlerin içinde yer almasıdır. Erişkinler ya da yaş ve/veya gelişimsel olarak kendilerinden büyük çocuklar tarafından gerçekleştirilir. Çocukların çoğu kız olsa da erkek çocuklar da cinsel istismara uğramaktadır. İstismarcıların çoğu yetişkin erkeklerdir. %80'i çocuğun tanıdığı birisidir. Bir çok vakada istismarcı hiç tahmin bile edilemeyen kişilerdir.

#### *Duygusal ve psikolojik istismar*

Çocuğun fiziksel, zihinsel, duygusal, ahlaki ve sosyal gelişimini bozma olasılığı yüksek tutum ve davranışlara maruz kalmasıdır. Bu davranışlar; kısıtlayıcı, tehdit edici, korkutucu, ayırım yapıcı, alay edici, reddedici, düşmanca olarak tanımlanabilir.

#### *İhmal*

Anne, baba ya da çocuğun bakımından sorumlu kişinin; çocuğun sağlık, eğitim, duygusal gelişim, beslenme, barınma ve uygun yaşam koşulları konusunda gereksinimlerini karşılamamasıdır. Yoksulluk şart değildir. Ekonomik açıdan iyi ailelerde de görülebilir.

### **Sorunun boyutu**

Yılda 15 yaş altı yaklaşık 31000 çocukta istismara bağlı ölüm görülmektedir. Ölümcül olmayan istismara ve ihmale uğrayan çocuk sayısı ise milyonlarla ifade edilebilir.

### **Risk etmenleri**

Risk etmenleri bireysel, çevresel ve toplumsal olarak sınıflanabilir.

### **Koruyucu etmenler**

Bebeğin güvenli bağlanmış olması

Babanın çocuk bakımında etkin rol alması

Çocuğun suça karışan ya da madde kullanan arkadaşlarının olmaması

Çocuğun istismarcı olmayan ebeveynle sıcak ve destekleyici bir ilişkisi olması

### **Erken tanı**

İstismarın bulgularını bilen ve şiddet öyküsü verilmese bile yaralanmayla ya da başka bir yakınma ile getirilen çocukta hangi durumlarda istismardan kuşkulanaacağını bilen bir hekim, çocuğu devam etme olasılığı yüksek olan istismardan koruma konusunda en önemli kaynaktır.

### **Tedavi**

Hekimlerin, istismar ya da ihmalden şüphelenilen vakaları, başta çocuk koruma servisleri ve bölge polisi olmak üzere uygun kurumlara bildirmeleri yasal ve etik bir zorunluluktur.

*İstismar/ İhmalin Bildirilmesi:* Makul bir neden varsa bildirim yapılmalıdır. Kanıt gerekli değildir.

*Makul Neden:* Eğitim ve deneyim yoluyla ya da fiziksel kanıt gözlendiğinde/ tanımlandığında sağlık çalışanı, ihmalin ya da kaza dışındaki araçların yaralanma nedeni olabileceğini farkederek hale gelir. Devam eden yaralanmaların tedavisi, birçok olguda çocuğun hastanede yatırılarak korunması gerektirir.

Bildirim nasıl işliyor?

Bildirim, çocuğun kendisi, ailesi, bir yakını ya da istismardan kuşkulanan diğer kişilerce doğrudan cumhuriyet savcılığına, kolluk kuvvetlerine, Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığının İl Müdürlüklerine (ASPİM) ya da çağrı merkezlerine yapılabilir.

Başvuru merkezleri: • Alo 183: Sosyal Destek Hattı • 155: Polis • 156: Jandarma Çocuk ve Kadın Kısım Amirliği • En Yakın Kolluk Kuvveti

Çocuk İzlem Merkezleri (ÇİM): Çocuk İzlem Merkezi, cinsel istismar şüphesi olan çocuğun beyanının alınması, muayenenin yapılması, raporun hazırlanması ve aile görüşmesinin yapılması için gereken tüm personel ve ekipmanın bulunduğu bir merkezdir.

### **ÖZET**

Çocuk istismarı/ ihmali, hekim yüksek düzeyde şüpheye sahip olduğunda ortaya çıkarılabilir ve tanı konabilir.

Hekimlerin, istismar ya da ihmalden şüphelenilen vakaları bildirmeleri yasal ve etik bir zorunluluktur.

Çocuk istismarı/ ihmali vakalarına bütüncül yaklaşım ve disiplinlerarası işbirliği önemlidir.

Vakalar, eğitilmiş ve alanında uzmanlaşmış hekimler tarafından, örselenmeden özel bir birimde muayene edilmeli, 'çocuk/adolesan dostu muayene - değerlendirme yöntemleri' uygulanmalıdır.

## İklim değışikliklerinin enfeksiyon etkenlerine etkisi

Prof Dr Tuba Dal

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Dr

Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

İklim değışikliği ve özellikle küresel ısınma, bitki ve hayvan çeşitliliğini, su ve gıda kaynaklarını, gıda güvenliğini etkilemekte ve insan sağlığını önemli ölçüde tehdit etmektedir. Akdeniz ve kıyısında bulunan ülkeler, bu değışimlerden en çok etkilenen bölgelerdir. Afrika, Asya ve Avrupa olmak üzere üç kıta ile çevrili olan Akdeniz havzası, sürekli olarak değışim göstermektedir. Bu bölgenin kültürel zenginliği ve çeşitliliği yüksektir, dünyanın en işlek nakliye rotalarından biridir. Kara ve deniz kullanımı, kentleşme, turizm, endüstriyel gelişme gibi insan faaliyetleri yaygındır. Türkiye de, bu bölgelerdeki iklim değışiminden en çok etkilenen ülkelerden biri olduğundan, derlememizde daha çok Akdeniz'deki iklim değışikliği ve etkileri tartışılacaktır.

### Akdeniz ve çevresinde hava sıcaklığı

Akdeniz bölgesinde, ortalama yıllık sıcaklıklar sanayi öncesi döneme göre (1880-1899) yaklaşık 1,5°C yükseldi. Akdeniz bölgesinde sıcaklık artışı yılda 0.03°C olup, mevcut küresel ısınma trendlerinin çok üzerinde sıcaklık artışı gözlemlendi (+1,1°C). Bu bölgedeki kentsel alanlar, insan faaliyetleri nedeniyle, özellikle geceleri, çevredeki kırsal alanlara göre önemli ölçüde daha sıcak olup bu durum "kentsel ısı adası" faktörü olarak adlandırılmaktadır (1).

### Yağışların azalması

Araştırmalar, 2°C'lik küresel atmosferik sıcaklık artışının, yaz yağışlarında önemli azalmaya neden olduğunu bildirmektedir. Güney Fransa, kuzeybatı İspanya ve Balkanlar'da %10-15, Türkiye'de %30'a varan yağış azalması gözlemlendi (1).

### Deniz sıcaklığında ve seviyesinde yükselme

Akdeniz yüzeyi, 1985 ile 2006 arasındaki dönem için on yılda 0,4°C artarak ısınmaktadır. Isınma ve buzulların erimesinden kaynaklanan dünya çapındaki eğilimlere benzer şekilde, Akdeniz'de deniz seviyesi yükselmiştir. 1945 ile 2000 arasında yılda 0,7 mm oranında ve 1970 ile 2006 arasında yılda 1,1 mm seviyesinde yükselme gerçekleşmiştir. Son yirmi yılda deniz seviyesinde keskin bir artış gözlemlenmiş, artış yılda yaklaşık 3 mm'ye ulaşmıştır. Grönland ve Antarktika buz tabakalarında hızlanan buz kaybının, deniz seviyesinin yükselmesinde önemli bir rolü bulunmaktadır (1,2).

### Asidifikasyon

Dünya okyanusları, insan faaliyetleri tarafından yayılan CO<sub>2</sub>'nin yaklaşık %30'unu absorbe eder. Emilen CO<sub>2</sub>, su ile birleşir ve seyreltik bir asit üretir; bu da okyanusların asiditesini artırır. Okyanusların pH'ı, endüstri öncesi dönemden bu yana 0,1 pH birimi azalmış olup, bu durumun 65 milyon yılda eşi benzeri gözlenmemiştir. Akdeniz'in de son on yılda 0,018 ila 0,028 pH birimi azaldığı bildirilmektedir (1,3,4).

### İklim ve çevresel değışikliklerin etkileri ve beklenen tehlikeler

İklim değışikliği, ekosistemler ve insan refahı ve sağlığı için önemli riskler anlamına gelmektedir. İklim değışikliğinin doğrudan sonuçlarının yanında, dolaylı sonuçları önem arz etmektedir.

### Su kaynaklarının tükenmesi ve su kalitesinde düşüş

Akdeniz havzasında su mevcudiyeti, yağışların azalması, sıcaklık artışı ve göçlere bağlı nüfus artışı olmak üzere üç ana faktörün bir sonucu olarak azalacaktır. "Su fakiri" olarak sınıflandırılan, yani suya erişimi kişi başına yılda 1000 m<sup>3</sup>'ten daha az olan Akdeniz nüfusunun, 20 yıl içinde 250 milyonun üzerinde olacağı tahmin edilmektedir. Yunanistan ve Türkiye'de su mevcudiyeti 2030'da kişi başına yıllık 1000 m<sup>3</sup>'ün altına düşebilir. Güneydoğu İspanya ve Akdeniz güney kıyılarında şu anda kişi başına düşen kritik derecede düşük su mevcudiyeti, yakın gelecekte kişi başına yılda 500 m<sup>3</sup>'ün altına düşebilir ve su kıtlığı yaşanabilir. Türkiye'nin en büyük Akdeniz gölü olan Beyşehir gölü, çıkış rejimi değıştirilmediği takdirde 2040'larda kuruyabilir. Nüfusta beklenen artış, sadece su talebinin artmasına değil, aynı zamanda su kalitesinin daha da bozulmasına da yol açacaktır (1,3,4).

### Gıda güvenliğinin tehlikeye girmesi

Devam eden iklim değışiklikleri, çevresel ve sosyoekonomik değışiklikler, Akdeniz bölgesinde gıda güvenliği için de tehdit oluşturmaktadır. Tarlalarda veya depolama sırasında bitkisel ürünlerde oluşan zararlılarda ve mikotoksinlerde artış beklenmektedir.

2050 yılına kadar, Mısır'da bakliyat üretiminde %40, Güney Avrupa'da ayçiçeği üretimine %12, Güney Avrupa'da yumrulu bitkilerin üretiminde %14 azalma olacağı, zeytin, üzüm, sebze üretiminin önemli ölçüde azalacağı tahmin edilmektedir. Küresel ısınma, balıkçılık ve su ürünleri yetiştiriciliğine de sekte vuracaktır.



Doğu Akdeniz'de balıkların ve omurgasızların %20'sinden fazlasının neslinin tükeneceği tahmin edilmektedir (1).

### **Ekosistemlerde değişiklikler**

Sanayi öncesi seviyenin 2°C veya üzerindeki ısınmanın, birçok Akdeniz kara ekosistemi için son 10.000 yılda benzeri görülmemiş koşullar yaratması beklenmektedir. Güney İspanya ve Portekiz'de, Fas'ın kuzey kesimlerinde, Cezayir'de, Tunus'ta, Sicilya'da, Türkiye'nin güneyinde ve Suriye'nin bazı bölgelerinde çölleşme beklenmektedir. Ormanların ortama verdiklerinden daha fazla miktarda karbonu absorbe etmesi, Batı Akdeniz ormanlarının çoğunun iklim sıcaklığına karşı savunmasız olması nedeniyle yangınların sıklığı ve şiddeti artmaktadır.

Deniz ekosistemleri de etkilenecektir. Akdeniz biyolojik çeşitliliğin sıcak noktası olup dünyanın bilinen deniz türlerinin %4 ila %18'ine ev sahipliği yapmaktadır. Akdeniz, küresel okyanus yüzeyinin %0,8'ini oluşturmaktadır. Akdeniz'de artan su sıcaklıkları denizlerde yaşayan canlı türlerinin dağılımında değişikliklere neden olmaktadır. Sıcak suda yaşayan canlı türleri artmaktadır. Son yıllarda gözlenen, balık larvalarının ve onların zooplanktonların avcısı olan mor çizgili denizanası salgınları bunun göstergesidir (1,5).

### **İklim, diğer çevresel değişikliklerin insan sağlığı üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri**

#### **İklim değişikliğinin insan sağlığı üzerindeki direkt etkileri**

Barcelona'da sıcak gecelerde, solunum sistemi ile ilgili veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir. Fransa'da 2003 yazında gözlenen şiddetli sıcak hava dalgası sırasında, özellikle yaşlı nüfusta ölümlerde belirgin artış bildirilmiştir.

#### **İklim değişikliğinin insan sağlığı üzerindeki indirekt etkileri**

- 1- Son yıllarda, iklim değişikliğinin bir sonucu olarak vektör kaynaklı hastalıkların salgınları gözlenmektedir. Hırvatistan, Fransa, Yunanistan, İtalya, Malta, Portekiz ve İspanya'da Dang humması vakaları bildirilmiştir. Fransa ve İtalya'da 2017 yılının sıcak yazında Chikungunya salgınları bildirilmiştir. Akdeniz ülkelerinde Batı Nil Virüsü enfeksiyonlarının yaygınlaşacağı tahmin edilmektedir (1,6).
- 2- Deniz seviyesinin yükselmesi nedeniyle, yeraltı sularına tuzlu su karışması içme suyunda azalmaya neden olacaktır.
- 3- Malların, hayvanların ve insanların taşınması nedeniyle enfeksiyöz ajanların bulaşı ve yayılımı kolaylaşacaktır.
- 4- Doğal sulama alanları kaybolacaktır.
- 5- Kıyı planlaması değişecektir.
- 6- Nehirlerdeki baraj inşaatları da su kaybına neden olmaktadır.
- 7- Kontamine yiyecek veya içme suyu tüketimi artacaktır. Gıda ve su kaynaklı salgın hastalıklar gözlenecektir.
- 8- Kaynakların azalması sonucu ülkelerin kaynak arayışı, sosyal istikrarsızlığa ve siyasi çatışmalara neden olacaktır.
- 9- İnsan göçleri ve mülteci sorunu bölgenin önemli bir sorundur.
- 10- Kişisel yaralanmalar, enterik enfeksiyonlar, alerjiler ve astım, ruh sağlığı sorunları ve toksik kimyasallara maruziyet gözlenecektir.
- 11- Seller gözlenecektir. Kıyı etkisi nedeniyle Fas, Cezayir, Libya, Mısır, Filistin ve Suriye dahil olmak üzere güney ve doğu Akdeniz bölgesi yüksek risk altındadır. Kuzey Afrika ülkelerinde deniz seviyesindeki 1 m yükselme, bölgenin yaklaşık 41.500 km<sup>2</sup>'sini ve en az 37 milyon insanı (~%11) etkileyecektir. UNESCO Dünya Mirası Alanları kıyı sel ve erozyon riski altındadır (1,6).

## **Kaynaklar**

1. Risks associated to climate and environmental changes in the mediterranean region. A preliminary assessment by the MedECC Network Science-policy interface - 2019 R. MedECC 2019, 4-35.
2. Link PM, Kominek J, Scheffran J (2012) Impacts of sea level rise on the coastal zones of Egypt. *Mainzer Geographische Studien* 55, pp. 79-94, Working paper CLISEC-25.
3. Deryng D et al. (2016) Regional disparities in the beneficial effects of rising CO2 concentrations on crop water productivity. *Nature Climate Change*, 6, 786-790
4. Gudmundsson L, Seneviratne SI, Zhang X (2017) Anthropogenic climate change detected in European renewable freshwater resources. *Nature Climate Change*, 7(11), 813-816.
5. Ben-Gharbia H et al. (2016) Toxicity and growth assessments of three thermophilic benthic dinoflagellates (*Ostreopsis cf. ovata*, *Prorocentrum lima* and *Coolia monotis*) developing in the Southern Mediterranean Basin. *Toxins*, 8(10), 297.
6. Vezzulli L et al. (2010) *Vibrio* infections triggering mass mortality events in a warming Mediterranean Sea. *Environmental Microbiology*, 12(7), 2007–2019.

## ANTİMİKROBİYAL SİNERJİ TESTLERİ

Doç. Dr. Tuba MÜDERRİS

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A. D.

### Antimikrobiyal Sinerji Testleri Neden Yapılır?

İmmun sistemi normal olan konakta bir çok enfeksiyon tek bir antimikrobiyal ajanla tedavi edilebilir. Ancak bazı durumlarda kombinasyon tedavisine de gerek duyulabilir. Bunlar;

- Enfeksiyon etkeninin bilinmediği, durumu ağır olan bazı hastalarda geniş bir antibakteriyel spektrum sağlanması
- Tek bir antimikrobik ajanın spektrumunun etken mikroorganizmaların hepsine etkili olmadığı polimikrobik enfeksiyonların tedavisi
- Belli bir bakteri üzerinde tek bir antimikrobik ajanla sağlanan inhibitör ve bakterisid etkinin artırılması
- Tedavi sırasında tek bir ajana karşı direnç gelişimi olasılığının azaltılması
- İlaçları düşük dozda kombine ederek toksisiteyi azaltmak

### Antimikrobiyal kombinasyon ile hangi etkileri görürüz?

- **Sinerji;** Antibiyotikler tek başlarına kullanıldıklarında elde edilen etkilerin toplamından daha fazla etki veya tek başına bir antibiyotiğin MİK değerine oranla, aynı antibiyotiğin kombinasyon MİK'inde en az dört kat düşüş olmasıdır.
- **Antagonizma;** Antibiyotikler tek başlarına kullanıldıklarında elde edilen etkilerin toplamından daha düşük etki görülmesidir.
- **İndiferan (aditif) etki;** Antibiyotikler tek başlarına kullanıldıklarında elde edilen etkilerin toplamına eşit etki görülmesidir.

### Antimikrobiyal kombinasyon tedavisinin sakıncaları nelerdir?

- Antagonist etki
- Dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonlarında artış
- Süperenfeksiyonlar
- Toksisitenin artması
- Farmakolojik istenmeyen etkileşimler
- Mali yükün artması

Genel olarak bakterisidal antimikrobiyaller kendi içerisinde kombine edildiğinde aditif veya sinerjistik etki,

bakteristatik antimikrobiyaller kendi içerisinde kombine edildiğinde aditif etki, bakterisidal ve bakteristatik antimikrobiyaller kombine edildiklerinde antagonist etki oluştururlar.

### **Antimikrobiyal kombinasyon etkinliği nasıl ölçülür?**

**İn vitro sinerji testleri;** Antibiyotik kombinasyonlarının in vitro etkisini saptamak için kullanılan testlerdir. Bu testler;

- Disk difüzyon yöntemi
- Checkerboard (Dama tahtası) yöntemi
- E test yöntemi
- Zamana bağlı öldürme (time-kill) yöntemi

### **Disk Difüzyon Yöntemi**

Bu test uygulanırken diskler arası mesafe; diskler tek tek çalışıldığında elde edilen zon çaplarının toplamına eşit ya da daha fazla olmasına dikkat edilmelidir. İnkübasyon sonrası değerlendirmede iki zon çapının birbirine bakan tarafında genişleme ya da köprü oluşumu sinerji olarak tanımlanmaktadır.

### **Dama Tahtası Yöntemi**

Mikrodilüsyon yöntemidir. Öncelikle kullanılacak antimikrobiyalın uygun çözücüsü kullanılarak stoğu hazırlanır. İstenilen antimikrobiyal konsantrasyonuna uygun olarak çözdürülecek sıvının hacmi aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

$$\text{Çözdürülecek sıvının hacmi (ml): } \frac{\text{Tartılan antimikrobiyal ağırlığı (mg)} \times \text{Potens}}{\text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/ml})}$$

Kullanılacak antimikrobiyallerin MIC değerleri bilinmelidir. Antimikrobiyal konsantrasyon aralığı:  $0,031 \times \text{MIC} - 4 \times \text{MIC}$  olacak şekilde her bir izolat için ayrı ayrı hesaplanmalıdır. Antibiyotik etkileşimlerinin araştırıldığı her izolat ve her antibiyotik kombinasyonu için bir adet steril U tabanlı 96 kuyucuklu mikropalak kullanılır. Kombinasyondaki ilk antibiyotik (AB1) için bir mikropalakta, ikinci antibiyotik (AB2) için ayrı bir mikropalakta dilüsyonlar hazırlanır.

- AB1 plağında;
  - Kuyucuklara 50µl katyon ayarlı Müeller Hinton besiyeri (KAMHB) dağıtılır
  - İlk kuyucuğa 50µl antimikrobiyal eklenip aşağı doğru seri sulandırılmaları yapılır.
- AB2 plağında;
  - Kuyucuklara 70µl katyon ayarlı Müeller Hinton besiyeri (KAMHB) dağıtılır
  - İlk kuyucuğa 70µl antimikrobiyal eklenip bu seferde yana doğru seri sulandırılmaları yapılır.

AB2 plağından AB1 plağına sekiz kanallı pipet vasıtası ile 50µl aktarım yapılır. Steril bir tüpte bakterinin 0,5 Mcfarland ( $1 \times 10^8$  KOB/mL) bulanıklığında süspansiyonu hazırlanır ve 20 kat sulandırılır ( $5 \times 10^5$  KOB/mL). 100 µl mikroorganizma, besiyeri+antimikrobiyal içeren bütün kuyucuklara eklenir.

- Üreme kontrol kuyucuğı; KAMHB ve mikroorganizma (10 µl)
- Sterilite kontrol kuyucuğı; KAMHB içerir.

Mikroplakların kapakları kapatılır ve 18-24 saat 37°C'de inkübasyona kaldırılır. İnkübasyon sonunda plaklar gözle değerlendirilir. Her izolat için ve her kombinasyon için farklı şablon kağıtlar kullanılarak üreme olan kuyucuklar işaretlenir. Sonuçları yorumlarken önce her iki antibiyotiğın ayrı ayrı fraksiyonel inhibisyon konsantrasyonu (FİK) değerleri aşağıdaki şekilde hesaplanır.

- $FİK_A = A \text{ antibiyotiğinin kombinasyondaki MİK değeri} / A \text{ antibiyotiğinin tek başına MİK değeri}$
- $FİK_B = B \text{ antibiyotiğinin kombinasyondaki MİK değeri} / B \text{ antibiyotiğinin tek başına MİK değeri}$
- **FİK indeksi (FİKİ) =  $FİK_A + FİK_B$**

**FİKİ** aşağıdaki gibi yorumlanır;

- $\leq 0.5$  ise sinerjistik etki,
- 0.5-4 ise additive/indifferent etki,
- $\geq 4$  ise antagonist etki

**Dama tahtası yönteminde kullanılan yorumlama yöntemleri;**

- **Yöntem 1:** Bu yöntemde kombinasyon plağındaki üreme olmayan tüm kuyucuklar taranarak, en düşük FİKİ'nin hesaplandığı kuyucuk değerlendirmeye alınır.
- **Yöntem 2:** Ortalama FİKİ'nin esas alındığı yöntemdir. Bu yöntemde, tüm satır ve sütunlardaki üreme olmayan en düşük ilaç konsantrasyonunun olduğu kuyucuklar değerlendirmeye alınır. Bu kuyucukların her biri için A ve B ilacının FİK'leri hesaplanır ve her kuyucuk için ayrı ayrı FİKİ hesaplanarak, elde edilen değerler toplanır ve kuyucuk sayısına bölünerek FİKİ'nin ortalaması alınır.
- **Yöntem 3:** Bu yöntemde tüm satır boyunca ve tüm sütun boyunca üreme olmayan satır ve sütun değerlendirmeye alınır. Buralardaki kuyucukların FİKİ'leri toplanarak ortalamaları hesaplanır.
- **Yöntem 4:** FİKİ hesaplaması yoktur. Kombinasyon plağındaki iki kuyucuk değerlendirmeye alınır. Kuyucuklardan bir tanesi her iki ilaç için de FİK'in 0.25 olduğu ortak kuyucuk, diğeri her iki ilaç için de FİK'in 2 olduğu ortak kuyucuktur. FİK 0.25 olan kesişim kuyucuğunda üreme yoksa sinerjistik etkileşim, FİK 2 olan kesişim kuyucuğunda üreme varsa antagonistik etkileşim olarak değerlendirilir. Diğer tüm durumlar tanımlanamayan etkileşim olarak sınıflandırılır.

**E test yöntemi;**

Her iki antibiyotiğin MİK değerleri E test ile belirlenir. Müeller Hinton Agar (MHA) besiyerine 0.5 Mc-farland konsantrasyonundaki bakteri süspansiyonu eküvyon yardımı ile besiyeri yüzeyine homojen bir şekilde yayılır ve sonra ilk antibiyotiğin E test sribi yerleştirilir. Bir saat oda ısısında inkübasyondan sonra ilk strip uzaklaştırılır ve ikinci strip ilki ile aynı antibiyotik konsantrasyonuna denk gelecek şekilde ilk strip ile aynı hizaya yerleştirilir. 20 saat 35°C'de inkübasyondan sonra üreme olmayan en düşük konsantrasyon iki antibiyotiğin MİK değerini verecektir.

#### **E test yönteminde yorumlama;**

- **Sinerji;** Tek başına en aktif antimikrobiyal MİK değeri ile karşılaştırıldığında kombinasyon MİK değeri 2 veya daha fazla kat düşmüş ise
- **Antagonizma;** Tek başına en aktif antimikrobiyal MİK değeri ile karşılaştırıldığında kombinasyon MİK değeri 2 veya daha fazla kat yükselmiş ise
- **İndiferans/Aditif;** Kombinasyonda MİK en aktif ilacın  $\pm 1-2$  dilüsyonu kadardır.

#### **Veya**

- FİK A: B'nin varlığında A'nın MİK sayısal değeri
  - Tek başına A'nın MİK sayısal değeri
- FİK B: A'nin varlığında B'nin MİK sayısal değeri
  - Tek başına B'nin MİK sayısal değeri
- FİKİ: FİK A+ FİK B

#### **FİKİ** aşağıdaki gibi yorumlanır;

- $\leq 0.5$  ise sinerjistik etki,
- 0.5-4 ise additive/indifferent etki,
- $\geq 4$  ise antagonist etki

#### **Zamana bağlı öldürme (time-kill) yöntemi**

Bakteriyostatik ve bakterisid aktiviteyi zamana karşı gösteren bir yöntemdir. Dama tahtası metodunun tersine antimikrobiyal ilişkiyi dinamik olarak gösterir. Sık kullanılan bir sinerji testidir. Zaman alıcı, uygulaması zor, sınırlı sayıda antimikrobik ile yapılabilen, dikkat gerektiren bir metoddur.

Sinerji test metodları tekrarlanabilirlik ve yorumlama açısından standardize edilememiştir. Farklı çalışmalarda farklı metodlardan elde edilen sonuçların karşılaştırılması son derece zordur bu nedenle literatürde bu yöntemlerin karşılaştırıldığı sinerji çalışmalarında uyumsuz sonuçlar dikkat çekmektedir. Dama tahtası bir inhibitor metoddur ve bu nedenle zamana bağlı öldürme yöntemi gibi bakterisidal metodlar ile iyi karşılaştırılmaz. Buna rağmen inhibitor metodlar içerisinde sınıflandırılan E test sinerji metodunun bakterisidal aktivitenin iyi bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur. E test yöntemi daha pratik, daha az işçilik ve

zaman alan bir yöntem olması nedeni ile tanı laboratuvarlarında rahatlıkla kullanılabilir bir yöntemdir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda diğer sinerji yöntemlerinin kullanımı durumunda mutlaka E test yöntemi kullanan ek bir testin de beraberinde uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Literatürde sinerji çalışmalarındaki uyumsuz sonuçların bir diğer nedeni ise dama tahtası yönteminde sonuçların değerlendirilmesinin 4 farklı yorumlama yöntemi ile yapılabilmesidir. Bu yorumlama yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada aynı antimikrobiyal kombinasyonları arasındaki etkileşimlerin yorumlama yöntemine göre değiştiği gösterilmiştir.

#### **SONUÇ olarak;**

- Antimikrobiyal kombinasyonlar, istenmeyen etkileri en aza indirmek, istenilen etkileri ise en çoğa çıkartmak için dikkatli seçilmelidir.
- Dama tahtası ve zaman bağlı öldürme yöntemleri zahmetli yöntemlerdir.
- E test yöntemi pratik bir yöntemdir.
- Dama tahtası yöntemi ve zamana bağlı öldürme yöntemleri ile ulaşılan sonuçların birbirleri ile karşılaştırılması çelişkiye yol açabilir.
- E test yöntemi diğer yöntemler ile karşılaştırılabilir.
- Dama tahtası yönteminde sonuçların hangi yöntemle göre yorumlandığı literatürde belirtilmelidir.
- İn vitro sinerji testleri ile klinik sonuçların karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Gebelik ve COVID-19**  
**Tuğba SARI**

**Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**  
**,DENİZLİ**

Literatürdeki veriler, gebelik ve doğumun SARS-CoV-2 bulaşma riskini arttırmadığı ve COVID-19'un gebelerde gebe olmayanlara göre benzer bir seyir gösterdiği yönündedir. Her ne kadar COVID-19 için gebelik bir risk faktörü olarak bildirilmese de gebeliğin doğal seyri sırasında gelişen fizyolojik değişiklikler sebebi ile semptomların daha ciddi seyredebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Peripartum COVID-19 hakkında sınırlı bilgi mevcuttur birkaç olası in utero enfeksiyon vakası bildirilmiştir. Vertikal bulaş doğrulanmamakla beraber bu olasılık mevcuttur. Emzirme ile bulaş riski için ise; birkaç anne sütü örneğinde virüs tespit edilmiştir. Emzirme sırasında yakın temas nedeniyle damlacık yoluyla yenidoğana bulaş olabilir.

Gebelikte SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanı kriterleri gebe olmayanlarla aynıdır. Yeni başlayan ateş/titre ve/veya solunum yolu semptomları (örn. öksürük, nefes darlığı), bulantı/kusma, ishal, baş ağrısı, koku/tat kaybı, boğaz ağrısı, kas ağrısı, halsizlik olan hastalarda COVID-19 olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. COVID-19 semptomları açısından gebeler gebe olmayanlar göre karşılaştırıldığında ise; öksürük (%52'ye karşı %54) ve nefes darlığı (%30) semptomlarının benzer oranda baş ağrısı (%41'e karşı %52), kas ağrıları (%38'e karşı %47), ateş (%34'e karşı %42), titre (%29'a karşı %36) ve ishal (%14'e karşı %23) gibi belirtilerin gebelerde daha az oranda görüldüğü bildirilmiştir. Boğaz ağrısı, burun akıntısı/burun tıkanıklığı, mide bulantısı / kusma ve koku ve / veya tat kaybı daha az görülen semptomlardır. Normal gebeliğin fizyolojik seyri sırasında görülen halsizlik, nefes darlığı, burun tıkanıklığı, bulantı / kusma gibi semptomlar, ateşsiz seyreden COVID-19 klinik bulguları ile karışabilir.

Etyoloji açıklanamayan ciddi alt solunum yolu hastalığı olan hastalarda da düşünülmelidir. Son 14 gün içinde SARS-CoV-2'nin toplumdan bulaştığı bir yerde ikamet etmek veya oraya seyahat etmek veya doğrulanmış veya şüphelenilen bir COVID-19 vakasıyla yakın temas, şüpheyi artırmalıdır.

Test kriterlerini karşılayan hastalar, diğer solunum patojenleri (örn. İnfluenza, respiratuar sinsityal virüs) yönünden de test edilmelidir. Başka bir viral veya bakteriyel patojenin saptanması, SARS-CoV-2'yi dışlamaz. Enfeksiyonun yaygın olduğu bölgelerde, test yapılabiliriyorsa, tüm hastalara doğum öncesi (veya elektif ise bir gün önce) SARS-CoV-2 testi önerilmektedir

Tanıda kullanılan temel yöntem olan RT-PCR (reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) testi COVID-19 tanısını doğrulama amaçlı kullanılır ancak yanlış pozitifliği de görülebilir. Yanlış negatiflik ise özellikle hastalık semptomlarından önceki dört gün ve semptomların ilk gününde alınan testlerde yanlış negatiflik görülebilmektedir.

Tanıda laboratuvar tetkiklerinin yanı sıra görüntüleme yöntemlerinin de duyarlılığı oldukça yüksektir. Akicğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) gibi yöntemlerin içerdiği X ışınları ve radyasyon sebebi ile fetal teratojeniteye neden olabileceğine yönelik endişeler mevcuttur. COVID-19 tanılı hastaların ilk



değerlendirmesi için akciğer grafisi yeterlidir. Tek bir grafi, 0.05 ila 0.1 rad arasında çok düşük radyasyon dozu taşır. Toraks BT için de fetal radyasyon dozu 1.5 rad olup, oldukça düşüktür. Gebelikte güvenli radyasyon doz sınırı 5 raddır. Yapılan çalışmalarda BT görüntülemenin fetal anomaliler veya gebelik kaybı riskini arttırmadığı gösterilmiştir. Bu yüzden gebelerin değerlendirilmesinde gerekirse BT kullanılabilir. Bazı çalışmalarda COVID-19 tanılı gebelerin değerlendirilmesinde hızlı ve güvenilir olması nedeniyle toraks ultrasonografi yapılabileceği bildirilmiştir. Bilateral subplevral buzlu cam alanları ultrasonografide hiperekojen akciğer odakları şeklinde saptanabilmektedir.

Gebelerde COVID-19 enfeksiyonu sırasında en sık saptanan laboratuvar bulguları ise; %47 lenfopeni ve %17 karaciğer enzimlerinde hafif artış olarak bildirilmiştir.

Enfekte gebelerin çoğu (> yüzde 90) hastaneye yatmadan iyileşse de, hızlı klinik bozulma meydana gelebilir ve semptomatik gebe hastalar, üreme çağındaki semptomatik gebe olmayan kadınlara kıyasla ciddi hastalık ve ölüm riski altında görünmektedir. Gebelikte ciddi hastalık ve ölüm için risk faktörleri arasında daha büyük yaş (özellikle  $\geq 35$  yaş), obezite ve önceden var olan tıbbi komorbiditeler (özellikle hipertansiyon ve diyabet veya birden fazla komorbidite) yer alır.

Gebe kadınlarda COVID-19 enfeksiyonunda, preeklampside ve HELLP sendromunda (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombositler) görülen benzer laboratuvar anormallikleri (hemoliz, yüksek karaciğer enzim seviyeleri, trombositopeni) saptanabilir. Ayırıcı tanıda bu tanılar da dikkate alınmalıdır.

Ağır hastalık tablosunda olan bazı gebelerin sitokin salınım sendromuna benzer artmış inflamatuvar cevapla uyumlu laboratuvar bulgularının olduğu bilinmektedir. Gebeliğin normal immünolojik değişikliklerinin bu tablonun oluşumunu ve seyrini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Şüpheli ya da kesin COVID-19 tanılı gebelerin çoğu (en az %86) başka sebeple hastanede yatış gerekmiyorsa evde izlenebilir. Ancak obstetrik sorunların (örn., erken doğum eylemi) olmadığından, klinik durumun hızla bozulabileceği ihtimalinin olmadığından emin olunmalı ve olursa derhal hastaneye başvurusu önerilmelidir. Ayrıca üçüncü trimesterdeki gebelerde fetal hareket sayımı yapılmalı ve fetal hareketin azaldığını bildirilmelidir. COVID 19 tanısı alan gebelerin en az iki hafta semptomları (nefes darlığı, taşipne, uygun asetaminofen kullanımına rağmen  $39^{\circ}$  C'den yüksek aralıksız ateş, oral alamama) izlenmelidir.

Hafif hastalığı ve komorbiditeleri (örneğin, hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, kronik böbrek hastalığı, kronik kardiyopulmoner hastalık, immünosupresif durumlar) olanlar veya orta ila kritik hastalığı olan gebeler hastaneye yatırılır.

Rutin laboratuvar tetkiklerinin yanı sıra eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlar için kan kültürleri de alınmalıdır. Sıvı elektrolit dengesi takip edilmelidir. Agresif hidrasyon akciğer ödemeine yol açıp maternal oksijenasyonu kötüleştirebileceği için aldığı çıkardığı sıvı takibi yapılarak uygun  $<75$  cc / saat hidrasyon yapılmalıdır.

Kritik hastalığı olan COVID-19 pnömonisinde uygulanan genel destek tedavisi, diğer nedenlere bağlı ARDS hastalarındakine benzerdir. Gebelik sırasında maternal periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>)  $\geq$  % 95'te tutulmalıdır.

Amerikan Hematoloji Derneği, Kritik Bakım Tıbbı Derneği ve Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği; COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda, bir kontrendikasyon (örn., kanama, Şiddetli trombositopeni) yoksa COVID-19'lu tüm gebe/ doğum sonrası kadınlarda profilaksi önermektedir. Ciddi veya kritik hastalığı olmayan ve birkaç gün içinde doğum beklenen gebelerde antepartum profilaksi için 12 saatte bir deri altından 5000 ünite fraksiyone olmayan heparin önerilen bir dozdur.

COVID 19 enfeksiyonunda oksijen takviyesi veya ventilatör desteği alan, kritik hastalarda 6 mg/gün deksametazonun 10 gün boyunca veya taburculuğa kadar kullanımı, refrakter Őokun yönetiminde kullanılmaktadır.

## DAİMİ DİŞLERİDE AVÜLSİYON OLGULARINA YAKLAŞIM

Tuğba Yiğit

Daimi dişlerin avülsiyonu, tüm diş yaralanmalarının %0.5-16'sında görülür. (1,2) Birçok çalışma, bu yaralanmanın en ciddi diş yaralanmalarından biri olduğunu ve prognozun kaza yerinde ve avülsiyonu hemen takip eden eylemlere çok bağlı olduğunu göstermiştir. (3-17) Replantasyon çoğu durumda tercih edilen tedavidir, ancak her zaman immediat olarak gerçekleştirilemez. İyi bir prognoz için uygun acil durum yönetimi ve tedavi planı önemlidir. Replantasyonun endike olmadığı bireysel durumlar da mevcuttur (Örn. Şiddetli çürük veya periodontal hastalık, koopere olmayan bir hasta, sedasyon gerektiren ciddi bilişsel bozukluk, immünsüpresyon ve ileri kardiyak problemler gibi ciddi tıbbi durumlar) ve kişiye özel olarak ele alınmalıdır. Replantasyon her ne kadar bir dişi kurtarabilse de, replante edilmiş dişlerin bazılarının uzun süreli sağkalım olasılığının düşük olduğunu ve daha sonraki bir dönemde kendiliğinden kaybedilebileceğini veya çekilmesi gerekebileceğini bilmek önemlidir. Bununla birlikte, bir dişi replante etmemek, geri dönüşü olmayan bir karardır ve bu nedenle kurtarmaya çalışılmalıdır. Bu bağlamda, son zamanlarda yapılan bir çalışma, UADT tedavi yönergelerine uygun olarak replante edilen dişlerin, önceki çalışmalara kıyasla daha uzun süreli sağkalım şansına sahip olduğunu göstermiştir. (18)

### Kaza yerinde avülse dişler için ilk yardım

Diş hekimleri, avülse dişler için ilk yardım hakkında topluma uygun önerilerde bulunmak için hazırlıklı olmalıdır. (2, 11, 19-27) Daimi diş avülsiyonu, diş hekimliğinde çok az sayıdaki gerçek acil durumlardan birisidir. Kitle iletişim kampanyaları veya diğer iletişim araçlarıyla kamuoyunun farkındalığını artırmanın yanı sıra, ebeveynler, veliler ve öğretmenler bu ciddi ve beklenmedik yaralanmaların ardından nasıl davranılacağı hakkında bilgilendirilmelidir. Ayrıca, kaza yerindeki kişilere telefonla talimat verilebilir. Avülse olmuş dişin derhal replante edilmesi, kaza yerinde yapılabilecek en iyi tedavidir. Herhangi bir nedenle bu yapılamazsa, çeşitli diş saklama ortamlarının kullanılması gibi alternatifler düşünülebilir.

Bir diş avülse olmuşsa, önce onun daimi bir diş olduğunu doğrulayın (avülse süt dişleri replante edilmemelidir) ve aşağıdaki önerileri takip edin:

- Hastayı sakın tutun.
- Dişi bulun ve kronundan (beyaz kısım) tutun. Köke dokunmaktan kaçının. Hemen yerine yerleştirmeye çalışın.
- Diş kirliyse, süt, serum veya hastanın tükürüğü içinde nazikçe yıkayın ve yerine yerleştirin veya çenedeki orijinal konumuna geri getirin. (28, 29)
- Hastayı, vasiyi, öğretmeni veya kaza yerinde bulunan kişiyi dişi derhal replante etme konusunda cesaretlendirmek önemlidir.
- Diş çenedeki orijinal konumuna geri getirildikten sonra, hasta dişi yerinde tutmak için bir gazlı bez, mendil veya peçete ısırmalıdır.

- Kaza yerinde replantasyon mümkün değilse veya avülse diş başka nedenle replante edilemiyorsa (örn. Hastada bilinç kaybı), diş mümkün olan en kısa sürede, kaza yerinde hemen bulunabilecek bir saklama vasatına (taşımaya ortamı) yerleştirin. Bu, kök yüzeyinin birkaç dakika içinde başlayan dehidratasyonunu önlemek için hızlı bir şekilde yapılmalıdır. Süt, en çok tercih edilen saklama vasatı olup; bunu sırasıyla HBSS (Hanks'in dengelenmiş saklama vasatı), tükürük (örneğin bir bardağa tükürdükten sonra) ve serum fizyolojik izlemektedir. Su zayıf bir vasat olmasına rağmen, diş kurumaya bırakmaktan daha iyidir. (28, 29)
- Diş daha sonra hastayla acil servise getirilebilir.
- Derhal bir diş hekimine başvurun.

### **Avülse Daimi Dişler için Tedavi Rehberi**

Tedavi seçimi, kökün gelişim seviyesi (açık veya kapalı apeks) ve periodontal ligament (PDL) hücrelerinin durumu ile ilişkilidir. PDL hücrelerinin durumu, ağız dışında geçen süreye ve avülse dişin içinde tutulduğu saklama vasatına bağlıdır. Kuru kalma süresini en aza indirmek, PDL hücrelerinin hayatta kalması için kritik önem taşır. 30 dakikalık kuru kalma süresinden sonra, çoğu PDL hücresi yaşayamaz. (30, 31) Bu nedenle, dişin replantasyondan önce veya bir saklama vasatına yerleştirilmeden önceki kuru kalma süresinin kaydedilmesi çok önemlidir. Klinik açıdan bakıldığında, tedaviye başlamadan önce hekimin avülse olmuş diş aşağıdaki üç gruptan birine sınıflandırarak PDL hücrelerinin durumunu değerlendirmesi önemlidir:

- PDL hücreleri büyük olasılıkla canlıdır. Diş hemen veya çok kısa bir süre içinde (yaklaşık 15 dakika) kaza yerine replante edilmiştir.
- PDL hücreleri canlı olabilir ama durum risklidir. Diş bir saklama vasatında (örn. Süt, HBSS (Save-a-Tooth veya benzeri bir ürün), tükürük veya serum fizyolojik içinde bekletilmiş ve toplam ağız dışı kuru kalma süresi 60 dakikadan az ise.
- PDL hücreleri canlı değildir. Diş, bir saklama vasatında bekletilmiş olsun veya olmasın; toplam ağız-dışı kuru kalma süresi 60 dakikayı geçmiştir.

Bu üç grup, diş hekimine avülse dişin prognozu konusunda rehberlik eder. Prognozda istisnalar görülebilse bile tedavi değişmeyecektir, ancak diş hekiminin tedavi kararı yönlendirebilir.

### **REFERANSLAR**

1. Glendor U, Halling A, Andersson L, Eilert-Petersson E. Incidence of traumatic tooth injuries in children and adolescents in the county of Vastmanland, Sweden. *Swed Dent J.* 1996;20:15-28.
2. Andreasen JO, Andreasen FM, Tsilingaridis G. Avulsions. In: Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L, editors: *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth.* Oxford: Wiley Blackwell; 2019: 486-520.
3. Andreasen JO, Hjørting-Hansen E. Replantation of teeth. I. Radiographic and clinical study of 110 human teeth replanted after accidental loss. *Acta Odontol Scand.* 1966;24:263-86.
4. Andersson L, Bodin I, Sorensen S. Progression of root resorption following replantation of human teeth after

extended extraoral storage. *Endod Dent Traumatol.* 1989;5:38-47.

5. Andersson L, Bodin I. Avulsed human teeth replanted within 15 minutes--a longterm clinical follow-up study. *Endod Dent Traumatol.* 1990;6:37-42.

6. Andreasen JO, Borum MK, Andreasen FM. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 3. Factors related to root growth. *Endod Dent Traumatol.* 1995;11:69-75.

7. Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, Andreasen FM. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 4. Factors related to periodontal ligament healing. *Endod Dent Traumatol.* 1995;11:76-89.

8. Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, Andreasen FM. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 2. Factors related to pulpal healing. *Endod Dent Traumatol.* 1995;11:59-68.

9. Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, Andreasen FM. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 1. Diagnosis of healing complications. *Endod Dent Traumatol.* 1995;11:51-8.

10. Barrett EJ, Kenny DJ. Survival of avulsed permanent maxillary incisors in children following delayed replantation. *Endod Dent Traumatol.* 1997;13:269-75.

11. Barrett EJ, Kenny DJ. Avulsed permanent teeth: A review of the literature and treatment guidelines. *Endod Dent Traumatol.* 1997;13:153-63.

12. Ebeleseder KA, Friehs S, Ruda C, Pertl C, Glockner K, Hulla H. A study of replanted permanent teeth in different age groups. *Endod Dent Traumatol.* 1998;14:274-8.

13. Andreasen JO, Andreasen FM, Skeie A, Hjørtting-Hansen E, Schwartz O. Effect of treatment delay upon pulp and periodontal healing of traumatic dental injuries - a review article. *Dent Traumatol* 2002;18:116-28.

14. Kargul B, Welbury R. An audit of the time to initial treatment in avulsion injuries. *Dent Traumatol.* 2009;25:123-5.

15. Tzigkounakis V, Merglova V, Hecova H, Netolicky J. Retrospective clinical study of 90 avulsed permanent teeth in 58 children. *Dent Traumatol.* 2008;24:598-602.

16. Bastos JV, Ilma de Souza Cortes M, Andrade Goulart EM, Colosimo EA, Gomez RS, Dutra WO. Age and timing of pulp extirpation as major factors associated with inflammatory root resorption in replanted permanent teeth. *J Endod.* 2014;40:366-71.

17. Day PF, Duggal M, Nazzal H. Interventions for treating traumatised permanent front teeth: Avulsed (knocked out) and replanted. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2:CD006542.

18. Wang G, Wang C, Qin M. A retrospective study of survival of 196 replanted permanent teeth in children. *Dent Traumatol.* 2019;35:251-8.

19. Andersson L, Andreasen JO, Day P, Heithersay G, Trope M, Diangelis AJ, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. *Dent Traumatol.* 2012;28:88-96.

20. Diangelis AJ, Andreasen JO, Ebeleseder KA, Kenny DJ, Trope M, Sigurdsson A, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 1. Fractures and luxations of permanent teeth. *Dent Traumatol.* 2012;28:2-12.

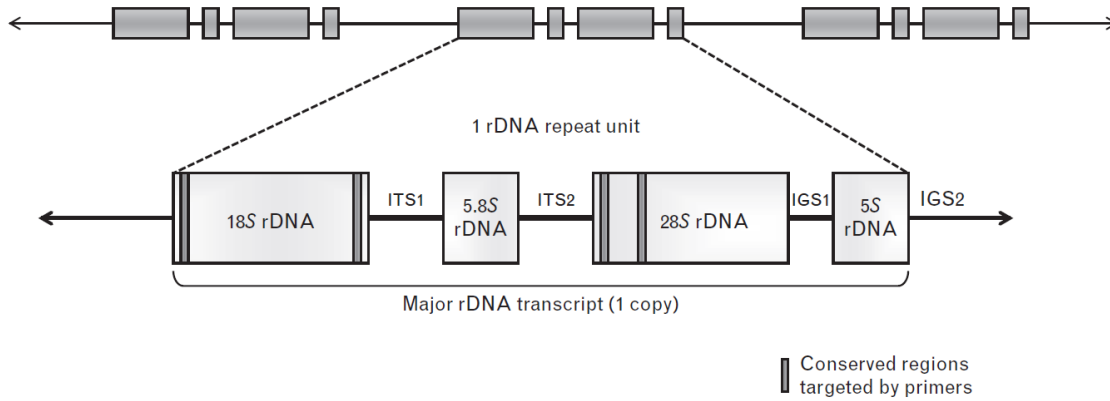
21. Malmgren B, Andreasen JO, Flores MT, Robertson A, DiAngelis AJ, Andersson L, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 3. Injuries in the primary dentition. *Dent Traumatol*. 2012;28:174-82.
22. Al-Asfour A, Andersson L. The effect of a leaflet given to parents for first aid measures after tooth avulsion. *Dent Traumatol* 2008;24:515-21.
23. Al-Asfour A, Andersson L, Al-Jame Q. School teachers' knowledge of tooth avulsion and dental first aid before and after receiving information about avulsed teeth and replantation. *Dent Traumatol*. 2008;24:43-9.
24. Al-Jame Q, Andersson L, Al-Asfour A. Kuwaiti parents' knowledge of first-aid measures of avulsion and replantation of teeth. *Med Princ Pract*. 2007;16:274-9.
25. Al-Sane M, Bourisly N, Almulla T, Andersson L. Laypeoples' preferred sources of health information on the emergency management of tooth avulsion. *Dent Traumatol*. 2011;27:432-7.
26. Andersson L, Al-Asfour A, Al-Jame Q. Knowledge of first-aid measures of avulsion and replantation of teeth: An interview of 221 kuwaiti schoolchildren. *Dent Traumatol*. 2006;22:57-65.
27. Flores MT, Andersson L, Andreasen JO, Bakland LK, Malmgren B, Barnett F, et al. Guidelines for the management of traumatic dental injuries. Ii. Avulsion of permanent teeth. *Dent Traumatol*. 2007;23:130-6.
28. Adnan S, Lone MM, Khan FR, Hussain SM, Nagi SE. Which is the most recommended medium for the storage and transport of avulsed teeth? A systematic review. *Dent Traumatol*. 2018;34:59-70.
29. Flores MT, M. AS, L. A. Information to the public, patients and emergency services on traumatic dental injuries. In: Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L, editors: *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth*. Oxford: Wiley Blackwell. 2019:992-1008.
30. Andreasen JO. Effect of extra-alveolar period and storage media upon periodontal and pulpal healing after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *Int J Oral Surg*. 1981;10:43-53.
31. Barbizam JV, Massarwa R, da Silva LA, da Silva RA, Nelson-Filho P, Consolaro A, et al. Histopathological evaluation of the effects of variable extraoral dry times and enamel matrix proteins (enamel matrix derivatives) application on replanted dogs' teeth. *Dent Traumatol*. 2015;31:29-34.

## İnvazif Mantar Hastalıklarında Moleküler Tanı Tuncay Topaç

İnvazif mantar hastalıkları etkenleri arasında *Candida* ve takiben *Aspergillus* türleri ilk sırada yer almaktadır. Ayrıca *Pneumocystis*, *Cryptococcus* ve *Mucorales* coğrafi bölgelere göre değişen oranlarda invazif mantar enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Mantar hastalıklarına bağlı yıllık 1,5 milyon ölüm olduğu tahmin edilmektedir (1). Konvansiyonel tanı metotları içinde yer alan kültür, direkt mikroskopi ve histopatolojik inceleme altın standart olmaya devam etse de duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür. Klinik sonucu iyileştirmek için tanının doğru ve hızlı bir şekilde konularak uygun antifungal tedavinin başlatılabilmesi esastır. Antijen saptamaya yönelik testler ( $\beta$ -D-glukan, galaktomannan, kapsüler polisakkarit antijeni) konvansiyonel testlerle birlikte kullanılarak tanıya katkı sağlamışlardır. Nükleik asit veya protein analizi temelinde geliştirilen moleküler testler, gelişmekte olan bir alan olup, sağladığı avantajlar ile konvansiyonel testlerin yerini alacak potansiyel adaylar olarak değerlendirilmektedir.

### Klinik Örnekten Mantarların Tespiti: Pan-fungal ve Türe Özgü Yaklaşımlar

Nükleik asit problemleri endemik coğrafi bölgelerde dimorfik mantarların pozitif kültürden identifiye edilmeleri için yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Nükleik asit amplifikasyon metotları içinde en yaygın olarak çeşitli formları ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmakta olup bu metot ile klinik örneklerden, belli bir mantar cins/türünü ya da daha geniş bir aralıkta çeşitli mantarları (panfungal) tespit etmek için testler geliştirilmiştir. PCR'da hedef bölge seçimi aranan mantar(lar) ve identifikasyon seviyesine (cins ya da tür) bağlı olarak yapılır. Belli bir türe özgü PCR testlerinde daha spesifik bir genomik bölgeye bağlanacak primerler seçilirken, panfungal testlerde türler arasında değişkenlik göstermeyen bölgeler hedef alınmaktadır. Mantar hücrelerinde çok kopyalı olarak bulunan ribozomal DNA gen kümesi sık olarak kullanılan bir hedef bölgedir (Şekil1).



**Şekil 1:** Ribozomal DNA gen kümesinin şematik diagramı (3 nolu kaynaktan alınmıştır).

Türe özgü testler belli bir türü düşündüren klinik şüpheyi gerektirirken, panfungal testler daha nadir rastlanan ve beklenmeyen patojenlerin tesbit edilebilmesi avantajına sahiptir. Bununla birlikte, panfungal PCR ile elde edilen ürüne genellikle dizileme (sequencing) yapılır bu da testin sonuçlanma zamanını uzatır. Diğer yaklaşımlar türe özgü problemlerin kullanımı ve gerçek zamanlı PCR ürününe yüksek çözünürlüklü erime eğrisi analizi uygulanarak daha kısa sürede mantar türlerinin saptanmasıdır (4).

PCR temelli yöntemlerin genel dezavantajları arasında yöntemde kullanılan reaktifler veya klinik örneğin çevresel mantarlar ile kontaminasyonu, klinik örneklerde mantar yükünün düşük olması ve yöntemlerin ve çalışmaların karşılaştırılması için gerekli olan standardizasyon eksikliğidir. Uluslararası İnsan ve Hayvan Mikozları Derneği (ISHAM) invazif enfeksiyon etkeni mantarların moleküler yöntemlerle tanımlanmasında standardizasyon sağlamak için çalışma grupları kurmuştur. Bunlardan Avrupa *Aspergillus* PCR Girişimi (EAPCRI) kan, serum ve plazma örnekleri için *Aspergillus* PCR standart ve protokollerini yayınlamıştır (5). *Candida*, *Pneumocystis*, *Mucorales* PCR testlerinin ve spesifik olarak dokuda mantar enfeksiyonlarının tanısında standardizasyon sağlamak için kurulmuş olan ISHAM Fungal PCR Girişimi (FPCRI), bu başlıklarda çalışmalara devam etmektedir. Ticari testlerin artışı standardizasyona katkı sağlayacaktır.

Kan fraksiyonlarında çalışılan *Aspergillus* PCR testleri yüksek negatif prediktif değerleri ile riskli hematoloji hastalarının taranmasında iyi bir araçtır (6). Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu/Mikozlar Özel İlgi Grubu (EORTC/MSG) tanımlarında *Aspergillus* PCR, yüksek olası (probable) invazif aspergilloz tanısında mikolojik bir kriter olarak yer almaktadır (7). Yöntemin standardize edilmiş olması ve ticari testlerin sayısındaki artış klinik çalışmaların karşılaştırılmasını mümkün kılmıştır. Kan,

serum ve plazma örneklerinde *Aspergillus* PCR çalışacak laboratuvarlar EAPCRI önerilerine uymalıdır. Bronkoalveolar lavaj (BAL) gibi steril olmayan örneklerde PCR ile saptanan mantarlar etken, kolonizan ya da çevresel kontaminan olabileceği için bu örneklerin değerlendirilmesi güçtür. *Aspergillus* BAL PCR testinin standardizasyon çalışmaları devam etmektedir (5).

İnvazif *Candida* enfeksiyonlarının tanısında PCR testleri yüksek duyarlılıkları ile; %50 duyarlılığa sahip kan kültürünü ya da antijen testlerini tamamlayacak bir yardımcı konumunda olup tanıdaki yeri *Aspergillus* PCR kadar net değildir (4). T2Candida paneli ve T2Dx cihazı (T2 Biosystems, Amerika Birleşik Devletleri), ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan tek platformdur ve kan kültürü veya nükleik asit ekstraksiyon adımlarına gerek kalmadan tam kandan en sık görülen beş *Candida* türünü tespit etmektedir (8).

*Pneumocystis jirovecii* pnömisi (PCP) tanısında PCR yöntemleri, immünofloresan mikroskopi ve geleneksel boyama yöntemlerine göre belirgin olarak daha duyarlıdır (9). Kantitatif PCR (q-PCR) kantitatif olmayandan daha duyarlı ve özgüdür. EORTC/MSG invazif mantar hastalıkları tanımlarında bir solunum yolu örneğinde q-PCR pozitifliği PCP'nin mikolojik kanıtı olarak yer almaktadır (7). Ancak pozitiflik için bir eşik önerilmemiştir. FPCRI'nın qPCR standardizasyonu için çalışmaları devam etmektedir.

İnvazif mukormikoz teşhisi, non-spesifik klinik bulgular ve klasik yöntemlerin düşük duyarlılığı ve non-spesifik olması nedeniyle zordur. Taze ya da parafine gömülü doku örneklerinden etyolojik ajanın identifikasyonu için PCR kullanılmaktadır (10). Kan fraksiyonlarında seçilen cinsleri saptamak için *Mucorales*'e özgü PCR tahlillerinin kullanımı artmaktadır (11).

### İdentifikasyon ve Genotiplendirme

Mantar identifikasyonunda altın standart olarak kabul edilen karşılaştırmalı dizi analizi yöntemlerini standardize etme çabaları neticesinde ribozomal ITS1/2 bölgesi primer mantar barkodu olarak önerilmiştir. Bu yöntemde mantarın barkodu dizilendikten sonra referans dizi veritabanları ile karşılaştırılarak mantarın tür düzeyinde tanımlanması yapılır. Yöntem, doğru ve yeterli tür temsiline sahip veritabanlarının kullanılmasını gerektirir. ITS1/2 barkodunun bütün mantarların ancak %75'ini tür düzeyinde tanımlayabilmesi nedeniyle sekonder barkod olarak translocation elongation factor 1 alpha (*TEF1α*) önerilmiştir. ITS1/2 ve *TEF1α* barkodları için kalite kontrollü referans dizi veritabanlarının oluşturulmasıyla çift lokuslu DNA barkodlama mantar identifikasyonu için optimal bir yöntem halini almıştır (12).

Kültür ile elde edilen mantar izolatlarının (özellikle mayalar) hızlı ve doğru bir şekilde identifiye edilmesini sağlayan MALDI-TOF MS (Matriks assisted lazer desorption ionization-time of flight mass spectrometry) yöntemi basitliği ile rutin laboratuvar işleyişinde çığır açmış ve yaygın kullanım alanı bulmuştur. MALDI-TOF MS ile direkt klinik örnekten mantarların tespit edilmesine yönelik çalışmalar da bulunmaktadır (13).

Tüm genom analizi, multi lokus dizi tiplendirme (MLST) yöntemi de dahil olmak üzere geleneksel tiplendirme yöntemlerinin yerini alarak moleküler epidemiyolojik çalışmalarda tercih edilen bir yöntem haline gelmektedir. Salgınlarda izolatların genom çapında tek nükleotid polimorfizmlerinin tesbitini yaparak klonal yayılımı belirlemek için kullanılmaktadır (14).

### Kaynaklar:

1. Bongomin F et al. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. J Fungi (Basel). 2017;3(4):57. 2017 Oct 18. doi:10.3390/jof3040057
2. Gómez BL. Molecular diagnosis of endemic and invasive mycoses: advances and challenges. Rev Iberoam Micol. 2014;31(1):35-41. doi:10.1016/j.riam.2013.09.009
3. Halliday CL et al. Molecular diagnostic methods for invasive fungal disease: the horizon draws nearer?. Pathology. 2015;47(3):257-269. doi:10.1097/PAT.0000000000000234
4. Kidd SE et al. A New Age in Molecular Diagnostics for Invasive Fungal Disease: Are We Ready?. Front Microbiol. 2020;10:2903. Published 2020 Jan 14. doi:10.3389/fmicb.2019.02903
5. <https://www.isham.org/working-groups/european-aspergillus-pcr-initiative-eapcri> (erişim: 24.9.2022)
6. Cruciani M et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(9):CD009551. 2015
7. Donnelly J. P et al. (2019). Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.*



8. Mylonakis E. et al. (2015). T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin. Infect. Dis.* 60 892–899. 10.1093/cid/ciu959
9. White P. L. et al. (2017). Diagnosis and management of *Pneumocystis jirovecii* infection. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 15 435–447. 10.1080/14787210.2017.1305887
10. Gholinejad-Ghadi N. et al. (2018). Identification of Mucorales in patients with proven invasive mucormycosis by polymerase chain reaction in tissue samples. *Mycoses* 61 909–915.
11. Springer J. et al. (2016). Clinical evaluation of a Mucorales-specific real-time PCR assay in tissue and serum samples. *J. Med. Microbiol.* 65 1414–1421. 10.1099/jmm.0.000375
12. Hoang M. T. V., Irinyi L., Chen S. C. A., Sorrell T. C., Isham Barcoding for Medical Fungi Working Group. Meyer W. (2019). Dual DNA barcoding for the molecular identification of the agents of invasive fungal infections. *Front. Microbiol.* 10:1647. 10.3389/fmicb.2019.01647
13. Rizzato, C. et al. 2015. Pushing the limits of MALDI-TOF mass spectrometry: Beyond fungal species identification. *J. Fungi* 1 (3),367–383.
14. Litvintseva A. P. et al. (2014). Whole-genome analysis of *Exserohilum rostratum* from an outbreak of fungal meningitis and other infections. *J. Clin. Microbiol.* 52 3216–3222. 10.1128/JCM.00936-14

## DİŞ ETİ HASTALIKLARI

Umut Yiğit

Periodontoloji diş hekimliğinin diş ve onu çevreleyen destek dokularının anatomisi, fizyolojisi, morfolojisi ve patolojisini inceleyen bilim dalıdır (peri+odonto+loji). Dişin destek dokularının tümüne periodonsiyum denir , periodonsiyumu oluşturan dokular dıştan içe; dişeti dokusu, alveolar kemik, periodontal ligament, sementtir. Dişeti, çiğneme mukozasının parçasıdır ve alveolar mukoza ile dişlerin servikal kısmını çevreler. Dişeti anatomik olarak, marjinal(serbest), yapışık ve interdental gingiva olarak üçe ayrılır. Serbest dişeti dişi çevreleyerek saran kısmıdır. Bu kısmın bıçak sırtı şeklinde sonlanması alınan gıdaların ısırılması esnasında kayar ve diş etine zarar vermeden çiğnemesini temin eder. Serbest dişeti vücudun göstermiş olduğu metabolik değişikliklerden ve lokal faktörlerden kolayca etkilenen bir bölgedir. İnterdental dişeti ise iki komşu dişin kontakt noktası altındaki boşluğu dolduran bölgedir.

Dişeti altında bağ dokusu (connective tissue) ve onun üstünde stratiye skuamöz epitelden oluşur. Sağlıklı dişeti klinikte renk ve yüzey yapısı ile ayırt edilebilir. Yüzeyi hava ile kurutulduğu zaman, mat portakal kabuğu görünümündedir. Portakal kabuğu görünümündeki azalma dişeti hastalığının bir belirtisidir. Renk olarak sağlıklı dişeti mercan pembesi, açık pembe, gül kurusu pembe renklidir. Epitelin keratinizasyon derecesi, damarlanma derecesi, epitel kalınlığı ve pigment hücrelerin varlığı da rengi etkileyen faktörlerdir. İrksal pigmentasyonlar nedeniyle farklı renklemeler olabilir, özellikle esmer ve zencilerde yaygın melanin pigmentasyonu patolojik değildir. Hormonal değişiklikler, menstrüasyon, aşırı sigara, içme de pigmentasyonu artırır.

Dişeti hastalıklarının temel etyolojik ajanı bakteriyel plaktır. Dental plak; klinik olarak esnek, grimsi-sarı renkte, intraoral sert yüzeylere güçlü bir şekilde tutunan bir madde olarak tanımlanır. Bu sert yüzeylere hareketli ve sabit restorasyonlar da dahildir. Plağı tükürük glikoproteinlerinin oluşturduğu matriks üzerine biriken bakteriler oluşturur. Bir gram plak yaklaşık olarak  $10^{11}$  (yüz milyar) bakteri içerir. Dental plakta beş yüzden fazla mikroorganizma çeşidi bulunur. Dıştaşı ise, doğal diş yüzeylerinde veya diş protez yüzeylerinde biriken bakteriyel plağın kalsifiye olmasıyla oluşur.

Periodontal hastalık, insanlarda görülen en yaygın bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Hastalık basit bir dişeti iltihabı ile başlayıp tüm periodonsiyuma yayılabilir. Hastalığın yaygın iki formu vardır. Plağa bağlı gingivitis geri dönüşümlü, kronik periodontitis ise diş kaybına sebep olabilen geri dönüşümsüz bir hastalıktır. Bu hastalıkların ortaya çıkmasında mikrobiyal dental plağın ana etyolojik faktör olduğu yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir. Bununla birlikte çeşitli sistemik hastalıklar, kötü alışkanlıklar, genetik faktörler ve stres gibi etkenlerin periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesinde risk faktörü olarak rol aldığı düşünülmektedir. Bu risk faktörlerinin bireysel olarak periodontitise yatkınlığı önemli derecede etkilediğini öngören deliller vardır. Ancak gingivitise yatkınlığı gösteren çalışmalar sınırlıdır. Plağa bağlı gingivitis, dişeti kenarında plak birikimi sonucunda meydana gelen iltihabi bir hastalıktır. Dişeti kenarında plak varlığı, dişetinde renk ve kontur değişimi, dişeti oluşunda ısı değişimi, dişeti iltihabının artması, provakasyonda kanama, ataşman kaybının ve kemik kaybının olmaması, dişetinde histopatolojik değişikliklerin olması ve plağın uzaklaştırılması ile hastalığın geri dönüşümlü olması gibi özelliklere sahiptir. Bu klinik belirtiler ve semptomların şiddeti, bireyler arasında ve aynı bireyde çeşitli bölgeler arasında değişebilir. Plağa bağlı gingivitisteki histopatolojik değişiklikler; epitel tabakada hücre proliferasyonu, bağlantı epiteline komşu kan damarlarında vaskülit, kollojen tiplerindeki değişikliklerle birlikte kollojen lif ağında yıkım, fibroblastların sitopatolojik değişimi ve ilerleyici iltihabi infiltrattır. İltihabi dişeti dokusunun gözle değerlendirilen belirtileri bu histopatolojik doku değişiklikleri ile uyumludur. Mikrobiyal dental plağın gingivitis sebebi olduğunun 1960'larda Loe ve arkadaşları tarafından kesin olarak doğrulanmasından sonra, gingivitis gelişiminde plağın etyolojik rolü çeşitli araştırmacılar tarafından desteklenmiştir. Mekanik yollarla ya da kimyasal antimikrobiyal ajanların kullanılması ile plağın azaltılması veya ortadan kaldırılması, hastalığın gerilemesine sebep olur. Bireyler arasında gingivitise yatkınlığı, plağın birikme oranını etkileyen lokal faktörler ve dental plağın mikrobiyal içeriğindeki farklılıklar da etkiler. Bununla birlikte plağa bağlı gingivitis oluşumunu sistemik pek çok faktör etkileyebilir. periodontal hastalıkların en son sınıflandırması, plağa bağlı gingivitisin sistemik faktörler tarafından etkilendiğini göstermektedir. Bu sistemik faktörler; metabolik, genetik, çevresel ve diğer faktörler olarak gruplandırılabilir. Plağa bağlı Gingivitis etkileyen metabolik faktörler arasında hamilelik, puberta, diabetes ve menstrüasyon yer alırken, Down Sendromu ve Papillon-Lefevre sendromu en çok incelenen genetik faktörlerdir. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalar, spesifik IL-1 genotipinin deneysel gingivitise yatkınlığı artırdığını göstermektedir. Sigara kullanımı Gingivitis oluşumunu etkileyen ve en iyi bilinen çevresel faktördür. Bununla beraber vitamin C eksikliği gibi beslenme problemleri, antibiyotikler, kalsiyum kanal blokerleri,

kortikosteroidler, siklosporin, non steroid anti inflamatuvar ve fenitoin gibi ilaçlar da gingival iltihabi cevabı etkileyebilmektedir. Tüm bunlara ilaveten immün yetersizlik, lösemi, AIDS ve fiziksel stress durumları gingivitis oluşumunu etkileyen diğer faktörler olarak gruplandırılabilirler.

Periodontitis; gingival inflamasyon, periodontal dokuların yıkımı ve alveolar kemiğin rezorpsiyonuna bağlı olarak dişlerin kaybedilmesi ile sonuçlanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son yıllarda periodontitisin aynı zamanda birçok sistemik değişikliklere de yol açabileceği gösterilmiştir. Araştırmalar periodontitis ile akut beyin felci, eklem ve organ nakillerindeki başarısızlıklar, koroner kalp hastalığı, düşük doğum ağırlığı, aspirasyon pnömonisi ve diabet arasında önemli ilişkiler bulunduğu ortaya koymaktadır. Özellikle bazı bireylerde periodontitisin kardiyovasküler patolojiler için önemli risk faktörü ve risk indikatörü olması dolayısıyla bu durum periodontitis arteriosklerozis sendromu ile tanımlanmaya başlamıştır. Bu noktada periodontal patogenezin değerlendirilmesi oldukça önem kazanmaktadır. Bu hastalıkların etyolojisinde çok sayıda faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Bu faktörler arasında yaş, ırk, sistemik hastalıklar, genetik ve sigara içme alışkanlığı öncelikle yer almaktadır.

## DIYABETİK AYAK HASTALIĞI

Zafer Parlak

2019 verilerine göre dünyada 463 milyon tanı almış diyabet hastası bulunmaktadır. DSÖ, 2030 yılında dünyada yaklaşık 500 milyon diyabetli hasta olacağını öngörmüştür. Türkiye’de ise 1997’de yapılan TURDEP-1 Çalışması’nda prevalans %7,2 olarak saptanmışken 2010’da yapılan TURDEP-2 Çalışması’nda %13,4 olarak bulunmuştur [1].

Diyabetik ayak hastalığı tüm dünyada büyük bir tıbbi, sosyal ve ekonomik sorun olup, diyabetin prevalansının artışı ve diyabetik hastaların yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak bu sorun giderek büyümüştür. Diyabetik ayak diyabete bağlı oluşan periferik nörolojik ve vasküler bozukluklar sonucunda ortaya çıkar [2]. Diyabetik nöropati ve periferik vasküler hastalık ayakta oluşan ülserasyonun iki ana nedenidir, bunun yanında biyomekanik anormallikler, sınırlı eklem hareketliliği gibi ek nedenler vardır [3]. Ayak yarası oluşumu diyabetik hastalarda önemli bir morbidite nedeni olmakta, yaşam kalitesini büyük ölçüde bozmaktadır. Ayrıca diyabetik hastaların sağlık harcamalarının %25’i diyabetik ayak komplikasyonları için yapılmakta, bu oran gelişmekte olan ülkelerde %40’a ulaşmaktadır [4]. Ayak ülseri olan diyabetik bir hastanın 10 yıl içinde ölüm riski, ülseri olmayan bir hastanın ölüm riskinden iki kat daha yüksektir.

### Epidemioloji

Diyabetli hastaların %19-34’ünde yaşamları boyunca en az bir kez diyabetik ayak ülseri meydana gelmekte olup, yıllık insidans %2 olarak bildirilmiştir. Tip 2 diyabette diyabetik ayak görülme oranı tipl diyabete göre biraz daha yüksektir.

Nöropati, periferik arter hastalığı, travma ve travma sonrası enfeksiyon, diyabetik ayak ülserinden sorumlu tutulmaktadır. Erişkin diyabetlilerde nöropati prevalansı %29-56 ve periferik arter hastalığı (PAH) prevalansı %13-36 bulunmuştur [3]. Ülkemizde 1113 hastalık çok merkezli bir çalışmada nöropati sıklığı %40,4 bulunmuştur [5].

Diyabetik ayak yaralarının ileri yaş, diyabet süresi, sigara ve hipertansiyon ile ilişkili, retinopati ile korele olduğu saptanmıştır. Diyabetik ayak erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Bu durum erkeklerin fiziksel aktivitesinin ve travma maruziyetinin daha fazla olmasına bağlanmıştır [6].

### Fizyopatoloji

Diyabet, başta kardiyovasküler sistem, periferik sinir sistemi, immün sistem, lokomotor sistem, böbrek, göz olmak üzere, tüm vücutta olumsuz etkiler oluşturur ve sonuçta morbidite ve mortaliteye neden olur.

**Periferik nöropati:** Hiperglisemi, dislipidemi ve insülin direnci, mitokondrial denge bozukluğuna neden olarak reaktif oksijen radikallerinin aşırı oluşumuna yol açar [7]. Bu durum periferik sinir hücresinde enerji depolarının kaybına ve aksonal dejenerasyona neden olur [8]. DM’ta motor, duyu ve otonomik fonksiyonların değişen derecelerde etkilendiği asimetrik bir polinöropati oluşur.

Motor nöropatide aşıl refleksinin kaybı erken bir belirtidir. İnnervasyon bozukluğu nedeniyle lumbrikal ve interosseöz kaslar atrofiye olur, sonuçta ayak arkının anatomisi değişir, ön tibial kompartman kasları ve eksenör güçteki oransal artış sonucu eklem subluksasyonu, metatars başlarının yer değişimi, sonrasında pençe ayak ve çekiç parmak deformitesi oluşur.



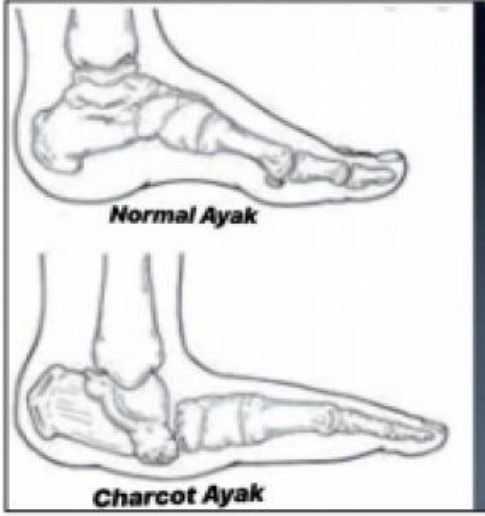
**Resim 1:** Pençe ayak



**Resim 2:** Çekiç parmak

Sensorinöral nöropatide, A tipi duyu liflerindeki bozukluk propriosepsiyon, basınç hissi, titreşim hissi alamamaya ve sonuçta yürüme bozukluğuna, C tipi duyu liflerindeki bozukluk ağrının algılanamamasına neden olur. Bunların sonucunda diyabetik hasta ayaktaki sorununu fark edemediğinden basınca bağlı bül ve ülser oluşabilir, hatta kemik kırığına dahi neden olabilen travmalar yaşayabilir. Oluşan nöroartropatiyle ayak kemeri

çöker, ayak stabilitesi bozulur ve Charcot Ayağı Deformitesi (Nöroinflamatuvar sensörinöropati) ortaya çıkar. Diyabetik hastanın yürüyüşünü, dengesini ve yaşam kalitesini ileri düzeyde bozan bu komplikasyon sıklığı günümüzde azalmış olmasına karşın halen görülmektedir.



Resim 3: Charcot ayağı şematik görünümü (solda)



Resim 4 ve 5:

#### Charcot Ayağı

Burada başlangıçta oluşan şişlik ve ısı artışı enfeksiyon olarak yorumlanabilir, ancak henüz bir enfeksiyon yoktur. Daha sonra otonom sistem disfonksiyonu ile oluşan termoregülasyon bozukluğu ve anhidroz sonucu ciltte kuruma, çatlama ve kallus dokularında artış olur, cilt enfeksiyona açık hale gelir.

**Arteriel yetersizlik:** Diyabetik kişilerde sıklıkla tibial ve peroneal arter gibi dizaltı damarları simetrik etkilenir, ayrıca kollateral damarlarda da stenoz görülür. Darlığın artışı ve proksimal damarlarında etkilenmesiyle iskemik ülser ve gangren gelişebilir. Hasta klinik muayene ve doppler USG ile titiz bir şekilde incelenmeli, gerekirse revaskülarizasyon yapılmalıdır. Revaskülarizasyon vakaya göre cerrahi veya girişimsel radyolojik olarak yapılabilir.

Avrupa'da 14 merkezli, 1088 diyabetik ayak hastasının incelendiği prospektif bir çalışmada diyabetik ayak hastalarının %23'ünün bir yıllık sürede iyileşmediği bildirilmiştir. En önemli kötü prognostik gösterge olarak, PAH ve bu nedenle oluşan iskemi belirlenmiştir. Kontrolsüz diyabette PAH riski artar. Diyabette daha çok infrapopliteal ve multisegmental arteriel tıkanıklıklar oluşur. Arter tıkanıklığı tespit edilmese dahi diyabette kapiller bazal membranda kalınlaşma ve oksijen diffüzyonunda bozulma vardır.

**Enfeksiyon:** Diyabetik ayak ülser yarısı saptandığında en korkulan durum enfeksiyon varlığıdır.

Diyabetik ayak ülseri olan hastaların yaklaşık %60'ında enfeksiyon gelişir. Diyabette oluşan enfeksiyon selülit, osteomyelit ve nekrotizan fasiite kadar değişebilir. Özellikle osteomyelit varlığı, ek tanısız işlemler gerektirmesi, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve hastaneye yatış gerektirmesi, amputasyona sebep olabilmesi nedeniyle oldukça ciddi bir durumdur.

Kontrol altında olmayan diyabette lökosit aktivitesi ve kompleman fonksiyonları bozulur. Bakteriler, hasar, iskemi ve ülser bölgesinden içeriye hızla invaze olup derin dokulara geçerek ciddi enfeksiyona ve sepsise neden olabilir. Etkin dirençli bakteri olduğunda amputasyon riski artar. Hastaların önemli bir kısmında enfeksiyon bölgesinde stafilokoklar, E.coli, Pseudomonas, Enterokoklar ve anaerob mikroorganizmalar gibi birden fazla bakteri bulunur. Kötü kokulu, gangrenöz yaralarda anaerob streptokoklar, bacteroides, clostridium gibi anaerobların da bulunduğu düşünülmelidir.

Akut yara enfeksiyonu olgularında Gr(+)'leri hedefleyen tedaviler planlanmalıdır. Kronik, daha önce tedavi almış olgularda dirençli Gr(-) etkenleri, derin, komplike, gangrenöz ve kötü kokulu yaralarda anaerob patojenleri içerecek şekilde antibiyotik spektrumu genişletilmelidir [9,10]

#### **Diyabetik ayak patolojisinin klinik sınıflaması:**

Yapılacak olan bakım, tedavi, takip ve cerrahi girişimin planlanması için diyabetik ayak yaralarının sınıflandırılması gerekmektedir. Diyabetik ayak yaraları için kullanılmakta olan değişik skorlama ve sınıflama sistemleri vardır. (Wagner, Texas Üniversitesi, Sinbad, Pedis skorlama ve sınıflama sistemleri gibi). Bunlar genel olarak ülser, iskemi, enfeksiyon, osteomyelit, gangren varlığı, yaranın büyüklük ve derinliğine göre evreleme yapmaktadır.

İlk kullanılan sınıflama sistemi Meggit-Wagner Sınıflama Sistemi olup daha sonraki sınıflamalar için temel oluşturmuştur. Ancak bu sınıflamada osteomyelit ve gangren şeklinde olmayan enfeksiyonun bir parametre olarak alınmamış olması yeni sınıflandırma sistemlerinin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Texas Üniversitesi diyabetik ayak yarası sınıflandırma sistemi pratikte sıklıkla kullanılmakta olan kapsamlı bir sınıflama olup bu sınıflamada derece derinliği, evre yaranın ciddiyetini gösterir. Uluslararası Diyabetik ayak Çalışma Grubu, tüm ülserleri perfüzyon (Perfusion), yayılım-boyut (Extend), derinlik-doku kaybı (Depth), enfeksiyon varlığı (Infection) ve duyuya (Sensation) göre sınıflayan PEDİS sınıflamasını önermiştir.

#### **Tablo 1. Diyabetik ayak ülserlerinde Wagner Sınıflaması**

Evre 0 Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için risk)

Evre 1 Derin dokulara yayılımın olmadığı yüzeysel ülser

Evre 2 Tendon, kemik, ligament veya eklemi içeren derin ülser

Evre 3 Apse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser

Evre 4 Parmakları ve/veya metatarsı kapsayan gangren

Evre 5 Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk ve/veya ayağın bütününün gangreni [11,12].

#### **Diyabetik Ayak Hastalığı Tanısı**

Diyabetik hastalarda ayak ülserasyonu riskini belirlemek için her muayenede ayakların sorgulanması ve kontrol edilmesi, yılda bir kez de kapsamlı ayak muayene ve değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastada ayaklarını değerlendirebilme yeteneği kazanmalıdır [13]. Ancak her zaman hastanın kendi beyanına güvenilmemelidir.

Diyabet hastasını takip eden endokrinologlar ve iç hastalıkları uzmanları başta olmak üzere, diyabetik ayak hastası gören tüm uzmanlık alanları diyabetik ayak oluşumunun önlenmesi, teşhisi, tedavi ve takibi konusunda yeterli bilgi sahibi olmalıdır [14]. Diyabetik ayak hastası multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bunun için hastanelerde diyabetik ayak tanı, tedavi ve takibi için endokrinoloji, enfeksiyon hastalıkları, kalp-damar cerrahisi, ortopedi, plastik cerrahi uzman hekimleri, yara bakım hemşiresi ve fizyoterapistten oluşan bir ekip oluşturulmalıdır [15]. Bir araya gelmeleri güç olsa da ekip üyeleri iletişim içerisinde olmalıdır.

Diyabetik ayak ülserinin yönetiminde başlangıçta sırasıyla şu işlemler yapılır;

- Ülserin değerlendirilmesi ve sınıflandırılması,

- Diyabetik ayak ülseri oluşumuna katkıda bulunan, kliniği ağırlaştırıcı ko-morbid durumların değerlendirilmesi (kardiyovasküler hastalık, nöropati vs),
- Periferik arter hastalığı varlığını ve varsa ciddiyetini tespit etmek için doppler USG ve anjiyografi yapılması,
- Hastanın belirti ve bulgularının değerlendirilmesi, izlenecek tedavi ve takibin belirlenmesi.

**Diyabetik nöropati tanısı:** Nöropatiye yönelik ayrıntılı anamnez alınır, his kaybı, parestezi (yanma, batma, karıncalanma hissi, soğuk-sıcak algısının olup olmaması) sorgulanır. Sonrasında vibrasyon, ağrı, dokunma ve sıcaklık duyularını ve refleksleri içeren fizik muayene ve gerekirse elektriksel ileti testleri yapılır.

**Periferik vasküler hastalık (PVH) tanısı:** PVH prevalansı genel popülasyonda %4,5 iken diyabetik popülasyonda %9,5'tir [16]. İskemi belirtilerinin sorgulanması, inspeksiyon ile renk ve cilt değişikliklerinin kontrolü, palpasyonla sıcaklık ve nabızların kontrolü, gerektiğinde el bileği-ayak bileği indexi belirleme, doppler USG, BT anjiyografi yapılır. Kritik iskemi durumunda uygun hastalara revaskülarizasyon işlemleri yapılarak perfüzyon sağlanmalı, amputasyon riski düşürülmelidir.

#### **Diyabetik ayakta radyolojik görüntüleme**

Oldukça kompleks bir tablo olan DAH'nda erken tanı ve etkin tedavi için genellikle direkt radyografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik incelemelere başvurulmaktadır [17,18].

**Direkt Grafi:** Diyabetik ayak görüntülemesinde ilk tercih edilmesi gereken yöntem üç yönlü direkt grafidir [15].

Diyabetik ayakta görülen en önemli komplikasyonların başında gelen osteomyelitten, sıklıkla bir cilt ülserinden girerek yumuşak dokulara ve kemiğe ilerleyen bakteriyel patojenler sorumludur. Akut osteomyelitte inflamatuvar kemik değişiklikleri, demineralizasyon, periost reaksiyonu ve destrüksiyon izlenir [19]. Ancak erken dönem osteomyelitte direkt grafinin duyarlılığı düşüktür, çünkü direkt grafide osteomyelitin saptanabilmesi için kemikte en az %30 mineralizasyon kaybı olmalıdır. Erişkinde bu süreç yaklaşık iki hafta sürmektedir [20]. Bu nedenle erken dönem osteomyelitin tanısı için sıklıkla manyetik rezonans görüntüleme yapılmaktadır [21].

**Tablo 2:** DAH'nda görülen patolojilerin direkt radyografik bulguları

<b>Patoloji</b>	<b>Direkt radyografik bulgular</b>
Callus oluşumu	Ciltte kalınlık artışı
Selülit	Yumuşak doku şişliği
Gaz oluşturan enfeksiyon varlığı	Yumuşak dokuda hava
Yabancı cisim	Kemik dışı opasiteler
Periostit	Periostta kalınlaşma
Nöropatik artropati	Eklem subluksasyonu/dislokasyonu, eski kemik fragmanları
Osteomyelit	Kortikal devamsızlık ve litik alanlar

**Ultrasonografi:** Diyabetik ayak tanısında kullanımını sınırlıdır. Ödem, apse, tenosinovit, eklem efüzyonu tespiti için kullanılabilir [18]. Ayrıca oluşan sıvı koleksiyonlarına USG eşliğinde drenaj ve örnekleme girişi yapılabilir.

**Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Genellikle kemik yapılara ait callus, kortikal erozyon, litik lezyon, fraktür, deformite, dislokasyonlar ve yumuşak doku amfizeminin gösterilmesinde faydalıdır. Kemik biyopsisi ve derin yerleşimli apse drenajı işlemlerinde BT kılavuzluğundan faydalanılmaktadır. Ancak BT'de yumuşak dokulara ait kontrast rezolüsyonu sınırlıdır.

**Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** İyonizan radyasyon içermemesi, yumuşak doku kontrastı en yüksek olan yöntem olması, kemik iliğini en iyi gösteren yöntem olması nedeniyle DAH'nda en önemli

görüntüleme yöntemidir [18, 21]. MRG ile ödem, selülit, callus, ülser, sinüs traktı, abse, nekrotizan fasiit, kas denervasyonları, yabancı cisim, infeksiyöz miyozit ve tenosinovit görülebilir. MRG, osteomyelit tanısında %90 duyarlılık ve %83 özgüllüğe sahiptir. Diyabetik artropatide iki önemli patoloji olan nöropatik artropati ve osteomyelitin ayırımında en iyi yöntem yine MRG'dir [21,22]. Hayalet bulgusu (ghost sign) olarak adlandırılan, T1A görüntülerde kemik konturları net olarak seçilemezken, kontrast madde verilmesi sonrası elde olunan görüntülerde konturların seçilebilir olması, nöropatik artropati üzerine eklenmiş osteomyelit tanısını destekler [23].

### **DAH'nın Önlenmesi ve Takibi**

DAH'nı önlemek için;

- İyi glisemik kontrol,
- Risk faktörlerinin belirlenmesi,
- Eğitim,
- Ayak muayenesi ve bakımı yapılmalıdır.

**Glisemik kontrol:** Diyabetik hastalarda glisemik kontrol ile mikrovasküler komplikasyonların gelişiminin azaldığı bilinmektedir. Bunun için HbA1c'nin %6,5-7 civarında olması hedeflenir. Glisemik kontrol amacıyla en etkili tedavi sistemik insülin tedavisidir. Ayrıca son yıllarda ülser bölgesine lokal insülin enjeksiyonunun, muhtemelen anabolik etkisiyle granülasyon dokusu oluşumunu aktive ederek diyabetik ülser iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu görülmüştür [24]. Yapılan çalışmalarda insülinin infüzyon şeklinde uygulanmasının çoklu subkutan insülin enjeksiyonuna göre glisemik kontrolü daha iyi sağladığı, ayrıca ülser iyileşmesi üzerinde de olumlu etki yaptığı görülmüştür [25]. Nekrotik, iskemik diyabetik ayak hastalarında laktik asidoz riski nedeniyle metformin, amputasyon riskini artırması nedeniyle sodyum glukoz transporter 2 inhibitörleri kesilmelidir [26].

Diyabetik ayak ülseri olan hastalarda yetersiz ve dengesiz beslenme, yara iyileşmesinde gerekli olan çinko, E vitamini, B vitaminleri vb. maddelerin yetersiz alımı yara iyileşmesini olumsuz etkilemekte, enfeksiyon, amputasyon gibi komplikasyonların artışına neden olmaktadır. Bu noktada diyet uzmanları da önemli rol almaktadır. Uzmanların diyabet hastalarına beslenme eğitimi vermeleri, bireysel uygun bir beslenme programı oluşturmaları ve hastaların bu programa uymaları oldukça önemlidir.

**Risk faktörlerinin belirlenmesi:** En önemli risk faktörleri; koruyucu his kaybı, periferik vasküler hastalık ve ayak deformiteleridir. Diğer risk faktörleri; Erkek cinsiyet, ileri yaş, düşük sosyoekonomik düzey, sigara-alkol kullanımı, diyabet süresi, yüksek HbA1c düzeyi, yalnız yaşamak, kalp yetersizliği, kronik böbrek hastalığı, büyük boyutlu ülser varlığı, daha önce ülser veya amputasyon öyküsü olmasıdır [27].

**Eğitim:** Hasta eğitimi yüz yüze bire bir veya grup eğitimi, ayrıca internet, video, kitapçık gibi araçlarla eğitim şeklinde olabilir. Bu şekilde hastaların, kendilerine bakımı, diyabet komplikasyonlarının önlenmesi, kendi kendilerini muayene etme, verilen tedavilere uyum, takiplerine devam etme, ayak bakım ve hijyenine özen gösterme, ayak ülserine neden olabilen faktörler konularında bilgi ve bilinç düzeyi artırılmış olur. Hastalara dar, topuklu, sivri uçlu ayakkabı giymemeleri, mümkünse uygun birkaç ayakkabıyı dönüşümlü giymeleri, ayaklarını hergün yıkamaları ve kurulamaları, nasır gelişiminin önlenmesi, varsa tedavisi, ayaklarda üşüme olduğunda ısı kaynağına değdirilerek veya çok yaklaştırılarak ısıtılmaması (his kaybı nedeniyle yanık oluşabilir), çıplak ayakla sıcak zemine basılmaması, tırnakların çok derin kesilmemesi öğretilmelidir. Hastaya ayağında şişlik, kızarıklık, bül, kuruluk, nasır, ülser, tırnaklarda değişiklik olması durumunda başvurması söylenmelidir. Eğitimlerde hastaya sigara bırakma, egzersiz, eklem hareketliliğinin artırılmasına yönelik öneriler, dengeli beslenme yönünden de bilgi ve destek verilmelidir. Hasta unutulabileceğinden dolayı eğitimler



tekrarlanmalıdır. Ayrıca hastalara önerileri içeren kılavuz kitapçık ve broşür verilmesi uygun olacaktır.

**Ayak muayenesi ve bakımı:** Yüksek riskli ayakların erken tespiti ile ayak ülseri ve diğer komplikasyonların gelişimi önlenmeye çalışılır. Ayaktaki risk değerlendirilmesi, bunun için geliştirilmiş kılavuzlara dayanılarak, nöropati, periferik vasküler hastalık, ayakta yapısal değişiklik, ülser hikayesi, amputasyon hikayesi ve eşlik eden hastalıkların varlığına göre yapılmaktadır.

Bu ayak muayeneleri sırasında nasır varlığı, tırnak kesiminin uygunluğu, tırnak ve ayak mantarı varlığı bül, çatlak, kabuk varlığı, eklem hareketinde azalma gibi durumların tespiti ve bunlara yönelik önlemlerin alınması ayak sağlığı ve daha sonra ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

*Diyabet tedavi ve takibini yapan hekimlerin ana kaynakları arasında gelen ADA kılavuzlarının diyabetik ayak konusundaki önerileri şu şekildedir:*

- Risk faktörlerini tanımlamak için yılda en az bir kez kapsamlı ayak değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Duyu kaybı olan, daha önce ülser veya amputasyon hikayesi olan diyabetiklerin her muayenede ayakları kontrol edilmelidir.
- Diyabetli hastanın daha önce olan ülser, Charcot Ayağı, amputasyon, anjioplasti veya vasküler cerrahi girişim, retinopati, böbrek hastalığı, nöropati, vasküler hastalık geçmişleri ve mevcut semptomları değerlendirilmelidir.
- Fizik muayene cilt muayenesi, tırnak muayenesi, nörolojik muayene ve vasküler muayeneyi içermelidir.
- Klodikasyon semptomları veya istirahat ağrısı olan, ayak nabızları zayıflamış olan hastalar ileri vasküler değerlendirme için ilgili bransa yönlendirilmelidir.
- Ayak ülseri olan ve ayakları yüksek riskli görülen bireylere multidisipliner yaklaşılmalıdır.
- Sigara içen, his kaybı olan, yapısal anormallik olan, PAH öyküsü olan hastalar eğitim ve takip için ayak bakım uzmanlarına yönlendirilmelidir.
- Şiddetli nöropati, ayak deformitesi, ülser, kallusu olan, zayıf periferik dolaşımı olan, amputasyon öyküsü olan yüksek riskli diyabetik hastaların özel terapötik ayakkabı kullanması uygundur.

#### **Diyabetik Ayak Hastalığında Tedavi**

Önlemlere rağmen DAH geliştiğinde, mevcut klinik tabloya ve tablonun ağırlığına göre (ülser, iskemi, enfeksiyon, nekroz, doku defekti varlığı) aşağıdaki tedavi yöntemlerinden uygun olanlar seçilerek, tek başına veya klinik duruma göre kombine olarak uygulanır [28,29,30];

- Yara pansumanı
- Antibiyotik tedavisi: Ekstremitayı kurtarabilmek için yaradaki enfeksiyonun kontrol altına alınması gerekir. Diyabetik ayakta akut enfeksiyon parmak arasından, tırnak yatağından, küçük bir laserasyondan veya abrazyondan başlayarak selülit, apse ve hatta hızla ilerleyerek gangren ve nekrotizan fasiite neden olabilir. Nekrotizan fasiitte streptokok, osteomyelitte S.aureus ön planda olmasına karşın diyabetik ayak enfeksiyonlarının %70'inin polimikrobial olduğu bilinmelidir [31]
- Hiperbarik oksijen tedavisi
- Negatif basınçlı (vakumlu) yara kapama tedavisi
- Doku büyüme faktörü tedavileri
- Yükten ve basıdan kurtarma amaçlı uygulamalar: Eklemlerde kısıtlılık ve nöropati nedeniyle taban basıncında artış ve bu nedenle ülser gelişimi için uygun bir ortam oluşur. Yükten kurtarma ve basıncı azaltmak için gerekiyorsa alçı, yürüteçler, ortezler, özel üretilmiş ayakkabı ve tabanlıklar kullanılabilir.
- Ek medikal tedaviler (Antiagregan tedavi vb.)

• Cerrahi tedaviler

- Enfekte yaraya cerrahi müdahale, debridman
- Maggot tedavisi: Nekrotik doku temizliği yanında bakteriyel yükü azaltmak ve oksijenasyonu arttırmak gibi etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır [32].
- Revaskülarizasyona yönelik girişimler; Cerrahi tedavi planlanırken damar girişimlerinin önceliği olabilir [33].
- Önleyici ve biyomekaniği düzeltici girişimler
- Rekonstrüktif cerrahi girişimler
- Yükten kurtarma (Off-loading) amaçlı cerrahi girişimler
- Yara kapama amaçlı cerrahi girişimler
- Amputasyon

Cerrahi tedaviyi uygulayacak hekimin (ortopedist, genel cerrah, damar cerrahı, plastik cerrah) diyabetik ayağı her yönüyle anlaması gerekir [31]. Öncelikle Ekstremitenin amputasyona gitmesini önleyici, ekstremitayı kurtarıcı girişimlerin uygulanması gerekir. Yinede diyabetik ayak yarası olan hastaların yaklaşık 1/4'üne çeşitli seviyelerde amputasyon yapıldığı bilinmektedir. Ampute edilen hastaları %50-70'i beş yıl içinde hayatını kaybetmektedir [34].

**Diyabetik Ayak Hastalığında Multidisipliner Hasta Yönetimi:**

Diyabetik ayağı bir hastalık veya diyabetin bir komplikasyonu olarak değerlendirmektense '**diyabetik ayak sendromu**' olarak adlandırmak daha doğru olabilir [35]. Bu nedenle diyabetik ayak takip ve tedavisi multidisipliner olarak; endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları, kalp-damar cerrahisi, enfeksiyon hastalıkları, ortopedi, plastik cerrahi, fizik tedavi, psikiyatri uzmanları, diyabet hemşireleri ve yara bakım hemşirelerinden oluşan bir ekip tarafından yapılmalıdır.

Uluslararası diyabetik ayak çalışma grubu (IWGDF) diyabetik ayakla ilgili takip-tedavi merkezlerini üç seviyeye ayırmaktadır:

1. seviye: Pratisyen hekim, hemşire, podiatristten oluşur. Diyabetik ayağı önleme ve erken tanıda görev alırlar.
2. seviye: Ortopedi, damar cerrahi, genel cerrahi branşlarından en az biri, endokrinoloji uzmanı ve yara hemşiresinden oluşur.
3. seviye: Her türlü tedavi ve girişimi yapabilecek multidisipliner bir ekipten oluşur.

Uygulanacak doğru tedavilerle muhtemel amputasyonların önemli bir kısmı önlenilmekte, amputasyondan kaçınılmayacaksa dahi ampute doku düzeyi küçülebilmektedir [36].

Diyabetik ayağın evrelendirilmesi yapıldıktan sonra etyopatogeneze yer alan tüm olumsuzluklar dikkate alınmalı ve çözümlenmeye çalışılmalıdır. Ancak maalesef hastaların bir kısmında kan şekeri dahi ölçülmeden ekstremita ülserlerinin tedavisine başlanmaktadır.

Tedavi sonrası da tekrar yara oluşumunu önlemek için gerekli kurallara uyulması, uygun ayakkabı kullanımı, ortez kullanımı, fizik tedavi uygulamaları, diyabetin kontrol altında tutulması çok önemlidir [37, 38]. Ancak diyabetik ayak ülser ve yara enfeksiyonu sık tekrarlayabilir. Altta yatan sorunlar genel olarak devam ettiği için, nüksü önlemek için azami özen gösterilmelidir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla diyabetik ayak ülserleri ve ülser komplikasyonlarının önlenmesi, tanısı ve tedavisi ile ilgili birçok bilgi sağlamış, kanıta dayalı ve onaylanmış kılavuzlar geliştirilmiştir. Bu kılavuzlar ışığında takip, tanı ve tedavi stratejileri daha da geliştirilmelidir.

**Kaynaklar**

1. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-180. doi:10.1007/s10654-013-9771-5
2. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine.* 2012;41(3):384-397. doi:10.1007/s12020-012-9619-x
3. Azamat İF, Yanar F. Diyabetik ayak epidemiyoloji, fizyopatoloji ve sınıflandırma. Ucu H, editör. Yara. 1. Baskı. Ankara: Türkiye klinikleri; 2021.p.66-71
4. Rogers LC, Lavery LA, Armstrong DG. The right to bear legs--an amendment to healthcare: how preventing amputations can save billions for the US Health-care System. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2008;98(2):166-168.
5. Erbas T, et al. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(1):51-5
6. Moura Neto A, Wittmann DE, Fernandes TD, Nery M, Parisi MC. Risk factors for ulceration and amputation in diabetic foot: study in a cohort of 496 patients. *Endocrine.* 2013;44:119-24.
7. Sajic M. Mitochondrial dynamics in peripheral neuropathies. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(4):601-620. doi:10.1089/ars.2013.5822
8. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron.* 2017;93(6):1296-1313. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.005
9. Barwell ND, Devers MC, Kennon B, et al. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations. *Int J Clin Pract.* 2017;71(10):10.1111/ijcp.13006. doi:10.1111/ijcp.13006
10. Blume P, Wu S. Updating the Diabetic Foot Treatment Algorithm: Recommendations on Treatment Using Advanced Medicine and Therapies. *Wounds.* 2018;30(2):29-35.
11. Meggit B. Surgical management of the diabetic foot. *Br J Hosp Med.* 1976:227-32
12. Redmond AC, Keenan AM, Landorf K. 'Horses for Courses': the differences between quantitative and qualitative approaches to research. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2002;92(3):159-169. doi:10.7547/87507315-92-3-159
13. Lim JZ, Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med.* 2017;110(3):104-109. doi:10.1177/0141076816688346
14. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia.* 2008;51(5):747-755. doi:10.1007/s00125-008-0940-0
15. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):e132-e173. doi:10.1093/cid/cis346
16. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population  $\geq 40$  years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1591-1597. doi:10.2337/diacare.27.7.1591
17. Lauri C, Leone A, Cavallini M, Signore A, Giurato L, Uccioli L. Diabetic Foot Infections: The Diagnostic Challenges. *J Clin Med.* 2020;9(6):1779. Published 2020 Jun 8. doi:10.3390/jcm9061779
18. Expert Panel on Musculoskeletal Imaging, Walker EA, Beaman FD, et al. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Osteomyelitis of the Foot in Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(11S):S440-S450. doi:10.1016/j.jacr.2019.05.027
19. Hatzenbuehler J, Pulling TJ. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am Fam Physician.* 2011;84(9):1027-1033.
20. Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic imaging in osteomyelitis: the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy. *Semin Plast Surg.* 2009;23(2):80-89. doi:10.1055/s-0029-1214160
21. Russell JM, Peterson JJ, Bancroft LW. MR imaging of the diabetic foot. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2008;16(1):59-vi. doi:10.1016/j.mric.2008.02.004
22. Martín Noguerol T, Luna Alcalá A, Beltrán LS, Gómez Cabrera M, Broncano Cabrero J, Vilanova JC. Advanced MR Imaging Techniques for Differentiation of Neuropathic Arthropathy and Osteomyelitis in the Diabetic Foot. *Radiographics.* 2017;37(4):1161-1180. doi:10.1148/rg.2017160101
23. Schweitzer ME, Morrison WB. MR imaging of the diabetic foot. *Radiol Clin North Am.* 2004;42(1):61-vi. doi:10.1016/S0033-8389(03)00163-5
24. Zhang ZX, Liu XL, Lü L, Zhang L, Ji DL, Liu LH. [Effect of insulin by local injection on the level of

- systemic blood glucose and granulation tissue formation of wound in patients with diabetic foot ulcer]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2011 Dec;27(6):451-5. Chinese. PMID: 22340792.
25. Fan HJ, Yu JH, Cui GM, Zhang WY, Yang X, Dong QJ. Insulin pump for the treatment of diabetes in combination with ulcerative foot infections. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30(2):465-470.
26. Khouri C, Cracowski JL, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect?. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1531-1534. doi:10.1111/dom.13255
27. Crawford F, Cezard G, Chappell FM, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technol Assess*. 2015;19(57):1-210. doi:10.3310/hta19570
28. Health Quality Ontario. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17(5):1-142. Published 2017 May 12.
29. Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD008548. Published 2015 Oct 28. doi:10.1002/14651858.CD008548.pub2
30. El-Tawdy AH, Ibrahim EA, Abdallah ES, Al Sakhawy EM, Morsy TA. MAGGOT DEBRIDEMENT THERAPY (MDT): IT IS SAFE AND ECONOMIC FOR TREATING A DIABETIC FOOT ULCER. *J Egypt Soc Parasitol*. 2016;46(1):223-234. doi:10.12816/0026168
31. van Baal JG. Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 2:S123-S128. doi:10.1086/383273
32. Abela G. Benefits of maggot debridement therapy on leg ulcers: a literature review. *Br J Community Nurs*. 2017;22(Sup6):S14-S19. doi:10.12968/bjcn.2017.22.Sup6.S14
33. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(4):453-460. doi:10.1016/j.ejvs.2006.11.022
34. Lavery LA, van Houtum WH, Harkless LB. In-hospital mortality and disposition of diabetic amputees in The Netherlands. *Diabet Med*. 1996;13(2):192-197. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199602)13:2<192::AID-DIA35>3.0.CO;2-#
35. Uncu H. Diyabetik ayak tedavisi ve cerrahi yaklaşım. Uncu H, editör, Yara. 1. Baskı. Ankara:Türkiye Klinikleri;2021. p.91-101
36. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg*. 2006;45(5 Suppl):S1-S66. doi:10.1016/S1067-2516(07)60001-5
37. Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, et al. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:99-118. doi:10.1002/dmrr.2702
38. Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, Cavanagh PR. Prevention of recurrent foot ulcers with plantar pressure-based in-shoe orthoses: the CareFUL prevention multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1982-1989. doi:10.2337/dc13-2956



**SÖZLÜ BİLDİRİ**

**TAM METİN**

**03-07 Ekim 2022**

**Bilecik Üniversitesi**

## Sanal Gerçeklik Uygulamasının İnme Sonrası Üst Ekstremitte Rehabilitasyonuna Katkıları

Aysel ÇINAR SAYHAN

Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı,  
Bilecik

### Özet

İnme; sakatlık sebeplerinin başında gelmektedir. Geçirilmesi sonrasında erken dönemde rehabilitasyon protokollerinin uygulanması ile kas fonksiyonları yeniden aktive edilebilmektedir. Rehabilitasyon süreci hem hasta için hem de terapist için uzun, yorucu, uğraştırıcı bir süreçtir; bu da hastalarda ve terapistlerde motivasyon kaybına, umutsuzluğa sebep olabilmektedir. Sanal gerçeklik gibi yeni tedavi metodlarının protokollere eklenmesi ile motivasyon artırılabilir, görsel geri bildirimler ile rehabilitasyon daha keyifli hale getirilebilir. Geleneksel rehabilitasyona eklenen sanal gerçeklik uygulaması ile kas fonksiyonlarının geri dönüşünde daha güzel yanıtlar alınabilir.

### Anahtar Kelimeler

İnme Rehabilitasyonu, Sanal Gerçeklik, Ayna Nöronlar

### Giriş

Sanal gerçeklik; bilgisayar sistemleri ile kişiyi oradaymış gibi hissettiren, duylara ışık, ses gibi çeşitli bilgiler sağlayan üç boyutlu bir simülasyondur.<sup>(1)</sup> Sanal gerçeklik; multipl skleroz, serebral palsi, parkinson hastalığı, travmatik beyin hasarı, spinal kord yaralanmaları, denge bozuklukları gibi pek çok alanda kullanılırken<sup>(2)</sup> inmeli hastalarda rehabilitasyon protokollerine girmeyi başarmıştır. İnmeli hastalarda nöral yeniden yapılanmaya ve fonksiyonel motor iyileşmeye faydası yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir.<sup>(3)</sup>

### Tartışma

İnme sonrası gerileyen üst ekstremitte hareketlerinin yeniden uyarılabilmesi ve kazanılabilmesi çok önemlidir. İnme sonrası ilk 3 ay bu kazanımlar için bir fırsat penceresidir. Özellikle ilk 1 ay yoğun ve tekrarlı rehabilitasyon yöntemleri ile güzel sonuçların alındığı bir dönemdir.<sup>(4)</sup> Bu dönemde klasik rehabilitasyon protokollerine eklenen sanal gerçeklik gibi robotik rehabilitasyon yöntemleri hastanın kısa bir dönemde çok daha fazla yol kat etmesini sağlar. Hasar sonrası beyindeki iyileşme spontan fonksiyonel düzelmeye ve rehabilitasyon sonrası plastisite ile desteklenmelidir. Nöroplastisite yani beyin şekillenmesi, nörojenik iyileşme ile aynı anda başlayan ve aylar süren merkezi sinir sisteminin hasar sonrasında reorganizasyon ve remodelizasyon yeteneğini ifade eder. Sanal gerçeklik yönteminde hastaya sensörlü bir eldiven giydirilir. Eldiven hastanın hareketini sisteme aktaran mekanoreseptörler içerir. Bu şekilde hasta kendi el hareketlerini aynı anda sanal el hareketi şeklinde ekranda görür. Duyu eldiveni stimulatoru beyinde presantral ve postsantral gyrusları uyarır, sensorimotor yeniden yapılanma için kalan şekillenme kapasitesini tetikleyebildiği için kronik

inmede eldeki fonksiyonel iyileşmeyi kolaylaştırabilir. Bu eldivenlerdeki sensörler ile parmaklardaki fleksiyon açıları, abduksiyon hareketi, bu sırada el bileğinin eş zamanlı oryantasyonu algılanabilmektedir. Eldivenlerin kendi programlarında elma toplama, top sıkma, bardak tutma gibi hastaya uygun oyunlar bulunmaktadır. görsellerle aferin çok güzel gibi uyarılarla oyun içerisinde hastaya geri dönüş sağlanabilmektedir.<sup>(5)</sup> Plastiste için göreve özgü öğrenme kavramı geliştirilmiştir. Sürekli tekrarlar ve yoğun eğitimler ile görev pekiştirilir. Hiç el aktivitesi olmayan hastada bile sanal gerçeklik ile elin aktive edilmiş gibi ekranda gösterilmesi, hareketin imgelemesi ayna nöronlar adı verilen ve aktivitenin yapılması ve bir başkasının izlenmesi sırasında deşarj olan nöronları harekete geçirir. Ayna nöronların aktivasyonu motor iyileşmede önemli rol oynar. Hastanın objektif iyileşme parametreleri tespit edilebilir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde sanal gerçeklik tedavisi ile konvansiyonel yöntemler karşılaştırıldığında hastaların fonksiyon, aktivite ve katılım sonuçlarında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmalar sonucunda, sanal gerçeklik tedavisinin motor hareketleri arttıran maliyet-etkin motive edici bir yöntem olarak inme rehabilitasyonunda kullanılması önerilmiştir.<sup>(6)</sup> Eklem hareket açıklığını geliştirir. Eklem kontraktürlerini önler. Ağrı ödem ve spastisiteyi azaltır. Proprioseptif stimülasyon sağlar. Koordinasyonu artırır. Kavrama kuvvetini artırır. Daha uzun ve yoğun fonksiyonel eğitim seansları sayesinde konvansiyonel tedavilerle kıyaslanamayacak şekilde hızlı ilerlemeler sağlanır. Eğlenceli oluşuyla rehabilitasyona katılımı artırır, tedaviye ek katkısı ile fizyoterapist çalışma süresini kısaltır. Bilgisayarda kayıt sistemi ile Hastanın yürüme ve diğer hareket aktiviteleri kolay bir şekilde denetlenir ve değerlendirilir. Bireysel olarak program planlanabilir. Geri bildirimleri sayesinde hastada motivasyonu pekiştirir. Bilgisayar destekli değerlendirme ölçekleri ile hastanın gelişimi kolay bir şekilde değerlendirilir. Uygulamanın bir yan etkisi yoktur.

## Sonuç

Sanal gerçeklik yönteminin konvansiyonel fizik tedavi yöntemleri ile beraber kullanılması ile rehabilitasyon protokollerine eklenmesi inme sonrası hastaların üst ekstremitte fonksiyon, katılım ve motivasyonlarında anlamlı derecede fark sağlayabilir.

## Kaynaklar

1. 4. İnme Rehabilitasyon Sempozyumu Sunumları; İnmede Sanal Gerçeklik, Doç. Dr Hasan Kerem Alptekin
2. Hao Feng, Cuiyun Li, Jiayu Liu, Liang. Virtual Reality Rehabilitation Versus Conventional Physical Therapy for Improving Balance and Gait in Parkinson's Disease Patients: A Randomized Controlled Trial Med Sci Monit 2019 Jun 5;25:4186-4192.
3. Taesung In, Kyeongjin Lee. Virtual Reality Reflection Therapy Improves Balance and Gait in Patients with Chronic Stroke: Randomized Controlled Trials Med Sci Monit 2016 Oct 28;22:4046-405
4. Michael A. Dimyan & Leonardo G. Cohen. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke *Nature Reviews Neurology* volume 7, pages76–85 (2011).
5. Yoon-Hee Choi, Nam-Jong Paik. Mobile Game-based Virtual Reality Program for Upper Extremity Stroke Rehabilitation J Vis Exp2018 Mar 8;(133):56241.doi: 10.3791/56241.
6. K Laver<sup>1</sup>, S George, S Thomas, J E Deutsch, M Crotty. Virtual reality for stroke rehabilitation: an abridged version of a Cochrane review Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 20;11(11):CD008349.



## **COVID-19 Hastalarında Dispne Yönetiminde Palyatif Bakım**

**Döndü Şanlıtürk**

**Sorumlu Yazar: Döndü Şanlıtürk ([dtuna@windowslive.com](mailto:dtuna@windowslive.com)), Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Erbaa sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Türkiye.**

**Bildirilerin tercih edilen sunum şekli; Sözlü Tam Metin**

### **Özet**

**Giriş ve amaç:** Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) dünya genelinde hızla yayılmıştır. COVID-19'lu hastaların çoğu, büyük semptom yükü ve belirsizlikler nedeniyle palyatif bakıma ihtiyaç duymaktadır. SARS-CoV-2 nedeniyle birçok kişi hayatını kaybetmiştir. Bu süreçte palyatif bakıma olan ihtiyaç dikkat çekici düzeye ulaşmıştır. Özellikle COVID-19 hastalarında sıklıkla görülen dispnenin palyatif bakımla yönetiminin çok önemli olduğu bildirilmektedir. Bu derlemede, COVID-19 hastalarında palyatif bakım uygulamasının gerekliliği ve özellikle palyatif dispnenin yönetiminde önerilen uygulamalara yönelik bilgiler yer almaktadır.

**Yöntem:** İngilizce ve Türkçe makaleler google scholar, science direct, ulakbim Türk tıp dizini, Google akademik veri tabanlarında "COVID-19", "SARS-CoV-2", "palliative care", "dyspnea", "Koronavirüs", "palyatif bakım", "dispne" anahtar kelimeleri kullanılarak tarama yapıldı. Özetler önceden belirlenmiş kriterlere göre gözden geçirilerek seçilmiştir. Seçilen

makalelerin tam metin incelemeleri yapıldı.

**Bulgular:** COVID-19 hastalarında dispnenin %18-55 oranında görülmesi ve dispnesi olan hastalarda mortalite oranının fazla olması palyatif dispnenin uygulanmasını gerekli kılmıştır. Ayrıca hastalarda damgalanma, hastalığın seyrinin belirsizliği, ölüm korkusu ve izolasyon süreci ve ailelerde beklenen yas hastaların psikolojik sıkıntı yaşamalarına sebep olan faktörlerdir. Bu faktörler hastaların yaşadığı kaygıyı dolayısıyla dispne yaşama durumlarını arttırmaktadır. Palyatif dispne uygulamaları COVID-19 hastalarına ve ailelerine iyi palyatif bakım sağlamada önemlidir.

**Tartışma ve sonuç:** COVID-19 hastalarının hangi durumlarda palyatif bakıma sevk edileceğine ilişkin rehber geliştirilmiştir. Ayrıca palyatif bakım ekip üyesi olmayan sağlık profesyonellerinin palyatif bakım uygulamalarında rehber kaynak olarak kullanabilecekleri materyaller geliştirilmiştir. Ayrıca COVID-19 hastalarında palyatif dispne uygulamalarının neler olduğu ve yönetimine ilişkin bilgilere ulaşılmıştır. COVID-19'da palyatif dispne tedavisinde, sağlık profesyonelleri, şefkatli bakıma odaklanmak, temel opioid ilaçlara erişim sağlamak ve yaşam sonu bakımında sosyal izolasyonu ve bakıcı sıkıntısını azaltmak için palyatif bakım teknik bilgisinden yararlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, palyatif bakım, dispne.

## **Palliative care in the management of dyspnea in COVID-19 patients**

### **Abstract**

**Background and purpose:** The coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread rapidly around the world. Most patients with COVID-19 require palliative care because of the large symptom burden and uncertainties. Dyspnea is seen in 18-55% of patients with COVID-19. The mortality rate in patients with dyspnea is higher than in other patients. In addition, stigma, uncertainty of the course of the disease, fear of death, and isolation process are factors that cause patients to experience psychological distress. Psychological distress increase dyspnea experienced by patients. It is reported that the management of dyspnea, which is frequently seen especially in COVID-19 patients, with palliative care is very important. In this review, information on the necessity of palliative care practice in COVID-19 patients and the recommended practices especially in the management of palliative dyspnea are included.

**Method:** English and Turkish articles were searched in google scholar, science direct, ulakbim Turkish medical index and Google academic databases. The keywords "COVID-19", "SARS-CoV-2", "palliative care", "dyspnea", "Coronavirus", "palliative care", "dyspnea" were used in the search. Abstracts were selected by reviewing according to predetermined criteria. Full text reviews of selected articles were made.

**Findings:** The incidence of dyspnea in COVID-19 patients with a rate of 18-55% and the high mortality rate in patients with dyspnea necessitated the application of palliative dyspnea. In addition, stigma, the uncertainty of the course of the disease, the fear of death and the isolation process and the expected grief in the families are the factors that cause patients to experience psychological distress. These factors increase the anxiety experienced by the patients, and thus their occurrence of dyspnea. Palliative dyspnea practices are important in providing good palliative care to COVID-19 patients and their families.

**Discussion and conclusion:** A guide has been developed on when to refer COVID-19 patients to palliative care. In addition, materials have been developed that health professionals who are not members of the palliative care team can use as a guide in palliative care practices. In addition, information on palliative dyspnea practices and management in COVID-19 patients was obtained. In treating palliative dyspnea in COVID-19, healthcare professionals can leverage palliative care know-how to focus on compassionate care, provide access to essential opioid medications, and reduce social isolation and caregiver distress in end-of-life care.

**Key words:** COVID-19, palliative care, dyspnea.

## **Giriş**

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) dünya genelinde hızla yayılmış ve birçok ölüme neden olduğu için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir (Fusi-Schmidhauser et al., 2020; Etkind et al., 2020). Akciğerler birincil enfeksiyonun hedefidir ve solunum sistemi hastalığı olan bireylerde prognoz daha kötü olduğu bilinmektedir (Cafarotti, 2020). COVID-19'lu hastalar hafif ila orta şiddette solunum hastalığı yaşamaktadır. Hastalığın başlangıcında ateş ve öksürük sıklıkla görülürken ortalama 5. günde dispne gelişebilir. Hastalıkta baskın semptomlara ek olarak baş ağrısı, konjunktival hiperemi, nazal konjesyon, boğaz ağrısı, sekresyon artışı, balgam, halsizlik, hemoptizi, bulantı-kusma, diyare, karın ağrısı, miyalji, döküntü, tat ve koku duyusunda kayıp gibi semptomlar görülmektedir (Çelik ve Köse, 2020). COVID-19'lu hastaların çoğu, büyük semptom yükü ve belirsizlikler nedeniyle palyatif bakıma ihtiyaç duymaktadır (Fusi-Schmidhauser et al., 2020). Palyatif bakım Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “fiziksel, psikososyal ya da spiritüel (ruhsal) olarak yaşamı tehdit eden bir hastalıkla karşılaşan hasta (yetişkinler ve çocuklar) ve ailelerinin, ağrı ve diğer semptomlarının hafifletilmesi ve mümkün olduğunca erken yaşam kalitelerinin artırılmasına yönelik bir yaklaşım” olarak tanımlanmıştır (DSÖ, 2020). Tüm dünyayı etkisi altına alan bu pandemi sürecinde ihtiyaç duyan her hastaya palyatif bakımının sağlanması ve çeşitli uzmanlık alanları ile işbirliği içerisinde her hastaya bütüncül yaklaşılması gerekmektedir (Halpern and Tan, 2020).

Bu derlemede, COVID-19 hastalarında palyatif bakım uygulamasının gerekliliği ve özellikle palyatif dispnenin yönetiminde önerilen uygulamalara yönelik bilgiler yer almaktadır.

## **Yöntem**

İngilizce ve Türkçe makaleler google scholar, science direct, ulakbim Türk tıp dizini, Google akademik veri tabanlarında "COVID-19", "SARS-CoV-2", "palliative care", "dyspnea", "Koronavirüs", "palyatif bakım", "dispne" anahtar kelimeleri kullanılarak tarama yapıldı. Özetler önceden belirlenmiş kriterlere göre gözden geçirilerek seçildi. Seçilen makalelerin tam metin incelemeleri yapıldı.

## **Bulgular**

SARS-CoV-2 nedeniyle birçok kişi hayatını kaybetmiştir. Bu süreçte palyatif bakıma olan ihtiyaç dikkat çekici düzeye ulaşmıştır. COVID-19'da semptomların değişken olması, yoğunluğunun kişiden kişiye değişkenlik göstermesi, yüksek insidansa sahip olması ve mortalite oranlarındaki yükseklik bireyleri bu hastalıkla mücadelede etkisiz bırakmıştır. Tüm bu sebepler hastaların özel bir tedavi almasını gerekli kılmıştır. Hastanelerdeki yoğunluk yeni tedavi modalitelerine geçişi zorunlu kılmıştır. Yıllardır hastalara semptomatik tedavide hizmet

veren palyatif bakım uygulamaları bu zamanda en çok konuşulan uygulamalar olarak karşımıza çıkmıştır.

Pandemi sürecinde COVID-19'lu hastaların bakımında acil bir palyatif bakım tarzına geçiş yapılması, sağlık çalışanlarına hasta ve ailesine bakım ve manevi destek verirken en iyi kararı vermesinde destek olunması gerektiği ortaya çıkmıştır (Fusi-Schmidhauser et al., 2020). COVID-19 hastasında palyatif bakımın önemi kabul edilmesine rağmen pandemi koşulları palyatif bakım uygulamalarını kısıtlamıştır (Radbruch et al., 2020; Davies and Hayes, 2020). Kısıtlı hastane kaynakları, hastaların hızla kötüleşmesi, izolasyon önlemleri ve aile ziyaretlerinin yasaklanması palyatif bakımı zorlaştırmıştır (Janssen et al., 2020). Sadece pandemi koşulları değil sınırlı sayıdaki palyatif bakım uzmanı olması da COVID-19 hastasına palyatif bakım verilmesini güçleştirmektedir (Szabo, 2020). Pandeminin çok hızlı yayılması çok sayıda hastanın hastaneye yatışı sınırlı sayıdaki palyatif bakım üyesinin bakım vermesini olanaksız kılmıştır. Bu durum palyatif bakım ekibi dışındaki sağlık çalışanlarının da palyatif bakım uygulamalarını bilmesi ve uygulaması gerekliliği ortaya çıkarmıştır. Etkin ve arkadaşları pandemi sürecinde COVID-19 hastalarına bakım veren ön saflardaki sağlık çalışanlarının palyatif bakım becerilerini geliştirmek ve palyatif bakıma ilişkin eğitim materyallerine erişimi kolaylaştırmak için bir "Palyatif Bakım Araç Seti" geliştirmişlerdir. Set ile palyatif bakım üyesi olmayan sağlık çalışanlarının ihtiyaç duyan hastalara palyatif bakım uygulama olanağı sunmuştur. Geliştirilen "Toolkids" ile videolar, eğitim materyalleri, hangi durumda ne yapılacağına ilişkin yönlendirmelerin olduğu birçok kaynak sağlık çalışanlarının kullanımına sunulmuştur (Etkin et al., 2020).

İleri Palyatif Bakım Merkezi de COVID-19 hastalarının palyatif bakımdan yararlanmasının önemine vurgu yapmıştır. Merkez COVID-19'lu hastaların palyatif bakım için ne zaman sevk edileceğine ilişkin kılavuz bilgileri yayınlamıştır.

Klavuza göre;

- Önceden var olan palyatif bakım hastası,
- Palyatif semptom protokollerine dirençli semptomların varlığı,
- Solunum desteğine ihtiyaç duyan ventilatöre bağlılık,
- Kontrol edilmesi zor duygusal belirtiler,
- Prognozla ilgili hasta, aile veya hekim belirsizliği,
- Yararlı olmayan tedavi seçenekleriyle ilgili hasta, aile veya hekim belirsizliğinin bulunması,
- Hasta veya ailede psikolojik veya manevi/varoluşsal sıkıntının olması,

- Hasta veya ailenin talebi doğrultusunda COVID-19 hastaları palyatif bakım için merkezlere sevk edilebilir (CAPC, 2020)

İleri Palyatif Bakım Merkezi'nin protokollerine göre sevk dışında gelen hastalarda palyatif bakım önceliğinin belirlenmesi öncelikli bir konudur. Palyatif bakım merkezi sayısı ve yukarıda behsedildiği gibi eleman eksikliği başvuran her hastaya palyatif bakım hizmeti verilmesini olanaksızlaştırmaktadır. Söz konusu sorunun çözümü için tıpkı acil serviste olduğu gibi palyatif bakımda da triyaj uygulaması yapılmıştır. COVID-19'da palyatif bakım triyajı dört kategoride sınıflandırılmıştır. Mavi ve kırmızı kodlu hastalarda hızlı ve acil palyatif bakım için palyatif bakımın akut servisler ve afet müdahale ekibi ile entegre edilmesi gerekmektedir. Sarı ve yeşil renk için palyatif bakım gerekliliği vardır ama ertelenebilir (Rao et al., 2020; Salins et al., 2020). COVID-19'da palyatif bakım triyajı tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. COVID-19'da palyatif bakım triyajı

Kategori	Renk kodu	Tanımlama	Palyatif bakım katılımı
Anında	Kırmızı	Hayatta kalma ancak acil tedavi ile mümkün	Aktif bakım ile entegre acil palyatif bakım
Bekleyebilir	Mavi	Mevcut bakımla hayatta kalmak mümkün değil	Aktif bakım ile entegre acil palyatif bakım
Ertelenebilir	Sarı	Acil tedavi edilmediğinde ölüm tehlikesi yok ama tedaviye ihtiyaç var	Semptom yönetimi için gerekli olan palyatif bakım
Minumum	Yeşil	Gelecekte tıbbi tedaviye ihtiyaç duyacak	Semptomların giderilmesi için palyatif bakım gerekebilir

(Rao et al., 2020; Salins et al., 2020)

### Dispnenin Palyatif Bakımda Yönetimi

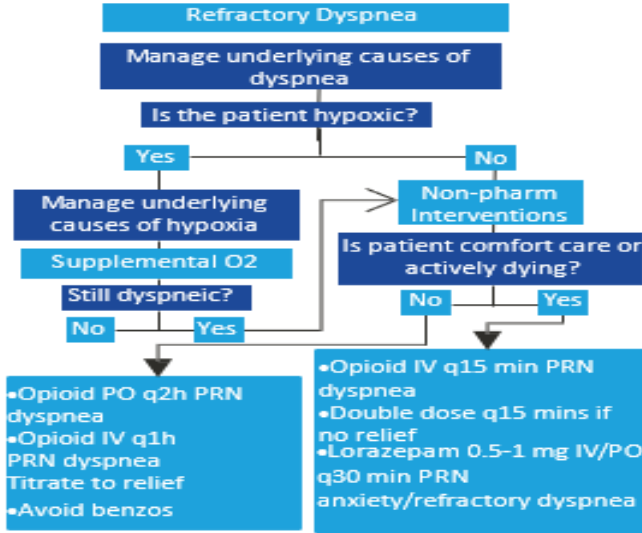
COVID-19 hastalarında en sık görülen klinik semptomlar ateş, öksürük, yorgunluk ve dispne olarak bildirilmiştir (Rodriguez-Morales et al., 2020; Sun et al., 2020; Hu et al., 2020). Genellikle Şiddetli Akut Solunum Sıkıntısı (ARDS) olan COVID-19 hastalarında dispne sıklıkla gelişmekte ve hastaların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (Xu et al., 2020). Dispne, hastaların sıklıkla ‘nefes darlığı’, ‘soluk alamama’ ya da ‘yeterince hava alamama’ olarak ifade ettiği; zorlu, yorucu ve hoş olmayan subjektif his olarak tanımlanır

(Parshall et al., 2012). Çalışmalarda COVID-19 hastalarında dispne prevalansının %19-55 arasında olduğu raporlanmıştır (Guan et al., 2020; Huang et al., 2020; Ora et al., 2020). Shi ve arkadaşlarının 2091 vaka ile 11 makaleyi inceledikleri meta analiz çalışmasında, dispnenin COVID-19 hastalarında daha yüksek mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu raporlanmıştır (Shi et al., 2020). Mortalite oranlarındaki yükselişi azaltmak ve hastaları rahatlatmak adına dispnenin palyatif yönetimi konusu gündeme gelmiştir (Janssen et al., 2020).

Janssen ve arkadaşları Öneriler ve Kanıtlara İlişkin Görüş Birleşimi (Convergence of Opinion on Recommendations and Evidence (CORE) process) şeklinde bir konsensüs oluşturarak COVID-19 hastaları için palyatif bakımda fikir birliği oluşturmaya yönelik bir çalışma yapmışlar. Çalışma sonucunda içerisinde dispnenin palyatif tedavisinin (farmakolojik) de olduğu 14 konu üzerinde fikir birliğine varılmış ve bakım önerileri oluşturulmuştur (Janssen et al., 2020). Palyatif dispne kapsamında şimdilik aksiyeteye bağlı nefes darlığı ve diğer tedaviler başarısız olduğunda opioidler, hipoksemik hastalarda ek oksijen ve benzodiazepin uygulaması gibi bilinen palyatif tedavi seçeneklerinin uygulandığı raporlanmıştır. Bununla birlikte, COVID-19'da opioidler ve benzodiazepinler için etkinlik, yan etkiler ve optimal dozaj rejimlerine ilişkin kanıt bulunmamaktadır (Janssen et al., 2020).

İleri Palyatif Bakım Merkezi COVID-19'lu hastalarda dispnenin palyatif yönetimini bir yol haritası raporlamıştır. Yol haritasında sorular ve sorulara verilen “evet” “hayır” şeklindeki cevaplara göre uygulama adımları değişerek dispne yönetiliyor. Öncelikle dispneye neden olan altta yatan faktör belirleniyor. Daha sonra hastanın hipoksik olup olmasına göre uygulamalar değişiyor (CAPC, Pocket Card, 2020). Yol haritasında dispnenin farmakolojik yönetimi üzerinde durulmuştur. CAPC COVID-19'da palyatif bakım yol haritası tablo 2'de gösterilmiştir.

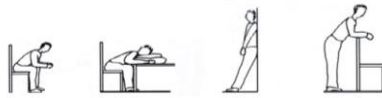
Table 2. Palliative Care for COVID-19



(CAPC, Pocket Card, 2020)

Palyatif dispne tedavisinde hastanın kondisyon kaybını önlemeye, göğüs duvarı ve iskelet kaslarının mekanik etkinliğini artırmaya ve dispne algısını azaltmaya yönelik non-farmakolojik yöntemler önerilmektedir. Göğüs duvarı vibrasyonu, destekli yürüyüş, solunum eğitimi, pozisyon verme, nefes farkındalığı ve psikoterapi non farmakolojik yöntemler arasında yer almaktadır (Yılmaz, 2018; CAPC, Pocket Card, 2020). Farmakolojik palyatif tedavi olarak ise opioidler önerilmektedir (CAPC, Pocket Card, 2020). Nefes darlığını azaltmaya yönelik pozisyonlar şekil 1’de gösterilmiştir.

Şekil 1. Nefes darlığını azaltmaya yönelik pozisyonlar



(Yılmaz, 2018)

## Sonuç ve Öneriler

COVID-19 hastalarının sıklıkla deneyimlediği dispnenin yönetiminde palyatif bakıma önemi açıktır ancak pandemi koşulları, palyatif bakım uzmanı ve ünitesi yetersizliği palyatif bakım uygulamalarını kısıtlamıştır. Bu durum palyatif bakım ekibi dışındaki sağlık çalışanlarının da palyatif bakım uygulamalarını bilmesi ve uygulaması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Buna yönelik yol haritaları ve konsensüsler geliştirilmiştir. Ancak tüm bu gelişmeler dispnenin palyatif bakımında farmakolojik tedavi kısmına yer vermiş nonfarmakolojik kısımlar kısır kalmıştır. Oluşturulan yönergelerde de kanıtların düşük olması uygulanabilirliği konusunda



soru işaretlerini beraberinde getirmiştir.

Sağlık profesyonelleri, COVID-19'da dispnenin palyatif yönetiminde, şefkatli bakıma odaklanmak, temel opioid ilaçlara erişim sağlamak ve yaşam sonu bakımında sosyal izolasyonu ve bakıcı sıkıntısını azaltmak için palyatif bakım teknik bilgisinden yararlanabilir. Palyatif bakım stratejileri, pandemi sürecinde COVID-19 hastasına bakım veren palyatif bakım uzmanı olmayan sağlık profesyonelleri tarafından kullanılmak üzere uyarlanabilir. Palyatif bakım ilkeleri, belirsizliklerle dolu COVID-19 sürecinde palyatif bakım uzmanı olmayan sağlık profesyonellerini aşına olmadıkları ve rahatsız edici kararlar verdikleri durumlarda destekleyebilir. Böylece COVID-19 hastalarının ve ailelerinin konforunun artırılmasına yardımcı olabilir.

Pandemi koşulları da dikkate alınarak dispneyi azaltıcı palyatif tedavilere (örneğin, opioid) erişim olanağı artırılmalı, yeterli miktarda koruyucu ekipman verilmeli, palyatif bakım biriminden olmayan sağlık çalışanları ve hasta yakınlarına palyatif dispneye yönelik telemedicine veya video yoluyla gerekli eğitim desteği sağlanmalı, danışmanlık verilmeli kısa ve anlaşılır eylem planları oluşturularak desteklenmelidir.

### **Kaynakça**

1. Fusi-Schmidhauser T, Preston NJ, Keller N, Gamondi C. Conservative Management of COVID-19 Patients-Emergency Palliative Care in Action. *J Pain Symptom Manage.* 2020 Jul;60(1):e27-e30. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.03.030.
2. Cafarotti S. Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 Infection and Patients With Lung Cancer: The Potential Role of Interleukin-17 Target Therapy. *J Thorac Oncol.* 2020 Jul;15(7):e101-e103. doi: 10.1016/j.jtho.2020.04.015.
3. Çelik D, Köse Ş. Erişkinlerde COVID-19: Klinik Bulgular. *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi* 2020;30 (Ek sayı):43-8 doi:10.5222/terh.2020.88896
4. Etkind SN, Bone AE, Lovell N, Cripps RL, Harding R, Higginson IJ, Sleeman KE. The Role and Response of Palliative Care and Hospice Services in Epidemics and Pandemics: A Rapid Review to Inform Practice During the COVID-19 Pandemic. *J Pain Symptom Manage.* 2020 Jul;60(1):e31-e40. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.03.029.
5. World Health Organization, 2020, Palliative care, Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
6. Halpern NA, Tan KS. United States ICU resource availability for COVID- 19 (version 2). *Society of Critical Care Medicine.* March 25, 2020. Available from: <https://www.sccm.org/getattachment/Blog/March-2020/United-States-Resource->

[Availability-for-COVID-19/United-States-Resource-Availability-for-COVID-19.pdf?lang=en-US](#)

7. Radbruch L, Knauth FM, de Lima L, et al. The key role of palliative care in response to the COVID-19 tsunami of suffering. *Lancet* 2020; 395: 1467–1469.
8. Davies A, Hayes J. Palliative care in the context of a pandemic: similar but different. *Clin Med (Lond)* 2020; 20: 274–277.
9. Janssen DJA, Ekström M, Currow DC, et al. COVID-19: guidance on palliative care from a European Respiratory Society international task force. *Eur Respir J* 2020; 56: 2002583 [https://doi.org/10.1183/13993003.02583-2020].
10. Szabo L. Shortage of palliative care in USA could amplify suffering for coronavirus patients. *USA Today*; March 25, 2020. <https://www.usatoday.com/story/news/health/2020/03/25/coronavirus-highlights-shortage-palliative-care-us-hospitals/5081810002/>
11. Center to Advance Palliative Care, 2020, Palliative Care Referral Criteria: COVID-19 Context. Available from: <https://www.capc.org/covid-19/palliative-care-referral-criteria-covid-19-context/>
12. Salins N, Mani RK, Gursahani R, Simha S, Bhatnagar S. Symptom management and supportive care of serious COVID-19 patients and their families in India. *Indian J Crit Care Med* 2020. Available from: <https://www.ijccm.org/doi/IJCCM/pdf/10.5005/jp-journals-10071-23400>.
13. Rao KS, Singhai P, Salins N, Rao SR. The pathway to comfort: Role of palliative care for serious COVID-19 illness. *Indian J Med Sci* 2020;72(2):95-100.
14. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2.
15. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Gift AG, Harver A, Lareau SC, Mahler DA, Meek PM, O'Donnell DE, American Thoracic Society Committee on Dyspnea (2012) An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 185:435–452. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
16. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS (2020) Clinical characteristics

- of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382:1708–1720.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
18. Shi L, Wang Y, Wang Y, Duan G, Yang H, Dyspnea rather than fever is a risk factor for predicting mortality in patients with COVID-19. *Journal of Infection*, 2020. 81(4): 647-679. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.013>
19. Center to Advance Palliative Care, 2020, Pocket Card: COVID Symptom Management and Key Communication Phrases. Available from: <https://www.capc.org/documents/784/>
20. Yılmaz Ü. Dispne tedavisinde palyatif yaklaşımlar. *Palyatif Bakım Bülteni*, 2018. Available from: [http://www.palyatifbakim.org.tr/images/BULTEN/PB\\_Bulten\\_2018-2.pdf](http://www.palyatifbakim.org.tr/images/BULTEN/PB_Bulten_2018-2.pdf)

## EVALUATION OF THE INTERACTION BETWEEN FOOT AND SHOES THROUGH THE TEMPERATURE PHENOMENON

Fatih YALÇIN<sup>1</sup>, Hüseyin Ata KARAVANA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uşak University, Technology Transfer Office, Uşak, Turkey

<sup>2</sup>Egean University, Leather Engineering Department, Izmir, Turkey

Corresponding Author: fatih.yalcin@usak.edu.tr

### Abstract

Foot health stands out as an important factor that affects users positively or negatively in daily life, and its importance is increasing day by day in parallel with the duration of use. Shoes is the most important parameters that affect foot health. Although there are many foot health studies related to shoes, shoe-based studies examining the interaction between feet and shoes are at a lower level. In terms of shoes, different parameters affect foot health and foot comfort, while foot temperature and temperature balancing stand out as the leading features that also affect other parameters. In the light of the studies on balancing the foot temperature, the improvements to be made in the shoes will increase the foot comfort and directly affect the foot health.

### Introduction

Today, the pace of active work and life is increasing day by day. The use of shoes became a reality during work and daily activities. In addition, it affects foot comfort directly in physical activities and indirectly in the sitting and standing positions without physical activity for the users. The shoe should cover the foot properly and should not contain any negative elements for the user. In addition, the users for shoe comfort expect different parameters such as softness, flexibility, sweat absorption, breathability, heat insulation, odor, hygiene, and sound.

During vital activities in the body, chemical reactions take place for the purpose of energy, and the body temperature increases with the heat released during the reactions. In order to continue the reactions, which are the vital activities, the internal balance of the body (homeostasis) must be maintained. Thus, the body temperature must be balanced. Most people are considered to be in equilibrium when their body temperature is  $36-37\pm 0.6$  °C<sup>1</sup>. In order to achieve this balance, it is necessary to balance the increasing temperature with methods such as contraction of the vessels, trembling, stitching of hairs and sweating<sup>1,2</sup>.

Although the human foot consists of many bones and muscles, it is quickly affected by cold due to the lack of muscles compared to its mass. For this reason, in cold environments, the first cold feeling is felt more in the feet, which are farthest from the core body, than in other organs. In hot weather, it is among the organs that are quickly affected by the heat because of the excretion of the vital heat that is released, that is, the shoes that do not provide adequate air circulation during sweating or cannot remove sweat. The human foot feels comfortable at 33 °C. That is, no positive or negative stimulus about temperature is sent to the brain. Sweating due to increased heat the stimulation of heat receptors requires information to be sent to the hypothalamus and the sweat glands to be stimulated via the

sympathetic nervous system<sup>3,7,11</sup>. In terms of measuring foot comfort and foot temperature, different studies<sup>4,5,6</sup> and different class-pain-comfort ratings were performed in these studies. Regarding studies that will simulate the real foot, pioneering artificial foot studies such as Kuklane<sup>7</sup> and Mekjavic<sup>8</sup> concentrated on the interaction of foot and shoe. In terms of body sweating mapping, researchers such as Oakley<sup>3</sup>, Smith<sup>9</sup>, Taylor<sup>10</sup>, Havenith<sup>11</sup> and Caldwell<sup>12</sup> have mostly carried out shoe-focused studies on the sweating behavior of the body. Many of the studies are shoe development-based projects supported by different shoe companies or military projects.

Heat is removed by methods such as radiation, conduction, convection, and evaporation. When considered as a shoe-foot relationship, it stands out with its breathability feature during the evaporation of sweat formed on the foot and transmission over the lining and face material that the foot comes into contact with. Although there is no test value for foot and shoe interaction rating in terms of contact and transmission, the TS EN ISO 11092<sup>13</sup> test is applied to measure the R-Value value, especially for 2-dimensional leather and textile materials. In addition, there is no test to measure the breathability of shoes. However, there are TS EN ISO 14268<sup>14</sup> tests where leather materials are tested and TS EN ISO 11092 tests where textiles and other materials are tested. Although values are specified in the standards of shoes produced for military specifications and TS EN ISO 20345<sup>15</sup> for occupational safety, they are not valid for all shoes<sup>17</sup>.

## **Results**

Currently, different methods or different test setups applied to shoes in terms of foot health and foot comfort are being developed, but there is no criterion or minimum value approved by state institutions in terms of foot comfort parameters. It is envisaged that the foot comfort parameters to be developed will be proven and approved criteria will be applied to shoes by state institutions or by government. It is envisaged that the foot comfort parameters to be developed will be proven and approved by state institutions, and that these criteria will be applied in shoes, and it will be a serious development in terms of foot health and a preventive method for shoe-borne disease. The temperature phenomenon stands out as the leading parameter among these parameters for shoe comfort.

## Referances

1. Kalkan Mustafa Tunaya. Isı, Sıcaklık, Ter, Terleme. Tıp Fakültesi Klinikleri 1, 109–130 (2018).
2. Önder, M. & Aksoy, G. Hyperhidrosis. *TURKDERM* 45, 2–9 (2011).
3. Howaan, E. & Oakley, N. The design and function of military footwear: A review following experiences in the south atlantic. *Ergonomics* 27, (1984).
4. Irzmańska, E., Dutkiewicz, J. K. & Irzmański, R. New approach to assessing comfort of use of protective footwear with a textile liner and its impact on foot physiology. *Textile Research Journal* 84, 728–738 (2014).
5. Weiner, J. S. The regional distribution of sweating. *J. Physiol.* (1945) vol. 04.
6. Wang, F. Textiles for protective military footwear. in *Handbook of Footwear Design and Manufacture* 318–340 (Elsevier Inc., 2013). doi:10.1533/9780857098795.4.318.
7. Kuklane, K. & Holmér, I. Effect of sweating on insulation of footwear. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics* 4, 123–136 (1998).
8. Mekjavic, I. B. et al. Foot Temperatures and Toe Blood Flow during a 12 km Winter Hike and Guard Duty. <http://www.rto.nato.int/abstracts.asp>.
9. Smith, C. J. & Havenith, G. Body mapping of sweating patterns in male athletes in mild exercise-induced hyperthermia. *Eur J Appl Physiol* 111, 1391–1404 (2011).
10. Taylor, N. A. S., Caldwell, J. N. & Mekjavic, I. B. The Sweating Foot: Local Differences in Sweat Secretion During Exercise-Induced Hyperthermia. (2006).
11. Havenith, G. Regional foot sweat rates during a 65-minute uphill walk with a backpack. <https://www.researchgate.net/publication/284660969> (2007).
12. Caldwell, J. N., Matsuda-Nakamura, M. & Taylor, N. A. S. Three-dimensional interactions of mean body and local skin temperatures in the control of hand and foot blood flows. *Eur J Appl Physiol* 114, 1679–1689 (2014).
13. EN ISO 11092, Textiles - Physiological effects - Measurement of thermal and water-vapour resistance under steady-state conditions (sweating guarded-hotplate test), (2014).
14. EN ISO 14268, Leather - Physical and mechanical tests - Determination of water vapour permeability, (2004).
15. EN ISO 20345, Personal protective equipment - Safety footwear, (2022).

## COVID-19 HASTALARINDA ERKEN DÖNEMDE IL1 $\beta$ , IL-6, IL-18 SİTOKİNLERİNİN ROLÜ

Gökçe Kader ARSLAN<sup>1</sup>, Bilgen ÖZDEMİR<sup>2</sup>, Mehmet ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Bahar KANDEMİR<sup>3</sup>, Bahadır FEYZİOĞLU<sup>1</sup>, İbrahim ERAYMAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Konya Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bakanlığı, Konya Sağlık Müdürlüğü, Meram Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Konya Türkiye

<sup>3</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Konya Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** COVID-19'da interlökinlerin takip edilmesi klinik açıdan faydalıdır. Bu çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak IL1 $\beta$ , IL-6, IL-18'in serum düzeylerini incelemek, klinik tabloya etkisini belirleyerek tanı ve tedaviye katkı sağlayacak parametreler ortaya koymak amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Çalışmamıza ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile COVID-19 tanısı konulan ve hastaneye yatışı yapılan hastalar dahil edildi. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 sitokinlerinin ölçümü için hastalardan tedavi öncesinde ve hastaların yatışının ikinci ve dördüncü gününde kan örnekleri alındı. Kontrol grubundan ise hasta grubu ile benzer şekilde kan örnekleri toplandı. Serum sitokin seviyeleri ticari bir enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) (Elabscience, BioTec.,Co, USA) kiti kullanılarak üretici firma önerileri doğrultusunda çalışıldı. Analizler the Jamovi project (2022), Jamovi version 2.3.4 programı ile yapıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 72 hasta, 18 yetişkin kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastalar, klinik bulguların şiddetine göre sınıflandırıldığında; 41 (%56.95) hasta hafif-orta, 31 (%43.05) hasta ağır şiddette kliniğe sahipti. IL-6 ve IL-1 $\beta$ 'nin serum konsantrasyonları ağır hasta grubunda daha yüksek (p<0.001) bulundu. Ancak hastaların doksan altı saat sonraki serum örneklerinde hafif-orta ve ağır grup arasında bir fark bulunamadı. IL-18'in serum konsantrasyonu kontrol grubuna göre, hafif-orta ve ağır gruba göre daha düşük saptandı.

**Sonuç:** COVID-19 klinik seyrinde IL-18'in erken dönemde belirteç olamayacağı, IL-1 $\beta$  ve IL-6'ın hastalığın başlangıç döneminde yüksek olduğu ancak prognostik bir faktör olarak kullanılamayacağı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, Sitokin, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18

### ABSTRACT

**Objective:** It is clinically beneficial to monitor interleukins in COVID-19. In this study, it was aimed to examine the serum levels of IL1 $\beta$ , IL-6, IL-18 in SARS-CoV-2 infected patients by comparing them with the healthy control group, to determine the effects on the clinical picture and to reveal parameters that will contribute to diagnosis and treatment.

**Methods:** Patients diagnosed with COVID-19 by reverse transcription polymerase chain reaction and hospitalized were included in our study. For the measurement of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 cytokines, blood samples were taken from the patients before treatment and on the second and fourth day of hospitalization. Blood samples were collected from the control group in a similar way to the patient group. Serum cytokine levels were studied using a commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Elabscience, BioTec.,Co, USA) according to the manufacturer's recommendations. Analyzes were performed with the Jamovi project (2022), Jamovi version 2.3.4 program. p<0.05 was considered significant.

**Results:** 72 patients and 18 adults were included in the study as the control group. When patients are classified according to the severity of clinical findings; 41 (56.95%) patients had mild-moderate, 31 (43.05%) patients had severe clinic. Serum concentrations of IL-6 and IL-1 $\beta$  were higher in the severe patient group (p<0.001). However, there was no difference between the mild-moderate and severe groups in the serum samples of the patients 96 hours later. Serum concentration of IL-18 was found to be lower than the control group, mild-moderate and severe groups.

**Conclusion:** It was concluded that IL-18 cannot be an early marker in the clinical course of COVID-19, and IL-1 $\beta$  and IL-6 are high in the initial period of the disease, but cannot be used as a prognostic factor.

**Keywords:** COVID-19, Cytokine, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18

### GİRİŞ

SARS-CoV-2, pozitif polariteli tek iplikli RNA virüsü olup koronaviridae ailesine aittir. Alfa, Beta, Gama ve

Delta koronavirüs olmak üzere dört türe ayrılır. Genellikle insanlarda alfa ve beta koronavirüsler enfeksiyona neden olmaktadır. HKU1, NL63, OC43 ve 229E çoğunlukla genel dolaşımda bulunan hafif semptomlarla seyreden virüslerdir. SARS-CoV ve MERS-CoV ciddi hastalık tablolarına yol açan virüslerdir. 2019 yılının son aylarında ortaya çıkan SARS-CoV-2 ise ailenin diğer üyelerinin aksine pandemiye neden oldu. SARS-CoV-2'nin neden olduğu bu hastalık Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı. COVID-19, asemptomatik vakalarla veya ateş, öksürük, nefes darlığı gibi semptomlarla seyretmektedir. Ancak ağır vakalarda pnömoni, multi organ yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) görülebilir (1,2).

COVID-19, IFN (İnterferon) tip I ve tip III ile ilişkili gecikmiş hücre içi doğuştan gelen bağışıklık tepkileri ile karakterizedir. SARS-CoV-2, endotel hücreleri, makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler ve T hücreleri gibi çeşitli bağışıklık hücrelerine saldırır ve onları aktive eder. Bu anormal şekilde aktive olan bağışıklık hücreleri, sitokin ve kemokin üreten birçok inflamatuvar yolu uyarır, bunun sonucunda hiperinflamasyon ve sitokin fırtınası ortaya çıkar. İnterlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) ile sınırlı olmamakla birlikte birçok sitokinin serum seviyelerinde artış meydana gelir. COVID-19'un patogenezinde ve/veya hastalık şiddetindeki rolü nedeniyle özellikle birkaç sitokin (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18) ön plana çıkmaktadır (2,3,4,5).

COVID-19 patogenezinde, Toll Like Reseptör (TLR) aracılığıyla caspaz-1 aktiflenir. Caspaz-1, IL-1 $\beta$  salınımını tetiklerken; artan IL-1 $\beta$  ise IL-6 salınımını artırır. Artan sitokinler akciğerde inflamasyon, fibrozis, ateş, CRP yüksekliği gibi bulgulara sebep olur. Caspaz-1 aktivasyonu IL-1 ailesine ait olan IL-18'i de artırır. IL-18, dolaylı yoldan IFN salınımına, T hücre sitotoksitesine neden olur. Artan IL-1 $\beta$  ve IL-18 piroptozise sebep olmakta ve hücre ölümü gerçekleşmektedir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin artışı epitelyal ve endotel hücrelerinin apoptozuna yol açar. Endotel disfonksiyonu devam ettikçe, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ve mikrovasküler tıkanma olur. Devam eden endotel aktivasyonu, pulmoner doku hasarı ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanır (5,6).

COVID-19'un yeni bir hastalık olması ve pandeminin halen devam etmesi bu hastalığı önemli kılmaktadır. Değişen varyantlara bağlı olarak hastalığın klinik bulguları ve şiddeti farklılık göstermektedir. Hastalığın, sitokin fırtınasına neden olması nedeniyle değişen dinamiklerin takibi, klinik yönetimde fikir vermesi açısından SARS-CoV-2 pozitif hastalarda sitokinlerin ölçülmesi önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, SARS-COV-2 ile enfekte hastalarda sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak proinflamatuvar sitokinlerden IL1 $\beta$ , IL-6, IL-18'in serum düzeylerinin erken dönemdeki klinik tabloya etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

## MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bakanlığı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi yerel etik kurulu onayı (sayı: 2020/2793) ile gerçekleştirildi. Bütün hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmamıza ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) ile COVID-19 tanısı konulan hastalar dahil edildi. Hastaların Enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatışı yapıldı. Sitokin ölçümü için hastalardan tedavi öncesinde kan örnekleri alındı. Ardından hastaların yatışının ikinci ve dördüncü gününde tekrar kan alındı. Sitokin ölçümleri için prospektif olarak hastaların kanları toplandı. Çalışmaya 72 SARS-CoV-2 pozitif hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak Crohn hastalığı, Ülseratif Kolit, Ailevi Akdeniz Ateşi gibi hastalığı olmayan, aktif enfeksiyonu düşündüren laboratuvar, klinik bulguları olmayan, yakın zamanda tosilizumab ve steroid kullanımı olmayan, COVID-19 geçirmemiş 18 sağlık çalışanı dahil edildi. Hasta grubu ile benzer şekilde kan örnekleri toplandı.

Tüm örnekler 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum kısımları ayrıldı. Serumlar eppendorf tüplere konularak üçe bölündü. Örnekler eppendorf tüpler içerisinde hedef sayıya ulaşana dek -80°C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Hastaların klinik özellikleri, demografik verileri, klinik seyirleri, radyolojik sonuçları ve biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Biyokimyasal parametreler yatış esnasında, hastaların yatışının ikinci ve dördüncü gününde tekrarlandı. COVID-19'un şiddeti, hafif-orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldı. Hafif-orta şiddette vakalar, CRP<40 veya CRP'nin yirmi dört saatte 2 katından az artış göstermesi, yoğun bakım ihtiyacının olmaması, takipnesi olmayan hastalar olarak tanımlandı. Ağır vakalar ise, solunum sıkıntısı olan, solunum hızı  $\geq 30$ /dk veya oda havasında oksijen saturasyonu  $\leq 93$  olan hastalar olarak belirlendi.

## SARS-CoV-2 Tespiti

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran hastalardan nazofaringeal sürüntü örnekleri alındı. Örnekler vNAT™ viral taşıma besiyeri içerisinde 2-8°C taşıma koşullarında laboratuvarımıza ulaştırıldı. Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyon (qRT-PCR) yöntemiyle çalışıldı. SARS-CoV-2 RNA tespiti için Bio-Speedy COVID-19 RT qPCR (Bioksen, İstanbul) kitleri ve Rotorgene Q



(Qiagen, Almanya) termal döngü cihazı kullanıldı. Eşik döngü sayısı (Cq)<38 olan sigmoidal eğriler pozitif olarak değerlendirildi.

### ELISA Çalışması

Serum sitokin (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 ) seviyeleri ticari bir enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)(Elabscience, BioTec.,Co, USA) kiti kullanılarak ölçüldü. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 ölçümü için sandwich-ELISA prensibi kullanıldı. Her bir kit üretici firma talimatlarına göre çalışıldı. Standartlar ve numuneler, mikro ELISA plaka kuyularına eklendi ve spesifik antikor ile birleşti. 37°C'de inkübe edildi. Daha sonra Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikoru, her bir mikro plaka kuyusuna eklendi ve inkübasyona alındı. Ardından yıkama işlemi yapıldı. Substrat çözeltisi her kuyucuğa eklenerek 15 dakika inkübe edildi. Yalnızca İnsan IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, biyotinlenmiş saptama antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklarda mavi renk oluştu. Enzim-substrat reaksiyonu, stop solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırıldı ve mavi renk sarı renge dönüştü. Optik dansite, 450 nm  $\pm$  2 nm dalga boyunda okuyucu (AMR-100, All Sheng Instrument Co., China) yardımı ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Numunelerdeki konsantrasyonlar, kit içinde bulunan standartlar kullanılarak cihaz tarafından oluşturulan grafik üzerinden otomatik olarak hesaplandı.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testinden faydalanıldı. Analizler the Jamovi project (2022), Jamovi version 2.3.4 programı ile yapıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmamıza SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olan 72 hasta, kontrol grubu olarak 18 sağlık çalışanı dahil edildi. Hastalar, klinik bulguların şiddetine göre sınıflandırıldığında; 41 (%56.95) hasta hafif-orta, 31 (%43.05) hasta ağır şiddette kliniğe sahipti. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler tablo 1'de gösterildi. Çalışma gruplarının yaş ortalamasına bakıldığında, hafif-orta grupta yaş ortalaması 54.80, ağır hasta grubunda 64.32, kontrol grubunda ise 35.28 olarak bulundu. 72 hastanın 3 (%4.16)'ü ex oldu. Interlökinler ile cinsiyet ilişkili bulunmadı.

**Tablo 1.** Gruplara ait demografik veriler

#### Hastalık Şiddeti

Cinsiyet	Hafif-Orta	Ağır	Kontrol	Total
Erkek	18 (%44)	23 (%74)	8 (%44)	49 (%54)
Kadın	23 (%56)	8 (%26)	10 (%56)	41 (%46)
Total	41 100 %	31 100 %	18 100 %	90 100 %

IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18'in serum ölçümleri amacıyla toplam 810 serum örneği kullanıldı. IL-6 ve IL-1 $\beta$ 'nın serum konsantrasyonları ağır hasta grubunda daha yüksek (p<0.001) bulundu. Ancak hastaların doksan altı saat sonraki serum örneklerinde hafif-orta ve ağır grup arasında bir fark bulunamadı. IL-18'in serum konsantrasyonu kontrol grubunda, hafif-orta ve ağır gruba göre daha yüksek saptandı.

### TARTIŞMA

Sitokinler viral enfeksiyonların patogenezinde ve inflamatuvar süreçte önemli bir rol oynar. COVID-19, inflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz ve düzensiz salgılanması sonucunda sitokin fırtınasına yol açan baskılanmış bağışıklık sistemine neden olmaktadır (7). SARS-CoV-2 S proteini konak ACE2 reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer. Ardından TLR 3,7,8 gibi reseptörlerle tanınır ve IFN tip 1 indüklenerek viral enfeksiyona karşı hücrel tepkiler ortaya çıkar. Bunun sonucunda IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, IL-10 gibi sitokinler sentezlenir. Artan viral yüke bağlı olarak IFN yanıtları gecikir ve/veya inhibe olur. Bastırılan IFN yanıtları ile virüs sayısı artmaya ve doku hasarı oluşmaya başlar. Bağışıklık sistemi bunu sınırlandırmaya çalışırken hücrelerden daha fazla sitokin sentezlenerek sitokin fırtınası meydana gelir ve çeşitli organlarda hasara neden olur (2,8). Bu çalışma SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda ardışık ölçümlerle IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18'in serum seviyelerini hastalığın erken döneminde değerlendirmek için yapıldı.

Çalışmamızda IL-1 $\beta$  ve IL-6'nın serum seviyelerini COVID-19 hastalarında başvuru esnasında hastalık kliniği ile korele olarak yüksek bulduk. Ancak tanı anından doksan altı saat sonra gruplar arasında istatistiksel

olarak fark gözlenmedi. IL-6, COVID-19 hastalarında inflamasyonun ilk aşamasında yüksek oranda üretilir ve çoklu akut faz reaktanlarını hızla aktive eder. Literatürde birçok çalışma COVID-19 hastalarında IL-6'nın prognostik faktör olarak kullanılabileceğini belirtse de, Mandel ve ark'nın yaptığı çalışmada 30 günlük mortalitenin tahmini için IL-6 ekspresyonunun önemli olduğu vurgulandı (9). Bildirilen çalışmaların çoğunda IL-6 seviyeleri tek ölçüme dayalıdır (9,10). Bu çalışmada IL-6 seviyeleri hastalığın ilk dört gününde kırk sekiz saat aralıklarla ölçüldü. Gelişen tedavi stratejileri ve değişen varyantlarla birlikte erken dönemde IL-6'nın prognostik faktör olarak kullanılamayacağı görüşüne vardık. Her ne kadar COVID-19'da IL-6 seviyeleri artsa da mortalite ve hastalık şiddeti açısından IL-6 seviyelerinin düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir.

IL-1 makrofajlarda, mast hücrelerinde gen ekspresyonunu ve birkaç sitokin/kemokinin sentezini indükler. Enfeksiyon durumlarında, IL-1 $\beta$ 'nin salınımı, adezyon moleküllerine ve endotel hücrelerine etki ederek hipotansiyona ve septik şoka yol açar. SARS-CoV-2 tarafından aktive edilen IL-1 $\beta$ , çeşitli dokularda proinflamatuvar bir kompleks olan IL-6 ve TNF'nin salgılanmasını uyarır (6,11). García-Gasalla ve ark'nın COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada IL-1 $\beta$  seviyeleri anlamlı yüksek bulunsa da prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir (12). Kohort çalışmamızda IL-1 $\beta$  seviyeleri tanı anında ağır hasta grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Bununla birlikte, hastalığın şiddeti ile korele değildi. Yapılan bir çalışmada COVID-19'da TNF-a, IL-1 $\beta$  ve IL-8 seviyeleri yüksek olmasına rağmen, bu sitokinlerin mortalite tahminine katkısı bulunmadığı bildirilmiştir (9).

Birkaç inflamatuvar hastalıkta IL-18 aktivitesinin düzensiz olduğu ve IL-18BP tarafından IL-18 nötralizasyonunun yetersiz olduğu bildirilmektedir (13). COVID-19'da bildirilen birçok çalışmada IL-18 seviyeleri yüksek bulunmuştur (5,12,14). Kerget ve ark'nın MAS ve ARDS gelişen hastalarda yaptığı çalışmada IL-18 düzeyinin arttığı bildirilmiştir (14). Farklı bir çalışmada ise, kritik hastalarda orta veya hafif hastalara kıyasla IL-18 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (12). Çalışmamızda IL-18 düzeyi hastalığın ilk günlerinde artmamış olarak tespit edildi. Çalışma gruplarımız arasında kritik hasta grubunun olmaması nedeni bu grup değerlendirilemedi. Ancak hafif-orta ve ağır gruplar arasında erken dönemde IL-18'in hastalığın kötü kliniği tahmin etmede bulgularımız ışığında bir belirteç olarak kullanılamayacağını düşünüyoruz.

Çalışma sonucunda, hafif-orta ve ağır hasta grubu arasında IL-6, IL-1 $\beta$  hastalığın tanı anında yüksek seviyede bulundu. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde bakılan değerleri ise değişkenlik gösteriyordu. COVID-19 pandemisi başladığı dönemden bugüne kadar çeşitli varyantlarla seyretti. Her varyantın sebep olduğu klinik tablo ile hastalığın şiddeti farklılık gösteriyordu. Buna bağlı olarak sitokin seviyelerinin değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

IL-18'in serum seviyeleri ise hastalığın erken döneminde yükselmeyebilmektedir. Ancak IL-18 erken dönemde değerlendirildiği için kritik hasta grupları da dahil edilerek uzun dönem takip edilmesi durumunda ve hastada sitokin fırtınası varsa klinik ile korelasyon görülebilir. Çalışmamızda sitokinlerin zamanla değişen seviyeleri korele hastalık hakkında fikir vermesi mümkün olabilir. Bu nedenle serum sitokin seviyelerinin aralıklarla ölçülmesi tavsiye edilir.

## KAYNAKLAR

1. Guo Y R, Cao Q D, Hong Z S, Tan Y Y, Chen S D, Jin H J, ... & Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
2. Tan L Y, Komarasamy T V & Rmt Balasubramaniam V. Hyperinflammatory immune response and COVID-19: a double edged sword *Front Immunol.* 2021;12:742941. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742941>.
3. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Tian D S. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(15):762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
4. Albassam W, W AlKaraawi I. A, Sharquie I. K, & Ad'hiah A H. Evaluation of interleukin38 levels in serum of patients with coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2022;94:3642-3652. <https://doi.org/10.1002/jmv.27762>.
5. Satış H, Özger H S, Yıldız P A, Hızal K, Gulbahar Ö, Erbaş G, Tufan, A. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine.* 2021;137:155302. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155302>.
6. Conti P, Caraffa, A, Gallenga C. E, Ross R, Kritas S K, Frydas I, Ronconi G. Coronavirus-19 (SARS-CoV-2) induces acute severe lung inflammation via IL-1 causing cytokine storm in COVID-19: a promising

inhibitory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(6):1971-1975.

7. Rabaan A A, Al-Ahmed S H, Muhammad J, Khan A, Sule A A, Tirupathi R, Dhama K. Role of inflammatory cytokines in COVID-19 patients: a review on molecular mechanisms, immune functions, immunopathology and immunomodulatory drugs to counter cytokine storm. *Vaccines*. 2021;9(5):436. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050436>.

8. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med*. 2021;27(1):28-33.

9. Mandel M, Harari G, Gurevich M & Achiron A. Cytokine prediction of mortality in COVID19 patients. *Cytokine*, 2020;134:155190. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155190>.

10. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, ... & Xia Y. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1123-1130. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129>.

11. Makaremi S, Asgarzadeh A, Kianfar H, Mohammadnia A, Asghariazar V & Safarzadeh E. The role of IL-1 family of cytokines and receptors in pathogenesis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2022;71(7):923-947. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01596-w>.

12. García-Gasalla, M, Ferrer J M, Fraile-Ribot P. A, Ferre-Beltrán A, Rodríguez A, Martínez-Pomar N, ... & Murillas J. Predictive immunological, virological, and routine laboratory markers for critical COVID-19 on admission. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021;99:65850. <https://doi.org/10.1155/2021/9965850>.

13. Hirooka Y & Nozaki Y. Interleukin-18 in inflammatory kidney disease. *Front. Med*. 2021;8:639103. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.639103>

14. Kerget B, Kerget F, Aksakal A, Aşkın S, Sağlam L & Akgün M. Evaluation of alpha defensin, IL1 receptor antagonist, and IL18 levels in COVID19 patients with macrophage activation syndrome and acute respiratory distress syndrome. *J Med Virol*. 2021;93(4):2090–2098. <https://doi.org/10.1002%2Fjmv.26589>.

## **A REVIEW: THE RELATIONSHIP OF SARS-CoV-2 AND ENDOTEL DAMAGE**

**Hande AYTUĞ<sup>1</sup> Funda KARABAĞ<sup>2</sup> Alper KARAGÖZ<sup>3</sup>**

### **Abstract**

A new infectious respiratory ailment occurred in the city of Wuhan in China's Hubei province in December 2019. Coronaviridae family members are enveloped positive-stranded RNA viruses. They cause ailments in humans, other mammals and birds. There are four subgenus within the Coronaviridae called alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus and deltacoronavirus. The normal endothelium is a thin layer of squamous epithelium that covers the vessel wall and is found in all vascular smooth muscle. It is the smallest endocrine organ that plays a fundamental role in maintaining vascular homeostasis by producing vasodilator and vasoconstrictor substrates. Endothelial cells also have ACE2 receptors, and viral inclusions can be observed in endothelial cells after encountering the virus. The uptake and degradation of ACE2 during virus entry also affects the renin-angiotensin system (RAS), causing an increase in angiotensin-2. Endotheliitis, apoptosis and aggravation in RAS balance resulting from endothelial cell infection; causes ischemia, edema, hypercoagulability and many similar conditions. There are many studies on the relationship between COVID-19 and endothelial damage, and endothelial damage is one of the primary complications. However, it also allows the development of other ailments.

### **1. Introduction**

A new infectious respiratory disorder occurred within the town of city, Hubei province of China, in December 2019 [1-3]. The initial supply of infection was connected to the Huanan food market, wherever there was serious animal contact. Human-to-human transmission followed, and also the sickness known as coronavirus sickness nineteen (COVID-19) unfold chop-chop in China. respiratory illness coronavirus two (SARS-CoV-2), a unique coronavirus closely associated with SARS-CoV, was detected in patients and known because the etiologic agent of the new respiratory organ sickness [4]. This virus, that originated in China, has unfold everywhere the globe with its widespread contagious feature. As of 07.08.2022, the amount of cases reported everywhere the globe is 589.168.898, and also the variety of deaths is half dozen.436.127.

### **1.1. SARS-CoV-2**

Coronaviridae participants of the own circle of relatives rectangular degree swallowed positive-stranded ribonucleic acid viruses. They motive sicknesses in human beings, one-of-a-kind mammals and birds [5, 6]. There place unit 4 taxon inside the Coronaviridae referred to as alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus and deltacoronavirus. Four viruses from this own circle of relatives (229E, OC43, NL63 and HKU1) circulate unendingly at durations the human populace and frequently motive mild breathing contamination fairly similar to the breathing contamination [7, 8]. In distinction, extreme acute breathing syndrome coronavirus (SARS-CoV) and Middle East breathing syndrome coronavirus (MERSCoV) are transmitted from animals to human beings and motive extreme breathing ailment in affected people [9]. Contact with metastasis extracts of asymptomatic individuals and sufferers via way of means of drop or direct touch is

that the most very great mode of transmission. rapid human-to-human transmission is that the most very great mission in infection management [10, 11]. The not unusual place diameter of the virus is 60-one hundred forty nm, round and enclosed via way of means of ridges [12]. The coronavirus ordination is 40 K, this is type of big for Associate in Nursing ribonucleic acid virus [13]. The SARS-CoV-2 ordination is similar to normal coronaviruses and carries ten definitely awesome ORFs (open studying frames). ORF1a/b; It encodes 2 important polyproteins, polyprotein/1a and polyprotein/1ab. Polyprotein 1a and 1ab rectangular degree non-structural proteins of the virus synthesized on the basis of genomic ribonucleic acid. These 40 3 2 polyproteins rectangular degree transformed into 16 nonfunctional proteins (nsp1-nsp16) that shape up the infectious agent replication-transcriptional superior. Nsp1-sixteen transforms membranes stemming from the endoplasmic reticulum (ER) into vesicles which could then kind the bilayer envelopes of the virus. infectious agent replication and transcription arise due to the replication-transcriptional superior fashioned via way of means of nsps in those vesicles. special ORFs inscribe 4 important structural proteins like spike (S), envelope (E), nucleocapsid (N), and membrane (M) proteins [14]. SARSCoV-2 ordination shape is corresponding to beta-coronavirus kind viruses. in keeping with the ordination series knowledge, it is significantly sort of just like the existence viruses bat-SL-CoVZC45 and batSL-CoV ZXC21; it is absolutely one of a kind from SARS-CoV. Binding to the ACE2 receptor is thought to be enormous for SARS-CoV-2 to go into the mobileular [13, 15]. it is been indicated that SARS-CoV-2 will input the mobileular with the aid of using many numerous mechanisms, a chunk like SARS-CoV. the number one and in all likelihood the most important of these mechanisms is direct membrane fusion through ACE2 receptors. The S supermolecule binds to ACE2 receptors and pals with the semipermeable membrane. The S supermolecule of SARS-CoV undergoes chemical movement whilst binding to the ACE receptor, a important step in the virus existence cycle [16]. it is unknown whether or not or now no longer the chemical movement step is wanted for SARS-CoV-2 contamination. In every other these days found out article, it were ascertained that the SARS-CoV-2 S supermolecule will bind to the DPP4 receptor, that MERS-CoV makes use of for mobileular access, at the right binding net web website online of MERS-CoV [17]. Our facts of the mobileular access mechanism of SARSCoV-2 is receptive improvement. Following the touch of SARS-CoV-2 with mobileular floor components, it is obsessed into the mobileular as microorganism inclusion bodies. moreover to membrane fusion, clathrin-based and freelance mechanisms of endocytosis have moreover been incontestible. The nice polarity fiber ribonucleic acid order taken into the mobileular is loose into the cytoplasm; microorganism products ar transcribed and translated [14]. ACE2 receptors ar located in numerous tissues like respiration organ, intestine, coronary heart and excretory organ. ACE2 receptors are present on epithelium cells, and microorganism inclusions is ascertained in epithelium cells whilst publicity to the virus. The uptake and degradation of ACE2 all through virus access influences the reninangiotensin system (RAS), main to a upward push in angiotensin-2. Endotheliitis resulting from contamination of epithelium cells, mobileular demise and disruption of RAS balance; effects in ischaemia, edema, hypercoagulation, and masses of various situations [18, 19]. Also, COVID-19; it will also be associated with situations like stroke and hypertensive disaster that can be visible in patients [12].

## 1.2. Endothelium

The normal endothelium is a thin layer of squamous epithelium that covers the vessel wall and is found in all vascular smooth muscle. It is the smallest endocrine organ that plays a fundamental role in maintaining vascular homeostasis by producing vasodilator and vasoconstrictor substrates. As the role of endothelin in many ailments, especially in atherosclerosis, has emerged in recent studies, it is said that "endothelium is the first degree (most significant) defense system against atherosclerosis". Normal endothelium acts as a thromboresistive surface against blood flow and also as a macromolecular barrier between blood and vessel wall [20]. Due to their morphological structure and strategic anatomical position, endothelial cells form a selective permeable barrier between vascular smooth muscle cells and components of the blood circulation (platelet, 14 monocytes, enzymes, hormones, etc.) [21, 22]. In addition to this task, it plays a role in various events such as the regulation of vascular tone of endothelial cells, coagulation, cell growth and death, and leukocyte migration [23].

### 1.2.1. Functions of Endothelial Cell

The main functions of the endothelial cell can be summarized as follows;

1. They form a selective permeable barrier between the circulation and the vessel wall. .
2. They act as a nonthrombogenic surface in the circulation.
3. They make various vasoactive substances.
4. They regulate vascular smooth muscle cell proliferation and migration.
5. It plays a modulator role in coagulation and fibrinolytic events.
6. It plays a role in inflammatory and immunological events.
7. It has metabolic activity (its role in lipid oxidation) [24].

The importance of the endothelium in many ailments was recognized in 1980 when Furchgott and Zawadzki discovered that it is an endothelium-derived vasodilator factor [25]. This factor, named "Endothelium-derived relaxing factor (EDRF) ", was later indicated to be nitric oxide (NO) [26]. Normally, a certain level of relaxing and contracting factors is continuously secreted from the endothelium to maintain vascular tone. In addition, endothelial cells; It is activated by neurotransmitters, hormones, and neurological stimuli such as stress, causing more secretion [24].

### 1.2.2. Endothelial Dysfunction

The endothelium is an active structure that takes part in blood pressure, coagulation and inflammatory events and provides homeostasis. The most significant substance showing the endothelial function is NO with two atom molecules. Endothelial dysfunction is characterized by a decrease in the bioavailability of vasodilator substances; the most obvious is the reduction of NO [27]. This imbalance causes a decrease in endothelium-dependent vasodilation, which is characteristic of endothelial dysfunction. NO, along with other substances, plays a role in vascular tone, inflammation, coagulation and oxidation. If they are not properly regulated, they lead to vasodilation, subclinical atherosclerosis and ultimately cardiovascular ailment.

## 2. Some of the Endothelial Damage Markers

## 2.1. Endothelin-1

Endothelin-1 (ET-1) is synthesized through diverse epithelial cells, normally endothelial cells. It is a peptide of the endothelin family, which performs a function within the differentiation and mitosis of many cells. It will increase angiogenesis through offering differentiation of endothelial cells. It affords resistance to apoptosis through proliferation, migration and invasion of tumor cells through autocrine and paracrine mechanisms [28]. Alpha calcitonin gene-associated peptide (CGRP) is secreted from nerve endings within the central and peripheral nervous system. It has been said in *in vitro* research that it will increase tube formation from the vascular endothelium and contributes to angiogenesis *in vivo* [29].

## 2.2. Asymmetric Dimethyl Arginine (ADMA)

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is the product of asymmetrically methylated protein. They are formed by the methylation of arginines in proteins by the enzyme. It is an endogenous molecule found in blood and urine [30]. ADMA is homologous in structure to the amino acid L-arginine and is a competitive inhibitor of NOS and a protein turnover product [31]. ADMA is synthesized and metabolized by endothelial cells. Symmetrical dimethylarginine (SDMA), an isomer of ADMA, is ineffective in NO production [32].

**Asymmetric Dimethyl Arginine Metabolism** 300  $\mu\text{mol}$  of ADMA is produced per day by the effect of protein arginine methyltransferase type 1 (PRMT-1). It is metabolized in the liver by 250  $\mu\text{mol/day}$  Dimethyl Arginine Dimethyl Amino Hydrolase (DDAH). The remaining amount is excreted by the kidneys. Production of ADMA, N-monomethyl L-Arginine (L-NMMA) and Symmetrical Dimethyl Arginine (SDMA) takes place in various cell types. These dimethylarginines are formed by methylation of arginines in proteins with two different enzymes. ADMA is formed by the action of protein arginine methyltransferase type 1 (PRMT-1). SDMA is formed by the action of protein arginine methyltransferase type 2 (PRMT-2) [33, 34]. It has been reported that the increase in ADMA level correlates with the degree of endothelial dysfunction, and it is suggested that ADMA may be a new marker of endothelial dysfunction [35]. ADMA is mostly metabolized to L-citrulline and dimethylamine by the DDAH enzyme found in endothelial cells and the kidney [36]. An significant reason for increased ADMA level is DDAH dysfunction [37, 38].

Situations where ADMA is elevated;

1. Diseases of the cardiovascular system (essential hypertension, hypercholesterolemia, hyperhomocysteinemia, acute coronary events, congestive heart failure)
2. Diabetes mellitus
3. Multiple organ failures
4. Hyperthyroidism
5. Chronic kidney failure
6. Insulin resistance and metabolic syndrome
7. Low serum folic acid and high serum homocysteine
8. Elderly individuals aged 75-100 years with acute coronary events

## 9. Preeclampsia

### 10. Erectile Dysfunction [39].

#### 2.3. Nitric oxide

The first findings regarding the role of NO in living things were put forward by Furchgott and Zawadzki in 1980 [25]. It was observed that the relaxation responses observed with acetylcholine in rabbit aorta precontracted with noradrenaline disappeared with the destruction of the endothelial layer, and the molecule mediating this effect was named endothelium-dependent relaxing factor (EDRF)[26]. Prior to the discovery of EDRF, it was known that a simple compound called NO increased cyclic guanosine monophosphate (cGMP) levels by activating the soluble guanylate cyclase (sGC) enzyme [40]. In the light of this information, endothelial cell culture and studies in isolated veins and arteries have revealed that EDRF is NO [41]. NO is a gaseous molecule with a molecular weight of 30 kDa, high in oil solubility and easily pass through biological membranes. However, NO, the free oxygen radical 17, is highly reactive and has a very short half-life (1-5 s) in vivo due to its rapid interaction with hemoglobin. NO is rapidly metabolized to nitrite and nitrate by interacting with the heme group of hemoglobin in the blood. Nitrate is the stable bioreaction product of NO in the blood. In tissue culture without hemoglobin, the main stable product is nitrite. NO also reacts with heme and other iron-containing molecules (eg DNA) and with thiol (- SH) groups of proteins. This change affects the functions of enzymes and ion channels that play critical roles in the organism [42]. After the first demonstration of NO's presence in the endothelium, it has been demonstrated that it is synthesized and released by many cells in the body. Because of this widespread distribution, NO also regulates vascular smooth muscle tone [43], prevents platelet aggregation (aggregation) [44] and leukocytes extravasation (adhesion) [45], remodeling with paracrine and autocrine pathways [46]. It has effects regulating endothelial cell apoptosis (controlled cell death) [47], new vessel formation (angiogenesis) [48], cell growth and migration of cells to the site of inflammation [49], and cell permeability. NO also functions as a neurotransmitter in the nervous system [50], and as a part of the immune system, it protects the organism with its cytotoxic effect at high concentrations [51].

#### 2.4. Intercellular (I) Glass

Intercellular adhesion molecules are synthesized in many cells in the body, including endothelium and leukocytes. They are worried withinside the migration of leukocytes via the endothelium to the webweb page of inflammation, typically in reaction to inflammation. They are divided into three groups among themselves; ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 [52]. ICAM-1 is a member of the Ig superfamily expressed by vascular endothelial cells and leukocytes [53]. Although it's far discovered structurally in exclusive cells, its density will increase at the mobileular floor in inflammatory tissues with the stimulation of parainflammatory cytokines which includes interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), interleukin 1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ). As a end result of stimulation, the advent of ICAM-1 at the mobileular floor begins offevolved in 2-four hours and attracts a plateau for 12-sixteen hours. In the presence of cytokines withinside the environment, it keeps for 24-seventy two hours. ICAM-1 molecules are widespread withinside the migration of eosinophils, 24 T lymphocytes, and neutrophils [54]. In addition, ICAM-1 is the ligand to which LFA-1 (lymphocyte function regulating protein) and Mac-1 from  $\beta$ 2



integrins bind in the opposite cell. If these molecules were to be blocked with monoclonal antibodies, these cells were found to be unable to adhere to the endothelium and accumulate at the site of inflammation [54]. The function of ICAM-1; It constitutes an significant signaling mechanism in the relations between antigen presenting cells and T cells. Therefore, the association of ICAM-1 with its counter-ligand LFA-1 is significant in many inflammatory ailments such as allergic asthma, arthritis, nephritis and pneumonia [53]. ICAM-III is also called CD50. The adult form of the 120 kDa molecule [55] is 518 amino acids long. Of this, 456 amino acids are found in the extracellular segment, 25 amino acids in the transmembrane region, and 37 amino acids in the cytoplasmic part. Although they lack intrinsic tyrosine kinase activity, they have the ability to associate with cytoplasmic tyrosine kinases [56]. For ICAM-III, the  $\beta 2$  integrins LFA-1 and  $\alpha D\beta 2$  are known as ligands [56, 57]. LFA-1 molecule is found in T cells, B cells, neutrophils and monocytes, while  $\alpha D\beta 2$  molecule; active granulocytes, macrophages and monocytes [57,58]. It is known that ICAM-III functionally plays significant roles in early T cell interactions, especially in resting T cells [59.] When the molecular structure of ICAMs is examined, it is seen that all molecules have the same character. Although all three have an N terminal and a C terminal as a general structure feature, some differences are encountered. The domain number of the ICAM-2 molecule is different from that of ICAM-1 and ICAM-3. While ICAM-I and ICAM-3 have 5 Ig domains, ICAM-II has 2 Ig domains. While Mac-1 binding site is located in the 3rd Ig domain of ICAM-I, there is no Mac-1 binding site in this domain in ICAM-3. In all three, the domains to which LFA-1 binds are the first and second domains. ICAM-III and ICAM-I are the same as each other. ICAM-1 also has a soluble form (sICAM-1); There are studies suggesting that these are formed by alternative splicing. That is, ICAM-1 and sICAM-1 are synthesized by different mechanisms. TNF- $\alpha$ -induced soluble-ICAM-1 is formed in 5 hours and remains elevated for 12 hours. In a study in mice with membrane-bound ICAM-1 defect and stimulated with TNF- $\alpha$ , sICAM-1 levels were indicated to be significantly increased [60].

## 2.5.Vascular (V)-Cam-1

Unlike ICAM-1, vascular cell adhesion molecule (VCAM) is seen in very few cells. It appears on endothelial cell, macrophage, and bone marrow stromal cell surface [61]. VCAM-1 contains 7 Ig-like structures and binds with its ligand (VLA-4) to the NH<sub>2</sub> terminus in the first domain [62]. VCAM-1 on the endothelial surface binds heterophilically with LPAM-1 on the lymphocyte surface at the site of inflammation and VLA-4 on the surface of leukocytes other than neutrophils [63]. VCAM-1 has a unmarried gene. The formation of numerous one of a kind integrin binding webweb sites is with the aid of using opportunity splicing. Although VCAM-1, like ICAM-1, isn't observed at the ordinary vascular clean muscle mobileular floor in wholesome humans, it's been observed to be expressed in clean muscle cells in vessels with atherosclerotic lesions [52]. Although there can be expression of each ICAM-1 and VCAM-1 in converted endothelial cells and tumor cells; their manufacturing is inspired with the aid of using inflammatory mediators together with TNF- $\alpha$ , IL-1- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-four in ordinary endothelial cells [52]. But IFN- $\gamma$  does now no longer extrade with IL-10 and TGF- $\beta$  [64]. In mobileular tradition research with endothelial cells received from one of a kind sources, the expressions of VCAM-1 and ICAM-1 have been observed to be one of a kind [64]. During the extravasation of neutrophils,

selectins play the most significant role in tethering to the endothelium, while VCAM-1 plays the most significant role in lymphocyte binding. IL-4 also causes VCAM-1 expression and thus mononuclear cell migration [65]. Expression of VCAM-1 increases within 24 hours following administration of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  and remains elevated for 72 hours [64]. In primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis, ICAM-1 levels were much higher than normal, while VCAM-1 was not different from the control group [66]. VCAM-1 also has a soluble form. In some inflammatory ailments, soluble VCAM-1 has been indicated to correlate with ailment activity [62]. For example, its abundance in the synovium of patients with rheumatoid arthritis suggests a role in the pathogenesis of the ailment [67]. These soluble forms play an significant role in the activation of cells in areas distant from inflammation by dispersing throughout the local inflammation areas or circulation [62].

### 3. Covid-19 and Endotel Damage

Endothelial cells additionally have ACE2 receptors, and viral inclusions may be discovered in endothelial cells after encountering the virus. The uptake and degradation of ACE2 for the duration of virus access additionally influences the renin-angiotensin system (RAS), inflicting an growth in angiotensin-2. Endotheliitis, apoptosis and deterioration in RAS stability due to endothelial mobileular infection; results in ischemia, edema, hypercoagulability, and plenty of comparable conditions [68,69].

Increased coagulation has been observed in many patients with severe pneumonia due to SARS-CoV-2. High mortality in patients with coagulopathy indicates that coagulation may have an significant role in the pathogenesis of COVID-19[70].

Activation of the coagulation cascade due to endothelial damage seems to be one of the strongest reasons for the emergence of hypercoagulation [68].

In a study showing that SARS CoV-2 can make changes in the retinal vessels with endothelial damage, it is stated that it affects the retinal veins more than the arteries, and the closer the duration of the ailment, the more pronounced the effect [71].

Ackermann et al. described the angiocentric properties of SARS-CoV-2 in their study. They observed severe endothelial damage, microangiopathy, vascular thrombosis and new vessel formation in 7 autopsy lungs they examined, and they stated that new vessel formation occurs through intussusceptive angiogenesis. In the same study; more ACE2-positive cells were found in the lungs of infected humans than in uninfected controls, and findings such as disruption of intercellular connections, cellular swelling, and loss of connection with the basement membrane were observed in endothelial cells of infected lungs [72].

### 4. Conclusion

SARS-CoV-2 continues to be an endemic that threatens the entire world and may unfold terribly quickly. Caused by COVID-19, it will cause crucial pathologies in several tissues, particularly within the tract, and may cause widespread general complications which will reach multi-organ harm. There square measure several studies on the connection between COVID-19 and epithelial tissue harm, and epithelial tissue harm is one in all the first complications. However, it conjointly permits the event of alternative ailments. because the COVID-19

pandemic continues to evolve and have an effect on a lot of patients, a lot of analysis is required to clarify the validity of current hypotheses. The semipermanent consequences of the unwellness square measure still a matter of concern.

#### REFERENCES

- [1] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- [2] Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*, 395(10223), 470-473..
- [3] Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798), 270-273.
- [4] Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J., ... & Yuen, K. Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The lancet*, 395(10223), 514-523.
- [5] Weiss, S. R., & Leibowitz, J. L. (2011). Coronavirus pathogenesis. *Advances in virus research*, 81, 85-164.
- [6] Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013:825-58.
- [7] Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C., Zhou, J., ... & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends in microbiology*, 24(6), 490-502.
- [8] Corman, V. M., Lienau, J., & Witzentrath, M. (2019). Coronaviruses as the cause of respiratory infections. *Der Internist*, 60(11), 1136-1145.
- [9] Fehr, A. R., Channapannavar, R., & Perlman, S. (2017). Middle East respiratory syndrome (MERS): Emergence of a pathogenic human Coronavirus. *Annual review of medicine*, 68, 387.
- [10] Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., ... & Ziebuhr, J. (2020). Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol*, 5(4), 536-544.
- [11] Zhao, S., Lin, Q., Ran, J., Musa, S. S., Yang, G., Wang, W., ... & Wang, M. H. (2020). Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *International journal of infectious ailments*, 92, 214-217.
- [12] Zhang, Y., Geng, X., Tan, Y., Li, Q., Xu, C., Xu, J., ... & Wang, H. (2020). New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 127, 110195.
- [13] Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(4), 418-423.
- [14] Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of pharmaceutical analysis*, 10(2), 102-108.
- [15] Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Bi, Y. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565-574.
- [16] Belouzard, S., Chu, V. C., & Whittaker, G. R. (2009). Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(14), 5871-5876.
- [17] Li, Y., Zhang, Z., Yang, L., Lian, X., Xie, Y., Li, S., ... & Lu, J. (2020). The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. *Iscience*, 101160.
- [18] Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., ... & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418.
- [19] Magro, C., Mulvey, J. J., Berlin, D., Nuovo, G., Salvatore, S., Harp, J., ... & Laurence, J. (2020). Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Translational Research*.

- [20] Vane, J. R., Änggård, E. E., & Botting, R. M. (1990). Regulatory functions of the vascular endothelium. *New England Journal of Medicine*, 323(1), 27-36.
- [21] Loscalzo, J. (1995). Nitric oxide and vascular ailment. *New England Journal of Medicine*, 333(4), 251-253.
- [22] Uscher, T. F., (1995). Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Myocard Ishcemia* , 1; 515-520.
- [23] Dzau, V. J. (2001). Tissue angiotensin and pathobiology of vascular ailment: a unifying hypothesis. *Hypertension*, 37(4), 1047-1052.
- [24] Torun, E., & Bayram, F. (2004). Endokrin bir organ olarak endotel ve endotelinin hipertansiyondaki rolü. *Erciyes Tıp Dergisi*, 26(3), 126-31.
- [25] Furchgott, R. F., & Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *nature*, 288(5789), 373-376.
- [26] Furchgott, R. F. (1999). Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Bioscience reports*, 19(4), 235-251.
- [27] Lerman, A., & Burnett Jr, J. C. (1992). Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*, 86(6 Suppl), III12-19.
- [28] Bhalla, A., Haque, S., Taylor, I., Winslet, M., & Loizidou, M. (2009). Endothelin receptor antagonism and cancer. *European journal of clinical investigation*, 39, 74-77.
- [29] Toda, M., Suzuki, T., Hosono, K., Hayashi, I., Hashiba, S., Onuma, Y., ... & Majima, M. (2008). Neuronal system-dependent facilitation of tumor angiogenesis and tumor growth by calcitonin gene-related peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(36), 13550-13555.
- [30] Moncada, S., Palmer, R. M., & Higgs, E. A. (1989). Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochemical pharmacology*, 38(11), 1709-1715.
- [31] Yilmaz, M. I., Sonmez, A., Saglam, M., Qureshi, A. R., Carrero, J. J., Caglar, K., ... & Axelsson, J. (2008). ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis, and endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(2), 388-395.
- [32] Fliser, D., Kielstein, J. T., Haller, H., & Bode-Böger, S. M. (2003). Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor in renal ailment?. *Kidney International*, 63, S37-S40.
- [33] Böger, R. H. (2003). The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular research*, 59(4), 824-833.
- [34] Böger, R. H., & Zoccali, C. (2003). ADMA: a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal ailment. *Atherosclerosis Supplements*, 4(4), 23-28.
- [35] Faraci, F. M., Brian Jr, J. E., & Heistad, D. D. (1995). Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *American journal of physiology-Heart and circulatory physiology*, 269(5), H1522-H1527.
- [36] Goonasekera, C. D., Rees, D. D., Woolard, P., Friend, A., Shah, V., & Dillon, M. J. (1997). Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *Journal of hypertension*, 15(8), 901-909.
- [37] Granger, D. L., Taintor, R. R., Boockvar, K. S., & Hibbs Jr, J. B. (1996). Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction. In *Methods in enzymology* (Vol. 268, pp. 142-151). Academic Press.
- [38] Grisham, M. B., Johnson, G. G., & Lancaster Jr, J. R. (1996). Quantitation of nitrate and nitrite in extracellular fluids. In *Methods in enzymology* (Vol. 268, pp. 237-246). Academic Press.
- [39] Buğdaycı, G., & Serin, E. (2005). Asimetrik dimetilarginin (ADMA). *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 2, 36-41.
- [40] Furchgott, R. F. (1999). Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Bioscience reports*, 19(4), 235-251.
- [41] Arnold, W. P., Mittal, C. K., Katsuki, S., & Murad, F. (1977). Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3': 5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74(8), 3203-3207.
- [42] Palmer, R. M. J. (1987). Nitric oxide release account for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327, 534-526.

- [43] Moncada, S. (1992). Nitric oxide gas: mediator, modulator, and pathophysiologic entity. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 120(2), 187-191.
- [44] Abu-Soud, H. M., & Stuehr, D. J. (1993). Nitric oxide synthases reveal a role for calmodulin in controlling electron transfer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(22), 10769-10772.
- [45] Busse, R., Lackhoff, A., & Bassenge, E. (1987). Endothelium-derived relaxant factor inhibits platelet activation. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 336(5), 566-571.
- [46] Kubes, P., Suzuki, M., & Granger, D. N. (1991). Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(11), 4651-4655.
- [47] Rudic, R. D., Shesely, E. G., Maeda, N., Smithies, O., Segal, S. S., & Sessa, W. C. (1998). Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. *The Journal of clinical investigation*, 101(4), 731-736.
- [48] Sarih, M. H., Souvannavong, V., & Adam, A. (1993). Nitric oxide synthase induces macrophage death by apoptosis. *Biochemical and biophysical research communications*, 191(2), 503-508.
- [49] Pipili-Synetos, E., Sakkoula, E., & Maragoudakis, M. E. (1993). Nitric oxide is involved in the regulation of angiogenesis. *British journal of pharmacology*, 108(4), 855-857.
- [50] Zhu, Y., Stornetta, R. L., & Zhu, J. J. (2004). Chandelier cells control excessive cortical excitation: characteristics of whisker-evoked synaptic responses of layer 2/3 nonpyramidal and pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience*, 24(22), 5101-5108.
- [51] Gally, J. A., Montague, P. R., Reeke Jr, G. N., & Edelman, G. M. (1990). The NO hypothesis: possible effects of a short-lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(9), 3547-3551.
- [52] Moncada, S. R. M. J. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol rev*, 43, 109-142.
- [53] Hope, S. A., & Meredith, I. T. (2003). Cellular adhesion molecules and cardiovascular ailment. Part I. Their expression and role in atherogenesis. *Internal medicine journal*, 33(8), 380-386.
- [54] Tanaka, S., Sakata, Y., Morimoto, K., Tambe, Y., Watanabe, Y., Honda, G., ... & Ikeshiro, Y. (2001). Influence of natural and synthetic compounds on cell surface expression of cell adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-1. *Planta medica*, 67(02), 108-113.
- [55] Crockard, A. D., & Boylan, M. T. (1998). Corticosteroids effects on neutrophil adhesion molecules. *Int J Clin Laboratuvar Res*, 28, 110-5.
- [56] Fawcett, J., Holness, C. L., Needham, L. A., Turley, H., Gattert, K. C., Mason, D. Y., & Simmons, D. L. (1992). Molecular cloning of ICAM-3, a third ligand for LFA-1, constitutively expressed on resting leukocytes. *Nature*, 360(6403), 481-484.
- [57] Skubitz, K. M., Ahmed, K., Campbell, K. D., & Skubitz, A. P. (1995). CD50 (ICAM-3) is phosphorylated on tyrosine and is associated with tyrosine kinase activity in human neutrophils. *The Journal of Immunology*, 154(6), 2888-2895.
- [58] Van der Vieren, M., Le Trong, H., Wood, C. L., Moore, P. F., John, T. S., Staunton, D. E., & Gallatin, W. M. (1995). A novel leukointegrin,  $\alpha\beta 2$ , binds preferentially to ICAM-3. *Immunity*, 3(6), 683-690.
- [59] Hernandez-Caselles, T., Rubio, G., Campanero, M. R., del Pozo, M. A., Muro, M., Sanchez-Madrid, F., & Aparicio, P. (1993). ICAM-3, the third LFA-1 counterreceptor, is a co-stimulatory molecule for both resting and activated T lymphocytes. *European journal of immunology*, 23(11), 2799-2806.
- [60] Eppihimer, M. J., Russell, J., Langley, R., Vallien, G., Anderson, D. C., & Granger, D. N. (1998). Differential expression of platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) in murine tissues. *Microcirculation*, 5(2-3), 179-188.
- [61] Van den Oord, J. J. (1996). Adhesion molecules. *Hepato-gastroenterology*, 43(11), 1099-1102.
- [62] Etzioni, A. (1996). Adhesion molecules-their role in health and ailment. *Pediatric Research*, 39(2), 191-198.
- [63] Abbas K.A., Lichtman A.H. Cellular and Molecular Immunology. 5th Ed. California 2003; Chapter: 6. p.:105-127, Chapter: 11. p.:243-275, Chapter: 12. p.: 275-298.
- [64] Kelly, K. A., Natarajan, S., Ruther, P., Wisse, A., Chang, M. H., & Ault, K. A. (2001). Chlamydia trachomatis infection induces mucosal addressin cell adhesion molecule-1 and vascular cell

- adhesion molecule-1, providing an immunologic link between the fallopian tube and other mucosal tissues. *The Journal of infectious ailments*, 184(7), 885-891.
- [65] Fisher, N., Afford, S., & Adams, D. H. (1996). Adhesion molecular and alcoholic liver ailment. *Hepato-gastroenterology*, 43(11), 1113-1116.
- [66] Broome, U., Hauzenberger, D., & Klominek, J. (1996). Adhesion molecules in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Hepato-gastroenterology*, 43(11), 1109-1112.
- [67] Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., ... & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418.
- [68] Magro, C., Mulvey, J. J., Berlin, D., Nuovo, G., Salvatore, S., Harp, J., ... & Laurence, J. (2020). Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Translational Research*, 220, 1-13.
- [69] Yin, S., Huang, M., Li, D., & Tang, N. (2021). Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 51(4), 1107-1110.
- [70] Invernizzi, A., Torre, A., Parrulli, S., Zicarelli, F., Schiuma, M., Colombo, V., ... & Meroni, L. (2020). Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine*, 27, 100550.
- [71] Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., ... & Jonigk, D. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(2), 120-128.

## Kadın Sağlığı HPV Aşılı ve Güncel Yaklaşımlar

Mine AKBEN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü  
Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

### ÖZET

**Amaç:** Kadın sağlığını yakından ilgilendiren HPV (Human Papilloma Virüs)' den korunma yolları, yaklaşımları ve HPV aşısının önemini literatür ışığında tartışmaktır. HPV hem kadınlarda hem de erkeklerde bulaşıcılığı yüksek olan bir virüs türüdür. Dünyada insanların yaklaşık %10 'unda görülen bir virüstür. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında birinci sıradadır. Yüksek riskli human papilloma virus ile servikal kanser arasında sıkı etiyolojik bağlantının olduğu bilinmektedir. Anogenital siğillerin oluşumunda en önemli rolü oynayan HPV penil kanser ve orofarengeal kanserlerden de sorumludur. Serviks kanserini ve HPV ilişkili diğer hastalıkları önlemede, korunma ve aşılama birincil olarak etkili yöntemlerdir. Dünya genelinde HPV aşısının cinsel yaşam başlamadan önce 11-12 yaşlarında aşılanmanın önemi üzerinde durulmaktadır. HPV aşısı dünyada birçok gelişmiş ülkede ulusal aşı programına dahil edilmiş ve ücretsiz olarak uygulanmaktadır. Bu ülkelerin bazıları ABD, İngiltere, Almanya, Avustralya, Kanada, Belçika, Norveç, Finlandiya, Portekiz ve Fransa'dır. **Sonuç:** Ülkemizde HPV aşısının uygulanma oranları henüz düşüktür. Ülkemizde HPV aşısı Sağlık Bakanlığı Ulusal Aşı Programı kapsamında değildir ve Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından karşılanmamaktadır. Toplumun HPV'den korunması ve aşılması için sağlık profesyonelleri olarak hekim, hemşire ve ebelerin yapacakları tarama ve eğitim programları önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Human Papilloma Virüs, HPV Aşısı, Kadın Sağlığı

### GİRİŞ

Kondiloma aküminata olarak bilinen "genital siğiller", etkeni Human Papilloma Virüs (HPV) olan ve cinsel yolla bulaşan yaygınlığı gün geçtikçe artan viral bir enfeksiyondur. HPV enfeksiyonu, serviks kanseri gelişimde rol oynamakla birlikte servikal displazilere, başta genital bölge olmak üzere tüm vücuttaki siğillere, vulva/vajina, anüs, penis kanserine neden olabildiği bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. HPV'nin 200'den fazla tipi bulunmakta ve 40 tanesi siğile sebep olmaktadır. Dünya çapında yapılan araştırmalarda serviks kanserinin %70'inden fazlasında HPV 16 (%50- 60) ve HPV 18 (%10-12) tiplerin etkili olduğu belirlenmiştir. HPV enfeksiyonu genellikle belirti vermeden ilerlediği için erken tanı olasılığı zor olabilmektedir. Bu nedenle risk faktörlerinin belirlenmesi ve risk altında olan bireylerin eğitimlerle bilinçlendirilmesi, koruyucu sağlık hizmeti almaya yönlendirilmesi önemli olmaktadır. HPV enfeksiyonundan kesin olarak korunma yolu aşılamadır. HPV aşısı ile HPV ilişkili hastalıkları %70-90 engellenebilir. Türkiye ulusal aşı takviminde HPV aşısı yer almamakta ve isteğe bağlı olarak ücretli alınıp yaptırılmaktadır.

### HPV ENFEKSİYONU VE BELİRTİLERİ

HPV bir kişiye bulaştığında hiçbir belirti vermeden kalabileceği gibi bazen siğil veya bazı hastalık belirtilerine neden olabilir. Siğil en sık görülen belirtidir ve en sık, yüz, el üzerinde, genital bölgede oluşur. Bazen çok büyük siğiller bütün genital bölgeyi kaplayacak kadar büyüyebilir. Bu nedenle HPV virüsüne "siğil virüsü" de denilmektedir. Bir insanda HPV virüsünün bulunduğu anlaşılması her zaman belirtilere bakarak mümkün

olmamaktadır. Bu nedenle için HPV DNA testleri geliştirilmiştir.

#### **HPV Virüsünün Neden Olduğu Hastalıklar**

- ✓ Vücudun herhangi bir yerindeki ciltte veya genital bölgede siğillere neden olabilir (kondilom).
- ✓ Kadınlarda serviks kanseri
- ✓ Kadınlarda vajen, vulva kanserleri
- ✓ Erkeklerde penis kanseri
- ✓ Hem kadında hem erkekte anal ve orofaringeal kanserleri
- ✓ Premalign lezyonlara neden olabilir

HPV ile enfekte kadınların yaklaşık %5-10'u kalıcı enfeksiyon geliştirir. Bu enfeksiyonlar, premalign glandüler veya skuamöz epitel içi lezyonlar aylar ve yıllar içinde ilerleyebilmektedir. Histopatolojik olarak CIN (servikal intraepitelyal neoplazi) olarak sınıflandırılır ve kansere dönüşebilir. CIN ayrıca şu şekilde sınıflandırılır: CIN 1: hafif displazi; CIN 2: orta ila belirgin displazi; ve CIN 3: in situ karsinomaya karşı şiddetli displazi. Çoğu CIN lezyonu kendiliğinden geriler, ancak birkaç yıl içinde uterus ağzındaki lezyonlar yavaş yavaş kanserli hale gelebilir. HPV genellikle doğum sırasında annenin doğum kanalından yenidoğana bulaşabilmektedir.

#### **HPV Enfeksiyonunun Sık Görüldüğü Kişiler ve Bulaşma Yolları**

HPV enfeksiyonu, genellikle bulgu vermeden ilerlediğinden risk gruplarını belirlemek önem taşımaktadır. Böylece erken tanı olanağı sağlanabilmekte ve korunma önlemleri alınabilmektedir. HPV virüsü insanlar arasında yakın temas, öpüşme, cinsel ilişki gibi kısacası her tür cilt teması ile bulaşabildiği için en önemli risk faktörü çoklu cinsel partnerdir. Erken yaşta cinsel ilişki, multiparite, gebelik yaşının 20'nin altında olma durumu, doğum travmaları, düşük, kürtaj, servikal travma öyküsüne sahip olma gibi nedenlerin HPV enfeksiyon riskini artırdığı belirtilmektedir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansının IARC (International Agency for Research on Cancer) raporunda, term gebelik sayısı 7'den fazla olan HPV pozitif kadınların serviks kanseri riskinin 3-6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.

#### **Diğer Kanserlerle HPV Enfeksiyonu İlişkisi:**

Serviks kanserlerinin tamamına yakınında HPV'ye rastlanır. Anal kanserlerin %90'ında, vajina kanserlerinin %70'inde, vulva kanserlerinin %40'ında, penis kanserlerinin %50'sinde, orofarinx kanserlerinin %70'inde HPV'ye rastlanır. Bu kanser türlerinin hepsinde de en çok HPV 16'ya rastlanır. Dünyada HPV ile en çok ilişkisi olan kanser serviks kanseridir.

#### **HPV Testi (HPV DNA Testi)**

HPV testi son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu tahlilin yapılmasındaki amaç kadın veya erkekte HPV virüsünün varlığını araştırmaktır. HPV DNA testi hastalık bulunan bölgeden alınan sürüntü materyalinden yapılabilir. Sürüntü yani smear küçük fırça gibi bir aletin doku yüzeyine sürülmesi ile hücre toplanmasıdır. Erkeklerde penisten alınan sürüntü materyalinden HPV DNA araştırması yapılabilir. HPV aşısı yapılmadan önce kontrol amaçlı HPV testi yapılmasına gerek yoktur.

Smear sonucuna göre (anormal olması halinde) Kolposkopi HPV-DNA tiplendirmesi yapılarak HPV'nin serviks kanserine yol açabilecek tipleri belirlenmektedir. Genital siğil mevcut ise, HPV-DNA tiplendirmesi ve tedavisi yapılmaktadır.



## **HPV AŞISI**

HPV virüsü cinsel temasla insandan insana geçer. İnsanların bir çoğu HPV virüsü ile temas etmiş ve enfekte olmuştur. Fakat bu enfekte olan kişilerin çok az kısmında kanser gelişmiştir. Aşının amacı ise bu geçişi önlemek ve bu sayede kanseri önlemektir. Ülkemizde 2007 yılından bu yana HPV aşısı kullanılmaktadır.

### **HPV Aşı Çeşitleri ve Aşısının Uygulanışı**

- ✓ Bivalan 16,18 Cervarix (FDA 2009)
- ✓ Kuadrivalan 6,11,16,18 Gardasil (FDA 2006)
- ✓ Nanovalan 6,11,16,18,31,33,45,52,58 Gardasil 9 (FDA 2014)

ACIP tarafından kız çocuklarına ve kadınlara ikili, dörtlü ve dokuzlu aşı 11-26 yaş arasında önerilmektedir (ACIP, Amerika Aşı Uygulama Komitesi). Daha önce cinsel hayatı başlayan ya da başlamayan, evli veya bekar herkese bu yaş aralığında önerilmektedir. Fakat yaş ilerledikçe ve cinsel partner sayısı arttıkça aşının etkinliği azalmaktadır.

ACIP ve CDC' in önerisine göre; 11-12 yaş kız ve erkek çocuklarına tercihen cinsel temas gerçekleşmeden, kadınlarda 11-26 yaş arası, erkeklerde ise 11-21 yaş arası yapılabilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. FDA) tarafından hem erkek hem de kadınlar için 45 yaşına kadar uygulama onayı olan HPV aşılarının 15 yaş üstü bireylerde 3 doz olarak uygulanması önerilmektedir.

Gardasil; 0-2-6. aylarda olmak üzere toplam 3 doz 6 ay içinde uygulanır. İlk dozdan 2 ay sonra ikinci doz yapılır. İkinci dozdan 4 ay sonra üçüncü doz yapılır. Gardasil 9; 0-2-6. aylarda olmak üzere toplam 3 doz 6 ay içinde uygulanır. İlk dozdan 2 ay sonra ikinci doz yapılır. İkinci dozdan 4 ay sonra üçüncü doz yapılır. Cervarix; 0-1-6. aylarda uygulanır. İlk dozdan 1 ay sonra ikinci doz yapılır. İkinci dozdan 5 ay sonra üçüncü doz yapılır. Aşılar koldan veya kalçadan IM (intramuskuler) uygulanır. Aşılama sonrasında 15 dakika istirahat gereklidir. Aşılama öncesinde Smear testi yapılması, HPV DNA testi yapılması gerekmez.

### **HPV Aşısının Gebelik ve Emzirme Döneminde Yapılabilme Durumu**

HPV aşısı gebe kadınlarda ve bebeklerde etkileri konusunda yeterli çalışma olmadığından aşılama gebelik döneminde başlanmamalıdır. Fakat gebe olduğunu bilmeden aşı olmuş kadınlarda aşının gebeliğe karşı bir olumsuz bir etkisi görülmemiştir. Eğer gebelik sırasında bilmeden aşının ilk dozu yapılmışsa diğer dozlara devam edilmemeli ve gebelikten sonra dozlar tamamlanmalıdır.

### **HPV ENFEKSİYONUNUN ÖNLENMESİNDE HEMŞİRE VE EBELERİN ROLÜ**

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar arasında yer alan HPV, toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Risk grupları arasında yer alan adölesan dönemdeki gençlerin cinsellikle ilgili konularda güvenilir ve doğru kaynaktan bilgi almalarını sağlamak, örgün veya yaygın eğitim yoluyla gençlere ulaşıp onları bilinçlendirmek, ebe ve hemşirelerin görevleri arasındadır. Ebe ve hemşirelerin, etkin dekontaminasyon işlemleriyle HPV ve diğer enfeksiyonları önleme, kontrolü sağlamada önemli görev ve sorumlulukları vardır. Toplumun HPV enfeksiyonu konusunda duyarlı kılınması, korunma ve aşılamanın önemi konusunda bilgilendirilmesinde hemşire ve ebelere önemli görevler düşmektedir.

### **KAYNAKLAR**

Taşkın L. *Üreme Sistemi Enfeksiyonları ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar*, Genişletilmiş XIII. Baskı. Ankara, Akademisyen Tıp Kitapevi, 2016: 614-16

Burns M. Physical assessment. In: Breslin ET, Lucas VA (eds). *Women's Health Nursing Toward Evidence-Based Practice*, Missouri, Saunders, 2003: 301-342.

Beji NK, Yılmaz T. İçinde: Kronik Sağlık Sorunları ve Gebelik, Beji NK (editör). *Hemşire ve Ebelere Yönelik Kadın Sağlığı ve Hastalıkları*, Genişletilmiş 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2017: 554-55.

Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Centers for disease control and prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2014: 63(05), 1–30. <http://trsgo.org/menu/157/hpv-asilari> (Erişim Tarihi 30.08.2022)

Agabekova B, Özler NB, Luboteni R. HPV İlişkili Kansellere Karşı Mücadelede HPV Aşılari Hakkında Derleme. *Sağlık Okur Yazarlığı Dergisi*. 2021;2 (2):89-98

Meites E, Gee J, Unger E, Markowitz L. (2020). Human Papilloma Virüs. Centers for disease control and prevention (CDC). (Erişim tarihi: 12.09.2022).

Pinkbook HPV Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases CDC. (Erişim tarihi: 12.09.2022).

Türkmen, A., Şahiner, N., & Savaşer, S. (2013). Adolesan dönem cinselliğiyle öne çıkan serviks kanseri ve risk faktörleri. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 9 :59-63.

Kanbur, A., Çapık, Y. (2011). Servikal Kanserden Korunma, Erken Tanı-Tarama Yöntemleri ve Ebe/Hemşirenin Rolü. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 18(1):61-72.

Mazarico, E., Gómez-Roig, M. D., Miñano, J., Cortes, L., & Gonzalez-Bosquet, E. (2014). Relationship of human papilloma virus multiple genotype infection with patient's age and type of cervical lesion. *European Journal Of Gynaecological Oncology*, 35(4): 378–381.

Çevik, E., & Coşkun, A. HPV Enfeksiyonuna Güncel Yaklaşım ve Ebenin Rolü. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 7(3), 215-229.

## SARS-COV-2 and OXIDATIVE STRESS

Review

Seçil ÖZKAN<sup>1</sup> Funda KARABAĞ<sup>2</sup> Alper KARAGÖZ<sup>3</sup>

Uşak Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, [secil.ozkan@usak.edu.tr](mailto:secil.ozkan@usak.edu.tr)

Uşak Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, [funda.karabag@usak.edu.tr](mailto:funda.karabag@usak.edu.tr)

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimler, [alper.karagoz@bilecik.edu.tr](mailto:alper.karagoz@bilecik.edu.tr)

### Özet

Koronavirüs 2019 (COVID-19) tüm dünyaya yayılan ve tüm dünyadan alınan bilgilere göre çoklu ölümlere neden olmuştur. Oksidatif stres ile şiddetli COVID19 enfeksiyonu riski arasında birkaç ortak özellik vardır. COVID19 şiddeti ile ilgili bir dizi önemli risk faktörü ve ölüm oranları tanımlanmıştır. SARS CoV-2, tip II pnömositleri enfekte ederek ciddi pnömoniye neden olabilir. Bu hücreler, epitel hücrelerinin yüzeyinde pulmoner sürfaktanları oluşturan yağ asitleri ve fosfolipidlerin üretimi için kullanılacak asetil-CoA'yı sentezleyen çok sayıda mitokondri içerir. Bir çalışmada şiddetli akut solunum yolu SARS-CoV sendromunun hayvan modellerinden toplanan deneysel veri seti, enfeksiyon sırasında antioksidan savunmanın bozulması olarak ROS seviyelerinde mutasyonlar olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres, yaş, beslenme, etnik köken, genetik bozukluklar nedeniyle de artabilir. Bu bağlamda araştırmalar devam etmektedir. Sonuç olarak bu derlemede oksidatif stresin belirli parametrelerde arttığı bilinmekte ve covid-19 hastalarında oksidatif stres belirteçlerinin arttığı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler: Sars-Cov-2, Oksidatif Stres, COVID-19, Serbest Radikaller**

### Abstract

The coronavirus 2019 (COVID-19) has spread all over the world and has caused multiple deaths according to the information received from all over the world. Several collective features between oxidative stress and the risk of severe COVID19 infection. A number of important risk factors and mortality rates about COVID19 severity have been described. SARS CoV-2 can cause severe pneumonia by infecting type II pneumocytes. SARS CoV -2 Cells contain numerous mitochondria that synthesize acetyl-CoA to be used for the production of fatty acids and phospholipids that form pulmonary surfactants on the surface of epithelial cells. Experimental dataset cumulative from animal models of severe acute respiratory SARS-CoV-2 syndrome in one study showed mutations in radicals level as disruption of antioxidant defense during infection. It may also increase due to oxidative stress, age, nutrition, ethnic origin, genetic disorders. In this context, research continues. In conclusion, in this review, it is known that oxidative stress increases in certain parameters and it is thought that oxidative stress markers increase in covid-19 patients.

**Keywords: Sars-Cov-2, Oksidatif Stres, COVID-19, Free Radicals**

## INTRODUCTION

Corona has been named coronavirus because it represents crown-like extensions on the outer surface of the virus. The Coronaviridae family is included in the Nidovirales order, and they are single-stranded, positive polarity, enveloped RNA viruses consisting of the Coronavirinae and Torovirinae sub-families (Bennet et al., 2014). The Coronavirinae subfamily is divided into four genera: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, and Deltacoronavirus. Coronaviruses can cause respiratory tract, enteric, neurological and hepatic infections by infecting mammals and birds (Bennet et al., 2014, Zhou et al., 2020). In the last two decades, there have been outbreaks of serious and sometimes fatal respiratory diseases caused by the novel human pathogen, Corona viruses. These CoV strains, determined to be phylogenetically different from common human Corona viruses, originated in bats and were typically transmitted to humans through an intermediate host (Zhou et al., 2020). According to the evolutionary tree, SARS-CoV-2 is close to the SARS-coronavirus group (Hui et al., 2019, Li et al., 2020). These new strains have stronger virulence and can cause deadly infections for some people. In severe cases, death consist of because of respiratory failure resulting from alveolar damage (Gu et al., 2007, Schoeman et al., 2019, Yang et al., 2020). Coronavirus 2019 (COVID-19) has been reported as an epidemic that spreads quickly whole world and affects billions of people (Lippi et al., 2020). Clinically, most patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 are minimally symptomatic or asymptomatic, but ~5% of patients show severe lung injury and/or multi-organ malfunction. (Adhanom et al., 2020, WHO, 2020).

SARS-CoV-2, on the other hand, is a typical coronavirus with a diameter of 60-100 nm, round or oval, and its entire genome is between 29891 and 29903 nucleotides long. While Orf1ab polyproteins are located at the 5' end of the genome, one-third of the 3' end contains genes encoding S, E, M, and N proteins. The SARS-CoV-2 genome has 6 accessory proteins (encoded by the ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b and ORF8 genes) (Öztan et al., 2020). The RNA genome of SARS-CoV-2 encodes 29 proteins along with 4 structural proteins (Spike (S) protein, Membrane protein (M), Membrane protein (E) and Nucleocapsid (N)) (Heinz et al., 2020). The disease is mainly transmitted by droplets and respiratory tract. The virion, which binds to the ACE-2 receptor on the host cell surface through the S protein, passes into the cell and leaves its RNA in the cytoplasm (Unal, 2020). Free radicals are highly active chemical products that occur during metabolism in the body. All changes in the molecular integrity of genetic material that occur under the influence of endogenous or exogenous factors are called DNA damage. DNA damage is a common event throughout the life of the cell and can lead to mutation, cancer, aging and ultimately cell death. DNA is constantly modified throughout life by cellular metabolites (ROS) and exogenous agents. These changes may ultimately cause cellular death in unicellular organisms or degeneration and senescence in multicellular organisms (Sancar et al., 2004; Rupp, 2006).

## OXIDATIVE STRESS, DNA DAMAGE AND SARS-COV-2

There are several common features between oxidative stress and the risk of severe COVID19 infection. A number of important risk factors and mortality rates related to COVID19 severity were identified: advanced age, Black and South Asian ethnicity, maleness, low socioeconomic status, hyperglycemia, and obesity (Williamson et al., 2020). It is associated with stress (Skulachev et al., 2009, Morris et al., 2012, Kander et al., 2017, Janicki et al., 2009, King et al., 2004). However, correlation may not imply a cause and effect relationship. It can be assumed that the level of oxidative stress is high. While increasing the severity of COVID19, it can reduce the level of antioxidants (Delgado- Roche and Mesta, 2020).

Viral pneumonia give rise to SARSCoV-2 induces an extreme activation of the immune response in lung tissues affected by virus replication. This pathological duration is almost always accompanied by oxidative stress. SARS CoV2 can cause severe pneumonia by infecting type II pneumocytes. But so far, it remains unclear whether that will happen. COVID19 triggers oxidative stress in the airway epithelium. Moderate to

severe COVID19 patients often develop respiratory distress, which is compensated by oxygen therapy and can cause oxidative stress and ARDS (Park et al., 2009). It has been shown that hyperoxia induces the formation of ROS in mitochondria, inhibits oxidative phosphorylation, and decreases the level of ATP.

Monocytes and macrophages are believed to play an important role in the inflammatory reactions of severe COVID19 infection. These immune cells secrete large amounts of proinflammatory cytokines (IL1 $\beta$ , IL6, TNF, IL8) typical for critically ill COVID19 patients (Merad et al., 2020).

Finally, it has been recently shown that SARS-CoV2 can productively infect monocytes and stimulate the production of the proinflammatory cytokines IL1 $\beta$ , IL6 and TNF.

The authors suggest that high mtROS production promotes both viral replication and monocyte activation. However, the extent to which oxidative stress is prominent in macrophages derived from COVID19 patients is unknown. The imbalance between ROS and antioxidant system defines oxidative stress. As mentioned above, it is one of the key factors in the occurrence and development of many diseases, especially stress or age-related types: dementia, metabolic syndromes, arthritis, diabetes, vascular diseases, cancer, atherosclerosis, obesity, osteoporosis and virus-based diseases. It is important to mention that when the ROS/antioxidant is balanced, defense mechanisms are established. Although ROS can inevitably be produced through the biological system, in equilibrium they will have essential roles to modulate cellular activities: cell survival, stressor responses and exacerbations. From another point of view, it is believed that in modern life OS is produced due to many external factors such as various food diet, various types of pollution, stress, exercise level, climate, pesticides, drugs, smoking and other internal parameters. such as age, genetic sequences and disorders.

Therefore, it is known that this concept is strongly controlled in many different effective ways by choosing a healthy organic soft lifestyle. As stated, it is known that aging, which is one of the effective parameters on oxidative stress, is a worldwide, multi-factorial, internal and developing commit in all living organisms.

There may be progressive loss of organ functions in this process, so the death rate will increase as time passes. At the same time, not dependent on age, diseases caused by viruses can target oxygen-consuming organs with limited respiration that are vulnerable to imbalance, such as the heart or brain. The free radical theory of aging is the most widely accepted definition among existing theories that describe aging primarily as a result of several defense mechanisms that failed to respond appropriately to damage caused by high concentrations of ROS species in mitochondria.

Whole variations noted have the potential to cause energy imbalance and mitochondrial failure in routine functions or tissue damage. In addition, these disruptions in cellular homeostasis and mitochondrial dysfunction will increase the risk of being vulnerable to OS (Delgado et al., 2020). While the correlation between markers of OS and the severity level of many viral diseases has been observed and accepted for COVID-19, infected cases are required while clinical data are limited. However, excluding the COVID-19 situation, most evidence indicates that the infection process can be strongly influenced by increasing the ROS concentration and decreasing the antioxidant concentration, such as disease progression and severity (Mehta et al., 2020). In one registry, experimental dataset collected from animal models of severe acute respiratory SARS-CoV syndrome showed mutations in ROS levels as disruption of antioxidant defense during infection. Some researchers believe that severe lung injury is based on activation of OS chain reactions with activation of innate immunity and transcription factors; NF-kB can cause exacerbation of the proinflammatory host response. Age is one of the main determining factors in the severity and risk of mortality and progression of COVID-19 disease (Chen et al., 2019). As available statistics show, the average mortality rate is less than 0.2% for the under 60 and 9.3% for the elderly (over 80). Besides the age factor, the risk of death will increase at least fivefold in cases of comorbidities: diabetes, obesity and hypertension. It should also be considered that aging itself may involve an imbalance between antioxidant mechanisms and OS. Experimental data have shown that lung lesions occur more severely in aged mice than in young-adults (Xu et al., 2020). In addition, based on reported data, transcriptional profiling confirmed the presence of a stronger proinflammatory milieu in older cases compared to younger cases (Hopel et al., 2020).

## CONCLUSION

As a result, There are several common features between oxidative stress and the risk of severe COVID19 infection. Viral pneumonia caused by SARS-CoV 2 induces an overactivation of the immune response in lung tissues affected by virus replication. This pathological process is almost always accompanied by oxidative stress. It is thought that the formation of reactive oxygen species as a result of many diseases, especially stress or age, dementia, metabolic syndromes, arthritis, diabetes, vascular diseases, cancer, atherosclerosis, obesity,

osteoporosis and virus-based diseases, such as coronavirus, is one of the main factors.

## REFERENCES

Adhanom Ghebreyesus, T. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. Available online: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed on 11 March 2020).

Apurva Hariharan, Abdul Rahman Hakeem, Subathra Radhakrishnan, Mettu Srinivas Reddy & Mohamed Rela. The Role and Therapeutic Potential of NF-kappa-B Pathway in Severe COVID-19 Patients. 29, pages91–100 (2021).

B. V. Chernyak, E. N. Popova, A. S. Prikhodko, O. A. Grebenchikov, L. A. Zinovkina & R. A. Zinovkin Biochemistry (Moscow) volume 85, pages1543–1553 (2020), COVID-19 and Oxidative Stress.

Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2014; 1-2: 3697.

Ceraolo C, Giorgi FM. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. J Med Virol. 2020;92:522–528.

Elizabeth J. Williamson, Alex J. Walker, Krishnan Bhaskaran, Seb Bacon, et., al., Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY, Nature volume 584, pages430–436 (2020).

Gholam Hossein Meftahi, Zohreh Jangravi, Hedayat Sahraei & Zahra Bahari. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging”. Inflammation Research volume 69, pages825–839 (2020).

Giuseppe Lippi, Brandon M. Henry, Chiara Bovo and Fabian Sanchis-Gomar Health risks and potential remedies during prolonged lockdowns for coronavirus disease 2019 (COVID-19), From the journal Diagnosis, 2020.

Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. Am J Pathol. 2007;170:1136-47.

Hee Sun PARK, So Ri KIM, Yong Chul LEE, Impact of oxidative stress on lung diseases, 17 December 2008 <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01447>.

Heinz FX, Stiasny K. Profile of SARS-CoV-2. Wien Klin Wochenschr 2020;132: 635–44.

Hepal et al., Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. Published online 2020 Apr 3. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e1.

Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. International Journal of Infectious Diseases . 2020; 264–266.

Li B, Si HR, Zhu Y, Yang XL, Anderson DE, Shi ZL, et al. Discovery of Bat Coronaviruses through Surveillance and Probe Capture-Based Next-Generation Sequencing. mSphere. 2020; 5 (1)

Lippi, G.; Sanchis-Gomar, F.; Henry, B.M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The portrait of a perfect storm. Ann. Transl. Med. 2020, 8, 497. [CrossRef].

Livan Delgado-Rochea, Fernando Mestab, Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. Volume 51, Issue 5, July 2020, Pages 384-387. Archives of Medical Research.

Merad et al., Anti-SARS-CoV-2 IgG from severely ill COVID-19 patients promotes macrophage hyper-inflammatory responses. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.13.190140>.

Öztan G, İşsever H. Molecular Structure and Genomic Characterization of the Novel Coronavirus (COVID-19) SABİAD 2020;3(2):61-71.

Rupp DW (2006). Molecular mechanism of DNA damage, October 2006, Web erişim: [http://radonc.yale.edu/training/pdf/molecular\\_mechanisms.pdf](http://radonc.yale.edu/training/pdf/molecular_mechanisms.pdf) Erişim Tarihi: 10 Mart 2008.

Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Ünsal-Kaçmaz K, Linn S (2004). Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the damage checkpoints. *Annu Rev Biochem*, 73, 39-85.

Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*. 2019;16(1):69.

Unal N. Etiology of Novel Coronavirus Disease. *Eurasian JHS* 2020;3:95-101.

World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report–108; WHO: Geneva, Switzerland, 2020.

Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G. et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun*. 2020;109:102434.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-273.

## 14-18 yaş arası ergenlerde bel/boy oranı ile BKİ'nin ilişkisi var mı?

**Selma FIRAT<sup>1</sup>, Şeyma KALKUZ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırklareli, Türkiye,

[agslmfirat@gmail.com](mailto:agslmfirat@gmail.com) , [selmafirat@klu.edu.tr](mailto:selmafirat@klu.edu.tr)

<sup>2</sup> Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırklareli, Türkiye,

[seymakalkuz@gmail.com](mailto:seymakalkuz@gmail.com), [seymakalkuz@klu.edu.tr](mailto:seymakalkuz@klu.edu.tr)

### Özet

**Giriş Ve Amaç:** Vücut yağının dağılımı, kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesinin yanı sıra obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların önlenmesi ve tedavisi için önemli bir faktördür. Vücut yağının içeriğini ve dağılımını değerlendirmek için kullanılan birçok yöntem vardır. Bel çevresi ve bel-kalça oranı kardiyovasküler olayların risk değerlendirmesinde önemli rol oynar. Yakın zamanda yayınlanan veriler, klinik uygulamanın bel-boy oranını da içermesi gerektiğini düşündürmektedir. Bel-boy oranı, yetişkin kardiyometabolik risk faktörlerini ölçmek için beden kütle indeksi ve bel çevresinden daha üstündür. Fakat adölesanlarda bu konuda yapılan çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmada, Türkiye’de bir il merkezinde yer alan okullarda öğrenim gören ergenlerde beden kitle indeksi (BKİ) ve bel/boy oranı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç Ve Yöntem:** Kesitsel tipteki bu çalışmaya Kayseri’de bir özel ve bir devlet okulunda öğrenim görmekte olan 14 ila 18 yaşları arasındaki 370 öğrenci (202 kadın, 168 erkek) katıldı. Öğrencilerin sosyoekonomik özellikleri ve beslenme alışkanlıkları sorgulandı; bazı antropometrik ölçümleri alındı.

**Bulgular:** Antropometrik ölçümler alınarak hesaplanan bel/boy oranı ortalaması erkeklerde ( $0.44 \pm 0.05$ ) kızlardan ( $0.42 \pm 0.04$ ) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.011$ ). Katılımcıların bel/boy oranı ile BKİ arasında pozitif yönde anlamlı ve güçlü bir korelasyon olduğu saptandı ( $p<0.000$ ,  $r=0.894$ ). Katılımcıların doğum zamanının sorgulandığı çalışmada erken doğanların ortalamalarının ( $0.46 \pm 0.06$ ) miadında doğanların ortalamalarından ( $0.43 \pm 0.04$ ) anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlendi ( $p=0.003$ ). Ev dışında yenilen öğün kahvaltılık olarak tercih edildiğinde öğlen öğününe göre ortalamaların daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0.003$ )

**Tartışma Ve Sonuç:** Obezite ve santral obezitenin belirlenmesi için okullarda ergenlerin BKİ’lerinin yanında bel/boy oranı bakımından da değerlendirilmesi ve ergenlerde artış gösteren obeziteye yönelik koruyucu, eğitici ve tedavi edici okul merkezli hizmetlerin artırılması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** bel/boy, BKİ, obezite, adölesan, sağlık

## 14-18 yaş arası ergenlerde bel/boy oranı ile BKİ'nin ilişkisi var mı?



**Giriş Ve Amaç:** Vücutta aşırı yağ birikimi olarak bilinen obezite bir halk sağlığı sorunu olup insülin direnci, tip II diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi bulaşıcı olmayan birçok kronik hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir (1). DSÖ Avrupa Bölgesi'ndeki yetişkinlerin yaklaşık %60'ının ve yaklaşık her üç çocuktan birinin (erkek çocukların %29'u ve kızların %27'si)ise aşırı kilolu veya obez olduğunu bildirmiştir (2).

Vücut yağı fazla olan çocuk ve ergenlerin yapısal anatomik değişiklikler ve birçok organda meydana gelen defarmasyonların(3) yanısıra yaşam kalitesinde azalma, anksiyete, depresyon ve yeme bozukluklarının gelişme riskinin artması gibi psikososyal zorluklar gösterirler (4). Pediatrik popülasyonda aşırı vücut yağının erken tespiti, erişkin yaşamdaki diğer kronik hastalıkların önlenmesi için esastır (5). Vücut yağının dağılımı, kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesinin yanı sıra obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların önlenmesi ve tedavisi için önemli bir faktördür (6). Vücut yağının içeriğini ve dağılımını değerlendirmek için kullanılan birçok yöntem vardır (7). Bel çevresi(BÇ) ve bel-kalça oranı kardiyovasküler olayların risk değerlendirmesinde önemli rol oynar (8). Yakın zamanda yayınlanan veriler, klinik uygulamanın bel-boy oranını da içermesi gerektiğini düşündürmektedir. Bel-boy oranı, yetişkin kardiyo-metabolik risk faktörlerini ölçmek için beden kütle indeksi ve bel çevresinden daha üstündür (9, 10). Fakat adölesanlarda bu konuda yapılan çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmada, Türkiye'de bir il merkezinde yer alan okullarda öğrenim gören ergenlerde beden kitle indeksi (BKİ) ve bel/boy oranı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç Ve Yöntem:** Kesitsel tipteki bu çalışma Kayseri'de bir özel ve bir devlet okulunda öğrenim görmekte olan 14 ila 18 yaşları arasındaki adölesanların obezite değerlendirmesinde BKİ ve bel/boy arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla tanımlayıcı analitik bir çalışma olarak yapılmıştır. Araştırmanın başlangıcında Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07/04/2017 tarih ve 96681246 sayılı kararı ile onayı alınmıştır. Ayrıca araştırmanın yürütüleceği okulların bağlı olduğu İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden de gerekli izinler alınmıştır. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

- Bireylerin 14-18 yaş aralığında olması,
- Soruları anlayıp kendisi cevaplayabilmesi,
- İletişim kurabilmesi olarak belirlenmiştir.

Araştırmanın verileri yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri, anne-babanın yaşı ve mesleği, kaç kardeş oldukları, evde kiminle beraber yaşadıkları ve ailenin gelir düzeyi gibi bilgileri sorgulayan anket formu ile sorgulanmıştır. Ağırlık (kg) ve boy(cm) ölçümleri yapılarak; vücut ağırlığı (kg) / boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) formülüyle öğrencilerin beden kütle indeksleri (BKİ) belirlenmiştir. Bu BKİ değerleri National Center for Health Statistics (NCHS)'nin, 2011-2014 yılları arasında 2-19 yaş arası çocuklar için belirlediği, referans değerlere göre değerlendirilmiştir (11). Bel çevresi ölçümleri birey ayakta, dik ve serbest halde dururken belirlenen ölçüm noktalarından  $\pm 1$  mm duyarlıkta esnemeyen mezüra yardımı ile ölçülerek anket formuna kaydedilmiş ve National Center for Health Statistics (NCHS) 'nin 2-19 yaş arası çocuklar için belirlediği, referans değerlerine

göre sınıflandırılmıştır (11). Bel çevresi(cm) ve boy uzunluğu(cm) ölçüldükten sonra bel/ boy oranı hesaplanmıştır. Antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve bel çevresi NCHS'ye göre sınıflandırılmış olup; <5 persentil çok zayıf, 5 - <15 persentil arası zayıf, 15 - <85 persentil arası normal, 85- <95 persentil arası hafif şişman ve ≥95 persentil obez olarak kabul edilmiştir (11).

**Bulgular:** Bu çalışmaya toplam 370 öğrenci (202 kadın, 168 erkek) katılmıştır. Zamanında doğanların oranı %90.8 (n=336) iken erken doğanların oranı %9.2 (n=34)'dir. Devlet okulunda okuyan öğrenciler örneklemin %62.2'sini (n=230), özel okulda okuyan öğrenciler ise %37.8'ni (n=140) oluşturmaktadır.

**Tablo 1:** Adölesanların antropometrik ölçümlerine göre beslenme durumlarının değerlendirilmesi

Antropometrik Ölçümler	Çok zayıf		Zayıf		Normal		Hafif Şişman		Obez	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
BKİ ( kg/m <sup>2</sup> )	35	9.5	32	8.6	274	74.1	26	7	3	0.8
Bel çevresi (cm)	113	30.5	62	16.8	184	49.7	9	2.4	2	0.5
	Bodur		Kısa		Normal		Uzun		Çok uzun	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Boy uzunluğu (cm)	21	5.7	19	5.1	270	73.0	41	11.1	19	5.1

Tablo 1'de çalışmaya katılan bütün öğrencilerin NCHS'nin persentil değerlerine göre antropometrik ölçümleri için yapılan değerlendirmede beden kütle indeksine göre ise çok zayıf olanların oranı %9.5'i iken, obez olanların ise %0.8 olduğu görülmektedir. Çalışma kapsamındaki tüm çocukların %74.1'inin ise BKİ değerleri normaldir. Katılımcıların %30.5'inin bel çevresi ölçümüne göre çok zayıf, %0.5'i obezdir. Boy uzunluğunun persentil değerlendirmesinde öğrencilerin %5.7'sinin bodur, %5.1'inin ise çok uzun olduğu görülmektedir. Adölesanların %73.0'ünün yaşa göre boy uzunluğu normal değerler arasındadır.

**Tablo 2:** Adölesanların bel/boy oranı ile bazı değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Antropometrik ölçümler alınarak hesaplanan bel/boy oranı ortalaması erkeklerde ( $0.44 \pm 0.05$ ) kızlardan ( $0.42 \pm 0.04$ )

Cinsiyet	Bel/Boy Oranı	
	$\bar{x} \pm ss$	p
Kız	$0.42 \pm 0.04$	0.011
Erkek	$0.44 \pm 0.05$	
Doğum Zamanı	$\bar{x} \pm ss$	p
Zamanında doğum	$0.43 \pm 0.04$	0.03
Erken doğum	$0.46 \pm 0.06$	
Ev dışında yenilen öğün	$\bar{x} \pm ss$	p
Kahvaltı	$0.46 \pm 0.06^*$	0.003
Öğle	$0.42 \pm 0.05^*$	
Akşam	$0.44 \pm 0.00$	

anlamli olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.011$ ). Katılımcıların doğum zamanının sorgulandığı çalışmada erken

doğanların ortalamalarının ( $0.46 \pm 0.06$ ) miadında doğanların ortalamalarından ( $0.43 \pm 0.04$ ) anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlendi ( $p=0.003$ ). Ev dışında yenilen öğün kahvaltı olarak tercih edildiğinde öğlen öğününe göre ortalamaların daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0.003$ )

**Tablo 3:** Adölesanların bel/boy oranı ile BKİ arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	BKİ		
	n	r	p
<b>Bel/boy oranı</b>	370	0.894	0.000

Katılımcıların bel/boy oranı ile BKİ arasında pozitif yönde

anlamlı ve güçlü bir korelasyon olduğu saptandı ( $p<0.000$ ,  $r=0.894$ ).

**Tartışma Ve Sonuç:** Bir metaanaliz çalışması BKİ, bel çevresi ve bel/boy oranının çocuklarda her iki cinsiyette de vücut yağ analizi için çok iyi göstergeler olduğunu ve sağlık uzmanları tarafından, düşük maliyeti hem de çocuklarda ve ergenlerde vücut yağın hızlı bir şekilde değerlendirmek için kullanılabileceği önerisinde bulunulmuştur (12). Yapılan birçok çalışma sonucunda yapılan önerilere göre bel çevresi, çocuklarda merkezi yağlanma derecesini yansıtan vücut yağ dağılımı hakkında ilgili bilgiler sağlayan antropometrik bir ölçüdür. BKİ/yaş gibi çocuklardaki diğer antropometrik ölçümlerden daha basit bir sağlık riski ölçüsü olan bel/boy oranı, yaş ve cinsiyet için herhangi bir ayarlama gerektirmedikinden, ergenler/çocuklarda merkezi yağlanmanın değerlendirilmesinde ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerinin önemli bir öngörücüsü olarak ortaya çıkmıştır (13).

Çalışmamıza katılan öğrencilerin bel/boy oranı ile BKİ arasında pozitif yönde anlamlı ve güçlü bir korelasyon olduğu saptandı ( $p<0.000$ ,  $r=0.894$ ). Benzer olarak Nambiar ve arkadaşları tarafından 5 ila 17 yaşları arasındaki 3.597 Avustralyalı çocuktan oluşan bir kohortta bel/boy oranının çalışma popülasyonunda kullanılabileceğini ve vücut yağ dağılımını ve ilişkili kardiyovasküler sağlık risklerini açıklama kapasitesi nedeniyle BKİ'den daha uygun olduğunu belirlemişlerdir (14). Taylor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bel çevresinin boy uzunluğuna basit bir şekilde bölünmesinin, %90 oranında yüksek/düşük ve toplam/merkezi yağlanmaya sahip çocukları ve ergenleri doğru bir şekilde ayırt ettiğini göstermiştir (15). Fakat yapılan bir metaanalizde bel çevresi ve bel/boy oranının çocuklarda merkezi yağlanmayı gösterme konusunun tartışmalı olduğu parametreler için önerilen kesme noktalarının çalışmalar arasında farklılık gösterdiği, farklılıkların etnik köken ve ölçüm için kullanılan anatomik bölgenin standardizasyonun eksikliğinden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (16). Ashwell ve Hsieh (17), bel/boy oranının hızlı ve etkili ölçümünü göz önünde bulundurarak basit bir tarama aracı olarak kullanılmasını önermiş ve BKİ'den daha hassas, daha ucuz, ölçülmesi ve hesaplanması daha kolay olduğunu öne sürmüşlerdir. Pediatrik popülasyonda böbrek nakli olan hastalarda yapılan bir çalışmada da subklinik kardiyovasküler riskini saptamak için bel/boy oranının BKİ veya bel çevresinden daha duyarlı olduğunu ve taramasına dahil edilmesini gerektiğini vurgulamışlardır (12). Ayrıca, 0,5 değeri, yetişkinler ve çocuklar için geçerli olmak üzere, farklı etnik gruplardan erkek ve kadınlar için artan bir riske işaret eder. Bununla birlikte, 5.725 Norveçli çocuk ve ergenle yapılan bir çalışmada (18), önerilen 0,5'lik sınır değeri, 6-18 yaş arasındaki bireylerde obeziteyi saptamak için yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği; ancak, daha küçük çocuklarda, bu eşik değerinin düşük özgüllük nedeniyle uygun olmadığını saptamışlardır. Ayrıca, fazla kilolular

için sınır değerlerin 6-12 yaş ve 12-18 yaş arası çocuklar ve ergenler için farklı olması gerektiğini; daha küçük yaş grubu için tanımlanmaması gerektiğini öne sürmüşlerdir (18).

Bazı çalışmaların sonuçları tartışmalı olsa da, bel çevresinin çalışmalarda en sık kullanılan parametre olduğu ve santral obezitenin değerlendirilmesinde iyi performans gösterdiği sonucuna varılabilir. Bel/boy oranı çocuklarda yağ dağılımını değerlendirmek için yararlı bir parametre olarak önerilmiştir, ancak büyüme sırasında boy uzunluğuyla arasında kalıcı bir korelasyonun değerlendirilmesi gibi bazı konular araştırmaya değerdir. Obezite ve santral obezitenin belirlenmesi için okullarda ergenlerin BKİ'lerinin yanında bel/boy oranı bakımından da değerlendirilmesi ve ergenlerde artış gösteren obeziteye yönelik koruyucu, eğitici ve tedavi edici okul merkezli hizmetlerin artırılması önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. He F, Rodriguez-Colon S, Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Bixler EO, Berg A, et al. Abdominal obesity and metabolic syndrome burden in adolescents—Penn State Children Cohort study. *Journal of Clinical Densitometry*. 2015;18(1):30-6.
2. Organization WH. WHO European regional obesity report 2022. 2022.
3. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(9):956-66.
4. Wilson AL, Goldfield GS. Overweight or obese young people are not at increased risk of depression, but young people with depression are at increased risk of obesity. *Evidence-Based Nursing*. 2014;17(4):112-.
5. Silva DR, Ribeiro AS, Pavão FH, Ronque ER, Avelar A, Silva AM, et al. Validity of the methods to assess body fat in children and adolescents using multi-compartment models as the reference method: a systematic review. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2013;59:475-86.
6. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(3):254-66.
7. Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. *Eur J Radiol*. 2016;85(8):1461-8.
8. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007;28(7):850-6.
9. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13(3):275-86.
10. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(5):1083-9.
11. Anthropometric Reference Data for Children and Adults: United States, 2011–2014, National for Health Statistics. *Vital Health Stat 3* 2016;39(3).
12. Sgambat K, Clauss S, Moudgil A. Comparison of BMI, waist circumference, and waist-to-height ratio for identification of subclinical cardiovascular risk in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2018;22(8):e13300.
13. Goulding A, Taylor R, Grant A, Parnell W, Wilson N, Williams S. Waist-to-height ratios in relation to BMI z-scores in three ethnic groups from a representative sample of New Zealand children aged 5–14 years. *International journal of obesity*. 2010;34(7):1188-90.
14. Nambiar S, Truby H, Abbott RA, Davies PS. Validating the waist-height ratio and developing centiles for use amongst children and adolescents. *Acta Paediatrica*. 2009;98(1):148-52.
15. Taylor RW, Williams SM, Grant AM, Taylor BJ, Goulding A. Predictive ability of waist-to-height in relation to adiposity in children is not improved with age and sex-specific values. *Obesity*. 2011;19(5):1062-8.

16. Magalhães EI, Sant'Ana LF, Priore SE, Franceschini Sdo C. [Waist circumference, waist/height ratio, and neck circumference as parameters of central obesity assessment in children]. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(3):273-81.
17. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International journal of food sciences and nutrition.* 2005;56(5):303-7.
18. Brannsether B, Roelants M, Bjerknes R, Júlíusson P. Waist circumference and waist-to-height ratio in Norwegian children 4–18 years of age: Reference values and cut-off levels. *Acta paediatrica.* 2011;100(12):1576-82.

## **Ameliyat Öncesi Anksiyete ve Anksiyeteyi Önlemeye Yönelik Önlemler**

**Sema Nur YAMAN ÇELİK<sup>1</sup>, Aylin DURMAZ EDEER<sup>2</sup>**

**1.İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu, Ameliyathane Hizmetleri, İzmir/Türkiye  
Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Doktora  
Öğrencisi**

**e-posta: semanur.yamancelik@kavram.edu.tr**

**2.Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği AD, İzmir/Türkiye  
e-posta:aylin.durmaz@deu.edu.tr**

### **Giriş**

Anksiyete, insanların tehdit edici olarak algıladığı uyarılara karşı verdiği duygusal bir tepkidir (Stamenkovic ve ark., 2018). Anksiyete durumunda; adrenalin, noradrenalin, vazopressin, kortizol ve prolaktin gibi "stres hormonlarının" artması vücudun durumunu değiştirir ve birçok reaksiyona neden olur. Bu hormonların salınımı hastada kalp hızının artması, kan basıncında artış, nefes sayısında artış, kas tonusunda artış, göz bebeklerinde genişleme veya hiperglisemi gibi fizyolojik belirtilerin çıkmasına neden olur (Ziçtek P ve ark., 2014).

Anksiyete, çeşitli ameliyatlara bekleyen hastalarda en sık görülen psikolojik tepkilerden de biridir ve yüksek riskli cerrahi işlem planlanan hastaların %80'inde görülebilmektedir (Bansal T, Joon A., 2016). Ameliyat öncesi dönemde hastalar, anksiyeteyi tetikleyen çeşitli durumlarla karşı karşıya kalırlar (Alanazi AA., 2014). Anksiyetenin nedeni sadece cerrahi işleme bağlı değil aynı zamanda anestezi konusundaki bilgi eksikliği, ameliyata ve anesteziye bağlı komplikasyonlar, ameliyat sonrası üçüncü kişilere bağımlılık veya ölüm ihtimalidir. Bu nedenle ameliyat öncesi dönem çoğu hasta için endişe vericidir ve ameliyat öncesi anksiyete yaratmaktadır (Moreno Fernández, 2018; Mulugeta ve ark., 2018). Ameliyat olacak hastaların dile getiremediği düşünce ve isteklerin incelendiği bir çalışmada ameliyattan önce hastaların %91.5'inin endişe yaşadığı saptanmıştır (Çullu, Ülker., 2020).

Ameliyat öncesi hastada anksiyete varlığı, anestezi kullanımında artışa, ameliyat sonrası ağrıya, hastanede kalış süresinin uzamasına ve hasta memnuniyetsizliğine neden olmaktadır (Alanazi AA., 2014). Ameliyat öncesi anksiyetenin ameliyat sonrası hastalarda nefes darlığı ve ağrı ile önemli ölçüde bağlantılı olduğu, bunun yanında anksiyetenin yorgunluk, iştahsızlık, öksürük, ve ameliyat sonrası depresyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Park S, ve ark., 2015). Ameliyat öncesi anksiyete varlığının hem psikolojik hem de somatik olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu ve ameliyat öncesi anksiyetenin, ameliyat sonrası hastalarda mortalite için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (Williams JB, Alexander KP., 2013)

### **Ameliyata İlişkin Anksiyetenin Azaltılmasına Yönelik Önlemler**

Ameliyat olmaya hazırlanan hastaların gereksiz anksiyete yaşamaması gerekir. Hastaların ameliyata yönelik stres ile baş etmelerini sağlayabilmek için ameliyat öncesi stres oluşturan durumları, hastaların bu stresörlere verdikleri bireysel yanıtlar belirlenmeli, uygun girişimler planlamalı ve uygulamalıdır. Ameliyat öncesi planlanan uygun girişimler (eğitimsel, farmakolojik, psikoterapötik), hastanın iyilik haline ve bakım kalitesinin iyileştirilmesine katkı sağladığı gibi, aynı zamanda nesnel klinik göstergeler açısından da net faydalar sağlar ve bu nedenle anksiyetenin olumsuz etkileri uzun vadeli engellenebilir (Bansal T, Joon A., 2016, Ramesh C, ve

ark., 2017). Anksiyeteyi azaltmaya yönelik girişimler;

*Hastanın sözel olan ve olmayan anksiyete davranışları dikkatle değerlendirmek;* Bazı hastalar anksiyetelerini ifade ederken bazıları sözsüz olarak (sınırlı davranışlar, konuşmak istememe, kafasını başka yöne çevirme, fazla hareket halinde olma, odaklanamama) gösterirler (Ziçtek P ve ark .,2014). Hastanın anksiyetesini değerlendirmek için ölçekler de kullanılabilir. Hastaya bakım veren hemşirelerin ameliyat öncesi hastanın davranışlarına dikkat etmesi önemlidir.

*Ameliyat öncesi bilgi vermek;* ameliyat öncesi dönemde hastaya bilgi vermek anksiyeteyi azaltır (Nigussie S, Belachew T., 2014). Anestezi öncesi, gerekli bilgilerin iletilmesi ve hastaların sorularının cevaplanması önerilmektedir. (Stephen D, Douglas M., 2016).

*Ameliyat öncesi eğitim müdahaleleri uygulamak;* ameliyat öncesi eğitimin anksiyeteyi azaltmaya etkisini araştırmak için yapılan sistematik bir inceleme de toplam 1752 katılımcıyı içeren on iki randomize çalışma incelenmiştir. Dört çalışmada görsel-işitsel, iki çalışmada görsel, iki çalışmada multimedya destekli eğitim, bir çalışmada web sitesi, iki çalışmada bir psikolog veya bir hemşire tarafından verilen sözlü eğitimi içeren broşürler ve bir çalışmada yalnızca bilgi broşürleri kullanılmıştır. Sözlü ve yazılı veya multimedya destekli eğitim verilen sekiz çalışma, ameliyat öncesi eğitim müdahalesinin ameliyat öncesi anksiyeteyi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Alanazi AA., 2014). Ameliyat öncesi hastaların gerekli eğitimleri alması anksiyetelerini azaltmak için önerilmektedir.

Hemşireler ameliyat öncesi dönemin önemli bir parçasıdır. Ameliyat için risk faktörlerini kontrol etmeli ve tanımlamalı, hastaların ihtiyaçlarını değerlendirmeli, hasta beklentilerini yönetmeli ve hasta zayıflıklarını anlamalıdır (Malley ve ark., 2015). Ameliyat öncesi anksiyete için hemşirelik müdahaleleri içeren 9 nicel çalışmanın incelendiği meta analizde altı çalışmada ameliyat öncesi eğitici ve bilgilendirici görüşme, bir çalışmada empatik görüşme, bir çalışmada motivasyonel görüşme ve bir el masajı kullanılmıştır (Hernández CR, ve ark., 2021). Bilgilendirici ve eğitici bir görüşmenin ameliyat öncesi anksiyeteyi önemli ölçüde azaltmadığını gösteren çalışma (Díez-Álvarez ve ark., 2012) dışında diğer tüm çalışmalar hemşire müdahalesinden sonra ameliyat öncesi anksiyetede önemli bir azalma olduğunu göstermiştir. Ameliyat olacak hastalarda hemşirelik girişimlerinin ameliyat öncesi anksiyetelerini olumlu etkilediği görülmektedir (Hernández CR, ve ark., 2021).

## **Sonuç**

Ameliyat olacak hastalarda anksiyete sık karşılaşılan bir durumdur. Anksiyetenin psikolojik, fizyolojik etkileri göz önüne alındığında ameliyat öncesi kontrol altına alınması gereklidir. Ameliyat öncesi hastaya bilgi verme ve eğitim müdahalelerinin çeşitli yöntemlerle yapılması hastalarda ameliyat öncesi anksiyeteyi azalttığı yapılan çalışmalarla görülmüştür. Bu doğrultuda ameliyat olacak hastaların anksiyete düzeylerini azaltmak için hemşirelerin ameliyat öncesi dönemde eğitim vermesi ve eğitim için farklı eğitim yöntemlerini kullanması fayda sağlayacaktır.

## **Kaynakça**

Alanazi AA., Reducing anxiety in preoperative patients: a systematic review, *Br J Nurs.* 2014 Apr 10-23;23(7):387-93. doi: 10.12968/bjon.2014.23.7.387.

Bansal T, Joon A. Preoperative anxiety-an important but neglected issue: A narrative review. *The Indian Anaesthetists' Forum.* 2016; 17(2): 37, doi: 10.4103/0973-0311.195955

Çullu M., Ülker S. Hastaların ameliyat öncesi dile getirmedikleri düşünce ve istekleri, *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2020;24(1):1-10

Díez- Álvarez, E., Arrospide, A., Mar, J., Alvarez, U., Belaustegi, A., Lizaur, B., Larrañaga, A., & Arana, J. M. (2012). Effectiveness of a preop-erative nursing intervention on the control of anxiety in surgical patients. *Enfermeria Clinica*, 22(1), 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2011.09.005>

Hernández CR, Gómez-Urquiza JL, Hernández LP, Roman KV, Martos NS, García LA, De la Fuente GA., Effectiveness of nursing interventions for preoperative anxiety in adults: A systematic review with meta-analysis., *J Adv Nurs .* 2021 Aug;77(8):3274-3285. doi: 10.1111/jan.14827. Epub 2021 Mar 23.

Malley, A., Kenner, C., Kim, T., & Blakeney, B. (2015). The role of the nurse and the preoperative assessment in patient transitions. *AORN Journal*, 102(2), 181.e1–181.e9. <https://doi.org/10.1016/j.aorn.2015.06.004>

Moreno Fernández, M. T. (2018). Influence of the presurgical nursing visit on the patients' anxiety. *Nuberos Científica*, 1, 34–38..

Mulugeta, H., Ayana, M., Sintayehu, M., Dessie, G., & Zewdu, T.(2018). Preoperative anxiety and associated factors among adult surgical patients in Debre Markos and Felege Hiwot referral hospitals, Northwest Ethiopia. *BMC Anesthesiology*, 18(1), 155. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0619-0>

Nigussie S, Belachew T, Wolancho W. Predictors of preoperative anxiety among surgical patients in Jimma University Specialised Teaching Hospital, South Western Ethiopia. *BMC Surg* 2014;14:67

Park S, Kang CH, Hwang Y et al. Risk factors for postoperative anxiety and depression after surgical treatment for lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 49(1), e16–e21 (2015).

Ramesh C, Nayak B, Pai V, et al. Pre-operative anxiety in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery – A cross-sectional study. *International Journal of Africa Nursing Sciences.* 2017; 7: 31–36, doi: 10.1016/j.ijans.2017.06.003

Stamenkovic, D. M., Rancic, N. K., Latas, M. B., Neskovic, V., Rondovic, G. M., Wu, J. D., & Cattano, D. (2018). Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: What can we do to change our history. *Minerva Anestesiologica*, 84(11), 1307– 1317. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12520-X>

Stephen D, Douglas M, Tata F. Preassessment clinic interview and patient anxiety. *Saudi J Anaesth* 2016;10:402-8. [doi: 10.4103/1658354X.177339].

Williams JB, Alexander KP, Morin JF, et al. Preoperative anxiety as a predictor of mortality and major morbidity in patients aged >70 years undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2013; 111(1): 137–142, doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.060, indexed in Pubmed: 23245838.

Ziçtek P, Ziçtek J, Szczypiór K. Anxiety in patients undergoing fast-track knee arthroplasty in the light of



recent literature. *Psychiatria Polska*. 2014; 48: 1015–1024, doi: 10.12740/pp/27173.

## Karotenoidler ve bilişsel gelişim

**Seyma KALKUZ**<sup>1\*</sup>[0000-0001-9769-5707] ve **Selma FIRAT**<sup>2</sup>[0000-0003-1477-2194]

<sup>1</sup> **Kırklareli Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Kırklareli, Türkiye**

[seymakalkuz@klu.edu.tr](mailto:seymakalkuz@klu.edu.tr)

<sup>2</sup> **Kırklareli Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırklareli, Türkiye**

[selmafirat@klu.edu.tr](mailto:selmafirat@klu.edu.tr)

### Özet

Karotenoidler sarı, turuncu ve yeşil sebze-meyvelerde bulunan, sağlık üzerine pek çok olumlu etkileri olan A vitamini türevleridir. Lutein, zeaksantin,  $\beta$ -karoten,  $\alpha$ -karoten ve likopen önemli karotenoidlerdendir. Meyve-sebzelerde en yaygın bulunan karotenoidler ise;  $\beta$ -karoten, lutein, zeaksantin ve likopendir. Karotenoidlerin sağlıklı epitel hücre farklılaşması, üreme ve görme fonksiyonları üzerine olumlu etkileri vardır. Önemli özelliklerinden bir diğeri de antioksidan etkileriyle oksidatif stresi azaltmalarıdır. Karotenoidlerin tekli oksijeni yakalayıp hücreleri oksidatif strese karşı savunduğu aktarılmaktadır. Karotenoidlerin sağlık üzerine olumlu etkilerinin yanı sıra bilişsel gelişim üzerine olumlu etkileri de olduğu belirtilmektedir. Yaşlanma süreci boyunca oluşan oksidasyona karşı beyni koruyarak bilişsel fonksiyonu etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca, çalışmalarda karotenoidlerin demans ve Alzheimer hastalığı riskini azalttığı bildirilmiştir. Özellikle beyinde biriken iki karotenoid olan lutein ve zeaksantin birlikte verilmesinin olumlu etkileri arttırdığı gösterilmiştir. Lutein, serumda yüksek oranda bulunan karotenoidlerden birisidir. Yoğun olarak bulunduğu bölgeler ise lens ve sarı bölge gibi oküler dokulardır. Lutein ve zeaksantin, retinada makular pigment şeklinde adlandırılan gözü ışıktan koruyan ve retinal hasarı önleyen sarı pigment yapımından sorumludurlar. Kaynakları kıvırcık, lahana, brokoli, ıspanak, marul, maydonoz, hindiba, fasulye, yeşil biber, tatlı mısır, yaban mersini, avakado, erik, ahududu, kivi, ravent, böğürtlen ve siyah frenk üzümüdür. Son zamanlarda yapılan gözlemsel çalışmalar ve müdahale çalışmaları beyin, serum, gözde yüksek seviye lutein ve zeaksantin ve diyetle yüksek miktarda alımlarının bilişsel fonksiyonlarla pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. Etkilerini genel olarak antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri aracılığıyla ya da direkt olarak nöral sistemi etkileyerek (nöral verimliliği veya nöral membran stabilitesini artırarak) yaptıkları düşünülmektedir. Bununla birlikte karotenoidlerin bilişsel gelişim üzerine etkilerinin tam olarak açıklanabilmesi, etkili karotenoidlerin türü ve uygulanacak doz miktarının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler :** Karotenoidler, Lutein, Zeaksantin, Bilişsel Gelişim, Sağlık

### GİRİŞ

Karotenoidler yeşil, turuncu ve sarı sebze-meyvelerde bulunan, 40 karbon içeren izoprenoid polien bileşenden oluşan bir A vitamini türevleridir. Pek çok önemli fonksiyonu nedeniyle önemli bileşik grupları arasında yer almaktadırlar (1). Karotenoidler oksijen içeren ksantofiller ve hidrokarbon karotenler olacak şekilde sınıflandırılabilir. Oksijen içeren ksantofiller; lutein, zeaksantin ve violaksantin iken, hidrokarbon karotenler;  $\beta$ -karoten,  $\alpha$ -karoten ve likopen olarak sayılabilir. Ksantofiller; en az bir hidroksil grubu içerirler ve karotenlere göre daha fazla polarite gösterme eğilimindedirler. Metanol ve etanolde çözünürler. Karotenler ise petrol eteri, hekzan ve tolüende çözünürler. Meyve-sebzelerde en yaygın bulunanlar karotenoidler;  $\beta$ -karoten, lutein, zeaksantin ve likopendir. (2).

Karotenoidler, 1831 senesinde Weckenroder tarafından havuçtan kristal formda elde edilerek keşfedilmiştir (1). 1837 yılında ise sonbahar yapraklarındaki polar sarı pigmentli bileşiklerin ksantofiller şeklinde adlandırılmasıyla, daha sonrasında ise bu gruptaki pek çok pigmentin kromotografik olarak ayrıştırılmasıyla tüm gruba karotenoidler ismi verilmiştir (3). Kırmızı biber, domates, kayısı ve havuç gibi pek çok meyve ve sebze rengini aldığı karotenoidlerden zengindir (4). Domates yüksek karotenoid içeriğinin yanı sıra yüksek antioksidan içeriğiyle bu meyve ve sebzelerin arasından en çok dikkat çekenlerdendir (5). Bitkilerde karotenoid miktarını etkileyen birçok etmen vardır. Olgunlaşma bazı bitkilerde bu etmenlerden biridir. Olgunlaşma süresi boyunca likopende artış olmaktadır. Işık da karotenoidlerin sentezini stimüle eder, bitkinin ışık altında kalma süresi karotenoid seviyesini etkiler. Karotenoid oluşumuna etki eden diğer etmenler ise; pestisit kullanımı, toprak çeşidi ve iklimdir (4).

Beta karoten en çok böbrek üstü bezinde daha sonra sırasıyla testis, karaciğer, yumurtalık, meme, böbrek, pankreas, akciğer, deri ve kolonda bulunmaktadır.  $\beta$ -karotenin en önemli özelliği A vitaminine metabolize olmasıdır (6). Vücuda alındığı ana besin kaynağı havuçtur ve havucun içerdiği karotenoidlerin % 44-79'u  $\beta$ -karotenden oluşmaktadır. Havuç haricinde diğer ana kaynakları ise mango, pazı, tatlı patates, ıspanak, kırmızı biber, tatlı kabak, hindiba, kayısı, marul, maydonoz ve kıvırcık lahana vb. besinlerdir (1).

Karotenoidlerden bir diğeri likopen ise en fazla domateste bulunmakta ve domatesteki pigmentlerin %80-90'nını oluşturmaktadır. Likopenin diğer kaynakları ise balkabağı, kuşburnu, havuç, papaya, pembe greyfurt, pembe guava ve karpuzdur. Domatesin çeşidi ve olgunluk durumuna göre içerdiği likopen miktarı da değişmektedir (7). Örneğin; domatesteki likopenin ham yeşil olduğundaki likopen miktarı 10  $\mu\text{g}/100\text{g}$  iken, rengin hafif pembeye döndüğü dönemlerde 370  $\mu\text{g}/100\text{g}$ , sert kırmızı dönemde (%90'ı kırmızı evre) 4600  $\mu\text{g}/100\text{g}$  ve ileri olgun dönemde ise 7050  $\mu\text{g}/100\text{g}$ 'dır. Ayrıca, Crimson geni içeren domates çeşitlerinin de bu geni bulundurmayanlara oranla daha çok likopen içerdiği bulunmuştur (8).

Ksantofiller grubundan olan lutein ve stereoisomeri zeaksantin de önemli karotenoidler arasındadır. Lutein, serumda yüksek oranda bulunan karotenoidlerden birisidir. Yoğun olarak bulunduğu bölgeler ise lens ve sarı bölge gibi oküler dokulardır (9). Lutein ve zeaksantin, retinada makular pigment şeklinde adlandırılan gözü ışıktan koruyan ve retinal hasarı önleyen sarı pigment yapımından sorumludurlar (10). Kaynakları kıvırcık, lahana, brokoli, ıspanak, marul, maydonoz, hindiba, fasulye, yeşil biber, tatlı mısır, yaban mersini, avakado, erik, ahududu, kivi, ravent, böğürtlen ve siyah frenk üzümüdür (11).

## Sağlık Üzerine Etkileri

Karotenoidlerin sağlık üzerine bilinen pek çok olumlu etkileri vardır. Sağlıklı epitel hücre farklılaşması, üreme ve görme fonksiyonları üzerine önemli görevleri vardır (10). Bunların yanı sıra en önemli özelliklerinden biri antioksidan etkileriyle oksidatif stresi azaltmalarıdır (12). Karotenoidlerin tekli oksijeni yakalayıp hücreleri oksidatif strese karşı savunduğu aktarılmaktadır (4). Ancak, bütün karotenoidlerin fotokimyasal korumadaki etkinliği aynı değildir. Örneğin,  $\alpha$ - tokoferol,  $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -kriptoksantin, zeaksantin,  $\beta$ -karoten, lutein ve likopen arasından likopenin en yüksek antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir (13).

Karotenoidlerin gen ekspresyonunu regüle ederek hücre oluşumunu ve hücre transformasyonunu önleyebildiği ve bazı kanser çeşitlerinin oluşmasını engellemede rol aldığı bilinmektedir. Bununla birlikte, belirli durumlarda karotenoidlerin kanserden korumadaki etkinliği farklılık gösterebilmektedir. Örneğin,  $\beta$ -karotenin sigara içenlerde kanser riskini yükseltebileceği bildirilmektedir. Yine de karotenoidlerin akciğer kanserinden korumadaki etkinliğinin erkeklerde kadınlara göre daha olumlu olduğu bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar ise yüksek seviyelerdeki diyetle alınan karotenoidlerin mesane kanseri riski üzerine etkisinin olmadığını bildirmekte, prostat kanserinden korunmada ise etkinliğinin şu an aydınlatılmadığını göstermektedir. Karotenoidlerin immün sistemi desteklediği ve göz dokularını koruduğu da bildirilmektedir (10). Ek olarak; sinirsel rahatsızlıklar, kemik kalsifikasyonu ve kalp damarı tıkanıklığı gibi bazı hastalıkların riskleri ile karotenoid alımı arasında ters ilişki olduğu belirtilmektedir (14). Karotenoidlerin, kardiyovasküler hastalık riskini de düşürdüğü bildirilmektedir. Çalışmalar kardiyovasküler hastalıktan ölümlerdeki düşüş ile meyve-sebze tüketimi arasında korelasyon olduğunu açıklamaktadır (10).

## Karotenoidler ve Bilişsel Gelişim

İnsan ömrünün uzamasıyla artık bilişsel fonksiyonlarda gerileme de artmaktadır (15). Karotenoidlerin bilişsel fonksiyon üzerindeki etkilerinin yaşlanma süreci boyunca oluşan oksidasyona karşı beyni koruması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Beyin, aslında yapısında bolca bulunan çoklu doymamış yağ asitleri nedeniyle peroksidasyona duyarlıdır ve reaktif oksijen türlerinin üretimi de vücuttaki metabolik hızın yükselmesiyle artmaktadır (16). Normalde, reaktif oksijen türleri sinyal yollarında gereklidir. Ancak, reaktif oksijen türü üretimindeki herhangi bir artış sinyal kaskadlarında ve/veya apoptozda oksidatif stres ve disfonksiyondaki artışın bir sonucu olarak lipidler, proteinler ve DNA (özellikle mitokondriyal seviyede) için zararlı olabilir. Ayrıca muhtemelen lipoksijenaz enziminin modülasyonu ve hücre iletişimde rol oynayan genlerin ekspresyonunun aktivasyonu yoluyla antiinflamatuvar özellikler sergiler. Kesitsel ve vaka-kontrol çalışmaları düşük beta karoten alımı ya da düşük plazma beta karoten seviyesi ile düşük bilişsel fonksiyon veya artmış demans riski arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir. Ayrıca, uzunlamasına çalışmalar yüksek beta karoten alımı ile düşük bilişsel gerileme ve düşük Alzheimer hastalığı riski arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte bazı kesitsel ve boylamsal çalışmalar da karotenoidler ve bilişsel gelişim arasında ilişki olmadığını savunmaktadır (17). Karotenoidlerin Alzheimer hastalığı ile ilişkisini açıklayan 50 yaş üzeri 6958 kişi üzerinde 2014'te yapılmış bir çalışmada serum likopen ile lutein ve zeaksantin seviyeleri Alzheimer hastalığı mortalite riski ile ters orantılı bulunmuş, ancak diğer serum karotenoidlerle ilişki bulunamamıştır (18).

Yine 2014'te 2983 orta yaşlı birey üzerinde yapılan kesitsel çalışmada ise karotenoidlerden zengin diyet ve bilişsel fonksiyon arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Karotenoidlerin plazma seviyeleri ölçülmüş, bilişsel testler uygulanmış ve 24 saatlik besin tüketim kaydı alınmıştır. Sonuçta, karotenoidlerden zengin beslenme daha yüksek bilişsel test skorlarıyla ilişkili bulunmuştur (17).

### **Bilişsel Gelişimde Lutein ve Zeaksantin**

Lutein ve zeaksantin beyinde biriken iki karotenoiddir. Son zamanlarda yapılan gözlemsel ve müdahale çalışmaları beyin, serum, diyet ve gözde yüksek seviye lutein ve zeaksantin pozitif olarak bilişsel fonksiyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Etkilerini antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri aracılığıyla ya da direkt olarak nöral sistemi etkileyerek (nöral verimliliği veya nöral membran stabilitesini artırarak) yaptıkları düşünülmektedir (19).

Makular pigment, bilişsel fonksiyonlar ile serum lutein ve zeaksantin seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen 2015'te yapılmış bir çalışmada katılımcılar iki gruba ayrılmıştır. Birinci grubu (n= 105) düşük makular pigmentli retinal hastalığı olmayan kişiler, ikinci grubu ise (n= 121) yaşa bağlı makular dejenerasyon hastalığı olanlar oluşturmuştur. Sonuçta makular pigment ve bilişsel fonksiyon her iki grupta da ilişkili bulunmuştur. Hem serum lutein hem de zeaksantin konsantrasyonları, ikinci gruptaki semantik (hayvan) akıcılık bilişsel skorları ile önemli ölçüde ilişkilirken, serum lutein konsantrasyonları da sözel tanıma hafıza öğrenme eğimi skorları ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (20). Yine 2015'te yapılmış bir kohort çalışmasında ise 1091 demansı olmayan yaşlı katılımcı 10 yıl boyunca izlenmiştir. Çalışmada plazma karotenoid seviyeleri ve demans arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuçta 10 yıllık süre sonunda 199 demans, 132 Alzheimer hastası oluşmuştur. Daha yüksek lutein seviyesi azalmış demans ve Alzheimer riski ile ilişkili bulunmuştur (21).

Maküler dejenerasyon riski altındaki kişilerin incelendiği 2015'te yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, gözle ilgili incelemeler ve bilişsel fonksiyon testleri uygulanmıştır. Katılımcılar 5 yıl boyunca başlangıçta ve 2 yılda bir olmak üzere incelenmişlerdir. Katılımcılar iki gruba ayrılmış bir gruba PUFA (1 g) ve/veya lutein (10 mg), zeaksantin (2 mg) verilirken diğer gruba plasebo verilmiştir. Çalışma sonucunda incelenen parametreler açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunamamıştır (22). 2017 yılında 50 yaş üstü 4076 kişi ile yapılan bir kohort çalışmasında alana özgü bilişsel performans ve lutein/zeaksantin ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda daha yüksek lutein ve zeaksantin plazma seviyeleri daha yüksek alana özgü bilişsel performans, hafıza ve yürütücü işlev puanlarıyla ilişkili bulunmuştur. Sadece zeaksantin daha iyi işleme hızı ile ilişkili bulunmuştur (23).

2017'de 18-30 yaş arası 51 birey üzerinde yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada 37 kişiye lutein ve zeaksantin karışımı verilirken 14 kişiye plasebo verilmiştir. Sonuçta supleman kullanımının makula pigmenti optik yoğunluğunu arttırdığı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Uzamsal bellek ( $p<0.04$ ), akıl yürütme yeteneği ( $p<0.05$ ) ve karmaşık dikkatte ( $p<0.04$ ) de gelişme kaydedilmiştir (24). 2017'de 62 kişi üzerinde yapılan randomize kontrollü başka bir çalışmada ise bir gruba 12 mg lutein ve zeaksantin verilirken diğer gruba plasebo verilmiştir. Sonuçta takviye alan grupta makula pigmenti optik yoğunluğunda, karmaşık dikkatte ve bilişsel

esneklik alanlarında artış gözlenmiştir (25). 2018 yılında yapılmış bir çalışmada da 2011-2014 yılları arasında 2796 kişi lutein ve zeaksantin alımları ile bilişsel performansları arasındaki ilişki açısından incelenmiştir. Sonuçlara göre daha yüksek serum lutein ve zeaksantin seviyeleri daha yüksek bilişsel test skorlarıyla ilişkili bulunmuştur (19).

### **Sonuç ve Öneriler**

Karotenoidler sarı, turuncu ve yeşil sebze-meyvelerde bulunan sağlık üzerinde pek çok olumlu etkileri bulunan A vitamini türevleridir. Lutein, zeaksantin,  $\beta$ -karoten,  $\alpha$ -karoten ve likopen önemli karotenoidlerdendir. Karotenoidlerin sağlık üzerine olumlu etkilerinin yanı sıra bilişsel gelişim üzerine olumlu etkileri de pek çok çalışma tarafından ortaya konmuştur. Çalışmalarda karotenoidlerin demans ve Alzheimer hastalığı riskini azalttığı, bilişsel fonksiyonda gelişme sağladığı bildirilmiştir. Özellikle lutein ve zeaksantin birlikte verilmesinin olumlu etkileri arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte karotenoidlerin bilişsel gelişim üzerine etkilerinin tam olarak açıklanabilmesi ve etkili karotenoidlerin türü ve uygulanacak doz miktarı için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

### **Kaynaklar**

- 1) Woutersen RA, Wolterbeek APM, Appel MJ, Van der Berg H, Goldbohm RA, Feron VJ. Safety evaluation of synthetic  $\beta$ - carotene. *Crit. Rev Toxicol* 1999;29:515-542.
- 2) Simpson KL. Chemical changes in natural food pigments. In: Richardson T, Finley JW, editors. *Chemical changes in food during processing*. New York; 1985. p. 409-443.
- 3) Olson JA, Krinsky NI. Introduction: The colorful, fascinating world of the carotenoids: important physiologic modulators. *FASEB* 1995;9:1547-1550.
- 4) Von Elbe JH, Schwartz SJ. Colorants. In: Fennema OR, editor. *Food Chemistry*. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 651-765.
- 5) Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch. Biochem. Biophys* 1989;274:532-538.
- 6) Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol. Aspects Med* 2005;26:459-516.
- 7) Omoni AO, Aluko RE. The anti-carcinogenic and anti-atherogenic effects of lycopene a review. *Trends Food Sci. Technol* 2005;16:344-350.
- 8) Thompson KA, Marshall MR, Sims CA, Wei CI, Sargent SA, Scott JW. Cultivar, maturity, and heat treatment on lycopene content in tomatoes. *J. Food Sci* 2000;65:791-795.
- 9) Landrum JT, Bone RA. Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. *Arch. Biochem. Biophys* 2001;385:28-40.
- 10) Kopsell DA, Kopsell DE. Accumulation and bioavailability of dietary carotenoids in vegetable crops. *Trends Plant Sci* 2006;11:499-507.
- 11) Holden JM, Eldridge AL, Beecher GR, Buzzard MI, Bhagwat S, Davis CS, et al. Carotenoid content of U.S. foods: an update of the database. *J. Food Comp. Anal* 1999;12(3): 169-196.

- 12) Rao AV, Honglei S. Effect of low dose lycopene intake on lycopene bioavailability and oxidative stress. *Nutr. Res* 2002;22:1125-1131.
- 13) Stahl W, Junghans A, De Boer B, Driomina ES, Briviba K, Sies H. Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: synergistic effects of lycopene and lutein. *FEBS Lett* 1998;427:305-308.
- 14) Barba AIO, Hurtado MC, Mata MCS, Ruiz VF, de Tejada MLP. Application of a UV-vis detection-HPLC method for a rapid determination of lycopene and  $\beta$ -carotene in vegetables. *Food Chem* 2006;95:328-336.
- 15) de la Torre JC. Alzheimer's disease is incurable but preventable. *J Alzheimers Dis* 2010;20:861-870.
- 16) Gemma C, Vila J, Bachstetter A, Bickford BC. Oxidative stress and the aging brain: from theory to prevention. In Riddle DR, editor. *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007
- 17) Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Ducros V, Jeandel C, Julia C, Hercberg C, et al. Carotenoid-rich dietary patterns during midlife and subsequent cognitive function. *British Journal of Nutrition* 2014;111:915-923.
- 18) Min JY, Min KB Serum lycopene, lutein and zeaxanthin, and the risk of Alzheimer's disease mortality in older adults. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;37(3-4):246-56
- 19) Christensen K, Gleason CE, Mares AJ. Dietary carotenoids and cognitive function among US adults, NHANES 2011-2014. *Nutritional Neuroscience* 2018.
- 20) Kelly D, Coen RF, Akuffo KO, Beatty S, Dennison J, Moran R, et al. Cognitive Function and Its Relationship with Macular Pigment Optical Density and Serum Concentrations of its Constituent Carotenoids. *J Alzheimers Dis* 2015;48:261-277.
- 21) Feart C, Letenneur L, Helmer C, Samieri C, Schalch W, Etheve S, et al. Plasma Carotenoids are inversely associated with dementia risk in an elderly French cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;1-6.
- 22) Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Launer LJ, Grodstein F, Bernstein PS, et al. Effect of Omega-3 Fatty Acids, Lutein/Zeaxanthin, or other Nutrient Supplementation on Cognitive Function: The AREDS2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(8):791-801
- 23) Feeney J, O'Leary N, Moran R, o'Halloran AM, Nolan JM, Beatty S, et al. Plasma Lutein and Zeaxanthin Are Associated With Better Cognitive Function Across Multiple Domains in a Large Population-Based Sample of Older Adults: Findings from The Irish Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72(10):1431-1436.
- 24) Renzi-Hammond LM, Bovier ER, Fletcher LM, Miller MS, Mewborn CM, Lindbergh CA, et al. Effects of a Lutein and Zeaxanthin Intervention on Cognitive Function: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial of Younger Healthy Adults. *Nutrients* 2017;9(11).
- 25) Hammond BR Jr, Miller LS, Bello MO, Lindbergh CA, Mewborn C, Renzi-Hammond LM, et al. Effects of Lutein/Zeaxanthin Supplementation on the Cognitive Function of Community Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* 2017;9:254.

**3rd International Congress of Medical Sciences and Biotechnology, Bilecik, 2022**

**SÖZLÜ BİLDİRİ**  
**ÖZET METİN**

**03-07 Ekim 202**

**Bilecik Üniversitesi**



## Yapay zeka destekli pediyatrik tele sağlık hizmetlerinin hemşirelik bakımına etkisi

**Abdullah SARMAN**

**Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İlk ve Acil Yardım Programı,**

**Bingöl, Türkiye, [abdullah.sarman@hotmail.com](mailto:abdullah.sarman@hotmail.com)**

**ORCID: [orcid.org/0000-0002-5081-4593](https://orcid.org/0000-0002-5081-4593)**

---

**ÖZ:** Tele sağlık klinik bakım, sağlık bakım hizmetlerinin sürdürülmesi, halk sağlığının korunması, hasta eğitiminin sağlanarak mesleki gelişimin desteklenmesi için elektronik bilgi ve telekomünikasyon teknolojilerinin kullanılmasıdır. Tele sağlık teknolojileri, telefon ve e-mail üzerinden gönderilen iletilerden, video konferans yoluyla sağlanan çevrimiçi toplantılara kadar geniş bir yelpazede uygulanmaktadır. Tele sağlık hizmetleri özellikle son zamanlarda sağlık hizmetlerinin sunumunda alternatif bir yöntem olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu yöntem, hemşirelik bakımına erişimi maliyet açısından uygun hale getirmiştir. Pediyatride, tele sağlığın genel bakımda yaygın olarak kullanılan bir model olduğunu söylemek zordur. Dünyada pediyatri hemşireliğinde kullanıldığı örneklere bakıldığında, çocuklarında çeşitli problemleri olan annelere telefonla verilen danışmanlık hizmetlerinin yaygın bir kullanıma sahip olduğu görülmektedir. Araştırma sonuçları, tele sağlık hizmetlerinin hasta ve ailelerinde rahatlamaya yardımcı olduğunu, sağlık hizmetlerinin sunumundaki memnuniyetin artmasını sağladığı ve hastalarda yatış süresini kısalttığı belirlenmiştir. Tele sağlık yaklaşımlarının etkinliğinin anlaşılması, pediyatrik sağlık hizmetlerinde tele sağlığın en iyi uygulama şekli hakkında hemşirelere rehberlik edecektir. Tele sağlık hizmetlerinin pediyatrik bakımda yaygınlaşması için tele hemşireliğin görev ve tanımının belirlenmesi, uzmanlık alanı olarak görülüp, ulusal politikalar düzeyinde yaygınlaştırılması, klinik uygulamalar içinde yer verilmesi, idari destek sağlanması, finansal kaynakların belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla pediyatri hemşireleri uygun eğitim programlarına katılmalı ve bu eğitimler belirli aralıklarla değerlendirilmelidir. Pediyatrik hastaların bakımında standardize edilmiş protokol ve rehberlerin kullanılması, hasta ve ailesinin gereksinimlerinin belirlenmesi için önemlidir.

---

**Anahtar**

**Sözcükler:**

*Çocuk, Hemşire, Tele Sağlık, Yapay Zeka.*

The impact of artificial intelligence supported pediatric telehealth services on nursing care

Abdullah SARMAN

Bingol University, Vocational School of Health Services, Department of First and Emergency,  
Bingol, Turkey, [abdullah.sarman@hotmail.com](mailto:abdullah.sarman@hotmail.com)

ORCID: [orcid.org/0000-0002-5081-4593](https://orcid.org/0000-0002-5081-4593)

---

**ABSTRACT:** Telehealth is the use of electronic information and telecommunication technologies to support clinical care, maintain health care services, protect public health, and support professional development by providing patient education. Telehealth technologies are applied in a wide range of situations, from messages sent via telephone and e-mail to online meetings via video conference. Telehealth services have recently started to be used as an alternative method in the delivery of health services. This method has made access to nursing care cost-effective. In pediatrics, it is difficult to say that telehealth is a widely used model in general care. When we look at examples from pediatric nursing around the world, we can see that counseling services provided to mothers with various problems in their children are widely used. The results of the research have determined that telehealth services help patients and their families relax, increase satisfaction in the delivery of health services, and shorten the length of stay for patients. Understanding the efficacy of telehealth approaches will help nurses determine the best telehealth practices for pediatric health care. In order for telehealth services to become widespread in pediatric care, it is necessary to determine the task and definition of telenursing, be seen as a field of specialization, expand it at the level of national policies, include it in clinical practices, provide administrative support, and determine financial resources. For this purpose, pediatric nurses should participate in appropriate training programs, and the effectiveness of this training should be evaluated at regular intervals. The use of standardized protocols and guidelines in the care of pediatric patients is important to determine the needs of the patient and his family.

---

**Keywords:** *Artificial Intelligence, Child, Nurse, Telehealth.*

---

## Tümör Reversiyonu Modeli ve Kansere Karşı Terapötik Hedefler

**Alevna Çalışkan, Cansu Özbayer**

**Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.**

Kanser araştırmalarında temel olarak öncelikle normal hücrelerin nasıl kötü huylu hale geldiği ve tümör oluşumunun altında yatan genomik değişikliklerin belirlenmesi hedeflenmektedir. Bununla birlikte, tümör hücreleri habis durumlarından geri dönme yeteneğine sahip olup olmadığı önemli bir sorudur. Tümör reversiyonu, heterozigosite kaybı, mutasyonlar, tümör süpresör genlerin inaktivasyonu, onkogenlerin hiperaktivasyonu gibi anormalliklerin üstesinden gelen ve nihayetinde tümör fenotipinin normale dönüşmesine yol açan tümör hücrelerinin yeniden programlanması sürecidir. Tek bir olayın tümörü başlangıç durumuna geri döndürdüğü en basit tümör reversiyonu modeli (a), transformasyona neden olan birkaç olayın, tümör reversiyonu ile sonuçlanacak şekilde onarılması veya engellenmesi ile gerçekleşen reversiyon modeli (b) ve mutasyonların birikmesi, onkogenlerin aktivasyonu, tümör baskılayıcıların kaybı, mutasyona uğramış DNA onarım genleri ve kromozomal instabilite, nadir durumlarda, tümör hücresinin karmaşık bir yeniden programlanmasıyla ve bunun sonucunda malign fenotipin tersine çevrilmesiyle sonuçlanacak kapsamlı model (c) olmak üzere farklı tümör reversiyonu modelleri tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda tümör reversiyonunda rol oynayan yaklaşık 300 gen tanınmış olmakla birlikte bunlardan dördü öne çıkmaktadır. Bunlardan ilki SIAH1 adı verilen bir e3 ubiquitin ligaz olup SIAH, p53'ün transkripsiyonel hedefidir. Bir diğer öne çıkan protein, zar içi parçalayıcı proteazlara ait bir  $\gamma$ -sekretaz olan presenilin-1(PS1)'dir. PS1, tümör reversiyonu sürecinde ve p53 aktivasyonunu takiben ekspresyonu aşağı regüle edilen genler arasında tanımlanmıştır. TSAP6, tümör reversiyonunda önemli bir diğer protein olup oksidoredüktaz ailesinin bir parçasıdır ve yakın zamanda bir feriredüktaz (Steap3) olarak tanımlanmıştır. TSAP6'da p53'ün hedef genlerinden biridir ve p53 ile ilişkili olarak eksozomların salgılanmasını kontrol edebilir. TSAP6 yıkımı, apoptozun inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır. Buna ek olarak TSAP6, tümör reversiyonunda önemli bir oyuncu olan translasyonel olarak kontrol edilen tümör proteininin (TCTP) salgılanması için gereklidir. TCTP, bir histamin salınım faktörüdür. Hücre dışı fonksiyon gösterir ve anti-apoptotik aktiviteye sahiptir. TCTP proteini TPT1 geni tarafından kodlanır ve protein p53'ün doğrudan hedef genidir. TCTP, mitotik olarak aktif dokularda eksprese edilir, çok çeşitli hücre dışı sinyallere ve hücrenel koşullara yanıt olarak yüksek düzeyde düzenlenir. TPT1/TCTP ekspresyonunun azaltılması, ya apoptoza ya da kanser hücrelerinin revertantlara yeniden programlanmasına neden olur. Sonuç olarak tümör reversiyonu mekanizmaları kanserde önemli terapötik hedefler olup bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Ameliorative effect of royal jelly on vincristine-induced lung toxicity in rats**

**Cüneyt ÇAĞLAYAN<sup>1</sup>, Aydın GENÇ<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Bilecik Şeyh Edebali University, Bilecik, Turkey**

**<sup>2</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Bingöl University, Bingöl, Turkey**

**Aim:** Vincristine (VCR) is an important chemotherapeutic drug, which is highly toxic for different organs. Royal jelly (RJ) is secreted by the hypopharyngeal and mandibular glands of worker honey bees. It includes different organic acids, amino acids, proteins, phenols, steroids, esters, minerals, sugars, trace elements, and additional components. This study was conducted to investigate the effects of royal jelly (RJ) on lung toxicity caused by vincristine (VCR) in rats.

**Material and Methods:** 35 male Wistar Albino rats were randomly divided into 5 groups as 7 rats in each group. Group I (Control): Rats were injected with normal saline intraperitoneally between days 1–6 and 9–14. Group 2 (RJ group): Rats were given 300 mg/kg of RJ orally between days 1–6 and 9–14. Group 3 (VCR group): Rats were injected intraperitoneally with a dose of 0.1 mg/kg VCR between days 1–6 and 9–14. Group 4 (VCR+RJ 150 group): 30 min after being given a dose of 150 mg/kg RJ orally between days 1–6 and 9–14, the rats were injected intraperitoneally with a dose of 0.1 mg/kg VCR. Group 5 (VCR+RJ 300 group): 30 min after being given a dose of 300 mg/kg RJ orally between days 1–6 and 9–14, the rats were injected intraperitoneally with a dose of 0.1 mg/kg VCR. Twenty-four hours after treatment, all rats were anesthetized with mild sevoflurane and lung tissues were removed.

**Results:** In the lung tissue, malondialdehyde (MDA) levels were increased in the VCR group, while superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) activities and glutathione (GSH) levels decreased compared to the control group ( $p < 0.05$ ). On the contrary, both doses of RJ (150 ve 300 mg/kg) given for treatment reduced the level of MDA while increasing the levels of antioxidant parameters in the rats induced by VCR ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In conclusion, the present study reveals biological evidence that supports the use of RJ in the treatment of drug-induced lung toxicity.

**Keywords:** Lung toxicity, Oxidative stress, Royal jelly, Vincristine

**Association between red blood cell distribution width and mortality among COVID-19 patients in intensive care unit ; a retrospective study**

**Ayşe AYYILDIZ<sup>1</sup>, Fatih Alper AYYILDIZ<sup>2</sup>, Yaşar BİLDİRİCİ<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Eskişehir Osmangazi University Department of Anesthesiology and Reanimation, Eskişehir

<sup>2</sup> Eskişehir City Hospital, Clinic of Emergency Medicine, Eskişehir

<sup>3</sup> Eskişehir City Hospital, Clinic of Pediatrics , Eskişehir

**Aim:** Red blood cell distribution width (RDW), which reflects cellular volume variation, has been shown to be associated with a high risk of morbidity and mortality in many diseases such as viral hepatitis, many cancers, development of diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, stroke (1). In our study, we aimed to investigate the relationship between high RDW and risk of mortality in COVID-19.

**Material and methods:** Demographic characteristics, laboratory parameters, number of days of hospitalization in the intensive care unit, and mortality data of COVID-19 intensive care patients confirmed by PCR test in the three-month period were recorded. The data were analyzed and compared in two separate groups as survival and non-survival groups.

**Results:** The mean age of the patients was 68.4±12.5 and 53.6 % were female. The mean APACHE was 18.9±8.1. There was no significant difference between the groups in terms of age, gender, APACHE and comorbidities. The average number of days of stay in the intensive care unit was 11.0±8.55. Our mortality rate was 51.2% . There was no statistically significant difference in RDW values in the deceased patient group compared to the discharged group. When the RDW increase rates were examined, no significant difference was found between the two groups.

**Conclusion:** In our study, we found that RDW did not show a significant change when the group of patients who died and those who were discharged were compared. The specific mechanisms for the RDW change associated with COVID-19 are still not elucidated. Many studies emphasize that the cause of high RDW in COVID-19 infection is the increase in white blood cell and platelet kinetics, and the slowdown in red blood cell production kinetics (2,3). Some studies argue that it predicts the prognosis and that the reason for the high RDW may be an increase in reticulocyte. It was emphasized that the laboratory test results only showed the initial severity of the disease of the patients, however, the severity of the disease changed continuously during the hospitalization (4). Our results indicated the need for further research on whether RDW can be used as a reliable biomarker to predict the severity of COVID-19 and whether RDW is linked to the pathophysiology of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, RDW, prognostic indicator

**REFERENCES**

1. Chaudhury A, Miller GD, Eichner D, Higgins JM. Single-cell modeling of routine clinical blood tests reveals transient dynamics of human response to blood loss. *Elife*. 2019 Dec 17;8:e48590. doi: 10.7554/eLife.48590.
2. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, Padros I Valls R, Pallares Lopez R, Palanques-Tost E, Mow C, Westover MB, Aguirre AD, Higgins JM. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2022058. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22058.
3. Guaní-Guerra E, Torres-Murillo B, Muñoz-Corona C, Rodríguez-Jiménez JC, Macías AE, Scavo-Montes DA, Alvarez JA. Diagnostic Accuracy of the RDW for Predicting Death in COVID-19. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Apr 28;58(5):613. doi: 10.3390/medicina58050613.
4. Wang C, Zhang H, Cao X, Deng R, Ye Y, Fu Z, Gou L, Shao F, Li J, Fu W, Zhang X, Ding X, Xiao J, Wu C, Li T, Qi H, Li C, Lu Z. Red cell distribution width (RDW): a prognostic indicator of severe COVID-19. *Ann Transl Med*. 2020 Oct;8(19):1230. doi: 10.21037/atm-20-6090.

## Tables

**Table 1 . Demographic and clinic characteristics of the patients with COVID-19.**

Variables	mean $\pm$ SD
Age	68.4 $\pm$ 12.5
Gender	
Male	39 (46.4%)
Female	45 (53.6%)
APACHE-II	18.9 $\pm$ 8.1
Predictive mortality rate	35.11 $\pm$ 21.9
Duration of intensive care stay, days	11.0 $\pm$ 8.55
Mortality status	
Ex n(%)	43 (51.2%)
Discharge n(%)	41 (48.8 %)

mean  $\pm$  standard deviation (SD)

**Table 2 : Laboratory parameters in COVID-19 patients**

Variables	Survival group	Non-survival group	p-value
Leukocytes x10 <sup>3</sup> /μL	11.3 [7.6-24.2]	13.0[9.4-16.8]	0.763
Neutrophil x10 <sup>3</sup> /μL	10.3 [6.7-22.1]	11.9[8.2-15.5]	0.763
Lymphocyte x10 <sup>3</sup> /μL	0.46[0.27-1.19]	0.81[0.51-1.04]	0.421
Haemoglobin	12.0[10.2-12.9]	12.8[11.6-13.6]	0.191
RDW	12.1[11.2-13.9]	12.5[11.3-14.0]	0.841
Platelets x10 <sup>3</sup> /μL	293.0[238.0-395.0]	262.0[211.2-305.5]	0.481
C-reactive protein, mg/dL	76.4 [43.3-160.8]	90.1[51.4-146.3]	0.999
Procalcitonin	0.33[0.12-0.71]	0.48[0.06-1.45]	0.920
Ferritin	445.0[195.0-724.0]	766.0[487.7-1667.5]	0.132
D-dimer	1.11[0.7-3.2]	1.26[0.93-2.11]	0.841
Troponin I, pg/mL	11.0[3.1-20.6]	23.7[12.9-99.9]	0.108

median value [25%-75%].

## EGZERSİZ ve GDO'LU BESLENMENİN SIÇANLARIN CİNSİYET HORMONLARINA ETKİSİ

Bekir Çoksevîm<sup>1</sup>, Ali Bozkurt<sup>2</sup>

bekir.coksevîm@bilecik.edu.tr

### Özet

Bu çalışma, Egzersiz'in Genetiği Değiştirilmiş Obje(GDO) ile beslenen sıçanların cinsiyet hormonları üzerine etkilerini araştırmak amacı ile yapıldı.

Çalışmaya başlayabilmek için gerekli koşulların sağlanması, etik kurul ( ERÜ-09.03.2016 tarih ve 16/051) ve diğer onaylar alındıktan sonra deneysel safha ERÜ-Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) gerçekleştirildi. DEKAM'dan temin edilen Sprague Dawley ırkı deneklerin ağırlıkları 250gr civarında, 24 adet, 10 haftalık erkek ve dişi sıçanlar rastgele olarak dört gruba ayrıldı. Deney süresince çevre faktörleri otomatik klimatize sistemler tarafından en uygun şartlar sağlandı. Kontrol grubu; üzerlerinde hiçbir işlem yapılmayan, normal yaşamları için gerekli 30ml/gün musluk suyu ve sıçan pelet yem ile beslenen grubu, Deney Grubu-1; sadece genetiği değiştirilmiş yüksek fruktozlu mısır şurubu %55 ( %55 fruktoz + %42 glikoz +%3 glikoz polimerleri) içeren 30ml/gün içme suyu ve normal rat yemi ile beslenen grubu, Deney Grubu-2; 4 hafta süreyle(5 tekrar/hafta) günün aynı saatinde egzersiz uygulanmasına özen gösterilerek gruplar halinde(4 erkek - 4 dişi) 40dk süreli yüzme egzersizi uygulanan grubu, Deney grubu 3 ise, hem 30 gün süreyle GDO'lu beslenme ve haftada beş defa saat 10:00 ile 12:00 saatleri arasında 40dk süreyle yüzme egzersizi yaptırılan grubu, oluşturdu ve denekler çalışma süresince normal sıçan yemi ve musluk suyu ile beslendi.

Çalışmaya alınan tüm sıçanlardan elde edilebilir yapısal ve fonksiyonel özelliklerinden ölçme işlemi için uygun yöntemler kullanılarak ön ve son test veri eldesi sağlandı. Deneklerden elde edilen fizik profil, beden derecesi, östrojen/testosteron düzeyleri gibi veriler, kontrol grubu verileri ile karşılaştırılarak, gruplar arasındaki farkların istatistik açıdan anlamlılık düzeyleri belirlendi. Anlamlılık düzeyi ( $p<0,05$  alındı).

Genetiği değiştirilmiş beslenmenin genelde tüm gruplarda vücut ağırlıklarının artırması yönünde etkili oldu ve beden kitle indeksini artırdı( $p<0,05$ ).

Deney gruplarının kan laktat düzeyleri kontrol grubuna göre(2,8mmol/L) hem GDO hem de egzersiz gruplarında dişi sıçanlarda az, erkek sıçanlarda daha yüksek düzeyde(GDO;3.36 mmol/L-EX;7.35mmol/L) artışlar tespit edildi( $p<0,05$ ).

GDO'lu beslenen erkek sıçanların Cinsiyet hormonlarından Östrojen'in kontrol düzeylerine (2,8±0,2pgr/ml) göre, özellikle GDO ve Egzersiz gruplarında (3,2±0,1pgr/ml-3,4±pgr/ml)artma, dişi sıçanlarda kontrol düzeylerine(Kontrol:38,3±0,7pgr/ml) göre bütün gruplarda azalma (GD O;33,5±5,3 pgr/ml- Egz;30,2±0,8pgr/ml) görüldü( $p<0,05$ ).

Testosteron düzeyleri ise dişi deneklerde kontrole(1,24±0,1ngr/ml) göre, GDO ve Egzersiz grubu veri düzeylerinde azalma(GDO; 0,8±0,1, Egz;1,1±0,1ngr/ml) düzeylerinde bulunurken, erkek sıçanlarda kontrol verilerine(34,6±1,9ngr/ml) göre, özellikle GDO ve Egzersiz grubu veri (GDO;36,9±8,7ngr/ml- Egz;39,1±9,6ngr/ml) düzeylerinde artışlar tespit edildi( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak; özellikle cinsiyet hormonlarının, GDO'lu beslenme ve egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak vücut metabolizmasında oluşturduğu bulguların, obezite ve buna bağlı bir çok sağlık sorununun kaynağı olabileceği, yaşam anlayışı bakımından GDO'lu beslenme boyutu azaltılırken günlük aktivite düzeyinin artırılmasının, toplum sağlığına önemli katkılar sağlayabileceği değerlendirildi.

**AnahtarKelimeler:**Genetiği Oynanmış Gıdalar(GDO), Yüzme egzersizi, Cinsiyet Hormonları



## EFFECTS ON SEX HORMONES of GMOs NUTRITION AND SWIMMING EXERCISE

Bekir Çoksevım<sup>1</sup>, Ali Bozkurt<sup>2</sup>  
[bekir.coksevım@bilecik.edu.tr](mailto:bekir.coksevım@bilecik.edu.tr)

### Summary

This study was carried out to investigate the effects of Exercise on sex hormones in rats fed with Genetically Modified Objects (GMO).

The experimental phase was carried out in ERU-Experimental Research Application and Research Center (DEKAM) after obtaining the necessary conditions to start the study, the ethics committee (ERU-09.03.2016 dated 16/051) and other approvals. Twenty-four, 10-week-old male and female rats, weighing around 250gr, of Sprague Dawley rats obtained from DEKAM were randomly divided into four groups. During the experiment, the most suitable conditions were provided by the automatic climatized systems for environmental factors. control group; Experimental Group-1; Experimental Group-2; For 4 weeks (5 repetitions/week), taking care to exercise at the same time of the day, the group (4 males - 4 females) applied 40 minutes of swimming exercise in groups. The group that had swimming exercise for 40 minutes between 10:00 and 12:00 was formed and the subjects were fed with normal rat chow and tap water throughout the study.

Pre- and post-test data were obtained by using appropriate methods for measuring the structural and functional properties of all rats included in the study. The statistical significance of the differences between the groups was determined by comparing the data obtained from the subjects, such as physical profile, body grade, estrogen/testosterone levels, with the data of the control group. Significance level ( $p < 0.05$ ) was taken.

Genetically modified nutrition was effective in increasing body weights and increased body mass index in all groups ( $p < 0.05$ ).

The blood lactate levels of the experimental groups increased slightly in female rats and higher in male rats (GMO; 3.36 mmol/L-EX; 7.35 mmol/L) in both GMO and exercise groups compared to the control(2.8mmol/L) group  $p < 0.05$ .

Compared to the control levels ( $2.8 \pm 0.2$  pgr/ml) of Estrogen, a sex hormone, of male rats fed GMO, especially in GMO and Exercise groups ( $3.2 \pm 0.1$  pgr/ml- $3.4 \pm$  pgr/ml) increase, and to the control levels' ( $38.3 \pm 0.7$  pgr/ml) female rats, the decrease (GMO; $33.5 \pm 5.3$  pgr/ml - EX; $30.2 \pm 0.8$  pgr/ml) was observed in the same groups( $p < 0.05$ ).

Testosterone levels were in female rats compared to the control ( $1.24 \pm 0.1$  ngr/ml), at the GMO and Exercise group data levels (GMO;  $0.8 \pm 0.1$  ngr/ml, EX; $1.1 \pm 0.1$  ngr/ml) while there is a decrease, it was detected In male rats increases in the levels of GMO and Exercise group data (GMO;  $36.9 \pm 8.7$  ngr/ml- EX;  $39.1 \pm 9.6$  ngr/ml) compared to control data ( $34.6 \pm 1.9$  ngr/ml) ( $p < 0.05$ ).

As a result; It was evaluated that especially the findings of sex hormones in body metabolism depending on the intensity of GMO nutrition and exercise may be the source of obesity and many related health problems, and that increasing the daily activity level while reducing the size of GMO nutrition in terms of understanding of life can provide important contributions to public health.

**Keywords:** Genetically Modified Foods (GMO), Swimming exercise, Sex Hormones

## GDO'LU BESLENME ve İŞİTSEL UYARANLARIN SIÇAN CİNSİYET HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Bekir Çoksevim<sup>1</sup>, Ali Bozkurt<sup>2</sup>,

bekir.coksevim@bilecik.edu.tr

### Özet

Bu çalışma, Genetiği Değiştirilmiş Obje(GDO) ile beslenen sıçanlara müzikal ses uyarını kullanılan uygulamaların, sıçan cinsiyet hormonları üzerine etkilerini araştırmak amacı ile yapıldı.

Araştırma için gerekli koşulların sağlanması, etik kurul ve diğer onaylar alındıktan sonra (ERÜ-09.03.2016 tarih ve 16/051) deneysel safha ERÜ-Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) gerçekleştirildi. DEKAM'dan temin edilen Sprague Dawley cinsi deneklerin ağırlıkları 250gr civarında, 24 adet, 10 haftalık erkek ve dişi sıçan kullanıldı.

Deney süresince çevre faktörleri otomatik klimatize sistemler tarafından en uygun şartlar sağlandı. Kontrol grubu; üzerlerinde hiçbir işlem yapılmayan, normal yaşamları için gerekli 30ml/gün musluk suyu ve sıçan pelet yem ile beslenen grubu, Deney Grubu-1; sadece genetiği değiştirilmiş yüksek fruktozlu mısır şurubu %55 ( %55 fruktoz + %42 glikoz +%3 glikoz polimerleri) içeren 30ml/gün içme suyu ve normal rat yemi ile beslenen grubu

Deney Grubu-2 'ye ise 30 gün boyunca her gün saat 10:00 ile 11:00 saatleri arasında izole bir ortamda, 40dk süre ile 55 desibel şiddetinde duygusal etkinliği ve kullanım yaygınlığı nedeniyle enstrümantal müzikal uyarın(Hüseyni) kullanıldı, normal diyet yemi ve musluk suyu ile beslendi.

Çalışmaya katılan tüm deneklerden elde edilebilir yapısal ve fonksiyonel özelliklerinden ölçme işlemi ile veri eldesi sağlandı. Deneklerden elde edilen fizik profil, beden derecesi ve östrojen/testosteron düzeyleri gibi veriler, kontrol grubu verileri ile istatistik açıdan karşılaştırılarak, gruplar arasındaki farkların anlamlılık düzeyleri belirlendi.

Genetiği değiştirilmiş materyal ile beslenmenin, erkek sıçanlara göre dişi sıçanların vücut ağırlıkları üzerine anlamlı düzeyde etkili olduğu, beden kitle indeksinin hem GDO hemde Müzikal uyarın uygulanan sıçanlarda önemli düzeyde arttığı belirlendi(p<0,05).

GDO'lu beslenen erkek sıçanların Cinsiyet hormonlarından Östrojen'in kontrol düzeylerine (2,8±0,2pgr/ml) göre, özellikle GDO ve müzikal uyarın gruplarında (GDO;3,1±0,1pgr/ml- Müz;2,9±0,8pgr/ml)artma, dişi sıçanlarda kontrol düzeylerine(Kontrol:38,3±0,7pgr/ml) göre bütün gruplarda azalma (GDO;33,3±5,3 pgr/ml- Müz;33,4±0,8pgr/ml) görüldü(p<0,05).

Testosteron düzeyleri ise dişi deneklerde kontrole(1,24±0,1ngr/ml) göre, GDO ve Müzikal Uyarın grubu veri düzeylerinde azalma(GDO;1,0±0,3ngr/ml – Müz; 0,8±0,1, ngr/ml) düzeylerinde bulunurken, erkek sıçanlarda kontrol verilerine(34,6±1,9ngr/ml) göre, özellikle GDO ve Egzersiz grubu veri (GDO;36,9±8,7ngr/ml- Müz;36,4±9,6ngr/ml) düzeylerinde artışlar tespit edildi(p<0,05).

Sonuç olarak; ülkemiz gençliğinin beslenme alışkanlıklarının dikkatle gözden geçirilmesi gerektiği, hem GDO'lu beslenme hem de işitsel uyarınlara istemli ya da istemsiz maruziyetin oluşturduğu etkilerin belirlenmesinin uygulanabilir, yeni, farklı projelere ihtiyaç olduğu değerlendirilmiştir.

**AnahtarKelimeler:**Genetiği Oynanmış Gıdalar(GDO), İşitsel Uyarınlar, Cinsiyet Hormonları

<sup>1</sup>Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Tıp Fakültesi/Bilecik

<sup>2</sup>Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi/Nevşehir

## EFFECTS ON SEX HORMONES of GMOs NUTRITION AND AUDITORY STIMULI

**Bekir Çoksevim<sup>1</sup>, Ali Bozkurt<sup>2</sup>**

**bekir.coksevim@bilecik.edu.tr**

### Summary

This study was carried out to investigate the effects of applications using musical sound stimulus on rat sex hormones on rats fed with Genetically Modified Object (GMO).

The providing necessary conditions for the research and the after obtaining the ethics committee and other approvals (ERU-09.03.2016 dated 16/051), the experimental phase was carried out at ERU-Experimental Research Application and Research Center (DEKAM). Twenty-four 10-week-old male and female rats weighing around 250gr were used for Sprague Dawley subjects obtained from DEKAM.

During the experiment, the most suitable conditions were provided by the automatic climatized systems for environmental factors. The control group was only fed with rat pellet feed and 30 ml/day tap water required for normal life processes. Experimental Group-1; The group fed only genetically modified high fructose corn syrup 55% (55% fructose + 42% glucose + 3% glucose polymers) with 30 ml/day drinking water and normal rat pellet feed. In Experimental Group-2, instrumental musical stimulus (Hüseyini) was used every day for 30 days between 10:00 and 11:00 in an isolated environment, for 40 minutes, at 55 decibels intensity, due to its emotional activity and prevalence and was fed with normal diet food and tap water.

Data were obtained by measuring the structural and functional properties that can be obtained from all subjects participating in the study. Data such as physical profile, body grade and estrogen/testosterone levels obtained from the subjects were compared statistically with the data of the control group, and the significance levels of the differences between the groups were determined.

It was determined that feeding with genetically modified material was significantly effective on the body weights of female rats compared to male rats, and body mass index increased significantly in rats treated with both GMO and musical stimuli ( $p < 0.05$ ).

According to the control levels of the sex hormone Estrogen ( $2.8 \pm 0.2$  pgr/ml) of male rats fed with GMO, especially in GMO and musical stimulus groups (GMO;  $3.1 \pm 0.1$  pgr/ml-Müz;  $2.9 \pm 0.8$  pgr/ml) increase, decrease in female rats compared to control levels (Control:  $38.3 \pm 0.7$  pgr/ml) in all groups (GMO;  $33.3 \pm 5.3$  pgr/ml- Banana;  $33.4 \pm 0.8$  pgr/ml) was observed ( $p < 0.05$ ).

Testosterone levels were decreased in female subjects compared to the control ( $1.24 \pm 0.1$  ngr/ml), GMO and Musical Stimulus group data levels (GMO;  $1.0 \pm 0.3$  ngr/ml – Banana;  $0.8 \pm 0.1$ ), ngr/ml) in male rats, compared to control data ( $34.6 \pm 1.9$  ngr/ml) in male rats, especially GMO and Exercise group data (GMO;  $36.9 \pm 8.7$  ngr/ml- Banana;  $36.4 \pm 9.6$  ngr/ml) levels were found to increase ( $p < 0.05$ ).

As a result; It has been evaluated that the nutritional habits of the youth of our country should be carefully reviewed, and that there is a need for new and different projects that can be applied to determine the effects of both GMO nutrition and voluntary or involuntary exposure to auditory stimuli.

**Keywords:** Genetically Modified Foods (GMO), Auditory Stimuli, Sex Hormones

## Advances in nanotechnology-based curcumin for different diseases therapy

**Betül KOCAADAM-BOZKURT<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Erzurum Technical University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ömer Nasuhi Bilmen Mah. Havaalanı Yolu Cad. No:53 Yakutiye/Erzurum.**

**E-mail: [betulkocaadam@gmail.com](mailto:betulkocaadam@gmail.com)**

**Background:** Curcumin is an active component of turmeric (*Curcuma Longa*). Recently, the evidence for its effectiveness in preventing and treating many diseases has been increasing. Especially its potential pharmacological effects have been shown against cancer, diabetes, cardiovascular diseases, skin diseases, and neurological diseases. It is reported that its protective effects against diseases are due to its antioxidant, anti-inflammatory, anti-microbial, anti-diabetic, anti-hyperlipidaemic, neuroprotective, antiangiogenic, and antiplatelet aggregation properties. However, curcumin has low bioavailability in the body due to poor absorption, rapid metabolism and systemic elimination. A wide variety of nanotechnology-based delivery approaches are being developed to improve the bioavailability, biological activity, and tissue targeting ability of curcumin and increase its plasma concentration.

**Aim:** In this study, advances in nanotechnology-based curcumin for different diseases therapy were investigated.

**Method:** The search was carried out on three different databases, including “PubMed”, “Web of Science”, and “The Cochrane Library”. The keywords of curcumin, turmeric, *Curcuma Longa*, nanotechnology, nano-curcumin, liposomes, polymeric nanoparticles, micelles, nanogels, nanosuspensions, nanoemulsions, solid lipid nanoparticles, and dendrimer/dimer, cancer, bowel disease, skin disease, ischemia diseases, inflammatory diseases, neurological disorders were used.

**Results:** Nanoparticles such as liposomes, solid lipid nanoparticles, polymeric nanoparticles, micelles, nanogels, nanosuspensions, nanoemulsions, dendrimers, are emerging as one of the valuable alternatives that have been shown to improve the biological activities of curcumin in different diseases (such as in cancers, wound healing, Alzheimer’s disease, ischemia diseases, inflammatory diseases). Nanotechnology can overcome the application limitations of curcumin, such as lipophilicity and photodegradation. Studies show that nanoparticles-conjugated curcumin has increased solubility, tissue distribution and stability, extended circulation time, increased fluorescence intensity, extended half-life, and improved brain delivery in various diseases.

**Conclusion:** Curcumin's therapeutic effects may be enhanced by nanotechnology. Clinical studies are critical to evaluate the effects of nanotechnology-based curcumin on different diseases.

**Key words:** nanotechnology; nano-curcumin, curcumin; bioavailability; **diseases therapy**

## Olağanüstü Durumlarda Cinsel Sağlık/Üreme Sağlığı Konusunda Verilen Eğitimin Hemşire ve Ebelerin Bilgi Düzeylerine Etkisi

Tuğçe KUŞ<sup>1</sup>, Nisanur DURSUN<sup>1</sup>, Emir ERKMEN<sup>1</sup>, Ebru CİRBAN EKREM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bartın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Bartın, Türkiye

\*Bu çalışma TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında 1919B012100918 proje numarası ile desteklenmiştir.

### Özet

**Giriş:** Olağanüstü olaylar, afetler ve salgın hastalıklar gibi toplumun sağlığı olumsuz yönde etkileyen durumlardır. Bütüncül bakımın gittikçe önem kazanmasının etkisiyle olağanüstü durumlarda Cinsel Sağlık/Üreme Sağlığı (CSÜS) hizmetleri öncelikli bir konu haline gelmiştir. Olağanüstü durumdan etkilenen tüm nüfusun kapsamlı CSÜS hizmetlerine erişiminin sağlanması sağlık sektörünün temel hedeflerindedir. Çalışmada, olağanüstü durumlarda cinsel sağlık/üreme sağlığı konusunda verilen eğitimin hemşire ve ebelerin bilgi düzeylerine etkisini belirlemek amaçlandı.

**Yöntem:** Tek grupta ön test- son test- izlem testi ölçümlü yarı deneysel desende yapılan bu araştırma, Kasım 2021-Haziran 2022 tarihleri arasında ülkemizin kuzeybatısında bir il merkezindeki Aile Sağlığı Merkezleri'nde ve Kadın Doğum-Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde görev yapan, araştırmaya katılmayı kabul eden hemşire ve ebelerle yürütüldü. Araştırmanın verileri araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda oluşturulan "Tanıtıcı Bilgi Formu" ve uzman görüşü alınmış "Olağanüstü Durumlarda Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Bilgi Değerlendirme Formu (ODCSÜSBDF)" ile toplandı. ODCSÜSBDF'ndeki her madde için "doğru", "yanlış" ve "bilmiyorum" seçenekleri olup, madde sayısına göre puanlama yapıldı; doğru yanıtlanan sorulara 1 puan, yanlış ve bilmiyorum olarak yanıtlanan sorulara 0 puan verildi. Soru formundan alınacak minimum puan 0, maksimum puan 31 idi. Verilerin toplanmasında, katılımcılardan önce tanıtıcı özelliklerini ve ODCSÜSBDF'nu doldurmaları istendi (ön test). Ardından katılımcılara literatür doğrultusunda oluşturulmuş ve uzman görüşü alınmış "Olağanüstü Durumlarda Cinsel Sağlık/Üreme Sağlığı Kitapçığı" ile eğitim verildi. Eğitimden hemen sonra (son test) ve 1 ay sonra izlem testi olarak ODCSÜSBDF'ni doldurmaları istendi.

**Bulgular:** Katılımcıların yaş ortalamalarının 34±8,25 (min:20, max:50) olduğu, %90,7'sinin kadın, %77,9'unun lisans, %64,3'ünün hem gece hem gündüz çalıştığı belirlendi. Katılımcıların %82,1'inin cinsel sağlık ve üreme sağlığı ile ilgili eğitim aldığı, %52,1'i olağanüstü durumlar ile ilgili eğitim aldığı, %55,7'sinin olağanüstü durumlarda cinsel sağlık/üreme sağlığı konusunu daha önce duymadığı, %52,1'i olağanüstü durumlarda cinsel sağlık/üreme sağlığı konusunu önemli gördüğü ve %39,3'ünün olağanüstü durumlarda cinsel sağlık/üreme sağlığı konusunda kendini yeterli bulma konusunda kararsız olduğu saptandı. Katılımcıların ODCSÜSBDF'ndan ön testte 20,82±4,47, son testte 27,63±2,67 ve izlem testinde 27,07±3,46 puanlarını aldıkları belirlendi. Katılımcılara verilen eğitim sonucunda ODCSÜSBDF'ndan aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak farklılığın olduğu ve bu farkın ön testte alınan puandan kaynaklandığı belirlendi. ODCSÜSBDF'nun cronbach's alpha güvenilirlik katsayısı ön testte 0,736, son testte 0,771 ve izlem testinde 0,800 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Katılımcılar ön teste ortalamının üzerinde puan alırken, eğitimde sonra yapılan son test ve izlem testlerinden oldukça yüksek puanlar aldı. Bu durum hemşire ve ebelere verilen Olağanüstü Durumlarda Cinsel Sağlık/Üreme Sağlığı Eğitimi'nin etkin olduğunu göstermektedir. Bildiğimiz kadarıyla bu konuda ülkemizde yapılmış herhangi bir araştırmaya rastlanmadı. Bu çalışma ile ülkemizin kuzeybatısında çalışan hemşire ve ebelere farkındalık kazandırıldı.

**Anahtar kelimeler:** olağanüstü durum, cinsel sağlık, ebe, eğitim, hemşire, üreme sağlığı

## **Is The HALP Score a Valuable Indicator In Coronary Slow Flow?**

**Göknur YILDIZ, Eskişehir Şehir Hastanesi Acil Servis, Eskişehir**

### **Objective**

The coronary slow flow (CSF) phenomenon an angiographic finding characterized by delayed distal vessel opacification in the absence of significant epicardial coronary disease. This phenomenon has clinical importance because it may be the cause of angina at rest or during exercise and hospitalization and diagnostic catheterization rate is high due to chest pain. The haemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is an indicator of inflammation and nutritional status, which has gained popularity recently. There are studies showing that this score can be used as a prognostic indicator in malignancy, ischemic stroke and acute heart failure. In this study, we aimed to investigate the utility of HALP score in coronary slow flow phenomenon.

### **Method**

This study was carried out at a tertiary health center. The study groups were formed according to the results of the coronary angiography. Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation for continuous normally distributed variables, median (interquartile range) for variables which are not normally distributed and as numbers and proportions for categorical variables. Distribution of the data for normality is tested by the Shapiro–Wilk test and homogeneity of group variances are tested by the Levene test. The binary logistic regression analysis was used to examine the effect of variables on angiography results

### **Results**

A total of 73 patients were included in this study The mean age of the population was  $52.7 \pm 9.5$  and 41.1% (n=30) was male. The study population was divided into two groups; the coronary slow flow group (n=17) and normal coronary arteries group (n=56). The groups were statistically significantly different in terms of gender (p=0.003). The groups were similar in terms of age and troponin levels (p>0.05). The analysis showed that the HALP score was significantly different between groups for coronary slow flow group 6.1 (5.1 – 5.4-8.3) and for normal coronary arteries group 5.1 (3.9 – 6.4) (p=0.009). The binary logistic regression analysis show that age, gender, troponin and HALP score don't have explanatory power for differentiation of coronary slow flow and normal coronary arteries.

### **Conclusion**

The halp score was found to be significant in the slow coronary flow group compared to the normal coronary artery group, but it was not found to be significant in the regression analysis. Since the number of patients is limited in the study, it should be considered as a major limitations and this study should be confirmed with a larger number of patients.

## Gebelikte antiepileptik ilaç kullanımının konjenital anomali riski ile ilişkisi

**Gülnihal SENOL<sup>1</sup>, Ayşe ÇAKIR GÜNDOĞDU<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye**

Epilepsi, serebral korteksteki nöronların hipereksitabilitesine bağlı olarak ortaya çıkan ve glia aracılı eksitasyon ve inflamasyon ile şiddetlenen tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik nörolojik bir hastalıktır. Epileptik nöbetlere genellikle motor, duyuşsal ve davranışsal bozukluklarla birlikte nöbet tipine göre bilinç kaybı da eşlik etmektedir ve bu durum nörobiyolojik, kognitif, psikolojik sonuçlara neden olarak hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir. Epilepsi hemen her yaştaki kadın ve erkekte görülebilmekte ve uzun süreli tedavi ve izleme gerektirmektedir. Kadın epilepsi hastalarının önemli bir bölümü doğurganlık çağındadır. Gebelik döneminde görülen ve kontrol altında olmayan epilepsi, hem maternal hem de perinatal komplikasyonlara neden olmakta, hatta anne ve/veya fetus için fatal olabilmektedir. Annede gebelik boyunca tekrarlayan ve doğum eylemi sırasında görülen nöbetler hipoksiye yol açmaktadır. Bunun yanında epilepsi gebelik hipertansiyonuna ve annenin sigara kullanması durumunda preterm eylem riskinin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca epilepsi abortus riskini yaklaşık iki kat ve konjenital anomali riskini ise yaklaşık iki-üç kat arttırmakta ve yenidoğanda düşük IQ seviyesine ve davranışsal bozukluklara yol açabilmektedir. Dolayısıyla, gebelikteki kontrol edilmeyen konvülsif nöbetler, antiepileptik ilaç tedavisinden daha fazla teratojenik potansiyele sahip olduğundan gebelik süresince nöbetlerin antiepileptik ilaçlarla kontrol altında tutulması son derece önemlidir. Bununla birlikte, antiepileptik ilaçlar da fetal malformasyonların en yaygın sebepleri arasındadır. Özellikle ilk trimesterde antiepileptik ilaca maruz kalanlarda konjenital malformasyon gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir. Fenitoin, karbamazepin, valproik asit ve fenobarbital gibi ilaçların hücre proliferasyonu, nörogenez, migrasyon, apoptozis, miyelinizasyon ve sinaptogenez üzerine etkili olduğu ve normal beyin gelişiminde sapmalara yol açtığı gösterilmiştir. Antiepileptik ilaçlara bağlı en yaygın tanımlanmış majör malformasyonlar; konjenital kalp hastalıkları, yarı damak ve/veya yarı dudak, ekstremitte anomalileri, genitouriner malformasyonlar ve nöral tüp defektleridir. Antiepileptik ilaçların neden olduğu en sık görülen minör anomaliler ise gözlerde epikantal katlantılar, hipertelorizm, düşük kulaklar, uzun filtrum, mikrostomi, çıkık alt dudak, distal parmak ve/veya tırnak hipoplazisidir. Bu teratojenik etkiler nedeniyle günümüzde gebelik sırasında daha çok lamotrijin, levetirasetam, topiramet ve gabapentin gibi yeni nesil antiepileptik ilaçlar tercih edilmektedir. Anomali riski bakımından daha güvenilir olmakla birlikte, bu ilaçlara intrauterin maruziyetin de embriyo ve fetus için belirli zararlı olduğu göz ardı edilmemelidir. Örneğin, lamotrijin maruziyeti özellikle yarı damak-dudak olmak üzere fetal konjenital malformasyonların prevalansını arttırmaktadır. Ancak yine de, levetirasetam veya lamotrijine maruz kalan çocuklarda fenitoinin aksine bilişsel kusurlar gözlenmemektedir. Bu derlemede, epilepsi nöbetlerinin maternal ve perinatal sağlığa etkilerine odaklanarak gebelikte antiepileptik ilaç kullanımının önemi ve bu ilaçların konjenital anomali riski ile ilişkisi özetlenecektir.



**Anahtar kelimeler:** antiepileptik ilaç, epilepsi, gebelik, konjenital anomali, malformasyon

## **Covid 19 Pandemisi Sonrasında Değişen Mikro Ekonomik Yapının Çocuk Sağlığı Üzerine Yansıması**

**İsmet Emir Kudubeş<sup>1</sup> & Aslı Akdeniz Kudubeş<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup> Bilim Uzmanı, Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İktisat AD, İzmir, emirkudubes@gmail.com**

**<sup>2</sup> Doç. Dr., Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, Bilecik, asli.akdeniz@bilecik.edu.tr**

### **Özet**

Covid-19 pandemisinin diğer pandemilerden ya da 2008 küresel krizinin ekonomik etkilerinden farklı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Çünkü ülkelerin çoğu bu pandemiye oldukça hazırlıksız yakalanmış ve sağlık, ekonomi ve toplumsal alan gibi birçok alanda büyük bir kriz yaratmıştır. Covid-19 pandemisi tüm sektörleri doğrudan ya da dolaylı bir biçimde olumsuz etkilemiştir. Yapılan çalışmalarda covid 19 ve yarattığı etkiler tarımdan eğitime, sağlıktan spor endüstrisine kadar birçok alana sirayet etmiştir. Diğer bir ifadeyle yaşanan pandemi hem makro hem de mikro alanda geçici ve kalıcı etkiler bırakmıştır. 182 ülkenin kapasitesi (1) önleme, (2) algılama, (3) yanıt verme, (4) etkinleştirme işlevi ve (5) operasyonel hazırlık olmak üzere beş indeks üzerinden incelenmiştir. Bu çalışmaya göre, ülkelerin %28'inin 1. veya 2. seviyelerde önleme kapasitesine, %33'ünün 1. veya 2. seviyede müdahale kapasitesine, %43'ünün 4. ve 5. seviyede operasyonel olarak kapasiteye sahip olduğu, %24'ünün ise bulaşıcı hastalık salgınları da dahil olmak üzere halk sağlığı riskleri ve olayları için etkin bir kolaylaştırıcı işleve sahip olmadığı sonucuna ulaşımlardır (Kandel ve ark., 2020). Bu çalışmanın sonucu da gösteriyor ki söz konusu 182 ülkenin yarısından fazlası bu pandemiye hazırlıksız yakalanmış, dolayısıyla yaratılan tahribatın etkisi çok daha büyük olmuştur.

Toplumun en küçük yapısı olan aile de bu değişimlerden payına düşeni almış, ev düzeni, ebeveynlik davranışı ve ev içi ekonomisini oldukça değiştirmiştir. Pandemiye bağlı yaşanan ekonomik daralma nedeniyle borçlar artmış, kapanmalar nedeniyle gelir ve harcama yelpazesi daralmış, ihtiyaçlar değişmiş dolayısıyla hem gelir hem de gider kanalları farklılaşarak yeni bir hal almıştır (Carlson ve ark., 2020). Bunun yanında yaşanan verimlilik düşüşleri, gelecek kaygısı, değişen iş yapma yöntemleri gibi nedenlerle yaşanan pandeminin sadece bugünü değil geleceği de şekillendireceği gerçeği göz ardı edilmemelidir. Gelecek söz konusu olduğunda ise değinilmesi gereken diğer bir konu pandeminin çocuklara olan etkisidir. Hem eğitim düzeninde hem sosyal alanda hem de ekonomik alanda yaşanan değişimlerin onları da doğrudan etkilemesi kaçınılmaz hale gelmiştir.

Covid-19 pandemisinin mikro ekonomik sonuçlarının çocuk sağlığı üzerine olan en büyük etkisi çocuklara sunulan sağlık hizmeti üzerine olmuştur. Özellikle sağlık sistemlerinin kırılgan olduğu düşük orta gelirli ülkelerde bu sorunun daha derin olarak yaşandığı belirtilmektedir (Bong ve ark., 2020). Çünkü hükümetler çocuk sağlığı ihtiyaçları için zaten yetersiz olan sağlık bütçelerini, COVID-19 pandemisini yönetmeye ayırmak durumunda kalmıştır (Zar ve ark., 2020). Bu durum nedeniyle özellikle kronik hastalığı olan çocuklar ilaç veya tıbbi ekipman sıkıntısı yaşamış, rehabilitasyon hizmetlerine ihtiyaç duyan çocuklar ise destekleyici bakım alamamışlardır (Aközlü & Şahin, 2021). Ayrıca ulaşım hizmeti kesintileri ve kapanmalar nedeniyle birinci basamak sağlık hizmetlerine erişilememesi ve salgının ebeveynlere getirdiği mikro

ekonomik zorluklar (Roberton ve ark., 2020) çocukların pandemi sürecinde sağlık hizmetlerine erişimi önünde engel oluşturmuştur. Benzer şekilde ebeveynlerin kronik hastalığı olan çocuklarına enfeksiyon taşımamak için işlerinden ayrıldıkları ve bu durumun ekonomik zorluklara neden olarak çocuğunu hastaneye götürürken bile (araç bulma vb.) zorlandığı saptanmıştır (Atout ve ark., 2021). Ek olarak, pandemiye bağlı okulların kapatılması nedeniyle psikososyal sorun yaşayan çocukların oranı artmıştır. Pandemiye bağlı mikro ekonomik nedenlerle sağlık hizmetlerine erişimin sınırlanması, başta düşük ve orta gelirli ülkeler olmak üzere tüm dünyada çocukluk çağı mortalite ve morbiditesi üzerinde olumsuz sonuçlar doğurmuştur (Aközlü &Şahin, 2021).

Bu çalışmanın amacı yaşanan Covid-19 pandemisinin mikro ekonomik düzeyde ve aile ekonomisi seviyesinde yarattığı olumlu/olumsuz etkilerin incelenerek çocuk sağlığına olan etkilerini derlemektir.

### **Kaynakça**

- Aközlü, Z., & Şahin, Ö. Ö. (2021). COVID-19 pandemisinde sağlık hizmetlerine erişim: çocuk sağlığı nasıl etkilendi?. *Çocuk Dergisi*, 21(2), 149-156.
- Atout, M., Tarawneh, F. S., & Al-Kharabsheh, A. (2021). Challenges faced by mothers caring for children with leukaemia during COVID-19 pandemic: a qualitative study. *Journal of Pediatric Nursing*, 58, e74-e80.
- Bong, C. L., Brasher, C., Chikumba, E., McDougall, R., Mellin-Olsen, J., & Enright, A. (2020). The COVID-19 pandemic: effects on low-and middle-income countries. *Anesthesia and analgesia*, 86-92.
- Carlson, D. L., Petts, R. J., & Pepin, J. R. (2022). Changes in US parents' domestic labor during the early days of the COVID-19 pandemic. *Sociological Inquiry*, 92(3), 1217-1244.
- Chanchlani, N., Buchanan, F., & Gill, P. J. (2020). Addressing the indirect effects of COVID-19 on the health of children and young people. *Cmaj*, 192(32), E921-E927.
- Kandel, N., Chungong, S., Omaar, A., & Xing, J. (2020). "Health Security Capacities in The Context of COVID-19 Outbreak: An Analysis of International Health Regulations Annual Report Data From 182 Countries", *The Lancet*, 395(10229), 1047-1053.
- Menendez, C., Gonzalez, R., Donnay, F., & Leke, R. G. (2020). Avoiding indirect effects of COVID-19 on maternal and child health. *The Lancet Global Health*, 8(7), e863-e864.
- Roberton, T., Carter, E. D., Chou, V. B., Stegmuller, A. R., Jackson, B. D., Tam, Y., ... & Walker, N. (2020). Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *The Lancet Global Health*, 8(7), e901-e908.
- Zar, H. J., Dawa, J., Fischer, G. B., & Castro-Rodriguez, J. A. (2020). Challenges of COVID-19 in children in low-and middle-income countries. *Paediatric respiratory reviews*, 35, 70-74.

**Türkçede sözdizimsel işleme sürecinin özgül dil bozukluğu olan ve tipik gelişim gösteren çocuklarda incelenmesi: Göz izleme çalışması**

**Melih Tunga İŞLEYEN<sup>1</sup>, Talat BULUT<sup>1,2</sup>**

**1 İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul**

**2 Max Planck Institute for Psycholinguistics, Nijmegen**

**Tercih edilen sunum şekli: Sözlü Özet Metin**

**Amaç:** Özgül dil bozukluğu, herhangi bir kognitif veya nörolojik sorun olmaksızın dilin bir veya birkaç bileşeninde görülen yetersizliktir. Bu çalışma Türkçede morfosentaktik işleme sürecinin özgül dil bozukluğu (ÖDB) olan ve tipik gelişim gösteren (TGG) çocuklarda incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

**Yöntem:** Bu amaçla ÖDB olan ve TGG çocukların morfosentaktik işlemeyle ilgili göz hareketleri analiz edilmiştir. Çalışmaya yaşları 5;4 ila 8;7 arasında değişen ÖDB olan 6 çocuk ve TGG 9 çocuk olmak üzere toplamda 15 çocuk katılmıştır. Göz izleme çalışması kapsamında katılımcılara morfosentaktik ve anlamsal özellikleri farklı kanonik, çalkalanmış ve dolgu cümleleri dinletilmiş, eşzamanlı olarak ekrana bu cümlelerle ilgili resimler yansıtılmıştır. Göz izleme sistemi ile katılımcıların göz hareketleri kaydedilerek cümlelerle ilgili doğru resme bakış oranları hesaplanmıştır. **Bulgular:** ÖDB olan bireylerin morfosentaktik işleme sürecinde hem zamansal olarak hem de doğru cevap oranları açısından TGG gruptan daha düşük performans gösterdiği gözlenmiştir. Genel olarak en zor işlenen yapıların morfosentaktik olarak karmaşık çalkalanmış cümleler, daha sonra kanonik ve en kolay da anlamsal ipuçlarıyla çözümlenebilen dolgu cümleleri olduğu görülmüştür. ÖDB grubunda özellikle kanonik ve çalkalanmış cümlelerin tüm ilgi periyotlarında hedef resme bakış oranları şans seviyesinde kalmıştır. Ayrıca ÖDB grubunun kısa süreli bellek skorlarının TGG grubuna göre daha düşük olduğu, üstelik katılımcıların kısa süreli bellek skorlarıyla doğru resme bakış oranları arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu görülmüştür. **Sonuç:** ÖDB’de cümle işleme sürecindeki güçlüklerin kısa süreli bellek kapasitesindeki sınırlılıkla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Göz izleme, morfosentaktik işleme, özgül dil bozukluğu, kısa süreli bellek  
Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. (Proje No: 220K143)

## **Enzim immobilizasyonunda doğal kaynaklı biyopolimerlerin kullanımı**

**Mesut IŞIK**

**Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, 11230,  
Bilecik, Türkiye**

Enzimler, ortam koşulları altında oldukça etkili ve çok spesifik olan biyolojik katalizörlerdir; bu nedenle enzimatik süreçlerin birçok uygulamaları vardır. Ticari olarak kullanılan enzimden genel beklentiler, reaktanların verimli kullanımı, katalitik hızın artırılması ve yarılanma ömrünün uzatılmasıdır. Çözünür enzim kullanımının proses koşullarına karşı kararsızlık ve hassasiyet gibi çeşitli dezavantajları vardır. Birçok uygulama alanlarında ekonomik olabilmesi için çözünür enzimler genellikle katı bir destek materyali üzerine immobilize edilmektedir (Colak ve Gençer 2012; Siso ve ark 1997). Son zamanlarda kullanılan birçok immobilizasyon yönteminde katı destek materyali olarak taşıyıcı materyal seçimi ve geliştirilmesi önem kazanmıştır. Aljinat, kitosan, selüloz, agaroz, guar zankı/guran, agar, karagenan, jelatin ve dekstran vb. gibi doğal olarak türetilen biyopolimerler, dünyanın her yerinde doğal bollukları ve bulunabilirlikleri nedeniyle son birkaç yılda büyük ilgi görmüştür. Bu polimerler toksik olmama, biyoyumluluk, biyobozunurluk, esneklik, yenilenebilirlik ve çok sayıda reaktif alanın mevcudiyeti gibi çok yönlü özellikleri, çok amaçlı uygulamalarla önemli işlevsellikler sunmaktadır. Günümüzde biyomedikal, çevre, ilaç, gıda ve biyoyakıt/enerji sektörlerinde çeşitli uygulamalar için yeni destek/kompozit malzemeler olarak doğal biyopolimerler kullanılarak enzimler üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır. İmmobilizasyon, serbest enzimlere kıyasla gelişmiş katalitik özelliklere sahip biyokatalizörler geliştirmek için basit ve faydalı yaklaşım olarak görünmektedir (Sharifi ve ark 2020). Biyopolimer destekli immobilize enzimler, serbest formlardan daha kararlı, geri kazanılabilir ve sürekli biyokatalitik reaksiyonlar için kullanılabilirler

Bu çalışmada, birçok uygulama alanlarında istenen katalitik aktivite ve yüksek operasyonel /depolama stabilitesine sahip biyokatalizörler geliştirmek için farklı enzimlerin immobilizasyonunda destek taşıyıcıları olarak biyopolimerlerin ve bunların gelişmiş kompozitlerinin kullanımını vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** doğal polimer, immobilizasyon, enzim, stabilite

### **Kaynaklar**

- Siso, M. G., Lang, E., Carrenõ-Gómez, B., Becerra, M., Espinar, F. O., & Méndez, J. B. (1997). Enzyme encapsulation on chitosan microbeads. *Process Biochemistry*, 32(3), 211-216.
- Colak, U., & Gençer, N. (2012). Immobilization of paraoxonase onto chitosan and its characterization. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, 40(4), 290-295.
- Sharifi, M., Sohrabi, M. J., Hosseinali, S. H., Hasan, A., Kani, P. H., Talaei, A. J., ... & Falahati, M. (2020). Enzyme immobilization onto the nanomaterials: Application in enzyme stability and prodrug-activated cancer therapy. *International journal of biological macromolecules*, 143, 665-676.

**Examination of Functional Foods in Terms of Biotechnology**

**Melahat Sedanur MACİT ÇELEBİ**

**Ondokuz Mayıs University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Diētics,  
Samsun/TURKIYE**

**e-mail: [sedanur.macit@gmail.com](mailto:sedanur.macit@gmail.com)**

**Background:** Functional foods have been defined as “foods similar in appearance to conventional foods, which are consumed as part of a normal diet and have demonstrated physiological benefits and/or reduce the risk of chronic disease beyond basic nutritional functions”. Functional foods have also a great potential to address hidden hunger, i.e. a lack of micronutrients. Traditionally, biotechnology has been used to manufacture food products for more than 8000 years: examples include bread, alcoholic beverages, cheese, yoghurt, vinegar etc. produced using the enzymes inherent in various microorganisms. Biotechnology has enhanced the quality, shelf life, nutrition, processing and production of food. Thus, improvement in foods by biotechnology would have several benefits for human health.

**Aim:** The aim of this review is to evaluate the usage of biotechnology by functional foods.

**Method:** A literature search was conducted using the electronic databases PubMed, Web of Science, Cochrane, and LILACS. The search terms “functional foods”, “biotechnology”, “biofortification” were used. The search was performed through appropriate methods and keywords by using “AND” and “OR.” An additional manual search was also performed for missing articles, and one article was added to the study.

**Results:** Functional foods have several health benefits that they reduce the risk of diseases such as atherosclerosis, high blood pressure, diabetes, myocardial infarction etc. Functional foods have also effects on prevention of hunger. In food science, biotechnology ensure nutritional value and widen the biological effects of food. A food can become functional by the following biotechnological methods: Increasing the bioavailability or stability of a component with functional effects or for reducing the potential risk of disease, increasing the concentration of a component present in the food to an amount that it can reach beneficial effects. For example, biofortification with a micronutrient to increase the daily intake; replacing a component that is excessive with a component with beneficial effects; elimination of allergenic through biotechnology.

**Conclusion:** Functional foods have a very important role in preventing diseases and supplying food to the world. Biotechnology has a very important role in the food industry in terms of both giving food properties with functional foods and improving its existing properties. Although the use of biotechnological methods in the food sector is becoming widespread, technological advances are needed in different applications.

**Key words:** functional foods, biotechnology, bioavailability, biofortification

## Tercih edilen sunum şekli; Sözlü Özet Metin

### Covid-19'un tromboembolik durumlar ve hastalıklara bağlı hastane başvurularına etkisinin incelenmesi

**Muammer YILMAZ**

**Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kütahya**

**Amaç:** Covid-19'un ve Covid-19 aşısının pıhtılaşma bozukluğuna neden olup hem arteriyel hem de venöz tromboembolik komplikasyonlara yatkınlık yarattığı bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların Covid-19 geçirip geçirmediğine veya aşı olup olmadığına bakmaksızın tromboembolik durumlar ve hastalıkların hastane başvurularına etkisinin incelenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Covid-19 öncesi (01.01.2019-31.12.2019) ve sonrası (01.07.2021-30.06.2022) birer yıllık dönemde Kütahya Evliya Çelebi EAH'ne akut iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, akut miyokard enfarktüsü, venöz emboli ve tromboz, pulmoner embolizm, kardiyak arrest, flebit ve tromboflebit, arterlerin embolizm ve trombozu, serebral enfarktüs, angina pectoris, tanımlanmamış kalp hastalığı, portal ven trombozu, unstable angina nedeniyle başvuran hastalar dâhil edildi. Covid-19 öncesi ve sonrası dönemde emboli veya tromboza bağlı hastalıkların görülme sıklıkları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Covid-19 öncesi ve sonrası dönemdeki toplam 7827 hastanın yaş ortalaması  $65.56 \pm 15,83$  (0-107), 4477'si (%57.2) erkek, 3350'si (%42.8) kadındır. Covid-19 öncesi ve sonrası dönemde hastaların 3309'u (%42,3) serebrovasküler hastalık, 1704'ü (%21,8) akut miyokard enfarktüsü, 1364'ü (%17,4) venöz emboli ve tromboz, 397'si (%5,1) pulmoner embolizm, 394'ü (%5,0) kardiyak arrest, 316'sı (%4,0) flebit ve tromboflebit, 90'ı (%1,1) arterlerin embolizm ve trombozu, 57'si (%0,7) serebral enfarktüs, 32'si (%0,4) angina pectoris, 31'i (%0,4) akut iskemik kalp hastalığı, 39'u (%0,5) kalp hastalığı, tanımlanmamış, 23'ü (%0,3) portal ven trombozu, 71'i (%0,9) unstable angina nedeniyle başvurmuştur. Covid-19 öncesi dönemde 4541 ( $66,84 \pm 15,73$ ), sonrası dönemde 3286 ( $63,80 \pm 15,80$ ) başvuru olmuştur. Covid-19 öncesi dönemdeki hastaların 1993'ü (%43) serebrovasküler hastalık, 983'ü (%21,6) akut miyokard enfarktüsü, 662'si (%14,6) venöz emboli ve tromboz, 241'i (%5,3) flebit ve tromboflebit, 232'si (%5,1) pulmoner embolizm, 208'i (%4,6) kardiyak arrest, 52'si (%1,1) unstable angina, 52'si (%1,1) arterlerin embolizm ve trombozu, 42'si (%0,9) serebral enfarktüs, 24'ü (%0,5) akut iskemik kalp hastalığı, 23'ü (%0,5) angina pectoris, 19'u (%0,4) portal ven trombozu, 10'u (%0,2) kalp hastalığı, tanımlanmamış tanısı almıştır. Covid-19 sonrası dönemdeki hastaların 1316'sı (%40,0) serebrovasküler hastalık, 721'i (%21,9) akut miyokard enfarktüsü, 702'si (%21,4) venöz emboli ve tromboz, 186'sı (%5,7) kardiyak arrest, 165'i (%5,0) pulmoner embolizm, 75'i (%2,3) flebit ve tromboflebit, 38'si (%1,2) arterlerin embolizm ve trombozu, 29'u (%0,9) kalp hastalığı, tanımlanmamış, 19'u (%0,6) unstable angina, 15'i (%0,5) serebral enfarktüs, 9'u (%0,3) angina pectoris, 7'si (%0,2) akut iskemik kalp hastalığı, 4'ü (%0,1) portal ven trombozu tanısı almıştır.

**Sonuç:** Covid-19 öncesi dönemle karşılaştırıldığında sonrası dönemde emboli ve tromboza bağlanabilecek hastalıklara bağlı başvuruların azaldığı görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Covid-19, tromboemboli, tromboembolik hastalıklar

## Tercih edilen sunum şekli; Sözlü Özet Metin

### Gebeler neden Covid-19'a karşı aşı olmak istememektedir?

Adem DURMAZ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Kütahya

Muammer YILMAZ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kütahya

**Amaç:** Covid-19, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Eylül 2022 verilerine göre 6,5 milyon insanın ölümüne sebep olmuştur. Pandeminin başlarında kronik hastalığı olanlar ve yaşlılar risk grubu olarak kabul edilmişse de zaman geçtikçe gebelerin de risk grubu olduğu ve gebe ölümlerinin meydana geldiği gözlemlendi. *Gebelik, kadınların tüm metabolizmasını ve savunma sistemini etkileyen bir süreçtir. Gebelikte immnosupresif bir durum gelişmesi, artan intraabdominal basınç ve solunum yolu mukozasındaki ödemler ve artan oksijen ihtiyacı nedeniyle gebeler hipoksiye toleransları daha düşüktür. 2 Haziran 2021 tarihinde DSÖ, tüm gebelere Covid-19 aşısının yapılmasını önerdi. Aşılanma oranlarının yüksek olması için, aşılanmanın önündeki engellerin belirlenmesi gerekmektedir. Bu çalışma, Covid-19 aşısı olmak istemeyen gebelerin, aşı olmak istememe nedenlerinin araştırılması amacıyla yapıldı.*

**Yöntem:** Covid-19 hastalarının takip etmek amacıyla Kütahya Halk Sağlığı Başkanlığınca kurulan "Evde Takip ve İzleme Polikliniği"nce takip edilen aşı olmayı reddetmiş gebeler çalışmaya dahil edildi. Gönüllü olarak katılmayı kabul eden 204 gebe ile çalışmamız tamamlandı. Gebelere demografik özellikleri ve neden aşı olmadıklarına dair sorularını içeren bir anket, telefon ile görüşülerek uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmamıza katılan gebelerin 104'ü (%51.0)18-29 yaş, 93'ü (%45.6) 30-39 yaş, 7'si (%3.4) 40-49 yaş grubundaydı. Gebelerin 93'ü (%45.6) ilk, 52'si (25.5) ikinci, 39'u (%19.1) üçüncü, 20'si (%8) dördüncü ve üstü gebeliği idi. Gebelerin 72'si (%35.3) ilköğretim, 51'i (%25.0) lise, 74'ü (%36.3) üniversite mezunuydu. Gebelerin 157'si (%77.0) ev hanımı, 25'i (%12.5) memur, 13'ü (%6.3) işsiz, 7'si (%3.4) ücretli çalışan, 1'i (%1.0) esnaftı. Gebelerin 23'ünde (%11,3) hipotiroidi, aritmi, astım gibi kronik hastalığı vardı ve 23'ü (%11.3) sigara kullanıyordu.

Gebelerin 137'si (%67.2) bebeğe zarar verebilir endişesiyle, 21'i (%10.3) gebe olduğu dönemde aşı henüz kullanımda olmadığı için, 19'u (%9.3) Covid-19'u basit bir hastalık olduğunu düşündüğü için, 11'i (%5.4) aşı olmak istemesine rağmen Covid-19'a yakalandığı için, 7'si (%3.4) yakın çevresindeki dost-akraba baskısı nedeniyle, 9'u (%4.4) kararsızlık, sağlıkçı yakınının yönlendirmesi gibi diğer nedenlerle aşı olmadığını ifade etmiştir.

**Sonuç:** Çalışma grubumuzdaki gebelerin aşı olmasını engelleyen faktörlerin daha çok bilgi eksikliğinden kaynaklandığı görülmektedir. Covid-19 vakalarının yeniden arttığı bu günlerde gebelerin aşılanması için sağlık çalışanları tarafından gebelere aşı hakkında bilgi verilmesi ve önerilmesi aşılanmanın önündeki engellerin azaltılmasına, gebelerin endişelerinin giderilmesine katkı sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, Covid-19 aşısı, gebe



## Development of Graphene/PAN/PPy Nanofiber Based Electrochemical DNA Biosensor

**Nesli Yağmurdokar<sup>1</sup>, Atike İnce Yardımcı<sup>2</sup>, Ezgi Kıvrak<sup>3</sup>, Özgür Tarhan<sup>4</sup>, Yaser Açıkbaş<sup>1</sup>, Pınar Kara Kadayıfçılar<sup>3</sup>**

*1 Department of Materials Science and Nanotechnology Engineering, Usak University, 1 Eylül Campus, 64200 Usak, Turkey*

*2 Technology Transfer Office, Usak University, 64200 Usak, Turkey*

*3 Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Ege University, Izmir 35100, Turkey*

*4 Department of Food Engineering, Usak University, Usak, Turkey*

The development of nanomaterial-based biosensors has gained great attention due to the need of rapid and straightforward analysis of DNA sequences with high selectivity and sensitivity [1-3]. As nanomaterials have smaller sizes, in microfabrication of electrochemical biosensors significant progresses have been achieved [4]. For example, carbon nanofibers (CNFs) are widely used in electrochemical biosensors due to their high surface area, tuneable electromechanical properties, high conductivity, and rapid electron transfer [5, 6]. With the integration of novel nanomaterials into aptasensors has led to new and improved applications for diagnostic tools. Graphene-modified disposable pencil graphite electrodes are highly effective in signal amplification because of their excellent conductivity and large surface area [7, 8]. They also have significant contribution in immobilization of biomolecules on electrodes that improves the quality of the incoming signal. Electrospinning is a simple method that is used to produce various types of nanomaterials such as nanospheres and nanofibers. During the electrospinning process, the voltage is applied between the needle tip and the collector. At the same time an ejector causes polymer solution flow with a constant rate while the charges are collected at the surface of the solution. When the electrostatic repulsion exceeds the surface tension, the solution is ejected from a nozzle forming a jet. The fibers are formed during drying and homogeneously deposited on the collector [9, 10]. The quality and the morphology of the nanostructures depend on several parameters such as the type of polymer, viscosity of the solution, applied voltage, distance between the tip and the collector etc. In our study, Graphene/PAN/PPy nanofibers are synthesized by electrospinning method and the morphological properties of these nanofibers are optimized by using scanning electron microscopy (SEM) images. In order to obtain chemically activated carboxyl (-COOH) groups on the surface of the electrodes, the procedure reported in literature is applied with small modifications [11]. Functionalized Graphene/PAN/PPy nanofiber surfaces were tested using fish sperm dsDNA to confirm the carboxyl group formation on the nanofibers and to compare DNA binding capacities of each sensor surface.

1. Fan, C., K.W. Plaxco, and A.J.J.P.o.t.N.A.o.S. Heeger, *Electrochemical interrogation of conformational changes as a reagentless method for the sequence-specific detection of DNA*. 2003. **100**(16): p. 9134-9137.
2. Yan, F., et al., *Electrochemical DNA biosensor for the detection of specific gene related to *Microcystis species**. 2001. **3**(5): p. 224-228.

3. Zhang, X., Q. Guo, and D.J.S. Cui, *Recent advances in nanotechnology applied to biosensors*. 2009. **9**(02): p. 1033-1053.
4. Zhu, C., et al., *Electrochemical sensors and biosensors based on nanomaterials and nanostructures*. 2015. **87**(1): p. 230-249.
5. Jun, J., et al., *Aptamer-functionalized hybrid carbon nanofiber FET-type electrode for a highly sensitive and selective platelet-derived growth factor biosensor*. 2014. **6**(16): p. 13859-13865.
6. Yang, Y., et al., *Aptamer-functionalized carbon nanomaterials electrochemical sensors for detecting cancer relevant biomolecules*. 2018. **129**: p. 380-395.
7. Kang, X., et al., *Glucose oxidase–graphene–chitosan modified electrode for direct electrochemistry and glucose sensing*. 2009. **25**(4): p. 901-905.
8. Wang, Y., et al., *Application of graphene-modified electrode for selective detection of dopamine*. 2009. **11**(4): p. 889-892.
9. Doshi, J. and D.H.J.J.o.e. Reneker, *Electrospinning process and applications of electrospun fibers*. 1995. **35**(2-3): p. 151-160.
10. Li, X., et al., *Fabrication of Polyacrylonitrile/polypyrrole (PAN/Ppy) composite nanofibres and nanospheres with core–shell structures by electrospinning*. 2008. **62**(8-9): p. 1155-1158.
11. Gupta, P.K., et al., *Functionalized polyacrylonitrile-nanofiber based immunosensor for Vibrio cholerae detection*. 2016. **133**(44).

## COVID-19 dönemi öncesi ve sonrasında bir hastanedeki düşme tanı sayılarının değerlendirilmesi

**Ömer Faruk TEKİN<sup>1</sup>**

**Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye**

**Giriş ve Amaç:** Kazalar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen düşmeler, hem maruz kalan kişiler yönünden hem de meydana gelen iş kaybı nedeniyle önemli bir durumdur. COVID-19 pandemisi sürecinde uygulanan tedbir ve kısıtlamalar sosyal hayatı çeşitli yönlerden etkilemiştir. Bu çalışmanın amacı pandemi öncesi ve sonrası dönemde hastanedeki düşme tanısı sayılarının değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma 01.07.2022-31.08.2022 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışma için gerekli izinler alındı. COVID-19 pandemisinin başlangıcı 01.04.2020 olarak kabul edilerek, pandemiden önceki iki yıl ve pandemiden sonraki iki yıl değerlendirildi. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne (KSBÜ Evliya Çelebi EAH) 01.04.2018-31.03.2022 yılları arasında başvurarak düşme tanısı (ICD-10 tanı kodlarına göre W00-W19 aralığı) alan hastaların listesi elde edildi. Cinsiyet, yaş, tanı zamanı, hastanede yatış durumu değişkenleri değerlendirildi. Veriler SPSS 25.0 paket programı aracılığı ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerden sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri sunuldu. Kategorik değişkenlerin birbirleri ile ilişkisi Pearson Ki Kare testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olduğu durumlar kabul edildi.

**Bulgular:** COVID-19 öncesi düşme tanı sayısı 15.719 (%59,8) ve COVID-19 sonrası düşme tanı sayısı 10.558 (%40,2) olmak üzere toplam tanı sayısı 26.307 idi. Düşme tanısı alanların %53,6'sı (n:14.102) erkek, %46,4'ü (n:12.205) kadın cinsiyete sahip idi. 18 yaş altında 9.904 (%37,6) kişi, 18-64 yaş aralığında 11.182 (%42,5) kişi, 65 yaş ve üzeri 5.521 (%19,8) kişi bulunmakta idi. Düşme tanısı alanların %10,2'si (n:2.676) hastanede yatırılarak takip edildi. Düşme tanıları zamana göre değerlendirildiğinde yılın birinci çeyreğinde 5.942 (%22,6) tanı, ikinci çeyreğinde 5.907 (%22,5), üçüncü çeyreğinde 8.321 (%31,6) ve dördüncü çeyreğinde 6.137 (%23,3) tanı bulunmakta idi.

**Sonuç:** COVID-19 sonrası dönemde, COVID-19 öncesi döneme göre düşme tanı sayılarının tüm yaş gruplarında ve hem erkeklerde hem de kadınlarda azaldığı görüldü. Erkeklerdeki düşme sayısı kadınlara göre daha fazla idi. Üçüncü çeyrekte (Temmuz, Ağustos, Eylül) hem COVID-19 öncesi hem de COVID-19 sonrası dönemde düşme sayısının fazla olması yaz aylarında kişilerin daha aktif olmasından kaynaklanıyor olabilir. COVID-19 sürecindeki kısıtlamaların ve evde kal uygulamasının düşme sayısını azalttığını söyleyebiliriz. Özellikle yaz aylarında artan düşmelere karşı risk gruplarının önlem almasına yönelik çalışmalar planlanmalıdır.

**Bildiri sunum şekli: Sözlü özet metin**

**Okul öncesi çocukların beslenme alışkanlıklarının ve mikro besin ögesi alımlarının değerlendirilmesi:  
Bir pilot çalışma**

**Özge MENGİ ÇELİK<sup>1</sup>, Merve Şeyda KARAÇİL ERMUMCU<sup>2</sup>, Hanım DEMİRBİLEN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Edirne, Türkiye

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, Türkiye

**ÖZET**

**Amaç:** Okul öncesi dönem çocukların sağlıklı beslenme alışkanlıklarının gelişimi ve kazandırılması için çok önemlidir. Okul öncesi dönemi çocukların yeterli ve dengeli beslenmeleri sağlanamaz ise obezite, zayıflık ve vitamin-mineral yetersizlikleri gibi pek çok beslenme sorunu gelişebilir. Bu çalışmada okul öncesi çocukların beslenme alışkanlıklarının ve mikro besin ögesi alımlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu çalışmaya Türkiye’de yaşayan 3-6 yaş arasında 100 okul öncesi çocuk dahil edilmiştir. Çalışma öncesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. Anket formu aracılığıyla çocukların sosyo-demografik özellikleri, sağlık bilgileri, beslenme alışkanlıkları ve besin tüketimleri sorgulanmıştır. Besin tüketimi, 24 saatlik geriye dönük hatırlatma yöntemi ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 3-6 yaş arası 100 çocuk katılmıştır. Çocukların günlük ana öğün sayısı  $2.85 \pm 0.35$ , ara öğün sayısı  $2.18 \pm 0.67$ ’dir. Çocukların %95’i sabah öğününü, %89’u öğle öğününü ve %99’u akşam öğününü her gün tüketmektedir. A vitamini, folat, kalsiyum, demir ve çinko alımı, diyet referans alım (DRI) önerilerinin %50’sinin altında kalmıştır. Çocukların sırasıyla %2.0, %13.0, %22.0, %43.0, %28.0, %22.0, %45.0, %13.0, %57.0, %18.0, %43.0, %45.0, %1.0 ve %26.0’ının A vitamini, E vitamini, B<sub>1</sub> vitamini, B<sub>2</sub> vitamini, B<sub>3</sub> vitamini, B<sub>6</sub> vitamini, B<sub>12</sub> vitamini, folat, C vitamini, kalsiyum, magnezyum, fosfor, demir ve çinko alımı, önerilen DRI değerlerinin üzerindedir. Ara öğün sayısı ile A vitamini, E vitamini, B<sub>1</sub> vitamini, B<sub>3</sub> vitamini, B<sub>6</sub> vitamini, folat, C vitamini, magnezyum, fosfor, demir ve çinko alım miktarları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Süt, yoğurt, meyveler, sebzeler, kuruyemişler ve kuru meyveler ara öğünde tüketilen besinler arasında yer almaktadır. Ara öğünde çok sık tüketilen besinler ise meyveler (%96.0), süt (%58.0) ve kuruyemişlerdir (%42).

**Sonuç:** Çocukların büyük çoğunluğu, önerilen mikro besin ögesi alım düzeylerini karşılayamamaktadır. Çocuklarda ara öğün sayısı ile birlikte bazı mikro besin ögesi alımları da artmaktadır. Ara öğün tüketimi, sağlıklı beslenme programının bir parçasıdır. Önerilen besin ögesi gereksinimlerinin karşılanması için okul öncesi çocuklarda ara öğün tüketimi artırılmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** okul öncesi, mikro besin ögesi, beslenme alışkanlıkları

## Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gıda Takviyesi Kullanımının Değerlendirilmesi

Özlem ARIK<sup>1</sup>, İnci ARIKAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Kütahya

<sup>2</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kütahya

### ÖZET

**Amaç:** Takviye edici gıdalar diğer bir ifade ile besin destek ürünleri; normal beslenmeyi desteklemek için fizyolojik etkileri olan besinleri, karışım olarak ya da tek başına içeren gıda maddelerini kapsamaktadır. Beslenme yetersizliği ile ilgili hastalıkların önlenmesi amacıyla kullanılan gıda takviyeleri artık sağlığın geliştirilmesi ve kronik hastalık riskinin azaltılması gibi nedenlerle kullanılmaktadır. Dengeli ve yeterli beslenmenin gerçekleştiği durumda gıda takviyesi alınmasına gerek yoktur. Gıda takviyelerinin türleri ile kullanım sıklığı ülkeler ve yaş grupları arasında farklılık göstermektedir. Bu bağlamda çalışmanın temel amacı, tıp fakültesi öğrencilerinin gıda takviyesi kullanma durumlarını ve ilişkili faktörleri değerlendirmektir.

**Yöntem:** Bu çalışma; 2022 yılı Mayıs içerisinde yürütülen kesitsel bir çalışmadır ve araştırma grubu Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinden oluşmaktadır. Çalışmaya 124'ü erkek (%33) ve 253'ü kız (%67) olmak üzere, 18-30 yaş aralığındaki gönüllü 377 öğrenci katılmıştır. Çalışma için gerekli izinler alınmıştır. Veriler, öğrencilerin genel bilgilerini ve gıda takviyesi kullanım durumlarına ait bilgileri içeren anket formu aracılığıyla toplanmıştır. IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 20 programı ile değerlendirilen verilerde, niceliksel değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, niteliksel değişkenler için frekans tabloları (n,%) verilmiştir. Niteliksel iki değişkenin birbirine göre durumunu incelemek için çapraz tablolar ile ki-kare ( $\chi^2$ ) testinden yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için 0.05 hata payında değerlendirme yapılmıştır.

**Bulgular:** Yaş ortalamaları  $20.81 \pm 2.04$  yıl olan öğrencilerin %41.6'sı gıda takviyesi kullanmıştır. En sık kullandıkları gıda takviyeleri; vitamin (%58), protein (%8.3) ve probiyotik (%8.3) dir. Çoğunlukla haftada 1-2 defa (%38.9) gıda takviyesi alınmıştır. En yaygın gıda takviyesi kullanım sebebi; sağlığa faydası olduğunu düşünmek (%36.3) olmuştur. Doktor tavsiyesi (%47.8) de gıda takviyesi kullanmaya başlama etkenleri arasında ilk sırada yer almıştır. Kadınların %44.7'si, erkeklerin %35.5'i gıda takviyesi kullanmıştır ve gıda takviyesi kullanımı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Merkezde yaşayanlar (%42) ve ilçede yaşayanlar (%39) arasında da gıda takviyesi kullanmak açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmamıştır ( $p > 0.05$ ). Ayrıca gelir durumu dağılımları arasında gıda takviyesi kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda her on öğrenciden yaklaşık dördünün gıda takviyesi kullandığı ve öğrencilerin yarısının doktor tavsiyesi ile başladığı bulunmuştur. Yeterli ve dengeli beslenmenin olmadığı durumlarda doktor tavsiyesi ile gıda takviyesi kullanılması faydalı olabilir. Ancak bu konudaki farkındalığın yüksek olması özellikle bu yaş grubunda önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Beslenme, Gıda Takviyesi, Öğrenci, Yaş, Cinsiyet.

## Türkiye’de Göçmen Kadınlar İle İlgili Hemşirelik Alanında Yapılan Tezlerin İncelenmesi

### Investigation Of Theses In The Field Of Nursing Related To The Migrant Women In Turkey

**Rahime AKSOY BULGURCU<sup>1</sup>, Sultan KAYAN<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Bilecik**

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Türkiye’de, hemşirelik alanında 2004-2020 yılları arasında göçmen kadınlar ile ilgili yapılan lisansüstü tezlerin sistematik olarak incelenmesidir.

**Yöntem:** Bu çalışmanın evrenini, Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi’ne kayıtlı Hemşirelik Anabilim Dalı’nda yapılan yüksek lisans ve doktora tezleri oluşturmaktadır. Bu çalışmada tezler Türkçe “göç”, “kadınlar” ve “hemşirelik” anahtar kelimeleri kullanılarak incelenmiştir. Veri tabanına kayıtlı 1076 lisansüstü teze ulaşılmıştır. Dahil edilme kriterlerine uyan ve tekrar edilme durumu çıkarıldıktan sonra ulaşılan 8 tez; yıl, örneklem, yöntem, araştırma türü, araştırma alanı yönünden incelenmiştir.

**Bulgular:** Türkiye’de hemşirelik alanında 8 adet tez göçmen kadınlar alanında yazılmıştır. Tezlerin %12,5’i doktora tezi, %87,5’i yüksek lisans tezidir. Yazılan tezlerin çalışma alanları halk sağlığı hemşireliği (n=6), hemşirelik (n=1), kadın hastalıkları ve doğum hemşireliği (n=1) olarak belirlenmiştir. Tezlerin %75’i tanımlayıcı, %12,5’i kesitsel ve %12,5’i niteliksel araştırma tipindedir. Yürütülen tezler göçmen kadınlar (n=7) ve göçmen üniversite öğrencileri (n=1) ile yapılmıştır. Tezlerde göçmen kadınlarda, riskli sağlık davranışları, kültürlerarası adaptasyon, uyum süreci, yaşam biçimi, doğum korkusu ve sağlık hizmetlerinden yararlanma konularında çalışmalar yapılmıştır.

**Sonuç:** Son yıllarda ülkemizde artan göçmen kadın sayısı nedeniyle göçmen kadın sağlığı önemli hale gelmiş ve buna bağlı olarak bu alanda yapılan çalışmalar artış göstermiştir. Göçmen kadınların sağlıklarının korunması, tedavisi ve rehabilitasyonunda sağlık hizmetleri sunumunda yer alan hemşirelerin bu alanda yazdıkları tezler profesyonel değerleri açısından görünür kılmalarını sağlamaktadır. Tezlerden elde edilen bulgulara göre hemşirelerin göçmen kadınlara kaliteli bakım verebilmeleri için kültüre duyarlı bakım konusunda farkındalıklarının oluşturulması ve hemşirelik müfradatına göç konusunun eklenmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda en çok tanımlayıcı çalışmaların olduğu görülmüş, deneysel çalışmalara rastlanmamıştır. Bu doğrultuda alanda göçmen kadınlar ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Göç, kadınlar, hemşirelik

**Korotkoff sesleri ile oluşturulan görsel-işitsel videonun hemşirelik öğrencilerinin kaygı düzeylerine ve kan basıncı ölçüm becerilerine etkisi: Randomize kontrollü bir çalışma**

**Türkan Ülker<sup>1</sup>, Sevda Korkut<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları AD, Kayseri*

<sup>2</sup> *Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları AD, Kayseri [skorkut@erciyes.edu.tr](mailto:skorkut@erciyes.edu.tr)*

**ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışma, korotkoff sesleri ile oluşturulan görsel-işitsel videonun hemşirelik öğrencilerinin kaygı düzeylerine ve kan basıncı ölçüm becerilerine etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

**Yöntem:** Randomize kontrollü deneysel bir çalışma olarak yürütülen bu araştırma, Mart 2022’de bir üniversitenin hemşirelik bölümünde öğrenim gören 130 (müdahale grubu: 67, kontrol grubu: 63) birinci sınıf hemşirelik öğrencisi ile yürütülmüştür. Müdahale grubunda ve kontrol grubunda yer alan öğrencilere kan basıncı ölçümü dersi sırasında gerekli teorik içerik anlatılmış ve korotkoff sesleri tanımlanarak açıklanmıştır. Müdahale grubunda yer alan öğrencilere laboratuvar uygulaması öncesi korotkoff seslerini içeren görsel-işitsel bir video kullanılarak korotkoff sesleri dinletilmiş ve daha sonra uygulama yaptırılmıştır. Araştırmanın verileri Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri kısa versiyonu, öğrenci tanıtım formu ve kan basıncı ölçümü değerlendirme formu kullanılarak toplanmıştır. Kan basıncı ölçümünde her öğrenci üç ölçüm yapmış ve eş zamanlı çift başlıklı stetoskop ile öğretim elemanı tarafından da ölçüm değerlendirilmiştir. Araştırmanın yapılabilmesi için etik onay, kurum izni ve öğrencilerin bilgilendirilmiş oluru alınmıştır. Araştırma verileri IBM SPSS Statistics 25 (IBM Corp.) kullanılarak analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Öğrencilerin yaş ortalamasının müdahale grubunda  $19.41 \pm 1.75$ , kontrol grubunda ise  $19.20 \pm 1.04$  olduğu belirlenmiştir. Uygulama öncesi her iki grubun durumluk ve sürekli kaygı puan ortalamalarının benzer olduğu saptanmıştır. Uygulama sonunda müdahale grubunun durumluk kaygı puanının ( $0.56 \pm 1.03$ ) kontrol grubuna ( $1.30 \pm 1.81$ ) göre daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Her iki gruptaki öğrencilerin kan basıncı ölçümleri karşılaştırıldığında, korotkoff seslerini duyma ve kan basıncını doğru ölçme oranının müdahale grubunda yer alan öğrencilerde daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç ve Öneriler:** Çalışma sonucunda görsel-işitsel video ile sunulan korotkoff seslerinin öğrencilerin beceri düzeylerini arttırdığı ve kaygı düzeyini azalttığı saptanmıştır. Bu doğrultuda; öğrencilerin kan basıncı ölçüm becerisi kazanmalarında korotkoff seslerini içeren görsel-işitsel videonun kullanılması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** hemşirelik, beceri uygulaması, kan basıncı ölçümü, korotkoff sesleri, görsel-işitsel video

## The effect of audio-visual video with korotkoff sounds on anxiety levels and blood pressure measurement skills of nursing students: A randomized controlled study

Türkan Ülker<sup>1</sup>, Sevda Korkut<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Erciyes University, Faculty of Health Sciences, Fundamentals of Nursing Department, Kayseri*

<sup>2</sup>*Erciyes University, Faculty of Health Sciences, Fundamentals of Nursing Department, Kayseri, [skorkut@erciyes.edu.tr](mailto:skorkut@erciyes.edu.tr)*

### ABSTRACT

**Objective:** This study was conducted to determine the effect of the audio-visual video created with Korotkoff sounds on the anxiety levels and blood pressure measurement skills of nursing students.

**Method:** This research, which was conducted as a randomized controlled experimental study, was conducted with 130 (intervention group: 67, control group: 63) first-year nursing students in the nursing department of a university in March 2022. The necessary theoretical content was explained to the students in the intervention group and control group during the blood pressure measurement lesson, and korotkoff sounds were defined and explained. Before the skill practice, the students in the intervention group listened to the korotkoff sounds using an audio-visual video containing the korotkoff sounds, and then the practice was made. The data of the study were collected using the short version of the State-Trait Anxiety Inventory, the student introduction form and the blood pressure measurement evaluation form. In blood pressure measurement, each student made three measurements and the measurement was evaluated by the instructor with a simultaneous double-headed stethoscope. Ethical approval, institutional permission and informed consent of the students were obtained in order to conduct the research. The research data were analyzed using IBM SPSS Statistics 25 (IBM Corp.).

**Results:** It was determined that the mean age of the students was  $19.41 \pm 1.75$  in the intervention group and  $19.20 \pm 1.04$  in the control group. It was determined that the state and trait anxiety mean scores of both groups were similar before the skill practice. At the end of the skill practice, it was determined that the state anxiety score of the intervention group ( $0.56 \pm 1.03$ ) was lower than the control group ( $1.30 \pm 1.81$ ) and the difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). When the blood pressure measurements of the students in both groups were compared, the rate of hearing korotkoff sounds and measuring blood pressure correctly was higher in the students in the intervention group, and the difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion and Recommendations:** As a result of the study, it was determined that the korotkoff sounds presented with audio-visual video increased the skill levels of the students and reduced the anxiety level. In this direction; it is recommended to use audio-visual video containing korotkoff sounds for students to gain blood pressure measurement skills.

**Keywords:** blood pressure measurement, korotkoff sounds, nursing, skill practice, audio-visual video



## Hemşirelik Alanında Bilişim Sistemlerinin Kullanılması: Türkiye’de Yapılan Lisansüstü Tezlerin İncelenmesi

**Sultan Kavan<sup>1</sup>, Rahime AKSOY BULGURCU<sup>1</sup>**

**Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Bilecik**

**Giriş:** Bireye en yakın pozisyonda hizmet veren hemşireler, bireyin gereksinimlerini belirleme, bakım için malzemeleri seçme, bakımın devamlılığını sağlama ve zaman yönetimi gibi konularda karar verici konumdadır. Bilgi birikiminin yoğun olması, bilişim teknolojilerinin bakım, tedavi ve uygulama alanlarında sıklıkla kullanılması zaman içinde hemşirelik bilişimi kavramını ortaya çıkarmış ve hemşirelik mesleği için bir rehber rolü üstlenerek vazgeçilmez hale gelmiştir.

**Amaç:** Bu çalışma, hemşirelik bilişimi ile ilgili Türkiye’de yapılan lisansüstü tezlerin incelenmesi ve bu alanda planlanacak çalışmalara yol göstermesi amacıyla yapılmıştır.

**Yöntem:** Verilerin toplanmasında Yüksek Öğretim Kurulu Başkanlığı ulusal tez merkezi veri tabanı kullanılarak tarih aralığı belirtilmeden “bilişim”, “bilişim teknolojisi”, “hemşirelik bilişimi”, “informatics”, “informatics technology”, “nursing informatics” anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Tarama iki yazar tarafından bağımsız olarak 1-5 Eylül 2022 tarihleri arasında yapılmış ve tarama sonucunda bu alanda 2010-2021 yılları arasında yapılmış 1258 teze ulaşılmıştır. Bu tezler dahil etme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirilerek kriterlere uyan 8 tez çalışma kapsamına alınmıştır.

**Bulgular:** Çalışma kapsamına alınan tezler incelendiğinde çalışmaların sayısının son 5 yıl içinde arttığı ve en fazla 2018-2019 yılları arasında bu alana katkı sağlandığı saptanmıştır. Tezlerin büyük bir kısmının Hemşirelik (%50) anabilim dalında yapıldığı, diğer tezlerin Tıp Bilişimi (%25), Sağlık Yönetimi (%12.5) ve Yönetim Bilişim Sistemleri (%12.5) anabilim dallarında yapıldığı belirlenmiştir. Çalışmaların örneklem grubunun tamamını aktif olarak çalışan hemşireler oluştururken örneklem sayısının 68-1630 arasında olduğu görülmüştür. İncelenen tezlerin tamamı yüksek lisans tezi olup %87.5 (7)’i tanımlayıcı, %12.5 (1)’i geçerlik güvenilirlik çalışmasıdır. Tanımlayıcı çalışmaların hemşirelerin bilişim sistemleri hakkındaki bilgi ve düşüncelerini, hemşirelik bilişimi yetkinliklerini, hemşirelik bilişim teknolojisinin kullanımı ve etkileyen faktörlerini değerlendirdiği belirlenmiştir. Metodolojik çalışmanın ise hemşirelik bilişimi alanında yapılan çalışmalarda sıklıkla kullanılan bir ölçek olan “TIGER Temelli Hemşirelik Bilişimi Yetkinliklerini Değerlendirme Aracı”nın Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması olduğu saptanmıştır. Çalışma sonuçları incelendiğinde hemşirelerin bilişim teknolojilerini kullanım durumlarını daha genç yaş grubunda olma, bekar olma, yüksek lisans mezunu olma, yönetici ve yoğun bakım ünitelerinde çalışma gibi faktörlerin etkilediği, hemşirelik eğitiminde bilişim konusunda almış oldukları eğitimin yetersiz olduğunu düşündükleri, temel bilgisayar kullanım becerilerinin iyi olmasına karşın bilişim yetkinliklerinin düşük olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Hemşirelik bilişimi alanında yapılan çalışmaların sayıca yetersiz olduğu konuya ilişkin çalışmaların arttırılması, özellikle bu alanda bilişim yöntemlerinin kullanılmasını kolaylaştırmayı amaçlayan girişimsel çalışmaların planlanması gerekmektedir. Ayrıca hemşirelik müfredatında da bu alana özgü derslere yer verilmesi önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Bilişim, bilişim teknolojisi, hemşirelik, hemşirelik bilişimi

## GELECEĞİN HEKİMLERİ HANGİ UZMANLIK DALLARINI TERCİH EDİYOR – BİR DEVLET ÜNİVERSİTESİ ÖRNEĞİ

**Sefik Yurdakul, Yazgı Beriy Altun Güzelderen, Egemen Ünal, Salih Mollahaliloğlu**

**Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı**

**Giriş:** Tıp öğrencilerinin kariyer seçimi, kamu sağlık hizmeti ve tıp eğitimi politikası için temel bir konu olmakla birlikte yıllara göre değişkenlik göstermekte ve sağlık insan gücünün planlanması için temel bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada Ankara ilinde yer alan bir devlet üniversitesinde öğrenim gören intörn hekimlerin tıpta uzmanlık eğitimi tercihlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Metot:** 2021-2022-2023 eğitim-öğretim döneminde Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde aktif olarak eğitim ve öğretimini sürdüren intörn öğrencileri üzerinde yapılan tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. Çalışmamızdaki veri toplama araçlarımız arasında katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ve uzmanlık tercihleri hakkındaki düşünceleri ve bu düşüncelerin sebeplerinin incelendiği sorular bulunmaktadır. İstatistiksel anlamlılık için  $p \leq 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 186 intörnün 113'ü (%60,8) 2021-2022 döneminde, 73'ü (%39,2) 2022-2023 döneminde intörn hekim olarak eğitim almıştır. Katılımcıların yaş ortalaması  $24,4 \pm 1,48$  yıl (min 23-maks 34) idi. Katılımcıların 103'ü (%55,4) kadındır. Eğitim dili olarak 108'i (%58,1) Türkçe tıp, 78'i (%41,9) İngilizce tıp bölümündedir. Öğrenciler fakülte başarıları olarak %43,5'i BB (70-79 arası) iken %30,6'sı BA (80-89 arası) not ortalamasına sahip olduklarını belirtmişlerdir. Öğrencilere mezuniyet sonrası planları sorulduğunda 127'si (%68,3) direk uzmanlık eğitime başlamayı, 45'i (%24,2) ise bir süre pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra uzmanlık eğitimi almayı düşündüklerini belirtmişlerdir. Katılımcılardan bir alanda uzmanlaşmak istemeyenlere nedenleri sorulduğunda, "asistanlık sürecinin zor olması" (%11,8), "uzmanlığın maddi açıdan tatmin edici olmaması" (%11,8) ve "uzmanlık sonrası tekrar zorunlu hizmet varlığı" (%8,6) en sık üç neden olarak öne çıkmıştır. Bir alanda uzmanlaşmak isteyenlere nedenleri sorulduğunda ise "mesleki tatmin sağlayacak spesifik bir alanda çalışma isteği" (%80,6), "statü ve kariyer beklentisi" (%74,2) ve "maddi imkânların daha iyi olması" (%74,2) en sık üç neden olarak öne çıkmıştır. Öğrencilerin uzmanlık alanı olarak Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda (TUS) alınacak puandan bağımsız olarak en çok tercih etmeyi istedikleri üç bölüm, ortopedi (%7,5), dermatoloji (%7) ve psikiyatri (%7) olarak saptanmıştır. Katılımcıların 65 ve üzeri puan almaları halinde ise tercih edecekleri ilk üç bölüm dermatoloji (%12,3) plastik ve rekonstrüktif cerrahi (%11,8) ve göz hastalıkları (%8) olarak sıralanırken, 45-45,99 arası puan alınması halinde %72,5'i TUS'a tekrar girerim tercihinin işaretlemiş, %10,2'si acil tıp ve %2,6'sı ise pediatri bölümünü seçeceğini belirtmiştir. Uzmanlık tercihinde etkili olan sebepler sorulduğunda "mesleki tatmin elde etme" (%81,7), "kişisel ilgi ve yetenek" (%79,6), "özelde çalışabilme ve muayenehane açabilme olanağı" (%68,3) ilk üç neden olarak sıralanmıştır.

**Sonuç:** Sağlık politikaları geliştirilirken ve insan kaynakları ile ilgili düzenlemeler yapılırken, hekimlerin uzmanlık alanlarına ilişkin değerlendirmelerde bulunan akademik çalışmaların sonuçları, göz önünde bulundurulmalıdır.

## Optimization Studies for Competitive Adsorption-Based Protamine Sensor System

<sup>1</sup>Makbule YIĞİT, Tuğba BAYRAKTUTAN<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> *Graduate Education Institute, Iğdır University, Turkey*

<sup>2\*</sup>*Faculty of Art and Science, Department of Biochemistry, Iğdır University, Turkey*

*E-mail\**: [tugba.bayraktutan@igdir.edu.tr](mailto:tugba.bayraktutan@igdir.edu.tr)

### Abstract

Temperature and pH are the most important parameters to consider when creating sensor systems. This is because both biomolecules and other molecules are affected by these two parameters [1, 2]. At the same time, determining the response of sensor systems in different pH environments and temperatures gives information about applicability.

In this study, Pyronin B—Carboxylic Acid Functionalized Carbon Nanotube-Protamine (PyB-COO—MWCNT-Protamine) and Pyronin Y—Carboxylic Acid Functionalized Carbon Nanotube-Protamine (PyY-COO—MWCNT-Protamine) sensor systems were created. The behavior and properties of these two sensor systems were investigated. By forming control groups at the same concentrations, measurements of the system at 5 different pH values and 4 different temperature values were taken and presented. The changes in the systems created against pH and temperature at each stage were summarized.

The response times of both sensor systems were determined and presented. When Heparin was added to the medium, due to the Heparin-Protamine interaction (which is very strong) [3], it was determined that Protamine moved away from MWCNT and the system showed reversible properties. TEM images were used for characterization.

Keywords: Pyronin Dyes, Multiwalled Carbon Nanotube, Biosensor

### References

1. Ladbury, J.E. and B.Z. Chowdhry, *Sensing the heat: the application of isothermal titration calorimetry to thermodynamic studies of biomolecular interactions*. Chemistry & biology, 1996. **3**(10): p. 791-801.
2. Han, J. and K. Burgess, *Fluorescent indicators for intracellular pH*. Chemical reviews, 2010. **110**(5): p. 2709-2728.
3. Carr, J. and N. Silverman, *The heparin-protamine interaction: a review*. Journal of cardiovascular surgery, 1999. **40**(5): p. 659.

## CRISPR-Cas Etki Mekanizması, Tip II CRISPR/Cas9 Sistemi ve Uygulama Alanları

**Tuğçe Gül Güney, Cansu Özbayer**

**Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.**

Bakterilerin bağışıklık mekanizması belirli bir patojene göre uyarlanmadığı için doğuştan gelen bağışıklık olarak kabul edilmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, bakterilerin geçmişte bir virüse maruz kalmasının, aynı virüse gelecekte maruz kalmaya karşı gelişmiş savunmayı uyardığı bir savunma mekanizmasının yani patojenlere karşı kazanılmış (adaptif) bir bağışıklık geliştirebildikleri gösterdi. CRISPR/Cas olarak adlandırılan bu sistem, birbirinin tekrarı olan DNA dizilerinden oluşan özel bir DNA ailesidir. Mikrobiyal türler arasında CRISPR dizileri ve Cas genleri büyük farklılıklar göstermesine rağmen CRISPR lokusu; palindromik tekrar sekasları, aralayıcı (spacer) DNA bölgeleri, lider dizi ve Cas genleri bileşenlerinden oluşur. CRISPR-Cas sisteminde bağışıklık yanıtının oluşması üç aşamada gerçekleşir. Adaptasyon aşaması CRISPR lokusuna yeni aralayıcıların eklenmesini, Ekspresyon aşaması CRISPR lokusunun transkripsiyonu ve CRISPR RNA'nın işlenmesini, Girişim aşaması ise CRISPR RNA ve Cas protein(ler)i tarafından mobil genetik elementlerin tespiti ve degradasyonunu kapsar. CRISPR sistemleri Cas gen içeriği ile iki ana sınıf, altı tip ve 20'den fazla alt tipe sınıflandırılmıştır. Altı tipin her biri, yabancı nükleik asitlerin yıkımına aracılık eden işlevsel olarak farklı efektör kompleksler kullanır. Sınıf 1 sistemlerdeki interferans mekanizması (tip I, III ve IV) birden fazla Cas proteininden oluşurken, Sınıf 2 sistemlerde (tip II, V ve VI) interferans için tek bir efektör Cas proteini gerekmektedir. Tip I ve Tip II, V sistemleri DNA'yı hedef alırken, Tip III CRISPR/Cas sistemi DNA ile birlikte RNA'yı da hedef alabilmektedir. Bu sistemler arasında çalışma mekanizması en iyi aydınlatılmış olan, en çok çalışılan ve ökaryot organizmalara uyarlanması en mümkün görünen Tip II sistemidir. Tip II CRISPR-Cas sistemi ilk olarak *Streptococcus thermophiles*'de tanımlanmış ve kazanılmış bağışıklık sistemindeki rolü olduğu belirlenmiştir. Tip II CRISPR-Cas sisteminin memelilerde kullanıma uyarlanabilmesi için crRNA ve tracrRNA ile birlikte kombine edilerek sentetik tek bir kılavuz kimerik RNA (gRNA) oluşturulur. Bu şekilde efektif olarak tek bir transkript şeklinde transkribe edilmesi sağlanır. CRISPR-Cas9 yönlü bir sistem olduğundan dolayı uygulama alanı oldukça geniştir ve özellikle biyoteknolojide; çeşitli amaçlar için genetiği değiştirilmiş organizmaların hızlı ve uygun maliyetli üretimini kolaylaştırır. Bu sistem kolaylıkla ve hızlıca hedef bölgeye göre tasarlanabildiği için gen düzenleme çalışmalarında kullanılır. Genlerin epigenetik olarak düzenlenmesi de Cas9 proteinin bir versiyonu olan dCas9'a (dead Cas9) epigenetik değiştirici enzimler eklenmesiyle spesifik dizilerin hedeflenmesi gerçekleştirilir. Ex vivo yapılan çalışmalarda, CRISPR-Cas9 sistemine dayalı gen düzenlemenin viral enfeksiyonların tedavisinde de kullanılma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir.

## İnsan plazmasından saflaştırılan anjiotensin konverting enzim aktivitesi üzerine Gly-Pro (GP) biyoaktif peptidinin inhibisyon etkisinin araştırılması

Zehra BAŞ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Van Türkiye  
zhrabas@yyu.edu.tr

**Giriş-Amaç:** Renin-anjiotensin sisteminin bir parçası olan anjiotensin konverting (dönüştürücü) enzim (ACE, EC 3.4.15.1) kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir enzimdir. ACE enziminin inhibisyonu, en önemli hipertansiyon tedavilerinden biridir. Bu çalışmada, ACE enzimi insan plazmasından afinite kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Saflaştırılan ACE enzimi aktivitesi üzerine Gly-Pro (GP) biyoaktif peptidinin inhibisyon etkisi araştırıldı.

**Gereç-Yöntem:** ACE enzimi, tek adımda afinite kromatografi yöntemi kullanılarak insan plazmasından saflaştırıldı. Bu yöntemde kolon dolgusu olarak NHS-activated Sepharose 4 Fast Flow ve ligand olarak lisinopril kullanıldı. ACE enziminin moleküler ağırlığı ve saflığı, SDS-PAGE yöntemi kullanılarak bulundu. Lineweaver-Burk grafiğinden  $K_M$  ve  $V_{max}$  değerleri belirlendi. Saflaştırılan ACE enzimi aktivitesi üzerine Gly-Pro (GP) biyoaktif peptidinin etkisi araştırıldı. İnhibisyon etkisi gösteren Gly-Pro biyoaktif peptidinin inhibisyon tipi,  $IC_{50}$  ve  $K_i$  değerleri belirlendi.

**Bulgular:** Bu çalışmada, ACE enzimi insan plazmasından afinite kromatografisi yöntemi ile tek basamakta saflaştırıldı. ACE enziminin saflığı ve moleküler ağırlığı, SDS-PAGE ile belirlendi ve jel üzerinde molekül ağırlığı yaklaşık 60 kDa ve 70 kDa olmak üzere iki bant gözlemlendi.  $V_{max}$  and  $K_M$  değerleri 119.05 ( $\mu\text{mol/dak}$ ). $\text{mL}^{-1}$  ve 0.33 mM olarak bulundu. ACE enzimi aktivitesi üzerine inhibisyon etkisi gösteren Gly-Pro (GP) biyoaktif peptidinin  $IC_{50}$  ve  $K_i$  değerleri 241.97  $\mu\text{M}$  ve 186.62  $\mu\text{M}$  olarak hesaplandı. Gly-Pro biyoaktif peptidinin inhibisyon tipi Lineweaver Burk grafiğinden dönüşümlü yarışmalı inhibisyon olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Bu çalışmada, ACE enzimi aktivitesi üzerine inhibitör etkisi gösteren Gly-Pro (GP) biyoaktif peptidinin, enzimin doğal substratı olan anjiotensin I (dekapeptid) gibi enzimin aktif bölgesine bağlandığı ve dönüşümlü yarışmalı inhibitör etkisi gösterdiği anlaşılmıştır.

## **Kronik hastalığı olan çocukların annelerinin COVID-19 salgınında yaşadıkları sorunlar, algıladıkları stres ve stresle baş etme biçimlerinin değerlendirilmesi**

**Zeynep ERKUT<sup>1</sup>, Selmin KÖSE<sup>2</sup>, Sevim SAVAŞER<sup>3</sup>, Gizem KAYA<sup>4</sup>, Nehir ULU ÖĞÜT<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Maltepe Üniversitesi, Hemşirelik Yüksekokulu, İstanbul

<sup>2</sup> Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul

<sup>3</sup> Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

<sup>4</sup> Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul

<sup>5</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

**Amaç:** Kronik hastalığı olan çocuklar ve aileleri olağan zamanlarda bile hastalığın getirdiği birçok sorunla baş etmeye çalışırken, salgın gibi olağan dışı durumlarda daha fazla zorlayıcı faktöre maruz kalmaktadır. Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 salgını sırasında da, kronik hastalığı olan çocukların sağlık hizmetlerinden yararlanmaları kesintiye uğramış, rutin takiplerinde gecikmeler olmuştur. Bakım ve tedavideki aksaklıklar nedeniyle çocuklar kronik hastalığın komplikasyonları ile karşı karşıya kalmış, bu da ebeveynlerin stres düzeylerinin artmasına neden olmuştur. Bu doğrultuda bu araştırma kronik hastalığı olan çocukların annelerinin salgın sürecinde yaşadıkları sorunları, algıladıkları stresi ve stresle başa çıkma yöntemlerini belirlemek amacıyla gerçekleştirildi.

**Yöntem:** Araştırma, tanımlayıcı, kesitsel ve ilişki arayıcı tasarımla gerçekleştirildi. Veriler; bilgi formu, Algılanan Stres Ölçeği ve Stresle Başa Çıkma Ölçeği kullanılarak, 117 çocuğun annesi ile yüz yüze görüşülerek elde edildi.

**Bulgular:** Annelerin yaş ortalamasının 37.33±5.96 yıl (Min:21-Max:54) olduğu, %48.7'sinin ilkökul mezunu olduğu, %74.4'ünün çalışmadığı, %78.6'sının çekirdek aileye sahip olduğu, %64.1'inin gelirinin giderine denk olduğu belirlendi. Araştırmaya katılan çocukların yaş ortalamasının 9.93±4.37 yıl (Min:1-Max:17) olduğu, %68.4'ünün kız olduğu, %38.5'ine Tip I Diyabet tanısı konduğu, %61.5'ine 6 ay-1 yıl önce tanı konulduğu bulundu. Annelerin %35.9'unun salgın süresince çocuklarının kronik hastalığı nedeniyle sorun yaşadığı; bu sorunların sık sık hekim değiştirme (%16.7), düzenli kullandığı ilaçları temin etmekte zorlanma (%9.5), bazı testleri yaptıramama (%9.5), hastanenin salgın hastanesi olması nedeniyle hastaneyi değiştirmek zorunda kalma (%7.1) olduğu belirlendi. Annelerin Algılanan Stres Ölçeği puan ortalamasının 26.88±6.69; Stresle Başa Çıkma Ölçeği puan ortalamasının 87.35±11.04 olduğu; ölçek puanları arasında negatif yönlü ve zayıf bir ilişki olduğu saptandı ( $r=-.190$ ;  $p<0.05$ ). Annelerin Algılanan Stres Ölçeği puan ortalamaları ile ailelerinin ekonomik durumu karşılaştırıldığında aralarındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.007$ ). Yapılan ileri analizde salgın sürecinde ekonomik durumlarının etkilendiğini belirten annelerin, ekonomik durumlarının etkilenmediğini belirten annelere göre Algılanan Stres Ölçeği puan ortalamalarının yüksek olduğu belirlendi ( $p<0.008$ ). Çocuklarının hastalığı ile ilgili salgın sürecinde sorun yaşadığını ifade eden annelerin, yaşamayanlara göre Algılanan Stres Ölçeği puan ortalamalarının yüksek ( $p=0.002$ ), Stresle

Başa Çıkma Ölçeği puan ortalamalarının düşük ( $p=0.015$ ) olduğu bulundu.

**Sonuç:** COVID-19 salgını dünya genelinde birçok insanın yaşamında önemli değişimler oluşturmuştur. Kronik hastalığı olan çocuklar ve ebeveynleri bu değişim sürecinde fiziksel, psikolojik, medikal, finansal ve sosyal yönden etkilenmiştir. Araştırmamızda salgın sürecinde ailelerin çocuklarının hastalığı ile ilgili birçok farklı sorunla karşılaştığı; annelerin stres düzeyi arttıkça stresle başa çıkmada yetersiz kaldıkları belirlendi. Bu doğrultuda salgın gibi olağanüstü durumlarda hemşireler tarafından kronik hastalığı olan çocuklar ve ailelerinin yaşadıkları olumsuz durumların en aza indirilmesinde planlı rehberlik ve danışmanlık hizmetlerinin sunulması önerilebilir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, çocuk, kronik hastalık, salgın, stres

## Antimicrobial Activity of Carvacrol

Ayşegül HOŞ<sup>1</sup>, Ayşe İNCİ<sup>1</sup>

1 Istanbul Medipol University, School of Pharmacy, 34810,  
Istanbul/Türkiye

In this study, The antibacterial activity of carvacrol was investigated under *in vitro* conditions against *Escherichia coli* ATCC 8739, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) (clinic isolate), Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) (clinic isolate), *Streptococcus mutans* CNCTC 8/77 and *Streptococcus salivarius* CNCTC 64/59 using disc diffusion method and broth microdilution method. According to the results of this study, it was determined that carvacrol has extremely high antibacterial activity with 28 mm, 38 mm, 39 mm, 36 mm, 50 mm, and 41 mm against *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, VRE, CRE, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mutans*, respectively. It was also found that carvacrol has Minimum Inhibition Concentrations (MIC) of 7.62 mg/mL against *Escherichia coli*, and 15.25 mg/mL against Vancomycin-Resistant *Enterococci*, 30.5 mg/mL against *Enterococcus faecalis*, Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* and *Streptococcus salivarius*, 61 mg/mL against *Streptococcus mutans*.

Keywords: Carvacrol, Antimicrobial Activity, Antibacterial, Antibiotic Resistance



**CORRESPONDING AUTHOR:**

**Yasemin Fatma CETİNKAYA**

**SBU Gulhane Training and Research Hospital Eye Clinic  
Ankara, 06010, Turkey.**

**A RARE CASE WITH NO STORY OF TICK CONTACT: TICK INFESTATION ON  
UPPER EYELID**

**ABSTRACT**

Tick infestation of the eye and surrounding tissues is a rare but serious condition. Crimean-Congo hemorrhagic fever is a serious public health threat, as they are known vectors of many infectious agents responsible for very serious pathologies such as Lyme disease. In this report, a case of a young woman presenting with a tick infestation on her eyelid is presented. The patient did not develop any systemic disease or adverse picture after the tick.

This shared case is aimed to emphasize that ticks can settle in many parts of the body, including the eye area, and that the complete mechanical removal of ticks on the eyelid with blunt forceps is a safe and effective treatment method. In addition, since the morbidity increases significantly as the infestation period increases, the tick should be removed as soon as possible and the patient should be informed about possible tick symptoms.

Keywords: Tick, eyelid, infestation, emergency

**References:**

1. Estrada-Peña A, de la Fuente J. The ecology of ticks and epidemiology of tick-borne viral diseases. *Antiviral Res.* 2014;108:104-28.
2. Yilmaz RG, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA, Torunoglu MA. A preliminary report on Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, March - June 2008. *Euro Surveill* 13, 18953.
3. Rai R, Yoon MK, Stacy RC. Tick infestation of the eyelid with histopathologic characterization. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2016;32:e55-8.
4. Uzun A, Gok M, Iscanli MD. Tick infestation of eyelid: two case reports. *Turk J Ophthalmol.* 2016;46:248-50.
5. Celik E, Turkoglu EB, Boz AA, Alagoz G. Conjunctival attachment of a tick: case report. *Semin Ophthalmol.* 2014;29:186-8.
6. Santos-Bueso E, Calvo-González C, Díaz-Valle D, Benítez-delCastillo JM, García-Sánchez J. Eyelid tick bite. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006;81:173-5.

7. Akin Belli A, Dervis E, Kar S, Ergonul O, Gargili A. Revisiting detachment techniques in human-biting ticks. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:393-7.
8. Moreira J, Maio T, Sampaio F. Tick Infestation of the Eyelid: Case Report and Literature Review. *Acta Med Port.* 2018 Feb 28;31(2):126-128. doi: 20344/amp.9442.
9. Lee YJ, Han ET, Han SB. Tick Infestation of the Upper Eyelid. *Korean J Ophthalmol.* 2020 Dec;34(6):491-492. doi: 10.3341/kjo.2020.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoootikvektorel-kkka>
11. Edlow, J.A., McGillicuddy, D.C., 2008. Tick paralysis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 22, 397–413.