

SAĞLIK

BİLİMLERİNDE ULUSLARARASI ARAŞTIRMA VE DERLEMELER - CİLT 2

Mart 2023

EDİTÖRLER

PROF. DR. ENGİN ŞAHNA

PROF. DR. HASAN AKGÜL

PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Mart 2023

ISBN • 978-625-6399-79-2

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. The right to publish this book belongs to Serüven

Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruyenyayinevi.com

e-mail: seruyenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

Sağlık Bilimlerinde Uluslararası Araştırma ve Derlemeler II

Mart 2023

Editörler

Prof. Dr. Engin şAHNA

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Prof. Dr. Zeliha SELAMOğLU

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

MERHAMET VE HEMŞİRELİK BAKIMI

Meryem KILIÇ, İlyas ÇELİK 1

BÖLÜM 2

KAN VE KAN ÜRÜNÜ TRANSFÜZYONUNDA TEMEL İLKELER

Ummahan DALKILINÇ HÖKENEK, Jülide SAYIN KART 19

BÖLÜM 3

BAKTERİYEL QUORUM SENSİNG: BİR İLETİŞİMDEN DAHA FAZLASI

Enis Fuat TÜFEKÇİ 29

BÖLÜM 4

ANTOSİYANİNLERİN BAĞIRSAK MİKROBİYATA KOMPOZİSYONUNU DÜZENLEYİCİ ETKİLERİ VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Gizem GÜLOĞLU, Çağlar DOĞUER 47

BÖLÜM 5

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA ANTİMİKROBİYAL İLAÇLARIN FARMAKOKİNETİK PROFİLİNDEKİ DEĞİŞİMLER

Ahmet ÇAKIR, Hasan MEMİŞ..... 73

BÖLÜM 6

LENVATİNİBİN ANALİTİK OLARAK İNCELENMESİNE YÖNELİK GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Çilem GÖK, Sabriye AYDINOĞLU..... 91

BÖLÜM 7

ANTIOKSİDAN VİTAMİNLER: A, C VE E VİTAMİNİ- ANTİOKSİDANT VİTAMİNS: VİTAMİNS A, C, AND E

Hilal KESER, Enes Tolga BAÇAYUĞUL, Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU .. 109

BÖLÜM 8

CRISPR/CAS SİSTEMİ VE UYGULAMALARI

Sedef AKÇAALAN, Ercan KURAR..... 131

BÖLÜM 9

BESLENMEDE BOR; CANLILAR İÇİN FİZYOLOJİK ÖNEMİ VE BESİN TAKVİYESİ OLARAK KULLANIMI

Mükerrem ŞAHİN..... 155

BÖLÜM 10

HYPERİCUM CİNSİ ÜZERİNDE FARMAKOLOJİK VE FİTOKİMYASAL GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

Mehtap BUZ, Üyesi Leyla GÜVEN 181

BÖLÜM 11

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL YARA MODELİNDE ANKAFERD'İN KARDİYOASKULER SİSTEMDEKİ ETKİSİNİN HİSTOLOJİK YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ

Erhan ŞENSOY..... 209

BÖLÜM 12

PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİNDE AİLE VE KÜLTÜR ETKİLEŞİMİ

Yasemin ÖZEL 225

BÖLÜM 13

NÖRAL DOKU MÜHENDİSLİĞİ ALANINDA NANOTIP VE BİYOMALZEME YAKLAŞIMLARI

İlyas ÖZÇİÇEK 245

BÖLÜM 14

LİF TÜKETİMİNİN GEBELİKTE KORTİZOL SEVİYELERİ VE HPA AKSINA ETKİSİ

Dursun Alper YILMAZ 271

BÖLÜM 15

MUCİZEVİ BİTKİ NIGELLA SATIVA'NIN KARDİYOASKULER SİSTEM VE DIABETES MELLİTUS ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Melike TATLI, Halil Şaban ERKARTAL, Yusuf SEÇGİN, Şeyma TOY 283

BÖLÜM 16

BAKTERİLERDE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ

Gülseren AKTAŞ 293

BÖLÜM 17

UYUŞTURUCU VE UYARICI MADDE KULLANIMI

Semra APAKKAN EŞ, Saliha AKSUN, Murat AKSUN 309

BÖLÜM 1

MERHAMET VE HEMŞİRELİK BAKIMI

Meryem KILIÇ¹, İlyas ÇELİK²

1 Dr. Öğr. Üyesi, SANKO Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı <https://orcid.org/0000-0003-4807-5346>

2 Hemşire, SANKO Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı

Giriş

Bakım, duygu ve değerleri olan, mesleki bilgi ve becerilerinin bir arada olduğu, hemşireliğin temel mesleki uygulamalarındandır (Yılmaz ve Üstün, 2018). Jean Watson “Bakım kavramının hemşireliğe özgü bir değer olduğunu, hastanın yaşadığı deneyimlerle hemşirelik bakımının açıklanabileceğini, hemşire hasta yanında olmasa bile bu yaşanan deneyimin hastanın aklında kaldığını ve hastanın bunu hissettiğini vurgulamaktadır.” (Watson, 2012).

Hastaların zorlu dönemlerinde bakımı sağlamak kolay olmamaktadır. Bu nedenle hemşirelik mesleğinin merhamet duygusunun en fazla yaşandığı meslek gruplarından olduğu söylenebilir (Dalgacı ve Gürses, 2018). Merhamet, insan sevgisinin kökeninde bulunan, zor ya da daha kötü durumdaki bir kişi ya da gruba yönelik, kişide adalet ve insan sevgisi oluşturan bir duygudur (Akçetin, 2016). Merhamet insanları zor zamanlarda birleştirir. Hem fiziksel hem de zihinsel sağlığı geliştirebilecek insan ilişkileri kurmanın temelini sağlar (Bramley ve Matiti, 2014).

Merhamet, hemşirelik ve hemşire olmanın bir erdemi ve gerekli bir özelliğidir. Başkalarının acılarına tanık olmanın uyandırdığı ve onlara yardımcı olacak önlemler almaya yol açan bir duygudur. Merhamet, bakımın insani ve ahlaki bir parçasıdır ve birçok hemşirelik literatürüne göre merhamet, hemşirelik mesleğinin felsefi temeli ve merkezidir. Hastaların bakım gereksinimlerine merhamet ile yanıt vermek, hemşireliğin profesyonel standartlarından biridir (Bramley ve Matiti, 2014).

Merhamet kavramının, hasta merkezli bakımda önemli bir yere sahip olduğu ve hemşirelik bakım hizmetlerinin kalitesinin artırılmasında olumlu etkiye sahip olduğu görülmektedir (Dewar, 2011). Hemşirelikte merhamet, hastaların yaşadıkları zor durum karşısında sadece empati kurmak değil, hastaların güçlenmelerini sağlamak anlamına da gelmektedir (Dewar ve ark., 2014).

Hemşirelik mesleği, hastaya şevkat ile yaklaşır, çektiği acıyı fark ederek, empatik bir yaklaşım ile anlamayı, adalet duygusu ile harekete geçip merhametli bir bakım sunmayı gerektirir. Bu bölümde merhamet ve merhametli bakım kavramına ve merhametin hemşirelik bakımındaki yerine, merhametli bakım davranışları bu davranışları gerçekleştirmede yaşanan engeller ve merhametli bakım sunabilmek adına yapılabilecek uygulamalara yer verilmiştir.

1. Merhamet Kavramı

Merhamet, isim grubu içinde yer alan Arapça kökenli bir kelime olup İngilizce’de kelime karşılığı “compassion” sözcüğüdür. Türk Dil Kuru-

mu'nda ki anlamına göre; “*Bir kimsenin ya da herhangi bir canlının içinde bulunduğu kötü durumundan dolayı hissedilen acıma ya da üzüntü yaşama durumudur.*” Türkçe literatürde “compassion” sözcüğünün tam olarak karşılığının olmadığı ve “merhamet, eş duyum, şefkat ve öz duyarlılık” gibi kelimelerin aynı anlamda kullanıldığı görülmektedir (<https://sozluk.gov.tr/>).

Nas ve Sak (2020) merhameti, karşı tarafın kimlik ve kişiliğini gözetmeden herkese eşit sunulan kişiyi harekete geçiren, yardım etmeye yönlendiren bir duygu olarak aktarmıştır.

Merhamet, insanların acı çektikleri ya da ihtiyaç duydukları anlarda onların hassas durumunu fark etme, destek olma, duygularını anlayarak yardım etme girişiminde bulunma gibi bilişsel ve davranışlar süreçlerin bütünü olarak tanımlanmaktadır (Sprecher ve Fehr, 2005).

Sağlık hizmetleri camiasında merhamet, “*başka birinin endişelerini, sıkıntısını, acısını veya ıstırabını tanıma, anlama ve duygusal yankılaşma ile bu durumları iyileştirmek için ilişkisel eylem*” olarak tanımlanır (Lown, 2016). Basitçe ifade edilirse, şefkat, hastanın ihtiyacını karşılamak için harekete geçme arzusuyla birlikte hastalar için empati veya gerçek bir endişe duymayı içerir.

Ulusal Biyoteknoloji Merkezi tarafından 2016 yılında yayınlanan sistematik bir literatür incelemesine göre; “*Merhamet, acıya bir çözüm bulmaya yönelik belirli, etik eylemler yoluyla hastaların iyi olma hallerini takip eden rasyonel bir süreç olarak, acıya karşı empatik bir tepki olarak ortaya çıkar. Bu nedenle, şefkat terimini, başka bir kişinin acısını anlamak için gösterilen hassasiyetle, o kişinin durumuna bir çözüm bulmak amacıyla yardım etme ve o kişinin refahını artırma isteği ile birlikte gösterilen hassasiyet olarak tanımlıyoruz.*” olarak tanımlanır (Perez-Bret E, Altisent R, Rocafort, 2016).

Merhamet, diğerlerinin acısını kişisel olarak anlamayı gerektirir. Başka bir kişinin yaşadığı acıyı görmekle gelişen derin vefalı duygular, kişinin içinde bulunduğu durumu hafifletmeyi arzulayarak ahlaki bir tepki oluşturur. Bu ahlaki tepki nedeniyle, acı çeken birey, rahatlama sağlayan bakımı alır. Karşıdakinin acısına bir tepki olan şefkat, doğası gereği başkası adına hareket etme isteği yaratarak insanları motive eder. Savunmasız insanların bakımında şefkat esastır. Merhametli olmak, savunmasız bir kişiyi tanımayı ve ona karşılık vermeyi içerir (Burridge ve ark., 2017).

Merhamet, insan olmanın ne anlama geldiğinin kalbine derinlemesine kök salması olarak da tanımlanmaktadır. Bu, insan olma durumuna tam bir dalmanın yanı sıra, başkalarının ıstırabına dair kişisel bilgi gerektiren, kabul edilen ıstıraba ahlaki bir tepki ortaya çıkaran ve bu ıstırabı önemse-

mekle sonuçlanan, insan ıstırapı deneyimiyle derin bir bağlantı duygusudur. Acı çekene rahatlık getirir. Pek çok tanım da şefkatin, acı çekenlerle ortak bir noktayı kabul ettiğini söyler ve kendimizi benzer bir durumda bulabileceğimizi kabul eder(George ve ark. 2022).

Merhamet kavramı yerine bazen acıma, şevkat, empati ve sempati gibi kavramlar bir arada kullanıldığı ya da birbirleriyle karıştırıldığı belirtilmektedir (Deane-Drummond, 2017). Acıma, bir farkında olma halidir. Merhamet davranışını göstermeden önce karşıdakinin durumunun farkında olunması gerekir. Bu yönüyle merhamet ile benzemektedir. Acıma, acı çekenin acılarını hafifletmek harekete geçmeyi, davranışta bulunmayı gerektirmez. Merhamet ise acıma olmaktan ziyade acı çeken kişinin acısını azaltmaya yönelik eylemde bulunmayı içermektedir (Yıldız ve Kavak, 2017). Merhamet, bir eğilim; şefkat ise sevgi hissidir. Yani merhamet duygusunun bir adım ilerisidir. Şefkat, diğer bireylere karşı ilgili olma, kabullenme, koruma hissiyatı ve yardım etme arzusudur (Nas ve Sak, 2020). Goetz ve arkadaşlarına göre. (2010), merhamet ayrı bir duygu olarak tanımlanmaktadır. Empati, nezaket, sempati, acıma ve fedakarlık ile bağlantılı olmasına rağmen, ihtiyacı olan insanlara karşı belirli davranış kalıplarını harekete geçiren ve duygular, özgecil değerler ve yardım etme motivasyonunun bir kombinasyonunda ortaya çıkan ayrı bir duygu olarak tanımlanır. Merhamet, acıya tepki olarak açıkça hissedilir ve acıyı hafifletmek için hareket etme arzusunu kapsar (Goetz ve ark., 2010; Gladkova, 2010). Aksine, empati daha geniş bir durumlar yelpazesi için geçerli olabilir. Diğer kişinin iç durumunu anlamak ve bağlantı kurmak için duygusal ve bilişsel kapasite olan empati, merhametin çok önemli bir bileşenidir (Deane-Drummond, 2017; Nas ve Sak, 2020). Buna karşılık empati, bir başkasının duygularının dolaylı deneyimidir (Goetz ve ark., 2010). Sempati, duygusal olarak bir başkasının acısına çekilmeyi gerektirir, ancak empatik doğruluk zayıf olabilir (Nas ve Sak, 2020). Merhamet, karşısındakine paylaşılan insanlık merceğinden bakmak iken, acıma, zayıf ve aşağı olduğu düşünülen biri için üzülmeyi içerir (George ve ark. 2022).

2. Merhametli Bakım

Hemşirelik bakımında merhamet kavramının son dönemlerde daha fazla önem kazandığı belirlenmiştir (Harrison, 2009). “Merhametli Bakım” anahtar kelimesi ile yapılan literatür taramasında, bu kavramın sağlık literatüründe hemşirelik literatürüne göre daha fazla yer aldığı ve merhametli bakımın hemşirelikle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Bivins, Tierney ve Seers, 2017). Amerikan Hemşireler Birliği (ANA) (2001) de yayınladığı etik kuralların ilk maddesinde; “*Hemşirelerin, hastaların sağlık durumlarının doğasını ayırt etmeden, hastaların bireysel özelliklerini, sosyal ya da ekonomik durumuna bakmadan, onlara saygı ve merhamet göstererek*

uygulamalarını gerçekleştirir.” ifadesine yer verilmiştir.

Merhametli bakımı; karşıdaki kişinin bakış açısını keşfedip onun için önemli olanı anlama, yaşadığı sıkıntıyı hafifletmek veya bir şeyler yapmak için harekete geçme, ihtiyaçlarına fedakar ve özverili bir şekilde tepki ve yanıt verme, merhamet göstererek başkalarının yaşadığı ağrı ya da distres durumunun azaltılmasını sağlamak olarak tanımlamıştır (Bivins, Tierney ve Seers, 2017).

Papadopoulos ve Ali (2016) merhametli bakımı; durumu fark etme, ilişki kurma ve tepki gösterme gibi kavramlarla tanımlamışlardır. Bu kavramlara göre; hastayla empati kurarak, acının fark edilip sonlandırılması, hastalarla sözlü ya da sözsüz iletişim kurma, hastayı da bakıma dahil etme, hastayla bağ kurup hastaların ihtiyaçlarını dikkate alarak bakım vermedir.

Merhamet, hasta ve ailesinin bağlamsal bilgisinin yanı sıra, hastalığın aile, hasta ve çevresindeki insanlar üzerindeki etkisini hesaba katan ‘tüm kişi’ bilgisini içerir. Hastanın tüm kişi bilgisi, entelektüel ve durumsal bir yanıtın yanı sıra hastanın zor özel durumunu anlamak, değerlendirmek ve tartmak için alışılmış bir istekliliği gerektirir. Merhametli bakım, “saygı ve haysiyete dayalı ilişkileri” içerir. Şefkatli bakımda hasta bir hastalık olarak değil, bir insan olarak ele alınır. Şefkatli hemşireler hastalarla özel bağlar kurar, şefkatle düşünür, hastalara saygı duyar ve onlara karşı samimidir (George ve ark. 2022).

3. Merhametli Bakım ile İlgili Davranışlar

Merhametli bakım davranışı, başkalarının değerlerini anlamak, kişiyle ilişki kurmak ve o kişi için mantıklı bir şekilde cevap vermeyi gerektirir. Merhamet, diğer insanlarla doğal olarak ilişki halinde bulunmasını gerektiren süreçtir. Bu süreçte esas olan, kendi tercihlerimiz değil, diğer insanların tercihlerini de göz önünde bulundurarak karar almaktır. Bu nedenle merhametli bakım davranışı hastaların bakımında tercihlerinin sorulmasını, onların da bakıma dahil edilmesini gerektirir (Dewar ve ark., 2014).

Christiansen ve ark. (2015) hemşirelerin merhametli davranışlarını incelediği çalışmasında, hemşirelerin hastayla duygusal bir bağ kurmasının ya da hastalar için küçük uygulamaları dikkate alarak onlarla ilgilendiklerini hissetmelerinin önemli olduğunu ifade etmişlerdir. Hemşireler tarafından hastaların sıkıntılarını dinlemek, onlara çay ikram etmek ya da bekleyen hastalara yardımcı olmak merhametli bakım davranışları olarak gösterilmiştir (Tierney ve ark., 2016).

Hastalara yatak başında duygusal destek olma ve empati kurmada merhametli bakım davranışları arasındadır. Örneğin, anestezi alacak olan küçük bir çocuğun korktuğu anda cerrahın onun elinden tutması ya da has-

ta bireyin tedavisini yapacak olan hemşirenin hastasıyla bu tedavinin nasıl olacağı ile ilgili seçenekleri değerlendirmesi ve hastasını rahatlatması da merhametli davranışlar arasındadır (Pearson, 2006).

Kret (2011)'in çalışmasında cerrahi hastaları; hemşirelerin hastaları bilgilendirmesini, hastasına karşı ilgili ve özveriyle çalışmasını, mesleğine kendini adanmış ve profesyonel bir şekilde çalışmasını merhametli bakım olarak değerlendirmiştir. Kalitatif türdeki başka bir çalışmada da kronik hastalığı bulunan yaşlı hastalar açısından hemşirelik uygulamalarında merhametin anlamını ve önemini araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre yaşlı hastalar, merhametli bakım davranışlarını; hastaları dinleme, bakıma dahil etme, yardımcı olma, özveri ve anlayışa dayanan uygulamaların tümü olarak ifade etmişlerdir (Van der Cingel, 2011).

Başka bir çalışmada ise mesleki deneyimin merhametli bakım verme ile ilişkisi olduğu, belirlenmiştir. Çalışmaya göre; hemşirelik mesleğine yeni başlayan bireylerin hastaların isteği ya da gereksinimine göre değil, öncelikli sağlık sorununa yönelik hedefler doğrultusunda hastalara bakım verdiği görülmektedir. Hemşirelerin zaman içerisinde, hastaları dinlemeyi, onlarla ilişki kurmayı, hastaların bakış açısını öğrendikleri ve merhametli bakımı sağladıkları belirtilmektedir (Tierney ve ark., 2016). Yetkin hemşireler, profesyonel hemşirelik bilgilerine dayanarak hastalara saygı duyan ve onlarla empati kurabilen hemşirelerdir. deneyim ve bilgilerine dayalı olarak hastalarla duygusal, duyarlılık ve içgörü ile bağlantı kurabilen ve iletişim kurabilen hemşireler; kendini geliştirmek için sürekli çaba harcayan hemşireler olarak tanımlamıştır (George ve ark. 2022).

Hastalar ile sözlü ve sözsüz iletişime geçme yoluyla da merhametli bakım sağlanabilmektedir. Sözlü olarak yapılan merhametli davranışlar; hastalara zaman ayırma, soru sormalarına izin verme, hastaya özel bilgilendirme yapma gibi davranışları içermektedir. Ayrıca sağlık profesyonellerinin, hastaların, inançları, görüşleri, tercihleri ne olursa olsun saygı göstermesi ve hastalara değer vermesini de kapsamaktadır (Taylor ve ark., 2017).

Hastaların konuşma içeriğine göre yüz ifadesini kullanma, hastalarla göz teması sağlama ve dikkatle hastaları dinleme sözsüz olarak yapılan merhametli davranışlardandır. İran'da yapılan bir çalışmada hastalara gösterilen gülümsemenin, stresi ve ağrıyı azaltmaya yardımcı olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hastaları dinlemenin, onların motivasyonunu artırarak duygularını daha kolay ifade etmelerini ve dostça ilişkiler geliştirmelerini sağladığı tespit edilmiştir (Babaei ve ark., 2016).

Fitzpatrick (2023) hemşirelikte merhametli bakımı vermek için beş temel beceriyi şu şekilde aktarmıştır.

- *Duygusal zeka.* Ekip arkadaşları ve hastalarla kişiler arası ilişkilerin üstesinden gelmek için yüksek duygusal zekaya sahip olmak. Duyguları daha keskin bir şekilde algılayıp yönetebilmek. Bir hemşirenin günlük görevlerin yanı sıra çatışma durumlarında da etkili iletişim kurma becerisine sahip olmak. Kendi duygularının ve başkalarının duygularının farkındalığı ve ustalığı, merhametli bakımın sağlmasına yardımcı olacaktır.
- *Dayanıklılık.* Kişisel değerleri ve başkalarının bakış açılarını keşfetmek için farkındalık eğitimlerine katılarak kişisel dayanıklılığı sağlamak. Kendini keşfetme ya da farkındalık faaliyetlerine katılmanın bir hemşirenin "artan umut ve azalan stresle ilişkili" dayanıklılığını artırabileceği belirtilmektedir. Artan dayanıklılık ve azalan stres ile hemşireler kaliteli ve merhametli hasta bakımı sağlamaya hazırdır.
- *Kritik düşünce.* Hasta memnuniyeti ve bakımında yüksek verimli sonuçlar elde etmek için eleştirel düşünme ve sorunları hızla çözme becerisini göstermek. Çözüm bulabilen hemşireler, hasta ve ailelerine şefkatli bakımı etkin bir şekilde sunabilir.
- *Kültürel farkındalık.* Hasta merkezli bakımla ilgili olduğu için kültürel farkındalığı sürdürmek. Kültür, hastanın tedavi, genel sağlık ve ölüm hakkındaki görüşünü etkileyebilir. Hastayı kültürel görüşünü belirleyecek kadar iyi tanımak, hemşire-hasta ilişkisini olumlu yönde etkiler.
- *Kendinden emin.* Hasta bakımının kalitesindeki herhangi bir azalma durumunda bu eksiği iletme becerisine sahip bir hemşire, sağlık kuruluşu içinde bakım ortamı kültürünün teşvik edilmesi için kritik öneme sahiptir. Hemşireler sorunları tartışabilmeli ve şefkatli kuruluşların hem meslektaşları hem de liderlerle nasıl çalışması gerektiğine dair net bir vizyon belirtebilmelidir.

4. Merhametli Bakımın Yararları

Merhametli bakımı sağlamak, hastalarda daha yüksek memnuniyet, daha güvenli bakım, zamandan ve maliyetten tasarruf sağlarken; personelde memnuniyet ve baş etme becerilerini geliştirerek, kendine güven ve yetkinlik duygusunun artmasını sağlamaktadır (Youngson, 2011). Merhametli bakımın hasta ve yakınlarının bakıma katılma oranını ve hastaların bakım gereksinimlerini belirleyerek uygun girişimde bulunabilme becerisini artırma gibi hasta sonuçları üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır (Dalgacı ve Gürses, 2018; Babaei ve Taleghani, 2019).

Hastayı bakıma dahil ederek; hastanın tercihlerini ya da değerlerinin bilinmesi, hasta ve ailesinin bakımla ilgili kararlar vermesine olumlu etkiler yaratarak istenilen bakım hedeflerine ulaşmada kolaylık sağlayacağı ifade edilmektedir (Gücük, 2018). Dewar (2011) tarafından yapılmış ça-

lışmaya göre, hasta ve yakınlarına, bakım ile ilgili tercihlerinin sorulması, konuyla ilgili bilgilendirilmenin, onlar için neyin önemli olup olmadığının sorulmasının hastalar açısından önemli olduğunu tanımlamaktadır.

Kompleks bölgesel ağrı sendromu bulunan hastalarla yapılan bir çalışmada, hastaların merhametli bakım ile ilgili sağlık profesyonellerinden beklentileri şunlardır.

•İlgilendiğiniz kişinin insan olduğunu unutmayın bizi dinleyin ve merhamet gösterin.

•Bedenimizi tanıyoruz. Bu nedenle söylediklerimizi lütfen bizi ciddiye alın ve bize inanın.

•Sadece dinleyin, yargılamayın.

•Hastalık durumumuzun hayatımızı etkilediğini unutmayın.

•Lütfen bize dokunmadan önce sorun, bize karşı nazik olun.

•Lütfen acı hissettiğimi söylüyorsam, acımın derecesini küçümseyin ve inanın (Schneider, Smith ve Pomidor, 2015).

Merhametli bakım hastaların bakım gereksinimlerinin belirlenerek uygun girişimde bulunabilme becerisinin artmasını sağlayabilmektedir. Sharp, McAllister ve Broadbent (2016), kanser tanısı yeni konmuş genç ve aynı zamanda anne olan bir hastanın hemşirelik bakımında merhamet ile ilgili anlattığı örneklerle yer verilmiştir. Bu örneklerden ilki, hastanın ilk kemoterapi almaya hastaneye geldiğinde yaşamıştır. Hasta ve ailesinin hastalıkla ilgili korku ve endişeleri vardı. Hastaneye tedaviye ilk geldiğinde çok yalnız olduğunu hissettiği bir andı. Koridorda yürüyor ve ağlıyordu. O sırada bir hemşire de nöbete gelmişti. Hasta, hemşirenin yanından geçip gitmediğini, çantasını bırakıp kendisi için bir kahve vs. içmek yerine, yanına geldiğini anlattı. Hemşire, kollarını hastanın omuzlarına koyarak onu rahatlatmaya çalıştı. Hasta: “*Hemşirenin, bunu yapma zorunluluğu yoktu, sadece yürüyüp gidebilirdi*” dedi. İkinci örnek olarak, hasta ilk kemoterapi tedavisi alacağı zaman yaşanmıştır. Hasta cesaretli olmaya, güçlü görünmeye çalışarak iletişim kurmak istiyordu, ama hemşiresi dış görünüşünün tam tersine onun çok endişeli olduğunu görebiliyordu. Hasta: “*Hemşirenin gördüğü bir şey olmalıydı. Öne doğru eğilip, kulağıma fısıldayarak, “tamam iyi olacak, bunu yapabilirsin”* dedi. Hasta için yapılan bu basit hareket; derin ve manevi olarak etkili ve çok önemliydi. “*Gerçekten bana ve ruhuma dokundu ve bu çok önemliydi*” dedi. Sharp, McAllister ve Broadbent (2016) hastanın bu deneyimleri merhametli bakımın önemini ortaya koyduğunu ve iki durumda da hemşire hastanın sıkıntısını anlayarak merhamet göstererek onu hafifletmek için harekete geçtiğini belirtmişlerdir.

Merhametli bakımın hasta sonuçları üzerine de etkisi gösterilmiştir.

Merhametli bakım hastaların ihtiyaçlarının bilinip uygulanmasına, beklentilerinin karşılanması nedeniyle hastaların kendilerini önemli hissetmesine, tedaviye olan uyumunun artmasına, sağlığının düzelmesine, yaşam kalitesinin artmasına ve sağlığının gelişmesine fayda sağlamaktadır (Tuğut ve Gölbaşı, 2013).

Weaver (2007) yapmış olduğu çalışmada, meme kanseri tanısı alan ya da sonrasında mastektomi ameliyatı geçiren hastaların yaşamlarında korku ve zorlukların olduğunu ifade etmektedir. Bu hastaların mastektomi ameliyatından sonra, merhametin onları sadece fiziksel yönden değil, merhametli bakımla hastaların psikolojik ve duygusal olarak iyileşmelerine yardımcı olabileceğini tanımlamaktadır.

5. Merhametli Bakımın Engelleri

Hemşirelikte merhametli bakım sunmanın ne kadar değerli ve önemli olduğu bilinmesine karşın bu bakımın hastalara sunulması, planlanıp değerlendirilmesini etkileyen bazı engeller olduğu tanımlanmaktadır (Harrison, 2009). Hastalar merhametli bakımı bir ayrıcalık olarak ifade ederek, sürekli olarak merhametli bakımı alamadıklarını tanımlamışlardır (Sharp, McAllister ve Broadbent 2016).

Hemşirelikte merhametli bakımın bu kadar değerli olmasına karşın bu bakımın sunulmasında çalışma ortamı ve bireysel faktörlerden kaynaklı engeller olduğu belirtilmektedir (Harrison, 2009).

Merhametli bakımı uygulamanın önünde ki engelleri bireysel olarak ya da çalışma ortamı ile ilgili faktörler olarak ele almaktadır.

Çalışma Ortamı ile İlgili Faktörler: Hasta sayısının fazla olması, hemşire kadrosunun yetersiz olması hemşirelerin çalışma süresi ile iş yükü arasında dengesizliğe yol açacaktır. Bu faktörler şefkatli bakım şansını azalmaktadır. Merhametli bakım hemşirelik bakımının profesyonel görevlerinin önemli bir parçasıdır. Fakat bu görev yöneticilerin önem vermemesi ve performans değerlendirmesinde bunun dikkate alınmaması nedeniyle, hemşirelerin performansını olumsuz etkilemektedir (Dalvandi ve ark., 2019; Davison ve Williams, 2009).

Kalitatif bir çalışmada, yoğun bakım hemşirelerinin, merhametli bakımın uygulamadaki engelleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda; zamanın yetersizliğine bağlı hastalarla ilişki kurma, merhametli bakımın klinik ortamda öncelikli ya da gerçek bir iş olarak görülmemesi, yatak durumuna göre hastaların erken taburculuğunun yapılması gibi bazı faktörler ifade edilmektedir. Çalışmada buna ek olarak kurumun yetersiz desteği, ekip çalışmasının olmaması ya da desteklenmemek gibi faktörlere de değinilmektedir (Jones, 2016).

Merhametli bakımı sağlayacak ekibin hastanın bakımında farklılıkları dikkate alarak, ortak bir anlayışla bakım yapmaması, tedavi ve uygulamadaki farklılıklar, ölümü yakın olan hastaya yönelik farklı fikirlerin olması gibi faktörler engel olarak tanımlanmıştır. Ayrıca kurumsal baskıların ve protokollerin fazlalığı, hemşirelik bakımını sunmadan çok kontrol listesi durumuna getiren prosedürlerin hastalara ayrılan zamanı kısalttığı, hemşirelerin merhametli bakım sunmasını olumsuz etkilediği belirtilmektedir (Papadopoulos ve ark. 2017).

Bireysel Faktörler: Merhamet, insanlarla duygusal olarak etkileşime dayanmaktadır. Bireysel olarak hasta ve yakınlarıyla kurulan bu yakın ilişkinin objektif olarak davranmayı etkilediği, hastaların ihtiyaçları ya da istekleri ile ilgili yeterli bilgiye sahip olunmaması gibi nedenler sağlık profesyonellerinin, hasta ve yakınlarından kendilerini duygusal olarak uzak tutmaya çalıştıkları belirtilmektedir (Dewar ve ark., 2014). Acı çeken ya da travmatik durum yaşayan bireylere yardım etmenin olumsuz sonucu olarak gösterilen merhamet yorgunluğunun, hastalara merhametli bakımı uygulamayı engellediği belirtilmektedir. Hastalara karşı ön yargılı ya da ulaşılabilir olmama gibi özellikler kişinin merhametli bakım davranışı göstermesini olumsuz etkilediği saptanmıştır. Bunlara ek olarak uzun çalışma saatleri, mola vermeden çalışma ve açlık sebebiyle meydana gelen yorgunluk, bireysel olarak merhametli bakım sunmayı etkilediği belirtilmiştir. Merhametli bakım sunmada bireysel olarak sağlık profesyonellerinin mesleki bilgi ve becerisi, deneyimi de bakımı olumsuz etkileyen faktörlerdendir (Davison, 2009).

6. Merhametli Bakımın Sunulması

Günümüzde sağlık uygulamalarında hemşirelerin merhametli bakım sunmasına yardımcı olabilecek ve motive edebilecek faktörler konusunda yetersiz bir anlayış vardır. Hemşirelerde merhametli bakımı geliştirmek, hastaların acılarını azaltmak için, hemşirelerin motivasyonlarını artırılması, örgütsel destek sağlanması ve profesyonel eğitimler verilmesi önerilmektedir (Zamanzadeh, ve ark., 2018). Ayrıca merhametli bakımın sağlanabilmesi için; bakımın hastanın gereksinimine özgü sunulması, sağlık personeli arasında motive edici geri bildirimlerin verilmesi, hasta bakımı üzerine ekipçe tartışılması, ekip anlayışı ile çalışılması, öz farkındalık uygulamalarının etkinliği belirtilmektedir (Dewar ve ark., 2014; Jones ve ark., 2016; Christansen ve ark., 2015).

Merhametli bakımın hastalar ve çalışanlar üzerinde memnuniyeti artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle merhametli bakımın anlaşılması ve teşvik edilmesi önemlidir. Sağlık alanında bakımla ilgili engeller değerlendirildiğinde, merhametli bakımı sunmak kolay olmamaktadır (Cornwell ve Godrich, 2009). Bakımda merhameti sağlayan öneriler aşağıda verilmiştir.

6.1. Nedene Yönelik Bakım Anlayışı Geliştirmek

Merhamet, hemşirelerde memnuniyeti artırabileceği ya da enerjilerinin artmasına sebep olacak ilişkiye dayalı kişilerarası bir süreçtir. Hemşirelerin kurum tarafından desteklenmesi, bilgi ve becerilerini geliştirmeleri, bu uygulamaları yaparken ilişki olarak bakıma odaklanması gerekir. Hasta bakımında, kurum yöneticilerinin de merhametli davranışa değer vermeleri gerekmektedir (Tierney, Bivins ve Seers, 2019). Kurumun merhametli bir çalışma ortamı oluşturması, personelin kuruma olan bağlılığını artırarak, sağlık profesyonellerinin karşılaştıkları sıkıntı ya da zorluğu çözümlenebilirlik konusunda olumlu etkileri gösterilmektedir. Sağlık çalışanlarının hastaların yoğun olduğu alanlarda bile onlarla ilişki kurabilmektedir. Acil servise başvuran hastaya “*Şu anda sizin için önemli olan şey nedir?*” gibi bir soru sormak, ilişkiyi başlatan ve devam ettirmesini sağlayacak bir sorudur. Bu soru hasta için neyin önemli olduğunun belirlenmesine ve hizmetin sağlanmasına yardımcı olacağı ifade edilmektedir. Buna ek olarak “*Size neyin iyi geleceğini anlamam için bana yardımcı olabilir misiniz? Sizin için başka neler yapabiliriz?*” gibi uygulamada önerilen soruları hastalara yöneltmek, hastalarda merak uyandırmakta, cevap bulamasa bile daha kolay ve güvenilir ilişkilerin başlamasına yardımcı olabilmektedir (Dewar ve ark., 2014).

6.2. Hasta ve yakınları ile iletişim

Merhametli bakım, acı, sıkıntı veya kırılma fark edildiğinde diğerlerine yönelik, çift yönlü ilişki bir tepkidir. Bu çift yönlü iletişim, hasta merkezli olmak için gereklidir. Empatik ilişki; etkili etkileşimler, zaman içinde ve ortamlar arasında; hastalığın arkasındaki kişiyi kabul etme, personelin, hastaların ve ailelerin karar alma süreçlerine aktif katılımını sağlama; dürüstlüğü koruyan başkalarının ihtiyaçları ile ilgili ve takdir edici, sevecen konuşmalar yapmak bu iletişimin temel bileşenleridir (George ve ark. 2022).

Hasta ve ailelerini dinlemek gibi basit bir hareket, onlar için iyi bir gün ile kötü bir gün arasındaki farkı ifade edebilir. Nitelikli hemşireler, her hastaya yüksek kaliteli bakım sağlamayı öğrenerek ve her birini önemli hissettirerek hemşirelikte şefkat gösterebilir.

Örneğin

İlk şefkat derslerimden birini hemşirelik uygulamasında henüz hemşirelik okulundayken öğrendim. Birkaç hemşire asistanı ve hemşirenin “kaba, huysuz yaşlı bir adam” olduğunu söylediği Bay Jones adlı bir hastaya aldım. Eğitimcimime ve sınıf arkadaşlarıma daha kötü bir hastayla bile başa çıkabileceğimi göstermek için can atarak kapısını çaldım ve içeri girdim. Bana fırlattığı sürühi kafamı ıskaladı ama üniformamı ıslattı. Şok

olduğumu söylemek, kaba bir ifade olurdu. Soğukkanlılığımı ve cesaretimi toplayarak tekrar kapısından geçirmem birkaç dakikadan fazla sürdü, ama yaptım. Biraz ikna ederek ve gülmediği şakalar yaparak, sonunda ona tam bir yatak banyosu, yeni bir tıraş ve ona bir çift temiz pijama giydirbildim. Klinik görevimden ayrılmadan önce, Mr. Jones o gün yaptığım her şey için bana teşekkür etti (<https://www.nursingprocess.org/compassion-in-nursing.html>).

6.3. Geri Bildirimler Alma ya da Verme

Merhametli bakımı anlamada geri bildirimler almak ya da vermek sağlık personeli için önemlidir. Bu durum sağlık çalışanının yaptığı iyi şeylerin ne olduğunu fark etmesini ve kendini işin bir parçası olarak görmesini sağlar. Geri bildirimlerin olduğu uygulamaların, bakım hizmetinin daha iyi duruma gelmesine yardımcı olduğu, ortaya çıkan başarıların kutlanmasına da olanak sağladığı ve olumlu sonuçların uygulamalarda rutine dönüşmesine yardımcı olduğu belirlenmiştir (Dewar ve ark., 2014). Özellikle hemşirenin verdiği merhametli bakımın diğer ekip arkadaşları tarafından sözlü olarak bildirilmesi merhameti artırıcı faktörlerdendir (Jones, 2016).

6.4. Hastanızın duygularını kabul edin

Sağlığı kötüye giden ve yaşadıklarınızı kimsenin umursamadığını hisseden bir hasta olduğunuzu hayal edin. Hastaları dinlemek ve onların düşüncelerini ve duygularını kabul etmek için zaman ayırmak, en büyük şefkat eylemlerinden biridir. Hastanın şu anda karşı karşıya olduğu durum karşısında empati kurmak, bir kelimedeki dahi yapılabilecek basit bir değişiklik, kullanılan ifadelerin daha az yıpratıcı görünmesini sağlayabilir ve sağlıklı bir sohbet ortamı yaratabilir. “Biliyorum” yerine “Anlıyorum” gibi. Örneğin: Bay Jones’a kolon kanseri teşhisi kondu. Doktoru, kolonunun hastalıklı kısmını çıkarmak ve bir kolostomi oluşturmak için ameliyat önerdiğini söylediğinde, Bay Jones mahvolur. Bay Jones’a şefkat göstermenin bir yolu , “Ne kadar korkmuş olmanız gerektiğini anlıyorum. Eğer konuşmak istersen, seninle bir süre oturmaktan memnuniyet duyarım.” Böyle bir durumda hastanız kızabilir ve bu normaldir. İhtiyacı olduğunda yanında olmayı teklif etmeniz bile büyük bir fark yaratabilir (<https://www.nursingprocess.org/compassion-in-nursing.html>).

6.5. Verilen Bakım ile İlgili Tartışma Ortamı Oluşturma

Sağlık ekibinin merhametli bakım hizmeti verirken, hastaların bakımı ile ilgili tartışmaları, hastayla alakalı bilgi kazanmalarına, hasta için önemli olan durumları ve hastaların tercihlerinin belirlenmesine fırsat sunmaktadır. Ayrıca bu tartışmalar hemşirelerin zamanını almadan rutin yaptığı işler içerisinde yapılabilmektedir. Örneğin, vardiya değişimlerinde hemşireler

bu tartışmaları yapabilmektedir. Bunların sonucunda hasta ile ilgili deneyimlerini ya da hasta bakımını nasıl uyguladıklarını aktarabilmektedirler (Dewar ve ark., 2014).

6.6. Ekip İçi İyi İletişim

Merhametli bakımın verildiği bir ortamın varlığı için, rol modeli olacak destekleyici bir liderlik anlayışının ve işbirliğinin olduğu bir ekibin var olmasının önemli olduğu vurgulanmaktadır (Tierney, Bivins ve Seers, 2019). Hemşirelerde mentor uygulanmasının sağlanması tecrübesi az olan hemşirelerin merhametli bakımı öğrenmeyi daha kolay hale getirdiğini ve merhametli bakıma odaklanmasını sağlamada rol oynayabilir (Jones, 2016). Hasta bakımı veya tedavi uygulamalarını ekip anlayışı içinde gerçekleştirme, ekip içerisinde soru sormaktan çekinmeme merhametli bakım uygulamalarını artıran faktörlerdendir. Hasta bakımı yapan sağlık profesyonellerinin ortak bir anlayışa sahip olması (tedavilerin planlanması, doktor ve hemşireler arasındaki iletişimin iyi olması), hasta ve ailesiyle yakın, sağlıklı ve pozitif ilişki kurması merhametli bakım vermeyi artırmaktadır (Jones, 2016).

6.7. Öz Farkındalık/Mindfulness Uygulamaları

Sağlık profesyonelleri, yoğun ortamlarda çalıştıklarında bazen hastalara önyargı göstermeden yaklaşmaları ya da içlerindeki merhamet duygusunun farkına varmaları her zaman kolay olmamaktadır. Christensen (2015), *“Merhamet duygusunun derinleşmesi için enerji harcanması ve zamana ihtiyaç olduğunun farkında olmamız gerekiyor. Bu, aynı zamanda biz çevremizdeki acıyla uğraşırken çok boğulmuş hissettiğimiz zamanlarda bunu fark etmemize de yardımcı olacaktır”* şeklinde ifade etmiş ve merhametli bakım uygulamalarını sağlamak için aşağıdaki önerileri tanımlamıştır:

- Gününüze farkındalık egzersizi yaparak başlayın (yoga yapma, nefes egzersizleri, bir süreliğine sessiz olma, anlık farkındalığa ulaşacak uygulamalar yapma, meditasyon). Bu sonradan gelişebilecek psikolojik dayanıklılığa temel olacaktır.

- Hayatınızda *“iyi ki hemşireyim ve iyi ki bu mesleği yapıyorum”* dediğiniz, ve bunu

size hatırlatacak olayların farkına varın.

- Hastaların çektiği acıların sorumlusu olmadığınızın farkına varın. Onların kanser olmasının sebebi siz değilsiniz ve tedavilerden yeterli fayda göremezlerse bile sizin en önemli göreviniz hastalara yine yardım etmek, onların yanında olmak ve merhamet göstermektir.

- İşi işte bırakmayı, normal yaşantınızı ve iş yaşamını birbirinden ayırmayı öğrenin.
- Bir hastadan başka hastaya geçtiğinizde merhamet duygunuzu ve dikkatinizi yeni hastaya gösterin. Hastalar arası geçişte merhamet duygusunun yenilenmesi ve odaklanmanız için yürüme ya da basit nefes almak fayda sağlayabilir (Christensen, 2015).

Sonuç

Merhamet hastanın sahip olduğu acıyı fark ederek onu anlama ve hastanın daha iyi olması adına hasta yararına olacak kararı vermek ve eylemde bulunmaktır. Merhametli bakım diğer insanların tercihlerini göz önünde bulundurmaya gerektirir. Bu nedenle de profesyonel süreci destekleyen kaliteli bakımın bir parçasıdır. Bu nedenle de sağlıkta kalite göstergeleri içerisinde yer almaya başlamıştır. Fakat çalışılan kurumun bu düşünce de olmaması durumu ya da sağlık personelinin merhamet yorgunluğu yaşamaması merhametli bakımın verilmesini engellemektedir. Merhametli bakım hem hastanın hem de hemşirenin birlikte girdikleri bakım sürecinden doyum almasını sağlayan bir araçtır. Hemşireler ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları birlikte çalıştıklarında ve hastalarla ilgili, güvene dayalı ve işbirliğine dayalı ilişkiler kurduklarında, araştırmalar daha uygun sağlık hizmeti kararları, hastaların tedavi planlarına daha iyi uyması ve daha az maliyetli sağlık hizmetleri sonuçları arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle hasta-hemşire ve hemşire-diğer sağlık personeli arasında iletişimi geliştirmek için yapılan basit ve pratik çalışmalar ve hemşirelerin bireysel farkındalıklarını arttıracak eğitimler ile merhametli bakımın sağlanabilir. Ayrıca merhametli bakımın klinik uygulamaya aktarılabilmesi merhametli bakım uygulama rehberlerinin oluşturulması, merhametli bakımı ölçebilecek araçların geliştirilmesi, eğitim programlarına entegre edilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Akçetin, N. Ç. (2016). Merhamet ve devlet: Schopenhauer. *FLSF Felsefe ve Sosyal Bilimler Dergisi*, (21), 71-86.
2. American Nurses Association. (2001). Code of Ethics for Nurses with Interpretive Statements. Washington, DC: American Nurses Association.
3. Babaei, S., Taleghani, F. (2019). Compassionate Care Challenges and Barriers in Clinical Nurses: A Qualitative Study. *Iranian journal of nursing and midwifery research*, 24(3), 213–219.
4. Babaei, S., Taleghani, F., Kayvanara, M. (2016). Compassionate behaviours of clinical nurses in Iran: an ethnographic study. *International nursing review*, 63(3), 388–394.
5. Bivins, R., Tierney, S., & Seers, K. (2017). Compassionate care: not easy, not free, not only nurses. *BMJ quality & safety*, 26(12), 1023–1026.
6. Bramley, L., & Matiti, M. (2014). How does it really feel to be in my shoes? Patients' experiences of compassion within nursing care and their perceptions of developing compassionate nurses. *Journal of clinical nursing*, 23(19-20), 2790–2799.
7. Burrige LH, Winch S, Kay M, Henderson A. (2017). "A. Building compassion literacy: Enabling care in primary health care nursing", *Collegian*. 24(1): 85-91. doi:10.1016/j.colegn.2015.09.004
8. Christiansen, A., O'Brien, M. R., Kirton, J. A., Zubairu, K., Bray, L. (2015). Delivering compassionate care: the enablers and barriers. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*, 24(16), 833–837.
9. Cornwell, J., & Goodrich, J. (2009). Exploring how to ensure compassionate care in hospital to improve patient experience. *Nursing times*, 105(15), 14–16.
10. Dalgali, B., Gürses, İ. (2018). Merhametin Sağlık Hizmetlerindeki Yeri Ve Önemi. *Sinop Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2(1), 181-204.
11. Dalvandi, A., Vaisi-Raygani, A., Nourozi, K., Ebadi, A., Rahgozar, M. (2019). The Importance and Extent of Providing Compassionate Nursing Care from The Viewpoint of Patients Hospitalized in Educational Hospitals in Kermanshah - Iran 2017. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(6), 1047–1052.
12. Davison, N., & Williams, K. (2009). Compassion in nursing. 2: Factors that influence compassionate care in clinical practice. *Nursing times*, 105(37), 18–19.
13. Deane-Drummond, C. (2017). Empathy and the evolution of compassion: from deep history to infused virtue. *Zygon*, 52(1), 258-279.
14. Dewar, B. (2011). Caring about caring: an appreciative inquiry about compassionate relationship centred care (Doctoral dissertation, Edinburgh Na-

pier University)

15. Dewar, B., Adamson, E., Smith, S., Surfleet, J., King, L. (2014). Clarifying misconceptions about compassionate care. *Journal of advanced nursing*, 70(8), 1738–1747.
16. Faubion D. 12 Ways to Show Compassion in Nursing (With Examples) <https://www.nursingprocess.org/compassion-in-nursing.html> (Accessed: March 4, 2023)
17. Fitzpatrick MA. (2023) Why Compassionate Care in Nursing is So Important and How to Achieve It <https://kirbybates.com/blog/5-essential-skills-for-compassionate-care-in-nursing/> (Accessed: March 4, 2023)
18. George, J.M. (2022). Compassion in Healthcare: Theoretical Perspectives and Attributes. *International Journal of Health Sciences and Research*, 12(2), 340-348. DOI: 10.52403/ijhsr.20220244
19. Gladkova, A. (2010). Sympathy, compassion, and empathy in English and Russian: a linguistic and cultural analysis. *Culture & Psychology*, 16(2), 267-285.
20. Goetz, J. L., Keltner, D., & Simon-Thomas, E. (2010). Compassion: an evolutionary analysis and empirical review. *Psychological bulletin*, 136(3), 351–374. <https://doi.org/10.1037/a0018807>
21. Gücük, S., Kayhan, M., Turken Gel, K.(2018). Hasta merkezli yaklaşım sadece aile hekimliği için mi geçerli olmalı? tekrarlayan arı sokmaları olan hasta örneği. *Eurasian Journal of Family Medicine*, 7:37–40.
22. Harrison, P. (2009). Delivering compassionate care. *Gastrointestinal Nursing*, 7(9), 46-47.
23. Jones, J., Winch, S., Strube, P., Mitchell, M., Henderson, A. (2016). Delivering compassionate care in intensive care units: nurses' perceptions of enablers and barriers. *Journal of advanced nursing*, 72(12), 3137–3146.
24. Kret D. D. (2011). The qualities of a compassionate nurse according to the perceptions of medical-surgical patients. *Medsurg nursing : official journal of the Academy of Medical-Surgical Nurses*, 20(1), 29–36.
25. Lown, B.A., Rosen, J. & Martiila, J. (2011). An agenda for improving compassionate care: a survey shows about half of patients say such care is missing. *Health Affairs*, 30(9), 1772-1778. <https://doi.org/10.1377/hlt-haff.2011.0539>
26. Nas, E. ve Sak, R. (2020). Merhamet ve Merhamet Odaklı Terapi . Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 18 (1) , 64-84 . DOI: 10.18026/cbayarsos.525744
27. Papadopoulos, I., Ali, S. (2016). Measuring compassion in nurses and other healthcare professionals: An integrative review. *Nurse education in practice*, 16(1), 133–139.
28. Papadopoulos, I., Taylor, G., Ali, S., Aagard, M., Akman, O., et al. (2017).

- Exploring Nurses' Meaning and Experiences of Compassion: An International Online Survey Involving 15 Countries. *Journal of transcultural nursing : official journal of the Transcultural Nursing Society*, 28(3), 286–295.
29. Pearson A. (2006). Powerful caring. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain) : 1987)*, 20(48), 20–22.
 30. Perez-Bret E, Altisent R, Rocafort J. Definition of compassion in healthcare: a systematic literature review. *Int J Palliat Nurs*. 2016;22(12):599-606. doi:10.12968/ijpn.2016.22.12.599
 31. Schneider, M.A., Smith, C.E., Pomidor, M. A. (2015). Compassionate Care for Patients With Complex Regional Pain Syndrome. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, 47(4), 204–210.
 32. Sharp, S., McAllister, M., Broadbent, M.(2016). The vital blend of clinical competence and compassion: How patients experience person- centred care. *Contemporary nurse*, 52(2-3), 300–312.
 33. Sprecher, S., Fehr, B. (2005). Compassionate Love For Close Others And Humanity. *Journal Of Social And Personal Relationships*, 22(5), 629-651.
 34. Taylor, A., Hodgson, D., Gee, M., Collins, K.(2017). Compassion in healthcare: a concept analysis. *Journal of Radiotherapy in Practice*; 16(4), 350–360
 35. Tierney, S., Bivins, R., Seers, K. (2019). Compassion in nursing: Solution or stereotype?. *Nursing inquiry*, 26(1), e12271.
 36. Tierney, S., Seers, K., Reeve, J., Tutton, L.(2016). Measuring compassionate care: views of healthcare staff. *Nursing management (Harrow, London, England : 1994)*, 23(8), 22–26.
 37. Tuğut, N., Gölbaşı, Z.(2013). Nursing Service Satisfaction Level of Patients at Gynecology and Obstetrics Unit of a University Hospital and Some Affecting Factors. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*;10(2), 38-44.
 38. Türk Dil Kurumu. Merhamet Kavramı <https://sozluk.gov.tr/> E.T. Alıntı tarihi: 4 Mart 2023
 39. Van Der Cingel, M.(2011). Compassion İn Care: A Qualitative Study Of Older People With A Chronic Disease And Nurses. *Nursing Ethics*.18(5), 672–685.
 40. Van Der Wal, D. (2005). The Caring Ethic İn Nursing. *Ethics İn Health Care. 2nd Ed. Landsdowne: Juta Academic*, 11-23.
 41. Watson, J.(2012). Human Caring Science. A Theory Of Nursing, *2nd Ed. Denver, Colorado: Jones & Bartlett Learning, LLC*, P:1–11.
 42. Weaver, C.(2007). Compassionate care for the mastectomy. *Nursing Made Incredibly Easy*, 5:26–37.

43. Yılmaz, G., Üstün, B.(2018). Quality of life in Professional nurse: Compassion satisfaction and compassion fatigue. *J Psychiatric Nurs*,9(3),205-6.
44. Yıldız, H., Kavak, O. (2017). The regulatory role of compassion in the influence of the personality trait of responsibility on task and contextual performance. *Journal of Management Marketing and Logistics*, 4(4), 408-422.
45. Youngson, R. (2011). Compassion in healthcare. *Journal of Holistic Healthcare*, 8(3), 6–9.
46. Zamanzadeh, V., Valizadeh, L., Rahmani, A., van der Cingel, M., & Ghafourifard, M. (2018). Factors facilitating nurses to deliver compassionate care: a qualitative study. *Scandinavian journal of caring sciences*, 32(1), 92–97.

BÖLÜM 2

KAN VE KAN ÜRÜNÜ TRANSFÜZYONUNDA TEMEL İLKELER

Ummahan DALKILINÇ HÖKENEK¹

Jülide SAYIN KART²

1 Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Anestezi Kliniği E-mail: ummahandalkilinc@gmail.com

2 Uzm. Dr. , Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Anestezi Kliniği E-mail: julidesayin@hotmail.com

Kan, farklı fonksiyonlara sahip komponentler içeren canlı vücut dokusudur. Bir vücut dokusu olması sebebiyle kan ve kan ürünü transfüzyonuna doku nakli gibi yaklaşılması gerekmektedir (1).

Tarihte insandan insana kan transfüzyonu ilk olarak 1818 James Blundell tarafından yapılmıştır. Karl Landsteiner'in 1901'de ABO kan gruplarının keşfi ve ilerleyen 10 yıl içinde yapılan araştırmalar ile kan transfüzyonu büyük ivme kazanmıştır (2). Ülkemizde ise ilk transfüzyon çalışmaları 1921 yılında Prof. Dr. Burhanettin Toker ile başlatılmış olup, ilk transfüzyon işlemi 1938 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde uygulanmıştır (2). Kızılay Kongresi'nde 1953 yılında kan yardım teşkilatı kurulma kararı alınmıştır. Kongre ardından yürütülen eğitim ve teknik çalışmaların sonucunda 1957'de İstanbul ve Ankara'da ilk modern kan bankaları kurulmuştur.

Kan gruplarının tanınması, antikoagülan kullanımı ve sterilizasyon sorunlarının çözümü ile 20. yüzyılın başlarından günümüze kan transfüzyonu yeni bir bilim alanı haline gelmiştir.

Günümüzde artan ortalama yaşam süresi ve hastalara uygulanabilen tedavi stratejileri ile kan ve kan ürünü kullanımında artış görülmektedir. Gerek artan ihtiyaç, gerekse hastaların ihtiyaç duyduğu spesifik kan ürünün faydaları göz önünde bulundurularak; kan transfüzyonu yalnızca ihtiyaç halinde ve uygun ürün ile yapılmalıdır (3-5). Bu aşamada kan transfüzyonu endikasyonları, kontrendikasyonları, uygun kan ürünü ve miktarının belirlenmesi büyük önem arz eder.

KAN ÜRÜNLERİ VE GENEL TANIMLAR

Kan Bileşenlerinin Hazırlanması ve Saklanması

Dönordan alındıktan sonra kan torbasındaki hücrelerin canlılığını sürdürebilmesi için koruyucu solüsyonlara, kan ürünü bileşenlerinin pıhtılaşmasının önlenmesi için ise antikoagülan solüsyonlara ihtiyaç duyulur. Kullanılan solüsyonuna göre saklama süresi 21-35 günlere kadar uzamaktadır. Sıklıkla kullanılan solüsyonlar dekstroza, adenin, sitrat ve sodyum bifosfatdır. Bu maddelere ek olarak koruyucu solüsyon kullanımı ile torbalanmış kan ürünü saklanma süresi 42 güne uzamaktadır. Ülkemizde saline, adenin, glikoz, mannitol (SAG-M) koruyucu olarak kullanılan bir solüsyondur (4, 5).

Kan Ürünleri

- Tam kan
- Eritrosit süspansiyonu
- Taze donmuş plazma
- Trombosit süspansiyonu
- Kriyopresipitat

I. Tam Kan

Donörden alınıp, sonrasında bir işlem görmeden kullanılan kan ürünüdür. İçeriğinde eritrosit, trombosit, plazma ve pıhtılaşma faktörleri bulunmaktadır ve ortalama hacmi 450 ml'dir. Kan bankasında 1-6 °C'de muhafaza edilir. Saklanma süresi; antikoagülan ve koruyucu solüsyon kullanımına bağlı olarak 21-42 gündür. Tam kan içeriğinde bulunan trombositler, FV ve FVIII etkisini hızlı kaybetmektedir. İlk 24 saat içinde kullanılan tam kana 'taze tam kan' tanımlaması yapılır. Dönörden alınan tam kan, kan dolabına konulmadan ilk 6-8 saatte volüm yüklemek, oksijen taşıma kapasitesini arttırmak ve hemozstaz amaçlı kullanılabilir. Bir ünite tam kan transfüzyonu hematokrit değerini % 3, hemoglobini ise 1 g/dL yükseltir. Tam kan güncel bilgiler eşliğinde oldukça azalan kullanıma sahiptir.

Endikasyonları:

- Açık kalp cerrahisi
- Pediatrik hastalarda exchange amaçlı
- Total kan hacminin %30'dan fazla kaybı

Volüm yüklenmesi, lökosit antijenlerine ve trombositlere karşı allo-immünizasyon, allerjik reaksiyonlar tam kan kullanımının belli başlı dezavantajlarıdır (5).

II.Eritrosit süspansiyonu

Tam kandan santrifüj ile plazmanın ayrıştırılması sonucu elde edilen kan ürünüdür.

Bir ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 300-350 mL (200 mL eritrosit, 20-30 mL plazma, 1×10^9 lökosit, 45 gr hemoglobin, 200 mg demir, 100 mL antikoagülan ve koruyucu solüsyon) hacminindedir. Kullanılan solüsyonun yapısına göre 21-42 gün kan bankasında saklanabilir. Bir ünite eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu ile hematokrit %3, hemoglobini 1 gr/dL artar.

ABO ve Rh uygun olmalıdır. Acil kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulan durumlarda, ABO grubu bakılmaksızın O grubu Rh (-) ES tercih edilir. Transfüzyon, kan ürünü buzdolabından çıkarıldıktan sonra 30 dakika içinde başlatılmalı ve maksimum 4 saat içinde tamamlanmalıdır.

Eritrosit süspansiyonu uygulanan damar yolundan yalnızca %0,09 sodyum klorür, ABO uyumlu plazma ve %5 albümin uygulanabilir. Diğer sıvılar ve tüm ilaçlar hemolitik reaksiyonlara sebep olabilir (5).

Endikasyonları

- Akut kanamaya bağlı hipovolemik bulgular (hipotansiyon, taşikardi, organ perfüzyon bozukluğu)
- Dokuya oksijen sunumunun bozulması nedeniyle klinik bulguların varlığı (anjina pektoris, dispne vb)
- Kronik anemiye bağlı klinik bulguların varlığı (taşikardi, yorgunluk, takipne)
- Özellikle hasta grupları ve cerrahi operasyonlarda sınır Hb değerleri değişmektedir.

(Myokardiyal iskemi riski olan hastalarda 10 gr.dl^{-1} , risk faktörü olmayan hastalarda ise 8 gr.dl^{-1} olarak kabul edilir) (5-7). Taze, yıkanmış, lökositten fakir, ışınlanmış ve dondurulmuş ES türleri bulunmaktadır.

Eritrosit süspansiyonu çeşitleri

Taze eritrosit süspansiyonları: Talasemi ve orak hücreli anemili hastalarda oksijen taşıma kapasitesini arttırmak ve eritrosit değişimini sağlamak için tercih edilir. Dönordan alındıktan sonra en kısa sürede kullanımı önerilir (ilk 7 gün)

Lökositten fakir eritrosit süspansiyonları: Lökositlerin neden olduğu febril komplikasyonlar sitomegalovirüs enfeksiyonu, alloimmünizasyon ve transfüzyon ilişkili akciğer hasarını azaltmak amacıyla ES içindeki lökositler uzaklaştırılır.

Lökosit azaltılması gereken hastalıklar;

- Kök hücre alıcıları: Kemik iliği veya periferik kan
- Akut/kronik lösemiler
- Aplastik anemi
- Konjenital trombosit fonksiyon bozuklukları
- Konjenital immün yetmezlik sendromları
- Hematolojik malignite, solid tümör, ciddi aplastik anemi, hemoglobinopati (8)

Işınlanmış Eritrosit süspansiyonları: Transfüzyonla ilişkili graft-versus-host hastalığını (TA-GVHD) gelişimini engellemek amacıyla ES Cesium (Cs-137) veya kobalt (Co-60) ışınları ile lenfositleri inaktive edilir. Akut lösemiler, kronik lösemiler, hodgkin lenfomalar, immün yetmezlikli hastalar ve yeni doğan bebeklere uygulanması planlanan kan ürünlerinin tamamı ışınlanarak uygulanmalıdır.

Dondurulmuş eritrosit süspansiyonu: Kristalleşmeyi engellemek için % 40 gliserol ile ES2in dondurulmasıyla elde edilir. Nadir bulunan kan gruplarının, elektif operasyonlar için otolog kan transfüzyonunda kullanılmak üzere ve afet hallerinde kullanılmak üzere hazırlanır. Uygun sıcaklıkta 10 yıla kadar muhafaza edilebilir (6).

III. Taze donmuş plazma (TDP)

Tam kandan, +2-6 C°'de santrifüj edilerek ve 6 saat içinde en az -18 C°'de dondurularak elde edilir. Bir ünite TDP 200-300 mL hacminindedir. Yapısında koagülasyon faktörleri (FV ve FVIII dahil), immünglobulinler ve albümin bulunur. Uygun sıcaklıkta (-30 C°) 5 yıldan fazla muhafaza edilebilir. Kullanılmadan önce ısıtılması (37 C°) ve bekletilmeden kullanılması gereklidir. Eritildikten sonra oda sıcaklığında 4 saat, buzdolabında 24 saat bozulmadan bekleyebilmektedir. Isıtılan plazma tekrar dondurulmamalıdır. ABO uyumlu olması önerilir, Rh uyumu aranmaz.

TDP endikasyonları

- Koagülasyon faktör eksiklikleri
- Masif transfüzyon
- Karaciğer hastalıkları
- Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)
- Trombotik trombositopenik purpura (TTP)
- K vitamini eksikliği
- Warfarin etkisinin geri çevrilmesi

IV. Trombosit süspansiyonu

Tam kandan santrifüj veya doğrudan bir donörden aferez yoluyla elde edilir. Tam kandan santrifüj ile elde edilen random trombosit süspansiyonu; yaklaşık 50-70 ml olup $5,5 \times 10^{10}$ trombosit içerir. 6 tanesi birarada olduğunda havuzlanmış trombosit olarak tanımlanır. Aferez trombosit süspansiyonu dönordan özel setlerle sadece trombositlerin ayrıştırılması ile elde edilir. Bir ünite aferez trombosit süspansiyonu yaklaşık 6 ünite random trombosit süspansiyonuna eşdeğer trombosit barındırır. ABO uyumu zorunlu değildir. Beş gün 22-24 °C arasında saklanabilir ve transfüzyon süresinin 30 dakikayı geçmemesi önerilir. Her 10 kg için 1 ünite random trombosit süspansiyonu (yetişkin bir hasta için ~ 4-6 ünite) önerilen tedavi dozudur. Bir ünite random trombosit $5-10 \times 10^9/L$, bir ünite havuzlanmış/aferez trombosit $20-40 \times 10^9 /L$ artış sağlar.

Endikasyonlar:

- Trombositopeni (özel hasta gruplarında farklı sınır değerler kabul edilir)
- Masif kan transfüzyonu
- Trombosit fonksiyon bozukluğu (konjenital trombosit fonksiyon bozukluğu, ilaç ilişkili, metabolik bozukluk)

Minör girişimlerden önce trombosit sayısının 50.000 mm^3 , major cerrahilerden önce $100.000/\text{mm}^3$, beyin ve göz cerrahisi öncesi $100.000/\text{mm}^3$ üzerinde olması önerilir. Bu değerlerin altında spontan kanama riskinden dolayı profilaktik olarak transfüzyon önerilir(9).

V.Pıhtılaşma Faktör Preparatları

1.Kriyopresipitat

Taze donmuş plazmanın, eritilerek santrifüj edilmesiyle elde edilir. İçerisinde; fibrinojen, von Willebrand faktör, faktör VIII ve XIII bulunur. Faktör eksikliklerinin tedavisinde kullanılabilir. İnfüzyonu hızlı yapılması önerilir.

2.Fibrinojen

Her bir flakonda 1 gram fibrinojen bulunur. Yaklaşık 500-1000mL kanda bulunan fibrinojen bulunur. Fibrinojen eksikliği ve masif kan transfüzyonu ardından fibrinojen 1,5 gr altında ise kullanılır.

3. Protrombin Kompleksi

FII, FVII, FIX, FX içerir. Hemofili B ve warfarin ilişkili kanamalarda kullanılır.

4. Faktör VIII konsantresi

Hemofili A hastalarında preoperatif FVIII aktivitesini arttırmak için kullanılır. Her bir flakon 250mL hacindedir.

GÜVENLİ TRANSFÜZYON UYGULAMASI

Güvenli kan transfüzyonu hastanın, kan bileşeninin ve miktarının doğru tespiti ile başlar. Ayrıca transfüzyonun doğru bir yöntemle (kayıt altına alınarak, ideal süre ve sıcaklıkta vb) yapılması olmazsa olmaz basamağıdır (5,6,8). Güvenli kan transfüzyonu uygulaması için önerilen basamaklar;

1- Hasta ve/veya hasta yakınının (bilinci kapalı, rızası alınamayacak hastalar için) yazılı transfüzyon onamı alınmalıdır.

2- Hastanın ihtiyacı olan uygun kan ürününün tipi ve miktarı belirlenmelidir.

3- Hastanın kan grubu tayini yapıp, gerekli uygunluk testleri (ABO Rh uyumu, serolojik testler) ve hazırlıklar yapılmak üzere kan bankası istemi yapılmalıdır.

4- Kan ürünlerinin uygun koşullarda getirilip getirilmediği kontrol edilmelidir.

5- Hazırlanan kan ürününün hastanın kimlik ve kan grubu bilgileri uyumu kontrol edilmelidir.

6- Transfüzyon uygulanacak kan ürünü torbası transfüzyon öncesi kontrol edilir;

- Torbanın bütünlüğü bozulmuş mu? Pembe mi?
- Kan ürününde hemoliz bulguları var mı?
- Eritrositlerin renginde koyulaşma (mor veya siyahımsı) var mı?
- Plazmada hemoliz (pembeleşme) bulguları veya büyük pıhtı var mı?

7-Transfüzyon ilaç tedavisi uygulanmayan periferik damar yolundan veya santral venöz kateter hattından yapılır.

8- Kan ürünü uygun infüzyon hızında yapılmalıdır. Maksimum 4 saatte tamamlanmalıdır.

- Eritrosit süspansiyonu 60-180 dk / Ünite
- Taze Donmuş Plazma 30 dk /Ünite
- Trombosit süspansiyonu 15-30 dk /Ünite

Tranfüzyon Takibi

1- Transfüzyon öncesi hastanın hemodinamik ve yaşamsal parametreleri (kalp tepe atımı, arteriyel kan basıncı, ateş, satürasyon) kayıt altına alınmalıdır.

2- Kan ürünü infüzyonuna başlanmadan önce serum seti %0,09 NaCl ile yıkanmalıdır.

3- İlk dakika reaksiyon açısından yavaş ($2-5\text{ml.dk}^{-1}$) transfüzyon eğer reaksiyon yoksa uygun doza yükseltilebilir

4- Olası transfüzyon reaksiyonlarının takibi için ilk 15 dakika ve ardından 30dakika aralıklarla vital bulgular, varsa olası yan etkiler (kızarıklık, döküntü, ödem, bilinç değişimi vb)

Transfüzyon sırasında herhangi bir komplikasyon gözlenmesi durumunda kan ürünü infüzyonu hızlıca durdurulmalıdır. Transfüzyon reaksiyonu kayıt altına alınmalıdır. Hastanın vital bulguları 24 saat boyunca takip altına alınmalıdır.

TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI

Kan transfüzyonu komplikasyonları meydana gelme zamanına göre akut ve geç komplikasyonlar şeklinde tanımlanabilir. Meydana gelme mekanizmalarına göre de immünolojik ve immünolojik olmayan komplikasyonlar olarak sınıflandırılır (10).

İmmünolojik komplikasyonlar

1)Hemolitik reaksiyonlar

Erken tip hemolitik reaksiyonlar

ABO grubu uygun olmayan ES transfüzyonu sonrası plazmada bulunan antikorlar nedeniyle eritrositlerin hemolize uğraması sonucu oluşur. Bilinci açık hastada en sık görülen klinik bulgular; ateş, bulantı, kusma, terleme, yan ağrısıdır. Bilinci kapalı veya anestezi altındaki hastada ani taşikardi, hipotansiyon, hematüri, cerrahi sahada sızıntı şeklinde kanama şeklinde bulgular uyarıcı olmalıdır. Hemolitik reaksiyondan şüphelenen hastada ilk basamak transfüzyonun durdurulması olmalıdır. Kan ürünün istem yapılan özelliklerde olup olmadığı kontrol edilmelidir. Hastaya iv hidrasyon ile semptomların takibi yapılmalıdır (10,11).

Geç tip hemolitik reaksiyon

Transfüzyondan 2-10 gün sonra hemoglobin değerinin artmaması ve/veya düşmesi, ateş, hafif sarılık, hemoglobinüri, renal yetmezlik geç tip hemolitik reaksiyon düşündürmelidir. Daha önce transfüzyon yapılan veya gebelik öyküsü olan hastalarda zamanla azalan antikor düzeyi yeni yapılan transfüzyonla yeni antijen maruziyetiyle artış gösterebilir. Artan antikor düzeyi geç tip emolitik reaksiyonlardan sorumludur.

2)Non hemolitik reaksiyonlar

Bu reaksiyonların nedeni donör plazma, lökosit ve trombosit proteinlerine karşı oluşan sentitizasyondur. Lökositi azaltılmış kan ürünleri kullanılarak bu reaksiyonların sıklığı azaltılabilir.

- **Febril reaksiyonlar** (transfüzyon sonrası gelişen ve başka bir nedenle açıklanamayan vücut ısısındaki yükselme)
- **Ürtiker reaksiyonları**
- **Anaflaktik reaksiyonlar**
- **Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)**

Dönör lökosit antikorlarının hastanın lökositleri ile reaksiyona girmesi sonucu pulmoner mikrodolaşımda damar permeabilitesini bozan lökosit agregatları oluşturmaktadır. Transfüzyonu takiben ilk 6 saat içinde oluşan solunum sıkıntısı,ve radyolojik olarak opasite bulguları ile tanı konur.

- **Graft versus host hastalığı**

İmmun yetmezliği olan hastalarda donör T lenfositlerinin organ hasarına neden olmasıdır.

- **Purpura**

Transfüzyon sonrası gelişen trombositopeni nedeniyle oluşur.

- **Enfeksiyöz komplikasyonlar**

Viral enfeksiyonlar (CMV, HBV, HCV, HIV, Parvovirüs)

Paraziter enfeksiyonlar (Sıtma, Toksoplazma, Chagas hastalığı)

Bakteriyel enfeksiyonlar (Sifiliz, Brusella, Salmonella, Yersinia, Riketsiyalar)

Kaynaklar

1. İşler, Y., Halil, K. A. Y. A., İşler, Ş., & Yüksel, M. (2019). Acil serviste kan transfüzyonu yapılan hastaların özellikleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 45(3), 275-280.
2. Atamer, T. (2009). Kan transfüzyonunun tarihçesi. *Antalya*, 35, 7-10.
3. GÖRAY, Meral, and Suat PEKER. "Kan ve kan ürünleri hizmetleri yönetimi." *Disiplinlerarası Yenilik Araştırmaları Dergisi* 2.1: 15-28.
4. Öztürk G. Kanın hazırlanması, saklanması ve nakli. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum dizisi No: 44-Mayıs 2005; 43-54
5. Sarı, İ., & Altuntaş, F. (2007). Transfüzyon ilkeleri ve erken komplikasyonlar. *Türk Hematoloji Derneği-Hematoloji Destek Tedavileri ve Enfeksiyon Kursu*, 64-77.
6. BOZKURT, E. Blood Products And Transfusion Of Blood. *Current Debates in Health Sciences*, 429.
7. Reilly, John P., MSCE Aaron Tobian, and Jennifer S. Tirnauer. "Use of blood products in the critically ill." *UpToDate* (2021).
8. AKSÖZ, Zekeriya. "KAN TRANSFÜZYON İLKELERİ." *SAGLIK & BİLİM 2022: İç Hastalıkları Acilleri* (2022): 211.
9. Goodnough, L. T., & Panigrahi, A. K. (2017). Blood transfusion therapy. *Medical Clinics*, 101(2), 431-447.
10. Abdallah, R., Rai, H., & Panch, S. R. (2021). Transfusion reactions and adverse events. *Clinics in Laboratory Medicine*, 41(4), 669-696.
11. Shastry, S., Chenna, D., Basavarajegowda, A., Das, S., & Chaudhary, R. K. (2022). Red blood cell alloimmunization among recipients of blood transfusion in India: A systematic review and meta-analysis. *Vox Sanguinis*, 117(9), 1057-1069.

BÖLÜM 3

BAKTERİYEL QUORUM SENSİNG: BİR İLETİŞİMDEN DAHA FAZLASI

Enis Fuat TÜFEKÇİ¹

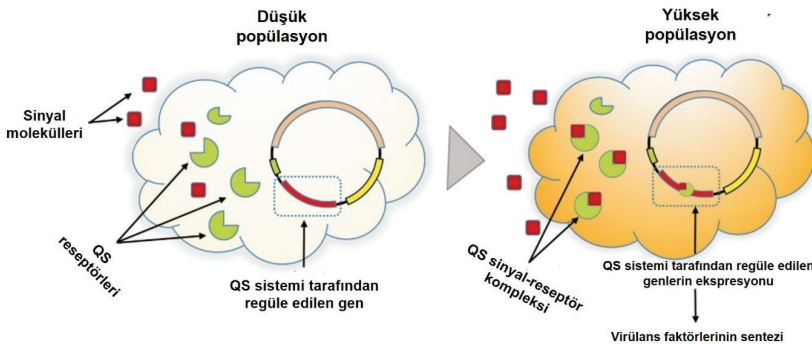
¹ Dr. Öğr. Üyesi Kurumu: Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD(Fakülte, Bölüm, Anabilim dalı vs.)E-mail: eft88@hotmail.com / etufekci@kastamonu.edu.tr

1. Giriş

Canlılar ses, görsel sinyaller ve koku gibi yollarla iletişim kurabilmektedir. Son zamanlarda iletişimin sadece yüksek yapılı organizmalara has bir özellik olmadığı, bakteriler ve diğer tek hücreli canlılarında sosyal bir yaşamlarının olduğu ve iletişim kurdukları tespit edilmiştir. Bakterilerin oto-indükleyci adı verilen çeşitli sinyal molekülleri ile haberleştiği ve belli bir popülasyon yoğunluğuna ulaştıktan sonra türe özgü davranışlar sergilediği bilinmektedir. Quorum sensing (QS, çoğunluğu algılama) denilen bu olgu ilk olarak 1970'li yıllarda bir deniz bakterisi olan *Vibrio fischeri* üzerine yapılan çalışmalar ile ortaya çıkmıştır. Az sayıda olduklarında biyoluminesan pigmentini üretemeyen bu bakteriler belli bir yoğunluğa ulaştıklarında ışık saçtıkları keşfedilmiştir. *V. fischeri*, deniz ortamında serbest olarak bulunan veya mürekkep balığı gibi çeşitli deniz canlıları ile simbiyotik ilişki içerisinde yaşayan bir bakteri türüdür. Bu bakterilerin serbest yaşam döneminde sentezlediği sinyal molekülleri düşük seviyededir. Ancak mürekkep balığının üzerindeki kapalı alanlara girip simbiyotik ilişki yaşadıkları zaman sentezleyip saldıkları sinyal molekülleri ortamda birikmeye başlar. Belli bir eşik değere ulaşan sinyal molekülleri aynı türün diğer suşları tarafından algılanmaya başlanır ve bakterilerde biyoluminesan üretimi için gerekli lüsiferaz enziminin sentezi artar. Daha sonraki zamanlarda QS sisteminin *V. fischeri* türüne özgü olmadığı, birçok bakteri türünün çoğalma, hareket etme, sporulasyon, biyofilm oluşturma, pigment, enzim ve toksin sentezi gibi çeşitli fenotipik, fizyolojik ve patojenik karakterlerini kontrol altında tutmak için QS sistemini kullandıkları keşfedilmiştir (Lu vd., 2022).

2. Quorum Sensing (QS)

QS, bakterilerin çeşitli sinyal moleküllerini kullanarak popülasyon yoğunlukları hakkında bilgi sahibi olmaları ve buna göre türe özgü davranışlarını sergilemek adına ilgili genlerinin ekspresyonunu düzenlemeleri olgusudur (Miller & Bassler, 2001) (Şekil 1).



Şekil 1. Bakterilerde QS mekanizması [Lu vd., (2022)'den uyarlanmıştır].

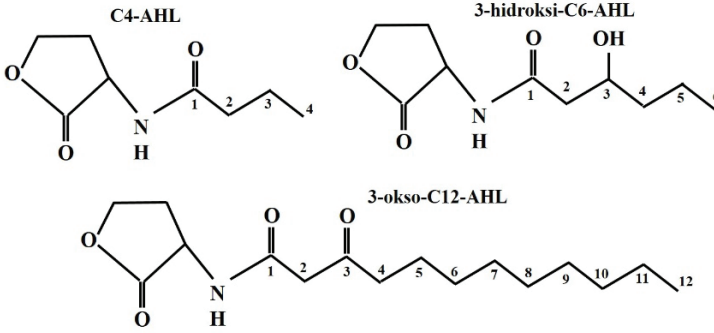
QS sinyal molekülleri (otoindükleyiciler) küçük yapıda organik moleküllerden veya kısa peptit zincirlerden oluşmaktadır. Bu sinyal molekülleri bakteriler tarafından sentezlendikten sonra hücre dışına salınır. Sinyal molekülleri ortamda belli bir yoğunluğa ulaştıklarında hem kendileri hem de çevrelerinde bulunan diğer bakteriler tarafından algılanmaya başlanır. Bu olay, QS genlerinin aktivasyonu ile sonuçlanan bir dizi sinyal olayını tetikler (Jiang vd., 2019). N-açıl-homoserin lakton (AHL, otoindükleyici-I, AI-1), otoindükleyici peptitler (oligopeptitler, AIP) ve otoindükleyici-II (AI-2) molekülleri QS sisteminde rol oynayan temel sinyal molekülleridir. Ayrıca bu üç sınıf altına girmeyen başka sinyal molekülleri de vardır. Bu sinyal moleküllerinin bazıları aşağıda listelenmiştir (Guo vd., 2013):

- γ -butirolakton
- 2-AA (2- amino asetofenon)
- AI-3 (Otoindükleyici-3)
- CAI-1 (Kolera otoindükleyici-1)
- DKP (Diketopiperazin)
- DSF (Diffuz olabilir sinyal faktörü)
- IQS (Integrated quorum sensing sinyali)
- PQS (*Pseudomonas* kinolon sinyali)

AI-2 dışındaki tüm sinyal molekülleri türe spesifiktir. Diğer bir deyişle tür içi haberleşmeyi sağlamaktadırlar. Örneğin, AHL molekülleri ve oligopeptitler sırasıyla Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteriler, PQS molekülleri *Pseudomonas aeruginosa*, CAI-1 molekülleri *Vibrio* türleri tarafından üretilir. AI-2 sinyal molekülleri ise hem Gram-negatif hem de Gram-pozitif bakteriler tarafından kullanılabilir ve bakterilerin “evrensel dili” şeklinde yorumlanır (Guo vd., 2013).

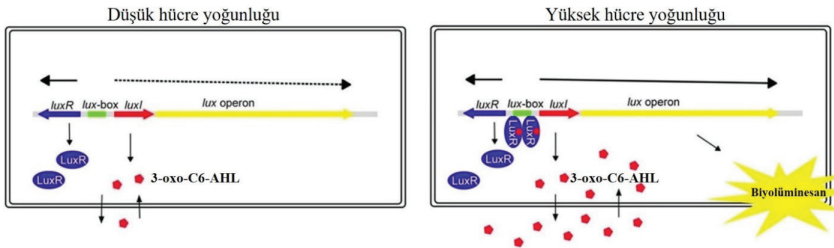
2.1. N-açıl-homoserin laktonlar (AHL)

AHL’ler, Gram-negatif bakterilerin kendi türleri ile iletişimde kullandıkları sinyal molekülleridir. Kimyasal olarak bir homoserin lakton halkası ve ona bağlı açıl yan zincirinden oluşmaktadır. AHL molekülleri, açıl yan zincirinin sahip olduğu karbon atomunun sayısına (C4-C16) göre uzun veya kısa zincirli AHL molekülleri olarak adlandırılırlar. Bunun yanı sıra üçüncü karbon atomunda okso- ve hidroksil yapılarının varlığına göre çeşitlilik gösterirler (Şekil 2) (Coquant vd., 2020).



Şekil 2. Bazı AHL moleküllerinin kimyasal yapısı (C4-AHL, N-bütiril-L-homoserin lakton; 3-hidroksi-C6-AHL, 3-hidroksi-heksanoyil-L-homoserin lakton; 3-okso-C12-AHL, N-(3-okso-dodekanoyil)-L-homoserin lakton).

QS olgusunun orjinini oluşturan *V. fischeri*'de biyoluminesan üretimi LuxI/LuxR sistemi ile düzenlenmektedir. LuxI enzimi (*luxI* gen ürünü) ile üretilen 3-okso-C6-AHL sinyal molekülleri pasif difüzyon ile hücre dışına geçer. Ancak sinyal molekülü ortamda belli bir eşik değere ulaşıncaya kadar hücrelerde bir uyarım gerçekleşmez. Bakteri popülasyonu belli bir yoğunluğa ($>10^2$ kob/mL) ulaştığında konsantrasyonu da artan sinyal molekülleri pasif difüzyon ile hem kaynağı olan hücrelere hem de ortamdaki diğer hücrelerin sitoplazmasına girmeye başlar ve ardından özgül reseptörü olan LuxR proteinleri (*luxR* gen ürünü) tarafından algılanır. Sinyal-reseptör kompleksi *lux* operonunun promotörüne bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler. Sonuç olarak biyoluminesan üretiminde rol oynayan lüsiferaz enziminin sentezi başlar. Bunun yanı sıra sinyal-reseptör kompleksi *luxI* ve *luxR* genlerine pozitif geri bildirimde bulunarak AHL sentezini artırır (Şekil 3) (Turovskiy vd., 2007).



Şekil 3. *Vibrio fischeri*'de QS mekanizması ile biyoluminesan üretimi [Hao (2009)'dan alınmıştır].

LuxI/LuxR tipi sistemler günümüzde 70'den fazla Gram-negatif bakteri türünde tanımlanmıştır. Her bir LuxR tipi reseptör proteini spesifik bir AHL sinyal molekülünü algılamaktadır (Nasuno vd., 2012). Bununla birlikte aynı sinyal molekülü farklı türlerde farklı fenotipik davranışların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Tablo 1).

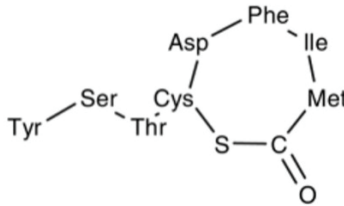
Tablo 1. Gram-negatif bakteriler tarafından kullanılan bazı LuxI/LuxR tipi sistemler

QS sistemi	QS sinyali	Mikroorganizma	Etki	Referans
AbaI/AbaR	C10-AHL C12-AHL C14-AHL C16-AHL 3-okso- C12-AHL 3-okso- C13-AHL	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Biyofilm, siderofor, süperoksit dizmutaz	Williams, 2007
AhyI/AhyR	C4-AHL C6-AHL	<i>Aeromonas hydrophila</i>	Proteaz, biyofilm	dos Reis Ponce-Rossi vd., 2016
AsaI/AsaR	C4-AHL C6-AHL	<i>Aeromonas salmonicida</i>	Proteaz	Williams, 2007
CepI/CepR	C4-AHL C8-AHL	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Proteaz, biyofilm, swarming hareketi, siderofor	Schmid vd., 2012
CviI/CviR	C6-AHL	<i>Chromobacterium violaceum</i>	Viyolasin	McClellan vd., 1997
LasI/LasR	3-okso- C12-AHL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Elastaz, proteaz, eksotoksin A,	Miller & Gilmore, 2020
LuxI/LuxR	3-okso-C6-AHL	<i>Vibrio fischeri</i>	Biyoluminesan	Fuqua vd., 1996
PpuI/PpuR	3-okso- C10-HSL 3-okso- C12-HSL	<i>Pseudomonas putida</i>	Biyofilm	Williams, 2007
RhII/RhIR	C4-AHL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ramnlipit, piyosiyenin	Miller & Gilmore, 2020
SwrI/SwrR	C4-AHL C6-AHL	<i>Serratia liquefaciens</i>	Swarming hareketi, biyofilm	Labbate vd., 2004

TraI/TraR	3-okso-C8-AHL	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	Konjugasyon	Lang & Faure, 2014
YenI/YenR	C6-HSL 3-okso-C6-HSL 3-okso-C10-HSL 3-okso-C12-HSL 3-okso-C14-HSL	<i>Yersinia enterocolitica</i>	Swimming ve swarming hareketi	Williams, 2007
YpsI/YpsR	C6-AHL 3-okso-C6-AHL 3-okso-C7-AHL	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	Hareket, agregasyon	Atkinson vd., 2008

2.2. Otoindükleyici peptidler

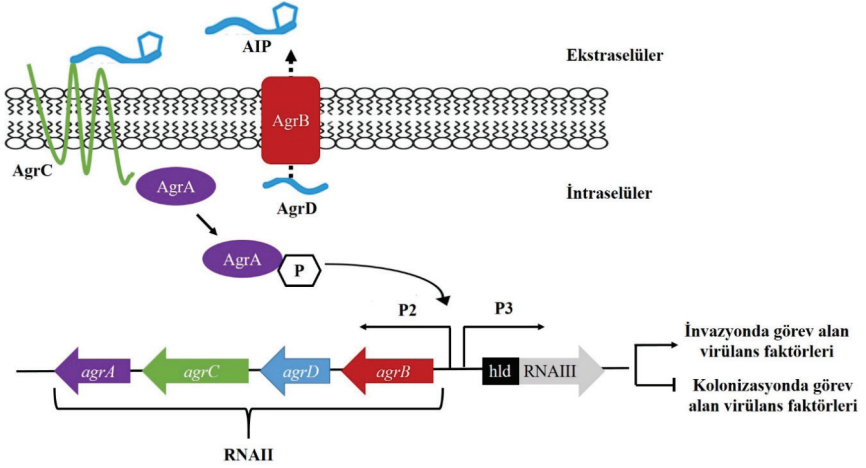
Gram pozitif bakteriler kendi türleri ile iletişimde otoindükleyici peptitleri (AIP) kullanırlar (Şekil 4).



Şekil 4. Bir AIP sinyal molekülünün kimyasal yapısı [Camilli & Bassler (2006)'dan alınmıştır].

AIP'ların kullanıldığı iki temel QS sistemi bulunmaktadır. İlkinde öncülleri sentezlenen peptit yapısındaki sinyal molekülleri hücre içinde posttranslasyon işleme tabi tutulur. Ardından hücre zarında bulunan özgül taşıyıcılar ile aktif olarak ekstrasellüler ortama salgılanırlar. Ortamda eşik değerine ulaşan sinyal molekülleri hedef hücrelerde sitoplazmik membran ile ilişkili iki bileşenli bir histidin kinaz sensörü tarafından algılanır. Bu etkileşim hücrede ilgili genlerin ekspresyonundan sorumlu transkripsiyon faktörlerini fosforile ederek aktiveleştirir. Bu sisteme Agr (accessory gene regulator), Fsr (*E. faecalis* system regulator) ve Com (competence) sistemleri örnek olarak verilebilir (Tablo 2) (Bhatt, 2018). Örneğin *S. aureus* QS sisteminde Agr sistemini kullanır. Bu sistem ile bakteriler düşük yoğunlukta bulduklarında adezyon ve kolonizasyonda görev alan genlerini

eksprese ederler. Yüksek yoğunluğa ulaştıklarında ise “hücumu geçmek için” bu özelliklerini baskılayıp invazyonda görev alacak enzimlerinin sentezini artırır (Şekil 5) (Miller & Gilmore, 2020; Prazdnova vd., 2022).



Şekil 5. *Staphylococcus aureus* türünde QS sistemi ile virülans genlerinin regülasyonu [Le vd. (2014)'den uyarlanmıştır]. *agrD* ve *agrB* transkriptleri, sırasıyla AIP'lerin üretiminden, modifikasyonundan ve salgılanmasından sorumludur. İki bileşenli sinyal iletim sistemi, *agrC* ve *agrA* genleri tarafından kodlanır. AIP sinyal molekülünün *AgrC* histidin kinaz sensörüne bağlanması *AgrA*'nın fosforilasyonuna neden olur. Fosforile olmuş *AgrC*, P2 ve P3 promotorlarını aktive eder. P2 promotor aktivasyonu, *agrA*, *agrB*, *agrC* ve *agrD* genlerinin ekspresyonu ile sonuçlanırken P3 promotor aktivasyonu RNAIII ekspresyonu ile sonuçlanır.

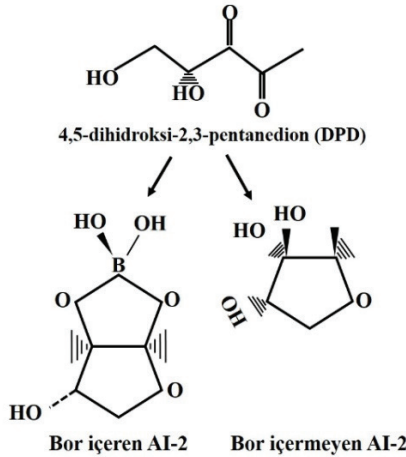
Gram-pozitif bakteriler tarafından kullanılan ikinci QS sisteminde, ekstrasellüler ortama salgılanan öncül sinyal molekülleri özelleşmiş proteazlar tarafından modifiye edilerek aktifleştirilir. Ortamda eşik değerine ulaşan sinyal molekülleri iki bileşenli bir histidin kinaz sensörü yerine bir oligopeptit taşıyıcı sistem tarafından hücre içine alınır ve ilgili genin ekspresyonunu düzenlemek için transkripsiyon faktörüne bağlanır. Bu sisteme Phr-Rap, Plc-Pap ve PrgX-CF10 sistemleri örnek olarak verilebilir (Tablo 2) (Bhatt, 2018).

Tablo 2. Gram-pozitif bakteriler tarafından kullanılan bazı oligopeptit sinyal sistemleri

QS sistemi	Mikroorganizma	Etki	Referans
Agr	<i>Staphylococcus aureus</i>	Lipaz, proteaz, enterotoksin, üreaz	Miller & Gilmore, 2020
	<i>Clostridium</i> spp.	Toksin, sporulasyon	Bhatt, 2018
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Toksin, biyofilm	Gray vd., 2013
Com	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Kompetans	Bhatt, 2018
	<i>Bacillus subtilis</i>		
Fsr	<i>Enterococcus faecalis</i>	Sitolizin, jelatinaz	Miller & Gilmore, 2020
	<i>Enterococcus faecium</i>		
Phr/Rap	<i>Bacillus subtilis</i>	Proteaz	Bhatt, 2018
Plc/Pap	<i>Bacillus cereus</i>	Toksin, sporulasyon	Gray vd., 2013
PrgX-CF10	<i>Enterococcus faecalis</i>	Konjugasyon	Bhatt, 2018

2.3. AI-2 Sinyal Molekülleri

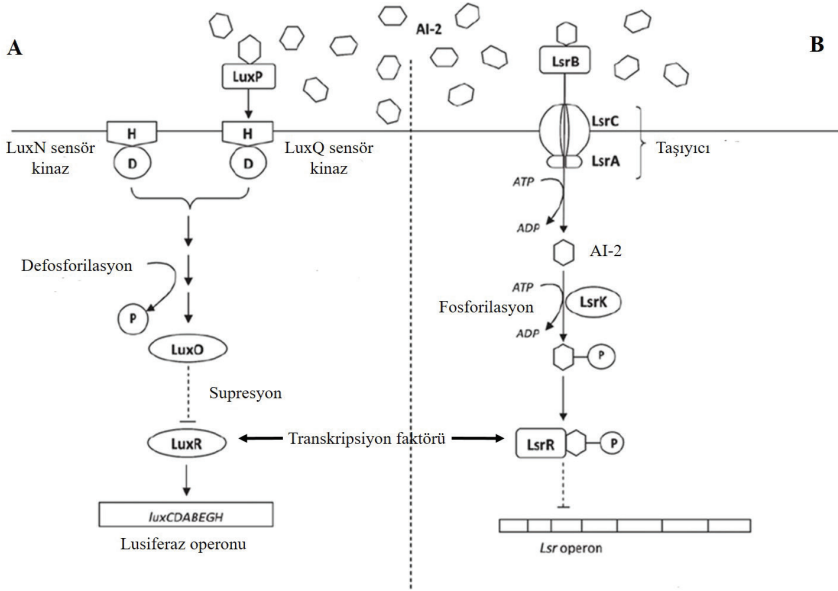
AI-2, furanosil borat diester veya tetrahidroksi furan türevlerindeki QS sinyal moleküllerini içermektedir. Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler tarafından sentezlendiği için türler arası iletişimi sağladığı kabul edilmektedir. AI-2 sinyal moleküllerinin kullanıldığı iki temel sistem ve bu sistemlerin onlarca homoloğu bulunmaktadır. Her iki temel sistemde AI-2 sentezi LuxS enziminin S-ribosilhomosistein molekülünü L-homosistein ve 4,5-dihidroksi-2,3-pentanedion (DPD) bileşenlerine ayrıştırması ile başlar. Ardından DPD aktif AI-2 sinyal moleküllerine dönüştürülür (Şekil 6) (Bandara vd., 2012).



Şekil 6. AI-2 sinyal molekülünün kimyasal yapısı.

AI-2 sinyal molekülünün kullanıldığı sistemlerden ilki LuxP sistemidir. LuxP sistemi ilk olarak bir deniz bakterisi olan *Vibrio harveyi*'de tanımlanmıştır. Sentezlenip salınan bor içerikli AI-2 molekülleri eşik değerine ulaştığında hedef hücrelerin periplazmik bölgelerinde bulunan LuxP sensörüne bağlanır. Bu bağlantı membranda bulunan iki bileşenli LuxQ sensör kinazının otofosforilasyonuna neden olur. Bu sonuç LuxU ve LuxO aracılı bir fosforilasyon silsilesini tetikler. Bunun sonucunda defosforile olmuş LuxO'nun, lusiferaz operonunun transkripsiyon aktivatörü olarak rol oynayan LuxR üzerine baskısı ortadan kalkar ve lüsiferaz sentezi başlar (Şekil 7) (Bandara vd., 2012).

Enterik bakterilerde tanımlanan LsrB sisteminde AI-2 sinyal molekülü, LsrB reseptörü tarafından tanınır ve ATP bağımlı LsrC, LsrD ve LsrA proteinlerinden oluşan bir taşıyıcı tarafından hücre içine alınır. İçeri alınan AI-2, LsrK kinaz tarafından fosforile edilir. Fosforile AI-2, QS ile ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenleyen LsrR'ye bağlanır (Şekil 7) (Bandara vd., 2012).



Şekil 7. *LuxP (A) ve LsrB (B) sisteminin çalışma prensibi [Bandara vd. (2012)'den uyarlanmıştır].*

LuxP ve LsrB sistemleri dışında henüz tanımlanmamış pek çok AI-2 sinyal reseptörlerinin bulunduğu tahmin edilmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. AI-2 sinyal molekülleri ile düzenlenen bazı virülans faktörleri (Pereira vd., 2013)

Sinyal reseptörü	Mikroorganizma	Etkisi
LsrB	<i>Bacillus cereus</i>	Biyofilm
LsrB	<i>Escherichia coli</i>	Biyofilm, hareket
LsrB	<i>Salmonella Typhimurium</i>	Tip III sekresyon sistemi
LuxP	<i>Vibrio harveyi</i>	Biyoluminesan, siderofor, biyofilm, metalloproteaz
LuxP	<i>Vibrio cholerae</i>	Biyofilm, proteaz, kompetans
Bilinmiyor	<i>Helicobacter pylori</i>	Hareket
Bilinmiyor	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Biyofilm
Bilinmiyor	<i>Mycobacterium avium</i>	Biyofilm
Bilinmiyor	<i>Staphylococcus aureus</i>	Kapsüler polisakkarit sentezi
Bilinmiyor	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Biyofilm

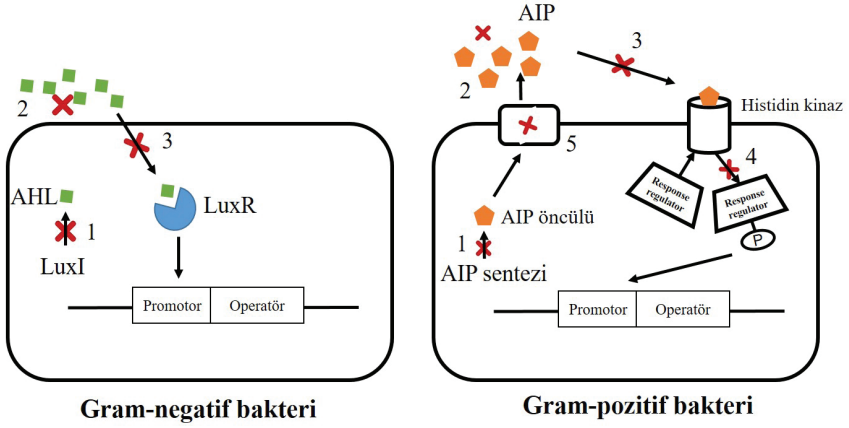
3. Bakterilerde QS İnhibisyonu

Son zamanlarda enfeksiyon hastalıklarından çoklu ilaca dirençli patojenlerin izole edilme sıklığında ciddi bir artış tespit edilmektedir (Lai vd., 2021). Buna paralel son yıllarda klinik kullanıma kazandırılan antibiyotik sayısında da ciddi bir azalma mevcuttur. Bu durum enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede mevcut antibiyotiklerin yetersiz kalmasına ve tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olarak enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm oranlarının antibiyotik çağı öncesindeki dönemde olduğu gibi yükselmesine neden olmaktadır (Aslam vd., 2018).

Antibiyotik direncinin global bir kriz haline geldiği şu günlerde bilim dünyasının etkili ve yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi veya keşfedilmesine yönelik çalışmalarını yoğunlaştırdığı görülmektedir. Ancak antibiyotiklerin bakteriler üzerine oluşturduğu “selective pressure (selektif baskı)” olgusu uygun ve doğru dozda kullanılmayan antibiyotiğe karşı dirençli bakteri kökenlerinin ortaya çıkmasını kaçınılmaz kılar. Bundan dolayı patojenlerle mücadelede antibiyotiklerin yanı sıra alternatif tedavi yöntemlerinin de geliştirilmesi yararlı olacaktır. Bakterilerin QS sistemi ile virülans faktörlerinin sentezini düzenlemesi, QS inhibisyonunun alternatif bir antimikrobiyal tedavi yöntemi sunabileceğini düşündürmektedir. Bu yöntem patojenlerin üreme ve gelişmesini baskılamadan yani onlara bir baskı kurmadan “silahsızlaştırarak” etkisiz hale getirmeyi amaçlar (Defordt, 2018).

Bakterilerde QS sisteminin inhibisyonuna Quorum quenching (QQ) denir. Bakterilerde QQ çeşitli mekanizmalar ile meydana gelebilir. Bunlar; i) sinyal sentezinin inhibisyonu, ii) sinyal molekülünün inaktivasyonu, iii) sinyal molekülü alımının önlenmesi (reseptör antagonizması), iv) sinyal yanıtı-

nı düzenleyicilerin inhibisyonu, v) sinyal moleküllerinin hücre dışına taşınmasının inhibisyonu şeklinde sınıflandırılabilir (Şekil 8) (Zhou vd., 2020).



Şekil 8. Bakterilerde QQ mekanizmaları (1: Sinyal sentezinin inhibisyonu, 2: Sinyal molekülünün inaktivasyonu, 3: Sinyal molekülü alımının önlenmesi (reseptör antagonizması), 4: Sinyal yanıtı düzenleyicilerin inhibisyonu, 5: Sinyal moleküllerinin hücre dışına taşınmasının inhibisyonu) [Zhou vd. (2020)'den uyarlanmıştır].

4. QS İnhibitörleri

QS sisteminin bakterilerde çeşitli virülans faktörlerinin sentezi üzerine oynadığı “kilit rol” bilim insanlarını güvenilir ve etkili QS inhibitörleri bulmaya yönlendirmiştir. İlk keşfedilen QS inhibitörü kırmızı bir mikroalg türü olan *Delisea pulchra*'dan izole edilen halojenlenmiş furanon bileşikleridir. Halojenlenmiş furanonların, LuxR-tipi QS sistemini yarışmalı bir şekilde inhibe ederek AHL moleküllerinin reseptörlerine bağlanmasını engellediği gösterilmiştir. Bundan sonra QS inhibitör etkinliği gösteren doğal (mikrobiyal, bitkisel ve hayvansal kaynaklı) ve sentetik pek çok potansiyel ajan literatüre kazandırılmıştır. Bazılarının etkinliği çeşitli hayvan modellerinde de gösterilmiştir. Ancak günümüzde klinik kullanımına kazandırılmış ideal bir anti-QS ajanı bulunmamaktadır. İdeal bir anti-QS ajanının sahip olması gereken özellikler şu şekilde açıklanabilir (Kalia vd., 2013);

i) QS tarafından düzenlenen genlerin ekspresyonunu etkili bir şekilde inhibe edebilmelidir.

ii) Sadece QS sistemini hedef almalı, bakteri hücresi ve konak üzerine toksik etki göstermemelidir.

iii) Kimyasal olarak stabil yapıda olmalı ve konak tarafından metabolize edilmemelidir.

5. *In vitro* QS İnhibisyon Deneylerinde Kullanılan Mikroorganizmalar

Bir maddenin anti-QS aktivitesi, çeşitli indikatör suşlarda üreme ve gelişmeyi baskılamadan özgül QS sinyal molekülüne yanıt olarak ortaya çıkan fenotipik davranışlar üzerine etkileri araştırılır. Bu bölümde QS inhibisyon deneylerinde yaygın olarak kullanılan biyoindikatör bakterilerden bahsedilecektir.

5.1. *Chromobacterium violaceum*

Chromobacterium violaceum doğada yaygın olarak bulunan *Gammaproteobacteria* sınıfından bir Gram-negatif bakteri türüdür. Bu tür CviI/CviR sistemini kullanarak viyolasin adı verilen suda çözünmeyen mavi-mor renkli bir pigment üretir. Bu türün viyolasin sentezinde kullandığı sinyal molekülleri suşlar arası değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin *C. violaceum* ATCC 31532 suşunda viyolasin üretiminde kısa zincirli AHL molekülleri kullanılırken, *C. violaceum* ATCC 12472 suşunda uzun zincirli AHL molekülleri kullanılır (Morohoshi vd., 2008). *C. violaceum* CV026, *C. violaceum* ATCC 31532'in *cviI* genine mini-Tn5 insersiyonu gerçekleştirilerek sinyal üretimi defektif hale getirilmiş bir mutant suşdur. CV026 suşu, eksojen yolla ilave edilmiş kısa zincirli (C4-C8) AHL moleküllerini algılayarak viyolasin pigmentini üretebilir. Bundan dolayı çevresel QS sinyallerinin algılanmasında biyosensör bakteri olarak kullanılır (McClean vd., 1997).

C. violaceum suşları, anti-QS adaylarının test edilmesinde yaygın olarak kullanılan indikatör bakterilerdir. Bu bakterilerin kullanıldığı deneylerde test materyallerinin kalitatif (disk diffüzyon veya agar kuyucuk yöntemi) ve/veya kantitatif yöntemler ile viyolasin pigment üretimi üzerine etkisi araştırılır. Anti-QS adayının, bakteri üreme ve gelişmesini baskılamadan pigment üretimini inhibe etmesi beklenir.

5.2. *Agrobacterium tumefaciens*

Agrobacterium tumefaciens, çift çenekli bitkilerde kök uru hastalığına neden olan *Alphaproteobacteria* sınıfından bir Gram-negatif bakteri türüdür. Bu bakteri 3-okso-C6-AHL ile 3-okso-C14-AHL ve 3-OH-C6-AHL ile 3-OH-C10-AHL arasındaki sinyal moleküllerini ve TraI/TraR sistemini kullanarak tümör patogenezinde rol oynayan Ti plazmidinin replikasyon ve transferini düzenler (Lang & Faure, 2014).

A. tumefaciens NT1 ve NTL4 suşları *C. violaceum* suşları gibi anti-QS aktivitenin test edilmesinde yaygın olarak kullanılan biyosensör suşlardır.

Bu suşlar, *traI* geninde meydana getirilen bir mutasyon sonucunda veya Ti plazmidinin delesyonu (*traI/traR* genleri plazmit üzerinde taşınır) neticesinde AHL üretemez hale getirilmişlerdir. Ancak bu bakterilere transforme edilen rekombinant pZLR4 plazmiti, TraR ve TraR ile ekspresyonu düzenlenen *lacZ* genlerini (raportör) barındırır. TraR'nin yukarıda bahsedilen eksojen sinyal molekülleri ile aktive edilmesi sonucunda β -galaktozidaz enzimi üretilir. Bu enzim, besiyerine eklenmiş kromojenik bir substrat olan X-Gal (5-bromo-4-chloro-3-indolyl- β -D-galactopyranoside) molekülünü parçalar ve besiyerinde izole olan *A. tumefaciens* kolonileri mavi renk ile boyanır. Anti-QS adayının, *lacZ* geninin ekspresyonunu önleyerek kolonilerin mavi renge bürünmesini engellemesi beklenir (Miller & Gilmore, 2020).

5.3. Rekombinant *Escherichia coli* Suşları

Escherichia coli, *Gammaproteobacteria* sınıfında bulunan Gram-negatif bir bakteri türüdür. *E. coli*'nin doğal olarak AHL sentezleme kapasitesi yoktur. Ancak biyosensör olarak tasarlanan *E. coli* suşları, QS sistemi ile düzenlenen promotor ile raportör olarak *lux* operon veya *lacZ* genleri insert edilmiş rekombinant plazmitleri barındırır. Bu biyosensörlerde, QS ile ilgili promotorun transkripsiyon aktivatörünün algılayacağı sinyal molekülü eksojen olarak verildiğinde biyoluminesan pigment üretimi veya β -galaktozidaz enzim aktivitesi ortaya çıkar. Biyosensör *E. coli* suşları, QS inhibisyon deneylerinde söz konusu fenotipik davranışların inhibisyonu yönünden indikatör bakteri olarak kullanılmaktadır (Tablo 4) (Rai vd., 2015).

Tablo 4. Biyosensör *Escherichia coli* suşları (Rai vd., 2015).

Suş İsmi	Plazmit	Sinyal molekülü	Reseptör	Raportör	Fenotip
JLD271	pAL101	C4-AHL	RhIR	<i>luxCDABE</i>	Biyoluminesan
JLD271	pAL105	3-okso-C12-AHL	LasR	<i>luxCDABE</i>	Biyoluminesan
JM109	pSB401	C4-C12-AHL, 3-okso-C4-3-okso-C14-AHL	LuxR	<i>luxCDABE</i>	Biyoluminesan
JM109	pSB406	C4-C12-AHL, 3-okso-C4-3-okso-C14-AHL	RhIR	<i>luxCDABE</i>	Biyoluminesan
JM109	pSB536	C4-AHL	AhyR	<i>luxCDABE</i>	Biyoluminesan
JM109	pSB1075	3-okso-C12-3-okso-C16-AHL C12-C16-AHL C14:1-C18:1-AHL 3-okso-C16:1 3-okso-C18-AHL	LasR	<i>luxCDABE</i>	Biyoluminesan

Kaynaklar

- Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, R. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Salamat, M. K. F., & Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and drug resistance*, 11, 1645–1658. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
- Atkinson, S., Chang, C. Y., Patrick, H. L., Buckley, C. M., Wang, Y., Sockett, R. E., Cámara, M., & Williams, P. (2008). Functional interplay between the *Yersinia pseudotuberculosis* YpsRI and YtbRI quorum sensing systems modulates swimming motility by controlling expression of flhDC and fliA. *Molecular Microbiology*, 69(1), 137–151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2008.06268.x>
- Bandara, H. M., Lam, O. L., Jin, L. J., & Samaranyake, L. (2012). Microbial chemical signaling: a current perspective. *Critical Reviews in Microbiology*, 38(3), 217–249. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2011.652065>
- Bhatt, V.S. (2018). Quorum sensing mechanisms in gram positive bacteria. In: Pallaval Veera Bramhachari (eds). Implication of quorum sensing system in biofilm formation and virulence. *Springer*, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2429-1_20
- Camilli, A., & Bassler, B. L. (2006). Bacterial small-molecule signaling pathways. *Science (New York, N.Y.)*, 311(5764), 1113–1116. <https://doi.org/10.1126/science.1121357>
- Coquant, G., Grill, J. P., & Seksik, P. (2020). Impact of N-Acyl-Homoserine Lactones, Quorum Sensing Molecules, on Gut Immunity. *Frontiers in Immunology*, 11, 1827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01827>
- Defoidt, T. (2018). Quorum-sensing systems as targets for antivirulence therapy. *Trends in Microbiology*, 26(4), 313–328. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.10.005>
- dos Reis Ponce-Rossi, A., Pinto, U. M., de Oliveira Barros Ribon, A., Bazzolli, D. M. S., & Vanetti, M. C. D. (2016). Quorum sensing regulated phenotypes in *Aeromonas hydrophila* ATCC 7966 deficient in AHL production. *Annals of Microbiology*, 66, 1117–1126. <https://doi.org/10.1007/s13213-016-1196-4>
- Fuqua, C., Winans, S. C., & Greenberg, E. P. (1996). Census and consensus in bacterial ecosystems: the LuxR-LuxI family of quorum-sensing transcriptional regulators. *Annual Review of Microbiology*, 50, 727–751. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.50.1.727>
- Gray, B., Hall, P., & Gresham, H. (2013). Targeting agr- and agr-like quorum sensing systems for development of common therapeutics to treat multiple gram-positive bacterial infections. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 13(4), 5130–5166. <https://doi.org/10.3390/s130405130>
- Guo, M., Gamby, S., Zheng, Y., & Sintim, H. O. (2013). Small molecule inhibitors of AI-2 signaling in bacteria: state-of-the-art and future perspectives for

- anti-quorum sensing agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(9), 17694–17728. <https://doi.org/10.3390/ijms140917694>
- Hao, Y. (2009). Two of the mechanisms used by bacteria to modify the environment: quorum sensing and ACC deaminase. Doktora Tezi. Waterloo Üniversitesi, Ontario, Kanada.
- Jiang, Q., Chen, J., Yang, C., Yin, Y., & Yao, K. (2019). Quorum sensing: a prospective therapeutic target for bacterial diseases. *BioMed Research International*, 2019, 2015978. <https://doi.org/10.1155/2019/2015978>
- Kalia V. C. (2013). Quorum sensing inhibitors: an overview. *Biotechnology Advances*, 31(2), 224–245. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.10.004>
- Labbate, M., Queck, S. Y., Koh, K. S., Rice, S. A., Givskov, M., & Kjelleberg, S. (2004). Quorum sensing-controlled biofilm development in *Serratia liquefaciens* MG1. *Journal of Bacteriology*, 186(3), 692–698. <https://doi.org/10.1128/JB.186.3.692-698.2004>
- Lai, C. C., Chen, S. Y., Ko, W. C., & Hsueh, P. R. (2021). Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 57(4), 106324. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106324>
- Lang, J., & Faure, D. (2014). Functions and regulation of quorum-sensing in *Agrobacterium tumefaciens*. *Frontiers in Plant Science*, 5, 14. <https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00014>
- Le, K. Y., Dastgheyb, S., Ho, T. V., & Otto, M. (2014). Molecular determinants of staphylococcal biofilm dispersal and structuring. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4, 167. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00167>
- Lu, L., Li, M., Yi, G., Liao, L., Cheng, Q., Zhu, J., Zhang, B., Wang, Y., Chen, Y., & Zeng, M. (2022). Screening strategies for quorum sensing inhibitors in combating bacterial infections. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 12(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2021.03.009>
- McClellan, K. H., Winson, M. K., Fish, L., Taylor, A., Chhabra, S. R., Camara, M., Daykin, M., Lamb, J. H., Swift, S., Bycroft, B. W., Stewart, G. S. A. B., & Williams, P. (1997). Quorum sensing and *Chromobacterium violaceum*: exploitation of violacein production and inhibition for the detection of N-acylhomoserine lactones. *Microbiology (Reading, England)*, 143, 3703–3711. <https://doi.org/10.1099/00221287-143-12-3703>
- Miller, M. B., & Bassler, B. L. (2001). Quorum sensing in bacteria. *Annual Review of Microbiology*, 55, 165–199. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.165>
- Miller, C., & Gilmore, J. (2020). Detection of quorum-sensing molecules for pathogenic molecules using cell-based and cell-free biosensors. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(5), 259. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9050259>
- Morohoshi, T., Kato, M., Fukamachi, K., Kato, N., & Ikeda, T. (2008). N-acy-

- lhomoserine lactone regulates violacein production in *Chromobacterium violaceum* type strain ATCC 12472. *FEMS Microbiology Letters*, 279(1), 124–130. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.01016.x>
- Nasuno, E., Kimura, N., Fujita, M. J., Nakatsu, C. H., Kamagata, Y., & Hanada, S. (2012). Phylogenetically novel LuxI/LuxR-type quorum sensing systems isolated using a metagenomic approach. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(22), 8067–8074. <https://doi.org/10.1128/AEM.01442-12>
- Pereira, C. S., Thompson, J. A., & Xavier, K. B. (2013). AI-2-mediated signalling in bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 37(2), 156–181. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00345.x>
- Prazdnova, E. V., Gorovtsov, A. V., Vasilchenko, N. G., Kulikov, M. P., Statsenko, V. N., Bogdanova, A. A., Refeld, A. G., Brislavskiy, Y. A., Chistyakov, V. A., & Chikindas, M. L. (2022). Quorum-sensing inhibition by gram-positive bacteria. *Microorganisms*, 10(2), 350. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020350>
- Rai, N., Rai, R., Venkatesh, K.V. (2015). Quorum sensing biosensors. In: Kalia, V. (eds). Quorum sensing vs quorum quenching: a battle with no end in sight. *Springer*, New Delhi. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1982-8_16
- Schmid, N., Pessi, G., Deng, Y., Aguilar, C., Carlier, A. L., Grunau, A., Omatsits, U., Zhang, L. H., Ahrens, C. H., & Eberl, L. (2012). The AHL- and BDSF-dependent quorum sensing systems control specific and overlapping sets of genes in *Burkholderia cenocepacia* H111. *PLoS One*, 7(11), e49966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049966>
- Tuon, F. F., Dantas, L. R., Suss, P. H., & Tasca Ribeiro, V. S. (2022). Pathogenesis of the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm: a review. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 11(3), 300. <https://doi.org/10.3390/pathogens11030300>
- Turovskiy, Y., Kashtanov, D., Pashover, B., & Chikindas, M. L. (2007). Quorum sensing: fact, fiction, and everything in between. *Advances in Applied Microbiology*, 62, 191–234. [https://doi.org/10.1016/S0065-2164\(07\)62007-3](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(07)62007-3)
- Williams P. (2007). Quorum sensing, communication and cross-kingdom signalling in the bacterial world. *Microbiology (Reading, England)*, 153, 3923–3938. <https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/012856-0>
- Zhou, L., Zhang, Y., Ge, Y., Zhu, X., & Pan, J. (2020). Regulatory mechanisms and promising applications of quorum sensing-inhibiting agents in control of bacterial biofilm formation. *Frontiers in Microbiology*, 11, 589640. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589640>

BÖLÜM 4

ANTOSİYANİNLERİN BAĞIRSAK MİKROBİYATA KOMPOZİSYONUNU DÜZENLEYİCİ ETKİLERİ VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Gizem GÜLOĞLU¹, Çağlar DOĞUER²

1 Diyetisyen Gizem Güloğlu, Tekirdağ, Türkiye, ORCID: 0009-0005-2497-7689

2 Dr. Öğr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Tekirdağ, Türkiye, ORCID: 0000-0003-0059-1819

1.GİRİŞ

Başlıca besinlerin sindirimi ve emiliminde özelleşmiş bir organ olarak bilinen bağırsak aynı zamanda trilyonlarca bakteriye ev sahipliği yapmaktadır. Bu bakterilerin tümü bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılmaktadır. İkinci beyin olarak da kabul edilen bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunun insan sağlığı ile doğrudan ilişkili olduğu yönünde literatürde çok sayıda bilimsel kanıt bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun bozulmasının obezite, metabolik sendrom, inflamasyon, kanser ve diğer birçok hastalığın oluşum ve/veya gelişimi ile ilişkili olabileceği yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir. Bu nedenle kronik hastalıkların tedavisinde, bağırsaklığın güçlendirilmesinde ve sağlığın geliştirilmesinde beslenmenin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyici etkilerinin anlaşılması araştırmaların odak noktası haline gelmiştir.

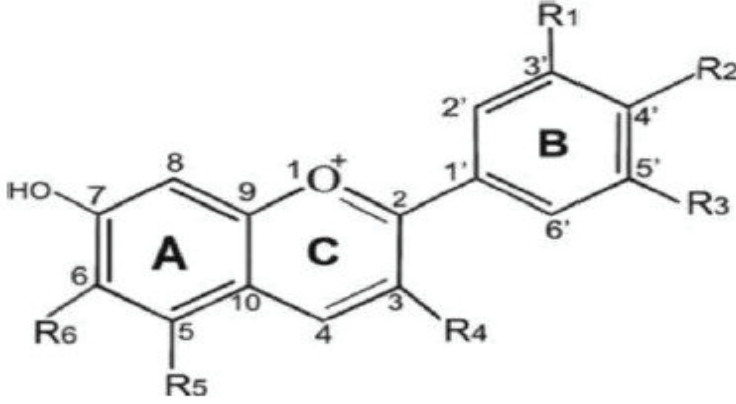
Fonksiyonel besinler insanoğlunu geçmiş dönemlerden beri cezbetmektedir ve yüzyıllardır şifa kaynağı olarak kullanılmaktadır. Tıbbi bitkilerin farmakolojik etkileri bitkilerin içeriğinde bulunan biyoaktif bileşikler olarak bilinen ikincil metabolitlerden kaynaklanmaktadır. Bitkinin aktif bileşenleri olan ikincil metabolitler, insan vücudunun metabolizmasını ve fizyolojik fonksiyonlarını düzenleyici ve bağırsaklığı destekleyici etkiler sağlayabilmektedir. Polifenoller bitkilerin ikincil metabolitleridir ve flavonoidler altı temel grupta incelenen büyük bir polifenol ailesidir. Flavonoid alt basamağı olan antosiyanidinler doğada serbest halde bulunmamakla beraber bir sakkaritle kompleks oluşturarak antosiyanin biçimiyle karşımıza çıkmaktadır. Antosiyaninler pH'larına bağlı olarak kırmızı, mor, mavi veya siyah görünebilen suda çözünür koful pigmentlerdir. Antosiyaninlerin bağırsak mikrobiyotasını oluşturan faydalı bakterilerin sayısını artırıp zararlı bakterilerin sayısında azalma sağlayarak obezite, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyabet ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde veya önlenmesinde rolü olduğu bilimsel araştırmalarla desteklenmiştir. Bu bölümde antosiyaninlerin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyici etkilerinin araştırıldığı gerek klinik araştırmalar gerekse *in vitro* hücre kültürü ve *in vivo* hayvan temelli araştırma sonuçlarının derlemesi yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Antosiyaninlerin Kimyasal Yapısı

Antosiyaninler flavonoidlerin polifenol sınıfına dâhil edilen biyoaktif bileşiklerdir. Doğada flavilyum tuzlarının glikozitleri olarak bulunmaktadır. Glikozitin aglikon kısmına sıklıkla antosiyanidin adı verilmektedir. Genellikle doğada serbest halde bulunmayan antosiyanidin sakkaritlerle kompleks oluşturarak antosiyanin biçiminde bulunmaktadır. Antosiyanidinlere farklı sakkaritlerin glikozidik olarak bağlanması ile farklı antosiya-

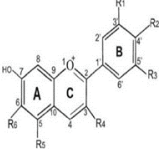
ninler oluşmaktadır. Antosiyanidinlere glikoz, galaktoz, arabinoz ve rannoz gibi farklı şeker birimlerinin glikozit bağlarıyla bağlanması sonucunda antosiyaninlerin yüzlerce farklı formları oluşabilmektedir (Clifford, 2000). Doğada tanımlanan 23 farklı antosiyanidin bulunmasına rağmen bu bileşiklere bağlanmış olan şeker sayısına, şekere bağlanan aromatik ve alifatik asitlerin yapısına ve sayısına, şekerin bağlanma pozisyonuna ve moleküldeki hidroksil grubu sayısına, hidroksil gruplarının metilasyon derecesine bağlı olarak 500'den fazla antosiyanin oluşmaktadır (Castañeda-Ovando vd., 2009). Yüzlerce antosiyanin tanımlanmıştır ancak antosiyaninlerin küçük bir kısmı ayrıntılı olarak incelenmiştir. Tanımlanan antosiyaninlerin %90 gibi büyük bir bölümü altı ana antosiyanidin merkezlidir. Tüm antosiyaninler ortak bir iskeleti paylaşmaktadır (Şekil 1) ancak her antosiyanin kendine özgü üç boyutlu yapıya sahiptir (Riaz vd., 2016).



Şekil 1: Antosiyaninlerin ortak iskeleti (Riaz vd., 2016)

Siyanidin (Cy), delfinidin (Dp), pelargodin (Pg), peonidin (Pn), malvidin (Mv) ve petunidin (Pt) bitkilerde en çok bulunan antosiyanidinlerdir. Sebze ve meyvelerin içeriğinin yaklaşık %50'sinde Cy bulunurken Dp, Pg, ve Pn oranı %12, Pt, ve Mv oranı ise %7 civarındadır. Bu altı antosiyanidinlerin karbon iskeleti ise C6-C3-C6 şeklindedir (Clifford, 2000). Antosiyanidinlerin kimyasal yapısında; aromatik A halkası, oksijen içeren heterosiklik C halkası ve C halkasına tekli karbon bağı ile bağlanan aromatik B halkası bulunmaktadır. Besinlerin içerdiği başlıca antosiyanidinlere bağlı gruplar Tablo 1'de gösterilmiştir (Castañeda-Ovando vd., 2009). Antosiyaninlerin biyolojik özellikleri kimyasal yapı, polimerizasyon, bağlanma yeri ve şekline bağlıdır (Riaz vd., 2016)

Tablo 1: Altı Ana Antosiyanidine Bağlı Gruplar ve Oluşturduğu Renkler
(Castañeda-Ovando vd., 2009)

ANTOSİYANİDİN	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	RENK
								
Siyanidin	OH	OH	H	OH	OH	OH	H	Turuncu-Kırmızı
Delfinidin	OH	OH	H	OH	OH	OH	OH	Mavi-Kırmızı
Malvidin	OH	OH	H	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	Mavi-Kırmızı
Pelargonidin	OH	OH	H	OH	H	OH	H	Turuncu-Somon
Peonidin	OH	OH	H	OH	OCH ₃	OH	H	Turuncu-Kırmızı
Petunidin	OH	OH	H	OH	OCH ₃	OH	OH	Mavi-Kırmızı

2.2. Antosiyanin Besin Kaynakları

Antosiyaninler bitkilerin dokularında bulunmaktadır. Çevre pH'sına ve kimyasal yapılarına göre bitkinin kök, gövde, çiçekler, yapraklar veya meyveler gibi çeşitli bölümlerine kırmızı ve mordan, maviye kadar değişen bir renk vermektedir. Antosiyaninlerin nispi bolluğu, antosiyaninin kimyasal yapısı ve bitkinin türüne göre değişebilmektedir. Genetik faktörler, tarım uygulamaları, ışığın türü, ışığın yoğunluğu, sıcaklık, mevsim, hasatta olgunluk ve hasat sonrası depolama gibi etkenler de antosiyanin miktarını etkilemektedir. Bu etmenlerin antosiyaninleri etkilemesi diyetteki antosiyanin içeriğini spesifik olarak belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Antosiyaninler neredeyse tüm bitkilerde bulunmaktadır ancak 27 bitki ailesinde yüksek oranda bulunmaktadır (Ghosh ve Konishi, 2007). Antosiyaninden zengin besin kaynakları koyu renkli sebze ve meyvelerdir. Hemen hemen tüm yüksek pigmentli meyveler ve bu meyvelerin yan ürünleri antosiyanin içermektedir. Yüksek oranda antosiyanin içeren bazı besinler Tablo 2' de gösterilmiştir (Wu vd., 2006).

Tablo 2: Yüksek Oranda Antosiyanin İçeren Besin Kaynakları (Wu vd., 2006)

Kırmızı Elma	Böğürtlen	Siyah/ kırmızı Frenk Üzümü	Mor Erik
Kiraz	Mor Patates	Mor Üzüm	Meksika Fasulyesi
Kırmızı/Siyah Ahududu	Kırmızı Soğan	Çilek	Şeftali/ Nektari
Siyah Fasulye	Kırmızı Turp	Mürver	Yaban Mersini
Patlıcan	Kızılıcak	Antep Fıstığı	Mor Lahana

Paketleme, dondurma gibi işlemler besinlerin içeriğindeki antosiyanin miktarını etkilemektedir. Bu nedenle minimum düzeyde işlenmiş sebze ve meyve tüketimi antosiyanin alımı açısından daha kazançlıdır (Riaz vd., 2016).

2.3. Antosiyaninlerin Sindirimi ve Metabolizması

Antosiyaninlerin emilimi kimyasal yapı, diğer gıda maddeleriyle etkileşim, gıdaya uygulanan işlem ve hazırlama-pişirme yöntemleri, gıda matrislerinin doğası ve bireyin genetik faktörleri gibi birçok unsurla ilişkilidir. Antosiyanin kaynağı önemli bir etkidir çünkü antosiyanin kaynağına göre yapısal ve işlevsel farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin sebzelerin içeriğindeki antosiyaninler meyvelerin içeriğindeki antosiyaninlerden daha karmaşıktır ve buna bağlı olarak metabolizmaları, hidroliz hızları ve biyoyararlanımları farklıdır. Başka bir emilim kıstası da antosiyaninlerin açillenmiş olup olmamalarıdır. Genellikle açillenmemiş antosiyaninlerin emilimi açillenmiş antosiyaninlere oranla daha fazladır. Tüm bu emilim ve metabolizma farklılıklarının yanı sıra antosiyaninlerin emilimi çok düşüktür öyle ki %1'den daha azının plazmaya ulaştığı rapor edilmiştir (Mazza, 2007). Ancak bazı araştırmalar, antosiyaninlerin metabolitleri ve parçalanma ürünleri henüz tanımlanmadığı için bu bileşiklerin biyoyararlanımının hafife alınmış olabileceğini ortaya koymaktadır. Antosiyanin, biyoyararlanımı düşük görünse de iki ana nedenden dolayı hafife alınmış olabilir. Bazı önemli metabolitler göz ardı edilmiş olabilir veya kullanılan yöntemlerin antosiyanin metabolitlerinin analizi için optimize edilmesi gerekebilir. Antosiyaninlerin farklı kimyasal formlarının pH'ye bağlı olarak dengede buldukları iyi bilinmektedir. Çoğu çalışmada analizler, ultraviyole görünür ışık altında antosiyaninlerin tüm kimyasal formlarının asitleştirme ile renkli bir flavilyum katyonuna tamamen dönüştürülmesi temelinde gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte, nötr pH değerinde bulunan bazı formların, plazma veya idrarın diğer bileşenlerine varsayılan bağlanma veya kimyasal reaksiyonlar nedeniyle flavilyum formuna dönüştürülmemesi mümkündür. Bu polifenollerden üretilen tüm metabolitlerin tanımlanması için etiketli antosiyaninlere sahip olmak çok faydalı olacaktır (Manach vd., 2018).

2.3.1. Ağız Boşluğunda Antosiyaninlerin Sindirimi

Antosiyaninler sıcaklık ve pH düzeyine karşı duyarlı olmaları nedeniyle ağızla teması sonucu yapısal değişikliklere uğramaktadır; ağız boşluğundaki mikroorganizmalar da antosiyaninlerin daha küçük moleküllere bölünmesine katkıda bulunabilmektedir (McHale, 2012). Bir diğer görüşe göre tükürük proteinleri afiniteleri dolayısıyla antosiyaninlere bağlanma yeteneğine sahiptir ve bu ağızdaki antosiyanin içeriğinin azalmasına neden olmaktadır (Soares vd.,2015). Kamonpatana vd. tarafından yürütülen bir çalışmada siyanidin-3-O-glukozitin tükürük ile temas etmesi sonucu %30'unun kalkon formuna dönüştüğü rapor edilmiştir (Kamonpatana vd., 2014). McHale'nin yapmış olduğu bir çalışmada siyah aronya bitkisi tükürük ile inkübe edilmiş ve antosiyanin içeriğinin azaldığı gözlemlenmiştir. Çalışmada β -glukosidaz ve laktaz florizin hidrolaz (LPH)'nin antosiyaninlerin deglikosilasyonundan sorumlu olduğu ve çalışmayı aglikon, siyanidin oluşumuyla sonuçlandığı bildirilmiştir. Antosiyanin içeriğinin azalmasının başlıca nedeni oral mikroorganizmaların enzimatik aktivitesi olduğu ileri sürülmüştür. Öyle ki oral mikroflora önemli miktarda tükürük β -glukosidaz aktivitesi sağlamaktadır (McHale, 2012). Antosiyaninlerin oral metabolizmasında yer alabilecek başlıca enzim ve taşıyıcılar Tablo 3'de gösterilmiştir (McHale, 2012).

Tablo 3: Antosiyaninlerin Oral metabolizması ile ilişkili Enzim ve Taşıyıcılar (McHale, 2012)

Sodyum Bağımlı Glukoz Kotransporter (SGLT1)
Meme Kanseri Direnç Proteini (BCRP)
UDP-Glukuronosil Transferazlar (UGT'ler)
Katekol-O-Metiltransferaz (COMT),
UDP-Glukoz Dehidrojenaz
Laktaz Florizin Hidrolaz (LPH),
β -glukosidaz
Arilsülfataz
β -glukuronidaz
Kinoid Anhidrolaz
Geçirgenlik-glikoprotein (P-gp)
MİP1
MİP2

2.3.2. Midede Antosiyaninlerin Sindirimi ve Emilimi

Midenin asidik koşulları altında antosiyaninlerin hidrolizi gerçekleşerek aglikonlara dönüştürüldüğü rapor edilmiştir (He vd., 2009). Antosiyaninlerin emilimi midede başlamaktadır. Yapılan birkaç çalışmada

gözlemlenen sonuçlara göre antosiyaninlerin emilim hızı; pH koşulları, inkübasyon süresi, antosiyaninlerin yapısı ve moleküler ağırlıkları ile ilişkilidir. Gastrik hücre modellerinde daha düşük pH ve daha uzun inkübasyon süresinin antosiyaninlerin taşınma etkinliğini önemli ölçüde arttırdığı rapor edilmiştir. Ayrıca antosiyaninlerin mideyle temas süresi boyunca ve artan konsantrasyonla birlikte emilim düzeyinin de artış gösterdiği ve en yüksek emilim oranına sahip monomerik antosiyaninin ise malvidin-3-O-glukozit olduğu rapor edilmiştir (Talavéra vd., 2004). Antosiyaninlerin midedeki emilimi antosiyaninlerle birlikte alınan diğer besinlerden etkilenebilmektedir. Antosiyaninlerin taşınmasının glikoz konsantrasyonlarının varlığı (> 40 mM) ile önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir. Antosiyanin alımındaki bu azalmanın, aynı taşıyıcı için gerçekleşen bir rekabetten kaynaklanabileceği öngörülmektedir (Oliveira vd., 2015). Passamonti ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada antosiyaninlerin mide mukozasının epitel hücrelerinde eksprese edilen bir organik anyon zar taşıyıcısı olan bilitranskolaz aracılığı ile taşındığı rapor edilmiştir (Passamonti vd., 2002).

2.3.3. İnce Bağırsakta Antosiyanin Sindirimi ve Emilimi

Şeker parçaları ve aglikonlar arasındaki glikozidik bağlantı antosiyaninlerin yapısını stabilize etmektedir. Antosiyanin sindirimini şeker kısmının ayrılmasıyla başladığı öne sürülmüştür (Han vd., 2019). Bağırsak bakterilerinin çoğu β -glikozidaz aktiviteye sahiptir böylece bağırsak mikrobiyotası, aglikonlar ve şeker parçaları arasındaki bölünmeyi tetikleyerek antosiyaninden aglikon salınımına neden olabilmektedir (De Ferrars vd., 2014). Bağırsak mikroflorası olmadığı durumda fizyolojik pH ve sıcaklık etkisiyle antosiyaninlerin bozunabileceği varsayılmaktadır (Tian vd., 2019). Glikozidik bağın kopmasıyla beraber salınan aglikonlar bağırsak sıcaklığı ve nötr pH gibi fizyolojik koşullar altında kararsızdır ve kendiliğinden fenolik asitler ve aldehitlere metabolize olmaktadır. Bu işlem sırasında kimyasal bağların bölünme pozisyonuna göre farklı bozunmuş ürünler ortaya çıkabilmektedir (Keppler ve Humpf, 2005). *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium* ve *Fusobacterium* antosiyaninleri metabolize eden bazı bağırsak bakterilerindedir (Williamson ve Clifford, 2010). Antosiyaninler bağırsakta metabolize olmak dışında bağırsak epitel hücrelerinde meydana gelen faz II metabolizmasına da katılabilmektedirler. Faz II reaksiyonları moleküle sülfat, glukuronik asit gibi küçük, polar, iyonize olabilen grupların enzimatik olarak katıldığı, bir anlamda sentez reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlar sonucunda oluşan konjüгатlar (Faz II metaboliti), çoğunlukla idrarla atılmaktadır (Kern vd., 2003). Bağırsak epitel hücreleri, antosiyaninlerin glukuronidasyonunu, metilasyonunu veya sülfatlaşmasını destekleyen çeşitli enzimler salgılayabilmektedir (Dreiseitel vd., 2009). Bu Faz II enzimleri antosiyaninleri karaciğer ve böbreklerde glukuronidlere, meti-

latlara ve sülfatlara dönüştürür. Antosiyaninlerin bu konjuge formları safra yoluyla jejunuma atılabilir ve enterohepatik dolaşım sistemi tarafından geri dönüştürülebilir (Tian vd., 2019). Antosiyaninlerin ve metabolitlerinin bozunma süreci, hidroliz, hidroksilasyon, hidrojenasyon, dekarboksilasyon, dehidroksilasyon, demetoksilasyon, demetilasyon ve ruptu aromatik C-halkasından üretilen alifatik elementlerin α - ve β -oksidasyonlarını içermektedir (Williamson ve Clifford, 2010), (Keppler & Humpf, 2005) (De Ferrars vd., 2014). Antosiyaninler hangi bozunma yolu ile bozunursa bozunsun, kalkon glikozit veya kalkon yoluyla bozunmaktadır, bu nedenle bir dereceye kadar benzer bileşikler üretilir (Fleschhut vd., 2006) (Hanske vd., 2013). Bu nedenle, bazı bozulmuş ürünler veya metabolitler birbirine dönüşebilmektedir. Örneğin, protokateşik asit hidroksilasyon yoluyla gallik aside dönüştürülebilir, tersine gallik asit dehidroksilasyon yoluyla protokateşik aside dönüştürülebilmektedir. Tüm bu araştırmalara rağmen antosiyaninlerin sindirim süreci çok ayrıntılıdır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Keppler ve Humpf, 2005) (Hanske vd., 2013).

Bağırsaklar sindirim fonksiyonunun yanı sıra sindirilen besinlerin büyük bir kısmının emildiği organdır. Antosiyaninler aktif taşıma ve pasif taşıma yolu ile bağırsak epitel hücreleri tarafından absorbe edilmektedir. Sindirilen besinler bağırsak epitel hücrelerindeki taşıyıcılar aracılığı ile bağırsak lümeninden kana geçmektedir. Heksoz taşıyıcılardan sodyum glikoz taşıyıcı protein-1 (SGLT1) şeker bağlanma bölgesine sahiptir ve antosiyaninlerin şeker kısmıyla etkileşim gösteren heksozlara bağlanabilmektedir (Baron vd., 2017). Zou ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada insan kolon kanseri hücre (Caco-2) modeli kullanılarak antosiyaninlerin emilim mekanizması araştırılmıştır. Çalışmada siyanidin-3-O-glukozitin absorpsiyon mekanizması hakkında daha iyi bilgiler elde etmek için, Caco-2 hücrelerini, SGLT1 veya glikoz taşıyıcı protein-2'ye (GLUT2) özgü siRNA ile muamele ettikten sonra hücreler siyanidin-3-O-glukozit emilimi için test edilmiştir. 48 saat sonra SGLT1 siRNA'nın, SGLT1 proteini ve mRNA ekspresyonunda dikkate değer bir azalma sağladığı gözlemlenmiştir; GLUT2 siRNA, GLUT2 proteini ve mRNA'nın ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. Daha sonra Caco-2 hücrelerinde siyanidin-3-O-glukozitin emilimi izlenmiş ve kontrol grubunda emilim 30. dakikadan başlayarak 120. dakikaya kadar kadamelı yükselirken siRNA ile muamele edilen hücrelerin absorpsiyonu kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir. (Zou vd., 2014). 2017 yılında Zhang ve arkadaşlarının antosiyaninlerin moleküler mekanizmalarını değerlendirmek için yaptığı hesaplamalı yerleştirme analizinde antosiyaninin SGLT1 ve GLUT2'nin yerleştirme cebine bağlanarak taşıyıcıya B halkası ve glikoz konformasyonlarıyla girdiği öne sürülmüştür (Zhang vd., 2017). Bu nedenle antosiyanin ve glikoz arasında rekabetçi bağlanma olabileceği rapor edilirken

(Alzaid vd., 2013) bazı çalışmalarda ise antosiyaninlerin hücrede bazolateral taraftan apikal tarafa taşınabileceği doğrulanmıştır (Dreiseitel vd., 2009). Antosiyaninlerin molekül yapısı ve boyutu da ince bağırsaktan emilmelerinde önemli bir ölçüttür. (Fernandes vd., 2012).

2.4. Antosiyaninlerin Bağırsak Mikrobiyotası ve İmmün Sistem Üzerine Etkisi

İnsan bağırsak mikrobiyotası doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemi ile doğrudan ilişkilidir. Bağırsak bakterileri ile mukozal bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimde bozulma gerçekleştiği durumda epitel bariyer dejenerasyona uğrayabilir ve enfeksiyonlara karşı duyarlılık artabilmektedir. Diğer yandan bağırsak mikrobiyota bileşimindeki olumsuz değişiklikler bağışıklık tepkilerini de değiştirerek oksidatif strese, iltihaplanmaya ve insülin direncine neden olabilmektedir. (Yoo vd., 2020). Antosiyaninlerin bağırsak mikrobiyotasına pozitif etki ettiği yapılan araştırma bulgularıyla desteklenmektedir. 2012 yılında yapılan Hidalgo ve arkadaşlarının çalışmasında, malvidin 3-O-glukozitin *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* dâhil olmak üzere bağırsaktaki faydalı bakterilerin sayısını arttırırken; zararlı bir bakteri olan *Clostridium*'un sayısında ise önemli bir azalma olduğu rapor edilmiştir (Hidalgo vd., 2012). Barnett ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çalışmada düşük antosiyanin içeriğine sahip yeşil kabuklu ve beyaz etli elma ile yüksek antosiyanin içeriğine sahip kırmızı etli elmanın etkileri araştırılmıştır. Kırmızı elmaların beyaz etli elmalara kıyasla etkileri, sağlıklı insan deneklerde plasebo kontrollü, randomize çapraz müdahale çalışmalarını ile incelenmiştir. Kısaca, 25 sağlıklı gönüllünün iki hafta boyunca kırmızı etli elma veya beyaz etli elmayı kurutulmuş olarak tüketmesi sağlanmıştır. Çalışma sırasında gönüllülerden periferik kan mononükleer hücre (PBMC) gen ekspresyon analizi için kan örnekleri ve mikrobiyota kompozisyon analizi için dışkı örnekleri alınmıştır. Sonuç olarak kırmızı etli elma tüketenlerde *Streptococcus*, *Ruminococcus*, *Blautia* ve *Roseburia*'nın nispi fazlalığında azalma gözlenirken *Lactobacillus*'un nispi fazlalığında artış gözlemlenmiştir. Laktik asit bakterilerinin bolluğu sağlıklı direkt olarak ilişkilidir bu nedenle kırmızı etli elma müdahalesinden sonra *Lactobacillus*'un göreceli bolluğunun artması dikkate değer bir bulgudur. Ancak kırmızı etli elmaların tüketilmesinden sonra dışkı mikrobiyal topluluğunda olumsuz veya zararlı olarak değerlendirilebilecek başka değişiklikler de gözlemlenmiştir. Sıklıkla hastalık durumlarıyla ilişkilendirilen bir Proteobakteri olan *Sutterella* popülasyonundaki artış bağırsak mikrobiyotasının karmaşıklığını göz önüne sermektedir. Periferik kan mononükleer hücre gen ekspresyonundaki değişiklikler iki grup arasında ayırt edici genlerin eksprese edildiğini göstermiştir. Diğer analizler de bu ayırt edici genlerin B hücre aracılı bağışıklık, immünoglobulin üretimi, fagositoz ve kompleman

aktivasyonu gibi faaliyetlerde rolleri olduğunu göstermiştir. Çalışmanın sonucu antosiyanin açısından zengin olan kırmızı etli elmaların, beyaz etli kontrol elmalarına kıyasla bağıışıklık fonksiyonunu fekal mikrobiyotadaki farklılıklarla ilişkili değışikliklerle birlikte daha fazla etkileyebileceğini göstermektedir (Barnett et vd., 2021). Türkiye’de yapılan bir çalışmada balıklara diyet antosiyanini verilerek antosiyaninlerin büyümeye, bağıışıklığa ve dalak gen ekspresyonuna etkisi araştırılmıştır. Çalışmada ortalama ağırlıkları 8.24 ± 0.64 g olan beş balık kullanılmıştır. Balıklardan dört tanesi antosiyanin alan deney grubunu bir tane balık ise antosiyanin almayan kontrol grubunu oluşturmaktadır. Taze böğürtlenler sirkülasyonlu kurutma fırınında kurutulduktan sonra kahve değirmeninde öğütülerek antosiyanin elde edilmiştir. Daha sonra balıkların yemine antosiyanin içeren toz eklenmiştir. 0 mg kg^{-1} , 20 mg kg^{-1} , 40 mg kg^{-1} , 80 mg kg^{-1} ve 160 mg kg^{-1} oranlarında laboratuvarında hazırlanarak sırasıyla Anto0, Anto20, Anto40, Anto80 ve Anto160 olarak sınıflandırılmıştır. Sonuçlar karşılaştırıldığında Solunum patlaması aktivitesi ve fagositik aktivite, diğer deney grupları ile karşılaştırıldığında Anto40 grubunda önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Lizozim aktivitesi, Anto0 (kontrol) ve Anto160 grupları ile karşılaştırıldığında Anto20, Anto40 ve Anto80 gruplarında önemli ölçüde daha yüksek seyretmiştir. Anto80 grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek miyeloperoksidaz aktivitesi ve toplam immünooglobulin tespit edilmiştir. Sonuç olarak antosiyanin kullanımının miktarı emilim açısından önemli bir olgu olduğu düşünülmektedir (Yılmaz, 2019).

2.5. Antosiyaninlerin Hastalıklarla İlişkisi

Terapötik özellikleri nedeniyle araştırmacıların dikkatini çektiğinden son zamanlarda antosiyanin üzerine yapılan araştırmalar artmıştır. Bazı çalışmalar antosiyaninlerin anti-inflamatuar ve anti-kanserojen etkilere sahip olduğunu, kardiyovasküler hastalıkları önlenmede yardımcı görev yaptığını, obezite ve diyabet kontrolünü desteklediğini ayrıca beyin fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermektedir (Prior & Wu, 2006). Antosiyaninlerin antioksidan özellikleri bağıışıklığı desteklemek ve hastalıkların önüne geçmek açısından oldukça önemlidir. Reaktif türler, oksitleyici maddeler olarak işlev gören oksijen radikallerini (ROS), reaktif nitrojen radikallerini (RNS) ve bunlarla ilişkili radikal olmayan türleri belirtmek için kullanılan toplu bir terimdir ve oksidanlar olarak bilinir. İnsan vücudunda çeşitli mekanizmalarla üretilebilen bu radikallerin kontrolsüz üremesi sonucu hücreler, doku ve organlar zarar görebilmektedir. Antioksidan mekanizma ise oksidatif hasarı azaltarak homeostazı sağlamaktadır. Oksidatif ajanlar, 100’den fazla çeşitli hastalık ve metabolik bozukluğun patolojisinde yer almaktadır. Antioksidan bakımından zengin gıdaların tüketilmesi bu hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi bakımından önemli görülmek-

tedir. Fazla ROS üretimini engellemek ilgili hastalıkların ilerlemesini önlemek için birinci kuraldır. Antosiyaninler serbest radikalleri temizleyerek ve lipid peroksidasyonunu baskılayarak antioksidan aktivite sergiler. Antosiyaninlerin fenolik yapısı, onlara antioksidan özellik kazandırır. Antioksidan aktivite OH grubu sayısı; B- halkasındaki katekol parçası ve C- halkasındaki oksonyum iyonu, hidroksilasyon ve metilasyon modelinin yanı sıra glikosilasyon ve asilasyon gibi birçok faktörle ilişkilidir (M. Yang vd., 2011). Glikosilasyon, antosiyaninin elektronları delokalize etme kabiliyetini azalttığından antioksidan aktiviteyi azaltmaktadır. Bu nedenle antosiyanidinlerin antioksidan kapasitesi antosiyaninlerden daha fazladır (Wang & Stoner, 2008). Tablo 4 antosiyanin özlerinin sağlık üzerine etkisi gösterilmiştir.

Tablo 4: Antosiyanin Özlerinin Sağlık Üzerine Etkisi (Tablo Türkçeleştirilerek Kitaptan Alınmıştır) (Riaz vd., 2016)

Antosiyaninler	Sağlığa Etkileri
Antosiyanin Özleri	Antioksidan kapasitesini artırır
	Dolaşım rahatsızlıklarına olumlu yönde etki edebilir ve normal damar geçirgenliğinin korunmasını sağlar.
	Trombosit Agregasyonunu inhibe eder
	Anti-neoplastik, anti-diyabetik ve kemoprotektiftir.
	Kardiyovasküler hipertansiyon, kronik inflamasyon, kanser ve metabolik sendroma karşı antioksidan özellikler sağlar. Vazoprotektif ve antiinflamatuvar etkileri vardır.
	Görme keskinliğine yardımcı olur

2.5.1. Antosiyaninlerin Obezite ile İlişkisi

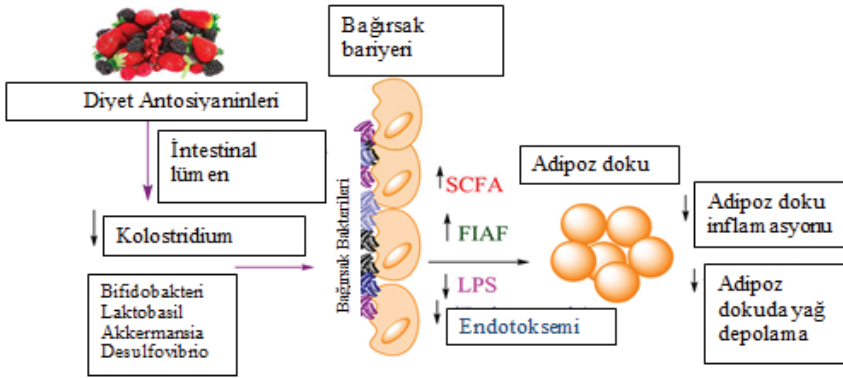
Benimsenen modern yaşam tarzı ile yüksek enerji içeren paketli gıda tüketiminin artarak fiziksel aktivitenin azalması sonucu obezite prevalansında hızlı bir artış mevcuttur (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite>). Obezitenin tedavisinde beslenme, fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç, ameliyat gibi yöntemler uygulanmaktadır. Bununla birlikte bazı çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının obezite, insülin direnci, tip 1 ve tip 2 diyabet gibi hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını ortaya koymuştur (Y. Zhang vd., 2020) (Sergeev vd., 2020). Üstelik yağ doku iltihabının üreterek kan dolaşımına verdiği potansiyel araçlar yoluyla obeziteye etki ettiği bilinmektedir. Yağ dokusu proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar adipokinleri salgılamaktadır (Tilg ve Moschen, 2008) ancak adipositlerde fazla trigliserit (TG) birikmesi halinde adiposit hipertrofisi durumu ortaya çıka-

bilmektedir. Bu durumda adipokin salgılanmasında düzensizlikler meydana gelmektedir (Kalupahana vd., 2011). Normal beden kütle indeksi (BKİ) aralığındaki sağlıklı bireylerin küçük adipositleri vardır ancak obez bir bireyde adipositler fazla trigliserit birikmesi nedeniyle büyüyerek çok sayıda proinflatuvar sitokin salgılamaktadır (Tilg ve Moschen, 2008). Ayrıca yağ dokusu enerji ve glikoz homeostazı, anjiyogenez ve bağışıklığın düzenlenmesi gibi olaylarda görev yapan leptin, vistafin, resistin, apelin gibi proteinleri salgılamaktadır (Mancuso, 2016). Antosiyaninlerin anti-obezite ve anti-inflatuvar etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Öyle ki yapılan çalışmalar antosiyanin tüketiminin adipositlerin durumuna olumlu katkı sağlayarak obeziteyi engellediğini göstermektedir. Antosiyaninlerin obezite durumunda azalmış seviyelerde görülen önemli bir adipositokin olan adiponektin düzeylerini arttırdığı bilinmektedir (Arita vd., 1999). Vendrame ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı antosiyoninlerin anti-inflatuvar etkisini gösteren *in vivo* bir çalışmada 20 erkek obez Zucker sıçanı kullanılmıştır. Sıçanlar kontrol diyeti veya yaban mersini eklenmiş diyet ile beslenmiştir. Kontrol diyeti yumurta akı, dekstroz, mineral karışımı, vitamin karışımı, mısır yağı, DL-metionin ve biyotinden oluşurken yaban mersini ile zenginleştirilmiş diyet için, dekstrozun yerine, kontrol diyetine %8 oranında yabanmersini tozu eklenmiştir. Sekiz hafta boyunca sıçanlar bu iki diyetten biriyle beslenerek sekiz haftanın sonunda incelenmiştir. Sonuç olarak yaban mersini takviyesi alan deneklerin kan plazmasında proinflatuvar interlökin (IL)-6 tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri azalırken aynı şekilde abdominal yağ dokusunda IL-6, TNF- α ve nükleer faktör (NF)- κ B ekspresyon düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir (Vendrame vd., 2013). Antosiyaninlerin obezite üzerindeki etkisini inceleyen Prior ve arkadaşlarının çalışmasında 25 günlük erkek fareler dört gruba ayrılarak düşük yağlı diyet (günlük enerjinin %10'u yağdan), yüksek yağlı diyet (günlük enerjinin %45'i yağdan) ve yüksek yağlı diyete ek olarak içme suyuna yaban mersini suyu veya artırılmış yaban mersini antosiyaninleri ilave edilerek beslenmişlerdir. Yaban mersini suyundaki şekerlerin obezite gelişimini etkileyip etkilemediğini test etmek için bir grubun içme suyuna sakkaroz eklenmiştir. 72 günün sonunda yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin toplam vücut ağırlıkları ve vücut yağı düşük yağlı beslenen farelere göre daha yüksek ve vücut yağsız doku oranı daha düşük olarak rapor edilmiştir. Ancak yüksek yağlı diyet + yaban mersini suyu veya yaban mersini antosiyaninleri ilave edilen farelerde vücut yağı oranı düşük yağlı diyetle beslenen farelerden farklı gözlemlenmemiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde serum leptini yükselirken artırılmış yaban mersini antosiyaninleri veya yaban mersini suyu takviyesi yapılan farelerde yüksek yağlı diyete göre serum leptin seviyeleri azalmıştır. İçme suyuna ilave edilen sakkaroz nedeniyle daha düşük insülin, leptin, retroperitoneal ve toplam yağ bulguları gözlemlenmiştir. Yaban mersini suyu,

obezite oluşumunu engellemede içme suyuna eklenen saf antosiyaninler kadar tesirli olmamıştır. Yaban mersini suyu ve bütün yaban mersininin obezite oluşumunu ve ilerlemesini önlemede birbirinden farklı sonuçlar vermesinden sorumlu faktörleri saptamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Prior vd., 2010). Obezite ve insülin direncinin önlenmesinde adiposit spesifik gen ekspresyonunun ve adipositokin sekresyonunun düzenlenmesi önemli görülmektedir (Nadler vd., 2000). Tsuda ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada antosiyaninler ile muammele edilen sıçan adipositlerinde gen ekspresyon profili incelenerek çalışma sonucunda lipolitik aktivite ve hormona duyarlı lipazın reseptör yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir. Çalışmada 7 haftalık erkek sıçanlar kullanılarak üç gün boyunca laboratuvarda beslenmiş ve suya serbest erişimleri sağlanmıştır. 3 günün sonunda sıçanlar sakrifiye edilerek yağ dokuları incelenmiştir. Sonuç olarak antosiyaninlerle muammele edilen adipositler gen ifadesinde çok sayıda farklılığa sebebiyet vermiş ve çalışmanın sonunda reseptör yoğunluğu artan genlerin sayısı, reseptör yoğunluğu azalan genlere kıyasla çok daha fazla bulunmuştur. Siyanidin-3-o-glikozit ile muammele edilen grupta reseptör yoğunluğu artan genlerin sayısı, siyanidin ile muamele edilen gruptaki reseptör yoğunluğu artan genlerin sayısına kıyasla daha fazla bulunmuştur. Farklı antosiyaninlerin gen ekspresyon profilini farklı şekillerde etkilemesinin sebebini belirlemek için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır buna rağmen antosiyaninler adiposit gen ekspresyonunu modüle ederek obezitenin önlenmesine yardımcı olur sonucu çıkartılabilir (Tsuda vd., 2005). Ahmad ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir araştırmaya göre insanlar arasındaki bağırsak mikrobiyotası farklılığının enerji homeostazını etkilemesi sebebiyle obeziteye yatkın bireyler diğer insanlar ile karşılaştırıldığında tükettiği besinlerden daha verimli enerji almasını veya enerji depolanmasını destekleyen bağırsak mikrobiyotasına sahip olabilmektedir. Çalışmada ob/+ genetik yapısına sahip anne farelerin ob/ob, ob/+ ve +/+ yavruları aynı standart fare yemleriyle beslenmiştir. Sonuç olarak obez olan farelerin bağırsak mikrobiyotasında *Bacteriodes* zayıf farelere oranla %50 daha az bulunurken *Firmicutes* içeriğinin obez farelerde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Ahmad vd., 2017). Öncesinde belirtildiği gibi antosiyaninler bağırsak mikrobiyotasını modüle etme yeteneğine sahiptir. Yararlı bakterilerin kolonizasyonunu artırırken (özellikle *Bifidobacterium spp*, *Lactobacillus spp*, ve *Akkermansia muciniphila spp*) zararlı bakterilerin (*Clostridium histolyticum*) kolonizasyonunu azaltmaktadır (Jamar vd., 2017).

Sağlıklı bir bireyde normal koşullarda, bağırsak mikrobiyotası glika-gon benzeri peptid -2 (GLP2)'ye bağımlı mekanizmayla bağırsak bariyer fonksiyonunu desteklemektedir. Yüksek yağlı diyetin etkisiyle bağırsak bakteri bileşimi değiştirilebilir, sıkı bağlantı ve kolondaki proteinler (zonu-

lin ve okludin) bozulabilir. Bu durum bağırsak geçirgenliğini arttırmaktadır. Artan bağırsak geçirgenliği, daha fazla lipopolisakkarit (LPS) absorbe ederek pozitif geri besleme yolunun tahribasyonuna neden olan endokannabinoid sistemi çok fazla aktive edebilir. Ayrıca, *Bifidobacterium spp*'nin sayısının azalması ve endokannabinoid sistemin aşırı aktive edilmesi bağırsak geçirgenliğinin artmasında önemli rol oynamaktadır (Dr. Hyochol Ahn, Dr. Michael Weaver, Dr. Debra Lyon, Eunyoung Choi, RN, ve Roger B. Fillingim ve Tumber, 2017). Antosiyaninler, obeziteye nedenli bağırsak disbiyozunun tedavisinde yardımcı olurken endotoksemiye de azaltmaktadır. Bağırsak mikroorganizmalarının kısa zincirli yağ asitleri üretimini arttırmasıyla birlikte yağ asitleri sistemik dolaşımına ulaşır ve yağ iltihabını iyileştirir. İyileştirilmiş bağırsak bariyeri bütünlüğü sayesinde, kanda daha az bakteriyel LPS bulunur, böylece adipositlerin kronik proinflatuar uyarımı azaltılır. Diyet Antosiyaninlerinin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerindeki Etkileriyle Yağ Dokusu İltihabını Modüle Etmesi Şekil 2'de gösterilmiştir (Jayarathne vd., 2019).



Şekil 2: Diyet Antosiyaninlerinin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerindeki Etkileriyle Yağ Dokusu İltihabını Modüle Etmesi (Şekil Türkçeleştirilerek Makaleden Alınmıştır) (Jayarathne vd., 2019).

2.5.2. Antosiyaninlerin Diyabetle İlişkisi

Diyabet, kandaki şeker seviyesinin regülasyonunu sağlayan insülin hormonunun eksikliği olabileceği gibi yeterince salgılanmasına rağmen, hücrelerin kullanamaması sonucu gelişen kronik bir hastalıktır. (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/diyabet>). Pankreasta oluşan kalıcı stres, β hücrelerinin dejenerasyonu, insülin salgısının azalması ve hücrelerde insülin direncinin artması gibi farklı nedenlerden dolayı ortaya çıkabilmektedir (Sultan vd., 2014). Bilim insanları çeşitli çalışmalarla antosiyaninlerin anti-diyabetik etkisini göstermiştir. Antosiyaninler; HbA1c, glikozüri ve kan gli-

koz seviyesini düşürürken insülin sekresyonunu arttırma, insülin direncini iyileştirme ve çok fazla serbest şeker oluşumunu engelleme gibi etkilere sahiptir (Hagop Kantarjian Guillermo Garcia-Manero Hui Yang, 2005). Glukoz β -hücreleri üzerinde oksidatif strese neden olarak tip 2 diyabetin önünü açmaktadır ve antosiyaninler antioksidan etkisiyle β hücrelerini bu oksidatif stresten koruyarak tip 2 diyabetin önlenmesine katkıda bulunabilmektedir (Al-Awwadi vd., 2005).

Adipositokin sekresyonu artışının hücrelerin insülin duyarlılığını arttırabileceği tespit edilerek kandaki adiponektin protein düzeyinin insülin duyarlılığı ile doğru orantılı olduğu anlaşılmıştır (Amauchi vd., 2001) . Obez, insüline dirençli ve diyabetik bireylerde adiponektin protein düzeyinin azaldığı gözlemlenmiştir (Lindsay vd., 2002). Obezitede ve diyabette, adipositler azalırken, retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) ekspresyonunda ve kana geçişinde artış mevcuttur. RBP4 artışı iskelet kaslarında insülin sinyalinin bozulmasına neden olurken aynı zamanda karaciğerde glikoz üretimini uyararak kanda yüksek glikoz seviyelerine neden olmaktadır. Kandaki RBP4 seviyelerinin düşürülmesi tip 2 diyabetin tedavisi ve önlenmesi için önemli bir husustur (Afacan, 2020). Ek olarak, obez bireylerden izole edilmiş yağ hücrelerinde azalmış glikoz taşıyıcı protein 4 (GLUT4) ekspresyonu artmış RBP4 salınımı ile ilişkilendirilmiştir (Q. Yang vd., 2005). 2007 Yılında Sasaki ve diğerlerinin yaptığı bir araştırmada, 4 haftalık erkek fareler iki gruba ayrılarak kontrol diyeti veya kontrol diyetine 2g/kg siyanidin-3-glukozit (C3G) eklenmiş olan diyetle beslenmiştir. 5 haftanın sonunda fareler sakrifiye edilerek karaciğer, iskelet kası, yağ dokuları ve kan örnekleri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda kontrol ve C3G grupları arasında adipoz doku ağırlığı ve vücut ağırlığı artışında anlamlı bir farklılık gözlemlenmediği bulunmuştur. Buna karşın 3. ve 5. haftalarda kan glikoz konsantrasyonu C3G grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde baskılanmıştır. C3G, beyaz yağ dokusunda GLUT4'ü önemli ölçüde arttırırken RBP4'ü ve beyaz yağ dokusunda monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve TNF α 'yı azaltmıştır. Bu bulgular, C3G'nin GLUT4-RBP4 sistemin ve ilgili inflamatuvar adipositokinlerin düzenlenmesi yoluyla önemli bir anti-diyabetik güce sahip olduğunu göstermektedir. İnsülin tolerans testinin sonucu, diyetteki C3G'nin insülin direncini iyileştirdiğini açıkça göstermiştir (Sasaki vd., 2007). Castro ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı randomize, çift kör, çapraz çalışmada siyah frenk üzümü ekstraktının tokluk glisemi üzerindeki doza bağlı etkileri araştırılmıştır. Yaş ortalaması 46 olan 14 erkek ve 9 menapoz sonrası kadın çalışmaya dâhil edilmiştir. Katılımcılar 150 mg, 300 mg, 600 mg antosiyanin sağlayan siyah frenk üzümü özütü içeren veya hiç siyah frenk üzümü özütü içermeyen (kontrol grubu) düşük şekerli meyve içeceklerinden birini, yüksek karbonhidratlı öğün öncesi tüketmiştir. Sonrasında kontrol gurubunun ve

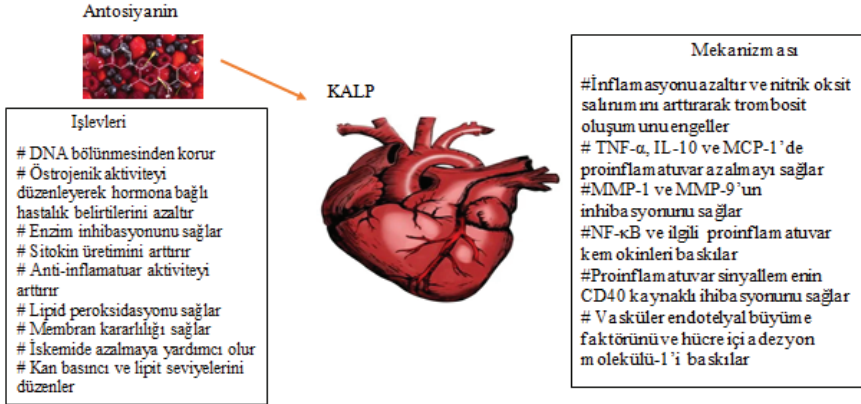
deney grubunun kan örnekleri incelenmiştir. Sonuç olarak 600 mg frenk üzümü özütü içeren içecekten tüketen deney grubunda tüketimden 10-30 dakika sonra kan glikoz seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. 75. dakikada deney grubunun kan glikoz düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır. 600 mg frenk üzümü özü içeren içeceği tüketen grupta 10, 20 ve 30. dakikalarda insülin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktür ancak 75 ve 90.dakikalarda deney grubundaki insülin kontrol grubundaki insüline kıyasla yüksek bulunmuştur. İnsülin salgılanmasını uyaran gastrointestinal inhibitör peptit (GIP) düzeyine bakıldığında ise yüksek doz frenk üzümü özütü tüketen grupta kontrol grubuna göre tüm zaman periyodlarında azalmıştır. Yine insülin sekresyonunu arttıran GLP-1 yüksek doz alan deney grubunda 90. dakikadan sonra anlamlı şekilde azalma göstermiştir. Tüm sonuçlara bakarak siyah frenk üzümünün en yüksek dozu plazma glikoz artışını azaltırken ilk yarım saatte de insülin konsantrasyonları ve 90. dakikada ise plazmadaki GIP konsantrasyonları üzerinde inhibitör etkisi sağlamaktadır. Daha düşük dozlarında herhangi bir etki gözlemlenmemiştir. Siyah frenk üzümünün postprandiyal glisemi üzerindeki bu geciktirici etkisi uzun yıllar boyunca alışkanlıkla deneyimlenirse, insülin direnci ve Tip 2 diyabet gelişimi riskini azaltabilir (Castro-Acosta vd., 2016).

2.5.3. Antosiyaninlerin Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi

Kalp ve damar hastalıklarının sebebi temelde hipertansiyon, vasküler endotelde işlev bozukluğu, trombosit agregasyonu ve yüksek plazma LDL kolesteroldür. Obezite, diyabet gibi diğer kronik hastalıklar kalp ve damar hastalıkların gelişimine neden olurken yanlış beslenme, hareketsiz yaşam tarzı, tütün kullanımı gibi olumsuz davranışlar da kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir (Riaz vd., 2016). Antosiyaninler ve diğer antioksidanlar kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve iyileştirilmesinde rol oynamaktadır (Wallace vd., 2016). Ateroskleroz patogenezinde reaktif oksijen türlerinin işlevi bilinmektedir. Antosiyaninlerin ise antioksidan rolü yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Serraino vd. 2003 yılında yaptığı çalışmada böğürtlen suyundaki siyanidin-3-O-glukozitin, peroksinitrite maruz kalan vasküler hücrelerde antioksidan aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmada 200 gr böğürtlen dövülerek özü çıkartılmış ve insan göbek damarı endotel hücreleri, endotelial büyüme ortamı bullet kit içinde kültürlenmiştir. Daha sonra hücreler 80 ppm; 40 ppm; 14.5 ppm siyanidin-3-O-glukozit içeren üç ayrı doz böğürtlen suyuyla muamele edilmiştir. Veri setleri tek ve iki yönlü varyans analizi ile incelenmiştir ve siyanidin-3-O-glukozitin peroksinitrit kaynaklı oksidasyonları azalttığı gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonuçları siyanidin-3-O-glukozitin, bir peroksinitrit temizleyicisi olduğunu ve çoklu

peroksinitrit kaynaklı oksidatif süreçleri engellediğini göstermektedir (Serraino vd., 2003). Curtis ve arkadaşlarının çalışmasında 6 ay boyunca yaban mersini kullanılarak metabolik sendromlu katılımcıların kardiyometabolik fonksiyon biyobelirteçlerinin iyileştirilmesi amaçlanmıştır. 50-75 yaş arası metabolik sendromu olan (obez, hipertansiyon ve bozulmuş açlık glikozu tanısı konmuş) yetişkinlerle plasebo kontrollü, paralel, çift kör bir çalışma yürütülmüştür. Çalışmaya 138 yetişkin katılarak üç gruba ayrılmıştır ve gruplar günde ½ su bardağı (75 gr) yaban mersini tüketen grup, günde 1 su bardağı yaban mersini tüketen grup (150 gr) ve plesabodan oluşmaktadır. 21 günlük beslenme kısıtlama süreci sonrası insülin direnci ve kardiyometabolik parametreler başlangıçta ve müdahaleden 6 ay sonra değerlendirilmiştir. Beslenme kısıtlamalarında 21 gün boyunca antosiyanin alımları ve vasküler işlevi değiştirdiği bilinen diğer gıdalar yasaklanmıştır. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde 6 ay boyunca 1 su bardağı (150 gr) yaban mersini tüketen grupta kontrol grubu ve diğer gruba kıyasla fibromusküler displazi (FMD) anlamlı şekilde azalmıştır. Benzer şekilde 150 gr yaban mersini alan grupta vücut dengesinin sürdürülmesinde önemli roller aldığı düşünülen ortalama plazma cGMP konsantrasyonları anlamlı olarak artmıştır. Müdahalenin kan basıncı veya vasküler fonksiyonun diğer biyobelirteçleri üzerinde etkisi gözlemlenmemiştir. Özetle günde 1 su bardağı (150gr) yaban mersini alımının vasküler fonksiyon belirten değerleri ve lipit durumuyla ilgili öğeleri iyileştirdiği gözlemlenmiştir. 6 aydan uzun süre, günde 1 su bardağı yaban mersini kondüit arter endotel fonksiyonunu iyileştirmiştir. Ayrıca sistemik arteriyel sertlikte azalma görülürken statin kullanmayan hastaların HDL kolesterolünde düzelmeler gözlemlenmiştir (Curtis vd., 2019). Habanova ve arkadaşlarının yürütmüş olduğu klinik bir araştırmada sağlıklı 25 kadın ve 15 erkek çalışmaya dâhil edilerek antosiyaninlerin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki riski azalttığı hipotezi sunulmuştur. Katılımcıların daha önce böbrek, karaciğer ve kardiyovasküler hastalıklar için tedavi edilmemiş, son 6 aydır yüksek kolesterol ve yüksek tansiyon öyküsüne rastlanmamış ve herhangi bir besin takviyesi almıyor olması seçim kriterlerini oluşturmuştur. Deneklerin antropometrik parametreleri ve kan basıncı çalışmadan önce kaydedilmiştir. Gönüllülere haftanın belirli günlerinde olmak üzere diyetlerine ek olarak haftada üç kez dondurulmuş yaban mersini verilmiştir. Çalışma sırasında kan profilleri (T-C, LDL-C, HDL-C, TG) ve ALT, AST, GMT, ALP, kreatinin, albümin, glikoz, Mg değerleri izlenmiştir. Altı haftalık çalışmanın sonucu değerlendirilmiştir. Sonuç Olarak; kadınlarda total kolesterol, LDL kolesterol, glikoz ve albümin değerlerinde düşme gözlemlenirken HDL kolesterol değerinde ise yükselme gözlemlenmiştir. Erkeklerde total kolesterol, glikoz, albümin ve trigliserit değerlerinin düşerken LDL kolesterolün yükseldiği, HDL kolesterolde faydalı bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Diğer parametreler için gözlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Genel olarak, gönüllü sayısı için lipit profili iyileşmiştir. Optimal değerlere sahip gönüllülerin sayısı artmış, yüksek ve çok yüksek değerlere sahip gönüllülerin sayısı azalmıştır. Mevcut sonuçlara göre antosiyaninler kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerini azaltmak açısından olumlu olarak değerlendirilmektedir (Habanova vd., 2016). Antosiyaninlerin tek başına önemli kardiyovasküler koruma sağlayıp sağlayamayacağını göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak bu başlık altında sunulan çalışmalar, insanlarda antosiyaninlerin kardiyovasküler sistem koruyucu etkilerini açıkça gözler önüne sermektedir.



Şekil 3: Antosiyaninlerin Kalp Sağlığını Düzenleyici Etkileri ve Mekanizması (Wallace, 2013) (Kitaptan uyarlanarak tasarlanmıştır) (Riaz vd., 2016)

2.5.4. Antosiyaninlerin Kanser ile İlişkisi

Dünya'da her 5 kişiden biri yaşamı boyunca kansere yakalanmaktadır. Her 8 erkekten 1'i ve her 11 kadından 1'i kanser nedeniyle yaşamını kaybetmektedir (<https://go.iarc.fr/>). Kanser hücreleri iyi huylu ve kötü huylu olmak üzere ikiye ayrılmakla beraber, hücrenin düzenleme mekanizmasından kaçarak normal olmayan şekilde çoğalır ve vücuttaki dokuları istila eder. Kanserinin sebebi hücre DNA'sında meydana gelen anormalliklerdir ve genetik nedenler, sağlıksız beslenme, enflamasyon ve stres nedenli oksidatif hasar kanserin başlıca etkenleridir. Sebze, meyve, tahıl, baklagil ve yağlı tohumlar kansere karşı koruma sağladığından beslenme yoluyla kanseri önlemek dünyadaki bilim insanlarının ilgi odağıdır. Antosiyaninler de kanseri önlemede yardımcı olmakla beraber bunu çeşitli mekanizmalarla yapmaktadır. Antosiyaninlerin kanseri önlemede beş mekanizmadan bahsedilebilir;

1. G1/G0 ve G2/M fazını durdurarak hücre döngüsünün durdurulması
2. Anti-anjiyogenez ve apoptozun indüklenmesi

3. Oksidatif DNA hasarının engellenmesi
4. Detoksifikasyon için faz II enzimlerinin uyarılması
5. Siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerinin inhibe edilmesi (Riaz vd., 2016)

Yapılan çalışmalara göre antosiyaninler diğer flavonoidlerle karşılaştırıldığında daha güçlü anti-kanser etkisine sahiptir (Koide vd., 1997). Antosiyaninler ve metabolitlerinin pankreas kanseri hücrelerinin göçünü modüle edip etmediğini tespit etmeyi amaçlayan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir araştırmada 35 genç sağlıklı gönüllü 2 haftalık arınma süreci sonunda bir hafta boyunca 6,3 mg/L antosiyanin içeren içecekten günlük 330 ml tüketmiştir. Antosiyanin açısından zengin meyve suyunun tüketilmesinden sonra izole edilen plazma özleri, pankreas kanseri hücre hattı-1 (PANC-1) göçünü önemli ölçüde azaltmıştır, ancak AsPC-1 göçünü azaltmadığı rapor edilmiştir. PANC-1 göçünün en yüksek inhibisyonuna sahip gönüllülerden alınan havuzlanmış plazma, kanserde ve endotel hücrelerinde NF-kB p65 ve Odak adezyon kinazı (FAK) fosforilasyonunda bir azalmaya neden olmuştur. Metabolitler ile ilgili olarak ise PANC-1 göçü, o-kumarik asit ve peonidin-3-galaktozid artışıyla ters orantılı olarak gözlemlenmiştir. Sonuç olarak antosiyaninler, metastatik pankreas kanseri tedavisi için yeni stratejiler sunan daha düşük PANC-1 hücre göçü ile ilişkilendirilmiştir (Mostafa vd., 2023). Lala ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada ise kolon kanserojen ve azoksimetan gibi kanser yapıcı maddelerle muamele edilen farelere 14 hafta boyunca yaban mersini, aronya ve üzüm antosiyaninlerinden zengin ekstratlar ilave edilmiş diyet veya antosiyanin içermeyen diyet (kontrol grubu) verilmiştir. Daha sonra sonuçlar incelenmiş ve antosiyanin içeren diyetle beslenen fareler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antosiyanin tüketen grupta kanser yapıcılar anlamlı şekilde azalmıştır. Aronya ve yaban mersini antosiyaninleri ile beslenen grupta kolonik hücresel proliferasyon azalırken üzüm ve yaban mersini antosiyaninleri ile beslenen sıçanlarda daha düşük COX-2 mRNA gen ekspresyonu gözlemlenmiştir. Fareler üzerinde yapılan bu çalışma antosiyaninlerin kansere karşı koruyucu etkisini gösteren *in vitro* çalışmaları destekler niteliktedir (Lala vd., 2009).

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bağırsak mikrobiyotası insan sağlığını direkt olarak etkileyen bir olgudur ve birçok hastalık için bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu tedavi yöntemi olarak görülebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasında gerçekleşen herhangi bir bozulma sonucu epitel bariyer dejenerasyona uğrayabilir ve enfeksiyonlara karşı duyarlılık artabilmektedir. Diğer yandan bağırsak mikrobiyota bileşimindeki olumsuz değişiklikler veya disbiyozis, bağırsıklık tepkilerini de değiştirerek oksidatif strese, iltihaplanmaya neden olarak otoimmün hastalık gelişimi gerçekleştirebilmektedir. Antosiyaninler yapılan birçok araştırmada bağırsak mikrobiyotasını modüle etme yeteneğini göstermiş ve antioksidan etkisi dâhil olmak üzere birden fazla mekanizma ile diyabet, obezite, KVH ve kanser üzerinde etkin rol oynayarak tedavi sürecini yönetebileceği hipotezini doğurmuştur. Ancak antosiyaninlerin biyoyararlanımı mevcut çalışma sonuçlarına göre çok düşüktür. Diğer yandan antosiyaninlerin biyoyararlanımının tam olarak aydınlatılmadığına dair şüpheler mevcuttur. Bunun nedeni kullanılan yöntemlerin antosiyaninlere göre optimize edilememesi veya deney esnasında çalışma sonuçlarını etkileyecek dış unsurları ortadan kaldırmanın güçlüğü vb. olabilmektedir. Antosiyaninlerin biyoyararlanımına dair çalışmalar oldukça yetersizdir. Üstelik doğada yüzlerce antosiyanin tanımlanmış olmasına rağmen küçük bir kısmı ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu yönde çalışmalar artırılmalı ve araştırmalarda yer almayan antosiyaninlere de ağırlık verilmelidir.

Antosiyaninlerin emilimi kimyasal yapı, diğer gıda maddeleriyle etkileşim, gıdaya uygulanan işlem ve hazırlama-pişirme yöntemleri, gıda matrislerinin doğası ve bireyin genetik faktörleri gibi birçok unsurla ilişkilidir. Antosiyaninlerin kaynağı da önemli bir faktördür çünkü kaynağına göre işlevsel ve yapısal farklılıklar gösterebilmektedir. Antosiyaninlerin diğer besinlerle alımında bazı besinlerin antosiyanin emilimini azalttığı bilinmektedir ancak hangi besinlerin antosiyanin emilimini engellediğine dair literatürde net kanıtlara rastlanamamasıyla beraber glukozun antosiyanin emilimini engellediği bilinmektedir. Antosiyaninlerin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi ve hastalıklarla ilişkisinin tam olarak kavranması için yüksek kalite kontrollü klinik çalışmaların sayısı artırılarak daha güçlü kanıtların elde edilmesine ve tüketildiği andan itibaren geçirdiği tüm metabolik olayların haritasının çizilerek intestinal mikrobiyota ve sağlık üzerine etkilerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Afacan, F. Ö. (2020). *ANTOSİYANİNLERİN Beslenmedeki Önemi Ve Sağlık Üzeri-
n Etkileri*. 1(1), 19–24.
- Ahmad, M. K., Othman, I. S., Zainal Abidin, M. Z., Ahsan, Q., Abd Razak, J., & Kamarudin, N. (2017). Effect of fly ash composition on electrodeposited nickel-fly ash composite coatings on aluminium alloy 7075 substrate. *Solid State Phenomena*, 264 SSP, 177–181. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/SSP.264.177>
- Al-Awwadi, N. A., Araiz, C., Bornet, A., Delbosc, S., Cristol, J. P., Linck, N., Azay, J., Teissedre, P. L., & Cros, G. (2005). Extracts enriched in different polyphenolic families normalize increased cardiac NADPH oxidase expression while having differential effects on insulin resistance, hypertension, and cardiac hypertrophy in high-fructose-fed rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(1), 151–157. <https://doi.org/10.1021/jf048919f>
- Alzaid, F., Cheung, H. M., Preedy, V. R., & Sharp, P. A. (2013). Regulation of glucose transporter expression in human intestinal Caco-2 cells following exposure to an anthocyanin-rich berry extract. *PLoS ONE*, 8(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078932>
- Amauchi, T. Y., Amon, J. K., Aki, H. W., Erauchi, Y. T., Ubota, N. K., Ara, K. H., & Ori, Y. M. (2001). <Yamauchi-2001-The fat-derived horm.pdf>. *Nature Medicine*, 7(8), 941–946.
- Barnett, M. P. G., Young, W., Armstrong, K., Brewster, D., Cooney, J. M., Ellett, S., Espley, R. V., Laing, W., Maclean, P., Mcghe, T., Pringle, G., Roy, N. C., & Ferguson, L. R. (2021). *Immune Cell Gene Expression and Faecal Microbiota*.
- Baron, G., Altomare, A., Regazzoni, L., Redaelli, V., Grandi, S., Riva, A., Morazzoni, P., Mazzolari, A., Carini, M., Vistoli, G., & Aldini, G. (2017). Pharmacokinetic profile of bilberry anthocyanins in rats and the role of glucose transporters: LC–MS/MS and computational studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 144, 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.04.042>
- Castañeda-Ovando, A., Pacheco-Hernández, M. de L., Páez-Hernández, M. E., Rodríguez, J. A., & Galán-Vidal, C. A. (2009). Chemical studies of anthocyanins: A review. *Food Chemistry*, 113(4), 859–871. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.09.001>
- Castro-Acosta, M. L., Smith, L., Miller, R. J., McCarthy, D. I., Farrimond, J. A., & Hall, W. L. (2016). Drinks containing anthocyanin-rich blackcurrant extract decrease postprandial blood glucose, insulin and incretin concentrations. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 38, 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.09.002>
- Curtis, P. J., Van Der Velpen, V., Berends, L., Jennings, A., Feelisch, M., Umpleby, A. M., Evans, M., Fernandez, B. O., Meiss, M. S., Minnion, M., Potter,

- J., Minihihane, A. M., Kay, C. D., Rimm, E. B., & Cassidy, A. (2019). Blueberries improve biomarkers of cardiometabolic function in participants with metabolic syndrome—results from a 6-month, double-blind, randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, *109*(6), 1535–1545. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy380>
- De Ferrars, R. M., Czank, C., Zhang, Q., Botting, N. P., Kroon, P. A., Cassidy, A., & Kay, C. D. (2014). The pharmacokinetics of anthocyanins and their metabolites in humans. *British Journal of Pharmacology*, *171*(13), 3268–3282. <https://doi.org/10.1111/bph.12676>
- Dreiseitel, A., Oosterhuis, B., Vukman, K. V., Schreier, P., Oehme, A., Locher, S., Hajak, G., & Sand, P. G. (2009). Berry anthocyanins and anthocyanidins exhibit distinct affinities for the efflux transporters BCRP and MDR1. *British Journal of Pharmacology*, *158*(8), 1942–1950. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00495.x>
- Fernandes, I., Nave, F., Gonçalves, R., De Freitas, V., & Mateus, N. (2012). On the bioavailability of flavanols and anthocyanins: Flavanol-anthocyanin dimers. *Food Chemistry*, *135*(2), 812–818. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.05.037>
- Fleschhut, J., Kratzer, F., Rechkemmer, G., & Kulling, S. E. (2006). Stability and biotransformation of various dietary anthocyanins in vitro. *European Journal of Nutrition*, *45*(1), 7–18. <https://doi.org/10.1007/s00394-005-0557-8>
- Ghosh, D., & Konishi, T. (2007). Anthocyanins And Anthocyanin-Rich Extracts. *Asia Pac J Clin Nutr*, *16*(2), 200–208.
- Habanova, M., Saraiva, J. A., Haban, M., Schwarzova, M., Chlebo, P., Predna, L., Gažo, J., & Wyka, J. (2016). Intake of bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.) reduced risk factors for cardiovascular disease by inducing favorable changes in lipoprotein profiles. *Nutrition Research*, *36*(12), 1415–1422. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.11.010>
- Hagop Kantarjian Guillermo Garcia-Manero Hui Yang, S.-Q. K. S. O. D. T. (2005). 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*, *23*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.02.018>. Hypoglycemic
- Hanske, L., Engst, W., Loh, G., Sczesny, S., Blaut, M., & Braune, A. (2013). Contribution of gut bacteria to the metabolism of cyanidin 3-glucoside in human microbiota-associated rats. *British Journal of Nutrition*, *109*(8), 1433–1441. <https://doi.org/10.1017/S0007114512003376>
- He, J., Wallace, T. C., Keatley, K. E., Failla, M. L., & Giusti, M. M. (2009). Stability of black raspberry anthocyanins in the digestive tract lumen and transport efficiency into gastric and small intestinal tissues in the rat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *57*(8), 3141–3148. <https://doi.org/10.1021/jf900567t>
- Hidalgo, M., Oruna-Concha, M. J., Kolida, S., Walton, G. E., Kallithraka, S., Spencer, J. P. E., Gibson, G. R., & De Pascual-Teresa, S. (2012). Meta-

- bolism of anthocyanins by human gut microflora and their influence on gut bacterial growth. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(15), 3882–3890. <https://doi.org/10.1021/jf3002153>
- Hyochol Ahn, PhD, Michael Weaver, PhD, Debra Lyon, PhD, Eunyoung Choi, RN, and Roger B. Fillingim, P., & Tumber, C. J. F. S. T. (2017). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.020>. Metabolic
- Jamar, G., Estadella, D., & Pisani, L. P. (2017). Contribution of anthocyanin-rich foods in obesity control through gut microbiota interactions. *BioFactors*, 43(4), 507–516. <https://doi.org/10.1002/biof.1365>
- Jayarathne, S., Stull, A. J., Park, O. H., Kim, J. H., Thompson, L., & Moustaid-Moussa, N. (2019). Protective Effects of Anthocyanins in Obesity-Associated Inflammation and Changes in Gut Microbiome. *Molecular Nutrition and Food Research*, 63(20), 1–74. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900149>
- Kalupahana, N. S., Claycombe, K. J., & Moustaid-Moussa, N. (2011). (n-3) Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: Mechanistic insights. *Advances in Nutrition*, 2(4), 304–316. <https://doi.org/10.3945/an.111.000505>
- Kamonpatana, K., Failla, M. L., Kumar, P. S., & Giusti, M. M. (2014). Anthocyanin structure determines susceptibility to microbial degradation and bioavailability to the buccal mucosa. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(29), 6903–6910. <https://doi.org/10.1021/jf405180k>
- Keppler, K., & Humpf, H. U. (2005). Metabolism of anthocyanins and their phenolic degradation products by the intestinal microflora. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13(17), 5195–5205. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.05.003>
- Kern, S. M., Bennett, R. N., Needs, P. W., Mellon, F. A., Kroon, P. A., & Garcia-Conesa, M. T. (2003). Characterization of Metabolites of Hydroxycinnamates in the in Vitro Model of Human Small Intestinal Epithelium Caco-2 Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(27), 7884–7891. <https://doi.org/10.1021/jf030470n>
- Koide, T., Kamei, H., Hashimoto, Y., Kojima, T., & Terabe, K. (1997). *Analyzed by Flow-Cytometry*. 12(2), 111–115.
- Lindsay, R. S., Funahashi, T., Hanson, R. L., Knowler, W. C., & Krakoff, J. (2002). Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population Chloroquine-resistant Plasmodium malariae in south Sumatra, Indonesia. *The Lancet*, 360(9326), 57–58.
- Manach, C., Williamson, G., Morand, C., & Scalbert, A. (2018). *Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies 1 – 3*. 81(February), 230–242.
- Mazza, G. (2007). Anthocyanins and heart health. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*, 43(4), 369–374.

- McHale. (2012). Effects of human oral mucosal tissue, saliva and oral microflora on intraoral metabolism and bioactivation of black raspberry anthocyanins Susan. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0040.Effects>
- Mostafa, H., Behrendt, I., Meroño, T., González-Domínguez, R., Fasshauer, M., Rudloff, S., Andres-Lacueva, C., & Kuntz, S. (2023). Plasma anthocyanins and their metabolites reduce in vitro migration of pancreatic cancer cells, PANC-1, in a FAK- and NF-κB dependent manner: Results from the AT-TACH-study a randomized, controlled, crossover trial in healthy subjects. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 158(October 2022), 0–5. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114076>
- Nadler, S. T., Stoehr, J. P., Schueler, K. L., Tanimoto, G., Yandell, B. S., & Attie, A. D. (2000). The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(21), 11371–11376. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.21.11371>
- Oliveira, H., Fernandes, I., Brás, N. F., Faria, A., De Freitas, V., Calhau, C., & Mateus, N. (2015). Experimental and Theoretical Data on the Mechanism by Which Red Wine Anthocyanins Are Transported through a Human MKN-28 Gastric Cell Model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(35), 7685–7692. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00412>
- Passamonti, S., Vrhovsek, U., & Mattivi, F. (2002). The interaction of anthocyanins with bilitranslocase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 296(3), 631–636. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00927-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00927-0)
- Prior, R. L., & Wu, X. (2006). Anthocyanins: Structural characteristics that result in unique metabolic patterns and biological activities. *Free Radical Research*, 40(10), 1014–1028. <https://doi.org/10.1080/10715760600758522>
- Riaz, M., Zia-Ul-Haq, M., & Saad, B. (2016). Anthocyanins and Human Health: Biomolecular and therapeutic aspects. In *Springer Briefs in Food, Health and Nutrition*.
- Sasaki, R., Nishimura, N., Hoshino, H., Isa, Y., Kadowaki, M., Ichi, T., Tanaka, A., Nishiumi, S., Fukuda, I., Ashida, H., Horio, F., & Tsuda, T. (2007). Cyanidin 3-glucoside ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity due to downregulation of retinol binding protein 4 expression in diabetic mice. *Biochemical Pharmacology*, 74(11), 1619–1627. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.08.008>
- Sergeev, I. N., Aljutaily, T., Walton, G., & Huarte, E. (2020). Microbiota , Body Composition and Weight Loss in Obesity. *Nutrients*, 12(222), 1–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019807/pdf/nutrients-12-00222.pdf>
- Serraino, I., Dugo, L., Dugo, P., Mondello, L., Mazzon, E., Dugo, G., Caputi, A. P., & Cuzzocrea, S. (2003). Protective effects of cyanidin-3-O-glucoside from blackberry extract against peroxynitrite-induced endothelial dysfunction.

- ction and vascular failure. *Life Sciences*, 73(9), 1097–1114. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(03\)00356-4](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00356-4)
- Soares, S., Mateus, N., Freitas, V. De, & Unamuno, C. M. De. (n.d.). *Abstract The interaction between phenolic compounds and salivary proteins is considered the basis of the poorly understood phenomenon of astringency . Furthermore , this interaction is an important factor in relation to their bioavailability . In this wor.* 1–30.
- Sultan, M. T., Butt, M. S., Karim, R., Iqbal, S. Z., Ahmad, S., Zia-Ul-Haq, M., Aliberti, L., Ahmad, A. N., & De Feo, V. (2014). Effect of Nigella sativa fixed and essential oils on antioxidant status, hepatic enzymes, and immunity in streptozotocin induced diabetes mellitus. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-193>
- Tian, L., Tan, Y., Chen, G., Wang, G., Sun, J., Ou, S., Chen, W., & Bai, W. (2019). Metabolism of anthocyanins and consequent effects on the gut microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(6), 982–991. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1533517>
- Tilg, H., & Moschen, A. R. (2008). Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Molecular Medicine*, 14(3–4), 222–231. <https://doi.org/10.2119/2007-00119.Tilg>
- Vendrame, S., Daugherty, A., Kristo, A. S., Riso, P., & Klimis-Zacas, D. (2013). Wild blueberry (*Vaccinium angustifolium*) consumption improves inflammatory status in the obese Zucker rat model of the metabolic syndrome. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(8), 1508–1512. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.12.010>
- Wallace, T. C. (2013). Anthocyanins in cardiovascular disease prevention. *Anthocyanins in Health and Disease*, 7, 165–197. <https://doi.org/10.1201/b15554>
- Wallace, T. C., Slavin, M., & Frankenfeld, C. L. (2016). Systematic review of anthocyanins and markers of cardiovascular disease. *Nutrients*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu8010032>
- Wang, L. S., & Stoner, G. D. (2008). Anthocyanins and their role in cancer prevention. *Cancer Letters*, 269(2), 281–290. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.020>
- Williamson, G., & Clifford, M. N. (2010). Colonic metabolites of berry polyphenols: The missing link to biological activity? *British Journal of Nutrition*, 104(SUPPL.3), 48–66. <https://doi.org/10.1017/S0007114510003946>
- Wu, X., Pittman, H. E., & Prior, R. L. (2006). Fate of anthocyanins and antioxidant capacity in contents of the gastrointestinal tract of weanling pigs following black raspberry consumption. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(2), 583–589. <https://doi.org/10.1021/jf052108+>
- Yang, M., I. Koo, S., O. Song, W., & K. Chun, O. (2011). Food Matrix Affecting Anthocyanin Bioavailability: Review. *Current Medicinal Chemistry*, 18(2), 291–300. <https://doi.org/10.2174/092986711794088380>

- Yang, Q., Graham, T. E., Mody, N., Preitner, F., Peroni, O. D., Zabolotny, J. M., Kotani, K., Quadro, L., & Kahn, B. B. (2005). Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, *436*(7049), 356–362. <https://doi.org/10.1038/nature03711>
- Yilmaz, E. (2019). Effects of dietary anthocyanin on innate immune parameters, gene expression responses, and ammonia resistance of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Fish and Shellfish Immunology*, *93*(May), 694–701. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.08.033>
- Yoo, J. Y., Groer, M., Dutra, S. V. O., Sarkar, A., & McSkimming, D. I. (2020). Gut microbiota and immune system interactions. *Microorganisms*, *8*(10), 1–22. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101587>
- Zhang, H., Hassan, Y. I., Renaud, J., Liu, R., Yang, C., Sun, Y., & Tsao, R. (2017). Bioaccessibility, bioavailability, and anti-inflammatory effects of anthocyanins from purple root vegetables using mono- and co-culture cell models. *Molecular Nutrition and Food Research*, *61*(10), 1–43. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600928>
- Zhang, Y., Gu, Y., Ren, H., Wang, S., Zhong, H., Zhao, X., Ma, J., Gu, X., Xue, Y., Huang, S., Yang, J., Chen, L., Chen, G., Qu, S., Liang, J., Qin, L., Huang, Q., Peng, Y., Li, Q., ... Wang, W. (2020). Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOTÉ study). *Nature Communications*, *11*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18414-8>
- Zou, T. Bin, Feng, D., Song, G., Li, H. W., Tang, H. W., & Ling, W. H. (2014). The role of sodium-dependent glucose transporter 1 and glucose transporter 2 in the absorption of cyanidin-3-O- β -glucoside in caco-2 cells. *Nutrients*, *6*(10), 4165–4177. <https://doi.org/10.3390/nu6104165>

BÖLÜM 5

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA ANTİMİKROBİYAL İLAÇLARIN FARMAKOKİNETİK PROFİLİNDEKİ DEĞİŞİMLER

Ahmet ÇAKIR¹, Hasan MEMİŞ²

1 Arş. Gör., İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-9843-1604

2 Arş. Gör., İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0001-7158-1795

GİRİŞ

Yoğun bakım; akut, hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olan veya gelişme riski taşıyan hastaların kapsamlı yönetimi üzerine yoğunlaşmış multidisipliner ve meslekler arası bir uzmanlık alanıdır (Marshall et al., 2017). Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) diğer servislere kıyasla hastanede kalış süresi ve mortalite açısından daha yüksek bir orana sahiptir (Molina, Seow, Heng, Chong, & Ho, 2014). Yapılmış bir çalışmada, mortalite oranlarının medikal YBÜ’de %7, cerrahi YBÜ’de %8,5 ve kardiyak YBÜ’de ise %8,2 kadar olduğu gösterilmiştir (Siddiqui, 2015). YBÜ’de saptanan bu mortalite oranlarının büyük bir çoğunluğunu yatan hastalarda görülen enfeksiyonun kendisi ve enfeksiyon kaynaklı sepsis durumunun kötüleşmesi oluşturmaktadır.

1. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hasta Profili

YBÜ’de yatan hastalarda mortalite oranları %20,5 ile %43 arasında değişmekte olup en sık ölüm nedenleri arasında sepsis, kardiyopulmoner arrest, pnömoni ve aritmiler yer almaktadır (Akkoc et al., 2017). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ortaya çıkan şiddetli sepsis ve septik şok, morbidite ve mortalite ile yüksek oranda ilişkilidir (Angus et al., 2001). Şiddetli sepsis, organik işlev bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile ilişkili bir tabloyken; septik şok, perfüzyon anormalliklerinin varlığında yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen sepsis kaynaklı hipotansiyonun olması olarak tanımlanır (Srzić, Neseek Adam, & Tunjić Pejak, 2022). Şiddetli sepsisin geliştiği hastaların dörtte biri hastanede kaldıkları süre boyunca ölüm riski ile karşı karşıya iken; septik şok, %50’ye yaklaşan en yüksek ölüm oranıyla ilişkilidir (Mayr, Yende, & Angus, 2014). Sepsis ve septik şoklu kritik hastalarda erken ve uygun antimikrobiyal ilaç seçimi mortaliteyi azaltan en önemli faktörlerden biridir (Garnacho-Montero et al., 2003). Antimikrobiyal tedavi YBÜ’de görülen sepsis ve septik şok hastalarının yönetiminde tedavinin temel taşını oluşturmaktadır. Altta yatan nedene yönelik olarak en kısa sürede antimikrobiyal tedaviye başlanmalıdır. Kılavuzlar tarafından olası septik şoku olan veya sepsis olasılığı yüksek olan yetişkinler için, antimikrobiyallerin derhal ve ideal olarak tanı konulduktan sonraki 1 saat içinde uygulanması önerilmektedir (Evans et al., 2021). Kritik hastalarda enfeksiyon yönetiminin başarısında çeşitli faktörler rol alır. Ampirik antimikrobiyal tedavinin yeterliliğine ek olarak; reçete edilen doz, yol ve uygulama şekli gibi dozlamaya ilişkin parametrelerin de optimize edilmesi çok önemlidir (Póvoa, Moniz, Pereira, & Coelho, 2021). YBÜ’de görülen enfeksiyonlar en kısa sürede tespit edilip bunlara yönelik en uygun ampirik antimikrobiyal tedavi başlatılmalıdır.

2. YBÜ’de En Sık Görülen Enfeksiyonlar ve Etkenleri

YBÜ’de görülen enfeksiyonlar ve bunlara neden olan mikroorganizmalar hakkında geniş bir bilgiye sahip olunması sepsisin erken yönetimi açısından oldukça önemlidir (Tabah et al., 2022). YBÜ’de en sık görülen enfeksiyonlar bölgelerine göre solunum yolu, abdomen, kan, böbrek, cilt veya deri, kateter ilişkili, genitoüriner sistem, santral sinir sistemi ve diğer bölgeler olarak gruplandırılabilir. YBÜ’de yatan hastalarda bu enfeksiyonlar arasında solunum yolu enfeksiyonları en sık görülen enfeksiyonlardır (Vincent et al., 2020). Bu görülen enfeksiyonların etkenleri gram (+), gram (-), anaerobik, diğer bakteriler, fungal, parazitik ve diğer organizmalar olarak gruplandırılabilir. Bu etkenler arasında en sık enfeksiyona neden olanlar gram (+) bakteriler arasında *Staphylococcus aureus*; gram (-) bakteriler arasında *Pseudomonas* türleri yer alırken fungal organizmalar arasında ise *Candida* türleri yer almaktadır (Vincent et al., 2009).

3. Antibiyotiklerin Doku Penetrasyonları

Bir antibiyotiğin etkinliğini anlamak ve enfeksiyon görülen hastalar için akılcı tedavi rejimlerini belirlemek için antibiyotik doku penetrasyonu hakkında bilgi sahibi olunması gerekir. Antibiyotiklerin doku penetrasyonu ve dağılımı; ilacın özellikleri (molekül ağırlığı, proteinlere bağlanma, lipofilik ve iyonizasyon derecesi), hedef doku özellikleri (dokudaki membran fonksiyonu ve vaskülarizasyon) ve enflamasyonun varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Jager, van Hest, Lipman, Roberts, & Cotta, 2019). Genel olarak düşük molekül ağırlıklı, lipofilik ve proteinlere düşük oranda bağlanan ilaçlar yüksek derecede doku penetrasyonu gösterir böylece doku hücrelerine girerek orada birikebilir. Antimikrobiyal ilaçların fizikokimyasal özellikleri kendi aralarında değişiklik göstermektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Yoğun Bakım Ünitesinde Görülen Enfeksiyonların Tedavisinde Yaygın Olarak Kullanılan Antimikrobiyallerin Fizikokimyasal Özellikleri (Jager et al., 2019; Sanz Codina & Zeitlinger, 2022)

Antimikrobiyal İlaç	Molekül* Ağırlığı	Proteinlere bağlanma**	Lipofilik/ Hidrofilik
Aminoglikozit grubu	Düşük	Düşük	Hidrofilik
Azitromisin	Orta	Düşük	Lipofilik
Beta laktam grubu	Düşük	Düşük	Hidrofilik
Daptomisin	Yüksek	Yüksek	Ampifilik
Eritromisin	Düşük	Yüksek	Lipofilik
Florokinolon grubu	Düşük	Düşük	Lipofilik
Fosfomisin	Düşük	NA	Hidrofilik
Karbapenem grubu	Düşük	Düşük	Hidrofilik
Klaritromisin	Düşük	Yüksek	Lipofilik
Klindamisin	Düşük	Yüksek	Lipofilik
Kolistin	Yüksek	Orta	Hidrofilik
Linezolid	Düşük	Düşük	Lipofilik
Rifampisin	Orta	Yüksek	Lipofilik
Seftazidim, Sefepim	Düşük	Düşük	Hidrofilik
Seftriakson, sefazolin	Düşük	Yüksek	Hidrofilik
Sefuroksim, sefotaksim	Düşük	Orta	Hidrofilik
Teikoplanin	Yüksek	Yüksek	Hidrofilik
Tetrasiklin grubu	Düşük	Orta/yüksek	Lipofilik
Trimetoprim	Düşük	Orta	Lipofilik
Vankomisin	Yüksek	Orta	Hidrofilik

*Düşük molekül ağırlığı = <750 D; orta molekül ağırlığı = 750-1250 Da; yüksek molekül ağırlığı = ≥1250 Da; **Düşük protein bağlanma = %0-35; orta protein bağlanma = %35-70; yüksek protein bağlanma = ≥%70; Aminoglikozit grubu= amikasin, gentamisin; Beta laktam grubu= amoksisilin, piperasilin; Florokinolon grubu= siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin; Karbapenem grubu= meropenem, ertapenem, imipenem/silastatin; Tetrasiklin grubu= doksisisiklin

Bir antibiyotiğin enfektif dokulara penetrasyonunun yüksek olması enfeksiyon tedavisindeki etkinliğini üst seviyelere taşıyabilir. Doku penetrasyon oranı değerlerinin bilinmesi, özellikle beklenen klinik yararın enfeksiyonları tedavi etmek için hızlı ve yeterli kemoterapiye bağlı olduğu YBÜ ortamlarında önemini korumaktadır (Viaggi et al., 2022). Antimikrobiyal ilaçların çeşitli dokulara olan penetrasyonları kendi aralarında ve vücudun farklı bölgeleri arasında değişiklik gösterebilir (Tablo 2).

Tablo 2. Yoğun Bakım Ünitesinde Görülen Enfeksiyonların Tedavisinde Yaygın Olarak Kullanılan Antimikrobiyallerin Doku Penetrasyon Özellikleri (Jager et al., 2019)

Antimikrobiyal İlaç	Cilt ve yumuşak doku	Düşük inflame menenjit	Yüksek inflame menenjit	Kemik	Akciğer
Aminoglikozit grubu	Orta	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
Azitromisin	NA	Düşük	NA	Yüksek	Yüksek
Beta laktam grubu	Düşük/orta	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük/orta
Daptomisin	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	NA
Eritromisin	NA	Düşük	NA	NA	Yüksek
Florokinolon grubu	Yüksek	Orta	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Fosfomisin	NA	Orta	Orta	Orta	NA
Karbapenem grubu	Değişken	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
Klaritromisin	NA	Düşük	NA	NA	Yüksek
Klindamisin	Yüksek	Düşük	NA	Orta	NA
Kolistin	NA	Düşük	Orta	NA	NA
Linezolid	Yüksek	Yüksek	NA	Yüksek	Yüksek
Rifampisin	NA	Orta	Orta	Orta	Yüksek
Seftazidim, Sefepim	Değişken	Düşük	Düşük	Düşük/orta	Düşük/orta
Seftriakson, sefazolin	Değişken	Düşük	Düşük	Düşük/orta	Düşük/orta
Sefuroksim, sefotaksim	Değişken	Düşük	Düşük	Düşük/orta	Düşük/orta
Teikoplanin	NA	Düşük	Düşük	Düşük/orta	Düşük
Tetrasiklin grubu	Yüksek	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek
Trimetoprim	Yüksek	Orta	Orta	Orta	NA
Vankomisin	Düşük	Düşük	Değişken	Düşük/orta	Düşük

NA: güvenilir bir sonuca varmak için yeterli bilgi yok (veri eksikliği veya çelişkili kanıtlar)

4. Kritik Hastalarda Farmakokinetik Değişimler

Kritik hastalarda meydana gelen patofizyolojik değişiklikler antimikrobiyale olan maruziyeti etkileyebilir; bu nedenle sepsis ve septik şoklu kritik hastalarda farmakokinetik/farmakodinamik değişiklikler ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve dikkate alınması gerekir (Abdul-Aziz et al., 2020). Sepsis ve septik şoklu hastalarda patofizyolojik değişimler sonucu olarak ilaçların dağılım hacmi (Vd) ve klirensi (CL) değişebilir (Gonçalves-Pereira & Póvoa, 2011). Kritik hastalarda endotel disfonksiyonu olarak

adlandırılan interstisyel boşluğun kapiller sızıntı yoluyla genişlemesi durumu sık görülmektedir (Veiga & Paiva, 2018). Bu durum kritik hastalarda altta yatan hastalığın ciddiyetine ve enflamasyonun derecesine bağlı olarak değişebilir (Bone, 1991). Kritik hastalarda kaybedilen sıvıyı yerine koymak için intravenöz sıvı yüklemesi oldukça sık yapılan bir uygulamadır. Yüklenen bu sıvı nedeniyle hidrofilik ilaçların Vd'si artar bu nedenle daha düşük plazma ve doku antimikrobiyal konsantrasyonlarına neden olabilir. Lipofilik ilaçlar ise normal durumlarda bile yüksek Vd'ye sahip olduğundan değişen sıvı hacminden hidrofilik ilaçlar kadar etkilenmez. Yani kritik hastalarda hastalık nedenli veya uygulanan tedavi kaynaklı antibiyotiklerin hidrofilik ve lipofilik olmasına bağlı olarak Vd ve CL'sinde değişiklikler ortaya çıkabilir (Tablo 3).

Tablo 3. *Antibiyotiklerin Lipofilitesine Göre Kritik Hastalarda Gözlenen Farmakokinetik Değişimler İle Genel Servis Hastalarında Gözlenen Farmakokinetik Profilin Kıyaslanması (Varghese, Roberts, & Lipman, 2011)*

Popülasyon Lipofilisite	Genel farmakokinetik	Kritik hastalarda değişen farmakokinetik
Hidrofilik Antibiyotikler	<ul style="list-style-type: none"> - Vd düşük - İtrah büyük oranda renal yoldan - Düşük intraselüler penetrasyon 	<ul style="list-style-type: none"> - Artmış Vd - Klirens renal fonksiyona bağlı azalmış/artmış - Azalmış interstisyel penetrasyon
Lipofilik Antibiyotikler	<ul style="list-style-type: none"> - Vd yüksek - İtrah büyük oranda hepatik yoldan - Yüksek intraselüler penetrasyon 	<ul style="list-style-type: none"> - Değişmemiş - Klirens hepatik fonksiyona bağlı azalmış/artmış - Değişmemiş interstisyel penetrasyon

Kritik hastalarda altta yatan hastalığa bağlı olarak meydana gelen değişimlere ek olarak bu hastalara uygulanan tedavi de farmakokinetik süreçlerin tüm basamaklarını etkilemektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Kritik Hastalarda Farmakokinetik Değişimler ve Potansiyel Klinik Etkileri (Charlton & Thompson, 2019)

Farmakokinetik süreç	Sepsis durumunda değişim	Potansiyel klinik etkisi
Absorpsiyon	- Çoğu uygulama yolu için azalır	- Enteral olarak uygulanan tüm ilaçlarda subterapötik etki potansiyeli
Dağılım	- Lipofilik ilaçlar için azalır - Hidrofilik ilaçlar için artar - Hipoalbuminemi durumunda asidik proteine bağlanan ilaçların serbest ilaç konsantrasyonu artar	- Lipofilik antimikrobiyal ajanlarda supratherapötik etki potansiyeli - Hidrofilik antimikrobiyal ajanlarda subterapötik etki potansiyeli - Hipoalbuminemi de proteine bağlanmada azalma olması nedeniyle proteinlere yüksek oranda bağlanan antimikrobiyal ajanlarda subterapötik etki potansiyeli
Metabolizma	- Genellikle azalır	- Toksikite riski ve klinik etki artar
Eliminasyon	- Genellikle azalır	- Toksikite riski ve klinik etki artar

4.1. Absorpsiyondaki Değişimler

Septik şok sırasında kan akışı beyin, kalp ve akciğerler gibi hayati organlara doğru yönlendiği için böbrek ve gastrointestinal sistem gibi organlar daha az perfüze olur. Bu nedenle enteral olarak uygulanan ilaçların etkisi azalır. Perifere olan kan perfüzyonunun zayıf olması, ilaçların kaslardan ve deri altı dokulardan olan sistemik absorpsiyonunu da bozar. Diğer yollardan güvenilir olmayan sistemik ilaç absorpsiyonu nedeniyle intravenöz uygulama yolu bu nedenle tercih edilir (Varghese et al., 2011).

4.2. Dağılımdaki Değişim

Kritik hastalarda; aminoglikozit, beta laktam, glikopeptit grubu antibiyotikler ve kolistin gibi hidrofilik antibiyotiklerin V_d 'si önemli ölçüde arttığı için plazma konsantrasyonları azalmaktadır. Makrolid, tetrasiklin, florokinolon grubu ve tigesiklin gibi lipofilik antibiyotikler ise hücre içine büyük ölçüde dağıldığı için daha geniş bir V_d 'ye sahiptir bu nedenle sıvı hacminde meydana gelen değişikliklerden daha az etkilenir (Shah, Barton, & Fischer, 2015). Hipoalbuminemi proteinlere yüksek oranda bağlanan antimikrobiyal ajanların serbest fraksiyonunda artışa yol açarak V_d 'nin

artmasına neden olabilir. Artan Vd, düşük plazma konsantrasyonları ile ilişkilidir; bu durumda, yüksek oranda proteine bağlanan ajanlarda farmakodinamik hedeflere ulaşmak için daha yüksek veya daha sık dozlama veya sürekli infüzyon gibi değiştirilmiş dozlama rejimleri gerekebilir (Charlton & Thompson, 2019). Artan Vd'yi hesaba katmak ve antimikrobiyal tedavi sırasında erken dönemde yeterli ilaç konsantrasyonlarına ulaşılmasını sağlamak için bu durumda bir başlangıç yükleme dozu da gerekebilir (Blot, Pea, & Lipman, 2014).

4.3. Metabolizmadaki Değişim

Sepsis hastalarında ilaçların metabolizması hepatik kan akımının azalması, hepatik disfonksiyon ve enzim aktivitesindeki değişimler gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak azalmaktadır (Lv & Huang, 2020). Yüksek oranda proteinlere bağlanma durumu, tübüler sekresyon veya hepatik metabolizma ile elimine edilen antibiyotikler için azalmış ilaç eliminasyonu ile ilişkilidir (Zeitlinger et al., 2011).

4.3.1. Hepatik Yetmezlik Durumu

Karaciğer fonksiyon bozukluğunun antibiyotik konsantrasyonları üzerindeki etkisi daha az tanımlanmıştır. Proteinlere bağlanma, dağılım hacmi, hepatik kan akışı, hepatik ekstraksiyon derecesi, enzim indüksiyonu ve fonksiyonel hepatik kütledeki değişikliklerin net etkisi potansiyel olarak karmaşıktır. Antibiyotiklerin çoğu için hepatik metabolizma sınırlı olduğundan doz değişimlerine çok az ihtiyaç vardır (Mehrotra, De Gaudio, & Palazzo, 2004). Fakat ağır hepatik yetmezlik durumunda hepatik olarak metabolizmaya uğrayan ilaçların birikimi toksisiteye neden olabileceği için dikkatli olunmalıdır.

4.3.2. Renal Yetmezlik Durumu

Kritik hastalarda bozulmuş böbrek fonksiyonları oldukça sık karşılaşılan bir durumdur bu nedenle bu hastalarda bazı durumlarda renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulabilir. Tipik olarak beta laktamlar, aminoglikozitler, glikopeptitler ve flukonazol gibi ilaçların RRT esnasında yarılanma ömrü uzayacağı için bu ilaçların daha uzun doz aralıklarıyla verilmesi gerekebilir (Mehrotra et al., 2004). Renal yetmezlik durumunda beta laktamlar ve klindamisin gibi renal yolla elimine olup zaman bağımlı etkinlik gösteren antibiyotiklerde $fT > MİK$ durumunun korunması için doz sıklığının azaltılması yerine dozun azaltılması gerekebilir (Blot et al., 2014). Tersine, aminoglikozitler ve metronidazol gibi konsantrasyon bağımlı etkinlik gösteren antibiyotiklerde ise $C_{max}/MİK$ durumunun korunması için dozun azaltılması yerine doz sıklığının düşürülmesi gerekebilir (Cotta, Roberts, & Lipman, 2015).

4.4. Eliminasyondaki Değişim

Sepsiste meydana gelen hiperdinamik durum sonucu kardiyak output artmaktadır ki bu da renal kan akışının hızlanmasına yol açar. Renal kan akışının artması glomerüler filtrasyon aracılığıyla elimine olan ilaçların klirensinde artış ile sonuçlanabilir. Şiddetli sepsis ve septik şok hastalarında sıvı yüklemesi ve inotrop ilaç kullanımı kardiyak output'un erken artmasına dolayısıyla glomerüler filtrasyon hızının artmasına neden olur (Smith, Yogaratham, Lévasséur-Franklin, Forni, & Fong, 2012). Hidrofilik ilaçlar genellikle renal yolla itrah edildiği için böbrek fonksiyonları normal olan sepsis hastalarında bu ilaçların eliminasyonları artarken böbrek fonksiyonları bozulmuş olan sepsis hastalarında ise azalır (Udy et al., 2012). RRT alan hastalarda antimikrobiyal ilaçların farmakokinetiği hasta ile ilişkili faktörler, diyaliz ayarları ve ilaçların fizikokimyasal özellikleri gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebilir (Pea, Viale, Pavan, & Furlanot, 2007). Bu nedenle bu hastalarda antimikrobiyal ilaçların doz ayarı RRT'ye uygun yapılmalıdır.

5. Kritik Hastalarda Antimikrobiyal İlaçların Farmakokinetik Değişimleri

Önceki bölümlerde anlatıldığı gibi kritik hastalarda antimikrobiyal ilaçların çeşitli faktörlere (hidrofilik/lipofilik olma durumu, proteinlere bağlanma vb.) bağlı olarak FK'si değişmektedir. Yine bu hastalarda antimikrobiyal ilaçların FK'sindeki değişiklikleri tam olarak anlayabilmek için dağılım hacimleri, metabolizma/atılım yerleri ve izlenmesi gereken FK/FD indeksleri de bilinmelidir (Tablo 5).

Tablo 5. Yoğun Bakım Ünitesinde Görülen Enfeksiyonların Tedavisinde Yaygın Olarak Kullanılan Antimikrobiyallerin Farmakokinetik Özellikleri (Chai, Cotta, Abdul-Aziz, & Roberts, 2020; Cotta et al., 2015)

Antimikrobiyal İlaç	F K / F D indeks	Dağılım hacmi	Metabolizma ve/veya Atılım
Aminoglikozit grubu	$EAA_{0-24}/MİK$ $C_{max}/MİK$	Düşük	Renal
Azitromisin	$EAA_{0-24}/MİK$	Orta	Hepatik
Beta laktam grubu	$fT > MİK$	Düşük	Renal
Daptomisin	$EAA_{0-24}/MİK$ $C_{max}/MİK$	Düşük	Renal
Florokinolon grubu	$EAA_{0-24}/MİK$ $C_{max}/MİK$	Orta	Hepatik metabolizma ve renal klirens
Glikopeptit grubu	$EAA_{0-24}/MİK$	Düşük	Renal
Karbapenem grubu	$fT > MİK$	Düşük	Renal
Klaritromisin	$fT > MİK$	Orta	Hepatik

Klindamisin	$fT > MİK$	Orta	Hepatik metabolizma ve renal klirens
Kolistin	$EAA_{0-24} / MİK$	Düşük	Renal
Linezolid	$EAA_{0-24} / MİK$	Orta	Hepatik
Metronidazol	$EAA_{0-24} / MİK$	Düşük	Renal
Seftriakson	$fT > MİK$	Düşük	Hepatik
Tigesiklin	$EAA_{0-24} / MİK$	Orta	Hepatik

$fT > MİK$: ilacın bağlanmamış veya “serbest” konsantrasyonunun minimum inhibitör konsantrasyonunu (MİK) aşma süresi. $C_{max} / MİK$: maksimum antibiyotik konsantrasyonu (C_{max}) - MİK oranı. $EAA_{0-24} / MİK$: 24 saatlik süre boyunca eğri altında kalan alan (EAA) ile MİK oranı.

6. Kritik Hastalarda Antimikrobiyal İlaçların Spesifik Dozlama Stratejileri

Aminoglikozit grubu antibiyotikler

Aminoglikozitler (amikasin, gentamisin, neomisin) konsantrasyon bağımlı antimikrobiyal aktivite gösterirler. Kritik hastalarda bu ilaçların V_d 'leri artarak C_{max} değerinin azalmasına neden olur. Aminoglikozitler dar terapötik indekse sahip olduğundan bu ilaçların uzun süre kullanımı ototoksikite ve nefrotoksikite ile ilişkilidir. Yüksek ve geniş aralıklı dozlar ile verilmesi daha düşük ve daha sık dozlar ile verilmesine kıyasla daha az toksisiteye neden olabilir. Bu gibi yan etkilerden kaçınmak için çukur düzeyleri izlenmelidir (Jager et al., 2019). Aynı zamanda bu ilaçların postantibiyotik etkilerinin olması zaman geçse bile mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal etkinliğin korunduğunu gösterir ki bu da tek seferde verilen dozun artırılması ve doz aralığının uzatılarak verilmesi gerektiğini destekler niteliktedir (Lipman, 2000).

Antifungal grubu antibiyotikler

Kritik hastalarda görülen Candida ve Aspergillus kaynaklı fungal enfeksiyonlarda en sık kullanılan ilaçlar arasında azol grubu antifungaller (flukonazol, posakonazol, vorikonazol), ekinokandinler (anidulafungin ve kaspofungin) ve lipozomal amfoterisin B yer almaktadır.

Azoller için FK/FD parametre $EAA/MİK$ 'dir. Flukonazol hidrofilik olup renal yolla itrah edilir. Yüksek dozlar hepatotoksikite ve nöbetlere neden olabilir. Posakonazol ve vorikonazol, lipofilik olup geniş dağılım hacmine ve hepatic glukuronidasyon ile elimine olma özelliklerine sahiptir. Özellikle vorikonazol ilaç etkileşimleri bakımından dikkatli olunması gereken bir azol grubu ilaçtır. Terapötik ilaç izlemi azoller için önerilen bir yaklaşımdır (Abdul-Aziz et al., 2020).

Ekinokandinler invaziv kandidiyazis tedavisinde yaygın olarak kullanılan amfipatik bir antifungal ilaç grubudur. Antifungal aktiviteleri, $EAA/$

MİK ve $C_{max}/MİK$ ile ilişkilidir. Kaspofungin şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarı gerektirir. Anidulafungin ise kan dolaşımında kendiliğinden metabolize olduğundan hem renal hem de hepatik yetmezlik durumlarında güvenilirdir (Baracaldo-Santamaria, Cala-Garcia, Medina-Rincón, Rojas-Rodriguez, & Calderon-Ospina, 2022).

Lipozomal amfoterisin B geniş spektrumlu IV olarak kullanılan lipofilik bir antifungaldir. Lipozomal amfoterisin B farmakokinetik özellikleri hakkında çok fazla veri yoktur. Metabolizması hakkında herhangi bir veri de yoktur fakat feçes ve idrar ile değişmeden elimine edilir. Lipozomal amfoterisin B'nin deoksikolat formuna kıyasla yan etki profili daha düşüktür. Renal ve hepatik yetmezlik durumlarında doz ayarı yoktur (Groll et al., 2019).

Beta laktam grubu antibiyotikler

Beta laktam antibiyotikleri (ampisilin, amoksisilin, piperasilin, sefalosporinler, karbapenemler) zaman bağımlı antimikrobiyal etki gösteren şiddetli sepsis ve septik şokun tedavisinde oldukça sık kullanılan geniş spektrumlu hidrofilik ilaçlardır (Kothekar et al., 2020). Beta laktam antibiyotikleri için FK/FD parametre $fT > MİK$ 'dir yani serbest ilaç konsantrasyonunun minimum inhibitör konsantrasyonunu aşma süresi olarak tanımlanır. Son zamanlarda araştırmacılar tarafından en yaygın şekilde benimsenen beta laktam FK/FD indeksleri $\%100fT > MİK$ ve $\%100fT > 4xMIC$ 'dir; bu, bazen ulaşılması daha zor olsa da kritik hastalar için dikkate alınması gereken iyi bir hedefdir (Steffens, Zimmermann, Nichelle, & Brucker, 2021). Bu hedefe ulaşmak için beta laktam antibiyotiklerinin uzatılmış ya da sürekli infüzyon olarak verilmesi gerekebilir (Abdul-Aziz et al., 2020). Fakat bu durumda beta laktam antibiyotiklerinin oda sıcaklığında ne kadar süre boyunca stabilitesini koruyabileceği konusuna dikkat etmek gerekir (Lodise, Lomaestro, & Drusano, 2006). Cockcroft-Gault hesaplamasına göre 120 mL/dk 'ya eşit veya daha yüksek tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), aşırı sıvı yüklenmesi, morbid obezite (BMI >40) ve cerrahi dren varlığı düşük doz alma riskinin artmasıyla ilişkili farmakokinetik değişkenler olarak tanımlanmıştır (Dilworth, Schulz, Micek, Kollef, & Rose, 2022).

Daptomisin

Daptomisin düşük dağılım hacmi gösteren renal yolla itrah edilen gram (+) organizmalara karşı bakterisidal etkili lipoglikopeptit yapıdaki bir antibiyotiktir. Kritik hastalarda daptomisinin etkinliği için $EAA_{0-24}/MİK \geq 666 \text{ mg/L}$ oranına sahip olmalıdır (Falcone et al., 2013).

Florokinolon grubu antibiyotikler

Florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, gemifloksasin) lipofilik yapıda olup kritik hastalarda gerçekleşen sıvı değişimle-

rinden minimal etkilenen antibiyotiklerdir. Florokinolonlar, zamana bağlı etkilerle konsantrasyona bağlı öldürme özelliği gösterir. $EAA_{0-24}/MİK$ ve $C_{max}/MİK$ florokinolonların FK/FD parametreleri olarak kullanılmaktadır (Varghese et al., 2011). Literatürde normalde 2x400 mg IV olarak kullanılan siprofloksasin, kritik hastalarda 3x400 mg veya 2x600 mg IV olarak yani günlük 1200 mg siprofloksasin olacak şekilde alınması antibiyotik direncinden kaçınmak ve optimal bakterisidal aktiviteyi elde etmek için önerilmektedir (van Zanten et al., 2008). Kritik hastalarda kullanılan ilaçlar ile etkileşme potansiyeli yüksek bir ilaç grubudur. Özellikle QT uzamasına neden olabilecek diğer ilaçlarla (antiaritmikler, antipsikotikler, opioidler ve antifungaller vb.) eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (Falagas, Rafailidis, & Rosmarakis, 2007).

Glikopeptit grubu antibiyotikler

Vankomisin ve teikoplanin bu grupta yer alan özellikle metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* dahil birçok gram (+) organizmaya karşı bakterisidal etkinlik gösteren hidrofilik antimikrobiyal ilaçlardır. Her ikisi de renal yolla itrah edilir. Vankomisin zaman bağımlı antimikrobiyal etkinlik gösterirken teikoplanin konsantrasyon bağımlı antimikrobiyal etkinlik gösterir (Al Jalali & Zeitlinger, 2018). Teikoplanin proteinlere yüksek oranda bağlanan bir ilaç olduğundan hipoalbüminemi durumunda Vd 'si ve CL 'si artar (Varghese et al., 2011). Vankomisin ise kritik hastalarda uygulanan IV sıvı yüklemesi nedeniyle Vd 'si artarak daha düşük kan konsantrasyonlarına ulaşır. Bu nedenle bu hastalarda daha yüksek idame dozları tercih edilmelidir (Lipman, 2000). Bu grup ilaçlar için $EAA_{0-24}/MİK$ oranı en iyi antibakteriyel aktivite ölçütüdür (Póvoa et al., 2021). Renal bozukluğu olan hastalarda toksisite riskini en aza indirmek adına doz azaltılmalıdır.

Klindamisin

Klindamisin linkozamid grubunda yer alan, lipofilik ve proteinlere yüksek oranda bağlanan bir antibiyotiktir (Jager et al., 2019). $fT > MİK$, antibakteriyel etkinlik ile ilgili FK/FD parametre olarak kullanılmaktadır. Sepsisi olan kritik hastalarda klindamisinin hepatik klirensi azalmaktadır ki bu nedenle şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda dozunun azaltılması gerekebilir (Ewoldt et al., 2022).

Kolistin

Kolistin, polimiksin grubu bir ilaç olup karbapenem direnci de dahil çoklu ilaca dirençli gram (-) organizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antibiyotiktir. $EAA_{0-24}/MİK$ oranı antibakteriyel aktiviteyi en iyi gösteren FK ölçütüdür (Fan et al., 2022). Hidrofilik ve dağılım hacmi düşüktür. Konsantrasyon bağımlı antimikrobiyal etkinlik gösterir (Abdul-Aziz et al., 2020). Plazma kan konsantras-

yonlarının yavaş yükselmesi durumunu kompanse etmek için bir yükleme dozu uygulanmalıdır. Nefrotoksisite riski yüksek olduğundan böbrek fonksiyonuna göre uyarlanmış doz rejimi uygulanmalıdır (Póvoa et al., 2021).

Linezolid

Vankomisin dirençli *Enterococcus* (VRE) ve MRSA kaynaklı enfeksiyonlar YBÜ'de oldukça sık görülmektedir. Linezolid, oksazolidinon grubu bir antibiyotik olup VRE ve MRSA kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde oldukça sık tercih edilen bir ilaçtır (Hashemian, Farhadi, & Ganjparvar, 2018). Linezolid ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize edilir ve metabolitleri renal yolla elimine edilir. $EAA_{0-24}/MİK$ oranı antibakteriyel aktivite ile ilişkili bir FK ölçütüdür. Linezolid aynı zamanda geri dönüşümlü bir monoamin oksidaz inhibitörü olduğu için ilaç etkileşimleri bakımından riskli bir ilaçtır; bu nedenle linezolid ile eşzamanlı kullanılacak ilaçlar buna dikkat edilerek reçete edilmelidir (Varghese et al., 2011).

Makrolid grubu antibiyotikler

Makrolid grubu (klaritromisin, azitromisin, eritromisin, roksitromisin, diritromisin) antibiyotikler yüksek lipofilik özelliğe sahip ilaçlardır. Makrolidler, nispeten yüksek molekül ağırlıkları ve P-glikoproteinlerine afinitelerinin yüksek olması nedeniyle meningeal inflamasyonun yokluğunda yüksek beyin omurilik sıvısı konsantrasyonlarına ulaşamazlar (Jager et al., 2019). Klaritromisin CYP3A4 enzimini inhibe etme özelliği nedeniyle bu enzim ile metabolize olan ilaçların (atorvastatin, alprazolam ve ivabradin) yüksek kan konsantrasyonlarına neden olabilir.

Metronidazol

Metronidazol anaerobik enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan nitroimidazol yapısında olan bir antibiyotik ilaçtır. Oral olarak verilen metronidazol tabletlerin %90'dan fazla biyoyararlanım ile neredeyse tamamen emilir; emilim enfeksiyondan etkilenmez. Hepatik yoldan büyük ölçüde metabolize olduktan sonra renal yolla elimine edilir. Kritik hastalarda hepatik ve renal fonksiyonlara bağlı olarak ilacın kan konsantrasyonları değişebilir. En uzun yarılanma ömrü hem renal hem de hepatik disfonksiyonu olan hastalarda görülmektedir ki bu da ilacın vücuttan itrahi edilmesinde uzamaya neden olabilir (Lamp, Freeman, Klutman, & Lacy, 1999). Metronidazolün FK/FD parametresi $EAA_{0-24}/MİK$ oranıdır.

Tigesiklin

Tigesiklin, gram (+), gram (-) ve anaerobik organizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan glisilsiklin grubu bir antibiyotiktir. Lipofilik bir ilaç olan tigesiklin çoğu dokuya iyi geçer. Tigesiklin uzun yarı ömrünün ve uzun postantibiyotik etkisinin olması dolayısıyla etkinliği

ile ilişkili FK/FD indeksi EAA/MİK oranıdır (Varghese et al., 2011). Renal ve hafif/orta hepatik yetmezlik durumunda doz ayarı gerektirmezken şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda 100 mg yükleme dozu sonrasında idame dozu 2x50 mg yerine 2x25 mg yapılmalıdır (Peterson, 2008).

Sonuç

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yönetimi oldukça karmaşıktır ve en uygun bakımı sağlamak için birçok faktöre dikkat edilmelidir. Bu faktörlerin başında kritik hastalarda görülen enfeksiyon hastalıkları yer alır. Enfeksiyon hastalıkları hastalığın seyrini önemli ölçüde etkilemektedir. Kritik hastalarda görülen enfeksiyonlar hastanın YBÜ'ye yatışının hemen ardından tespit edilip buna yönelik en uygun antimikrobiyal ilaç başlanmalıdır. Bu ilaçların kritik hastalarda görülen farmakokinetik değişimleri, doku penetrasyonları ve dozlama stratejileri hakkında bilgi sahibi olmak bu hastalarda yeterli ve doğru tedavinin sağlanmasında oldukça önemlidir. Bu hastalarda meydana gelen farmakokinetik değişimleri daha iyi gözleyebilmek adına gerekirse terapötik ilaç izlemi uygulanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Abdul-Aziz, M. H., Alffenaar, J. C., Bassetti, M., Bracht, H., Dimopoulos, G., Marriott, D., . . . Roberts, J. A. (2020). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper(). *Intensive Care Med*, 46(6), 1127-1153. doi:10.1007/s00134-020-06050-1
- Akkoc, I., Yucetas, E., Isitemiz, I., Toptas, M., Tas, A., Sen, O., . . . Erguven, H. (2017). Mortality Rate In Intensive Care Units of Tertiary Health Institutions and Identifying Risk Factors: Analysis of 3945 Patients. *Bezmialem Science*, 5(3), 116-120. doi:10.14235/bs.2017.1102
- Al Jalali, V., & Zeitlinger, M. (2018). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Telavancin Compared with the Other Glycopeptides. *Clin Pharmacokinetics*, 57(7), 797-816. doi:10.1007/s40262-017-0623-4
- Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 29(7), 1303-1310. doi:10.1097/00003246-200107000-00002
- Baracaldo-Santamaría, D., Cala-García, J. D., Medina-Rincón, G. J., Rojas-Rodríguez, L. C., & Calderon-Ospina, C. A. (2022). Therapeutic Drug Monitoring of Antifungal Agents in Critically Ill Patients: Is There a Need for Dose Optimisation? *Antibiotics (Basel)*, 11(5). doi:10.3390/antibiotics11050645
- Blot, S. I., Pea, F., & Lipman, J. (2014). The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*, 77, 3-11. doi:10.1016/j.addr.2014.07.006
- Bone, R. C. (1991). The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*, 115(6), 457-469. doi:10.7326/0003-4819-115-6-457
- Chai, M. G., Cotta, M. O., Abdul-Aziz, M. H., & Roberts, J. A. (2020). What Are the Current Approaches to Optimising Antimicrobial Dosing in the Intensive Care Unit? *Pharmaceutics*, 12(7). doi:10.3390/pharmaceutics12070638
- Charlton, M., & Thompson, J. P. (2019). Pharmacokinetics in sepsis. *BJA Educ*, 19(1), 7-13. doi:10.1016/j.bjae.2018.09.006
- Cotta, M. O., Roberts, J. A., & Lipman, J. (2015). Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva*, 39(9), 563-572. doi:10.1016/j.medint.2015.07.009
- Dilworth, T. J., Schulz, L. T., Micek, S. T., Kollef, M. H., & Rose, W. E. (2022). β -Lactam Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: Weighing the Challenges and Opportunities to Assess Clinical Value. *Crit Care Explorer*, 4(7), e0726. doi:10.1097/ccx.0000000000000726
- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., . . . Levy, M. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*, 49(11), e1063-e1143. doi:10.1097/ccm.0000000000005337
- Ewoldt, T. M., Abdulla, A., Hunfeld, N., Li, L., Smeets, T. J. L., Gommers, D., . . . Endeman, H. (2022). The impact of sepsis on hepatic drug metabolism in

- critically ill patients: a narrative review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 18(6), 413-421. doi:10.1080/17425255.2022.2106215
- Falagas, M. E., Rafailidis, P. I., & Rosmarakis, E. S. (2007). Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy. *Int J Antimicrob Agents*, 29(4), 374-379. doi:10.1016/j.ijantimicag.2006.11.011
- Falcone, M., Russo, A., Cassetta, M. I., Lappa, A., Tritapepe, L., d'Ettoire, G., . . . Venditti, M. (2013). Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? *J Infect Chemother*, 19(4), 732-739. doi:10.1007/s10156-013-0559-z
- Fan, Y., Li, Y., Chen, Y., Yu, J., Liu, X., Li, W., . . . Wu, X. (2022). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Colistin Methanesulfonate in Healthy Chinese Subjects after Multi-Dose Regimen. *Antibiotics (Basel)*, 11(6). doi:10.3390/antibiotics11060798
- Garnacho-Montero, J., Garcia-Garmendia, J. L., Barrero-Almodovar, A., Jimenez-Jimenez, F. J., Perez-Paredes, C., & Ortiz-Leyba, C. (2003). Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*, 31(12), 2742-2751. doi:10.1097/01.Ccm.0000098031.24329.10
- Gonçalves-Pereira, J., & Póvoa, P. (2011). Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care*, 15(5), R206. doi:10.1186/cc10441
- Groll, A. H., Rijnders, B. J. A., Walsh, T. J., Adler-Moore, J., Lewis, R. E., & Brüggemann, R. J. M. (2019). Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Efficacy of Liposomal Amphotericin B. *Clin Infect Dis*, 68(Suppl 4), S260-s274. doi:10.1093/cid/ciz076
- Hashemian, S. M. R., Farhadi, T., & Ganjparvar, M. (2018). Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther*, 12, 1759-1767. doi:10.2147/dddt.S164515
- Jager, N. G. L., van Hest, R. M., Lipman, J., Roberts, J. A., & Cotta, M. O. (2019). Antibiotic exposure at the site of infection: principles and assessment of tissue penetration. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 12(7), 623-634. doi:10.1080/17512433.2019.1621161
- Kothekar, A. T., Divatia, J. V., Myatra, S. N., Patil, A., Nookala Krishnamurthy, M., Maheshwarappa, H. M., . . . Gota, V. (2020). Clinical pharmacokinetics of 3-h extended infusion of meropenem in adult patients with severe sepsis and septic shock: implications for empirical therapy against Gram-negative bacteria. *Ann Intensive Care*, 10(1), 4. doi:10.1186/s13613-019-0622-8
- Lamp, K. C., Freeman, C. D., Klutman, N. E., & Lacy, M. K. (1999). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clin Pharmacokinet*, 36(5), 353-373. doi:10.2165/00003088-199936050-00004
- Lipman, J. (2000). Towards better ICU antibiotic dosing. *Crit Care Resusc*, 2(4), 282-289.
- Lodise, T. P., Lomaestro, B. M., & Drusano, G. L. (2006). Application of antimic-

- robial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*, 26(9), 1320-1332. doi:10.1592/phco.26.9.1320
- Lv, C., & Huang, L. (2020). Xenobiotic receptors in mediating the effect of sepsis on drug metabolism. *Acta Pharm Sin B*, 10(1), 33-41. doi:10.1016/j.apsb.2019.12.003
- Marshall, J. C., Bosco, L., Adhikari, N. K., Connolly, B., Diaz, J. V., Dorman, T., . . . Zimmerman, J. (2017). What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*, 37, 270-276. doi:10.1016/j.jcrc.2016.07.015
- Mayr, F. B., Yende, S., & Angus, D. C. (2014). Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 5(1), 4-11. doi:10.4161/viru.27372
- Mehrotra, R., De Gaudio, R., & Palazzo, M. (2004). Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med*, 30(12), 2145-2156. doi:10.1007/s00134-004-2428-9
- Molina, J. A., Seow, E., Heng, B. H., Chong, W. F., & Ho, B. (2014). Outcomes of direct and indirect medical intensive care unit admissions from the emergency department of an acute care hospital: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 4(11), e005553. doi:10.1136/bmjopen-2014-005553
- Pea, F., Viale, P., Pavan, F., & Furlanut, M. (2007). Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*, 46(12), 997-1038. doi:10.2165/00003088-200746120-00003
- Peterson, L. R. (2008). A review of tigecycline--the first glycylicycline. *Int J Antimicrob Agents*, 32 Suppl 4, S215-222. doi:10.1016/s0924-8579(09)70005-6
- Póvoa, P., Moniz, P., Pereira, J. G., & Coelho, L. (2021). Optimizing Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients. *Microorganisms*, 9(7). doi:10.3390/microorganisms9071401
- Sanz Codina, M., & Zeitlinger, M. (2022). Biomarkers Predicting Tissue Pharmacokinetics of Antimicrobials in Sepsis: A Review. *Clin Pharmacokinet*, 61(5), 593-617. doi:10.1007/s40262-021-01102-1
- Shah, S., Barton, G., & Fischer, A. (2015). Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc*, 16(2), 147-153. doi:10.1177/1751143714564816
- Siddiqui, S. (2015). Mortality profile across our Intensive Care Units: A 5-year database report from a Singapore restructured hospital. *Indian J Crit Care Med*, 19(12), 726-727. doi:10.4103/0972-5229.171401
- Smith, B. S., Yogaratnam, D., Levasseur-Franklin, K. E., Forni, A., & Fong, J. (2012). Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest*, 141(5), 1327-1336. doi:10.1378/chest.11-1396
- Srzić, I., Neseke Adam, V., & Tunjić Pejak, D. (2022). SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW ¹¹_{SEP} IN THE TREATMENT GUIDELINES. *Acta Clin Croatica*, 61(Suppl 1), 67-72. doi:10.20471/acc.2022.61.s1.11
- Steffens, N. A., Zimmermann, E. S., Nichelle, S. M., & Brucker, N. (2021). Mero-

penem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review. *J Clin Pharm Ther*; 46(3), 610-621. doi:10.1111/jcpt.13369

- Tabah, A., Lipman, J., Barbier, F., Buetti, N., Timsit, J. F., & On Behalf Of The Escmid Study Group For Infections In Critically Ill, P.-E. (2022). Use of Antimicrobials for Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit, a Clinically Oriented Review. *Antibiotics (Basel)*, 11(3). doi:10.3390/antibiotics11030362
- Udy, A. A., Varghese, J. M., Altukroni, M., Briscoe, S., McWhinney, B. C., Ungerer, J. P., . . . Roberts, J. A. (2012). Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest*, 142(1), 30-39. doi:10.1378/chest.11-1671
- van Zanten, A. R., Polderman, K. H., van Geijlswijk, I. M., van der Meer, G. Y., Schouten, M. A., & Girbes, A. R. (2008). Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care*, 23(3), 422-430. doi:10.1016/j.jcrc.2007.11.011
- Varghese, J. M., Roberts, J. A., & Lipman, J. (2011). Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*, 27(1), 19-34. doi:10.1016/j.ccc.2010.09.006
- Veiga, R. P., & Paiva, J. A. (2018). Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care*, 22(1), 233. doi:10.1186/s13054-018-2155-1
- Viaggi, B., Cangialosi, A., Langer, M., Olivieri, C., Gori, A., Corona, A., . . . Di Paolo, A. (2022). Tissue Penetration of Antimicrobials in Intensive Care Unit Patients: A Systematic Review-Part II. *Antibiotics (Basel)*, 11(9). doi:10.3390/antibiotics11091193
- Vincent, J. L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C. D., . . . Reinhart, K. (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*, 302(21), 2323-2329. doi:10.1001/jama.2009.1754
- Vincent, J. L., Sakr, Y., Singer, M., Martin-Loeches, I., Machado, F. R., Marshall, J. C., . . . Angus, D. C. (2020). Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *Jama*, 323(15), 1478-1487. doi:10.1001/jama.2020.2717
- Zeitlinger, M. A., Derendorf, H., Mouton, J. W., Cars, O., Craig, W. A., Andes, D., & Theuretzbacher, U. (2011). Protein binding: do we ever learn? *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7), 3067-3074. doi:10.1128/aac.01433-10

BÖLÜM 6

LENVATİNİN ANALİTİK OLARAK İNCELENMESİNE YÖNELİK GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Çilem GÖK¹, Sabriye AYDINOĞLU²

1 Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Abd, ORCID ID: 0009-0007-8319-7230.

2 Dr. Öğretim Üyesi, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Abd, ORCID ID: 0000-0001-5054-4071.

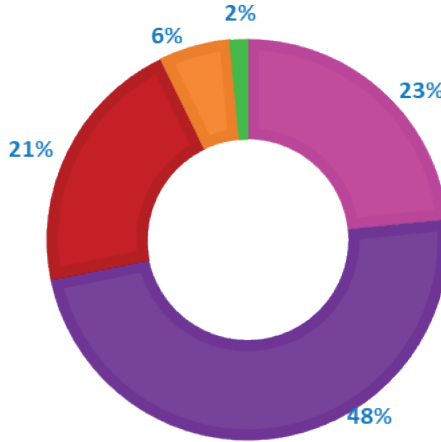
1. Kanser Hastalığı ve Tedavisi

Genetik ve çevresel etkenler nedeniyle hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünerek çoğalması ile karakterize edilen bir hastalıktır. Kanser hastalığının temelini, hücrede meydana gelen mutasyonların kademeli olarak bir araya gelmesidir. Kanserli hücreler metastaz yapabilme yeteneğine sahiptir [1].

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) bildirdiği üzere, kanser dünya üzerinde ölüme sebebiyet veren hastalıklar içinde ikinci sırada yer almaktadır [2]. Literatürde verilen verilerde, ayrıca 2018 yılında dünya genelinde kanser hastalığına sahip kişi sayısı 18.1 Milyon olarak ve hastalığa bağlı ölüm sayısının ise 9.6 milyon olarak rapor edilmektedir. Ayrıca, hastalığın global insidansı Şekil 1.1. verildiği gibi gösterilmektedir.

GLOBAL KANSER İNSIDANSI

■ Avrupa ■ Asya ■ Amerika ■ Afrika ■ Okyanusya



Şekil 1.1. Kanser Hastalığının 2018 yılında global insidansı [3]

Kanser hastalığına neden olabilecek faktörler literatürde majör ve minör risk faktörleri olmak üzere sınıflandırılmaktadır [4]. Bahsedilen faktörler Tablo 1.1'de gruplandırılarak verilmektedir.

Tablo 1.1 *Kanser Hastalığının Major ve Minor Risk Faktörleri [4]*

Major Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> • Endojen Hasar • Diyet • Tütün • Kronik enfeksiyon, enflamasyon • Hormonlar 	<ul style="list-style-type: none"> • Meslek • Tıbbi Müdahaleler • Güneşe maruz kalma • Kirlilik

KontROLSÜZ hücre büyümesi olarak tanımlanan hastalığının tedavisinde, kontROLSÜZ büyümenin engellenmek için uygulanan yöntemler Şekil 1.2'de gösterilmektedir.

**Şekil 1.2** *Kanser tedavisinde kullanılan yöntemler [5]*

Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaç grupları ise Şekil 1.3'de verilmektedir.



Şekil 1.3 Kanser tedavisinde kullanılan ilaç grupları [6]

Geleneksel kanser tedavi yöntemleri, genellikle hızla bölünen normal hücreler ve tümör hücreleri arasında etkin olarak ayırım yapamaması nedeniyle toksisiteye neden olması, gelişen ilaç direnci gibi yan etkiler bu tedavideki kısıtlayıcı faktörler olarak verilebilmektedir. Ayrıca, hücrede meydana gelen bazı sinyal iletimleri ve biyolojik yollar tümör gelişmesine sebep olduğu rapor edilmektedir. Kanser tedavisinde, hedeflenmiş yeni tedavi yöntemlerinin bu yolları engelleyerek tümör hücrelerine seçicilik gösterdiği bilinmektedir. Bu amaçla Kanser tedavisinde kullanılan akıllı ilaç türleri;

- Hormon ve hormon antagonistleri
- Protein/Tirozin kinaz inhibitörleri
- Monoklonal antikorlar,

olarak gruplandırılabilir. Bu ilaçlar geniş terapötik pencereye ve düşük toksisiteye sahiptir [7].

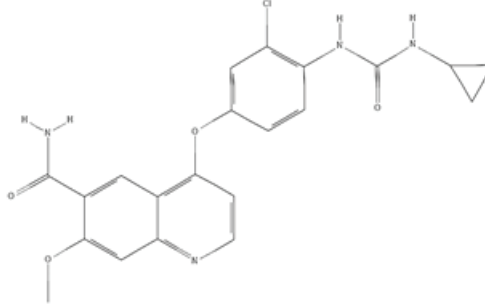
Literatürdeki çalışmalar hedeflenmiş ve geleneksel tedavilerin bir arada uygulanmasının daha ümit verici sonuçlara neden olan güncel tedavi tipi olduğunu göstermektedir.

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylı kanser tedavisinde kullanılan hedeflenmiş tedavilerden birisidir. TKİ'ler ile tedavide olumlu sonuçların alınmasından sonra ilaç geliştirme çalışmalarında temel hedef olmuşlardır ve birçok molekülünde klinikte çalışmalarının devam ettiği bilinmektedir [8].

2. Lenvatinib

Lenvatinib, 4 tirozin kinaz inhibe edici aktiviteye sahip hedeflendirilmiş bir akıllı ilaçtır. Lenvatinibin tiroid kanseri, endometriyal kanser, melanom, renal hücreli karsinom, sarkom ve kolon kanserinde tümör küçültme etkileri gözlemlenmiştir [9].

Açık adı -(3-kloro-4-(3-siklopropilüreido) fenoksi)-7-metoksikino-
lin-6-karboksamid olan lenvatinibin kapalı formülü $C_{21}H_{19}CN_4O_4$ ve molekül kütlesi, 426,9 g/mol' dür. Kimyasal yapısı Şekil 2.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 2.1 Lenvatinibin Kimyasal Yapısı [10]

Lenvatinibin fiziksel özellikleri, Tablo 2.1'de verilmektedir.

Tablo 2.1 Lenvatinibin Fiziksel Özellikleri [10,11,12,13]

Özellikler	Açıklama
Görünüm	Katı
Renk	Beyaz
Erime noktası	>216°C
Kaynama noktası	627,2±55,0 °C
Çözünürlük	1 mg/ml(DMSO, Dimetilforamid); 0,5 mg/ml(Metanol)
Log P	3,3

Ayrıca, Lenvatinibin farmakokinetik özellikleri Tablo 2.2'de verilmektedir .

Tablo 2.1 Lenvatinibin Fiziksel Özellikleri [10,14,15]

Parametre	Lenvatinib
Görelî Biyoyararlanım	%90*
Tmax	1-4 saat
Yarı ömür	28 saat
Proteine bağlanma	%98-%99
Dağılım hacmi	50,5 - 163 L(oral)
Metabolizma	CYP3A ve aldehit oksidaz
Eliminasyon	Dışkı ve idrar

*Kapsül, tablet vb. katı farmasötik form

Diğer yandan, Lenvatinib kullanan hastalarda meydana gelen en yaygın toksisiteleri ve yan tesirleri ise;

- Yüksek kan basıncı
- Proteinüri
- Diyare
- Yorgunluk
- Stomatit
- İştah azalması
- Vücut kütle kaybı

olarak sıralanabilmektedir [9,16].

3. Lenvatinib Analizine Yönelik Güncel Çalışmalar

Terapötik ilaç izleme çalışmalarının, oluşabilecek ilaç direnci, toksik ve yan tesirlerinin engellenmesi, ilacın etkinliğine yönelik uygun doz ayarlaması açısından önemli olduğu bilinmektedir [13,17-30]. Ayrıca, yaş, genetik faktörler, cinsiyet, kilo, patolojik olgular, çevresel faktörler bireysel olarak kandaki TKI düzeylerinde farklılığa yol açarlar [18].

Diğer bir faktör ise ilaç-ilaç etkileşimleri olarak verilebilmektedir. Özellikle, TKİlerin karaciğerde bulunan sitokrom P450 enzimi ile metabolize olmalarına bağlı olarak ilaç-ilaç etkileşimlerine açıklardır [17]. Klinikte, bu ilaçların farmakokinetik özelliklerinin aydınlatılması için sağlam, kantitatif analize yönelik yöntemlere gereksinim duyulmaktadır [19]. Yapılan çalışmada, bir tirozin kinaz inhibitörü olan Lenvatinib etken maddesinin farklı biyolojik numunelerden analizlerine yönelik geliştirilen yöntemlere yer verilmektedir.

Geliştirilen yöntemlerin klinikteki rutin uygulamalarda kullanılması için sahip olmaları gereken özellikler; yüksek duyarlılık, geniş konsantrasyon aralığı, yöntemin zaman alıcı olmaması, sağlamlığı, seçiciliği, etken maddenin stabilitesi gibi parametreler sıralanabilmektedir. Bu amaçla geliştirilen yöntemler Tablo 3.1'de özetlenerek gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrofotometre yöntemiyle analizlerin gerçekleştiği görülmektedir.

Tablo 3.1. Literatürde Lenvatinib analizine yönelik yapılan güncel çalışmalar

Referans	Numune	Etken Madde	Yöntem	Elüsyon	Akış hızı (ml/dk)	Numune Hazırlama	E.V.%	Doğrusal Aralık (ng/mL)	Doğruluk (%Gerçek Kazanım)	Keskinlik (% RSD)	Ağlama Sınırları (ng/ml)	Analiz Süresi (dk)	Ablonma Süresi (dk)
[19]	İnsan Plazması	LENVA ve Metabolitleri	LC-MS/MS	Gradient	0,2	P.Ç.*	-	0.25-50	285	≤15	-	21	9,6
[20]	İnsan Serumu	LENVA	LC-MS/MS	İzokritik	1,2	S.S.E.	Serum : 80,7-84,7 Diyalizat: 51,3-55,9	Serum: 0,0800 - 400 Diyalizat: 0,0400 - 16,0	≥98,5-99(Gr.L) ≥91,7-97(Gr.A.)	Serum: ≤14,0 Diyalizat: ≤17,9	LLOQ-Serum: 80 pg/mL LLOQ-Diyalizat: 40 pg/mL	-	4,1
[21]	İnsan Plazması	LENVA	LC-MS/MS	Gradyent	0,2	P.Ç.*	66,8	9,6-200	95,8-108,3	≤6,73	LOD=0,96 LOQ=9,6	15	6,8
[22]	İnsan Plazması	LENVA + 8 TKI	LC-MS/MS	Gradient	0,25	P.Ç.	-	10-200	≥95,6-115,8(G.L) ≥102,27-111(G.A.)	G.L.≤16,9 G.A.≤8,9	LLOQ:10	4	1,22
[13]	İnsan Serumu	LENVA	HPLC-UV (244 nm)	İzokritik	1,0	K.F.E.	297	6,25-400	96-101,3	G.L.≤ 4, 72 G.A.≤6,6	LLOQ: 6,25	12	4,3
[23]	İnsan serumu ve plazması	LENVA	LC-MS/MS	Gradient	0,4	P.Ç.	-	2-500	≥98,6	≤4,6	LLOQ: 2	7	1,55
[18]	İnsan Plazması	LENVA /SOR/APA	UPLC/M S-MS	Gradient	0,3	p.ç.	92,5-95,9	1,25-40	≥101,3-104,3(G.L) ≥100,7-102,4(G.A.)	≤3,7(G.L) ≤5,2(G.A.)	LLOQ:1,25	3,5	0,88
[24]	Şişan Plazması	LENVA / WZC	UPLC/M S-MS	Gradient	0,3	SSE	283,3	0,2-1000	≥95,2-98,8(G.L) ≥95,7-101(G.A.)	≤7,1(G.L) ≤7,8(G.A.)	LLOQ: 0,2	4	2,05
[25]	İnsan Plazması	LENVA	UHPLC-MS/MS	Gradient	0,5	K.F.E.	98,6	0,2-1000	93-113	≤12,4	LLOQ: 0,2	6	1,95
[26]	İnsan Serumu	LENVA	LC-MS/MS	Gradient	0,6	P.Ç.	-	0,50-2000	96,3 - 109,0	≤11,3	LLOQ: 0,50	4, 00	1, 40
[27]	Şişan Plazması	LENVA /TEL	UPLC/MS-MS	Gradient	0,25	P.Ç.	≥96,4-106,6	0,2-1000	G.L.=100-103; G.A.=99-105	Gl: ≤ 7,09 GA≤ 9,58	LLOQ:0,2	-	1,1
[28]	İnsan Plazması	LENVA + 8 TKI	UPLC/M S-MS	Gradient	0,3	Quechers	90,8-100,1	0,1-10	≥93,6-102,1(G.L) ≥93,6-105,9(G.A.)	Gl: ≤ 7,6 GA≤ 8,2	LOD=0,1 LOQ=0,04	8	2,61
[17]	Plazma	LENVA + 38 TKI	LC-MS/MS	Gradient	0,3	P.Ç.	107	4-800	≥91-102(G.L) ≥91-97(G.A.)	≤6,9(G.L) ≤7,3(G.A.)	-	8	2,5-5
[29]	Kan*	LENVA + 9 TKI	LC-MS/MS VAMS	Gradient	0,4	P.Ç.*	93-94,4	2-500	104,6-122,6	≤9,23	-	6	1,4
[30]	Kuru Kan Damlları	LENVA	LC-MS/MS	Gradient	0,6	S.S.E.	77-86	5,0-2000	92,8-108	≤6,2(G.L) ≤8,8(G.A.)	LLOQ=5 (0,5 Plazma)	4	1,39

%E.V.=%Ekstraksiyon Verimi, P.Ç.=Protein Çöktürme, P.Ç.*= Protein Çöktürme İşlemi Ardından Buharlaştırma ve Yeniden Çözme,

K.F.E.= Katı-Faz Ekstraksiyon, S.S.E=Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon, QuEChERS=(Hızlı, Basit, Ucuz, Etkin,Sağlam, Güvenli), LLOQ=Alt Tayin Limiti,LENVA=Lenvatinib, TEL= Telmisartan, WZC=Wuhzi Kapsülü, SOR=SORafenib, APA=Apatinib, * = Kapilerde Kurutulmuş Kan numunesi, VAMS= Volumetrik Absorbanlı Mikro Örnekleme

Dubbelman ve ark. [19], Lenva ile ilgili klinik farmakokinetik çalışmaları desteklemek amacıyla tam kan, plazma, idrar ve insan plazmasında, idrarında ve feçeste Lenva ve dört metabolitinin miktar tayini için bir LC-MS/MS metodu geliştirmişlerdir. Analiz öncesinde plazma idrar ve feçes örneklerinde, numune hazırlama basamağı olarak asetonitril ile protein çöktürme ardından yeniden çözünür hale getirme basamakları uygulanmıştır. Tam kan numuneleri, dietil eter ile ekstrakt edilmiştir. Geliştirilen yöntem ile 250 µL'lik plazma numunesinde, E7080 ve metabolitlerinin 0,25 ile 50,0 ng/mL aralığında ölçümleri gerçekleştirilmiştir. E7080'in tam kan, idrar ve dışkıdaki ölçülebilir aralıkları, 250 µL, 200 µL ve 250 mg örnek hacimleri kullanılarak sırasıyla 0,25–500 ng/mL, 1,00–500 ng/mL ve 0,1–25 µg/g olarak bulunmuştur. Tüm matrislerdeki kalibrasyon eğrileri, 0,994 veya daha iyi bir korelasyon katsayısı (R^2) ile doğrusal olarak rapor edilmiştir. Yöntem doğruluğunun test edilmesinde, konsantrasyon alt sınırında, bulunan konsantrasyonların nominal konsantrasyonun $\pm 20\%$ 'si içinde olduğu bulunmuş ve kesinliğin analizinde ise %CV değerleri 20% 'den az olarak hesaplanmıştır. Geliştirilen yöntemin uygun validasyon parametrelerine sahip olmasına rağmen geliştirilen diğer yöntemlerle kıyaslandığında analiz süresinin uzunluğu, duyarlılığının diğer yöntemlere göre daha az olduğu görülmektedir.

Mano ve ark. [20] yaptıkları çalışmada, insan serumunda toplam ve bağlanmamış lenvatinibin belirlenmesi için, bir denge diyalizi ve sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi kullanarak protein bağlanma çalışmaları için duyarlı bir yöntem geliştirmiştir. Serum numuneleri (0,8 mL), sırasıyla bağlanmamış ve toplam lenvatinib için diyalizat ve serum elde etmek üzere diyalizörde 18 saat 37 °C'de diyalizata (fosfat tamponlu salin) karşı diyaliz edilmiştir. Organik çözücü ile ekstraksiyondan sonra 0,2 mL/dak akış hızında 2 mM amonyum asetat (pH 4,0)–asetonitril (3:2, v/v) izokratik elüsyonu ile ters faz kolonunda ayırma sağlanmıştır. Çalışma aralığı, diyalizat ve serumda lenvatinib serbest baz olarak sırasıyla 0,0400 - 16,0 ng/mL ve 0,0800 - 400 ng/mL olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmada yöntemin doğruluğu için grup içi ve gruplar arası tekrar üretilebilirlik çalışmaları 4 farklı düzeydeki konsantrasyon için uygulanmış olup, elde edilen $RSD \leq 20\%$ ile uygun bulunmuştur. Benzer şekilde geliştirilen yöntemde matris etkisinin göz ardı edilebileceği, alt tayin limiti konsantrasyonuna sahip 6 tekrar numunesinin ölçüm sonuçlarındaki bağlı hatanın 20% den küçük bulunmasıyla doğrulanmıştır. Çalışmada ek olarak, düşük ve yüksek olmak üzere iki konsantrasyon seviyesi için, kararlılık çalışmaları, oda sıcaklığında tezgah üstü 24 saat, $+2-8$ °C'de, 3 tekrarlı donma/çözülme 3 haftalık periyod boyunca ve işlenmiş numuneler ve donmuş stabilite gibi çeşitli stabilite değerlendirmeleri uygulanmıştır. Bu denemeler sonucunda elde edilen %bağlı hatanın ≤ 15 olması lenvatinibin serum ve

diyalizatta stabil olduğunu doğrulamıştır. Test edilen parametrelerin geçerliliği Avrupa ilaç Ajansı ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesinin bioanalitik kılavuzlarına göre gerçekleştirilmiştir. Mano ve ark. [20] geliştirdikleri bu yöntemin klinik çalışmalarda *in vivo* protein bağlama uygulamaları sonucunda lenvatinibin serumda proteinlere yüksek oranda bağlandığını göstermişlerdir. Tablo 3.1’de elde edilen sonuçlar kıyaslandığında geliştirilen yöntemin LC-MS/MS yöntemleri içerisinde en küçük alt tayin limitine sahip olduğu görülmektedir. Diğer yandan analiz süresi çalışmada belirtilmemiş ancak analitin alıkonma süresi 4,1 dakika olarak verilmektedir.

Ogawa-Morita ve ark. [21] lenvatinibin klinik farmakokinetik çalışmalarını yürütmeye yönelik olarak, insan plazmasındaki kantitatif analizi için bir sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrik testi geliştirmiştir. Plazmadaki (250 µL) analit (lenvatinib) ve dahili standart (IS, propranolol) asetonitril kullanılarak ekstrakte edilip ve suda %0,1 formik asit ile başlayıp ardından artan asetonitril yüzdesinden oluşan mobil faz kullanılarak 0,2 mL/dk akış hızına sahip XTerra MS C18 kolonunda kromatografik olarak ayrılmıştır. Tespit, pozitif iyon elektrosprey iyonizasyonu ile kombine ters faz sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrisi (LC/MS-MS) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kullanılan MS-MS iyon geçişleri, lenvatinib için 427.602>371.000 ve IS için 260.064>116.005 olarak saptanmıştır. Bu çalışma doğruluk, kesinlik, doğrusalılık, aralık, seçicilik, geri kazanım, kantifikasyon alt sınırı ve matris etkisi Japonya’da Farmasötik Geliştirmede Biyoanalitik Yöntem Validasyonuna İlişkin Kılavuza göre doğrulanmıştır. Kalibrasyon eğrisi, 9,6–200 ng/mL arasında değişen lenvatinib konsantrasyonları ve korelasyon katsayıları $\geq 0,997$ olarak hesaplamışlar. Tespit limiti 0,95 ng/ml olarak rapor edilen yöntemde, gün içi ve günler arası doğruluk %95,8-108,3 aralığınday rapor edilmektedir. Ekstraksiyon verimi ise ve lenvatinib için o %66,8 olarak verilmektedir. Ölçüm süresi 15 dakika olarak verilmektedir.

Janssen ve ark. [22] terapötik ilaç izlemeyi desteklemek amacıyla 9 oral antikanser ajanı olan alectinib, kobimetinib, lenvatinib, nintedanib, osimertinib, palbociclib, ribociclib, vismodegib ve vorinostat için bir sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi testi geliştirmiş ve doğrulamıştır. Analiz pozitif iyon modunda çalışan tandem kütle spektrometrisi ile birleştirilmiş ters fazlı kromatografi ile yapılmıştır. Tahlil, ABD Gıda ve İlaç İdaresi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından biyoanalitik yöntemlere ilişkin yönergelere dayalı olarak doğrulanmıştır. Yöntem, alectinib, lenvatinib, nintedanib ve vismodegib için 10–200 ng/mL’lik ; kobimetinib ve palbosiklib için 50–1000 ng/mL; osimertinib için 100–2000 ng/mL; ribociclib için 5,00–100 ng/mL; vorinostat için 25–500 ng/mL’lik bir lineer aralıkta doğrulanmıştır. Test içi ve testler arası sapma, kantifikasyonun alt sınırında tüm analitler için $\pm\%20$ ve

kalan konsantrasyonlarda $\pm\%15$ aralığında bulunmuştur. Stabilité deneyleri, osimertinib'in biyomatriks içinde kararsız olduğunu ve kuru buz üzerinde nakledilmesi ve analize kadar $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklanması gerektiğini göstermiştir. Diğer tüm bileşikler biyomatrikste kararlı bulunmuştur. Tanımlanan terapötik ilaç izleme yöntemi başarıyla doğrulanmıştır ve bu kinaz inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda uygulanmıştır. Geliştirilen yöntemin doğrusal aralığının dar olmasına rağmen, 1,1 dakikalık alıkonma süresi ve 4 dakikalık toplam analiz süresi, numune ön hazırlama uygulanan yöntemin kolaylığı gibi avantajlarının olduğu görülmektedir.

Tablo 3.1'deki çalışmalardan Watanabe ve ark. [13], diğer çalışmalardan farklı olarak, tiroid kanserli hastalardaki rutin serum numunelerinde lenvatinib tespiti için ultraviyole dedektörlü bir yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemi geliştirmiş ve doğrulamıştır. Serum numunelerine iç standart eklenerek katı faz ekstraksiyonuna tabi tutulmuştur. Lenvatinib ve dahili standart, 1.0 mL/dk akış hızında 0,02 mol/L sodyum fosfat (pH= 6,7) ve asetonitrilden 50/50 (V/V) oluşan bir mobil faz ile izokratik elüsyon yoluyla geleneksel bir oktadesil silika kolonu kullanılarak eş zamanlı olarak serumdan kromatografik ayırma gerçekleştirilmiştir. Tespit için dalga boyu 244 nm'ye ayarlanmıştır. Yöntemin klinik doğrulaması için 5 hastadan alınan serum örnekleri kullanılmıştır. Lenvatinib için kalibrasyon eğrisi, 6,25-400 ng/mL'lik konsantrasyon aralığında doğrusal bulunmuştur. (Pearson korelasyon katsayısı, $r = 0,9998$), Kantitatif tayin sınırı 6,25 ng/mL bulunmuştur. Lenvatinib için ekstraksiyonda geri kazanımlar %97 (%RSD $\leq 2,2$) üzerinde bulunmuştur. Yapılan çalışmanın analiz süresi, tablodaki bazı LC-MS/MS yöntemlerine [19-21] göre daha kısa analiz süresine sahipken, duyarlılığının LC-MS/MS ile yapılan çalışmalara oranla daha az olduğu görülmektedir .

Aghai ve ark.[23] kanser tedavisinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin terapötik olarak izlemesine bağlı farmakokinetik davranışların anlaşılması için basit ve hızlı bir LC-MS/MS yöntemi geliştirmiş ve doğrulamışlardır. Çalışmada geliştirilen yöntem, insan serumu ve plazmasında on kinaz inhibitörünün afatinib, axitinib, bosutinib, cabozantinib, dabrafenib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, ruksolitininib, trametinib analizine yönelik elde edilen sonuçlar rapor edilmiştir. Geliştirilen yöntemin validasyon parametreleri ABD Gıda ve İlaç İdaresi ve Avrupa İlaç Ajansının bioanalitik kılavuzlarına göre test edilerek doğrulanmıştır. Yapılan çalışmada 50 μL 'lik numune analize, lenvatinibin analizinde kullanılan bazı farklı olarak protein çöktürme yöntemiyle hazırlanmıştır. Aghai ve ark., bu yöntemin önceki çalışmalarda tek ya da bir arada kullanılan sıvı-sıvı ekstraksiyon ve katı-faz ekstraksiyon yöntemlerine göre daha hızlı olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca, yüksek analit ekstraksiyon verimi ve girişim yapacak türlerin olmaması bu yöntemin sahip olduğu üstünlükleri arasında veril-

mektedir. Yöntem için gerekli numune miktarı 50 µL olarak verilmektedir. Numune hazırlama aşamasının ardından kromatografik ayırma oda sıcaklığında gradiyent elüsyon modunda gerçekleştirilmiştir. Başlangıç mobil faz bileşimi 10 mM amonyum bikarbonat ile su-metanol (9:1, v/v) ve 10 mM amonyum bikarbonat ile metanol-sudan (9:1, v/v) olarak verilmektedir. Hareketli faz akış hızı 0,4 ml/dk olarak rapor edilmiştir. Elektrosprey iyonizasyon pozitif modunda çoklu reaksiyon izleme kullanılmıştır. Her bir kinaz inhibitörünün kararlı izotopik olarak etiketlenmiş bileşikleri dahili standartlar olarak kullanılmıştır. Tüm analitler için çalışmada alıkonma sürelerinin 3,0 dakikanın altında olduğu ve toplam analiz süresi ise 7,0 dakika olarak verilmektedir. Kalibrasyon eğrileri, afatinib, axitinib, bosutinib, lenvatinib, ruksolitinib ve trametinib için 2–500 ng/mL ve cabozantinib, dabrafenib, nilotinib ve osimertinib için 6–1500 ng/mL aralığında doğrulandı (korelasyon katsayıları ≥ 0.99). Doğruluk ve kesinlik, matriks etkisi, geri kazanım, bulaşma ve kararlılık için doğrulama deneyleri düzenleyici kurumlara göre uygun olduğu görülmektedir.

Ye ve ark. [18] Tarafından sorafenib, lenvatinib ve apatinibin terapötik ilaç takibini yapmak ve sonrasında medikal tedavinin etkinlik ve güvenliğini sağlamak amacıyla bu ilaçların insan plazmasında eş zamanlı olarak miktarının belirlenmesini sağlayan ilk yöntem bu çalışmada geliştirilmiştir. Numune hazırlama basamağında asetonitril ile çöktürme işlemi uygulanmıştır. Geliştirilen yöntemde gerekli numune hacmi 100µL olarak belirtilmiştir. Analiz, UPLC-MS/MS sisteminde bir C18 kolonu üzerinde su-asetonitril gradient elüsyon uygulanmasıyla 3,5 dakikada kromatografik ayırma ile gerçekleştirilmiştir. Lenvatinib için alıkonma süresi geliştirilen yöntemde 0,88 dakika olarak verilmektedir. Bu yöntemde özgüllük, kesinlik (gün içi ve günler arası değişim katsayısı: %1,4–6,6), doğruluk (%92,6–105,4), matris etkileri (%96,9–107,2), ekstraksiyon geri kazanımı (% 90,5–99,4), Bu hassas, hızlı ve basit yöntem, hepatoselüler karsinom hastalarında terapötik ilaç izleme için sorafenib, lenvatinib ve apatinib analizinde başarıyla uygulanmıştır.

Cui ve ark. [24] sıçan plazmasında lenvatinibin kantitatif tayini için basit, hızlı ve hassas bir ultra yüksek performanslı sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (UPLC-MS/MS) yöntemi geliştirmiştir. Geliştirdikleri yöntemi, Lenvatinib ile Wuhzi(WZC) kapsülünün ilaç etkileşiminin anlaşılmasında kullanmışlardır. WZC kapsülü, Schisandra chinesis ekstresinden oluşmakta ve içeriğinde Schisandra A ve Schisandra B bileşenlerini içerdiği bilinmektedir. Geleneksel çin tıbbında, karaciğerde amino transferaz düzeyini düşürmek ve karaciğeri korumak amaçlı kullanılmaktadır. Özellikle, Hepatosellüler karsinom türünde lenvatinib ile bir arada WZC'nin bir arada kullanıldığı bilinmektedir. Araştırmacılar, geliştirdikleri yöntemde, öncelikle daha az girişim yapan türler olması ve daha

yüksek ekstraksiyon verimi elde edilmesi nedeniyle sıvı sıvı ekstraksiyon yöntemi uygulandığını rapor etmişlerdir. Çalışmada ekstraksiyon verimi 4 konsantrasyon seviyesi için hesaplanmış ve elde edilen değerler %83,3 olarak raporlanmıştır. Geliştirilen kromatografik ayırmada lenvatinib için alıkonmanın 2,05 dakika olduğu gradiyent elüsyon gerçekleştirilmiştir. Yöntemin seçiciliği etken maddenin alıkonma süresinde boş plazma numunesinde pik veren bir türün olmamasıyla test edilmiştir.

Analitin kromatografik ayrımı, simetrik pik, kararlı ve tekrarlanabilir alıkonma süresi veren asetonitril ve %0.1 formik asitli su ile gradient elüsyon kullanılarak yapılmıştır. Yöntemin konsantrasyon aralığı 0,2–1000 ng/mL ($r > 0,999$) olacak şekilde rapor edilmiş ve alt tayin sınırı 0,2 ng/ml olarak verilmektedir. Yöntemin doğruluğu ve kesinliği tablo 3.1’de verildiği gibi kabul edilebilir sınırlar içerisinde bulunmuştur. Yöntem, farmakokinetik ve ilaç etkileşimi analizine başarıyla uygulanmıştır. Farmakokinetik analizde, WZC'nin LENVA'nın C_{max} 'ını (maksimum plazma konsantrasyonu) ve AUC'sini (konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan) artırabildiği gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, geliştirilen yöntemin ilaç-ilaç etkileşimlerinin anlaşılabilmesi için uygun olduğu göstermektedir. Analiz süresi(4dk), geniş doğrusal aralık, yöntemin duyarlılığı (LLOQ=0,2 ng/mL) ve gerekli numune miktarı (50 μ L) göz önüne alındığında rutin uygulamalar için geliştirilen yöntemin uygun olduğu görülmektedir.

Sueshige ve ark. [25] tarafından insan plazmasında lenvatinib miktarının belirlenmesi için yüksek verimli UHPLC-MS/MS testi başarıyla geliştirilmiştir. .Lenvatinib 96 oyuklu bir plaka kullanılarak basit bir katı faz ekstraksiyon adımından sonra pozitif bir elektrosprey iyonizasyon modunda UHPLC-MS/MS ile analiz edilmiştir. Bu yöntem, ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin biyoanalitik yöntem doğrulama kılavuzunun gerekliliklerini yerine getirmiştir. Kalibrasyon eğrisi, 0,2-1000 ng/mL konsantrasyon aralığında doğrusal, ortalama geri kazanım oranı $\%98,63 \pm 4,55$ (ortalama \pm SS), tüm kalite kontrol seviyeleri için kesinlik $\%6,05$ 'in altında, doğruluk $\%12,96$ içinde ve matris etkisi $\%103,33$ ile $\%134,61$ arasında bulunmuştur. Bu tahlil, lenvatinib alan 6 hepatoselüler karsinoma hastasında plazma konsantrasyonlarının ölçümüne başarıyla uygulanmıştır. Yapılan çalışmada Cui ve ark. [24] çalışmalarına benzer şekilde geniş doğrusal aralık, yüksek duyarlılık yöntemin üstün yönleri arasında verilmektedir.

Zanchetta ve ark. [26] bu çalışma ile insan plazmasında lenvatinibin nicel tayini için hassas, hızlı ve uygun maliyetli bir LC-MS/MS yöntemi geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. Numune hazırlanma aşamasında öncelikle plazmadaki (100 μ L)protein çöktürülmesinin ardından, 4 dakika içinde bir Synergi Fusion RP C18 kolonunda kromatografik ayırma gerçekleştirilmiştir. Yöntem, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) kılavuzlarına göre 0.50-2000 ng/ml ($R \geq 0.9968$) gibi geniş bir doğrusal ara-

lıkta iyi doğrusalılık ile başarılı bir şekilde doğrulanmıştır. Yöntemin kesinliği, günler arası ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmaları gerçekleştirilerek incelenmiştir. Elde edilen varyasyon katsayısı değerinin %11,3'den küçük olmasıyla yöntemin kesinliği onaylanmıştır. Geri kazanım değerlerinin % 96.3 ila 109.0 arasında elde edilmesiyle yöntemin doğruluğu istenilen aralıkta bulunmuştur. İç standardın normalleştirilmiş matris etkisi $CV\% \leq 2.8$ ve geri kazanım ≥ 95.6 bulunmuştur. Duyarlılık ve seçicilik, seyreltme bütünlüğü ($CV\% \leq 4.0$ ve doğruluk 99.9-102) elde edilen tekrarlanabilirlik ve geri kazanım değerleri uygun bulunmuştur. Bunlara ek olarak analitin hem çözücü hemde matris içerisinde stabilitesi için başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmacılar, geliştirdikleri yöntem ile hastaların plazma örneklerinde lenvatinibi ölçmek uygulanabildiğini göstermiş ve geliştirilen yöntemdeki konsantrasyon aralığının hastaların plazmalarında bulunan Lenvatinib düzeyini aralığını kapsadığını rapor etmişlerdir. Sonuç olarak, geliştirilen yöntemin klinik ortamda uygulanabilecek duyarlı ve sağlam hasta plazmasında etken naddenin kantitatif olarak uygunluğu ve validasyonu doğrulanmıştır.

Cui ve ark. [27] yaptıkları çalışmada, lenvatinib'in en yaygın görülen yan etkisinin hipertansiyon olduğunu rapor etmişlerdir. Buna bağlı olarak Lenva ile ve telmisartanın (Tel) eş zamanlı tayini için basit bir ultra yüksek performanslı sıvı kromatografi - tandem kütle spektrometri yöntemi geliştirilmişler ve farmakokinetik ilaç etkileşim çalışmasına geliştirdikleri yöntemi uygulamışlardır. Numune hazırlama çalışmalarında, Zanchetta ve ark. benzer olarak sıçan plazma örneklerinde asetonitril ile doğrudan plazma proteinlerini çöktürme yöntemini kullanmışlardır. Araştırmacılar, bu yöntemin hızlı, yüksek verimli ve düşük doz gereksinli olduğunu rapor etmişlerdir. Ultra saf su (5 mM amonyum asetat ve %0,1 formik asit) : asetonitril (%0,1 formik asit) içeren mobil faz kullanılarak XSelect HSS T3 (2,1 mm x 100 mm, 2,5 μ m) kolonda numune bu iki etken maddenin gradient elüsyon yoluyla ayrılması sağlanmıştır. Ölçüm için pozitif iyon modunda çoklu reaksiyon izleme kullanılmıştır. Bu yöntemin kesinliği, doğruluğu, matris etkisi, geri kazanımı ve kararlılığı makul seviyede bulunmuş ve valide edilmiştir. Doğruluk ve kesinlik çalışmaları gün içi ve günler arası olmak üzere uygulanmıştır. Gün içi, $RSD \leq 7,1$ ve $GK = 100-103\%$ aralığında hesaplanmıştır. Benzer şekilde, günler arasında yapılan tekrar denemelerinde, bu değerler $RSD \leq 9,6$ ve $\%GK = 99-105\%$ aralığında uygun bulunmuştur. Ayrıca, uygulanan protein çöktürme yöntemi ile ekstraksiyon verimi de farklı konsantrasyonlar için, aynı günde 100-106,8% olarak rapor edilmektedir. Yapılan çalışmada, analitlerin tayini sırasında kör plazmadaki diğer bileşenlerin bozu etki göstermedikleri rapor edilmiştir. Doğrusal aralık, Lenva ve Tel için sırasıyla, 0,2-1000 ng/mL ve 0,1-500 ng/mL olarak bulunmuştur. Sonuçlar, Lenvanın, telmisartanın sistemik

maruziyetini azalttığını göstermiştir. Çalışma sonucunda, ek olarak Lenvatinib ve telmisartan arasında potansiyel ilaç etkileşimleri gözlenmiştir.

Jiang ve ark. tarafından [28], QuEChERS (Hızlı, Kolay, Ucuz, Etkili, Sağlam ve Güvenli) ön işleminin ultra performanslı sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi (UPLC-MS/MS) ile birleştiği ve insan plazmasındaki 9 tirozin kinaz inhibitörünün analizi için güvenilir ve hızlı bir yöntem başarıyla geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. Biyolojik numuneler asetonitril ile ekstrakte edildikten sonra ve 350 mg susuz magnezyum sülfat ($MgSO_4$) ilave edilmiş, ardından 40 mg etil enediamin-N-propilsilan (PSA) adsorbanları ile saflaştırma yapılmıştır. Tüm analitler ve iç standartlar (IS), aşağıdakiler için asetonitril (faz A) ve su içinde %0,1 formik asitten (faz B) oluşan mobil fazlar kullanılarak Lenvatinib, sorafenib, cabozantinib, apatinib, gefitinib, regorafenib ve anlotinib için 0,1–10 ng/ml ve tivantinib ve galunisertib için 1–100 ng/ml aralığında iyi bir doğrusallık sağlanmıştır. Tüm standart eğriler için tüm lineer korelasyon katsayıları $\geq 0,9966$ olarak bulunmuştur. Tespit limitleri (LOD) ve kantitasyon limitleri (LOQ) sırasıyla 0,003 ila 0,11 ng/ml ve 0,01–0,37 ng/ml aralığında bulunmuştur. Yöntem, % -7,34–6,64 doğruluk, seçicilik, %90,48–107,77 matris etkisi (ME), geri kazanım ve kararlılık ile tatmin edici kabul edilmiştir. Önerilen yöntem basit, verimli, güvenilir ve insan plazma örneklerinde TKİ'lerin saptanması için olduğu kadar hastaların plazmasındaki ilaç konsantrasyonlarını izleyerek ilaç uygulama rejiminin klinik olarak ayarlanması için de bir referans sağlamak için uygulanabilir bulunmuştur. Yöntemi diğer çalışmalarla kıyasladığımızda duyarlılığı LLOQ değerinin 0,1 ng/mL olması nedeniyle Mano ve ark. [20] tarafından geliştirilen LC-MS/MS yöntemi dışında tüm yöntemlere göre daha duyarlı olduğu görülmektedir. Ancak, dar çalışma aralığı, analiz süresi (8 dakika) ve analiz için gereken numune hacmi (200 μ L) açısından kıyaslandığında üstünlük sağlamamaktadır.

Guo ve ark. [17] LC-MS/MS teknolojisine dayanan bu çalışmada, plazmada 39 TKI konsantrasyonunun eş zamanlı olarak belirlenmesi için çok bileşenli bir analiz yöntemi geliştirmiş ve doğrulamıştır. Eklenmiş plazma, izotop etiketli dahili standartlarla harmanlandı ve asetonitril ile protein çöktürmesi sonrasında LC-MS/MS sistemine enjekte edilmiştir. Kromatografik ayırma, formik asit/su (1:1000; v/v) ve asetonitrilin kademeli elüsyonu ile bir ODS-4 kolonu kullanılarak elde edilmiştir. Analit tespiti, MRM kullanılarak pozitif iyonizasyon modunda gerçekleştirilmiştir. Toplam çalışma süresi 8 dakika olarak tespit edilmiştir. Yöntem doğrulanması seçicilik, doğrusallık ve yeterliliğin alt sınırı, doğruluk ve kesinlik, kararlılık, matris etkisi ve geri kazanım parametreleri değerlendirilerek gerçekleştirilmiştir. 39 TKI'nin konsantrasyonları, plazmadaki ilgili standart eğrilerinin aralığında iyi bir doğrusallık göstermiştir, tüm kalite kontrol numunelerinin doğruluğu %85,9 ila %114,1 arasında ve kesinlik %13,3'ün

altında bulunmuştur. Ekstraksiyon geri kazanımı %92,6 ila %114,7 aralığında ve plazmanın matris etkisi %11,3'ten düşük bulunmuştur. Başarılı bir şekilde geliştirilen bu yeni yöntem, farklı türde TKI'lere sahip birden fazla hastada ilaç konsantrasyonlarının belirlenmesi ve 39 TKI'nin terapötik ilaç izlemesi için kullanılabilir.

Tablo 3.1'de verildiği üzere, Zanchetta ve ark. [30] tarafından Kurutulmuş Kan Damla (DBS) numunelerinde lenvatinib (LENVA) miktarının belirlenmesi için yeni bir LC-MS/MS yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntem, kısa çalışma süresi (4 dakika) ile karakterize edilmiştir ve hematokrit (Hct) ve nokta hacmi etkilerinden kaçınmak için 10 µL'lik bir hacimsel örnekleme ve tüm noktanın çıkarılmasını gerektirir. Kantifikasyon yöntemi, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), Avrupa Biyoanaliz Forumu (EBF) ve Uluslararası Terapötik İlaç İzleme Derneğine Klinik Toksikoloji (IATDMCT) önerileri yönergelerine göre iki farklı DBS filtre kağıdında (Whatman 31 ET CHR ve Whatman 903) 5,00–2000 ng/mL aralığında başarıyla doğrulanmıştır. Doğrulama işlemi sırasında geri kazanım (her iki filtre kağıdı için \geq %77), matris etkisinin olmaması, işlem verimliliği (Whatman 31 ET CHR için %72'ye yakın ve Whatman 903 için %77'ye yakın), Hct etki (CV \leq %6,3 ve doğruluk %96–112 aralığında), doğrusalık (Whatman 31 ET CHR için $r \geq$ 0,998 ve Whatman 903 için $r \geq$ 0,999), gün içi ve günler arası kesinlik (CV \leq %8,8) ve doğruluk (%92,8–108), seçicilik ve duyarlılık, oluşan numunelerin yeniden analizi (ISR) ile tekrar üretilebilirlik ve kararlılık parametreleri değerlendirildi. Bu yöntem, bir çapraz doğrulama çalışmasına (CRO-2018–83) kayıtlı, LENVA ile tedavi edilen hepatoselüler karsinomlu hastalardan alınan venöz DBS örneklerini ölçmek için uygulanmıştır. Geliştirilen yöntem ayrıca plazma örneklerine uygulanmış, LENVA plazma konsantrasyonu ve yeni geliştirilen DBS LENVA yöntemi ($R^2 \geq$ 0,996) arasında iyi bir korelasyon gözlenmiştir. Yöntemde plazma örnekleri için LLOQ= 0,5 ng/ml iken DBS yönteminde 5 ng/ml olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda lenvatinibin etkinliğinin artırılması, toksik etkilerinin azaltılması, ilaç-ilaç etkileşimlerinin ve farmokinetik davranışlarının anlaşılması açısından klinikte terapötik ilaç izlemenin önemli olduğu rapor edilmektedir. Klinikte çeşitli biyolojik preparatlarda lenvatinib analizi için gerekli yöntemlerin sahip olmaları gereken özellikler, yöntemin yüksek duyarlılığa sahip olması, analiz için gerekli numune miktarının az olması, karmaşık ve zaman alıcı numune hazırlama basamaklarının olmaması, yöntemin geniş doğrusal aralıkta geçerli olması, yöntemin sağlamlığı, numunenin analiz süresince kararlılığı olarak sayılabilmektedir. Literatürde lenvatinibin biyolojik materyallerden analizine yönelik çalışmalar incelendiğinde, LC-MS/MS ve UPLC-MS/MS yöntemi kullanılarak geliştirilen yöntemlerde gerekli duyarlılıkta, hızlı, sağlam yöntemlerin geliştirildiği görülmektedir.

KAYNAKÇA

1. McCormick, F. (1999). Signalling networks that cause cancer. *Trends in Cell Biology*, 9(12), 53-56. doi:10.1016/S0168-9525(99)01892-2
2. Ölgün, S., Şentürk, A, M. (2021). Tirozin kinaz inhibitörü bileşiklerin tasarımı ve antikanser etki mekanizmaları. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46 (2), 159 178.https://hdl.handle.net/20.500.12445/1631
3. https://www.uicc.org/news/global-cancer-data-globocan-2018
4. Ames, B.N. (1995). Gold LS, Willett WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 92(12), 5258-65. doi: 10.1073/pnas.92.12.5258
5. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment
6. Kayaalp, S.O. (2011). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1-2. (13. Baskı) (s. 341). Ankara: Pelikan Kitapevi.
7. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2008). The Molecular Biology of The Cell. In J. Boyle (Eds.). Garland Science. 316-321.
8. Korfee, S., Gaulera, T., Hepp, R., Pottgen, C., Eberhardt, W. (2004). New targeted treatments in lung cancer-overview of clinical trials. *Lung Cancer*, 45, 199-208.
9. Suyama, K., Iwase, H. (2018). Lenvatinib: A Promising Molecular Targeted Agent for Multiple Cancers. *Cancer Control*, 25(1). doi: 10.1177/1073274818789361
10. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lenvatinib
11. https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB12484883_EN.htm
12. https://cdn.caymanchem.com/cdn/insert/19375.pdf
13. Watanabe, Y., Doki, K., Sekine, I., Hara, H., Homma, M. (2020). High-Performance Liquid Chromatography for Therapeutic Drug Monitoring of Serum Lenvatinib. *Therapeutic Drug Monitoring*, 42(4), 554-558. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000770
14. Gupta, A., Jarzab, B., Capdevila, J., Shumaker, R., Hussein, Z. Population pharmacokinetic analysis of lenvatinib in healthy subjects and patients with cancer. *Br J Clin Pharmacol*, 81(6), 1124–1133.
15. Hussein, Z., Mizuo, H., Hayato, S. et. al. (2017). Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Lenvatinib, an Orally Active, Small-Molecule, Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*, 42, 903–914.
16. https://go.drugbank.com/drugs/DB09078)
17. Guo, Z.X., Wu, Y. E., Shi, H. Y., Anker, J. V. D., Liang, P., Zheng, Y., Zhao, X.

- W., Feng, R., Zhao, W. (2023). A liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of thirty-nine tyrosine kinase inhibitors in human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 224. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115159>
18. Ye, Z., Wu, L., Zhang, X., Hu, Y., Zheng, L. (2021). Quantification of sorafenib, lenvatinib, and apatinib in human plasma for therapeutic drug monitoring by UPLC-MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 202, 114161. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114161>
 19. A.C. Dubbelman, H. Rosing, B. Thijssen, A. Gebretensae, L. Lucas, H. Chen, R. Shumaker, J.H.M. Schellens, J.H. Beijnen. (2012). Development and validation of LC-MS/MS assays for the quantification of E7080 and metabolites in various human biological matrices. *Journal of Chromatography B*, 887-888, 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.01.004>
 20. Mano, Y., Kusano, K. (2015). A validated LC-MS/MS method of total and unbound lenvatinib quantification in human serum for protein binding studies by equilibrium dialysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 114, 82-87. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.05.008>
 21. Ogawa-Morita, T., Sano, Y., Okano, T., Fujii, H., Tahara, M., Yamaguchi, M., Minami, H. (2017). Validation of a Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometric Assay for Quantitative Analysis of Lenvatinib in Human Plasma. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2341876, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2017/2341876>
 22. Janssen, J.M., Vries, N.D., Venekamp, N., Rosing, H., Huitema, A.D.R., Beijnen, J.H. (2019). Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for nine oral anticancer drugs in human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 174, 561-566. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.06.034>
 23. Aghai, F., Zimmermann, S., Kurlbaum, M. et al. (2021). Development and validation of a sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for the simultaneous determination of ten kinase inhibitors in human serum and plasma. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 413, 599-612. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-03031-7>
 24. Cui, Y., Li, Y., Fan, L., An, J., Wang, X., Fu, R., Dong, Z. (2021). UPLC-MS/MS method for the determination of Lenvatinib in rat plasma and its application to drug-drug interaction studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 206, 114360. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114360>
 25. Sueshige Y., Shiraiwa, K., Honda, K., Tanaka, R., Saito, T., Tokoro, M., Iwao, M., Endo, M., Arakawa, M., Tatsuta, R., Seike, M., Murakami, K., Itoh, H. (2021). A Broad Range High-Throughput Assay for Lenvatinib Using Ultra-High Performance Liquid Chromatography Coupled to Tandem Mass Spectrometry With Clinical Application in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Ther Drug Monit*, 43(5), 664-671. DOI: 10.1097/

FTD.00000000000000000872

26. Zanchetta, M., Iacuzzi, V., Posocco, B., Bortolin, G., Poetto, A.S., et al. (2021). A rapid, simple and sensitive LC-MS/MS method for lenvatinib quantification in human plasma for therapeutic drug monitoring. *PLOS ONE*, 16(10), e0259137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259137>
27. Cui, Y., Li, Y., Li, X., Fan, L., He, X., Fu, Y., Dong, Z. (2022). A Simple UPLC/MS-MS Method for Simultaneous Determination of Lenvatinib and Telmisartan in Rat Plasma, and Its Application to Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study. *Molecules*, 27(4), 1291. <https://doi.org/10.3390/molecules27041291>
28. Jiang, W., Zhao, T., Zhen, X., Jin, C., Li, H., Ha, J. (2022). Rapid Determination of 9 Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Human Plasma by QuEChERS-UPLC-MS/MS. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 920436. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.920436>
29. Zimmermann, S., Aghai, F., Schilling, B., Kraus, S., Grigoleit, G.U., Kalogirou, C., Goebeler, M.E., Jung, P., Pelzer, T., Klinker, H., Isberner, N., Scherf-Clavel, O. (2022). Volumetric absorptive microsampling (VAMS) for the quantification of ten kinase inhibitors and determination of their in vitro VAMS-to-plasma ratio. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 211, 114623. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114623>
30. Zanchetta, M., Posocco, B., Gagno, S., Poetto, A.S., Orleni, M., Canil, G., Guardascione, M., Puglisi, F., Toffoli, G. (2023). A fast and validated LC-MS/MS method to quantify lenvatinib in dried blood spot. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 226, 115255. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115255>

BÖLÜM 7

**ANTİOKSİDAN VİTAMİNLER: A, C VE E
VİTAMİNİ**

**ANTIOXIDANT VITAMINS: VITAMINS
A, C, AND E**

*Hilal KESER¹, Enes Tolga BAÇAYUĞUL²,
Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU³*

1 Lisans Öğrencisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Zonguldak, Türkiye. ORCID: 0009-0005-1960-129X, hilalkeser.22@gmail.com

2 Lisans Öğrencisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Zonguldak, Türkiye. ORCID: 0009-0008-4322-7586, enestolga.bacayugul@gmail.com

3 Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD, Zonguldak, Türkiye. ORCID: 0000-0003-3440-4700, ceylan_h@yahoo.com

GİRİŞ

Bu bölümde A, C ve E vitamininin tarihçesi, kimyasal yapısı, kaynakları, günlük gereksinimi, eksiklik durumları, metabolizması ve antioksidan özellikleri incelenmiştir. Önemli antioksidan özelliklere sahip bu vitaminlerle ilgili derlenen bilgilerin ileride yapılacak daha geniş kapsamlı araştırmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

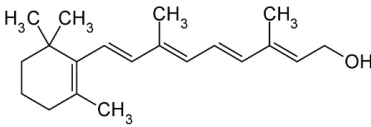
A VİTAMİNİ

A Vitamini Tarihçesi

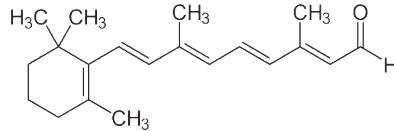
İlk tanımlanan vitaminlerden biri olan A vitamininin vücut üzerindeki etkileri hala tam olarak çözülebilmemiş değildir. Yaklaşık 3500 yıl öncesinde ortaya çıkan çeşitli hastalıkların sebebinin A vitamini eksikliği olduğu düşünülmüştür (Günlemez ve ark., 2003). A vitamininin eksikliği sonucu ortaya çıkan gece körlüğü eski Mısır kaynaklarında bulunmaktadır. Kornea üzerine yaptığı yıkımlar 18-19. yüzyıldan itibaren fark edilmiştir. Yirminci yüzyılın başlarında ise, yetersiz A vitamini alımlarında insan ve hayvan gelişiminde duraksamalar, daha ciddi ve uzun süren iltihaplanmalar olduğu gözlenmiştir (Olson, 1988). MacCollum ve Davis 1913 yılında A vitamini bulmuştur. Karotenin A vitamin prekürsörü olduğu 1930 yılında Moore tarafından keşfedilmiştir (Lanska, 2009). A vitamininin biyokimyasal yapısı 1960-1980 yılları arasında aydınlatılmış, daha sonraki yıllarda ise tüm dünyada eksikliğin tanımı ve sonuçlarına yönelik çalışmalar üzerinde durulmuştur (Sommer, 2008).

A Vitamini Kimyasal Yapısı

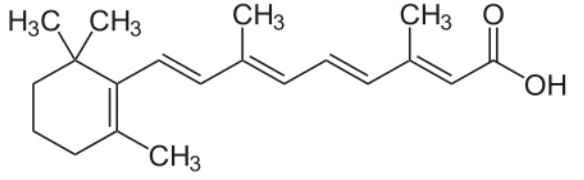
A vitamini yağda eriyen vitaminlerden biridir. Yağda eriyen vitaminler adipoz dokuda ve karaciğerde birikme eğilimindedir. A vitamini aktivitesi gösteren moleküller temel olarak iki gruptur. Birinci grup retinoidlerdir. Bunlar A vitamini aktif formu olan retinol, aldehit formu olan retinal ve asidi olan retinoik asittir. İkinci grup karotenoidlerdir. Bu gruba provitamin A da denir ve A vitamini prekürsörleridir. En bilinen örneği β -karoten'dir (Şekil 1a, 1b, 1c, 1d).



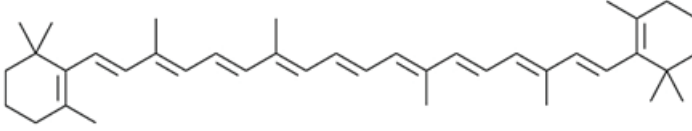
Şekil 1a. Retinol.



Şekil 1b. Retinal.



Şekil 1c. Retinoik asit.

Şekil 1d. β -karoten.

Retinoidler teratojenik özellikte olduklarından dolayı gebelerde ve gebe kalma düşüncesi olan anne adaylarında kontrendikedir (Lammer E.J. ve ark., 1985). Eğer kişi retinoid tedavisi almışsa tedaviden yaklaşık iki yıl sonra gebe kalması tavsiye edilir (Hunt, 1996).

Karotenoidler antioksidan özelliktedir ve yaşlanmaya sebep olan serbest radikallerin hücre üzerindeki olumsuz etkisinin önüne geçerler. Bu serbest radikallerin artışı kolestaz ve elastazların salınımına sebep olup deri yaşlanmasını hızlandırır.

A Vitamini Kaynakları

Serbest retinol genellikle gıdalarda bulunmaz. A vitamininin depo formları ve öncülleri hayvansal kaynakların içeriğinde yer almaktadır. Bitkilerde ise β -karoten bol miktarda bulunur. Fakat bitkilerin yaşlanmasıyla birlikte A vitamini oranları da azalır. A vitamininin en çok bulunduğu sebze ve meyveler brokoli, ıspanak, şalgam, havuç, kabak, patates ve kayısıdır. Genelde yeşil ve sarı sebzelerde bulunur. Hayvansal gıdalardan ise karaciğer, tereyağı, peynir, süt ve yumurtada yüksek miktarda bulunmaktadır (Kosek ve ark., 2007; Serghides ve ark., 2002).

A Vitamini Günlük Gereksinimi, Eksikliği ve Fazlalığı

Gıdaların A vitamini değeri, retinol eşdeğeri olarak belirlenir. Elde edilen yeni bulgularda β -karoten emiliminin önceden tespit edilen orana göre daha az olduğu bulunmuştur (eski verilerde %33 ve yeni verilerde %14). Başka bir deyişle, daha önce bilinenin aksine, aynı seviyeye ulaşmak için yaklaşık iki kat daha fazla diyet alımı gereklidir. Diyet ile alınması gereken miktarlar retinol üzerinden ve günlük mikrogram değeri olarak kabul edilmiştir ($\mu\text{g/gün}$). 14-18 yaş için retinol (μg) miktarı erkeklerde 900, kadınlarda 700, hamilelikte 750 ve laktasyon döneminde 1200 μg 'dir.

19 yaş ve üstünde hamilelik ve laktasyonda alınması gereken miktarlar değişir; sırasıyla 770 ve 1300 µg'a yükselir (Gallagher, 2004).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre serum veya plazma A vitamini seviyesi 20 µg/dL'nin altında ise düşük, 10 µg/dL'nin altında ise eksik olarak tanımlanır (Yıldırım, 2011). Yetersiz ve dengesiz beslenme, diyetle A vitamininin az alınması, ateşli enfeksiyon rahatsızlıkları, karaciğer rahatsızlıkları, pankreastaki rahatsızlıklar, çölyak-kistik fibrozis-crohn hastalığı gibi metabolik rahatsızlıklar, yağ absorpsiyon bozuklukları, safra yolu tıkanıklıkları, safra asidi azlığı, hipotroidi ve aşırı alkol tüketimi A vitamini eksikliğinin nedenleridir.

A vitamini eksikliğinin gözleendiği ülkeler için DSÖ şu tavsiyelerde bulunmuştur; ilk 6 ay sadece anne sütüne devam etmek, tamamlayıcı beslenmede A vitamini ile zenginleştirilmiş gıdaları kullanmak, eksikliğe neden olabilecek hastalıkları tedavi etmek, yaşam standartlarını yükseltmek ve destek programlarıyla A vitamini kapsüllerinin verilmesini sağlamaktır. Sık ve düşük dozlu tedavinin, kısa sürede verilen yüksek dozlu tedaviden daha etkili olduğu gösterilmiştir (Kosek ve ark., 2007).

A vitamini fazlalığında ise toksisite meydana gelir. Akut toksisite, çocuklarda tek dozda 100 mg A vitamini alınmasıyla; yetişkinlerde ise 200 mg A vitamini alınmasıyla ortaya çıkar. Akut toksisite kalıcı değildir ve 24 saat içerisinde düzelir (Warner ve ark., 2007).

Kronik toksisite, günlük tavsiye edilen A vitamini dozlarının 10 katı dozlarda sürekli alınmasıyla ortaya çıkar. Fazla alım kesildiğinde semptomlar birkaç haftaya yok olur (Prakash, 2006).

A Vitamini Eksikliğinin Belirlenmesi

Eksikliğin tespitinde en hızlı ve en sağlıklı sonucu veren karaciğer depo testi kullanılır. Fakat bu, popülasyonların A vitamini durumunun rutin değerlendirmesi için uygun değildir (Günlemez ve ark., 2003). A vitamini eksikliğinde kullanılan ilk test 1930'larda yapılan serum ve plazma A vitamini ölçüm testidir. Hala en sık kullanılan yöntemdir (Ahmed, 1999; Feranchak ve ark.,2001). Bunun dışında doku düzeyi, retinol bağlayıcı protein (RBP) düzeyi, serbest holo-RBP/bağlı holo-RBP oranı, RBP/prealbumin oranı, relatif doz yanıtı, serum 30 gün doz yanıtı, konjunktiva impresyon sitolojisi, anne sütü, retinol düzeyi gibi testler A vitamini seviyesini saptamada kullanılmaktadır (Serghides ve ark., 2002).

A Vitamini Eksikliğinin Semptom ve Bulguları

A vitamini eksikliği sistemik bir hastalık olup göz, sindirim, solunum ve ürogenital sistem epitelini etkiler. Gözler haricindeki semptom ve bul-

guları çok belirgin değildir. Bu yüzden tanımlaması güçtür. Aynı zamanda karaciğerde depo edildiği için eksiklik belirtileri geç ortaya çıkar (Gallagher, 2004). Dünya sağlık örgütü (World Health Organization-WHO) tarafından A vitamini eksikliğinde gözlenen tüm göz bulgularına 'kseroftalmi' terimi kullanılması tavsiye edilmiştir (WHO, 2009). Bunlar gece körlüğü, korneada kuruluk, kornea ülseri gibi hastalıklardır.

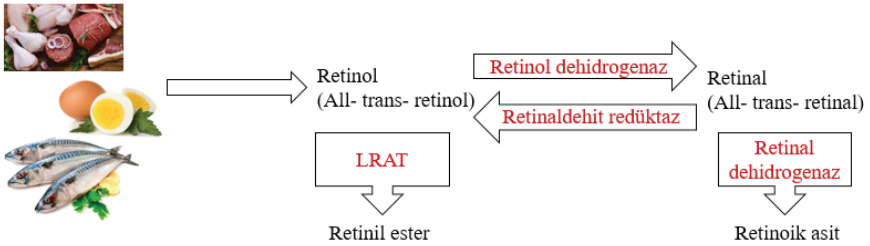
A vitamini mukus ve mukoproteinlerin senteziyle alakalıdır. Bu yüzden eksikliğinde foliküler hiperkeratoz meydana gelir ve deri kuru-pütürlü bir hal alır. Kıl foliküllerinin etrafında keratin birikmesiyle deri kabalaşır ve kaz derisi görünümü oluşur (Mitra ve ark., 1998).

Bunlara ek gastrointestinal sistem mukozasında değişiklikler, ülserler ve absorpsiyon bozuklukları oluşur (Avcı ve ark., 2008).

A Vitamini Metabolizması

Biyolojik aktif A molekülleri için çoğunlukla 'A vitamini' terimi kullanılırken; A vitamini aktivitesi olsun veya olmasın doğal ve yapay A vitamini formları için 'retinoidler' terimi kullanılır (Champe, 1997). A vitamini için üç aktif formu alkol (retinol), aldehit (retinal) ve asit (retinoik asit) tir.

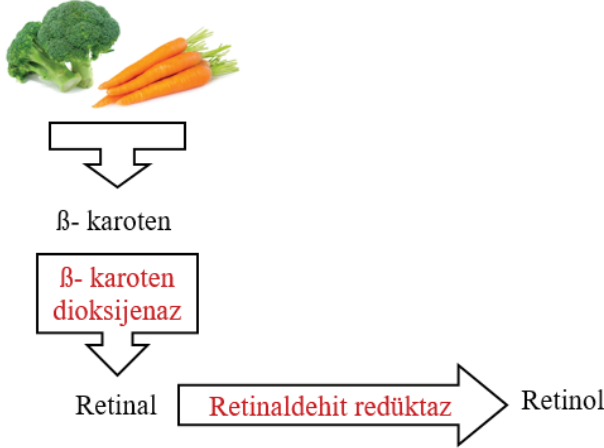
Hayvansal kaynaklı olan retinol all-trans-retinol'dür. All-trans-retinol primer bir alkol olup doymamış düz zincirli β -iyon halkası içerir. Retinol, retinol dehidrogenaz yardımıyla retinale çevrilebilir. Hayvansal dokularda uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyona uğramasıyla retinil ester halinde bulunur. Görme olayında aktif A vitamini molekülü retinaldir (Champe, 1997; Olson, 1988) (Şekil 2).



Şekil 2. Retinol metabolizması. (Blaner ve ark., 2005'ten modifiye edilmiştir.) LRAT: lesitin:retinol açıltransferaz

A vitamini bitkisel kaynaklı prekürsörü karotenoidlerdir. Bitkilere turuncu, sarı ve kırmızı renk verirler. Karotenoidlerden en önemlisi β -karo-

ten'dir. β -karotenin 2 molekül retinale dönüşümü ince barsakta β -karoten dioksijenaz ile parçalanarak gerçekleşir. İhtiyaç duyulduğunda β -karoten retinaldehit redüktaz ile retinole çevrilip dolaşıma verilebilir (Champe, 1997; Olson, 1988) (Şekil 3).



Şekil 3. β -karotenin metabolizması (O'Byrne ve ark., 2013'ten modifiye edilmiştir.)

A vitamininin en önemli depolanma ürünü olan retinil esterler, retinol ve serbest yağ asitlerine hidrolize edilir. İnce barsak mukoz hücrelerinde retinol, sellüler retinol bağlayıcı proteine bağlanıp lesitin:retinol açiltransferaz (LRAT) ile yeniden esterleştirilir ve şilomikronların artık bileşeni olarak lenfatik sisteme salınır. Şilomikron artıkları karaciğere gelir ve burada yeniden depolanır. İhtiyaç olduğunda dolaşıma katılmak üzere tekrardan retinole dönüşüm gerçekleştirilir (Harrison ve ark., 2001).

A vitamini insanda %50-80 oranında karaciğerde depo edilirken kalan kısım adipoz doku, böbrek ve akciğerde depolanır. Karaciğer bahsedildiği üzere depolanmada ve taşınmada önemli bir role sahiptir. Sağlıklı olan bir yetişkinde A vitamini depoları 6 ay-1 yıl süreyle kişinin ihtiyacını karşılar (Olson, 1984; Blomhoff ve ark., 1984).

Serbest retinol karaciğer dışı dokulara RBP, prealbumin ve albüminle konjuge halde taşınır. Retinol ile RBP birbirleriyle kompleks oluşturup taşınır (Sommer ve ark., 1996). Retinol-RBP kompleksi (holo-RBP) çevre doku hücrelerinin yüzeyinde olan özel reseptörlere bağlanır ve retinol böylelikle hücre içine taşınabilir. Dolaşımdaki holo-RBP, prealbumin ile kompleks oluşturur. Retinolu dokuların yüzey reseptörlerine taşıyan bir diğer kompleks de holo-RBP-prealbumin kompleksidir (Wang ve ark.,

1993). Retinol ve retinoik asit, retinol ve retinoik asit bağlayıcı proteinlerle kompleks halinde çekirdeğe ulaşıp gen ekspresyonuna katılır, hücre yapımı ve farklılaşmasında etkili rol alır (Gallagher, 2004).

A Vitamini Fonksiyonları

Görme fonksiyonu üzerine etkisi

Görme olayı, ışıkla gelen uyarıları anlamlı elektrik sinyallerine çeviren retinada meydana gelir (İlhan ve ark., 1998). Bu ışığın algılanmasında koni ve rod (çomak) hücreleri görev alır. Epitel hücrelerindeki retinol retinil esteri olarak depo edilir, ihtiyaç olduğunda hidrolizle 11-cis-retinal'e dönüşür. 11-cis-retinal opsinle birleşip rodopsini meydana getirir. Rodopsin görmeden sorumlu pigmenttir, G proteini olan transdusine hücre içinde birleşir. Işık uyarısı rodopsine ulaştığında 11-cis-retinal ve opsin olarak ayrılır. Fotonlar ayrılan 11-cis-retinal tarafından tutulur. Bu ayrılma ve tutulma fotoreseptörlerde yapısal farklılıklar oluşturur ve transdusini aktifleştirir. Aktifleşen transdusini GTP ile bağlanır ve fosfodiesterazı aktif hale getirir. Böylelikle sodyum kanallarının devamlılığı için gerekli olan siklik guanozin monofosfat (cGMP), guanozin monofosfata (GMP) çevrilir. Azalan cGMP konsantrasyonu rod hücrelerini hiperpolarize hale getirir ve gelen uyarılar beyne gönderilir. Uyarı görüntüye çevrilir (İlhan ve ark., 1998; Guyton ve ark., 1996; Bok, 1985; Roof ve ark., 1994).

Gen ekspresyonu üzerine etkisi

All-trans-retinoik asit ve 9-cis-retinoik asit sitoplazmik retinoik asit bağlayıcı proteinler aracılığıyla nükleusa taşınırlar. All-trans-retinoik asit, retinoik asit reseptörlerine (RARs) bağlanırken 9-cis-retinoik asit retinoid reseptörlere (RXRs) bağlanır. RARs/RXRs heterodimerleri kromozomların retinoik asit yanıt elementleri olarak adlandırılan düzenleyici bölgelere bağlanır. Bu bağlanma ile transkripsiyon düzenlenmiş olur ve vücutta kullanılan farklı proteinlerin sentezi etkilenir (Roof ve ark., 1994). A vitamini spesifik gen transkripsiyonuna etki ederek hücre bölünmesi, farklılaşması ve fetal gelişimde etkili olur (Graebner ve ark., 2007). Göz, deri, solunum, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem mukoza hücrelerinin ve bağışıklık yanıt hücrelerinin oluşumunu ve farklılaşmasını etkiler (West ve ark., 1989; Guyton ve ark., 1996; Bok, 1985).

Bağışıklık sistemi üzerine etkisi

A vitamini bağışıklık sisteminin yapı taşlarından biri olduğundan enfeksiyon önleyici vitamin olarak da isimlendirilir. Mikroorganizmaların karşılaştığı ilk engel deri ve mukoza hücreleridir. A vitamini eksikliğinde deride keratinizasyon meydana gelir, tüm mukoza yüzeylerindeki mukus

sekresyonu bozulur. Bu sebeple deri ve mukoza enfeksiyonlarla savaşamaz, enfeksiyon gelişme riski artar (Mangelsdorf, 1994).

A vitamini bağışıklığı güçlendirici etkisini toplam lenfosit sayısını, spesifik immünoglobulin G (IgG) miktarını, fagositoz ve lizozomal aktiviteyi artırarak sağlar. T lenfositlerinin ise farklılaşmasına sebep olarak bağışıklığın artmasını sağlar (Wintergerst ve ark., 2007).

Retinoidler, monositik hücrelerin farklılaşmasında ve fonksiyonlarında rol alırlar. Makrofajlardan tümör nekroz faktör, IL-1 β , IL-6 ve IL-12 gibi sitokinlerin salınımını etkilerler, nötrofil maturasyonuna dâhil olurlar (Lasisi, 2009). Ayrıca A vitamini eksikliğinde interferon gamma, IL-4, IL-5 ve IL-10, IgG2 ve IgG4 düzeylerinde azalma saptanmıştır (Qian ve ark., 2007; Cantorna ve ark., 1995).

Sepsisli hastalarda β -karoten ve retinol seviyeleri düşük çıkmıştır. Bu hastalara A vitamini takviyesi yapılmasının hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyeceği düşünülmüştür. Sepsis durumunda oksidatif stresin arttığı ve savunma sisteminin β -karoten, A, C ve E vitaminleri gibi antioksidan bileşenlerinin dolaşımdaki miktarlarının azaldığı gözlemlenmiştir (Stephensen ve ark., 1994).

Büyüme, gelişme ve hücre farklılaşması üzerine etkisi

A vitamini ve metabolitleri, hücrelerin büyümesinde ve farklılaşmasında önemli bir rol oynar. Enfeksiyonlardan koruyucu özelliği sayesinde büyümede de etkilidir. A vitamini cilde, mukozaya, kemik yapısına, glikoproteinlere ve mukopolisakkaritlere; büyüme ve tiroid hormonuna etkilidir (Chen ve ark., 2008).

Nöronal farklılaşmada aktif olmaları ve nöral tüpün ön-arka eksenini düzenleyen genleri aktive etmeleri retinoidlerin iyi bilinen bir özelliğidir. Ek olarak, retinoidler yetişkin beyin fonksiyonlarının normal şekilde yerine getirilmesine katkıda bulunur (Sei, 2008).

Antioksidan etkisi

Epitel dokunun oluşması ve varlığının devam ettirilmesi A vitaminin işlevlerinden biridir. Eksikliğinde hücre dejenerasyonları meydana gelir ve idrar yolları, özefagus, nazofarenks, mide, deri ve akciğer kanseri gibi kanser türlerine yakalanma riski artar. A vitamini takviyesi yapılmasının kanserli hücrelerin kontrolsüz çoğalma hızını düşürdüğü bilinmektedir. Retinölün antioksidan etkisi peroksit radikalleri ve serbest oksijeni nötraliye etmesi üzerinden gerçekleşir. Retinolden beş kat daha fazla antioksidan etkiye sahip A vitamini öncülü β -karoten'dir. Karotenoid yönünden zengin besinler tüketenlerde yemek borusu, ağız boşluğu, akciğer ve mide kan-

serlerinin görülme sıklığının düşük olduğu tespit edilmiştir. A vitamininin antioksidan sistemin bir parçası olarak görülmesinin yanı sıra A vitamini takviyesinin akciğer kanserine yakalanma ve ölüm riskini göz ardı edilemeyecek seviyede artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Stephensen ve ark., 1994; Mettlin ve ark., 1979; Omenn, 2004).

C VİTAMİNİ

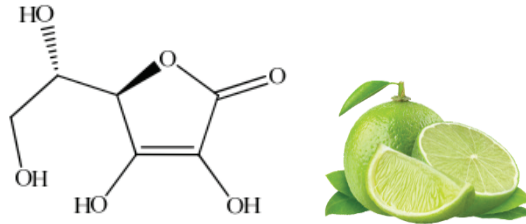
C Vitamini Tarihçesi

Tarihe baktığımız zaman askorbik asitten önce neden olduğu hastalıklar bilinmekteydi. M.Ö. 450 zamanlarında uzak seferlere çıkan askerlerin ayaklarında oluşan ağrılar, diş kaybı ve diş etlerinde kanama gibi belirtiler kaydedilmiştir. James Lind tarafından 1753'te askerlerin bu belirtilerine limon ve portakal uygulanmış ve belirtilerin geçtiğine dair gözlemler açıklanmıştır (Baysal, 1984).

Askorbik asit ile ilk çalışmalar 1900'lü yıllarda Holst ve Frolich ile başlamıştır. Antiskorbütik vitamin ismini 1912 yılına geldiğimizde almıştır. C vitamini ismini ise 1920 yılında almıştır. İlk kez 1921 yılında C vitamini izole edilmiştir. Sentezi ise 1933 yılında ilk olarak limondan elde edilmiştir (Sayılmaz, 2015).

C Vitamini Kimyasal Yapısı

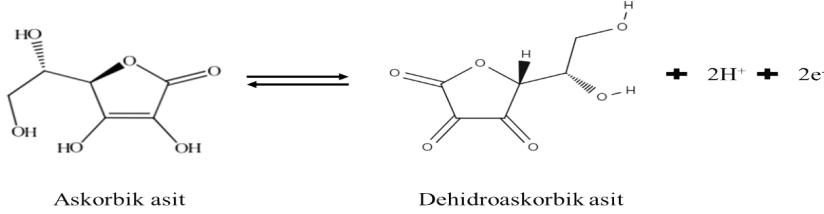
Suda çözünen bir vitamin olan C vitamini, molekül ağırlığı 176,12 ve molekül formülü $C_6H_8O_6$ olan ketolaktondur (Roberts ve ark., 1997). C vitamini 2-okso-L-treoheksano-1,4-lakton-2,3-enediol şeklinde isimlendirilir. Askorbik asidin L ve D olmak üzere iki enantiomeri vardır. Bunlardan L formu aktif, D formu inaktiftir. L formuna aynı zamanda L-askorbik asit de denir (Goldman ve ark., 1981) (Şekil 4).



Şekil 4. Askorbik asit kimyasal yapısı.

Askorbik asidin ikinci ve üçüncü karbonuna bağlı olan hidroksillerdeki hidrojenin serbest hale geçmesi ile askorbik asidin indirgeyici özel-

liği ortaya çıkar (Bayşu ve Sözbilir Bayşu, 2008). C vitamini indirgenmiş askorbik asit ve oksitlenmiş olarak dehidroaskorbik asit olarak iki formda bulunabilir (Linster ve Van Schaftingen, 2007; Cisternas ve ark., 2014). Askorbik asidin enediol grubundaki hidrojenlerin verilmesi ile diketo formuna dönüşerek dehidroaskorbik aside yükseltgenir. Bu dönüşüm tersinir olarak gerçekleşir (Packer ve Fuchs, 1997; Kayaalp, 1998) (Şekil 5).



Şekil 5. C vitamininin aktif formları arası dönüşümü.

C Vitamini Kaynakları

Askorbik asit vücut hücrelerinde bulunmaktadır. Askorbik asidin doğal kaynaklarını incelediğimizde çiğ et, sebzeler ve meyvelerde bol miktarda bulunmaktadır. Ananas, çilek, limon, greyfurt, portakal, kivi ve frenk üzümü gibi meyveler askorbik asidi en çok içeren meyvelerdir. Karnabahar, yer elması, kuru soğan, biber, maydanoz, kuşburnu, ıspanak, tere ve lahanalar gibi sebzeler de en çok askorbik asit içeren sebzelerdir (Kaya, 1973).

C Vitamini Günlük Gerekisini

C vitamini sık sık insanlar tarafından takviye olarak alınan vitaminlerden biridir (Padayatty ve ark., 2004). İnsanlar C vitaminini vücutlarında sentezleyemezler. Bu sebepten kaynaklı kişilerin C vitamini ihtiyacını günlük olarak alması gerekmektedir (Nishikimi ve ark., 1992; Kawade ve ark., 2018). Günlük alınan C vitamininin de belirli bir sınırı bulunmaktadır. Plazma askorbat miktarı, dokulara geçiş ve böbreklerden emilim sırasında yaşanan kayıplar, absorpsiyonun doygunluğu gibi nedenler yüzünden 120 µM ile sınırlı kalmıştır. Günlük C vitamini ihtiyacı kadınlarda ve erkeklerde yapısal farklılıklar nedeniyle aynı değildir. Erkeklerde 90 mg kadınlarda ise 75 mg C vitamini günlük ihtiyacı karşılamaktadır. Beyaz kan hücrelerini doyurmak için ve plazma konsantrasyonu için gereken askorbik asit miktarı yaklaşık 250 mg'dır. Normal sağlıklı insanlarda plazma C vitamini konsantrasyonu yaklaşık olarak 400 mg düzeyindedir. 500

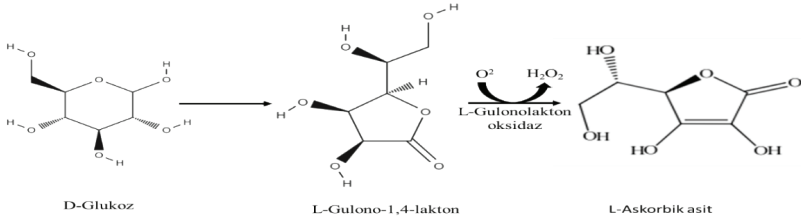
mg üzeri alınan dozlarda ise C vitamini hiçbir etkinlik göstermeden ve emilmeden tamamına yakınının idrarla vücut dışına atıldığı görülmüştür (Levine ve ark., 1996).

C Vitamini Eksikliğinin Semptom ve Bulguları

Askorbik asit eksikliğine bağlı gözlemlenen bazı belirtiler vardır. Bu belirtilerden en sık gözlemlenenler bağışıklığın azalması, anemi, diş eti kanamaları, enfeksiyonlar, kaslarda dejenerasyonlar, açık yaraların iyileşme güçlüğü ve skorbüt hastalığıdır. Skorbüt hastalığının semptomlarına baktığımızda mukoza zarlarında kanama, süngerimsi diş eti ve deride kahverengi lekeler ortaya çıkmaktadır. Deride çıkan bu kahverengi lekeler bacak ve uyluklarda görülmektedir (Iqbal ve ark., 2004).

C Vitamini Metabolizması

C vitamini D-glukoz ya da D-galaktozdan sentezlenir. İnsanlar, maymun gibi insan benzeri primatlar ve Hint domuzu C vitaminini vücutlarında sentezleyemez (Nishikimi ve Yagi, 1991; Nishikimi ve Yagi, 1996). Bunun nedeni C vitamini sentezini gerçekleştiren L-Gulonolakton oksidaz enziminde gerçekleşen mutasyonlardır (Nishikimi ve ark.,1992; Kawade ve ark., 2018) (Şekil 6).



Şekil 6. C vitamini sentezinin son basamağı (Smirnoff, 2001 literatüründen modifiye edilmiştir).

C vitamini vücutta oksitlenmiş formu olan dehidroaskorbik asit (DHA) ve askorbik asit olarak iki şekilde taşınır. DHA kolaylaştırıcı glukoz taşıyıcıları (GLUT) tarafından taşınır (Vera ve ark., 1993; Rumsey ve ark., 2000; Corpe ve ark., 2013). Askorbik asit ise sodyum bağlı C vitamini taşıyıcıları tarafından taşınır (Tsukaguchi ve ark., 1999). Sodyuma bağlı C vitamini taşıyıcıları (SVCT), SLC23 ailesi tarafından kodlanır. SVCT taşıyıcıları SVCT1 ve SVCT2'den oluşur (Castro ve ark., 2001; Berger ve ark., 2003; Bürzle ve ark., 2012). Bu iki taşıyıcı da askorbik aside yüksek afinite gösterir ve sodyuma bağlanmış şekilde taşınır (Bürzle ve ark.,

2012). SVCT1' in görevi vücuda aldığımız C vitaminini ince bağırsaktaki enterositlerin apikal membranı ile emilmesini sağlamaktır (Wang ve ark., 1999). SVCT2'nin görevi ise hücreyi oksidatif stresten korumak ve hücrelerin metal iyonu bağımlı enzimatik reaksiyonları için C vitamini ihtiyacını karşılamaktır (Rajan ve ark., 1999; Tsukaguchi ve ark., 1999). SVCT2 hücre içindeki reaktif oksijen türlerini temizler ve nitrik oksidi aşağı regüle eder. Dopamin β -hidroksilaz tarafından dopaminin noradrenaline dönüşümü gerçekleşir. Bu dönüşüm sırasında C vitamini kofaktör olarak rol oynar. (Fujii ve ark., 2020)

C Vitamininin Antioksidan Etkisi

C vitamini antioksidan etkisini birçok yoldan gösterir. Bunlar hücre metabolizması, elektron transferi bağışıklık sistemi, oksidasyon, redüksiyon ve enzimatik reaksiyonlara etkileri gibi yollardır (Ekeh ve ark., 2019; Samantaray ve Parida, 2020). Bağışıklık sisteminin uyarılmasında C vitamininin etkisi, redoks sisteminin direncini ve koruyucu kabiliyetini arttırmasıdır (Sorice ve ark., 2014). Düzenli olarak alınan C vitamini, süperoksit ve peroksinitrit benzeri reaktiflerin hücresel proteinlere zarar vermeden vücuttan temizlenmesini sağlar (Berger ve Oudemans-van Straaten, 2015). C vitamini antioksidan olarak korumasının yanında oluşan hasarın giderilmesinde de rol oynar. Lipidler ve DNA üzerinde oluşan oksidatif hasarı giderir. Beyin redoks dengesinin sağlanmasında C vitaminin etkisi yüksektir. C vitamini eksikliğinde görülen reaktif oksijen ve diğer oksidantların beyin üzerinde nöral hasara sebep olduğu gözlemlenmiştir (Hansen ve ark., 2014). C vitamini antioksidan özelliklerinden biri kanda bulunan indirgenmiş glutatyon miktarını stabil tutarak genel antioksidan etkiyi korur (Lauer ve ark., 2013).

E VİTAMİNİ

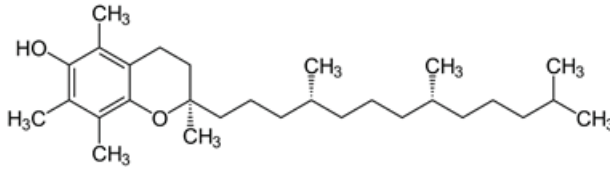
Besinlerle vücudumuza aldığımız E vitamini doğal antioksidanların en önemli üyelerinden biridir (Papas, 1999; Rangarajan ve ark., 2003).

Yapılan deney ve çalışmalarda; E vitamininin jel, mikroemülsiyon, basit çözelti ve emülsiyon gibi yöntemler arasından en iyi salınımı yapan yöntemin mikroemülsiyon yöntemi olduğu gözlemlenmiştir (Rangarajan ve ark., 2003). E vitamini farmasötik ve kozmetik ürünlerde genellikle antioksidan olarak formülasyona eklenmektedir. E vitamini ışık, oksijen ve ısıya karşı dayanıklı değildir bu nedenle formülasyonlara eklenme yöntemi üzerinde hala çalışmalar devam etmektedir. Yeni çalışılan yöntemlerden birisi ise E vitamininin nanoparçacık olarak formüle edilmesidir (Duclairoir ve ark., 2002). Yapılan çalışmaların birinde E ve A vitamini ile oluşturulan y/s mikroemülsiyonunun derinin boynuzsu tabakasında nem ve su tutma miktarını arttırdığı gözlemlenmiştir (Leonardi ve ark., 2002).

E Vitamininin Tarihçesi

Bishop ve Evans, 1925 yılında farelerin üremesi sırasında gerekli olan bir maddeden söz etmişlerdir. Bu gerekli olan mikrobese alfabetik sıra ile D vitaminden sonra gelen E vitamini adını koymuşlardır. Bu mikrobese 1936' dan sonra tokoferol denilmiştir. Bu ismin kökeni E vitamini almayan farelerin yavrularının canlı olarak dünyaya gelmemelerine bağlı *tocos* (doğum) ve *pherin* (ortaya çıkmak) kelimeleri ile oluşturulmuştur (Lupo, 2001).

E Vitamininin Kimyasal Yapısı



Şekil 7. E Vitamini (alfa-tokoferol) yapısı.

E vitamini tokoferoller adıyla da bilinir. En etkili E vitamini türevi α -tokoferol'dür. Kroman yapısı ve ona bağlı hidrokarbon zincirinden meydana gelir. Kroman halkasına bağlı metil sayısına göre biyolojik aktivite değişmektedir. Biyolojik açıdan en aktif yapı d-alfa-tokoferoldür. Piyasadaki E vitamini preparatlarının içeriğinde yalnızca d-alfa-tokoferol bulunur (Akgün, 2000) (Şekil 7).

E Vitamini Kaynakları

Sebze, et, yağ, süt, maya ve tahıl E vitamini açısından zengindir (Akgün, 2000). E vitamini pamuk yağı, mısır yağı ve hayvansal yağlarda öne çıkmaktadır. Anne sütünde de fazla miktarda bulunur (Bunnell ve ark., 1965).

E Vitamini Günlük Gereksinimi, Eksikliği ve Fazlalığı

Günlük E vitamini ihtiyacı kilogram başına yetişkinlerde 0,1-0,2 mg, süt emen çocuklarda 0,5 mg' dır.

Eksikliğinde kaslar güçsüzleşir, kreatinüri oluşur ve eritrositler dayanıklısız hale gelir. Fazlalığında ise kolay kolay toksik etki gözlenmez. Çok fazla tüketilmesine bağlı zayıflık, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi ve görme bozuklukları meydana gelir (Filiz, 2011).

E Vitamini Eksikliğinin Belirlenmesi

Plazmadaki E vitamini azlığı büyük ihtimalle E vitamininin diyetle yetersiz tüketilmesine bağlı ortaya çıkmaktadır. E vitamini miktarı serum veya plazmaya bakılarak bulunabilir. Bunun yanı sıra trombosit ve eritrositlere bakılması daha kesin bilgi açısından önemlidir (McDowell ve ark., 1996).

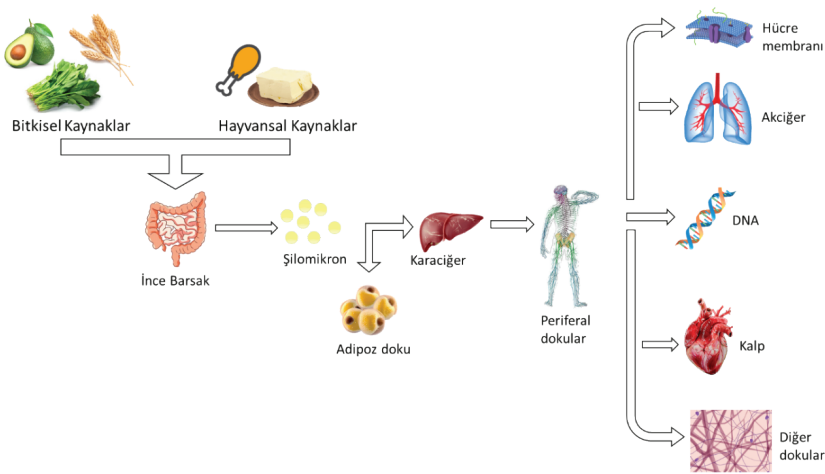
E Vitamini Eksikliğinin Semptom ve Bulguları

E vitamini eksikliği lipidlerin sindirim, absorpsiyon veya taşınması basamaklarında oluşabilecek bir sıkıntıdan dolayı gözlenebilir. Bunun sonucunda kolestatik karaciğer hastalıkları ve kistik fibrosis gibi kronik emilim bozuklukları sıkça meydana gelmektedir (Moslen, 1994).

E vitamininin plazmada taşınması sırasında da bozulmalar görülebilir. Buna bağlı olarak hemolitik anemi gelişir (Goodman ve ark., 1985).

E Vitamini Metabolizması

E vitamini diyetle lipidlerle beraber alındıktan sonra ince bağırsakta absorpsiyona uğrar. Birkaç saat sonra maksimum düzeyde absorpsiyon gözlenir. Tokoferoller şilomikronlarla karaciğere, plazmada lipoproteinlerle periferik dokulara taşınırlar. Tokoferollerin bir kısmı endoplazmik retikulumda, mitokondri fosfolipidlerinde ve plazma membranında depolanırken bir kısmı da safra ile atılır. Güçlü bir antioksidan olmak ve selenyum metabolizmasında rol almak E vitamininin başlıca iki metabolizma yoludur (Karagül ve ark., 2000; Filiz, 2011) (Şekil 8).



Şekil 8. E vitamini metabolizması

E Vitamini Fonksiyonları

E vitamininin iki fonksiyonu vardır. Bunlar proteine bağlı bir kofaktör olması ve oksidatif radikalleri yok eden bir molekül olmasıdır. Demir birikimine bağlı doku yıpranmasını E vitamini ortadan kaldırır (Infante, 1999).

Birçok vücut işlevi için (üreme, büyüme gibi) E vitaminine ihtiyaç duyulmaktadır. Güçlü antioksidan etkinliğe sahip E vitamininin çeşitli yanğısal rahatsızlıkları ve dejeneratif hasarları önlediğı düşünölmüştür (Baldi, 2005). Ayrıca E vitamini ateroskleroz oluşumunu engellemektedir. Bunu düşük yoğunluklu lipoproteinlerin oksidasyonunu azaltarak ve damar duvarına hasar vermesini önleyerek yapar (McDowell ve ark., 1996).

E vitaminin cilt üzerine etkileri

E vitamini cildi kanserden ve yaşlanmadan korur, cildin bağışıklık sistemine katkıda bulunur. Aynı zamanda güçlü bir güneş koruyucudur. Cildi zararlı uvB ışınlarına karşı korur (Papas, 1999) Cilt üzerinde nemlendirici, kırışıklıkları önleyici ve lipid peroksidasyonu azaltıcı etkileri vardır.

E vitamini ve antioksidan etki

Tokoferollerin hepsi antioksidan etki göstermektedir. Tokoferoller serbest radikallerin fonksiyonlarını engellerler. Tokoferol fitol radikal zinciri bulundurmaktadır. Peroksitler, asitler, bozulmuş yağlar, okside edici ajanlar ve alkaliler tokoferol yapısını bozabilirler. Tokoferoller ısı ve sıcaklığa karşı dayanıklı olmasa da diğer vitaminlere kıyasla en dayanıklı olanıdır (Akgün, 2000). Lipid peroksitleri tutarak lipid peroksidasyon reaksiyonunu önler (Hekimoğlu, 1997). Tokoferollerin singlet oksijen uzaklaştırma etkisi vardır. Hücre zarında bulunan lipoproteinleri ve lipidleri otooksidasyonuna karşı korur. Ticari olarak en yaygın hali tokoferol asetattır. Bu ester formu kararlı olmasına karşın antioksidan etkisi azdır (Nowak, 1985; Tarımcı, 1997).

Zamanın ilerlemesi sonucu ozon tabakasının giderek incilmesi ile güneşten gelen ultraviyole ışınlar artar ve etraftan gelen zararlı etmenler cilt üzerinde serbest radikaller oluştururlar. Oluşan serbest radikaller cildin hücre zarına saldırırlar. Bu saldırı sonu cilt yaşlanmasının hızı artar. Radikal özelliğı bulunan E vitamini bu serbest radikalleri ve oluşturduğı zincirleme reaksiyonları önleyerek cildin yaşlanma hızını düşürür (Balcı, 1995).

KAYNAKÇA

- Ahmed, F. (1999), Vitamin A deficiency in Bangladesh: a review and recommendations for improvement. *Public health nutrition*, 2(1), (1-14).
- Akgün, H. (2000), Vitaminler, *Farmasötik Kimya II* (1301-1323), Ankara: Hacettepe yayınevi.
- Avcı, Z., Avcı, A., Alioglu, B., Malbora, B., Bayraktar, N., Derbent, M., Ozbek, N. (2008), Oxidant/antioxidant status and vitamin A levels in children infected with varicella, *Acta paediatrica* 97(7), (948-951), Oslo, Norway.
- Balcı, E. (1995), *Doğal E Vitamini Hayat İksiri*, Ankara: Tur Ofset.
- Baldi A. (2005), Vitamin E in dairy cows, *Livestock Production Science*, 98(1-2), 117-122.
- Baysal, A. (1984), *Beslenme*, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayını.
- Baysu Sözbilir, N., Baysu, N. (2008), *Biyokimya*, Ankara: Günes Tıp Kitapevleri.
- Berger, M.M., Oudemans-van Straaten, H.M. (2015), Vitamin C supplementation in the critically ill patient. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 18(2), 193-201.
- Berger, U.V., Lu, X.C., Liu, W., Tang, Z., Slusher, B.S., Hediger, M.A. (2003), Effect of middle cerebral artery occlusion on mRNA expression for the sodium-coupled vitamin C transporter SVCT2 in rat brain. *Journal of neurochemistry*, 86(4), 896-906.
- Blomhoff, R., Holte, K., Naess, L., Berg, T. (1984), Newly administered [3H] retinol is transferred from hepatocytes to stellate cells in liver for storage, *Experimental cell research*, 150(1), 186-193.
- Bok, D. (1985), Retinal photoreceptor-pigment epithelium interactions, Friedenwald lecture, *Investigative ophthalmology & visual science*, 26(12), 1659-1694.
- Bunnell, R.H., Keating, J., Quresimo, A., Parman, G. K. (1965), Alpha-Tocopherol Content Of Foods, *The American journal of clinical nutrition*, 17(1), (1-10).
- Bürzle, M., Hediger, M.A. (2012), Functional and physiological role of vitamin C transporters. *Current topics in membranes*, 70, 357-375.
- Cantorna, M.T., Nashold, F.E., Hayes, C.E. (1995), Vitamin A deficiency results in a priming environment conducive for Th1 cell development, *European journal of immunology*, 25(6), 1673-1679.
- Castro, M., Caprile, T., Astuya, A., Millán, C., Reinicke, K., Vera, J.C., Vásquez, O., Aguayo, L. G., Nualart, F. (2001), High-affinity sodium-vitamin C co-transporters (SVCT) expression in embryonic mouse neurons. *Journal of neurochemistry*, 78(4), 815-823.

- Champe, P.C. (1997), *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 4th ed.*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Chen, K., Li, T.Y., Chen, L., Qu, P., Liu, Y.X. (2008), Effects of vitamin A, vitamin A plus iron and multiple micronutrient-fortified seasoning powder on preschool children in a suburb of Chongqing, China, *Journal of nutritional science and vitaminology*, 54(6), 440-447.
- Cisternas, P., Silva-Alvarez, C., Martínez, F., Fernandez, E., Ferrada, L., Oyarce, K., Nualart, F. (2014), The oxidized form of vitamin C, dehydroascorbic acid, regulates neuronal energy metabolism. *Journal of neurochemistry*, 129(4), 663-671.
- Corpe, C.P., Eck, P., Wang, J., Al-Hasani, H., Levine, M. (2013), Intestinal dehydroascorbic acid (DHA) transport mediated by the facilitative sugar transporters, GLUT2 and GLUT8. *The Journal of biological chemistry*, 288(13), 9092-9101.
- Duclairoir, C., Orecchioni, A.M., Depraetere, P., Nakache, E., (2002), Alpha-Tocopherol encapsulation and in vitro release from wheat gliadin nanoparticles. *J. Microencapsulation*, 19(1), 53-60.
- Ekeh, F.N., Ekechukwu, N.E., Chukwuma, C.F., Aguzie, I.O.N., Ohanu, C.M., Ebido, C., Oluah, S.N. (2019), Mixed vitamin C and zinc diet supplements co-administered with artemether drug improved haematological profile and survival of mice infected with Plasmodium berghei. *Food Science and Human Wellness*, 8(3), 275-282.
- Feranchak, A.P., Ramirez, R.O., Sokol, R.J. (2001), Medical and nutritional management of cholestasis, In: Suchy, F.J., Sokol, R.J., Balistreri, W.F., *Liver Disease in Children, 2nd ed.*, (195-237) Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Filiz F. Retinol (a vitamini) ve alfa tokoferol (e vitamini)'ün genotoksik ve antigenotoksik etkileri. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2011.
- Fujii, T., Fowler, R., Vincent, J.L. (2020), Vitamin C and thiamine for sepsis: time to go back to fundamental principles. *Intensive care medicine*, 46(11), 2061-2063.
- Gallagher, M.L. (2004), Vitamins, In: Mahan, L.K. and Escott-Stump, *Krause's Food Nutrition and Diet Therapy, 11th ed.*, Philadelphia: Elsevier, (75-119).
- Goldman, H.M., Gould, B.S., Munro, H.N. (1981), The antiscorbutic action of L-ascorbic acid and D-isoascorbic acid (erythorbic acid) in the guinea pig. *The American journal of clinical nutrition*, 34(1), 24-33.
- Goodman, Dew.S., Gilman, A.G. (1985), *The pharmacological bases of Therapeutics* (1586-1591), Mac Milton Publishing.
- Graebner, I.T., Saito, C.H., de Souza, E.M. (2007), Biochemical assessment of

- vitamin A in school children from a rural community, *Jornal de pediatria*, 83(3), 247-252.
- Guyton, A.C., Hall, J.E. (1996), The eye: Receptor and neural function of the retina, In Guyton, A.C., Hall, J.E., editörs, *Textbook of Medical Physiology*, 9th ed., (637-650).
- Günlemez, A., Atasay, B. ve Arsan, S. (2003), A vitamini ve anne çocuk sağlığı, *Türk Pediatri Arşivi*, 38(2), 73-80.
- Hansen, S.N., Tveden-Nyborg, P., Lykkesfeldt, J. (2014), Does vitamin C deficiency affect cognitive development and function?. *Nutrients*, 6(9), 3818-3846.
- Harrison, E.H., Hussain, M.M. (2001). Mechanisms involved in the intestinal digestion and absorption of dietary vitamin A. *The Journal of nutrition*, 131(5), 1405-1408.
- Hekimoğlu, S. (1997), Yaşlanmaya karşı kullanılan kozmetikler, *Kozmetik Günleri-1*, 29-40.
- Hunt J.R. (1996), Teratogenicity of high vitamin A intake, *The New England journal of medicine*, 334(18), (1197).
- Infante J.P. (1999), A function for the vitamin E metabolite α -tocopherol quinone as an essential enzyme cofactor for the mitochondrial fatty acid desaturases, *FEBS Letters*, 446(1), 1-5.
- Iqbal, K., Khan, A., & Khattak, M. M. A. K. (2004), Biological significance of ascorbic acid (vitamin C) in human health-a review, *Pakistan Journal of Nutrition*, 3(1), 5-13.
- İlhan, B., Eldem, B. (1998), Retina fizyolojisi, *Ret-vit*, 6, 68-73.
- Karagül, H., Altıntaş, A., Fidancı, U.R., Sel, T. (2000), Klinik Biyokimya, Ankara: Medisan Yayınları.
- Kawade, N., Tokuda, Y., Tsujino, S., Aoyama, H., Kobayashi, M., Murai, A., Horio, F. (2018), Dietary Intake of Ascorbic Acid Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Sepsis and Septic Inflammation in ODS Rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 64(6), 404-411.
- Kaya, S. İstanbul' da satılan çeşitli meyvelerdeki C vitamini miktarları. İhtisas Tezi, 1973.
- Kayaalp, S. O. (1998), *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe taş.
- Kosek, M., Oberhelman, R.A. (2007), Unraveling the Contradictions of Vitamin A and Infectious Diseases in Children, *The Journal of Infectious Diseases*, 196(7), (965-967).
- Lammer, E.J., Chen, D.T., Hoar, R.M., Agnish, N.D., Benke, P.J., Braun, J.T., Curry, C.J., Fernhoff, P.M., Grix, A.W., Jr, & Lott, I.T. (1985), Retinoic acid embryopathy, *The New England journal of medicine*, 313(14), (837-841).
- Lanska, D.J. (2009), Chapter 29: Historical aspects of the major neurological vi-

tamin deficiency disorders: overview and fat-soluble vitamin A, *Handbook of clinical neurology*, 95, (435-444).

- Lasisi, A.O. (2009), The role of retinol in the etiology and outcome of suppurative otitis media. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 266(5), 647-652.
- Lauer, A.C., Groth, N., Haag, S.F., Darvin, M.E., Lademann, J., Meinke, M.C. (2013), Dose-dependent vitamin C uptake and radical scavenging activity in human skin measured with in vivo electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Skin pharmacology and physiology*, 26(3), 147-154.
- Leonardi, G.R., Gaspar, L.R., Compos, P.M., (2002), Application of a non-invasive method to study the moisturizing effect of formulations containing vitamins A or E or ceramids human skin. *JCosm. Sci.*, 53(5), 263-268.
- Levine, M., Conry-Cantilena, C., Wang, Y., Welch, R. W., Washko, P. W., Dhariwal, K. R., Park, J.B., Lazarev, A., Graumlich, J.F., King, J., Cantilena, L.R. (1996), Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(8), 3704-3709.
- Linster, C.L., Van Schaftingen, E. (2007), Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *The FEBS journal*, 274(1), 1-22.
- Lupo, M.P. (2001), Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin Dermatol*, 19(4), 467- 473.
- Mangelsdorf, D.J. (1994), Vitamin A receptors, *Nutrition reviews*, 52, 32-44.
- McDowell L.R., Williams S.N., Hidiroglou N., et al. (1996), Vitamin E supplementation for the ruminant, *Animal Feed Science Technology*, 60(3-4), 273-296.
- Mettlin, C., Graham, S., Swanson, M. (1979), Vitamin A and lung cancer, *Journal of the National Cancer Institute*, 62(6), 1435-1438.
- Mitra, A.K., Alvarez, J.O., Wahed, M.A., Fuchs, G J., Stephensen, C.B. (1998), Predictors of serum retinol in children with shigellosis, *The American journal of clinical nutrition*, 68(5), (1088-1094).
- Moslen M.T. (1994), Reactive oxygen species in normal physiology, cell injury and phagocytosis, Ed. D. Armstrong, *Advances in experimental medicine and biology* (17-27), NewYork: Plenum Press.
- Nishikimi, M., Yagi, K. (1991), Molecular basis for the deficiency in humans of gulonolactone oxidase, a key enzyme for ascorbic acid biosynthesis. *The American journal of clinical nutrition*, 54(6 Suppl), 1203-1208.
- Nishikimi, M., Yagi, K. (1996), Biochemistry and molecular biology of ascorbic acid biosynthesis. *Sub-cellular biochemistry*, 25, 17-39.
- Nishikimi, M., Kawai, T., Yagi, K. (1992), Guinea pigs possess a highly mutated

gene for L-gulono-gamma-lactone oxidase, the key enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in this species. *The Journal of biological chemistry*, 267(30), 21967-21972.

- Nowak, G.A. (1985), Special active agents and adjuvants in cosmetics. *Cosmetic Preparations I, Quensen Druck & Verlag*, 4, 291.
- Olson J.A. (1984), Serum levels of vitamin A and carotenoids as reflectors of nutritional status, *Journal of the National Cancer Institute*, 73(6), 1439-1444.
- Olson, J.A. (1988), Vitamin A, retinoids and carotenoids, In: Shills, M., Young, V., editors, *Modern Nutrition in Health and Disease 7th ed.*, (292-312) Philadelphia: Lea & Febiger.
- Omenn, G.S. (2004), Human lung cancer chemoprevention strategies: Parker B. Francis lecture, *Chest*, 125(5 Suppl), 123-127.
- Packer, L., Fuchs, J., (1997), *Vitamin C in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Padayatty, S.J., Sun, H., Wang, Y., Riordan, H.D., Hewitt, S.M., Katz, A., Wesley, R.A., Levine, M. (2004), Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Annals of internal medicine*, 140(7), 533-537.
- Papas, A. (1999), *The Vitamin E Factor*, New York: Harper Collins.
- Prakash, R. (2006), The acute and chronic toxic effects of vitamin A, *The American journal of clinical nutrition*, 84, (462-463).
- Qian, L., Lu, J.R. (2007), *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*, 9(6), 557-558.
- Rajan, D.P., Huang, W., Dutta, B., Devoe, L.D., Leibach, F.H., Ganapathy, V., Prasad, P. D. (1999), Human placental sodium-dependent vitamin C transporter (SVCT2): molecular cloning and transport function. *Biochemical and biophysical research communications*, 262(3), 762-768.
- Rangarajan, M., Zatz, J.L., (2003), Effect of formulation on the topical delivery of alphatocopherol, *J. Cosmet. Sci.*, 54(2), 161-174.
- Roberts, Jr. J.L., Hohenberg, J.L., Postma, J.M., (1997), *Chemistry in the Laboratory*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Roof, D.J., Heth, C.A. (1994), Photoreceptors and retinal pigment epithelium; transduction and renewal epithelium; transduction and renewal mechanism, *Principles and Practice of Ophthalmology, Basic Sciences*, 309-320.
- Rumsey, S.C., Daruwala, R., Al-Hasani, H., Zarnowski, M.J., Simpson, I.A., Levine, M. (2000), Dehydroascorbic acid transport by GLUT4 in Xenopus oocytes and isolated rat adipocytes. *The Journal of biological chemistry*, 275(36), 28246-28253.
- Samantaray, B.P., Parida, S.P. (2020), Vitamin-C Treated Haematology Assessment of Swiss Albino Mice (*Mus musculus*). *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11(2), 9044-9050

- Sayılmaz A. Metotreksat (MTX) toksisitesinin sıçan testisinde yarattığı histolojik değişimlere C vitamininin etkisinin araştırılması. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Konya, 2015
- Sei, H. (2008), Vitamin A and sleep regulation, *The journal of medical investigation: JMI*, 55(1-2), 1-8.
- Serghides, L., Kain, K.C. (2002), Mechanism of protection induced by vitamin A in falciparum malaria, *Lancet (London, England)*, 359(9315), (1404-1406).
- Smirnoff N. (2001), L-ascorbic acid biosynthesis. *Vitamins and hormones*, 61, 241-266.
- Sommer, A. (2008), Vitamin a deficiency and clinical disease: an historical overview, *The Journal of nutrition*, 138(10), (1835-1839).
- Sommer, A., West, K. (1996), Vitamin A deficiency: health, survival and vision, *New York. Oxford University Pres.*, 390-395.
- Sorice, A., Guerriero, E., Capone, F., Colonna, G., Castello, G., Costantini, S. (2014), Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 14(5), 444-452.
- Stephensen, C.B., Alvarez, J.O., Kohatsu, J., Hardmeier, R., Kennedy, J.I., Jr, Gammon, R.B. (1994), Vitamin A is excreted in the urine during acute infection, *The American journal of clinical nutrition*, 60(3), 388-392.
- Tarımcı, N. (1997). Günümüzün kozmetiklerinde vitaminlerin ve alfa hidroksi asitlerin yeri. *Kozmoloji Günleri-1 Ankara*, 75-97.
- Tsakaguchi, H., Tokui, T., Mackenzie, B., Berger, U.V., Chen, X.Z., Wang, Y., Brubaker, R.F., Hediger, M.A. (1999), A family of mammalian Na⁺-dependent L-ascorbic acid transporters. *Nature*, 399(6731), 70-75.
- Vera, J.C., Rivas, C.I., Fischbarg, J., Golde, D.W. (1993), Mammalian facilitative hexose transporters mediate the transport of dehydroascorbic acid. *Nature*, 364(6432), 79-82.
- Wang, H., Dutta, B., Huang, W., Devoe, L.D., Leibach, F.H., Ganapathy, V., Prasad, P.D. (1999), Human Na⁺-dependent vitamin C transporter 1 (hS-VCT1): primary structure, functional characteristics and evidence for a non-functional splice variant. *Biochimica et biophysica acta*, 1461(1), 1-9.
- Wang, X.D., Krinsky, N.I., Russell, R.M. (1993), Retinoic acid regulates retinol metabolism via feedback inhibition of retinol oxidation and stimulation of retinol esterification in ferret liver, *The Journal of nutrition*, 123(7), 1277-1285.
- Warner, J.E., Larson, A.J., Bhosale, P., Digre, K.B., Henley, C., Alder, S.C., Katz, B.J., Bernstein, P.S. (2007), Retinol-binding protein and retinol analysis in cerebrospinal fluid and serum of patients with and without idiopathic intracranial hypertension, *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 27(4), (258-

262).

- West, K.P., Jr, Howard, G.R., Sommer, A. (1989), Vitamin A and infection: public health implications, *Annual review of nutrition*, 9, 63-86.
- Wintergerst, E.S., Maggini, S., Hornig, D.H. (2007), Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function, *Annals of nutrition & metabolism*, 51(4), 301-323.
- World Health Organization (2009), Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk, *WHO Global Database on Vitamin A Deficiency*, (1995-2005), Geneva: World Health Organization.
- Yıldırım S. Eskişehir il merkezinde 0-18 yaş grubu çocuklarda A vitamini düzeyleri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011 (3-30).

BÖLÜM 8
CRISPR/CAS SİSTEMİ VE
UYGULAMALARI

Sedef AKÇAALAN¹, Ercan KURAR²

1 Necmettin Erbakan Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Konya, Türkiye, Orcid ID: 0000-0002-5559-3910.

2 Prof.Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, Orcid ID: 0000-0002-9234-1560.

1. GİRİŞ

Tüm hücrel yaşam türleri (ökaryotlar, bakteriler ve arkeler), virüs, plazmid ve transpozon gibi hareket eden farklı genetik elemanlarının istilası için potansiyel hedeflerdir. Genellikle genetik bilgilerini bağımsız olarak kopyalayamadığından, bu elementlerin çoğalmaları için uygun bir konağı istilası mutlak bir gerekliliktir (Van der oost ve ark., 2009).

Doğada virüsler yaygın ve potansiyel risk faktörü olsa da, mikroorganizmalar rutin olarak yaşam döngülerine devam eder ve bazen düşmanca ve rekabetçi ortamlarda gelişir. Transdüksiyon, konjugasyon ve transformasyon yoluyla ekzojen DNA'ya sürekli maruz kalmak; mikroorganizmaları "yabancı" DNA'yı tanınmasına, "kendi" DNA'sından ayırt etmesine ve bir dizi savunma mekanizması geliştirmeye zorlamıştır. Bu sistemler genetik bütünlüğü korur. Ancak, zaman zaman ekzojen DNA'nın alımına ve çevreye adaptasyon için avantajlı genetik materyalin korunmasına izin verilir (Horvath ve ark., 2010). Prokaryotlar, prokaryotik virüslere (fajlar) karşı bir dizi savunma stratejisi geliştirmeyi başarmışlardır. Bakterilerin virüsler tarafından tanınmaktan kaçınmak için reseptörlerini gizledikleri veya modifiye ettikleri adsorpsiyon (tutunma) baskılanması örnek olarak verilebilir. Bakteriler ayrıca restriksiyon modifikasyon sistemi (RMS) gibi diğer antiviral mekanizmalarında kullanır. RMS, bakteriyel DNA'yı sürekli olarak metillemektedir. Metilasyon, endojen DNA'yı nükleolitik bölünmeden kurtarıırken yabancı metillenmemiş DNA, RMS restriksiyon endonükleazlar ile temizlenir (Al-Attar ve ark., 2011).

Adsorpsiyonun önlenmesi, enjeksiyonun engellenmesi ve abortif enfeksiyon gibi bazı stratejiler virüslere karşı etkilidir. RMS ve şekere özgü olmayan nükleazların kullanımı gibi diğer savunma sistemleri özellikle istilacı nükleik asidi hedefler (Horvath ve ark., 2010). Konakçı tarafından viral enfeksiyon döngüsünün bir aşamasına müdahale etmeyi amaçlayan her bir yenilik, sonunda savunma sistemine karşı koymayı amaçlayan virüsün bir yanıtına yol açacaktır. Bu nedenle, bir organizmanın eşzamanlı olarak çalışan tamamlayıcı korunma sistemlerine sahip olması yararlı görünmektedir (Van der oost ve ark., 2009).

Konak-virüs etkileşimlerini anlamada yeni bir tür mikrobiyal savunma sistemi keşfedilmiştir (Al-Attar ve ark., 2011). Düzenli aralıklarla bölünmüş kısa palindromik tekrar kümeleri (CRISPR) tabanlı savunma sistemi, birçok bakteri ve arkeyi istilacı konjugatif plazmidlere, transpozonlara ve virüslere karşı korur (Brouns ve ark., 2008). CRISPR, çoğu arke (~%90) ve bakteri (~%40) genomunda bulunan bir DNA tekrar dizileri ailesini temsil eder. CRISPR lokusları tipik olarak aralayıcılar (çoğunlukla yakalanan viral ve plazmid sekanslarının segmentlerine karşılık gelir) adı verilen değişken sekansların uzatılmasıyla ayrılan bitişik olmayan doğrudan

tekrarlardan oluşur. Genellikle *cas* genlerine (CRISPR ile ilişkili) bitişiktir (Horvath ve ark., 2010). CRISPR/Cas sistemi (CRISPR'ler ve Cas proteinleri), hücrelerin genom bütünlüğünü korumak için invaziv genetik elementleri (örn. konjugatif plazmidler veya fajlar) izlemek ve inaktive etmek için kodlanmayan RNA'lara dayanır (Al-Attar ve ark., 2011). CRISPR/Cas, prokaryotlarda bilinen tek adaptif bağışıklık sistemidir (Hille ve Charpentier, 2016). Yukarıda belirtilen doğuştan gelen bakteriyel antiviral mekanizmaların aksine, CRISPR/Cas sistemi istilacıya özgü, uyarlanabilir ve kalıtsal olması bakımından benzersizdir (Al-Attar ve ark., 2011).

2. CRISPR Araştırmalarının Tarihçesi

Tekrarlayan diziler, prokaryotik organizmaların genomlarında yaygındır. Bakteriyel genom dizilerinin keşfi ile tekrar dizilerin tanımlanması daha kolay hale gelmektedir. Tekrar dizilerinin genomdaki uzunluğu, dizisi ve pozisyonu oldukça değişkendir ve genel olarak tek bir suş için benzersizdir. Kısa dizi tekrarlar (SSR'ler) genomda bitişik tekrarlar ve serpiştirilmiş tekrarlar olarak bulunmaktadır (Jansen ve ark., 2002).

Ishino ve ark. (1987) ilk kez *E. coli* K12 *iap* geninin akış aşağısında (downstream) gizemli bir tekrarlayan dizi fark etmiştir. Araştırmacılar, *iap* geni ve 1664 nükleotid (nt) komşu genom bölgesinin dizi analizini gerçekleştirmiştir. *iap* geninin 3' komşu bölgesinde alışılmadık bir yapı bulunmuştur. Yirmi dokuz nükleotidin beş nükleotidi son derece homolog olup, aralık olarak doğrudan 32 nt tekrar dizileri ile düzenlenmiştir. Ishino ve ark. prokaryotlarda henüz homolog bir dizi bulunmadığını ve bu sekansların biyolojik öneminin bilinmediğini belirtmişlerdir (Ishino ve ark., 1987). Bu tekrarlayan motiflerin sunduğu biyolojik rol belirsiz kalsa da, bazı organizmaların da bu özelliğe sahip olduğu bulunmuştur. Beş yıl sonra, Groenen ve ark. (1993) *Mycobacterium tuberculosis*'te 35-41 nt aralayıcılarla serpiştirilmiş 36 nt'lik bir tekrar dizisi bulmuşlar ve bu motiflere "*doğrudan değişken tekrarlar*" adını vermişlerdir. Daha sonra Mojica ve ark. (1995) *Haloferax volcanii* ve *H. mediterranei*'den aynı tip tekrarları incelemiş ve bunlara tandem tekrarları (TREP'ler) olarak atıfta bulunmuşlardır.

2000 yılında Mojica ve ark., bir dizi bakteri ve arke genomunda tekrar dizilerini tanımlamışlardır. Farklı prokaryot türlerinde tuhaf tipte bir tekrarlanan eleman tespit edilmiş ve genomik dizi analizi ile çok uzak filogenetik gruplarda da benzer elemanların bulunduğu rapor edilmiştir. Bu diziler, bir bütün olarak benzersiz olup, diğer tekrarlayan motiflerden kolayca ayırt edilebilmektedir ve yeni bir prokaryotik tekrar dizi ailesi olarak tanımlanmıştır. Genellikle kümeler halinde meydana gelen tekrarlanan kısa öğelerdir, ancak ana özellikleri düzenli olmalarıdır. Her zaman düzenli olarak sabit uzunlukta ve benzersiz araya giren dizilerle aralıklıdır. Mojica ve ark. (2000) anlaşılır olması için bahsedilen özelliklerden yola

çıkarak, bu tekrar ailesinin üyelerini kısa düzenli aralıklı tekrarlar (SR-SR'ler) olarak isimlendirmiştir.

Tekrarlayıcı/aralayıcı dizileri için SPIDR (aralayıcı ara ve doğrudan tekrarlar) ve LCTR (uzun kümelenmiş tandem tekrarları) dahil farklı tanımlamalar da kullanılmıştır (Al-Attar ve ark., 2011). Bu tekrar ailesinin her bir üyesi, farklı araştırmacılar tarafından farklı bir şekilde tanımlanmış ve kafa karıştırıcı bir terminoloji yol açmıştır. Jansen ve ark. (2002) yaptıkları bir konsensüs çalışmasında, Mojica'nın (2000) grubuyla da uyumlu olarak kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar ailesinin karakteristik özelliklerini yansıtan CRISPR kısaltmasını kullanmışlardır. *In silico* analiz ile DNA veri tabanında bulunan CRISPR lokuslarının ortak yapısal motifleri sistematik olarak değerlendirilmiş ve farklı prokaryotlarda (>40) CRISPR lokusları belirlenmişlerdir. CRISPR lokuslarının ortak yapısal özellikleri şunlardır: *i*) belirli bir lokus içinde hiç veya çok az dizilim varyasyonu gösteren çoklu kısa doğrudan tekrarların varlığı; *ii*) benzer büyüklükteki tekrarlar arasında tekrar olmayan aralayıcı dizilerin varlığı; *iii*) birden fazla CRISPR lokusunu barındıran çoğu türde birkaç yüz nükleotidlik ortak bir lider dizisinin varlığı; *iv*) uzun çoklu CRISPR lokuslarının olmaması; *v*) lokus içinde uzun açık okuma çerçevelerinin (ORF) olmaması ve *vi*) CRISPR içeren türlerde Cas2, Cas3 veya Cas4 genlerinin eşlik ettiği Cas1 geninin varlığı. CRISPR bölgeleri, Arkeler ve bakterilerin süper alemlerine ait türlerin genomlarında bulunur, ancak Eukarya'da veya viral genomlarda bulunmaz. Bu nedenle, CRISPR'ler özel bir prokaryotik özellik gibi görünmektedir.

Jansen ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada, CRISPR ile ilişkili dört gen (Cas1-4) tanımlanmıştır. Cas genlerinin varlığı her zaman genomdaki CRISPR lokuslarının varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Cas1, CRISPR lokuslu tüm türlerde bulunurken, diğer üç Cas geni CRISPR içeren genomların hepsinde olmasa da çoğunda mevcuttur. Genom verilerinde CRISPR'lar ve Cas homologları arasında tespit edilen sıkı ilişki, bu genler ve CRISPR'lar arasındaki fonksiyonel açıdan oldukça düşündürücüdür.

Birbirinden bağımsız üç araştırma grubu (Bolotin ve ark., 2005, Mojica ve ark., 2000, Pourcel ve ark., 2005), birçok CRISPR aralayıcısının ekstrakromozomal orjinli ve mobil genetik elementlerinin (fajlar ve plazmidler) DNA dizilerine homolog olduğunu keşfetmişlerdir. Bu durum, potansiyel yeni bir bağışıklık sisteminin hafızası olduğunu desteklemiş ve bilim dünyasının CRISPR anlayışında derin bir değişiklik meydana gelmesine neden olmuştur (Al-Attar ve ark., 2011). Birçok aralayıcıda, fajlar ve plazmidler gibi kromozom dışı genlerle homolojisi tespit edilmiştir (Bolotin ve ark., 2005).

Mojica ve ark. (2005), CRISPR aralayıcılarının, kromozomal veya bakteriyofajlar ve konjugatif plazmidler gibi nakledilebilir genetik ele-

manlar içinde önceden var olan sekanslardan türediğini göstermiştir. CRISPR'leri edinilmiş bağışıklığa bağlayan ilk deneysel kanıt Barrangou ve ark. (2007) tarafından bildirilmiştir. Yakın ilişkili endüstriyel suşlar ve faj dirençli varyantlar dahil olmak üzere çeşitli *S. thermophilus* suşlarının CRISPR sekansları analiz edilmiştir. Aralayıcıların sayısı ve tipindeki farklılıklar öncelikle CRISPR1 lokusunda gözlenmiştir. Özellikle, faj duyarlılığının CRISPR1 aralayıcı içeriği ile ilişkili olduğu görülmüştür. Genel olarak, prokaryotların “nükleik asit bazlı bir bağışıklık” sistemi geliştirdikleri görünmektedir. Burada özgüllük CRISPR aralayıcı içeriği tarafından belirlenirken, direnç Cas enzimatik sistemi tarafından sağlanmaktadır. Ek olarak, doğrudan direnç sağlamayan bazı *cas* genlerinin, “*adaptif bir bağışıklık*” cevabının bir parçası olarak ek CRISPR aralayıcılarının ve tekrarlarının eklenmesinde yer aldığını düşünmüşlerdir.

Böylece CRISPR, ilişkili *cas* genleri ile birlikte fajlara karşı direnç sağlanmaktadır ve direnç özgüllüğü, aralayıcı-faj sekansı benzerliği ile belirlenmektedir (Barrangou ve ark., 2007). Brouns ve ark. (2008), CRISPR'lerde bulunan virüs türevi sekansların, konakçıdan CRISPR ile ilişkili (Cas) proteinler tarafından enfeksiyona karşı koyan bir antiviral tepkiye aracılık etmek amacıyla nasıl kullanıldığını göstermiştir. *Streptococcus thermophilus* CRISPR1/Cas sisteminin doğal olarak, antibiyotik dirençli bir gen içeren kendini kopyalayan bir plazmidten, plazmid kaybına yol açan aralayıcılar da olabileceğini göstermiştir (Garneu ve ark. 2010). Antibiyotik dirençli genleri ile eşleşen edinilmiş aralayıcılar, bu genleri alamayan ve dağıtamayan bakterileri doğal olarak seçmek için yeni bir yöntem sunmaktadır.

İnsanlar için patojen olan *S. pyogenes* genomunda, trans-kodlanmış küçük bir RNA, konak endoribonükleaz III ve CRISPR ile ilişkili Csn1 proteininin aktif crRNA'ların üretiminden sorumlu olduğu yeni bir CRISPR aktivasyon yolağı bulunmuştur (Deltcheva ve ark., 2011). Sapranaukas ve ark. (2011), fonksiyonel bir CRISPR/Cas sisteminin farklı bir bakteri cinsine ilk klonlama ve heterolog ifadesini gerçekleştirmiştir. Gram pozitif *S. thermophilus* türlerinin CRISPR3/Cas sisteminin bir plazmid içine klonlanabileceğini ve bir gram-negatif *E. coli* konağına aktarılabilceğini gösteren ilk deneysel kanıtları sunulmuştur. Fonksiyonel bir CRISPR/Cas sisteminin filogenetik olarak uzak bir konakçıya başarılı bir şekilde aktarılması, pratik uygulamalar için yeni olasılıklar sunmaktadır.

Jinek ve ark. (2012), tip II sistemlerde Cas9 proteinlerinin, hedef dsDNA'yı kesmek için tracrRNA ile hedeflenen crRNA arasında baz eşleşmesiyle meydana gelen bir yapıya ihtiyaç duyan bir enzim ailesini oluşturduğunu göstermiştir. Cas9 endonükleazı ilgilenilen herhangi bir dsDNA dizisini hedeflemek ve kesmek için tasarlanan tek bir transkript olarak kılavuz RNA ile programlanabilir. Bu sistem oldukça verimli olup çok yönlüdür ve kılavuz

kimerik RNA'daki DNA hedef bağlanma sekansını değiştirerek programlanabilir. Çinko-parmak nükleazlar ve transkripsiyon aktivatörü benzeri efektör nükleazlar genom modifikasyonları amacıyla tasarlanan yapay enzimler olarak büyük ilgi görmüştür. Gen hedefleme ve genom düzenleme uygulamaları için önemli bir potansiyel kapasiteye sahip Cas9 tabanlı alternatif bir yöntem önermişlerdir. Emmanuelle Charpentier ve Jennifer Doudna, bu çalışma ile 2020 Nobel Kimya Ödülü'ne layık görülmüştür.

CRISPR/Cas sistemiyle ilgili çalışmalar devam ederken sistemin genom düzenleme aracı olarak kullanılabilmesi 2013'te iki farklı araştırma grubu tarafından bildirilmiştir. Cong ve ark. (2013) tarafından iki farklı tip II CRISPR/Cas sistemi tasarlanmıştır. Cas9 nükleazlarının kısa RNA'lar tarafından insan ve fare hücrelerinin spesifik genom bölgelerinin tam olarak kesim amacıyla yönlendirilebildiğini göstermişlerdir. Bu durum RNA tarafından yönlendirilen nükleaz teknolojisinin kolay programlanabilirliğini ve geniş uygulanabilirliğini göstermektedir. Mali ve ark. (2013) ise insan hücrelerinde bakteriyel tip II CRISPR sisteminin protein ve RNA bileşenlerini tasarlamışlardır. Bu amaçla, C-terminal SV40 nükleer lokalizasyon sinyali taşıyan Cas9 proteininin, insan genomu için optimize edilmiş bir kopyasını memeli ekspresyon sistemine klonlamıştır. Cas9'u ilgili sekansları kesime yönlendirmek için, crRNA-tracrRNA füzyon transkriptleri (kılavuz RNA'lar; gRNA'lar) insan U6 polimeraz III promotörü kullanılmıştır. Doğrudan ifade edilmiş gRNA'lar, bakteriyel CRISPR sistemleri tarafından kullanılan RNA işleme sistemini yeniden oluşturmaktan kaçınmalarını sağlamıştır.

Sonuçlar, RNA-kılavuzlu genom mühendisliği uygulamaları için CRISPR aracılı gen hedefleme yönteminin potansiyelini göstermektedir (Mali ve ark., 2013). Bu çalışmalarla birlikte CRISPR sistemi tanımlanmış ve adaptif bağışıklık sistemi olmasının yanı sıra genom düzenleme aracı olarak da kullanılabilmesi kanıtlanmıştır.

3. CRISPR/Cas SİSTEMİ

Genom mühendisliği, genom düzenleme çalışmalarının daha hızlı, pratik ve etkin olarak uygulanabilmesi nedeniyle tıbbi ve endüstriyel alanlarda en umut verici teknolojiler arasında yer almaktadır. Son zamanlarda, sentetik biyoloji uygulamaları hassas genom mühendisliği alanı için kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin, transkripsiyon aktivatörü benzeri efektör nükleazlar (TALEN'ler) ve çinko parmak nükleazlar (ZFN'ler) sentetik endonükleazlardır. Diziye özgü DNA bağlayıcı proteinlerin tasarımı zahmetli, zaman alıcı ve pahalı olmasına rağmen, spesifik DNA dizilerini ayırmak için tasarlanmıştır. Kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar (CRISPR) ve CRISPR ile ilişkili proteinler (Cas), bakteri ve arkeleri faj ve plazmidlerden koruyan RNA aracılı adaptif bir bağışıklık sistemidir (Singh

ve ark., 2016). CRISPR/Cas sistemleri bakterilerin neredeyse yarısında ve arkelerin çoğunda bulunur. Ancak, sistem ve organizmalar arasında dağılımları, sayıları, boyutları ve bileşenlerinde büyük farklılıklar gözlenmektedir. CRISPR/Cas sistemlerini oluşturan birçok unsur farklı çalışmalarda araştırılmış, genetik içeriğe ve yapısal ve fonksiyonel farklılıklarına göre üç ana tip ve 12 alt tipi tanımlayan yeni bir sınıflandırma geliştirilmiştir. Üç ana CRISPR-Cas türü, Cas genlerinin ve kodladıkları proteinlerin kökeni yansıtır ve yapısal-fonksiyonel farklılıklarını gösterir. Filogenetik olarak tip II sistem şimdiye kadar sadece bakterilerde tanımlanmıştır. Tip I sistemin bakterilerde ve tip III sistemin ise arke ve hipertermofillerde olduğuna dair görüş vardır (Barrangou, 2013; Barrangou ve Marraffini, 2014).

3.1. CRISPR/Cas Sisteminin Bileşenleri

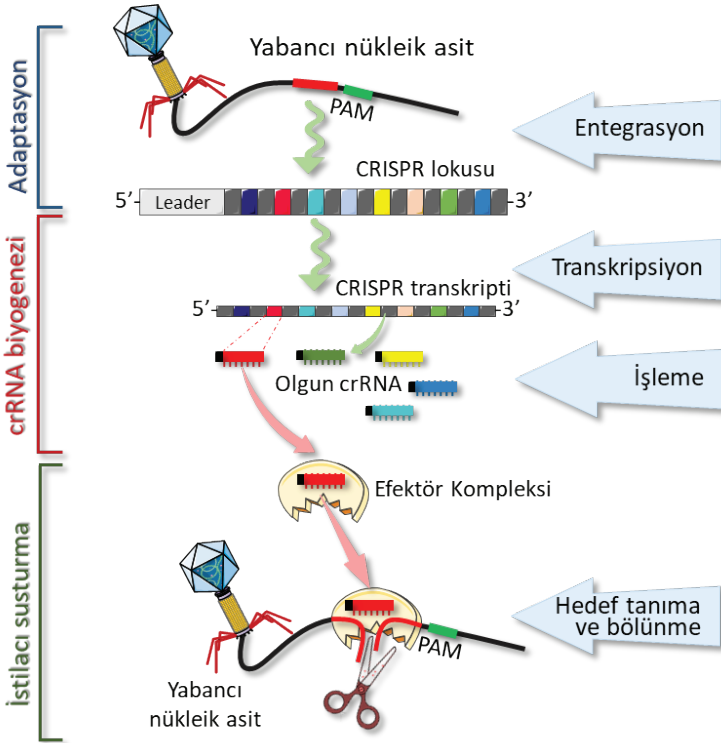
Fonksiyonel CRISPR/Cas sistemi; konakçı genomunda bulunan, faj-plazmid dizileri ve hiperdeğişken aralayıcıları içeren bir CRISPR lokusu/dizisidir. Ayrıca, CRISPR'ın komşu genom bölgesinde bulunan ve Cas proteinlerini yabancı DNA'ya karşı çok aşamalı savunma için kodlayan Cas genlerini içermektedir (Singh ve ark., 2016). CRISPR/Cas sistemlerinin en özgün özelliği, aralayıcılarla düzenli olarak ayrılan özdeş DNA tekrarlarının dizisidir. CRISPR tekrar dizisi tipik olarak kısadır (27-50 nt), çoğu sistem ~30 nt tekrarları içerir. Tekrar dizisi genellikle saç tokası yapıları oluşturma kabiliyeti ile kısmen palindromiktir. Tekrarlar, "aralayıcılar" adı verilen karşılaştırılabilir uzunlukta benzersiz diziler ile ayrılır. Bu diziler plazmidler ve virüsler gibi yabancı genetik elementlerinden türetilir ve proto-aralayıcı (protospacer) olarak da bilinir. Proto-aralayıcı yakınında bulunan tipik olarak kısa (2-5 nt) korunmuş nükleotid dizilerine proto-aralayıcı bitişik motifi (PAM) denir. Birçok lokus nispeten orta büyüklükte olmasına karşın (yaklaşık 1,6 kb'yi temsil eden yaklaşık 30 tekrar), bazı sistemlerde daha da büyük olabilir (~500 tekrar). Çoğu kromozom 1-2 lokus taşımaktadır, ancak farklı CRISPR/Cas sistemlerine ait 20 CRISPR lokusunu taşıyan ekstramof örnekleri bulunmaktadır (Barrangou, 2013, Singh ve ark., 2016).

Cas proteinleri, CRISPR aracılı bağışıklığın çeşitli aşamalarında rol alan genetik olarak oldukça polimorfik ve fonksiyonel olarak farklı bir aileyi oluşturmaktadır. Birkaç farklı Cas proteini ailesi vardır ve bunların sayısı, oluşumu, dağılımı ve organizasyonu oldukça değişkendir. Son zamanlarda, Cas filogeni ve moleküler etki mekanizmasındaki farklılıklara dayanan üç CRISPR/Cas sistemi oluşturulmuştur. Cas proteinlerinin en yaygın olarak dağılmış fonksiyonel domain karakteristiği RNA tanıma motifidir (RRM). Ancak, birkaç Cas ailesi DNA bağlanması, RNA bağlanması, helikaz ve nükleaz motiflerini içermektedir.

Cas1, Cas2 ve kodlayıcı genleri fonksiyonel bir CRISPR/Cas sistemini oluşturmak için yabancı DNA'yı işler. Cas1, Holiday kavşakları ve

replikasyon çatalları gibi tek sarmallı ve dalı DNA'ya karşı özellikle nükleaz aktivitesi sergiler ve yeni tekrarlar ve/veya aralayıcıların eklenmesiyle ilişkilendirilebilir. Tekrar değerlendirildiği zaman hem Cas1 ve Cas2'nin yeni aralayıcı edinmesinin (PAM ile ilişkili yabancı DNA örnekleme yoluyla), yeni tekrar sentezi ve lider ucuna tekrar aralayıcı yerleştirilmesinde rol oynadığına inanılmaktadır. Bu iki evrensel Cas genine ek olarak, Cas3, Cas9 ve Cas10 genleri olarak sırasıyla üç ana CRISPR/Cas sisteminin her biri, yani I, II ve III tiplerini tanımlamaktadır.

Genel olarak CRISPR/Cas sistemleri üç farklı aşamada işlev görür: (i) invaziv elemanlardan yeni aralayıcıların alındığı ve bağışık işlemi için CRISPR lokusuna entegre edildiği adaptasyon; (ii) CRISPR lokuslarının ifade edildiği ve interferasyon yapan küçük crRNA'lara dönüştürüldüğü crRNA biyogenezi ve (iii) crRNA'lar rehberliğinde Cas sisteminin homolog invaziv nükleik asitleri spesifik olarak ayırmak için yönlendirdiği girişim (interferans; Şekil 1).



Şekil 1: CRISPR/Cas istilacı savunma yoluna genel bakış. (Terns ve Terns 2011'den uyarlanmıştır). Bu şeklin oluşturulmasında Servier Medical Art'tan yararlanılmıştır. Servier Medical Art, Creative Commons Attribution 3.0 Unported Lisansı altında lisanslanmıştır.

Lider dizi, ilk CRISPR tekrarının yukarı akışında (upstream) bulunan ve çoğunlukla CRISPR operonundaki pre-crRNA'nın transkripsiyonu için bir promotor rolü oynayan son Cas geninin aşağı akışında (downstream) bulunan A/T bakımından zengin, kodlamayan nükleotitler olarak tanımlanır. CRISPR lider dizisinin promotör elementleri ve tekrar aralayıcı dizinin transkripsiyonel kontrolünde potansiyel olarak yer alan düzenleyici proteinler için bağlanma alanlarını içerdiği gösterilmiştir. Genel olarak, olgun crRNA'ların biyogenezi fonksiyonel ve ardışık olarak CRISPR/Cas tipleri ve alt tipleri arasında değişen üç genel aşamaya ayrılabilir. İlk olarak, tekrar-aralayıcı dizi uzun bir birincil transkripti olan prekürsör CRISPR RNA'ya (pre-crRNA) kopyalanır. İkinci olarak, pre-crRNA tipik olarak tam bir aralayıcı içeren olgun crRNA'ları üretmek üzere işlenir. Son olarak, olgun crRNA, hedef komplementer nükleik aside doğru bir kılavuz olarak hizmet etmek üzere Cas mekanizmasına yüklenir (Barrangou, 2013, Şekil 1).

4. CRISPR/Cas Sisteminin Tipleri

CRISPR/Cas sistemlerinin efektör modüllerini kodlayan genler temelinde bölünebileceğini bildirmiştir (Makarova ve ark., 2015). Buna göre "sınıf 1" ve "sınıf 2" olarak ayıran yeni ve en geniş CRISPR/Cas sistemi sınıflandırmasını sunmuşlardır (Tablo 1). Sınıf 1 sistemleri daha çok alt birim crRNA-efektör komplekslerine sahipken, sınıf 2 sistemlerinde efektör kompleksinin tüm fonksiyonları Cas9 gibi tek bir protein tarafından gerçekleştirilir. Ayrıca sırasıyla sınıf 1 ve sınıf 2'ye ait iki yeni tip (tip IV ve tip V) belirtilmiştir (Makarova ve ark., 2015). Sınıf 1 sistemlerde (Tip I, III ve IV), efektör kompleksleri, crRNA ile sıkı bir ilişki içinde olan birden fazla Cas proteininden (>1 nükleaz bileşeni dahil) oluşur. Aksine, sınıf 2 sistemleri (Tip II, V ve VI), nükleaz aktivitesine sahip tek multi-domainli efektör protein içeren efektör crRNP'leri barındırır. Her tipte, farklı yapısal ve fonksiyonel özellikler sergileyen birden fazla alt tip vardır. CRISPR/Cas sistemlerinin her biri farklı bir ekspresyon, interferans ve adaptasyon modüllerinin bileşimi sonucunda yeni bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Çeşitli efektör crRNP'ler tarafından tanınan ve yok edilen nükleik asit substratları, farklı CRISPR/Cas sistemleri arasında da farklılık gösterir. Tip I, II ve V (muhtemelen IV) DNA'yı hedeflerken, Tip III sistemleri hem DNA'nın hem de RNA'nın bölünmesine katkıda bulunur. Tip VI sistemleri sadece RNA'yı hedefliyor gibi görünmektedir. Yalnızca DNA hedefleme yoluyla işlev gören sistemler, istilacı DNA'daki hedef dizinin hemen bitişiğinde bulunan PAM dizinin tanınması amacıyla geliştirilmiştir. PAM'ın varlığı degradasyon için gereklidir. Ana CRISPR dizisi içindeki aynı diziye bitişik bir PAM mevcut değildir. Çünkü bu dizi tekrarlar ile çevrili olup, kendi kendini hedefleme gerçekleşmez. Bunun

aksine, RNA hedeflemesi gerçekleştiren Tip III ve VI sistemlerinin fonksiyonu konsensüs PAM'lara dayanmadığı görünmektedir. Bununla birlikte, incelenen çeşitli Tip III ve Tip VI efektör crRNP'lerin aktivitesinin, hedef RNA'ların proto-aralayıcılarını çevreleyen diziler tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (Terns, 2018).

Tablo 1: CRISPR/Cas sistemlerinin alt tipleri ve özellikleri (Terns, 2018)

Tip	Sınıf	Doğal Hedef(ler)	Efektör Nükleaz(lar)/Nükleaz Domain(ler)	Alt tipler
I	1	DNA	Cas3/HD	I-A,B,C,D,E,F,G
II	2	DNA	Cas9/RuvC + HNH	II-A,B,C
III	1	RNA	Csm3, Cmr4/otokatalitik?	III-A(Csm), III-B(Cmr), III-C,III-D
		DNA	Csm6, Csx1/HEPN Cas10 (Csm1 veya Cmr2)/HD	
IV	1	DNA?	Csf1??	IV-A,B
V	2	DNA	Cas12 (RuvC)	V-A,B,C
VI	2	RNA	Cas13 (HEPN x 2)	VI-A,B,C,D

5. CRISPR/Cas Sisteminde Adaptif Bağışıklık Yanıtının Oluşum Aşamaları

CRISPR/Cas sistemi, yabancı DNA veya RNA'yı tanıyarak ve parçalayarak diziyeye özgü bir şekilde hareket eder. Savunma mekanizması üç aşamaya ayrılabilir: (i) adaptasyon veya aralayıcı edinimi, (ii) crRNA biyogenezi ve (iii) hedef girişimidir (Şekil 1; Hille ve Charpentier, 2016).

5.1. Adaptasyon

Adaptasyon fazı, daha sonra ekspresyon ve girişim fazları için bir ön şart olan ve yeniden istilacı nükleik asitleri nötralizasyonu için gerekli genetik hafızayı sağlar. Yeni ara parçaların yerleştirilmesi birkaç CRISPR/Cas alt tipinde (örn. Tip I-A, I-B, I-E ve I-F ve Tip II-A) deneysel olarak gösterilmiştir; İki tür aralayıcı edinimi vardır. Bunlar, işgalci ile daha önce karşılaşmadığında ve CRISPR'de işgalcinin önceden var olan bir kaydı olduğu durumlarıdır. Aralayıcı edinimi gözlenmesine rağmen, mekanizma sadece kısmen anlaşılmıştır. Kavramsal olarak, proto-aralayıcı seçimi ve aralayıcı materyalin üretilmesi, ardından ara parçanın CRISPR dizisine entegrasyonu ve yeni bir tekrarın sentezi olmak üzere işlem iki aşamaya ayrılabilir: CRISPR'ın boyutunu sınırlamak için aralayıcıların zaman zaman silinmesi gerekir, ancak bu tür olayların mekanizması veya sıklığı hakkında bilgi sınırlıdır (Rath ve ark., 2015). Adaptasyonda, proto-aralayıcı olarak adlandırılan istilacı nükleik asidin bir kopyası veya

fragmanı üretilir ve CRISPR lokusuna entegre edilir. Bu tür edinilmiş aralayıcı sekanslar, önceki enfeksiyonların genetik kaydı olarak hizmet eder. Proto-aralayıcılar tipik olarak geçmiş enfeksiyonların yaklaşık kronolojik kaydını sağlayan CRISPR'in bir ucundaki lider sekansa hemen bitişik olarak yerleştirilir. Adaptasyon, CRISPR/Cas biyolojisinin en eşsiz ve büyüleyici yönüdür, ancak moleküler mekanizma hakkında sınırlı bilgi vardır. Yabancı nükleik asitte, PAM olarak adlandırılan proto-aralayıcıya bitişik olarak bulunan kısa (3-6 nt) dizi elemanları, proto-aralayıcıların CRISPR lokuslarına oluşturulması ve/veya entegrasyonu için kritiktir. Bakteriyel CRISPR lokuslarının doğrudan tekrarlarında PAM tanıma sekanslarının olmaması, CRISPR/Cas sistemleri tarafından kendi kendini hedefleme ve kendi kendine bölünme potansiyelini ortadan kaldırır. PAM sekanslarındaki mutasyonlar ise fajın CRISPR bağışıklığından kaçmasına izin verir. PAM muhtemelen adaptasyon mekanizması tarafından tanınır. Yeni aralayıcı edinimine dahil olan trans-etkili faktörler yeterince bilinmemektedir (Terns ve Terns, 2011; Jiang ve Doudna, 2015).

5.2. crRNA Biyogenezi

CRISPR RNA (crRNA) biyogenezi olarak da bilinen ekspresyon aşaması sırasında CRISPR dizisi, uzun bir pre-crRNA'ya kopyalanır. Daha sonra endonükleolitik bölünme ile bir veya her iki tarafta kısmi CRISPR tekrar dizileriyle çevrelenmiş tek bir aralayıcıya işlenir (Jiang ve Doudna, 2015). Bir RNA protein kılavuz kompleksi oluşturmak için CRISPR/Cas lokuslarının transkripsiyonu, çoğu organizmada genel bir temayı takip eder. Ancak, aynı zamanda birkaç türe özgü farklılıklar gösterir. Tüm sistemler RNA'yı Cas ribonükleazları ile işlemek ve bir CRISPR ribonükleoprotein (crRNP) kompleksi oluşturmak üzere CRISPR lokusunu kopyalar. Bazı türlerde örn. *E. coli*, *Pyrococcus furiosus* ve *Sulfolobus sp.*, lider bölgede CRISPR transkripsiyonu başlar. Lider, aralayıcı entegrasyonu amacıyla önemli elementlere ek olarak düzenleyici proteinler için bağlanma yerleri ve promotör elementler içerir. pre-crRNA uzun bir birincil transkript olarak üretilir ve eğer CRISPR palindromik tekrarlar içeriyorsa bir dizi ikincil yapı (saç tokası) içerebilir. pre-crRNA, kısmi tekrarlarla çevrili tek bir aralayıcıya karşılık gelen daha küçük birimler halinde işlenir. İşlemden sorumlu Cas proteini alt tipine göre değişir. Üç CRISPR/Cas tipi doğal olarak bir arada bulduklarında bile birbirlerinin pre-crRNA'sını işlemezler (Rath ve ark., 2015). Tip I ve III sistemlerinde, Cas6 ailesinin üyeleri, kısa bir 5' etiketi ile çevrelenen ara crRNA türlerini üreten işleme adımını gerçekleştirir. Bir istisna olarak Cas6 proteinleri kodlamayan tip I-C sistemleri tarafından meydana getirilir. Burada, Cas5d proteini, 11 bç uzunluğunda bir 5' etiketi olan ara crRNA'larla sonuçlanan pre-crRNA'yı önceden işler. Ara crRNA'nın 3' ucunun bilinmeyen bir nükleazla daha

fazla kesilmesi meydana gelebilir ve çoğu tip I sistemde genellikle bir saç tokası yapısı gösteren bir tam aralayıcı kısımdan (5' uç) ve bir tekrar kısımdan (3' uç) oluşan olgun crRNA türleri oluşturur. Sınıf 2 CRISPR/Cas sistemlerinde crRNA'ların olgunlaşması önemli ölçüde farklılık gösterir. Tip II sistemlerde, pre-crRNA'nın işlenmesi için tracrRNA gereklidir. Bu RNA'nın anti-tekrar dizisi, Cas9 tarafından stabilize edilen pre-crRNA'nın tekrarlarının her biri ile bir RNA dubleksinin oluşturulmasını sağlar. Daha sonra dubleks, ana RNase III tarafından tanınır-işlenir ve küçük bir kılavuz RNA'ya yol açmak için hala bilinmeyen bir mekanizma ile daha fazla olgunlaşmaya yol açan bir ara crRNA formu üretilir (Hille ve Charpentier, 2016). Tip II sistemlerinin bir diğer belirgin özelliği, crRNA'nın bilinmeyen bir nükleaz tarafından 5' kırılmasıdır; buna karşılık crRNA-tracrRNA, Cas9'a bağlı kalır.

5.3. Hedef İnterferansı

CRISPR/Cas sisteminin temel prensibi, Cas protein(ler)ine bağlı crRNA'nın, hedefin degradasyonunu tetiklemek için karşılık gelen proto-aralayıcıyı bulmasıdır. Degradasyon spesifik Cas nükleazları ile gerçekleştirilir (Rath ve ark., 2015). Bağışıklığın son aşamasında, olgun crRNA'lar, istilacı nükleik asitlere spesifik olarak müdahale etmek için kılavuz olarak kullanılır. Sınıf 1 sistemlerde, hedef degradasyonunu sağlamak için kaskad (antiviral savunma için CRISPR ile ilişkili kompleks) benzeri kompleksler kullanılırken, sınıf 2 sistemlerde, hedef etkileşimi için tek bir efektör protein yeterlidir. Kendi kendine hedeflemeyi önlemek için, tip I, II ve V sistemleri proto-aralayıcının yukarı akışında (tip I ve V) veya aşağı akışta (tip II) bulunan PAM dizisini spesifik olarak tanır. Tip III sistemlerde ise kendi ve kendinden olmayan arasındaki ayırım işlemi kompleks tarafından degradasyonu sağlamak için hedef-baz eşleşmesi gerekmeyen olgun crRNA'nın 5' etiketi ile gerçekleştirilir (Hille ve Charpentier, 2016). İstilacı susturmada crRNA'lar efektör komplekslerine dahil edilir ve kompleksleri istilacı nükleik aside yönlendirir (baz-eşleşmesi etkileşimleri yoluyla). Susturma DNA veya RNA seviyesinde meydana gelebilir (Terns ve Terns, 2011).

Tip II sistemleri, bir crRNA ve bir tracrRNA'dan oluşan doğal bir çift-RNA heterodupleks tarafından yönlendirilen DNA hedefleme ve degradasyonu için birçok fonksiyonlu protein olan Cas9'u kullanır. Genetik mühendisliği kullanılarak crRNA-tracrRNA çifti, crRNA'nın 3' ucunu bir bağlayıcı sekans ile tracrRNA'nın 5' ucuna bağlayarak kimerik tek bir kılavuz RNA olarak tasarlanabilir. Sonuçta, Cas9'u etkili bir şekilde RNA'da 20-nükleotit kılavuz dizisi ile eşleşen hedef DNA sekanslarını ayırmaya yönlendirir. Cas9 ve tek kılavuzlu RNA'lar, homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) veya homoloji yönlendirmeli onarım (HDR) ile onarılabilen

ökaryotik hücrelerin genomlarında bölgeye özgü çift zincirli DNA kırılmalarını oluşturmak için kullanılmıştır. Böylece bölgeye özgü ve kalıcı genom modifikasyonları üretilebilir. Kılavuz RNA içindeki DNA hedef bağlanma dizisini değiştirilmesi ile Cas9 bir PAM motifine bitişik DNA bölgesini hedefleyecek ve/veya parçalayacak şekilde programlanabilir. Bu basitleştirilmiş iki bileşenli CRISPR/Cas9 sistemi, araştırmacılara çok çeşitli organizmalarda gen ve genom düzenleme için basit ve etkili bir araç sunmaktadır (Jiang ve Doudna, 2015).

6. CRISPR/Cas Sisteminin Uygulamaları

CRISPR/Cas tiplerinin ve alt tiplerinin genetik polimorfizmi fonksiyonel çeşitliliğe ve potansiyel olarak farklı uygulamalara olanak sağlar (Barrangou, 2013).

6.1. Genotipleme için CRISPR Çeşitliliğini Kullanılması

Aralayıcı oligonükleotid tiplendirmesi veya kısaca “*spoligotyping*”, 1997 yılında *M. tuberculosis* genotiplemesi için CRISPR tabanlı bu tekniği başarıyla geliştiren Goyal ve ark. (1997) tarafından kullanılmıştır. Spoligotipleme sadece zaman içerisinde değişimi incelemek için yararlı değildir. Aynı zamanda patojen salgınları sırasında, salgın kaynağının hızlı belirlenmesi, uygun mücadele ve tedavi stratejileri tasarlamak için yararlı olabilir. Ek olarak, spoligotipleme, antik DNA (örneğin insan kalıntılarından elde edilen DNA) analizlerini kullanan tarihsel epidemiyoloji çalışmaları için kullanılabilir. Spoligotiplemenin, küçük hedefler ve düşük kontaminasyon duyarlılığı gibi avantajları vardır. Dolayısıyla, antik DNA'nın araştırılması için etkili ve potansiyel bir yöntemdir (Al-Attar ve ark., 2011). Aralayıcı içeriği daha sonra endüstriyel öneme sahip bakterilerin genotiplenmesi ve filogenetik özelliklerinden dolayı suşların ortak kökenine ilişkin bilgileri araştırmak için kullanılmıştır. CRISPR lokusları, Mycobacterium, Yersinia, Corynebacterium, Pseudomonas, Legionella, Streptococci, Escherichia, Salmonella ve Lactobacillus dahil olmak üzere birçok bakterinin genotiplenmesi amacıyla kullanılmıştır. Bu yaklaşım, özellikle *E. coli* ve Salmonella gibi gıda kökenli salgın hastalıkların araştırmalarında patojenik suşların ilişkisini belirlemek için de kullanılabileceği belirtilmiştir (Barrangou ve Marraffini, 2014).

6.2. Endüstriyel Kültürlerde Virüslere Direnç Oluşturma

Endüstriyel bir bakış açısından CRISPR/Cas sistemi teknolojisinin, faj dirençli bakterilerin üretilmesine katkısı bulunmaktadır (Al-Attar ve ark., 2011). CRISPR/Cas sistemleri tarafından crRNA aracılı girişimin birincil kullanımı, litik fajlara karşı bakterilerin dirençli hale getirilmesi olmuştur. Peynir üretiminde kullanılan mikrobiyal kültür türlerinde (Örn.

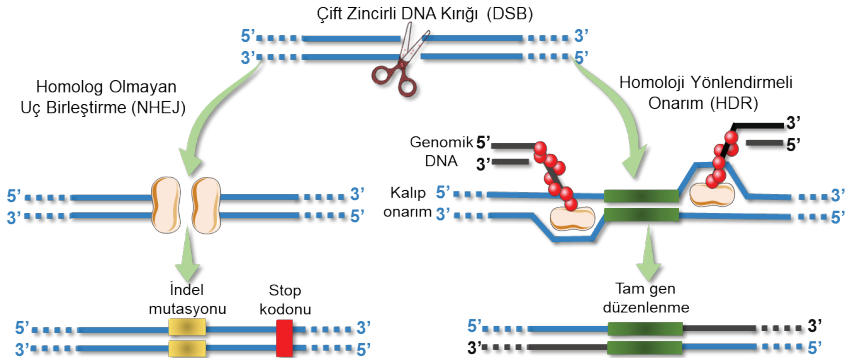
S. thermophilus) fajlara karşı orijinal adaptif bağışıklığın geliştirilmesinde CRISPR teknolojisinin başarıyla kullanılması, endüstriyel kültürlerde faj direncinin iyileştirilmesi için bir zemin hazırlamıştır. Oldukça değerli süt kültürlerinin endüstriyel ömrünü uzatmak amacıyla ekonomik önemi olan starter suşlar fajlara maruz kalmaktadır. Bakteriyofaj duyarsız mutantlar (BIM'ler) CRISPR yöntemi ile daha da iyileştirilmek üzere seçilir. Sonuçta, “*CRISPeRization*” süreci ile sorunlu fajlara karşı direnç kazanmış izojenik varyantlar üretilebilir (Barrangou, 2013). Faj dirençli bakteriyel mutantların üretilmesi, faj enfeksiyonlarının etkisini en aza indirmek için suşlar arasında (sadece aralayıcı içeriğinde farklılık gösteren) modifikasyon stratejilerinin kullanılmasına yardımcı olabilir. Aralayıcı ediniminin, CRISPR/Cas sistem tarafından gerçekleştirilen doğal bir süreç olduğu belirtilmelidir. Bu süreç, özellikle gıda ile ilgili uygulamalarda önemli genetik bir değişiklik olarak görülmemektedir (Al-Attar ve ark., 2011). Bu doğal işlemin bir avantajı, bu mutantların genetik olarak değiştirilmiş mikroorganizmalar olarak kabul edilmemesidir. Endüstriyel olarak alakalı birçok bakteri ve model organizmada CRISPR/Cas sistemlerinin varlığı, biyoteknoloji ve gıda endüstrilerindeki birçok potansiyel uygulama için zemin hazırlamaktadır (Barrangou, 2013). Viral direncin ötesinde CRISPR aracılı adaptif bağışıklık, antibiyotik direnç genleri ve virülans özellikleri taşıyan plazmidler gibi istenmeyen genetik elementlerin istilasına karşı bakteriyel suşların aşılama amacıyla kullanılma potansiyeline sahiptir. Benzer şekilde, biyoteknoloji ve ilaç endüstrilerinde yaygın olarak kullanılan mikroorganizma genomlarının korunmasını, bütünlüğü ve stabilitesini sağlamak amacıyla genom plastisitesine katkıda bulunan transpozonları ve diğer mobil elementleri hedeflemek için CRISPR uygun bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (Barrangou ve Marraffini, 2014). CRISPR varyantlarının doğal seçimine ek olarak, aralayıcıları yapay olarak tasarlamak ve virüs bağışıklığını arttırmak amacıyla hedef organizmalara entegre etmek mümkündür. *In siliko* aralayıcıları tasarlama ve bunları DNA sentezi yoluyla yapay olarak üretme yeteneği, özelleştirilmiş bağışıklık oluşturmak için zemin hazırlamaktadır. Bu durum, antibiyotik belirteçler, patojenik özellikler veya mobil elementler gibi istenmeyen belirleyicileri taşıyan plazmidlerin veya genetik materyalin alımına/yayılmasına karşı direnç oluşturmaya olanak sağlar. Gerçekten de, antibiyotik direnç genlerini hedefleyen aralayıcıların, bu genleri taşıyan plazmidlerin alımını önleyebildiği gösterilmiştir. Ek olarak, CRISPR/Cas sistemleri, virülans faktörlerinin yatay transferini önlemek için tasarlanabilir (Barrangou, 2013).

6.3. Genom Mühendisliği

Ökaryotların RNA interferans mekanizmasına benzer şekilde CRISPR/Cas sisteminin ilk modelleri, interferansın RNA aracılı ve proteine bağımlı

olduğunu ileri sürmektedir. Daha sonra DNA'nın CRISPR/Cas sistemlerinin birincil hedefi olduğu ve girişimin diziyeye özgü hedef DNA bölünmesi yoluyla meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu bulgular tartışmasız bu sistemlerin daha sonraki biyoteknoloji uygulamalarda programlanabilir nükleazlar olarak kullanılmasının temelini oluşturmuştur. Özellikle tip II Cas9 aracılı CRISPR bağışıklığının detaylı karakterizasyonu, bu enzim potansiyelinin genom mühendisliğinde gerçekleşmesine olanak sağlamıştır. Tip I ve III CRISPR/Cas sistemleri RNA klavuzlu nükleaz aktivitesi sağlarken, bu moleküler bir aracın gelişimini zorlaştıran büyük, multimerik, crRNA-Cas ribonükleoprotein kompleksiyle elde edilir. Aksine, tip II sistemleri hedef diziyeye öngörülebilir dsDNA'nın entegrasyonun sağlayan sadece tek bir endonükleaz Cas9 kullanır. Gerçekte Cas9, crRNA kılavuzunu yüklemek için bir "etkinleştirilen RNA" tracrRNA'nın yanı sıra RNaseIII'ün katılımını ve crRNA ve tracrRNA'nın hedefini ayırmasını gerektirir. Bu gerekliliklerin her ikisi de, tek kılavuzlu RNA (sgRNA) olarak da bilinen bir kimerik RNA kılavuzunun kullanımı ile atlanabilir (Barrangou ve Marraffini, 2014).

Ökaryotik genomlar milyarlarca nükleotid içerir ve manipüle edilmesi zordur. Genom manipülasyonundaki teknik gelişimlerden birisi; donör bölgesi ile dizi homolojisi içeren eksojen onarım şablonlarını entegre eden homolog rekombinasyon (HR) tabanlı gen hedeflemesinin geliştirilmesi olmuştur. HR aracılı hedefleme, germ hattı yetkin kök hücrelerinin manipülasyonu ile knock in ve nakavt hayvan modellerinin üretilmesini kolaylaştırmış ve biyolojik araştırmalara kritik katkı sağlamıştır. Bununla birlikte, HR aracılı gen hedeflemesi son derece hassas değişiklikler üretse de, istenen rekombinasyon olayları düşük orandadır ($1/10^{6-9}$ hücre). Bu durum gen hedefleme çalışmalarının büyük ölçekli uygulamalarını kısıtlamaktadır (Hsu ve ark., 2014).



Şekil 2: Çift zincirli DNA kırığı (DSB'ler) tipik olarak homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) veya homoloji yönlendirmeli onarım (HDR) ile onarılır. (Hsu ve ark., 2014'den uyarlanmıştır). Bu şeklin oluşturulmasında Servier Medical Art'tan yararlanılmıştır. Servier Medical Art, Creative Commons Attribution 3.0 Unported Lisansı altında lisanslanmıştır.

Bu zorlukların üstesinden gelmek için, son yıllarda özellikle memeli türlerini hedefleyen ve etkin bir şekilde değiştirilmesini sağlayan bir dizi programlanabilir nükleaz bazlı genom düzenleme teknolojisi geliştirilmiştir. Mevcut genom düzenleme teknolojilerinden en hızlı gelişeni, kısa bir RNA kılavuzu ile neredeyse tüm genomik lokusların kolayca hedeflenmesine olanak sağlayan ve CRISPR-Cas9 olarak bilinen RNA güdümlü endonükleazlar sınıfıdır (Hsu ve ark., 2014).

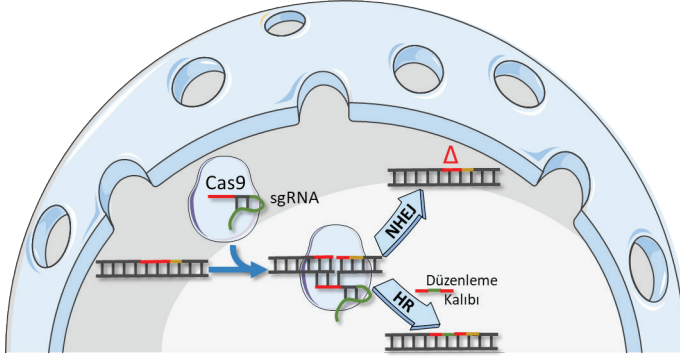
Bakteriyel bir konakta genomik dizilerin Cas9 bölünmesi, muhtemelen sadece yüksek doğrulukla onarılabilen kromozomal mutasyonların oluşturulması nedeniyle hücre ölümüne yol açar. Cas9 bölünmesinden kaçabilecek hedef mutasyonların yokluğunun, çoğu bakteride homolog olmayan birleştirme (NHEJ) onarım mekanizmalarının eksikliğinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu fenomen, esas olarak bakterilere CRISPR tabanlı yönlendirilmiş spesifik mutasyonları oluşturmak ve etkili bir seçim aracı olarak Cas9 için kullanılmıştır. Aksine, memeli DNA'sındaki dsDNA kırılmaları kısmen indel üreten NHEJ yolu ile onarılmaktadır (Şekil 2). Bu nedenle *S. pyogenes* Cas9 ve uygun bir sgRNA'nın ekspresyonu, karşılık gelen PAM sekansını (bu durumda GG veya tamamlayıcı iplikçikte CC) içermesi koşuluyla, indelleri tanıtmak ve hemen hemen tüm genleri nakavt etmek için kullanılabilir. Belirli bir fenotip için taranan veya seçilen hücrelerde bulunan sgRNA dizilerinin analizi bu fenotipten sorumlu aday genleri belirlemek amacıyla kullanılabilir. Ek olarak, dsDNA kopmaları memeli hücrelerinde homolog rekombinasyonu uyarır. Dolayısıyla, hedef dizi ile rekombinasyon yapabilen uygun bir şablonun sokulması, bölgeye yönelik tek nükleotid yer değiştirmelerinin üretilmesi için uygun bir yaklaşımdır. Ayrıca, Cas9 ve birkaç RNA kılavuzunun birlikte ekspresyonu, tek bir adımında çoklu mutasyonların üretilmesi için kullanılabilir (Barrangou ve Marraffini, 2014).

Hedeflenmiş çift sarmallı DNA kırılmalarının HR aracılı rekombinasyon olayları yoluyla genom düzenlemesini büyük ölçüde uyarabildiği gözlenmiştir. Lokusa özgü HR için çinko parmak proteinleri (ZFN) tabanlı tasarlanan nükleazların potansiyeli tespit edilmiştir. Ayrıca, eksojen homolog onarım şablonunun yokluğunda, hataya eğilimli NHEJ onarım yolu aracılığıyla lokalize DSB'lerin indel mutasyonlarını indükleyebildiği gösterilmiştir. Bu genom düzenleme çalışmaları, DSB ile indüklenen HR ve NHEJ'yi ökaryotik genomların çok yönlü ve hassas modifikasyonu için güçlü yöntemler olarak belirlemiştir.

Bölgeye özgü DNA DSB'lerin sunulması yoluyla etkili genom düzenleme elde etmek için şimdiye kadar özelleştirilebilir DNA bağlayıcı proteinlerin dört ana sınıfı tasarlanmıştır. Bunlar (i) mikrobiyal mobil genetik elementlerden türetilen meganükleazlar, (ii) ökaryotik transkripsiyon faktörlerine dayanan çinko parmak (ZF) nükleazları, (iii) *Xanthomonas*

bakterilerinden transkripsiyon aktivatörü benzeri efektörler (TALE) ve son olarak (*iv*) tip II bakteriyel adaptif bağışıklık sistemi CRISPR'den RNA klavuzlu DNA endonükleaz Cas9'dır (Hsu ve ark., 2014).

CRISPR nükleaz Cas9, Watson-Crick baz eşleştirmesi yoluyla hedef DNA'yı tanıyan kısa bir kılavuz RNA tarafından hedeflenir. Bu CRISPR RNA'ları içindeki kılavuz dizisi tipik olarak CRISPR antiviral savunma için doğal mekanizmayı oluşturan faj sekanslarına karşılık gelir. Ancak Cas9 nükleazını tekrar hedeflemek için ilgilenilen bir sekans ile kolayca değiştirilebilir. Bugüne kadar, *S. pyogenes* Cas9'u (SpCas9), insan hücre hatları, bakteriler, zebra balığı, maya, fare, meyve sineği, sıçan, domuz ve maymun dahil farklı tür ve hücre tiplerinde etkili genom düzenlemesi amacıyla kullanılmıştır. SpCas9 ayrıca, multipleks mutasyonların eklenmesini sağlayarak, genetik olarak izlenebilir model organizmaların (örn. sinomolgus maymunları) sayısını önemli ölçüde genişletmektedir (Hsu ve ark., 2014).



Şekil 3: Cas9 aracılı genom düzenleme. (Barrangou ve Marraffini 2014'den uyarlanmıştır). Bu şeklin oluşturulmasında Servier Medical Art'tan yararlanılmıştır. Servier Medical Art, Creative Commons Attribution 3.0 Unported Lisansı altında lisanslanmıştır.

sgRNA yapısı ve fonksiyon analizleri; dikkatli sgRNA tasarımının optimum Cas9 aktivitesi ve özellikle metagenomik analizden türetilen yeni Cas9 adaylarının test edilmesi için kritik olduğunu göstermektedir. Şaşırtıcı bir şekilde, tasarımcı aralayıcılar ile aralanmış doğrudan tekrarlar içeren CRISPR dizileri, bakteriyel RNaz III entegre edilmeden olgun kılavuz RNA'lara işlenmiştir. Prokaryotik hücrelerde crRNA olgunlaşması için RNaz III gerekli olduğundan, endojen memeli RNazlarının telafi edici rol oynaması muhtemeldir. Genom düzenleme genom içinde kalıcı değişikliklere yol açtığı için, Cas9 nükleazlarının hedefleme özgülüğü, özellikle klinik ve gen tedavisi uygulamaları için özellikle önemlidir (Şekil 3).

În vitro ve *in vivo* testler ZFN'lerin ve TALEN'lerin özgülüğünü karakterize etmek için kullanılmıştır (Gabriel ve ark., 2011). Bununla birlikte Cas9 hedef tanıma, bir RNA kılavuzunun DNA hedefi ile Watson-Crick temel eşleştirme etkileşimleri tarafından belirlenir. Kılavuz RNA-hedef DNA uyumsuzluklarının Cas9 aktivitesi üzerindeki etkisinin deneysel olarak izlenebilir ve sistematik olarak değerlendirilmesini sağlar. Cas9 farklı hedeflenmiş genom mühendisliği uygulamalarını kolaylaştırmak için kullanılabilir. Yabani tip (wild type) Cas9 nükleaz, geleneksel genetik manipülasyon teknikleri kullanılarak tedavi edilemeyen birçok türde etkili ve hedefli genom modifikasyonunu mümkün kılmıştır. Sadece kısa bir RNA sekansı tasarlayarak Cas9'un yeniden hedeflenmesinin kolaylığı, gen fonksiyonunu araştırmak veya genetik varyantları aydınlatmak için büyük ölçekli tarafsız genom modifikasyon çalışmalarına olanak sağlamaktadır. Kovalent genom modifikasyonlarını kolaylaştırmaya ek olarak, yabani tip Cas9 nükleaz da katalitik domainleri inaktive ederek jenerik RNA güdümlü bir hedef arama mekanizmasına (dCas9) dönüştürülebilir. Efektör füzyonlarının kullanımı, Cas9 kullanılarak elde edilebilen genom mühendisliği yöntemlerinin repertuarını büyük ölçüde genişletebilir. Örneğin, spesifik genomik lokuslarının transkripsiyon durumlarını değiştirmek, kromatin durumlarını izlemek veya hatta genomun üç boyutlu organizasyonunu yeniden düzenlemek için çeşitli proteinler veya RNA'lar Cas9 veya sgRNA'ya bağlanabilir (Hsu ve ark., 2014).

Bir araştırma aracı olarak Cas9 yaygın olarak kullanılmaktadır. Cas9'un, genetik mutasyonların tedavisi amacıyla terapötik bir teknoloji olarak kullanılabilirliği heyecan verici bir uygulama alanıdır. İşlev kaybı mutasyonlarına bağlı tek gen resesif bir bozukluğa (kistik fibroz, orak hücreli anemi veya Duchenne kas distrofisi gibi) neden olan mutasyonu düzeltmek için Cas9 kullanılabilir. Bu yaklaşım, viral vektör aracılı artmış ekspresyon yoluyla fonksiyonel gen tedavisi yöntemlerine göre birçok avantaja sahiptir. Özellikle yeni fonksiyonel gen doğal olarak ifade edilir. Dominant mutasyon sendromlarında eğer etkilenen gen haplotipi yeterli ise (örn. transtiretin amiloidoz veya retinit pigmentosumun baskın formları), terapötik amaçla mutant alleli inaktive etmek için NHEJ kullanılabilir. Allele özgü hedefleme için, SNP'nin PAM sekansının içine düşmesi gibi hedef gendeki tek nükleotid polimorfizm (SNP) varyasyonlarını ayırt edilebilen kılavuz RNA'lar tasarlanabilir.

Bazı monogenik hastalıklar ayrıca genomik dizilerin duplikasyonundan kaynaklanır. Bu hastalıklar için, duplike elemanların silinmesi amacıyla Cas9'un çoğaltma kabiliyetinden faydalanılabilir. Örneğin trinükleotid tekrar bozukluklarında, tekrar bölgesi iki eşzamanlı DSB kullanılarak düzenlenebilir ve onarılabilir. NHEJ yaklaşımı kusurlu veya çerçeve kayması onarım bağlantılarına yol açabileceğinden, bu stratejinin başarısı, hedef

genin kodlanmayan bölgelerinde duplikasyonların meydana geldiği Friedrich ataksisi gibi hastalıklar için muhtemelen daha yüksek olacaktır (Hsu ve ark., 2014).

Kalıtsal bozuklukların altında yatan mutasyonların onarılmasına ek olarak, Cas9 aracılı genom düzenleme, somatik dokularda kalıtsal olmayan veya kompleks hastalıklarla mücadele etmek için koruyucu mutasyonlar eklemek amacıyla kullanılabilir. Örneğin, lenfositlerde CCR5 reseptörünün NHEJ aracılı inaktivasyonu, HIV enfeksiyonunu atlatmak için uygun bir strateji potansiyeli bulunmaktadır. PCSK9 veya anjiyopoyetin delesiyonu, statine dirençli hiperkolesterolemi veya hiperlipidemiye karşı terapötik etkiler sağlayabilir. Bu hedefler, siRNA aracılı gen susturma stratejisi kullanılarak da ele alınabilir, ancak NHEJ aracılı gen inaktivasyonunun benzersiz bir avantajı; tedavide daha kalıcı terapötik fayda elde etme yeteneğinin bulunmasıdır. Tüm gen tedavilerinde olduğu gibi, önerilen her terapötik kullanımın olumlu bir yarar-risk oranına sahip olduğunu tespit etmek elbette önemlidir.

Cas9, terapötik hücrelerin mühendisliği gibi somatik dokunun doğrudan genom modifikasyonunu için de kullanılabilir. Kimerik antijen reseptör-T (CAR-T) hücreleri, *ex vivo* modifiye edilebilir ve belirli kanserleri spesifik olarak hedeflemek için bir hastaya uygulanabilir. Cas9'un tasarım ve test kolaylığı, kişiselleştirilmiş ilaçlarla nadir genetik varyantların tedavisini de kolaylaştırabilir (Hsu ve ark., 2014).

Cas9 ve sgRNA'yı kodlayan plazmid DNA'nın, yetişkin bir fare tirozonomi modelinde karaciğere hidrodinamik yöntem ile transfeksiyonu ile mutant *Fah* geninin düzeltebildiği ve yabani tip *Fah* proteininin yaklaşık 1/250 oranında hücre kurtarma ifadesini sağlayabildiği gösterilmiştir. Ek olarak, klinik deneyler, CCR5 reseptörünün *ex vivo* nakavt edilmesi ile HIV enfeksiyonuyla mücadele etmek için ZFN'lar başarıyla kullanılmıştır. Tüm hastalarda HIV yükü azalmış ve dört hastanın birinde ise HIV RNA tespit edilmemiştir (Tebas ve ark., 2014). Bu sonuçların her ikisi de yeni bir terapötik platform olarak programlanabilir nükleazların potansiyelini göstermektedir (Hsu ve ark., 2014).

Hem RuvC hem de HNH nükleolitik aktif bölgelerinin mutasyonu ile Cas9, dCas9 olarak bilinen bir RNA güdümlü dsDNA bağlayıcı proteine dönüştürülebilir. Bu özellik bakteri ve memeli hücrelerinde gen ifadesini bastırmak veya aktive etmek için kullanılmıştır. Her iki organizmada da, dCas9 promotör dizileri hedeflenip RNA polimeraz (RNAP) transkripsiyon başlangıcına müdahale ederek veya ORF'e (özellikle şablon ipliği) bağlanıp transkripsiyon uzamasının bloklanması ile başarılabılır. Gen ekspresyonunun aktivasyonu ise Cas9'un bir aktivasyon domainine füzyonunu gerektirir. Bakterilerde Cas9, *E. coli*'deki bir DrpZ arka planında

RNAP ($\rho\omega$) omega (ω) alt birimine birleştirilebilir. Daha sonra dCas9 füzyonu, RNAP'ı toplamak ve transkripsiyonu aktive etmek için uygun bir kılavuz RNA kullanılarak promotör sekanslarına yönlendirilebilir. Memeli hücrelerinde, dCas9, VP64 ve p65 aktivatör domaini gibi transkripsiyonel aktivatörlere kaynaştırılabilir. dCas9'a başka fonksiyonel alanların eklenmesi, bu enzimin programlanabilir DNA bağlanma kabiliyetinin kullanımını artırabilir. Rekombinazlar, metilazlar ve histon modifiye edici enzimler gibi diğer alanların füzyonu şüphesiz bu teknoloji için yeni fırsatlar yaratacaktır (Barrangou ve Marraffini, 2014).

7. Sonuç

CRISPR sistemi moleküler biyoloji ve genetik alanında yeni ve etkili yaklaşımlar sunmaktadır. Ancak, halen aşılması gereken birçok teknik zorluk bulunmaktadır. En önemlisi, başarılı klinik uygulamaların başarısı dokuları hedeflemek için uygun ve etkili transfer sistemlerine bağlıdır. Yüksek seviyelerde terapötik etkinlik elde etmek ve aynı anda geniş bir genetik bozukluk spektrumunu ele almak için HR etkinliğinin önemli ölçüde iyileştirilmesi gerekecektir. Kalıcı genom modifikasyonu, terapötik molekülün tekrar tekrar uygulanmasını gerektiren monoklonal antikor veya siRNA tedavilerine göre avantajlara sahip olsa da, uzun vadeli sonuçlar halen belirsizliğini korumaktadır. Bench-2-bed ve klinik translasyonel çalışmalarında Cas9 sisteminin etkinliği daha yaygın kullanıldığı zaman, farklı prelinik modellerde Cas9'un güvenliği ve fizyolojik etkileri daha sağlıklı karakterize edilecektir (Hsu ve ark., 2014).

8. Kaynaklar

- Al-Attar, S., Westra, E. R., van der Oost, J., & Brouns, S. J. (2011). Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPRs): the hallmark of an ingenious antiviral defense mechanism in prokaryotes. *Biological Chemistry*, 392(4), 277–289. <https://doi.org/10.1515/BC.2011.042>
- Barrangou R. (2013). CRISPR-Cas systems and RNA-guided interference. *Wiley Interdisciplinary Reviews. RNA*, 4(3), 267–278. <https://doi.org/10.1002/wrna.1159>
- Barrangou, R., & Marraffini, L. A. (2014). CRISPR-Cas systems: Prokaryotes upgrade to adaptive immunity. *Molecular Cell*, 54(2), 234–244. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.03.011>
- Barrangou, R., Fremaux, C., Deveau, H., Richards, M., Boyaval, P., Moineau, S., Romero, D. A., & Horvath, P. (2007). CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science (New York, N.Y.)*, 315(5819), 1709–1712. <https://doi.org/10.1126/science.1138140>
- Bolotin, A., Quinquis, B., Sorokin, A., & Ehrlich, S. D. (2005). Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extrachromosomal origin. *Microbiology (Reading, England)*, 151(Pt 8), 2551–2561. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28048-0>
- Brouns, S. J., Jore, M. M., Lundgren, M., Westra, E. R., Slijkhuis, R. J., Snijders, A. P., Dickman, M. J., Makarova, K. S., Koonin, E. V., & van der Oost, J. (2008). Small CRISPR RNAs guide antiviral defense in prokaryotes. *Science (New York, N.Y.)*, 321(5891), 960–964. <https://doi.org/10.1126/science.1159689>
- Cong, L., Ran, F. A., Cox, D., Lin, S., Barretto, R., Habib, N., Hsu, P. D., Wu, X., Jiang, W., Marraffini, L. A., & Zhang, F. (2013). Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science (New York, N.Y.)*, 339(6121), 819–823. <https://doi.org/10.1126/science.1231143>
- Deltcheva, E., Chylinski, K., Sharma, C. M., Gonzales, K., Chao, Y., Pirzada, Z. A., Eckert, M. R., Vogel, J., & Charpentier, E. (2011). CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature*, 471(7340), 602–607. <https://doi.org/10.1038/nature09886>
- Gabriel, R., Lombardo, A., Arens, A., Miller, J. C., Genovese, P., Kaeppel, C., Nowrouzi, A., Bartholomae, C. C., Wang, J., Friedman, G., Holmes, M. C., Gregory, P. D., Glimm, H., Schmidt, M., Naldini, L., & von Kalle, C. (2011). An unbiased genome-wide analysis of zinc-finger nuclease specificity. *Nature Biotechnology*, 29(9), 816–823. <https://doi.org/10.1038/nbt.1948>
- Garneau, J. E., Dupuis, M. È., Villion, M., Romero, D. A., Barrangou, R., Boyaval, P., Fremaux, C., Horvath, P., Magadán, A. H., & Moineau, S. (2010). The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. *Nature*, 468(7320), 67–71. <https://doi.org/10.1038/nature09523>

- Goyal, M., Saunders, N. A., van Embden, J. D., Young, D. B., & Shaw, R. J. (1997). Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* isolates by spoligotyping and IS6110 restriction fragment length polymorphism. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(3), 647–651. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.3.647-651.1997>
- Groenen, P. M., Bunschoten, A. E., van Soolingen, D., & van Embden, J. D. (1993). Nature of DNA polymorphism in the direct repeat cluster of *Mycobacterium tuberculosis*; application for strain differentiation by a novel typing method. *Molecular Microbiology*, 10(5), 1057–1065. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1993.tb00976.x>
- Hille, F., & Charpentier, E. (2016). CRISPR-Cas: biology, mechanisms and relevance. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 371(1707), 20150496. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0496>
- Horvath, P., & Barrangou, R. (2010). CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science (New York, N.Y.)*, 327(5962), 167–170. <https://doi.org/10.1126/science.1179555>
- Hsu, P. D., Lander, E. S., & Zhang, F. (2014). Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*, 157(6), 1262–1278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.010>
- Ishino, Y., Shinagawa, H., Makino, K., Amemura, M., & Nakata, A. (1987). Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *Journal of Bacteriology*, 169(12), 5429–5433. <https://doi.org/10.1128/jb.169.12.5429-5433.1987>
- Jansen, R., Embden, J. D., Gastra, W., & Schouls, L. M. (2002). Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Molecular Microbiology*, 43(6), 1565–1575. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02839.x>
- Jiang, F., & Doudna, J. A. (2015). The structural biology of CRISPR-Cas systems. *Current Opinion in Structural Biology*, 30, 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2015.02.002>
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science (New York, N.Y.)*, 337(6096), 816–821. <https://doi.org/10.1126/science.1225829>
- Makarova, K. S., Wolf, Y. I., Alkhnbashi, O. S., Costa, F., Shah, S. A., Saunders, S. J., Barrangou, R., Brouns, S. J., Charpentier, E., Haft, D. H., Horvath, P., Moineau, S., Mojica, F. J., Terns, R. M., Terns, M. P., White, M. F., Yakunin, A. F., Garrett, R. A., van der Oost, J., Backofen, R., ... Koonin, E. V. (2015). An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems. *Nature Reviews. Microbiology*, 13(11), 722–736. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3569>

- Mali, P., Yang, L., Esvelt, K. M., Aach, J., Guell, M., DiCarlo, J. E., Norville, J. E., & Church, G. M. (2013). RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science (New York, N.Y.)*, 339(6121), 823–826. <https://doi.org/10.1126/science.1232033>
- Mojica, F. J., Díez-Villaseñor, C., García-Martínez, J., & Soria, E. (2005). Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *Journal of Molecular Evolution*, 60(2), 174–182. <https://doi.org/10.1007/s00239-004-0046-3>
- Mojica, F. J., Díez-Villaseñor, C., Soria, E., & Juez, G. (2000). Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. *Molecular Microbiology*, 36(1), 244–246. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.01838.x>
- Mojica, F. J., Ferrer, C., Juez, G., & Rodríguez-Valera, F. (1995). Long stretches of short tandem repeats are present in the largest replicons of the Archaea *Haloferax mediterranei* and *Haloferax volcanii* and could be involved in replicon partitioning. *Molecular Microbiology*, 17(1), 85–93. https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1995.mmi_17010085.x
- Pourcel, C., Salvignol, G., & Vergnaud, G. (2005). CRISPR elements in *Yersinia pestis* acquire new repeats by preferential uptake of bacteriophage DNA, and provide additional tools for evolutionary studies. *Microbiology (Reading, England)*, 151(Pt 3), 653–663. <https://doi.org/10.1099/mic.0.27437-0>
- Rath, D., Amlinger, L., Rath, A., & Lundgren, M. (2015). The CRISPR-Cas immune system: biology, mechanisms and applications. *Biochimie*, 117, 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.03.025>
- Sapranaukas, R., Gasiunas, G., Fremaux, C., Barrangou, R., Horvath, P., & Siksnys, V. (2011). The *Streptococcus thermophilus* CRISPR/Cas system provides immunity in *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Research*, 39(21), 9275–9282. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr606>
- Singh, V., Braddick, D., & Dhar, P. K. (2017). Exploring the potential of genome editing CRISPR-Cas9 technology. *Gene*, 599, 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.11.008>
- Tebas, P., Stein, D., Tang, W. W., Frank, I., Wang, S. Q., Lee, G., Spratt, S. K., Surosky, R. T., Giedlin, M. A., Nichol, G., Holmes, M. C., Gregory, P. D., Ando, D. G., Kalos, M., Collman, R. G., Binder-Scholl, G., Plesa, G., Hwang, W. T., Levine, B. L., & June, C. H. (2014). Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *The New England Journal of Medicine*, 370(10), 901–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300662>
- Terns M. P. (2018). CRISPR-Based technologies: Impact of RNA-targeting systems. *Molecular Cell*, 72(3), 404–412. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.09.018>
- Terns, M. P., & Terns, R. M. (2011). CRISPR-based adaptive immune sys-

tems. *Current Opinion in Microbiology*, 14(3), 321–327. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.03.005>

Van der Oost, J., Jore, M. M., Westra, E. R., Lundgren, M., & Brouns, S. J. (2009). CRISPR-based adaptive and heritable immunity in prokaryotes. *Trends in Biochemical Sciences*, 34(8), 401–407. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2009.05.002>

BÖLÜM 9

BESLENMEDE BOR; CANLILAR İÇİN FİZYOLOJİK ÖNEMİ VE BESİN TAKVİYESİ OLARAK KULLANIMI

Mükerrem ŞAHİN¹

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Enerji Sistemleri Mühendisliği Bölümü
Ankara-Türkiye Orcid:0000-0002-7217-5059

GİRİŞ

1.Bor

Bor (B), hem yaşamın kökeninde hem de evriminde rolü olan kimyasal bir element olarak ,bitkilerde bazı bakterilerde, mantarlar ve alglerde temel bir mikro besin maddesi olarak kabul edilir. Biyolojik rolü açıkça tanımlanmadığı için insanlar ve hayvanlar için temel bir mikro besin olarak sınıflandırılmamıştır (1).

Büyüme ve gelişme için gerekli olan bor , vücudumuzda yürüyen bir çok metobolit faaliyetler için önemli olup için çeşitli oranlarda gereksinim duyulmaktadır. duyulmaktadır (2). Bu nedenle bor, kalsiyum metabolizmasında , kemik oluşumunda, enerji ve sindirim metabolizmasında, bağışıklık sisteminde, cilt oluşumunda,beyin fonksiyonlarında ve D vitamini bağlanmasında, östrojen dahil steroid hormonlarının düzenlenmesinde oldukça önemli etkileri vardır (1,4,5). Omurgalılarda borlar, yapısal özellikler ve temel fonksiyonların yürütülmesi için mutlak gereklidir (3). Bu özellikler, insanlarda özellikle romotoid artrit, osteoporoz süreçleri, kanser yakalanma ve koroner kalp hastalığı gibi belirli rahatsızlıkları azaltmaya önemli derecede yardımcı olmaktadır. (4,5). Ayrıca, kalsiyum, D vitamini ve magnezyum ile etkileşimleri sebebiyle farklı organlar üzerinde etkisi olan bor; tıbbi amaçlı ilaçlarda kullanıldığı gibi beslenme ile takviye edici gıda olarak da üretilmekte ve bazı ilaçların içeriğinde bulunmaktadır (6-8).

1.1 Mikroorganizmalarda ve Bitkilerde Bor Gereksinimi

Bor, çeşitli biyolojik işlevleri yerine getiren tüm canlı organizmaların filumlarında bulunur. Çalışmalar sonucunda, bor içeren bileşiklerin bazılarının, ilaç sanayinde antibiyotik olarak da kullanılmaktadır. Özellikle ilaç sanayi için sentezlenmiş, borteomib, tavaborol, benzaksoborol gibi isimlerle piyasaya sunulan bazı ilaçların hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanması önemli bir aşamadır (12,13). Son zamanlarda, iyi korunmuş Jura kırmızı algleri *Solenopora jurassica*'da borolitokromlar içeren ve bu onların benzersiz renklerinden sorumlu olan özel bir bor bileşikleri grubu bulunmuştur. Borolitokromlar, fenolik kısımlara sahip karmaşık spiroboratlardır (borik asit esterleri) ve ayırt edici bir fosil organik pigmentler sınıfını temsil ederler (14). Bu gen ayrıca bazı bakteri, mantar ve ökaryotlarda da bor maruziyetinde aktive olmaktadır (15). Azot döngüsünde yer alan Azotobakter'in de bu aktivite için bora gereksinimi vardır. Mavi-yeşil alg gibi bazı türlerin ve *Frankia* cinsi mikroorganizmaların da büyümeleri için mutlaka bora ihtiyaç duydukları da bilinmektedir. İlave olarak borun, Mavi-Yeşil alglerde normal hücrelerden daha büyük ve saydam görünüşlü, havanın serbest azotunu fiske edebilen özel hücreler olan heterosistlerin glikolipidleri ile etkileşime geçtiği ve stabilize ettiği belirtilmiştir (16).

Bor, sadece omurgalılar için değil aynı zamanda bitkilerin büyümesi ve gelişmesi için de önemlidir. Su ve toprağın bor içermesi, tarımsal üretimde önemli bir faktördür (17). Bor, bitki hücre duvarı oluşumu ve stabilitesi, biyolojik membranların yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün korunması için önemli ayrıca , şeker ve karbonhidrat metabolizması ile fenol ve oksin metabolizması, kök uzama ve nükleik asit metabolizması, nitrojen fiksasyonu bitki üremesi, polen tüpü büyümesi ve polen çimlenmesi, tozlaşma, tohum oluşumu ve hastalık direnci için gereklidir (18, 19).

Boratlar ayrıca hidroksil gruplarına sahip biyolojik bileşiklerle de bağlantı oluşturabilirler. Borun bitkilerdeki ana işlevlerinden biri, Ramanogalakturonan II (RGII) ile ester yapma kabiliyeti nedeniyle tarif edilmiştir (20). Bu bor esterinin oluşturulması, gerilme mukavemeti ve hücre duvarı geçirgenliğinde (21) anahtar görevi gördüğü için hücre duvarı işlevi ve yapısı için önemli bir rol oynamaktadır (22). Borun plazma zarının fonksiyonlarını ve yapısını muhafaza etmek için gerekli olduğuna dair kanıtlar saptanmaktadır (22). Glikolipidler ve glikoproteinler gibi hidroksillenmiş iyonlara sahip birkaç zar molekülünün, plazma zarlarında olası bir boron etkisi için iyi yarışmacılar olduğu ileri sürülmüştür (24). Ancak bu borat komplekslerinin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Bu nedenle borun, plazma zarlarındaki potansiyelini yalnızca cis-diol gruplarına sahip zar moleküllerini hafifleterek değil, aynı zamanda zar işlevi ve yapısında iç içe geçmiş genlerin ekspresyonunu modüle ederek de ortaya koyabileceği iddia edilmiştir.

Özetle bitkilerde üreme büyüme soğuğa karşı uzun ömür sağlamada bor oldukça kritik görev yapmaktadır. Don vuran bölgelerde meyve ağaçlarına verilen bor gübrelere ile dona karşı dirençli olduğu görülmüştür. Bununla birlikte çiçek tutma oranının arttığı ve meyveye dönme miktarının yükseldiği de gözlemlenen sonuçlar arasındadır.

1.2 Borun Hayvanlarda ve İnsanlardaki Rolü

Borun, hayvan ve insan sağlığı için son derece önemli olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Çeşitli metabolit faaliyetlerde kullanılan özel reaksiyonların sentezinde v rol oynayan bor özellikle bir hidroksil grubunu bir organik bileşiğe sokan kimyasal bir işlem olan hidroksilasyon reaksiyonlarına katıldığı en önemli bulgulardandır. (7). Bor, otoimmün rahatsızlıklardan biri olan artrit için etkili bir tedavi yöntemlerinden biridir. Özellikle borun kemikte, eklemlere ve kıkırdakta etkili bir şekilde rol aldığı ve kalsiyum bağlanmasını etkin bir şekilde artırdığı , vakaların %90-95'inde görülen kemik gelişimindeki eksikliklerin giderilmesi hususunda önemli katkılar sunmaktadır. Onkoloji hastalarının tedavisinde, bor doğrudan desteke olarak kullanılabilirdiği gibi özel bir teknoloji olan B10 izotopu içeren özel bir bor bileşiğine nötron bombardımanı yapılarak

uygulanan tedavi ilede kullanılabilir. Borik asitin, in vitro meme kanseri hücrelerine karşı oldukça yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (25,26). Kanserde, yaralarında düzelmesinde, hastalığın kontrol altına alınmasında, gen ile aktarılan bozuklukların düzeltilmesinde ve özellikle mitokondri membranının güçlenmesi aktivitesinin artırılmasında, antiinflamatuvar ve antioksidan bir ajan olarak görev aldığı bildirilmektedir (27-28). Borun, kalp damar hastalıklarında da ortaya çıkan semptomları önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır özellikle lipit birikimini azalttığı ve çeşitli yollarla kötü kolesterolün vücuttan atılmasını sağladığı bildirilmektedir. Kan pıhtılaşması ve damar sertliği olarak ifade edilen , atar damarların iç tabakalarında yağ, kolestrol ve iltihabi atıkların birleşmesi sonucunda oluşturmuş oldukları plaklar ile açığa çıkan darlık olarak açıklanan .ateroskleroz gibi rahatsızlıkların oluşma durumunu en aza indirir ve vücudu kalp krizi ve inmelere karşı koruduğu önemli ölçüde koruduğu belirlenmiştir (29). Bor içeren özel esterlerin, vucudumuzdaki kompleks yapılara ve büyük moleküllere bağlanma özelliklerinden dolayı bir elektron alıcısını, genellikle NAD⁺/NADP⁺'yi veya FAD veya FMN gibi bir flavin koenzimini indirgeyerek bir substratı oksitleyen oksidoredüktaz grubuna ait bir enzim olan dehidrogenaz enzimi sentezinde , nitrik oksit sentezinde görev alırken , peptidaz, pürin metabolizmasında anahtar role sahip molibden içeren bir flavoprotein olan ksantin oksidaz ve proteinlerin parçalanmasından sorumlu enzim grubu olan proteazlar gibi enzimlerde inhibitör görevi görmektedir (30). Bor ek olarak, testosteron, östrojen, glikoz ve insülin metabolizmasını da olumlu yönde etkileyebilir. Glikoproteinler, glikolipidler ve hidroksil grubuna sahip diğer moleküller borik asit ile kompleks yaparak zarın güçlenmesine destek sağlayabilir (31,32). Ek olarak, borik asit, pestisitler tarafından baskılanan sinaptik fissürdeki asetilkolini inaktive eden enzim olan asetilkolinesterazın görevini de üstlenmektedir (33) ve ayrıca vücudu karbontetraklörür ve serbest radikal oksijen ile diğer bazı ajanların (34) neden olduğu oksidatif strese koruyabildiği gösterilmiştir. Gerekli bor miktarları canlı türüne göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle çoğu türde gerekli olan bor miktarı tam olarak belirlenememiştir. Ancak belirli bir aralıkta uygun doz olarak sağlanmaktadır.

Bor ve Büyüme İlişkisi

Bor, hücre zarını güçlendirmesi en önemli fizyolojik etkilerin başında gelir. Bu nedenle büyüme için mutlaka gereklidir(35). Bor konsantrasyonunu türden türe değişmektedir (36, 37) ve düşük bor miktarları (0,1 mg/70 kg) büyümeyi engellemektedir (38). Bor noksanlığı yavaş büyümeye yol açtığından, vücudun büyüme ve gelişmesi için doğru miktarda vücutta bulunmalıdır. Bir çalışmada; borun devekuşu civcivlerinin büyümelerine etkisi incelemek amacıyla sularına litre başına 160 mg bor ilave edilmiş ,

civcivlerin nihai vücut ağırlıkları üzerinde olumlu bir etkisi olduğu görülmüştür. (39). Başka bir çalışmada, piliçlere su ve yeme ve farklı gruplara farklı dozlarda bor verilmiştir. Dişi piliçlerin vücut ağırlığı, diyet bor miktarından etkilenmediği, ancak erkek piliçlerde vücut ağırlığı önemli ölçüde artışı gözlenmiştir (40). Başka bir çalışmada civcivlere 30, 60, 90 ve 120 ppm gibi farklı dozlarda bor vererek, 21-42 günlük civcivlerin ağırlıklarında doğrusal büyümelere neden olduğunu gösterilmiştir. 30 ppm bor ile beslenen kuşlarda, kontrole kıyasla 140 g daha az yem tüketip daha iyi yemden yararlanma ve daha az ölüm oranı saptamışlardır (41). Özellikle mortalitenin azalması piliç endüstrisi için oldukça önemlidir. Benzer şekilde, bor eksikliği olan domuzlara diyete bor ilave edilmesi daha iyi bir yem alımı ve büyüme hızını artırdığı gözlenmiştir (5, 42). Benzer bir çalışmada domuz yemine düşük miktarda borun (5-10 ppm) eklenmesinin olumlu olduğu, daha iyi ağırlık artışına sebep olduğu, yemden faydalanmanın arttığı, vücutta fosfor ve kalsiyumun tutunmasına neden olduğunu açıklanmıştır (43). Bulgular büyüme miktarlarının bor ile ilgili olduğunu söylese bile konu üzerinde daha çok araştırma yapılmaya ihtiyaç vardır. Kümes hayvanları ile çiftlik hayvanlarında görünen bu olumlu etkiler büyüme ve kilo alımına yardımcı olmak için bor diyetinin uygulanabileceğini göstermiştir.

Bor ve Et Kalitesi

Çeşitli araştırmalara göre et üretiminde ; nihai pH, kül içeriği ve et rengi, et kalitesinin en önemli göstergeleri olduğu saptanmıştır (44, 45). Etin pH'ı, kas dokusundaki laktik asit içeriğine bağlıdır ve kesimden sonra laktik asidin ana üreticisi glikolizdir ve kas pH'ı ile glikojen seviyeleri arasında yakın bir ilişki yaygın olarak kabul edilmiştir (46, 47). Bu nedenle etin pH değerinin yüksek olması istenilen bir özelliktir. Etin pH'ındaki değişiklik, kalitesini önemli ölçüde etkiler ve kesimden önce kas glikojen depolarındaki değişikliklerin doğrudan bir sonucudur (48). Daha yüksek pH değerine sahip etin daha yüksek su tutma kapasitesine ve daha düşük nem kaybına sahip olduğu bildirilmiştir (49). Daha yüksek bir pH değerinde, protein su ile daha güçlü bir şekilde bağlanabilir, bu da daha az serbest su ve daha koyu bir et rengi ile sonuçlanmaktadır (50). Bu arada, yüksek bir pH'da etin yumuşaklığı da artar ve lezzeti daha az çekici hale gelmektedir. Bor, oksidoredüktazların yardımıyla, spesifik metabolik yollarla ilişkili süreçlerin kontrolünde temel bir rol oynamaktadır (51). Özellikle yüksek pH değerine sahip bor bileşikleriyle takviye edilen et hayvanlarında et kalitesinde önemli bir artış beklenmektedir. Mekanizma ise şöyle açıklanır; Oksidoredüktazlar, enzim aktivitesini desteklemek için piridin gerektirmektedir. Bor, geçiş durumundaki analogları oluşturarak veya glikolizin önemli substratlarından biri olan NAD üzerine etki ederek glikolitik yolunu engeller, böylece kasın laktik asit içeriğini azaltır ve etin pH değerini etkiler. Borun ayrıca metabolit

konsantrasyonuna etki ederek kasın pH konsantrasyonunu düzenlediği de bildirilmiştir (52). Ek destek olan bor, pH'ı kontrol etmede yardımcı olduğu için etin kalitesini iyileştirmek için uygun olduğu saptanmıştır (53,).Kasın kül içeriği de ette bulunan mineralleri ve eser elementleri temsil ettiği için önemli bir indekstir (54). Bor, Mg, P, Mo ve Ca gibi minerallerin metabolizmasını düzenler (55). Tavukların içme sularına borun eklenmesi etteki Fe ve Zn düzeylerinde de iyileşme göstermiştir (56). Bu nedenle, bor takviyesi etteki kül içeriğini modüle eder (57). Bor, kasın mineral içeriğini etkili bir şekilde artırdığından, kül içeriği kademeli bir artış gösterdi; ancak, bu faktörü ölçmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bor ilavesi aynı zamanda serin proteazların aktivitesini de inhibe eder. Serin proteazlar, öncü proteinlerin aktivasyonu yoluyla çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alan en bol proteolitik enzim gruplarından birini içerir (58). Bir çalışmada, devekuşu etinin fiziksel ve kimyasal özelliklerini değerlendirmek için devekuşlarının içme sularına çeşitli miktarlarda bor verilmiştir (59). Etin fiziksel özellikleri (pH, damlama kaybı, pişirme kaybı) bor uygulamasını takiben önemli sonuçlar göstermiştir. Veriler, pişirme kaybı ve damlama kaybının azaldığını, bor takviyesi ile et rengi sonucunun önemsiz olduğunu ortaya koydu. Etin kimyasal özelliklerinin sonuçları (nem, yağ, protein, kül ve kolesterol düzeyleri), bor ile muamele edilmiş gruplarda, bor ile muamele edilmemiş grupla karşılaştırıldığında önemliydi. Ayrıca, devekuşu civcivlerinde etin hem fiziksel hem de kimyasal özelliklerinde 160 mg/L'ye kadar olan bor miktarları önerilmektedir (60). Bu arada, fareler üzerinde yapılan önceki çalışma, 8 mg/kg bor takviyesinin trigliserit (TG) ve kolesterol düzeylerinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (61). Ayrıca bor, oksidatif stresi azaltarak olumlu etkiler göstermiştir (62). Ayrıca, bor uygulaması kandaki TG, kolesterol ve esterleşmemiş yağ asitlerinin seviyelerini düşürmüştür (7), böylece kas profilini modüle eder. Şimdiye kadar, çalışmalar ağırlıklı olarak serumda gerçekleştirilmiştir. Bor uygulamasından sonra kasta lipit profilindeki değişikliklere ilişkin verilere ihtiyaç vardır, bu nedenle lipit profili üzerindeki etkiyi aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bor ve Kemik Gelişimi

Kemik, organik ve inorganik bölümlerden oluşan, özelleşmiş bir bağ dokusudur ve ana işlevi vücudun yükünü taşımaktır. Kemik dokusunda bulunan üç tür temel hücre vardır; Osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler. Bunlar kemik yapımı, olgun kemik hücresi olgunlaşması. Ve kemik yıkımında etkilidir. Bor bu mekanizmda kalsiyum ve D vitaminine katalizör görevi görmekte ve her aşamasında yer almaktadır (63) .Borun kemik gelişiminde önemli rol aldığı bir çok açılmaya konu olmuştur (64). Bor ayrıca kemik oluşumu ve mineralizasyonunda da rol oynamaktadır (65). Borun kemiklerdeki çeşitli metabolik aktiviteleri etkilediği iyi bilinmek-

tedir. Hepsi kemik metabolizmasında önemli rol oynayan magnezyum, D vitamini ve kalsiyum ile etkileşimi ile ilgidir. (1). Ca ve Mg homeostazı ile olan bu sinerjistik ilişki, kemik gücünü artırmadaki rolüne yardımcı olur (9). Yaşın ilerlemesiyle birlikte, gözenekli kemik ile kemiklerde zayıflama meydana gelebilir ve bor, kalsiyum ve magnezyum bağlanma seviyesinin etkili bir artırarak bu bozulmanın üstesinden gelmeye yardımcı olur (66, 67, 9). Borun kalsiyum akışı yoluyla sağlıklı kemikte kemik yapımı hücre aktivitesini hızlandırdığı saptanmıştır (68). Yeni sentezlenen bir bileşik olan kalsiyum fruktoborat, C-reaktif protein serum seviyelerini önemli ölçüde azaltmasıyla birlikte kemik mineral yoğunluğu kaybıyla ilişkili enflamasyona pozitif etki ederek kemik sağlığı ve gücünün koruyabileceğini göstermiştir (69). Borun ayrıca hücrelerin uygun koşullar altında hızlı bir şekilde hücre döngüsünü tamamlayarak çoğalması durumu olarak bilinen proliferasyona, hücre sağkalımı ve osteoblast proteinlerinin mRNA ekspresyona ve mineralizasyonu açısından kemiğin metabolizmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir (70).

Kemikte bulunan bor yoğunluğu, kemik metabolizması, mineralizasyonu ve rejenerasyonu için tüketilen element miktarına bağlıdır (71). Hayvanlarda düşük seviyede bor seviyeleri büyümenin bozulmasına ve anormal kemik gelişimine yol açmaktadır (1). Trabeküler kemik, bir arı peteği yapısında olan ve yüzey alanı daha geniş bir kemik türüdür. Trabeküler kemik omurgalarda ve uzun kemiklerin uç kısımlarında yer alır ve osteoporozla bağlı kırıklara en hassas bölgeler de buralarıdır. Yetersiz miktarda bor verilen sıçanlarda trabeküler kemiklerde incelleme ve hassaslaşma ve yoğunlukta azalma görülmüştür. Ayrıca, bor eksikliği memelilerin vücudunda bulunan en uzun ve güçlü kemik olan uyluk kemiğinin (femur) dayanıklılığının azalmasına neden olmuştur (72 , 73). Bazı araştırmacılar, uygun doz alındığında borun kemik gelişimine olumlu etkisini bildirmişlerdir. Düşük bir bor kaynağı, osteoblastların farklılaşmasını ve çoğalmasını hızlandırmaktadır (74). Ayrıca histopatolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme, borik asidin lokal veya sistematik uygulamasının kemik bozukluklarını tedavi etmede etkili olduğunu göstermiştir (75). Deneysel bir çalışma, uygun dozda alınan borun femurun içeriğini iyileştirmede yardımcı olduğunu göstermiştir (71). Cheng ve ark. bu dozların kaval kemiği üzerindeki etkilerini araştırmak için devekuşu civcivlerinin içme sularına 0, 100, 200 ve 400 mg/L bor takviyeleri katarak bir deney yapmışlardır. Kemik mineral yoğunluğu, kaval kemiği uzunluğu, kemik kül içeriği, ağırlık, çevre ve kortikal kemiğin kalınlığı gibi önemli bazı parametreleri incelenmiştir. Yapılan incelemeler çoğu parametrelerin değişiklik gösterdiğini ve önemli pozitif değişimler olduğunu ve 200 mg/L' dozun kemik gücünü artırmak için etkili bir doz olduğu gösterildi (76). Uygun bor takviyesi, kemik için gerekli olan leptinin sentezini olumlu etkilediği için kemik

gücünde önemli bir iyileşmeye neden olmuştur (77, 79)..

Bor ve Karaciğer Fonksiyonları

Karaciğer vücut için önemli olup en büyük iç organlardan biridir ve yaklaşık beden kütlelerinin %2,1'si oluşturmaktadır. Yediklerinizi vücudunuzun kullanabileceği besin maddelerine çeviren. (Örneğin nişastayı şekere çevirir, yağların hazmı için safra üretir.) kan pıhtılaştırıcı faktörleri, enzimleri ve diğer proteinleri üreten karaciğer aynı zamanda demir, vitamin ve yağlar, şekerler gibi enerji kaynaklarını da depolar. Bu nedenle karaciğerin toksik maddelere maruz kalma riski her zaman daha yüksektir (80). Karaciğerin gelişmesi ve sağlıklı büyümesi , dış ortamdan kaynaklanan gibi toksik bileşenlerin detoksifikasyonu gibi işlevlerini yerine getirme yeteneğini de kazanır (81,82).

Borun karaciğer gelişimi ve korunmasında çok önemli etkiler gösterdiği bildirilmiştir.Bunlar;Oral uygulama yoluyla bor ile tedavi edilen hayvanlarda lipoprotein (VLDL) ve serum TG seviyelerinde önemli azalmalar bildirilmiştir (83). Düşük yoğunluklu lipoproteinler (İngilizce Low Density Lipoproteins, LDL) - karaciğerden diğer dokulara kolesterol taşırlar. Bazen “kötü kolesterol” diye de adlandırılırlar. Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (İngilizce High Density Lipoproteins, HDL) -diğer dokulardan kolesterol toplayıp karaciğere geri getirirler.Bu mekanizmalarda bor çok etkin rol oynar. Özellikle kötü kolestrolün azalmasında etkis olduğu klinik çalışmalarda saptanmıştır. Başka bir çalışmada 12 gebe sığira 28 gün boyunca 30 g/gün bor borik asit formunda oral olarak verilmiştir. Çalışmada hormonların ve serum metabolitlerinin etkileri değerlendirilmiş ve borun karaciğer için gerekli olan serum metabolitlerinin modülasyonunda olumlu etkileri olduğu ve karaciğer fonksiyonlarını iyileştirebildiği ortaya konulmuştur (84). Mekanizmaları tam olarak belirlemek oldukça güç olsada, borun oksidatif stresin etkilerini azalttığı ,böylece karaciğer fonksiyonlarını normale döndürdüğü, karaciğeri olumsuz etkilere karşı koruduğunu ortaya çıkmaktadır.(85). Bir diğer çalışmada ise Yeni Zelanda'da beyaz tavşanların üzerinde borun karaciğere etkisi incelenmiştir. Tavşanlara 96 saat boyunca oral yoldan 10, 30 ve 50 mg/kg canlı ağırlıkta bor verildi. Sonucunda ise borun oksidatif stresi azaltarak yağlı karaciğer ve iç organ yağı üzerinde olumlu etkiler gösterdiğini ileri sürmüştür. Borun canlı hücrelerin besinleri yükseltgeyerek enerji elde etmesini sağlayan ve bütün yaşam biçimlerinde önemli bir yer tutan kimyasal bir süreç olan krebs döngüsünde , ve kaslarda glikolizis sonucu biçimlenen aminoasitlerin yıkımının amino gruplarını, glutamat üzerinden, alfa keto asidine dönüşecek şekilde transfer etmeleri reaksiyonuyla alanine dönüşmesi, alaninin kan yoluyla karaciğere giderek yıkılarak tekrar pirüvata dönüşmesi, pirüvatin glikoneogenesisle glikoza dönüşerek kan yoluyla kaslara geri

dönmesi biçimindeki döngüde yer aldığı ve metiyonin metabolizmasını etkilediği, böylece oksidatif stresi azalttığı ve karaciğerin lipid profilini olumlu yönde etkilediği ise bir çok makaleye konu olmuştur (86). Yapılan bir çalışmada 4 g/gün bor uygulamasının, köpeklerin plazmasında nispeten düşük lipid seviyelerinin korunmasında etkili olduğunu göstermiştir. Borun oral uygulamasından bir hafta sonra, borla tedavi edilen köpeklerde borla tedavi edilmeyen gruba kıyasla daha düşük insülin, glikoz ve apolipoprotein B-100 seviyeleri tespit edilmiştir (87). Bu sonuçlar doğrultusunda borun karaciğer üzerindeki lipid düzeylerini etkili bir şekilde azalttığı söyleyebiliriz. Bor, glikojenin depolanması ve metabolizması dahil olmak üzere diğer karaciğer fonksiyonlarını da etkileyebilir. Borun karaciğer fonksiyonlarına etkisi konusunda yapılacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ancak karaciğere iyi geldiğini kimse yadsıyamaz.

Bor ve Beyin Aktivitesi

Bor yetersizliği beyinde bulunan mineral bileşenlerin oluşumunda önemli rol aldığı yapılan bazı araştırmalar ile ortaya konulmuştur. Bu nedenle borun; beyin aktivasyonunda önemli bir rolü olduğu kabul edilmektedir (88). Bor yetersizliği; beynin elektriksel aktivitesinin azaltır ve kısa süreli hafıza kayıpları, dikkat eksikliği ve algı problemleri gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Yeterli miktarda bor alımı ile motor aktivitenin hızlanması ve aktivitesinin artması sağlanabilmektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda beyin aktivitesinin düşmesi ile beynin elektriksel aktivitesinde düşüşün meydana gelmesi ile bor eksikliği arasında bir ilişki olduğu bilimsel olarak gösterilmiştir (89). Bu sonuçlar, borun sinir sisteminde iletim hatlarında etkili olduğunu düşündürmektedir (90). Bir çalışmada kontrollü beslenme koşulları altında, günde 3 mg bor takviyesi sağlayan diyet verilmiştir. Yaklaşık 60 gün süren bu diyet sonrasında düşük frekanslarda daha az aktiviteye ve daha yüksek frekanslarda daha yüksek aktiviteye doğru bir eğilim olduğu görülmüştür (91). Gerekli miktarda bor sağlanarak, yaşlı erkek ve kadınlarda gelişmiş psikomotor becerilere, daha az uyusukluğa, kısa süreli hafıza gelişimine, zihinsel açıklığı desteklemektedir. Sıçanlarda da benzer etkiler gözlenmiştir. Artan düşük frekanslı aktivite, azaltılmış davranışsal aktivasyon durumlarının tipik bir örneğidir ve psikomotor görevlerde düşük performansla ilişkilendirilmiştir. Azalmış yüksek frekans etkinliği, bozulmuş bellek performansı ile ilişkilendirilmiştir. Yoksunluktan sonra bor ile takviye edilen denekler, motor hız ve el becerisi gibi gelişmiş psikomotor beceriler ve dikkat ve kısa süreli hafıza gibi bilişsel süreçler sergilemişlerdir (92). Bor eksikliği aynı zamanda serebellum P miktarında azalma gösterdi, bu da bor eksikliğine yanıt olarak beyin aktivitesinin modülasyonunu gösterir (93). Borun beyin fonksiyonu ve beyin davranışı üzerindeki etkilerinin, sinir uyarılarının iletimini etkileyen zar değişikliklerinden

kaynaklandığı varsayılmıştır (94). Borun ayrıca beyinde muhtemel biriken alüminyum toksidesi ile flor toksidesine karşı da tekili olduğu bilinmektedir. Vucudunda Alüminyum ve Flor fazlalığı bulunan bireylere borlu diyet uygulandığında idrarlarında BAIF₄ bileşiğine raslanmıştır. Bu birkez daha Bor alan bireylerin beyinlerinde birikme ihtimali buluna toksitelerin temizlenebileceğini bize göstermiştir. Demas ve Alzheimer gibi hastalıklarla savaşta borun ne kadar etkili olabileceğini bir kez daha göstermiştir.

Bor ve Hormonal Etkileri

Birçok çalışma D vitamini, östrojen, tiroid hormonu, insülin ve progesteronda dahil olmak üzere hormonların düzeyini bor alımının etkilediğini ortaya koymaktadır. Yapılan bor ile ilişkili bir çalışmada düşük magnezyum seviyelerine sahip tiroid hastalarında veya hipertiroidizm bulunan bireylerde borun hızlı kalp atışlarını ve kas kramplarını önleyebileceğini belirtmişlerdir (95). Ayrıca Bor; steroid hormonlarının ve Östrojen, Testosteron, Oksitoksin Prolaktin gibi hormonların metabolizmasını da etkilemektedir. Erkeklerde düşük testosteron seviyelerini onarmakta ve menopozdaki kadınlarda östrojen seviyelerini yükselmesine yardımcı olmaktadır. (96). Yapılan çalışmaya göre profesyonel olmayan vücut geliştirmeçilerin 2 ay boyunca uyguladığı ağır vücut egzersizlerinin testosteron seviyesini bozabileceğini, ancak bor takviyesi ile bu hormonun seviyesinin düzenlediğini gösterilmiştir (97). Menopoz dönemindeki etkilerine yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. Çalışmada bor seviyesi düşük olan kadınlarda ile gece terlemeleri ve sıcak basması gibi belirtileri artırabildiği saptanmıştır (96,98). Gıdalardan yeterli miktarda bor alımı, kemirgenlerde D vitamini eksikliğinin olumsuz etkilerini azaltmıştır (99). Bakken ve Hunt, civcivlerde bor eksikliğini kemik iliği filizlerinin bozulmasını arttırdığını, proksimal tibia epifiz plakasının kemik iliği filizlerinde osteoklast sayısını arttırdığını ve marjinal D vitamini ile indüklenen kıkırdak kalsifikasyonunun başlatılmasını geciktirdiğini keşfetmiştir (100). Bor eksikliği olan civcivlerden alınan örneklerde insülin seviyeleri kontrol edilmiş salınan pankreatik insülin düzeyinin, borca zengin beslenmiş civcivlerden yaklaşık %75 daha fazla olduğu bildirilmiştir (101). Bu nedenler borun östrojen, testesteron progesteron dahil olmak üzere bir çok hormon üzerinde etkili olduğu ve bu eksikliği sonucunda hormonal dengesizlikler oluşabileceğini; bu dengesizlikler ise vücut sistemimizin bir çok parçasını doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyebileceğini söylenebilmektedir (102).

Bor ve Embriyonik Gelişim

Annenin aldığı eser mineraller içeren besin maddeleri fetüsün gelişmesinde katkısı vardır. Mineralce zengin olan besinlerin yetersiz alımı, iletim bozuklukları, fetal displazi ve diğer anormalliklerle sonuçlanan fetal

mineral eksikliğine neden olabilmektedir. Ayrıca, gebelik veya gebelik sırasında annenin yetersiz besin alımı ile yeni doğanların vücut gelişimleri daha yavaş olabilmekte ve erken yaşamda mineral yetersizliğine eğilimleri artabilmektedir. Nielsen'in "stres etkeni modeli" yaygın olarak kullanılan borun insan üzerindeki etkilerini ölçen bir öneridir. Bu modelde, potasyum, bakır, kalsiyum, magnezyum veya D vitamini gibi diyetle bulunan bir ya da birden fazla besin maddesini eksilterek, bor reaksiyonlarını gözleme şansını artırmak için diyet stresi olarak kullanmışlardır. Sonuç olarak bu koşullar altında bor, hemoglobun, kan şekeri, trombosit ve hormonal seviyeler dahil olmak üzere çok sayıda beslenme göstergesinin biyokimyasını olumlu yönde değiştirdiği gösterilmiştir (103). Bor varlığında embriyo gelişiminin daha sağlıklı olabileceği bildirilmiştir.

Bor besin maddesinin embriyonik gelişimdeki rolüne ilişkin veriler yeterli değildir ve şimdiye kadar sadece birkaç türde tanımlanmıştır. Bunlar arasında düşük bor miktarı sıçanların ve kurbağaların embriyonik gelişimini olumsuz etkilediği sonucuna varılmıştır (104, 105,106) Fakat, Bor ile fetal gelişimin altında yatan mekanizma çalışılmamıştır. Bakır olan bu alanda daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bor ve Oksidatif Strese Etkisi

Oksidatif stres; reaktif oksijen türlerinin oluşumu ile biyolojik sistemin reaktif ara maddeleri kolayca detoksifiye etme veya ortaya çıkan hasarı onarma yeteneği arasındaki dengesizliğin bir ölçüsüdür. Özellikle organofosfat bileşiklerinin organizmalarda oksidatif strese ve antioksidan durumunda azalmalara neden olduğu bilinmektedir. Bu tür maddeler genellikle gıda tedarikinde bir böcek öldürücü olarak kullanılır ve tarımsal faaliyetler ile meyve sebzelerde kalıntı olarak kalabilir., bu nedenle hem insanlar hem de hayvanlar rutin olarak bu duruma maruz kalmaktadırlar (107). Antioksidanlar, serbest radikal adı verilen kararsız moleküller nedeniyle oluşabilecek hücresel hasarın engellenmesinde veya yavaşlatılmasında katkı sağlayan maddelerdir Antioksidan moleküller, aktif oksijen oluşumunu engelleyerek ya da oluşan aktif oksijenleri tutarak, oksidasyonun neden olduğu zararları hücresel bazda engellemekte ve dejeneratif hastalıkların oluşumunu durdurmaktadır (108). Bor bilinen en iyi anti oksidantlardanır. Bor uygulaması, organo fosfatların neden olduğu oksidatif stresi azaltır ve enzim aktivitesinin tersine çevirir. Borun ayrıca farelerde, antioksidan savunma mekanizmasını iyileştirdiğine dayalı çalışmalar vardır. (109). Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada; borun, bazı enzim sistemlerini güçsüzleştirdiğini ve bunun sonucunda antioksidan savunma mekanizmasını ve diğer biyokimyasal metabolik faaliyetlere etki edebileceğini gösterilmiştir (110,111). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise kronik alkol tüketimine maruz kalan bor takviyeli deneklerde düşük

düzeyde oksidatif stres ortaya çıkmıştır. Bor uygulamasının oksidanları nötralize eden glutatyon rezervlerini artırarak oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir (112).

Bor ve Yara İyileştirici Özelliği

Borun, %3 yada %5lik borik asit çözeltisinin derin yaraları iyileştirdiği bildirildiğinden genelde yara iyileştirici olarak bilinir. Borun yara iyileşmesindeki etki şekli tam olarak belli değildir, ancak bazı denemeler onun protein, kollajen ve proteoglikan sentezinde yer aldığını sonucuna varmışlardır (113, 114). Borun protein, kollajen ve proteoglikan salınımını artırmasını ve yara iyileşmesinde önemli rol oynayan hücre dışı matriks üretimini düzenlediği incelemiştir (113). Bir çalışma, bor kullanarak kontrole kıyasla daha hızlı yara iyileşmesini doğrulamıştır (115). Radyolojik, klinik ve histolojik araştırmalar ayrıca lokal borik asit uygulamasının kırık iyileşme sürecini uyarabileceğini göstermektedir. Bor, kemik gücünü artırır ve kemik yapısındaki mineral bileşimini desteklemektedir (116). Yapılan bir çalışmada, yüksek miktarlarda bor ile beslenen farelerde, femoral kırılma gücünün ve kaval kemiğinin sıkıştırma gücünün arttığı gözlenmiştir (117). Tüm bunların ışığında borun yara iyileşmesindeki etki mekanizmasının daha iyi aydınlatılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmakta ve borun yara tedavisindeki rolünün araştırılması için kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Borun Bağışıklık Sistemine Etkisi

Fareler ile yapılan bir çalışmada; yetersiz bor alımı ile farelerin bağışıklık sistemlerinin bakteriyel antijenlere karşı oluşturdukları yanıtın baskılandığı ortaya konulmuştur (118). Deney hayvanların bağışıklık sisteminin bor aldıktan sonra arttığı ortaya çıkmıştır (119). Timüs ve dalak, omurgalılarda önemli bağışıklık organlarıdır. Timus, hücrel bağışıklığa aracılık eder ve T lenfositlerin olgunlaşmasını destekler. Dalak, antikorlar üretir ve bağışıklık tepkisinde aktif olarak yer alır ve bağışıklık sistemi ile ilişkili enzimatik aktiviteyi düzenler (120). Çeşitli araştırma laboratuvarları, borun enfeksiyon veya yaralanmaya verilen yanıtı da etkilediğini beyan etmiştir ve Borun anti-enflamatuvar veya bağışıklık tepkisi, çeşitli mekanizmalara gösterilmiştir. Borun; romatoid artrit ile ilişkisi olduğunu ve T-hücrelerinin aktivitesini düşürüp ve serumda antikor yoğunluğunu düzenleyerek, buna bağlı oluşan romatoid artrit yan etkilerini azalttığı gözlenmiştir. Artriti harekete geçirmek için yapılan bir deneyde sıçanlar bir antijen olan (*Mycobacterium butyricum*) ile aşılandığında, beslenmeye bor katkısı 2,0 mg/kg olan sıçanlarda, beslenmeye bor katkısı 0,1 mg/kg olan sıçanlara göre daha az pençe şişmesi gözlenmiştir (121). Bor verilen artritli bireylerin , hareket ölçümlerinde, daha az ağrı kesici kullandıkları

, daha az analjezik oldukları ve eklem şişmelerinin daha az olduğu bildirilmiştir (122). Sağlıklı genç erkeklere yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca günde 6 g çoklu doymamış yağ asidi n-3 (PUFA-3) takviyesi verilen bireylerde, esas olarak granülosit sayısının azalması nedeniyle beyaz kan hücrelerinin sayısının azaldığı, azalan granülosit sayısı, beyaz kan hücrelerinde lenfosit yüzdesinin artmasında etkin rol oynamıştır (123).

Bor ve Kanser Tedavisi

Borun son zamanlarda gösterilen en yararlı etkilerinden biri de kanser türleri için riski azaltmada gösterdiği başarıdır. Özellikle; beyin tümörü, akciğer, meme ve prostat kanserine ait risklerin daha da azaltılabildiği görülmektedir (124). Bu etki ilk kez, diyet boru ve prostat kanseri arasında ters ilişki bulan bir çalışma ile değerlendirilmiştir (125). Bor ve Kanser Tedavisi Deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar, borik asidin insan prostat kanseri hücreleri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (126). Ek olarak bor, prostat kanserinin büyümesi için gerekli olan, tümördeki insülin büyüme faktörü-1'i önemli ölçüde azaltmıştır (127). Borik asit tedavisi, tümör hücresi göçünü bozan GRP78'i ve metastaz ve büyümeyi inhibe ederek prostat kanseri çizgilerini en aza indiren Calreticulin'i güçlendirmiştir ve Calreticulin, p53 tümör baskılayıcı için de gereklidir (128). Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermişti ki, beslenmesine bor ilave eden erkeklerin prostat kanserinden korunduğu ve bu hastalıktan ölüm oranlarının azalmaktadır (129). Bağışıklık sistemi zarar görmüş farelerin diyetine borik asit eklendiğinde, farelere nakledilen insan prostat kanseri tümörü düşüş eğilimi göstermiştir (127). "Türkiye Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri erkeklerde ilk sırada, kadınlarda 5. sırada yer almaktadır." (130). Yapılan bir çalışmada bir grup kadın Bor ve hormon replasman tedavisi (HRT) görmüştür ve sadece bor alan kadınlar incelendiğinde; bor miktarı arttıkça akciğer kanser riskinin azaldığı sonucuna varılmıştır (131). Glioblastom, erişkinlerde santral sinir sisteminin en belirgin tümörüdür. Tüm primer beyin tümörlerinin %22,6-27'sini oluşturmaktadır (132). Glioblastomların tedavisinde bor bileşiklerinin kullanılmasıyla birlikte Bor Nötron Yakalama Tedavisi (Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)) ile bor bileşiklerinin sentezine odaklanılmıştır (133). Son olarak yaygın olarak bilinen meme kanseri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Aysan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, meme kanseri hastalarına uygulanan bor tedavisi sonrası, borun radyasyona bağlı cilt reaksiyonlarını azalttığı gözlenmiştir. Bu etkinin ise borun antioksidan ve yara iyileştirici özelliğinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (134).

Borun kanser tedavisinde tedavi süreçlerine pozitif etkisi hakkında olumlu kanaat oluşmuştur. Oksitatif stresin azaltılması bile bu tedavi yaklaşımı için önemlidir. Bununla birlikte hangi oranlarda verilmesi gerektiği

tümör ebatına göre oran belirlenip belirlenemeyeceği ,kanser türüne göre nasıl farklılıklar olacağı hususlarında daha çok bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. BESİN TAKVİYELERİ VE BOR

2.1 Beslenme ile bor alımı

Beslenme ile bor alımı oldukça düşük oranlarda gerçekleşmektedir. Ancak gıdalardaki bor miktarı bölgelere göre değişiklik arz edebilir. Burada yer altı suları ve topraktaki bor miktarı önemli bir faktördür. Türkiye özelinde borca zengin olan Balıkesir, Bigadiç, Kütahya , Emet , Kırka gibi bölgelerde yetişen elmalardaki bor miktarı ile iç Anadolu bölgesi Ankara, Amasya ,Tokat, Çorum gibi yörelerde yetişen elmalardaki bor oranların aynı olması beklenemez. Ancak bu konuda yeterli bir kanıt yoktur. Ortalama olarak Tablo1 deki veriler baz alınabilir. Buna göre önerilen günlük 20 mg bor alabilmek için çok yoğun bir meyve sebze tüketimi gerekir. Örneğin 8 kilo badem yada 9 kilo elma yada 9.5 kilo muz ,25 kilo fasulye yenilmesi gerekir. Bu beslenme açısından uygun olmadığı gibi pratikte de mümkün değildir. Borun yalnızca beslenme ile alınması için yoğun bir diyet ihtiyacı vardır. Bu nedenle dışarıdan ek takviye olarak alınması ihtiyacı özellikle son yıllarda daha belirgin hale gelmiştir

Tablo 1 Bazı yenilebilir ürünlerde bor miktarı

Kaynak	Bor içeriği mg/100 g	Kaynak	Bor içeriği mg/100 g
Badem	2.82	Üzüm	2.72
Elma	2.73	Fındık	2.77
Kayısı	2.11	Bal	0.72
Avokado	1.66	Mercimek	0.74
Muz	2.06	Süt	0.23
Fasulye	1.56	Soğan	0.20
Ekmek	0.48	Portakal	0.25
Brokoli	2.19	Şeftali	0.52
Havuç	1.39	Yer fıstığı	1.92
Kaju	1.15	Antep fıstığı	1.80
Domates sosu	1.39	Armut	0.32
Kereviz	2.47	Patates	0.18
Peynir	0.19	Kuru erik	1.18
Kiraz	1.47	Kuru üzüm	4.51
Nohut	0.71	Soya	2.80
Hurma	1.08	Domates	2.72
Yumurta	0.37	Ceviz	1.63
Un	0.28	Buğday	2.41

2.2 Borun Gıda ve İlaç Sektöründeki Uygulamaları

Bor bileşikleri ticari olarak kullanılmaktadır ve bunların tamamına yakını bor-oksijen bileşikleri içerisinde yer almaktadır Borlu esterin sentezi ve ticari uygulamaları borun biyolojik etkileşimini artırmış ve ticarileştirilmesinin önünü açmıştır. Kapsüller, efervesan tozlar, çiğnenebilir tabletler ve farklı sıvılarda gıda takviyesi olarak yaygın olarak kullanılan boratlar ,boraks ve borik asittir. Bu ürünlerin formülasyonları farklı ürünlerde değişiklik göstermektedir. Ayrıca boratların 4 g/kg dozunda farklı gıda ürünlerinde koruyucu olarak da kullanılabilmesine bilinmektedir. (135). Piyasada en çok bulunan ürünler bor aspartat, bor askorbat, bor şelatları, bor sitrat, sodyum borat ve kalsiyum fruktoborattır gibi bileşiklerdir. Tüm boratlar arasında en çok araştırma yapılmış olan fruktoborattır. Kalsiyum fruktoborat temel olarak bir şeker borat esteridir (135) ve borik asit ve diğer boratların esterleştirilmesiyle farklı şekerlerden üretilebilir.Reaksiyonda elektrolizde kullanılan bir tekniktir (136). Bu tür esterler bitkisel kökenlidir, canlıların hücreleri tarafından kolayca emilir ve çoğunlukla sebze ve meyvelerde bulunur (137, 138). Bor esterlerinin en büyük avantajı, diğer boratlara göre daha az toksisite seviyesidir Bu nedenle kalsiyum fruktoborat ticari olarak osteoartrit ve osteoporozun tedavisinde destek olarak kullanılması önerilmiştir (139). Bu nedenle, kalsiyum fruktoborat diyet takviyeleri yaşam kalitesini de artırabildiği söylenebilir. (137-139)..

Ayrıca borik asit içeren kapsül ve spresyler vajinal enfeksiyonlarda kullanılır. Tetraboratların dalga ayarı ve banyo ürünlerinde sırasıyla %8 ve %18 konsantrasyonda kullanıldığı bildirilmektedir. Ayrıca borik asit ve tetraboratlar ağız hijyeni olarak önerilmekte ve düşük konsantrasyonda farklı ürünlerle karıştırılarak kullanılmaktadır. Ayrıca bazı boratlar daha yüksek konsantrasyonlarda temizlik ürünlerinde de kullanılmaktadır (135). Borik asit ve disodyum oktaborat tetrahidrat, seçilen bazı bakteri suşları üzerinde antibakteriyel etkiler ve antibiyofilm kapasiteleri göstermiştir.Ancak anti viral olarak etkiye sahip bor bileşiğinin fenil borat olduğu belirtilmiştir. Borun bu etkisi, tıpta ve endüstride farklı fonksiyonel mikroorganizma testlerinin kullanımına yönelik yeni yöntemler bulmak için dikkate değerdir . (137).

Borun biyolojik sistemlerdeki önemli rolüne dair farkındalık son yıllarda ortaya çıkmıştır. Birçok ülke gıda ürünlerinde borat kullanımına izin vermiştir . Bor, karides, karides, erişte, pirinç ve nişastalı jöle gibi bazı gıdalarda esnekliği ve gevrekliği arttırmak için yaygın olarak tekstüre edici bir madde olarak kullanılır. Boratların kullanımı, lisanslı ilaçlarda değil, mineral ve multivitamin takviyesi olarak İngiltere ve Avrupa ülkelerinde de yaygındır. Boratların ticari ölçekteki tek sınırlaması, güvenli miktarda olması gereken konsantrasyondur. 2004 yılında Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi, bor tüketimi için tolere edilebilir üst seviyeyi (UL) yaş grupla-

rına göre 3 ila 10 mg/gün olarak belirlemiştir . DSÖ, 70 kg ağırlığındaki yetişkinler için bor için UL'yi 28 mg olarak önermiştir . ABD Tıp Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu UL'yi 20 mg/gün olarak belirledi. Bu nedenle, boratlar (özellikle sodyum borat ve borik asit), yukarıda belirtilen UL aşılmadığı takdirde, belirli beslenme amaçları için gıda maddelerinde ve diyetlerde takviye için uygundur(138) .Ancak kullanılacak bu bileşiklerin gıda saflığında olmasına dikkat edilmelidir.

3. SONUÇ

Burada bahsi geçen alanlarda borun etkinliği bir kez daha göz önüne serilmiştir. Son bulgular, borun yeteri kadar alımının sağlık açısından nedenli önemli olduğunu göstermiştir. Borun fizyolojik etkileri çok yönlüdür ve üzerinde daha fazla araştırma yapmayı gerektirir. Etkili bir dozda alındığında karaciğer fonksiyonlarından beyin aktivitesine hormon regülasyondan prostat büyümesine kadar bir çok alanda etkili olduğu artık daha güçlü bir veridir. Oksitativ stresin azaltılması ve kansere karşı koruyucu mekanizmaların harekete geçirilmesinde oldukça büyük etkisi vardır. Hayvanlarda ve insanlarda uygun dozda bor alımı bağışıklık sisteminin güçlenmesi, antioksidan etkilerin artması, büyüme ve embriyonik gelişimde belirgin iyileşme meydana gelmesi ile sonuçlanmıştır. Bor ayrıca beyin fonksiyonu, karaciğer gelişimi, osteoporoz, kanser tedavisi ve yara iyileşmesindeki gelişmeleri kolaylaştırır. Tersine, yüksek doz (günlük 1 g)bor ters etkiler gösterdi; bu nedenle borun ticari ölçekte kullanımı konusunda dozlara mutlaka dikkat edilmelidir.. Son on yılda bor üzerine çok sayıda deneme yapılmış olmasına rağmen, etki mekanizmasını aydınlatmak için ek verilere ihtiyaç vardır. Ancak Bor bakımında zengin kaynaklara sahip ülkemizde tıbbi bor uygulamaları sayıları artırılmalı ,ve daha çok bilimsel çalışma yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

- 1) Biță, A., Scorei, I. R., Bălșeanu, T. A., Ciocîlteu, M. V., Bejenaru, C., Radu, A., Bejenaru, L. E., et al. (2022). New Insights into Boron Essentiality in Humans and Animals. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9147. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23169147>Kot FS (2009). Boron sources, speciation and its potential impact on health. *Rev Environ Sci Biotechnol* 8(1):3–28
- 2) Smith RA, McBroom RB (2000). Boron Oxides, Boric Acid, and Borates. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*
- 3) Mogoșanu GD, Biță A, Bejenaru LE, Bejenaru C, Croitoru O, Rău G, Rogoveanu OC, Florescu DN, Neamțu J, Scorei ID, Scorei RI (2016). Calcium fructoborate for bone and cardiovascular health. *Biol Trace Elem Res* 172(2):277–281
- 4) Armstrong TA, Spears JW, Crenshaw TD, Nielsen FH (2000). Boron supplementation of a semipurified diet for weanling pigs improve feed efficiency and bone strength characteristics and alters plasma lipid metabolites. *J Nutr* 130(10):2575–2581
- 5) Kurtoğlu F, Kurtoğlu V, Celik I, Kececi T, Nizamlioğlu M (2005). Effects of dietary boron supplementation on some biochemical parameters, peripheral blood lymphocytes, splenic plasma cells and bone characteristics of broiler chicks given diets with adequate or inadequate cholecalciferol (vitamin D3) content. *Br Poult Sci* 46(1):87–96
- 6) Kabu M, Civelek T (2012). Effects of propylene glycol, methionine and sodium borate on metabolic profile in dairy cattle during periparturient period. *Rev Med Vet* 163(8):419–430
- 7) Haseeb K, Wang J, Xiao K, Yang KL, Sun PP, Wu XT, Song H, Liu HZ, Zhong JM, Peng KM (2017). Effects of boron supplementation on expression of Hsp70 in the spleen of African ostrich. *Biol Trace Elem Res*:1–11
- 8) Nielsen FH, Shuler TR (1992). Studies of the interaction between boron and calcium, and its modification by magnesium and potassium, in rats. *Biol Trace Elem Res* 35(3):225–237
- 9) Volpe SL, Taper LJ, Meacham S (1993) The relationship between boron and magnesium status and bone mineral density in the human: a review. *Magnes Res* 6(3):291–296
- 10) Ghanizadeh G, Babaei M, Naghii MR, Mofid M, Torkaman G, Hedayati M (2014). The effect of supplementation of calcium, vitamin D, boron, and increased fluoride intake on bone mechanical properties and metabolic hormones in rat. *Toxicol Ind Health* 30(3):211–217.
- 11) Chen X, Schauder S, Potier N, Van Dorsselaer A, Pelezer I, Bassler BL, Hughson FM (2002). Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature* 415: 545–549
- 12) Şezanka T, Sigler K (2008). Biologically active compounds of semi-metals. *Stud Nat Prod Chem* 35:835-921
- 13) Bonilla I, Garcia-González M, Mateo P (1990). Boron requirement in cya-

- nobacteria its possible role in the early evolution of photosynthetic organisms. *Plant Physiol* 94(4):1554–1560
- 14) Hunt CD (2003). Dietary boron: an overview of the evidence for its role in immune function. *J Trace Elem Exp Med* 16(4):291–306
 - 15) Tanaka M, Fujiwara T (2008). Physiological roles and transport mechanisms of boron: perspectives from plants. *Eur J Physiol* 456(4):671–677
 - 16) Kohorn BD, Kobayashi M, Johansen S, Friedman HP, Fischer A, Byers N (2006). Wall-associated kinase 1 (WAK1) is crosslinked in endomembranes, and transport to the cell surface requires correct cell-wall synthesis. *J Cell Sci* 119:2282–2290
 - 17) Brown PH, Bellaloui N, Wimmer MA, Bassil ES, Ruiz J, Hu H, P H, Dannel F, Römheld V (2002). Boron in plant biology. *Plant Biol* 4(2):205–223
 - 18) Ryden P, Sugimoto-Shirasu K, Smith AC, Findlay K, Reiter WD, McCann MC (2003). Tensile properties of Arabidopsis cell walls depend on both a xyloglucan cross-linked microfibrillar network and rhamnogalacturonan II-borate complexes. *Plant Physiol* 132(2):1033–1040
 - 19) MA O'N, Ishii T, A P, Darvill AG (2004). Rhamnogalacturonan II: Structure and function of a borate cross-linked cell wall pectic polysaccharide. *Ann Rev Plant Biol* 55:109–139
 - 20) Noguchi K, Ishii T, Matsunaga T, Kakegawa K, Hayashi H, Fujiwara T (2003). Biochemical properties of the cell wall in the Arabidopsis mutant bor1–1 in relation to boron nutrition. *J Plant Nutr Soil Sci* 166(2):175–178
 - 21) Goldbach HE, Yu Q, Wingender R, Schulz M, Wimmer M, Findeklee P, Baluska F (2001). Rapid response reactions of roots to boron deprivation. *J Plant Nutr Soil Sci* 164(2):173–181
 - 22) Barranco WT, Eckhert CD (2004). Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation. *Cancer Lett* 216(1):21–29
 - 23) Moustafa SR (2015). Clinical association between alterations of boron, cesium, rhenium and rubidium with the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Clin Exp Med* 3(5):247–254
 - 24) Ustundag A, Behm C, Follmann W, Duydu Y, Degen GH (2014). Protective effect of boric acid on lead and cadmium-induced genotoxicity in V79 cells. *Arch Toxicol* 88(6):1281–1289
 - 25) Coban FK, Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Hazman O (2015). Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug Chem Toxicol* 38(4):391–399
 - 26) Ince S, Keles H, Erdogan M, Hazman O, Kucukkurt I (2012) Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Drug Chem Toxicol* 35(3):285–292
 - 27) Sogut, I., Paltun, S. O., Tuncdemir, M., Ersoz, M., & Hurdag, C. (2018). The antioxidant and antiapoptotic effect of boric acid on hepatotoxicity in chronic alcohol-fed rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 96(4), 404–411. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0487> Coates PM, Blackman M, Betz JM, Cragg GM, Levine MA, Moss J, White JD (2010).

- Boron: In Encyclopedia of Dietary Supplements. Informa Healthcare
- 28) Sogut I, Oglakci A, Kartkaya K, Ol KK, Sogut MS, Kanbak G, Inal ME (2015) Effect of boric acid on oxidative stress in rats with fetal alcohol syndrome. *Exp Ther Med* 9(3):1023–1027
 - 29) Ince S, Kucukkurt I, Cigerci IH, Fatih FA, Eryavuz A (2010). The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *J Trace Elem Med Biol* 24(3):161–164
 - 30) Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Acaroz DA, Akbel E, Cigerci IH (2014). Protective effects of boron on cyclophosphamide induced lipid peroxidation and genotoxicity in rats. *Chemosphere* 108:197–204
 - 31) Goldbach HE, Huang L, Wimmer MA (2007). Boron functions in plants and animals: recent advances in boron research and open questions. In: *Advances in Plant and Animal Boron Nutrition* pp 3-25
 - 32) Wang W, Xiao K, Zheng X, Zhu D, Yang Z, Tang J, Sun P, Wang J, Peng K (2014). Effects of supplemental boron on growth performance and meat quality in African ostrich chicks. *J Agric Food Chem* 62(46):11024–11029
 - 33) Rossi A, Miles R, Damron B, Flunker L (1993). Effects of dietary boron supplementation on broilers. *Poult Sci* 72(11):2124–2130
 - 34) Fassani EJ, Bertechini AG, Brito JAG, Kato RK, Fialho ET, Geraldo A (2004). Boron supplementation in broiler diets. *Braz J Poult Sci* 6(4):213–21
 - 35) Armstrong TA, Spears JW, Lloyd KE (2001) Inflammatory response, growth, and thyroid hormone concentrations are affected by long-term boron supplementation in gilts. *J Ani Sci* 79(6):1549–1556
 - 36) Goihl J (2002). More research needed on boron supplementation of swine diets. *Feedstuffs* 74(4):10–27
 - 37) Page JK, Wulf DM, Schwotzer TR (2001) A survey of beef muscle color and pH. *J Anim Sci* 79(3):678–687
 - 38) Goñi MV, Beriain MJ, Indurain G, Insausti K (2007). Predicting longissimus dorsi texture characteristics in beef based on early post-mortem colour measurements. *Meat Sci* 76(1):38–45
 - 39) Zhang ZY, Jia GQ, Zuo JJ, Zhang Y, Lei J, Ren L, Feng DY (2012). Effects of constant and cyclic heat stress on muscle metabolism and meat quality of broiler breast fillet and thigh meat. *Poult Sci* 91(11):2931–2937
 - 40) Feng J, Zhang M, Zheng S, Xie P, Ma A (2008) Effects of high temperature on multiple parameters of broilers in vitro and in vivo. *Poult Sci* 87(10):2133–2139
 - 41) Silva JA, Patarata L, Martins C (1999). Influence of ultimate pH on bovine meat tenderness during ageing. *Meat Sci* 52(4):453–459
 - 42) Qiao M, Fletcher DL, Smith DP, Northcutt JK (2001). The effect of broiler breast meat color on pH, moisture, water-holding capacity, and emulsification capacity. *Poult Sci* 80(5):676–680
 - 43) Geyikoğlu F, Türkez H (2007). Acute toxicity of boric acid on energy me-

- tabolism of the breast muscle in broiler chickens. *Biologia* 62(1):112–117
- 44) Shirley RB, Parsons CM (2001) Effect of ash content on protein quality of meat and bone meal. *Poult Sci* 80(5):626–632
- 45) Olgun O, Yildiz AÖ (2014). The effects of supplementation boron, zinc and their cadmium combinations on performance, eggshell quality, reproductive and biomechanical properties of bone in quail breeders. *Indian J Anim Res* 48(6):564–570
- 46) Shang C, Gu Y, Chen H, Yang J, Bu X, Zha L, Wu Q, Wang Y (2003). Influence of boron on the content of copper, zinc, iron and manganese in chicken meat. *Stud Trace Elem Health* 21(6):1–3
- 47) Eren M, Güçlü BK, Uyanık F, Karabulut F (2006). The effects of dietary boron supplementation on performance, carcass composition and serum lipids in Japanese quails. *J Anim Vet Adv* 5(12):1105–1108
- 48) Hedstrom L (2002). Serine protease mechanism and specificity. *Chem Rev* 102(12):4501–4524
- 49) Hall IH, Spielvogel BF, Griffin TS, Docks EL, Brotherton RJ (1989). The effects of boron hypolipidemic agents on LDL and HDL receptor binding and related enzyme activities of rat hepatocytes, aorta cells and human fibroblasts. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 65(3):297–317
- 50) Basoglu A, Baspınarız N, Ozturk AS, Akalır PP (2010) Effects of boron administration on hepatic steatosis, hematological and biochemical profiles in obese rabbits. *Trace Elem Electrolytes* 27(4): 225–231
- 51) Gümüşderelioğlu M, Tunçay EÖ, Kaynak G, Demirtaş TT, Aydın ST, Hakki SS (2015). Encapsulated boron as an osteoinductive agent for bone scaffolds. *J Trace Elem Med Biol* 31:120–128
- 52) Uysal T, Ustdal A, Sonmez MF, Ozturk F (2009) Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits. *Angle Orthod* 79(5):984–990
- 53) Hakki SS, Bozkurt BS, Hakki EE (2010) Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1). *J Trace Elem Med Biol* 24(4):243–250
- 54) Miljkovic D, Scorei RI, Cimpoiaşu VM, Scorei ID (2009). Calcium fructoborate: plant-based dietary boron for human nutrition. *J Diet Suppl* 6(3):211–226
- 55) Naghii MR, Torkaman G, Mofid M (2006). Effects of boron and calcium supplementation on mechanical properties of bone in rats. *Biofactors* 28(3-4):195–201
- 56) Capati ML, Nakazono A, Igawa K, Ookubo K, Yamamoto Y, Yanagiguchi K, Kubo S, Yamada S, Hayashi Y (2016). Boron accelerates cultured osteoblastic cell activity through calcium flux. *Biol Trace Elem Res* 174(2):300–308
- 57) Scorei ID, Scorei RI (2013). Calcium fructoborate helps control inflammation associated with diminished bone health. *Biol Trace Elem Res* 155(3):315–321

- 58) Chapin RE, Ku WW, Kenney MA, McCoy H (1998). The effects of dietary boric acid on bone strength in rats. *Biol Trace Elem Res* 66(1-3):395–399
- 59) Nielsen FH, Stoecker BJ (2009) Boron and fish oil have different beneficial effects on strength and trabecular microarchitecture of bone. *J Trace Elem Med Biol* 23(3):195–203
- 60) Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Guglielmotti MB (2008). A histomorphometric study of alveolar bone modelling and remodeling in mice fed a boron-deficient diet. *Arch Oral Biol* 53(7):677–682
- 61) Cheng J, Peng KM, Jin E, Zhang Y, Liu Y, Zhang N, Song H, Liu H, Tang Z (2011) Effect of additional boron on tibias of African ostrich chicks. *Biol Trace Elem Res* 144(1-3):538–549
- 62) Güzel Y, Golge UH, Goksel F, Vural A, Akcay M, Elmas S, Turkon H, Unver A (2016) The efficacy of boric acid used to treat experimental Osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an in vivo study. *Biol Trace Elem Res* 173(2):384–389
- 63) Akcakus M, Kurtoglu S, Koklu E, Kula M, Koklu S (2007) The relationship between birth weight leptin and bone mineral status in newborn infants. *Neonatology* 91(2):101–106
- 64) Stepan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG (2000). Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 92(1):73–78
- 65) Xiao K, Ansari AR, Rehman ZU, Khaliq H, Song H, Tang J, Peng KM (2015). Effect of boric acid supplementation of ostrich water on the expression of Foxn1 in thymus. *Histol Histopathol* 30(11):1367–1378
- 66) Li SH, Zhu HG, Wang J, Jin GM, Gu YF, Liu DY (2009). Effect of environmental estrogen boron on microstructure of thymus in rats. *JAnhui Sci Technol Uni* 6:002
- 67) Jin E, Gu Y, Wang J, Jin G, Li S (2014). Effect of supplementation of drinking water with different levels of boron on performance and immune organ parameters of broilers. *Ital J Anim Sci* 13(2):3152
- 68) Sogut I, Oglakci A, Kartkaya K, Ol KK, Sogut MS, Kanbak G, Inal ME (2015). Effect of boric acid on oxidative stress in rats with fetal alcohol syndrome. *Exp Ther Med* 9(3):1023–1027
- 69) Jin E, Li S, Ren M, Hu Q, Gu Y, Li K (2017). Boron affects immune function through modulation of splenic T lymphocyte subsets, cytokine secretion, and lymphocyte proliferation and apoptosis in rats. *Biol Trace Elem Res* 178(2):261–275
- 70) Hunt CD, Idso JP (1999) Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response: a review and current research progress. *J Trace Elem Exp Med* 12(3):221–234
- 71) Bai Y, Hunt CD, Newman SM (1997). Dietary boron increases serum antibody (IgG and IgM) concentrations in rats immunized with human typhoid vaccine. *Proc North Dakota. Acad Sci* 51:181
- 72) Yeşilbağ D. [The use of boron in animal nutrition]. *Uludağ Univ J Fac Vet*

- Med. (2008);27(1-2):61-8.
- 73) Henderson K, Stella Jr SL, Kobylewski S, Eckhert CD (2009). Receptor activated Ca²⁺ release is inhibited by boric acid in prostate cancer cells. *PLoS one* 4(6):e6009
 - 74) Nielsen FH (2000). The emergence of boron as nutritionally important throughout the life cycle. *Nutrition*;16(7-8):512-4.
 - 75) Henderson KA, Kobylewski SE, Yamada KE, Eckhert CD (2015). Boric acid induces cytoplasmic stress granule formation, eIF2 α phosphorylation, and ATF4 in prostate DU-145 cells. *Biometals* 28(1):133–141
 - 76)] Penland JG. Quantitative analysis of EEG effects following experimental magnesium and boron deprivation. *Magnes Res* 1995;8:341–58
 - 77) Pollak N, Dölle C, Ziegler M (2007). The power to reduce: pyridine nucleotides–small molecules with a multitude of functions. *Biochem J* 402(2):205–218
 - 78) Kobylewski SE, Henderson KA, Yamada KE, Eckhert CD (2017). Activation of the EIF2 α /ATF4 and ATF6 pathways in DU-145 cells by boric acid at the concentration reported in men at the US mean boron intake. *Biol Trace Elem Res* 176(2):278–293
 - 79) Kenney MA, & McCoy JH. Magnesium deficiency in therat: effect of fructose, borron and copp. *Magnes Res* 2000;13(1): 19-27
 - 80) Kawada M, Inoue H, Arakawa M, Ikeda D (2008). Transforming growth factor- β 1 modulates tumor-stromal cell interactions of prostate cancer through insulin-like growth factor-I. *Anticancer Res* 28(2A):721–730
 - 81) Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, Dong YQ, Eastham C, Forman MR (2008). Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factors for lung cancer in women. *Am J Epidemiol* 167(9):1070–1080
 - 82) Hosmane NS, Maguire JA, Zhu Y, Takagaki M (2012). Boron and gadolinium neutron capture therapy for cancer treatment. *WorldScientific Publishing Co. Ltd., Singapore* pp 55-82
 - 83) Barth RF, Vicente MH, Harling OK, Kiger WS, Riley KJ, Binns PJ, Wagner FM, Suzuki M, Aihara T, Kato I, Kawabata S (2012). Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. *Radiat Oncol* 7(1):146
 - 84) Bakken NA, & Hunt CD (2003). Dietary boron decreases peak pancreatic in situ insülin release in chicks and plasma insülin concentrations in rats regardless of vitamin D or magnesium status. *J Nutr.* 133(11): 3577–83
 - 85) Hunt CD (2010) Boron. In: *Encyclopedia of dietary supplements*. 2nd Ed. New York, London: Informa Healthcare pp 82-90
 - 86) Hunt CD, Idso JP (1999). Dietary boron as a physiologica regulator of the normal inflammatory response: a review and current research progress. *J Trace Elem Exp Med* 12(3):221–234
 - 87) Armstrong TA, Spears JW (2003). Effect of boron supplementation of pig diets on the production of tumor necrosis factor- α and interferon- γ . *J Anim Sci* 81(10):2552–2561

- 88) Barranco WT, Kim DH, Stella Jr SL, Eckhert CD (2009). Boric acid inhibits stored Ca²⁺ release in DU-145 prostate cancer cells. *Cell Biol Toxicol* 25(4):309–320
- 89) Barranco WT, Eckhert CD (2006). Cellular changes in boric acid-treated DU-145 prostate cancer cells. *Br J Cancer* 94(6):884–890
- 90) Rowe RI, Eckhert CD (1999). Boron is required for zebrafish embryogenesis. *J Exp Biol* 202(12):1649–1654
- 91) Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) Health assessment No. 005/2006 (2006) Addition of boric acid or borax to food supplements
- 92) Bast A, Goris RJ. (1989). Oxidative stress. *Biochemistry and human disease. Pharm Weekbl Sci.* 11(6):199-206.
- 93) Pawa S, Ali S (2006). Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with the oxidative stress. *Chem Biol Interact* 160(2):89–98
- 94) Kurtoglu V, Kurtoglu F, Akalin PP (2018). The effect of various levels of boron supplementation on live weight, plasma lipid peroxidation, several biochemical and tissue antioxidant parameters of male mice: Effects of boron on performance, antioxidant and some metabolites of mice. *J Trace Elem Med Biol.* 49:146-50.
- 95) Sayin Z, Ucan US, Sakmanoglu A (2016). Antibacterial and antibiofilm effects of boron on different bacteria. *Biol Trace Elem Res* 173(1):241–246
- 96) Scorei RI, Rotaru P (2011). Calcium fructoborate potential anti-inflammatory agent. *Biol Trace Elem Res* 143(3):1223–1238
- 97) Dembitsky VM, Al-Quntar AA, Srebnik M (2011). Natural and synthetic small boron-containing molecules as potential inhibitors of bacterial and fungal quorum sensing. *Chem Rev* 111(1):209-237
- 98) Scorei R (2013). Regulation of therapeutic potential of boron containing compounds. In: Kretsinger H, Uversky VN, Permyakov EA (eds) *Encyclopedia of Metalloproteins*, 1st edn. Springer, Berlin, p 100
- 99) Militaru C, Donoiu I, Craciun A, Scorei ID, Bulearca AM, Scorei RI (2013). Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life. *Nutrition* 29(1):178–183
- 100) Moore JA (1997). An assessment of boric acid and borax using the IEHR Evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents. *Reprod Toxicol* 11(1):123–160
- 101) Hakki SS, Bozkurt BS, Hakki EE (2010). Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1). *J Trace Elem Med Biol.* 24(4):243-50.
- 102) Goldbach HE, Wimmer M. Boron in plants and animals: is there a role beyond cell-wall structure? *J Plant Nutr Soil Sci.* 2007;170(1):39-48.
- 103) EFSA (European Food Safety Authority) (2004). Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Boron (Sodium

- Borate and Boric Acid). *EFSA J* 80:1-22
- 104) Goldbach HE, Yu Q, Wingender R, Schulz M, Wimmer M, Findeklee P, Baluska F (2001). Rapid response reactions of roots to boron deprivation. *J Plant Nutr Soil Sci* 164(2):173–181
 - 105) Eren M, Uyanik F, Küçükersan S (2004). The influence of dietary boron supplementation on egg quality and serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium levels and alkaline phosphatase activity in laying hens. *Res Vet Sci* 76(3):203–210
 - 106) Naghii MR, Samman S (1997). The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats. *Nutr Research* 17(3):523–531
 - 107) Hunt CD, Nielsen FH (1988). Dietary boron affects bone calcification in magnesium and cholecalciferol deficient chicks. *Trace Elements in Man and Animals, Springer US* 6:275–276
 - 108) Nielsen FH (2014). Update on human health effects of boron. *J Trace Elem Med Biol.* 28(4):383-97.
 - 109) Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, Rainey C, Marshall J, De Kernion JB, et al (2004). Dietary boron intake and prostate cancer risk. *Oncol Rep* 11(4): 887-92
 - 110) Yildirim S, Celikezen FC, Oto G, Sengul E, Bulduk M, Tasdemir M, Cinar DA (2017). An investigation of protective effects of lithium borate on blood and histopathological parameters in acute cadmium-induced rats. *Biol Trace Elem Res*:1–8
 - 111) Keklik E, Keklik M, Bakkaloğlu U, Yürük M, Çoksevrim B (2016). The effect of borax on hematological parameters and immunoglobulin values in rats. *West Indian Med J* 1:1–1
 - 112) Barranco WT, Eckhert CD (2006). Cellular changes in boric acid treated DU-145 prostate cancer cells. *Br J Cancer.* 94(6):884-90
 - 113) Kabu M, Uyarlar C (2015). The effects of borax on milk yield and selected metabolic parameters in Austrian Simmental (Fleckvieh) cows. *Vet Med* 60(4):175–180
 - 114) Hastürk H. (2014). [Molecular biology of lung cancer]. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics.* 7(1):12-9.
 - 115) Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, Dong YQ, Eastham C, Forman MR (2008). Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factor for lung cancer in women. *Am J Epidemiol.*167(9):1070-80
 - 116) Durmaz R. [Glioblastoma multiforme] (2007). *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci.* 3(34):35-40.
 - 117) Altinoz MA, Topcu G, Elmaci I (2019). Boron's neurophysiological effects and tumoricidal activity on glioblastoma cells with implications for clinical treatment. *Int J Neurosci.* 129(10):963-77
 - 118) Aysan E, Idiz UO, Elmas LE, Sağlam EK, Akgun Z, Yucel SB (2017). Effects of boron-based gel on radiation-induced dermatitis in breast cancer: a double-blind placebo-controlled trial. *J Invest Surg.* 30(3):187-92

- 119) Commission Regulation (EU) (2011). No. 1129/2011 amending Annex II to Regulation (EC) No. 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives. Official Journal of the European Union, 12.11.2011, L 295/1
- 120) Hunt CD (2010). Boron. In: Encyclopedia of dietary supplements. 2nd Ed. New York, London: Informa Healthcare pp 82-90
- 121) Rotaru P, Scorei R, Harabor A, Dumitru MD (2010). Thermal analysis of a calcium fructoborate sample. *Thermochim Acta* 506(1):8–13
- 122) Dembitsky VM, Al-Quntar AA, Srebnik M (2011) Natural and synthetic small boron-containing molecules as potential inhibitors of bacterial and fungal quorum sensing. *Chem Rev* 111(1):209-237
- 123) Scorei R (2013). Regulation of therapeutic potential of boron containing compounds. In: Kretsinger H, Uversky VN, Permyakov EA (eds) *Encyclopedia of Metalloproteins*, 1st edn. Springer, Berlin, p 100
- 124) Scorei R, Mitrut P, Petrisor I, Scorei ID (2011) A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the effect of calcium fructoborate on systemic inflammation and dyslipidemia markers for middle-aged people with primary osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res* 144(1-3):253–263
- 125) Reyes-Izquierdo T, Nemzer B, Gonzalez AE, Zhou Q, Argumedo R, Shu C, Pietrzowski ZB (2012). *J Biomed Sci* 4(2):111–122
- 126) Militaru C, Donoiu I, Craciun A, Scorei ID, Bulearca AM, Scorei RI (2013). Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life. *Nutrition* 29(1):178–183
- 127) Scorei R, Popa R (2010) .Boron-containing compounds as preventive and chemotherapeutic agents for cancer. *Anti-Cancer Agents Med Chem* 10(4):346–351
- 128) Scorei RI, Popa R (2013). Sugar-borate esters-potential chemical agents in prostate cancer chemoprevention. *Anti-Cancer Agents Med Chem* 13(6):901–909
- 129) Moore JA (1997). An assessment of boric acid and borax using the IEHR Evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents. *Reprod Toxicol* 11(1):123–160
- 130) Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) Health assessment No. 005/2006 (2006) Addition of boric acid or borax to food supplements
- 131) Schubert DM (2003). Borates in Industrial Use. In: Roesky HW, Atwood-DA (eds) *Group 13 Chemistry III. Structure and Bonding*, vol 105. Springer, Berlin, Heidelberg pp 1-40
- 132) Riederer A, Caravanos J (2013). Borax–Summary of Health Human Risks Associated with Borax in Artisanal and Small-Scale Gold Mining. *Global Alliance on Health and Pollution*
- 133) Sayin Z, Ucan US, Sakmanoglu A (2016). Antibacterial and antibiofilm effects of boron on different bacteria. *Biol Trace Elem Res* 173(1):241–246
- 134) Centers for Disease Control and Prevention (2015). Vaccine excipient and

- media summary. CDC. gov February Parpia R (2018).
- 135) Australian Register of Therapeutic Goods (2007). Australian website advertisements for authorized products cited in the Registry; personal communication from TGA to the NHPD
 - 136) EFSA (European Food Safety Authority) (2004). Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Boron (Sodium Borate and Boric Acid). EFSA J 80:1-22
 - 137) World Health Organization (1998). International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria. Boron. Geneva, Switzerland, p 204
 - 138) Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M (2001) Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. J Am Diet Assoc 101(3):294–301
 - 139) Olgun O, Yazgan, O, Cufadar Y (2013) Effect of supplementation of different boron and copper levels to layer diets on performance, egg yolk and plasma cholesterol. J Trace Elem Med Biol 27(2): 132-136

BÖLÜM 10
HYPERICUM CİNSİ ÜZERİNDE
FARMAKOLOJİK VE FİTOKİMYASAL
GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

Mehtap BUZ¹, Üyesi Leyla GÜVEN²

1 Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Erzurum

2 Dr. Öğretim, Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Erzurum

Giriş

Geleneksel tıp, binlerce yıldır şifalı bitkilerden yararlanmıştır. İnsanlık, bitkileri doğru şekilde kullanmayı deneyim ve gözlem yoluyla öğrenmiş ve kullanımlarına ilişkin geleneksel bir kültür oluşturmuştur. Son yüz yılda, bilimsel ve teknik ilerleme ve özellikle bu bitkilerin birçoğunun farmakognozik çalışmaları, çok sayıda yeni molekülün ve bunların etki mekanizmalarının keşfedilmesine olanak sağlamıştır. Modern bilimsel araştırmalar, bu moleküllerin önemini ve ekstrelerin içeriğindeki tüm bileşenlerinin sinerji içinde çalıştığını göstermektedir. Buna paralel olarak da, üretim kalite kontrolü, yeni moleküllerin ve standart ekstrelerin keşfedilmesine olanak sağlamıştır (Fürst ve Zündorf, 2015).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), şifalı bitkilerin tedavi edici kaynaklar olarak önemini kabul etmiş ve fitoterapinin kapsamını genişletmek ve yeni ilaçların geliştirilmesi için geleneksel olarak kullanılan bitkiler hakkında bilgi edinilmesini teşvik etmiştir (Leite vd., 2021). Fitoterapötik ürünler, şifalı bitkilerden elde edilir ve aktif bileşenleri, bazen yan etkiler gösterse de semptomları hafifletebilir ve hatta hastalıkları tedavi edebilir (Ferreira vd., 2014).

Hypericum (*Clusiaceae = Guttiferae*) cinsi, Antartika hariç tüm dünyada bulunan yaklaşık 500 türden oluşur. Bu bitkiler, özellikle ılıman bölgelerde ve tropik bölgelerdeki yüksek dağlarda olmak üzere çeşitli habitatlarda bulunan çok yıllık bitkilerdir (Zhang vd., 2020). *Hypericum* cinsinin Türkiye florasında 98 türü, 119 taksonu yer alır, bunlardan 49'u endemiktir. Endemiklik oranı %41.18'dir (Şenkal ve Uskutoğlu, 2021).

Akdeniz, İran-Turan ve Avrupa-Sibirya fitocoğrafik bölgesinde yer alan, zengin bir floristik ve faunistik çeşitliliğe sahip olan Türkiye, %31'i bölgeye özgü 12.476 farklı bitkiye ev sahipliği yapmaktadır (Özkök vd., 2016).

Hypericum türleri farklı tıbbi özellikleri nedeniyle, geleneksel tıpta sıkça kullanılmaktadır. Türkiye'de halk arasında infüzyon (demleme), dekoksasyon (kaynatma), oleat (yağ içinde bekletme) veya merhemi hazırlanarak birçok hastalıkta dahilen ve haricen kullanılmaktadır (Şenkal ve Uskutoğlu, 2021). Ayrıca *Hypericum* türleri, Avrupa, Amerika, Afrika ve Asya'da halk arasında astrenjan, ateş düşürücü, idrar söktürücü, antiflojistik, analjezik, antidepresan, antikanser, antienflamatuvar, antimikrobiyal, nöroprotektif olarak kullanılmaktadır (Vincent vd., 2021; Oliveira vd., 2016). *Hypericum* türlerinin yağ içinde yapılan maseratları, dışarıdan, küçük yanıklar, yaralar, cilt iltihabı ve sinir ağrısını tedavi etmek için de kullanıldığı bildirilmektedir (Oliveira vd., 2016).

Hypericum türlerinde başlıca naftodiantronlar (hiperisin ve psödohi-

perisin), floroglusinoller (hiperforin ve adhiperforin), flavonoidler (hiperozit, rutin veya kersitrin), ksantonlar ve esansiyel yağlar olmak üzere birçok fitokimyasal etken madde içerdiği ve nöroprotektif ve antikanser gibi çeşitli biyoaktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir (Zorsetto vd., 2015).

***Hyperiaceae* Familyası**

Hyperiaceae (*Guttiferae*) familyası Türkçe Sarıkantarongiller olarak bilinir (Bilmes 2019). *Hyperiaceae* familyasının sırasıyla Alem, Alt alem, Bölüm, Sınıf, Altsınıf, Takım sınıflandırması şu şekildedir; Plantae, Tracheobionta, Magnoliophyta, Magnoliopsida, Dillenidae, Theales. Dünya genelinde güncel olarak 500 üzerinde *Hypericum* türü olduğu bilinmektedir (Crockett ve Robson, 2011; Dauncey vd., 2019).

Hypericum cinsi, Kuzey Kutbu, alçak tropikler ve çöl bölgeleri dışında dünya genelinde yaygın olarak dağıtılan 500'den fazla türden oluşur (Norman, 2016). Genellikle uçucu yağ ve reçine içerirler, çoğu zaman odunlu, bazen de otsu bitkilerdir. Yaprakları basit karşılıklı ve nadiren halka dizilişlidir, dallar 4 köşelidir. Erkek organlar filamentleri ile birlikte grup grup birleşirler ve demetler oluştururlar, bu durum familya için önemli bir ayırıcı özelliktir (Karamanoğlu, 1977).

Hypericaceae familyasına ait olan bitkiler her zaman yeşildir ve kışın yapraklarını döker, kırmızı, siyah veya şeffaf renkli glandlar taşırlar (Crockett ve Robson, 2011). Bu glandlar bileşiminde hiperisin ve uçucu yağ içerir (Ciccarelli vd., 2001). Sepaller 5 tomurcuklu imbrikat, petaller 5 serbest tomurcuklu ve büzülmüştür. Stamenler demetler şeklinde ve çok sayıdadır, ovaryum üst durumludur. Plasentalanma eksensel veya çeperseldir ve tohumlar endosperma taşımazlar (Robson, 1966).

***Hypericum* türlerinin botanik özellikleri**

Hypericum cinsinin çiçekleri iki eşeylidir. 5 çanak yaprak ve 5 taç yaprakтан oluşurlar. Genellikle sarı renklidirler. Çoğunlukla kırmızı ya da kırmızımsı damarlıdır ve nadiren nektar uzantıları ile bulunurlar. Stamenlerin içinde beş fasikül bulunur, bunlardan biri antipetal, diğerleri serbest veya 4 tanesi çiftler halinde birleşerek 2 bileşik antisepal fasikül oluşturur, meyveler kapsüllüdür. Bezlerin dağılımı ve konfigürasyonu sınıflandırmada önemlidir. Bezler, organın dış hatlarını kestikleri yerlerde marjinal olarak tanımlanır (Davis, P.H. (1978)).

Hypericum (*Guttiferae*, *Hypericoideae*) cinsi çok yıllık, *Hypericaceae* familyasına ait, 36 taksonomik bölüme dağılmış ağaç, çalı ve bitki formlarında 484 türe sahiptir.(Bi vd., 2021) Bitki Avrupa ve kuzey Amerika'nın kurak bölgelerinden dağılmıştır ve saçak kök sistemine sahiptir (Çırak ve Dursun, 2014). *Hypericum* türleri çoğunlukla otsu formdadır bazen çalı

formunda görülebilir. Bu bitkiler haziran ve eylül ayları arasında çiçeklenirler ve boyları yaklaşık 1 metreye kadar uzayabilir. Yaprak veya çiçekler içerisinde hiperisin bulunan siyah veya kırmızı guddeler (gland) ya da içerisinde uçucu yağ taşıyan şeffaf renkli guddeler bulunur. Yapraklar karşılıklı veya dairesel dizilişlidir, nadiren alternat olabilir; basit yaprak şeklindedirler ve stipula taşımazlar. Petaller 5 adet ya da daha fazla, serbest, tomurcukta burulmuş halde görülür. Sepaller 5 adet ya da daha fazla, tomurcukta imbrikat dizilişli olarak gözlemlenir. Stamenler çok sayıda veya demet halindedir. Ovaryum üst durumludur, plasenta eksensel ya da yanal şekilde konumlanır, tohumlar ise endosperma içermez (Crockett ve Robson, 2011). Meyveler çoğunlukla kapsula formundadır nadiren ve bakka veya drupa şeklindedir ve diğer bazı *Hypericaceae* üyelerinin aksine, kapsül şeklindedir ve apekten ayrılmıştır. Olgunluğa eriştiğinde, kapsül etli veya kuru olabilir, dış tabakada farklı biçimlerde uzun veya delikli bezler bulunur. Ovaryum, her birinde 2 veya daha çok tohum taslağı (3-5 adet) içerebilir. Bunlar serbest ya da bazen bitişik durumda olabilir. *Hypericum* cinsi bitki türlerinin tohumları küçüktür (0,3-1,5 mm), renkleri sarımsı-kahverengi ile koyu mor-kahverengidir, silindirik-elips arası şekillere sahiptirler (Karakaş, 2010).

***Hypericum* türlerinin geleneksel kullanım alanları**

Ülkemiz *Hypericum* türleri bakımından önemli bir coğrafyadır ve 46'sı endemik olmak üzere 96 tür bulunmaktadır (Güner vd., 2012). Bu türler ülkemizde halk arasında kantaron, binbirdelik otu, kan otu, kılıç otu, yaraotu, kuzukıran gibi bölgesel isimlerle bilinirler (Baytop, T. 1999; Kıyan vd., 2015).

Özellikle, *H. perforatum*, *Hypericum* cinsinin en önde gelen türüdür. Avrupa'da genellikle St. John's wort olarak bilinir (Barnes vd., 2001).

Sarı kantaron bitkisinin toprak üstü kısmı olan "Hyperici herba" droğu ve ayarlı sarı kantaron kuru ekstresi "Hyperici herbae Extractum Siccum Quantificatum" Avrupa Farmakopesi'nde kayıtlıdır (European Pharmacopoeia, 2005).

Ham drog kurutulularak dekoksasyon olarak kantaron çayı şeklinde; toz haline getirilmiş drog veya ekstre kapsül, tablet, tentür veya damla şeklinde kullanılmaktadır. Topikal olarak yağ, infüzyon, kompresor, jel veya merhem formlarında uygulanmaktadır (WHO monographs, 2002; Çırak ve Dursun, 2014).

Kantaron çayı mide ağrılarında ve kolit benzeri bağırsak problemlerinde sıkça kullanılır (Sezik vd., 2001). Bu çayın bronşit gibi hastalıklara da iyi geldiği bilinir. Kantaron yağı daha ziyade güneş yanıklarında kullanılır (Çırak ve Dursun, 2014).

H. perforatum 'un genellikle üst yaprak ve çiçek özleri, halk arasında ilaç olarak kullanılmaktadır (Schempp vd., 2002).

H. perforatum bitkisinin çiçekli toprak üstü kısımlarından elde edilen sulu ekstraların idrar yolları enfeksiyonları, çeşitli enflamasyonlar, diyabet, nevralji, kalp hastalıkları, gastrit, hemoroid ve peptik ülserle karşı kullanımlarının halk arasında mevcut olduğu bildirilmiştir (Süntar vd., 2010).

Ayrıca, dünya çapında hafif-orta dereceli zihinsel depresyonu tedavi etmek için kullanılır (Schempp vd., 2002). *Hypericum* türlerinden elde edilen ürünlerin depresyon tedavisinde standart antidepresan ilaçların yerine kullanıldığında depresyon tedavisinin maliyetini önemli oranda düşürdüğü bildirilmektedir (Solomon vd., 2013; Çırak ve Dursun, 2014).

Hypericum türleri ishal, yaralar, sokmalar ve ısırıklar ve yanıkların tedavisinde geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır (Vincent vd., 2021).

Hypericum türlerinden elde edilen ekstralar, analjezik, antihelmintik, astrenjan, antidepresan, diüretik, antikanser, anti-mikrobiyal ve anti-enflamatuar olarak rapor edilmiştir (Zhao vd., 2015; Vincent vd., 2021).

Hypericum cinsi çeşitli bitki türleri geleneksel olarak Afrika, Avrupa, Asya ve Amerika'da eski zamanlardan beri ateş düşürücü iltihap sökücü, yara iyileştirici, idrar söktürücü, yatıştırıcı, bakterisit, astrenjan etkilerine bağlı olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Crockett, 2003; Cirak vd., 2004; Sara Lynne Crockett, 2003; Galeotti, 2017; Schempp vd., 2002).

Özellikle halk arasında adet ağrıları, mide rahatsızlıkları, sinirsel hastalıklar, siyatik ve eklem iltihapları gibi rahatsızlıklarda ağrıların kesilmesi amacıyla kullanımları çok geçmişlere dayanmaktadır. Bunlar dışında cilt problemlerinin tedavisinde de kullanımları çok yaygındır (Çırak ve Dursun, 2014).

Hypericum cinsinden tıbbi bitkileri içeren güvenlik çalışmaları sınırlıdır; bununla birlikte, *Hypericum* cinsi bitki türlerinin tıbbi kullanımlarını ampirik olarak doğrulamak için toksik etkiler, fitokimyasal bileşim ve biyolojik aktiviteler hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Vincent vd., 2021).

***Hypericum* cinsinin farmakolojik aktiviteleri**

Hypericum cinsi bitki türleri çeşitli sekonder metabolitler içerirler. Bu sebeple çeşitli tıbbi etkilere sahiptirler. *Hypericum* ekstralarının gösterdiği farmakolojik etkiler ve bu konuda yapılan çalışmalar kısaca aşağıdaki gibidir.

Antioksidan aktivite

Serbest radikaller, hüresel metabolizmanın çalışması esnasında kendiğinden ortaya çıkan, aşırı miktarda arttıklarında ise hücre yaşamı için tehlikeli olan ürünlerdir (Erol, 2020). Biyolojik sistemlerde oluşan oksidatif hasarı engelleyebilen maddelere antioksidan denilmektedir. Doğal olup antioksidan etkili maddelerin kullanılması ile oksidatif hasarın iyileştirilmesi ya da ortadan kaldırılması konusunda çalışmalar yapılmaktadır (Singh ve Downing, 1995).

Hypericum türleri içerdikleri çeşitli fenolik bileşiklerden dolayı antioksidan etkisi bulunduğu literatür çalışmaları yer almaktadır. Flavonoid grubunun tamamına yakını antioksidan etki gösterme kapasitesi taşır. Flavonların ve kateşinlerin, vücudu reaktif oksijen türlerine karşı korumada en güçlü flavonoidler olduğu bildirilmiştir (Panche vd., 2016).

Bir çalışmada Türkiye'den üç *Hypericum* türünün (*H. perforatum* (HP), *H. scabrum* (HS) ve *H. origanifolium* (HO)) toplam fenolik içeriği, antioksidan aktivitesi ve ana bileşenleri incelenmiştir. Miktar tayini HPLC cihazı ile yapılmış ve ana bileşenlerin olan hiperisin ve psödohiperisinin olduğu bildirilmiştir. Bitki ekstralarının toprak üstü kısımları, toplam fenolik içerikleri (TFİ) ve DPPH (2,2 difenil 1-pikrilhidrazil) radikal süpürme aktivitesi, troloks eşdeğeri antioksidan kapasitesi (TEAC), ferrik siyanür indirgeyici (FRAP) antioksidan güç testi ve ferriktyosiyanat (FTC) ile toplam antioksidan aktivite yönlerinden incelenmiştir. En yüksek TFİ değeri (148.31 ± 4.57 mg GAE/g) HS için gözlenirken, HP ekstresinin en yüksek hiperisin (9.57 ± 0.07 µg/mL) ve psödohiperisin (7.82 ± 0.05 µg/mL) içeriğine sahip olduğu görülmüştür. Tüm *Hypericum* türlerinin, ($IC_{50} < 3.8$ µg/mL) standart bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve askorbik asit (AA) bileşiklerinden daha güçlü DPPH aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. En yüksek troloks eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC) 11.28 ± 0.28 HO ile ulaşılmıştır. Ferriktyosiyanat (FTC) yöntemi kullanılarak toplam antioksidan tayini ile HS (90.25 ± 0.05), HP (90.20 ± 0.07) ve HO (88.42 ± 0.02) için önemli değerler gözlenmiştir. Bu çalışmanın, tüm *Hypericum* türlerinin yüksek TFİ ve ana bileşen içerikleri taşıyan iyi doğal antioksidan kaynakları olduğu bildirilmektedir (Seyrekoğlu vd., 2022).

Antimikrobiyal aktivite

Doğada bulunan maddeler, birçok hastalıkta şifa olarak kullanılabilirler. Günümüzde ilaca karşı gelişen yüksek direnç düşünüldüğünde, yeni antimikrobiyal ilaç arayışı kaçınılmazdır.

H. perforatum bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstralarının güçlü antibakteriyel etki gösterdiği, çeşitli bulaşıcı hastalıkların ve bakterilerin sebep olduğu yaraların tedavisinde kullanılabilirliğini göster-

ren çalışmalar mevcuttur (Keleş vd., 2001; Tolkunova vd., 2002). Çalışmaların tümünde alkolik ekstrakter sulu ekstrakterden daha etkin görülmüştür. Antibakteriyel etkinin büyük oranda hiperforin ve hiperisine bağlı olduğu, aynı zamanda Gram (+) bakterilere karşı daha güçlü etki görüldüğü gözlenmiştir (Schempp vd., 2003).

H. perforatum'un yara iyileştirici olarak kullanılmasının sebebinin bitkinin antibakteriyel etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Rusya'da antibakteriyel olarak kullanılan ve doktorların reçete edebildikleri "Novo-imanin" ve "İmanin" adlı ilaçlar *H. perforatum* bitkisinden elde edilmiştir. Bu ilaçlar üzerine yapılan çeşitli *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda bu ilaçların *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında, sulfanilamid adlı ilaca nazaran daha etkili olduğu görülmüştür (BIU, 1969; Derbentseva ve Rabinovich, 1968).

Bir çalışmada Türkiye'nin güneydoğu bölgesinden toplanan üç *Hypericum* türü (*H. scabrum*, *H. lysimachioides* Boiss. var. *lysimachioides*, *H. retusum* Aucher) üzerinde antimikrobiyal aktivite çalışması yapılmıştır. Bu türlerin etanol ekstrakteri kullanılmıştır. Kullanılan ekstrakterin çalışmada kullanılan mikroorganizmalara karşı farklı derecede antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bu ekstrakterin *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine karşı antimikrobiyal etkinlik gösterdiği gözlenmiştir. Çalışmada *Hypericum* türleri arasında *H. scabrum*'un etanol ekstresinin, diğer ekstrakterlere göre testte kullanılan bütün mikroorganizmalara karşı en yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (Barış vd., 2011).

Başka bir çalışmada *Hypericum* türlerinin etil asetat, metanol, hekzan ekstrakteri ve infüzyonları hazırlanmıştır. Daha sonra bu ekstre ve infüzyonların *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* mantar suşlarına karşı antifungal etkileri araştırılmıştır. 100 µg/mL HTME (*H. thymopsis*'in metanol ekstresi) ve HPME (*H. perforatum*'un metanol ekstresi) ekstrakterinde *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* suşlarına karşı alınan minimum inhibitör konsantrasyon değerleri, referans ilaç olan ketokonazolün 7.81 µg/mL konsantrasyonunda ki minimum inhibitör konsantrasyon değeri ile kıyaslandığında daha düşük antifungal aktivite görülmüştür (Okyay, 2021).

Brezilya'da halk arasında uzun yıllar boyunca aft gibi ağız yaralarında ve çeşitli enfeksiyon hastalıklarında bölgeye özgü olan *H. caprifoliatum*, *H. carinatum*, *H. connatum*, *H. ternum*, *H. myrianthum* ve *H. polyanthemum* türleri kullanılmıştır. Bu bitki türleriyle yapılan bir çalışmada metanol ekstrakterinin *S. aureus* adlı ciddi cilt rahatsızlıklarına neden olan bakteri ile özellikle AIDS hastalarında fırsatçı enfeksiyonlara neden olan *C. albicans* adlı mantar üzerinde güçlü antimikrobiyal etkinlik gözlenmiştir (Dall'Agnoletto vd., 2003). *Candida albicans* kemik iliği alıcılarında yüksek oranda ölüme sebe-

biyet verir ve yanık hastalarında ciddi enfeksiyonlar meydana getirir. Başka bir çalışmada ise *H. ternum*'un kloroform ekstresinin *C. albicans* 'ın birçok suşuna ve ayak mantarı etkenlerinden *Trichophyton rubrum* mantarına karşı etkili olduğu görülmüştür (Fenner vd., 2005). Başka bir çalışmada ise *H. carinatum* ve *H. myrianthum* ile birlikte *H. linoides* bitki türünde *Candida* suşlarına karşı etkili olduğu görülmüştür (Barros vd., 2013).

Antiviral aktivite

Lenfatit, kabakulak, hepatit, bağırsak tümörleri gibi çeşitli viral hastalıklarda *Hypericum* türlerinin kullanımları eski zamanlardan beri bulunmaktadır (De Andrade vd., 1998; Ishiguro vd., 1998). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün yaptığı çalışmalara göre *Hypericum* türlerinde bulunan bazı bileşiklerin yüksek antiviral etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Fuller vd., 1999; McKee vd., 1998). Bu bileşikler içerisinde özellikle hiperisin ve psödohiperisin çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı yüksek etkiye sahiptir. Viral enfeksiyonların tedavisinde ve bulaşın engellenmesinde bu bileşiklerin etkili olabileceği bildirilmiştir (Vlietinck vd., 1998).

Hypericum türlerinin bileşiminde yer alan hiperisin ve psödohiperisin adlı maddelerin antiviral etkiye sahip olduklarını gösterir (Kubin vd., 2005). Özellikle hiperisinin *in vitro* çalışmalarda birçok virüse karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Hiperisinin antiviral etkisinde ışık önemli bir faktördür çünkü hiperisin bu etkisini ışığa bağımlı reaksiyonlar sonucu gerçekleştirir (Mat, 2019).

Antienflamatuar aktivite

Çinde *Hypericum* türleri geleneksel olarak çıiban ve mastit tedavisinde kullanılmaktadır. *Hypericum* türlerinden izole edilen otuz altı bileşik, antienflamatuar potansiyel sergilemiştir. *H. ascyron*, *H. beanii*, *H. monogynum*, *H. patulum*, *H. sampsonii*, *H. elatoides*, *H. erectum* türleri üzerinde yapılan çalışmalar bu türlerin ve kimyasal bileşenlerinin antienflamatuar potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Zhang vd., 2020).

Başka bir çalışmada ise *H. empetrifolium* bitki türünden iki yeni flo-roglusinol türevi bileşik izole edilmiştir ve bunların antienflamatuar etkinliği araştırılmıştır. Bu bileşiklerin gerçekleştirilen *in vitro* deneylerle COX-1 ve COX-2 inhibitörü etkilerinin bulunduğu ortaya konulmuştur (Crockett vd., 2008).

Yara iyi edici etki

Türkiye *Hypericum* türleri için önemli bir gen merkezidir. Bu bitkiler uzun süredir yaraların tedavisinde kullanılmaktadır (Bingol vd., 2011).

Hypericaceae familyası bitki türlerinden *Hypericum perforatum* L.'nin çiçekli toprak üstü kısımlarının zeytinyağı ile maserasyonu sonucu elde edilen özüt ya da bu kısımlarından elde edilen tentür halk arasında uzun zamanlardan beri yara iyi edici olarak yanık ve yaralarda kullanılan geleneksel bir ilaçtır (Süntar vd., 2010). Bitkinin fibroblastları uyarması ve buna bağlı olarak kolajen üretiminin artmasıyla yara iyi edici etki oluşturduğu bulunmuştur (Öztürk vd., 2007).

Yapılan bir araştırmada, *H. perforatum*'un zeytinyağı ekstrelerinin ekzisyon (%5,1–82,6 inhibisyon) ve sirküler insizyon (%20,2–100,0 inhibisyon) yara modellerinde önemli bir yara iyileştirme etkisine sahip olduğunu bildirilmiştir. Aktif yara iyileştirici bileşen(ler)i belirlemek için, bitkinin toprak üstü kısımları etanol ile ekstre edilmiş, dikkate değer bir yara iyileştirme aktivite profili olup olmadığı gözlenmiştir. Ekzisyon modelinde %18,3 ile %95,6 arasında ve insizyon modelinde %13,9 ile %100,0 arasında inhibisyon belirlenmiştir. Etanolik ekstre daha sonra art arda n-hekzan, kloroform ve etil asetat (EtOAc) çözücü ekstraksiyonlarına tabi tutulmuştur. Her solvent ekstraktı aynı yara modellerine de uygulanmış ve sonuç olarak, EtOAc alt ekstrelerinin ekzisyon modelinde %17,9 ile %100,0 arasında, ardından insizyon modelinde %9,4 ile %100,0 arasında yaraları inhibe ederek en aktif olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, Sephadex LH-20 kolon kromatografisi kullanılarak EtOAc alt ekstrelerinden elde edilen tüm alt fraksiyonlarında yara iyi edici aktivitesine bakılmış ve bu alt ekstrelerin ana ekstrelerden daha fazla yara iyileştirme etkisine sahip olmadığı sonucuna ulaşılmıştır, bu da sorgulanabilecek olası bir sinerjistik aktiviteyi ortaya çıkarmıştır. Ayrıca aktif Sefadex fraksiyonları arasında ana bileşenler olarak, Fraksiyon A hiperosid, izoquercitrin, rutin ve (-)-epikateşin; Fraksiyon B ise hiperisin vermiştir. Bunlar dışında *H. perforatum*'un etanol özü, EtOAc alt özü ve Sefadex fraksiyonları için doza bağlı bir antienflamatuar aktivite bulunmuştur. Bu sonuçlar, aktif fraksiyonların antienflamatuar aktivitesinin, bitkinin yara iyileştirme etkisine katkıda bulunan bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (Süntar vd., 2010).

Nörodejeneratif hastalıklar üzerine etki

Günümüzde birçok nörodejeneratif rahatsızlık vardır. Alzheimer, Parkinson, Huntington sendromu, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi hastalıklar sık karşılaştığımız nörodejeneratif hastalıklardır. Bu hastalıklar ciddi problemlere yol açan ve tedavisi güç hastalıklar olmaları nedeniyle bu konuda ki gelişmeler tüm dünya için önemlidir ve ilgi odağıdır. *Hypericum* türlerinin nörodejeneratif hastalıklarda etkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur (Mat, 2019).

Hypericum cinsi bitki türü *H. perforatum* L. depresyonda tedavi amaçlı kullanımı ile sık karşımıza çıkar. Bu konu üzerine yapılan bir çalışmada

H. perforatum L.'nin standart ekstreleri (SEHP) 24 saatlik tedavide, doza bağımlı bir şekilde 200 µm H₂O₂ tarafından indüklenen PC12 hücrelerinin travması üzerinde yükseltici ve önemli koruyucu etkiler göstermiştir. Çalışmada hücre canlılığı, MTT testi ile değerlendirilmiş ve hücresel hidrojen peroksit (H₂O₂) kaynaklı oksidatif stres, CDCFH (redoks indikatör 6-karboksi-2',7'-diklorodihidrofloresin) prosedürleri kullanılarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun ölçülmesi ile incelenmiştir. Hücre içi ve hücre dışı ROS seviyeleri, 20 µg/mL'lik bir konsantrasyonda kontrolün sırasıyla %71.9'una ve %50.0'sine düşerek önemli bir ölçüde azalmıştır; bu, SEHP'nin hücrelere kolay bir şekilde girebileceğini ve ROS seviyelerini düşürmede önemli roller oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın sonuçları, DNA parçalanmasının saptanması ve PC12 hücrelerinin hücre morfolojisinin incelenmesiyle kanıtlanmıştır. SEHP, DNA fragmentasyonunu açık bir şekilde önleyebilmiş ve 10~100 µg/mL konsantrasyonlarda PC12 hücrelerinde H₂O₂ kaynaklı apoptosizin büzülmesini ve dönmesini önleyebilmiştir. Ulaşılan bu sonuçlar, SEHP'nin Alzheimer hastalığı veya Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda uygulanmaya aday olabileceğini akla getirmektedir (Lu vd., 2004).

Başka bir çalışmada ise Türkiye'de yetişen *H. perforatum* L. bitkisinin etil asetat, metanol ve su ekstralarının *in vitro* nöroprotektif etkisi, Alzheimer hastalığı için 50, 100 ve 200 g/mL'de asetilkolinesteraz ve bütilkolinesteraza karşı test edilerek, Parkinson hastalığı için ise 250 g/mL'de tirozinaz testleriyle araştırılmıştır. Nörodejenerasyon, oksidatif hasar ve metal birikimi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan, ekstraların antioksidan aktivitesi, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH), N,N-dimetil-p-fenilendiamin (DMPD), süper oksit ve nitrik oksit radikallerinin radikal süpürücü etkisi ve metal şelasyon kapasitesi ayrıca ferrik- (FRAP) ve fosfomolibden (PRAP) indirgeyici antioksidan aktivitesi ölçülerek tanımlanmıştır. Ekstrelerin toplam fenol ve flavonoit miktarları da belirlenmiştir. Metanol ekstresi en yüksek asetilkolinesteraz inhibisyonunu (%49.54 ± 4.44) gösterirken, etil asetat ekstraktı butirilkolinesteraza karşı en iyi inhibisyona (%50.79 ± 3.07) sahip olduğu belirlenmiştir. Sadece metanol ekstresi düşük tirozinaz inhibisyonu (%19.21 ± 1.44) göstermiştir. Antioksidan tahlillerinde ise metanol ekstresinin genel olarak daha büyük bir aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Altun vd., 2013).

Analjezik ve antinosiseptif etki

Eski zamanlardan beri *H. perforatum* bitki türü halk arasında doku ve sinir harabiyetlerinde, kas ağrılarında, siyatik ağrılarda çeşitli formlarda kullanılmaktadır (Barnes vd., 2001; Galeotti vd., 2010). Ayrıca Dioscorides bu bitkinin siyatik ağrılarının tedavisinde kullanılabileceğini daha önceden öne sürmüştür (Gunther, 1968).

Bir çalışmada, Macaronezya Bölgesi'ne özgü bir *Hypericum* türü olan *H. grandifolium* Choisy'nin çiçeklerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan çeşitli ekstrelerin farelerde asetik asit kaynaklı kıvrınma (acetic acid-induced writhing), formalin ve kuyruk sallama testi (tail flick test) kullanılarak antinosiseptif etkisi araştırmıştır. Metanol ekstresinin (500 ve 1.000 mg/kg p.o.) su, bütanol, kloroform fraksiyonları (500 mg/kg p.o.) ve kloroform fraksiyonlarının F2 ve F3 alt fraksiyonları (45 mg/kg p.o.) oral olarak uygulanmıştır. Bu uygulama sonucu asetik asit kaynaklı kıvrınmanın önemli ölçüde, %28 ile %50 arasında, inhibe edildiği görülmüştür. Metanol ekstresi (1.000 mg/kg p.o.) ve kloroform fraksiyonu (500 mg/kg p.o.), formalin kaynaklı ağrının her iki fazını da (%18 ila %53 arasında değişen inhibisyon değerleri ile) önemli ölçüde azaltırken, F2 alt fraksiyonu (45 mg/kg p.o.) geç fazı önemli ölçüde inhibe etmiştir (%30). Kuyruk sallama testinde, yalnızca kloroform fraksiyonu (500 mg/kg p.o.), kuyruk sallama tepkisini önemli ölçüde geciktirmiştir. Flavonoidler ve benzofenon türevleri gibi farklı bileşenler, gözlemlenen etkilerden sorumlu olabilir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, *H. grandifolium* Choisy'nin farelerde hem periferik hem de merkezi antinosiseptif aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir ve bu tür için ağrılı hastalıklarda ilginç bir terapötik potansiyel olduğunu düşündürür (Bonkanka vd., 2011).

Sitotoksik aktivite

Hücre ölümüne neden olan sitotoksosite, doza ve maruziyet süresine bağlı olarak hücrelere değişik derecelerde zarar veren bir olaydır. Hücreler, sitotoksik maddeye maruz kalırsa, apoptoz, otofaji ve nekroz gibi olaylar sonucu ölebilir veya sitostazis nedeniyle çoğalma özelliklerini kaybedebilirler (Tokur ve Aksoy, 2017). *Hypericum* cinsi bitki türlerinde genel olarak bulunan hiperisin ve hiperforin bileşikleri çeşitli kanser hücre hatlarında programlı hücre ölümlerine yol açarak kanser oluşumu ve gelişimini önlediği görülmüştür (Hostanska vd., 2003; Schempp vd., 2002).

Hiperisin kuvvetli bir fotosensibilan bileşiktir, yapılan araştırmalar hiperisinin kanser hücrelerinde fototoksosite oluşturarak olumlu sonuçlar verdiğini göstermektedir (Kuchárová vd., 2015).

In vitro çalışmalarda kanser hücreleri üzerinde kuvvetli antitümör etki gösteren hiperisinin, normal hücreler üzerine yüksek konsantrasyonlarda dahi toksik aktivite gözlenmediği rapor edilmiştir. Hiperisin bileşiği, kanser oluşumunda etkili bir faktör olan ve hücre büyümesinde rol oynayan epidermal büyüme faktörü 48 reseptörlerini ve protein kinaz aktivitesini doğrudan inhibe etmiştir (Koç, 2012).

Hiperisinin üç değişik prostat kanser hücre hattının üzerinde güçlü sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir (Xie vd., 2001). Hiperisin içeren *Hy-*

pericum cinsi bitkiler prostat kanseri tedavisinde önemli bir yere sahiptir çünkü prostat kanserinin erken dönem teşhisinde, kandaki prostat spesifik antijen seviyesi ve farklı tiplerde hücre büyümesine yön veren bir hormon olan serotonin hormonunun yükselen değerleri tanıda kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada *H. perforatum*'un metanol ekstresinin serotonin geri alımını bloke edip kanserli hücrelerin büyümesini önlediği aynı zamanda içerdiği hiperforin, hiperisin ve kersetin maddelerinin sitotoksik etkisi ile bu hücreleri öldürdüğü, bu sebeple de prostat kanserinde alternatif tedavi potansiyeli taşımaktadır (Martarelli vd., 2004).

Başka bir çalışmada *Hypericum* türlerinde bulunan bir diğer bileşik olan hiperforinin, matriks metalloproteinazların (MMP-2, MMP-9) aktive olmasını engelleyerek kanserli hücrelerde görülen invazyon ve metastaz hareketlerini önlediği belirtilmiştir (Dell'Aica vd., 2007).

Ülkemizde Aydın bölgesinde yapılan bir çalışmada ise, o bölgeye özgü 4 bitki türünün (*Crocus olivieri* ssp. *balansae*, *Scutellaria orientalis* ssp. *carica*, *Scrophularia floribunda* ve *H. adenotrichum*) toprak üstü kısımlarından hazırlanan petrol eteri, etil asetat, diklormetan ve metanol ekstralarının HL- 60 lösemi hücre hattı üzerine olan sitotoksik etkileri ile apoptotik ve nekrotik aktiviteleri gözlemlenmiştir, *H. adenotrichum* türünün psödohiperisin ve amentoflavon bileşiklerini ihtiva ettiği fakat hiperisin içermediği, *H. adenotrichum*'dan elde edilen ekstraların çalışılan bitkiler içerisinde HL-60 hücrelerinin çoğalması üzerinde en kuvvetli engelleyici etkiyi gösterdiği bulunmuştur. Bitkinin tüm ekstraları yüksek değerlerde sitotoksik etki göstermiştir (Özmen, 2008).

Antidepresan etki

Hypericum ekstralarının antidepresan etkileri bileşiminde bulunan hiperforin, hiperisin ve kersitrin bileşiklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Westerhoff vd., 2002). *H. perforatum*'un mevsimsel affektif bozukluk, major depresif bozukluk, hiperaktivite bozukluğu, dikkat eksikliği, sosyal fobi, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), distimik bozukluk, somatoform bozukluklar ve anksiyoz depresyon gibi çeşitli psikolojik hastalıklarda etkili olabileceğini gösteren fazla sayıda çalışma bulunmaktadır (Sarris, 2018). Uluslararası Hastalık Sınıflandırma Sistemi (ICD)' ne göre F32.0 (Hafif depresif nöbet), F32.1 (Orta depresif nöbet), F33.0 (Yineleyen depresif bozukluk, şimdiki nöbet hafif şiddetli), F33.1 (Yineleyen depresif bozukluk, şimdiki nöbet orta şiddetli) kodlu hastalıklarda *H. perforatum* bitkisinin ekstraları kullanılabilir (Linde, 2009).

H. perforatum bitkisi uzun yıllardır depresyon tedavisinde kullanılan bir bitkidir (Röder vd., 2004). Tüm dünyada ve Türkiye'de en çok satılan bitkisel ilaçlardan biridir. Bu bitki üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmış

plaseboya kıyasla etkinliğinin yüksek olduğu, bilinen antidepresan ilaçlarla eşit etkinlik gösterdiği bulunmuştur. Aynı zamanda daha az yan etki gösterdiği tespit edilmiştir. *H. perforatum*'un içeriğini oluşturan bileşiklerin karışım halinde bu etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Aktiviteden sorumlu ana bileşen hiperforin adlı floroglusinol türevi bir bileşiktir. Günümüzde antidepresan etki mekanizması tam olarak çözümlenememiştir. Antidepresan aktivitede bitkinin içerdiği flavonoidlerden kaynaklandığını söyleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır (Ersoy ve Ozkan, 2020).

Yapılan bir çalışmada, beş tanesi plasebo kontrollü olmakla birlikte, %50 veya %60 etanol ve su çözücülerıyla hazırlanmış ekstrelerle yapılan on çalışmadan, beş vakanın hepsinde, *Hypericum* ekstresinin büyük ölçüde etkili olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar imipramin veya fluoksetin ilaçları ile kıyaslandığında daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Dört çeşit sentetik antidepresan ile gerçekleştirilen beş karşılaştırmalı çalışmada, amitriptilin altı haftalık tedavi süresi sonunda *Hypericum*'dan büyük ölçüde üstün bulunmuştur, diğer dört çalışmada ise *Hypericum* ve diğer ilaçlar arasında sonuçlarda önemli bir fark görülmemiştir (Schulz, 2002).

Antiproliferatif aktivite

Antiproliferatif etki, hücrelerin bölünerek çoğalmasını engelleyici etkidir. Bu etki daha çok kanser hastalığının tedavisi için istenen bir durumdur. Günümüzde bu etkiye sahip olabileceği düşünülen bitkiler üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Bu bitkilerden bazıları *Hypericum* türü bitkilerdir.

Bir çalışmada, *H. perforatum*, *H. montbrettii* ve *H. origanifolium* bitki türlerinin ekstreleri A549 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, HeLa serviks adenokarsinomu ve normal hücrelere örnek olarak NIH3T3 fibroblast hücrelerinde yöntem olarak MTT ölçümü, nötral kırmızısı ölçümü, yumuşak agar koloni formasyonu ve akrinin turuncusu boyama testleri kullanılarak test edilmiştir. Kullanılan tüm bu bitki ekstrelerinin incelenen bütün hücrelerde sitotoksik ve antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Güzey, 2007).

Çin'deki *Hypericum* türlerinin antiproliferatif aktiviteleri *in vitro* olarak çeşitli kanser hücre hatlarında değerlendirilmiş ve hem tekil bileşiklerin hem de metanol, etanol, etil asetat, diklorometan ve petrol eteri ekstreleri gibi karışımların biyoaktivitesi hakkında pozitif yönde veriler sağlanmıştır (Zhang vd., 2020).

H. ascyron'un antiproliferatif aktivitesini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, *H. ascyron*'un etanol-su (6:4, v/v) ekstresi üzerinde 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) yöntemi kullanılarak bir ön biyolojik tarama gerçekleştirilerek teste başlanmıştır.

MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri, HCT-8 insan bağırsak adenokarsinom hücreleri, HeLa hücreleri ve HepG2 insan hepatom hücreleri için IC_{50} değerleri sırasıyla 77.1, 97.7, 37.2 ve 106.9 $\mu\text{g/mL}$ bulunmuştur. Biyoaktiviteye yönelik fraksiyonlama yapıldığında, kemferol 3-*O*- β -(2''-asetil) galaktopiranosit ve kersetin karışımı tespit edilmiştir ve 21.9 μM IC_{50} değeri ile HeLa hücrelerine karşı sitotoksosite görülmüştür. Karışımın, kemferol 3-*O*- β -(2'' asetil) galaktopiranosid veya kersetinin tek başlarına gösterdikleri sitotoksiteden daha yüksek bir IC_{50} değeri (sırasıyla 81.4 μM ve 130.3 μM) bulunmuştur, bu da karışımın HeLa hücrelerine karşı sitotoksositeyi hızlandırdığını göstermiştir. *In vitro* araştırmada, KQ'nun, mitokondriyal membran potansiyellerinin modülasyonu, reaktif oksijen türleri üretimi ve kaspaz-3 aktivasyonu yoluyla meydana gelen apoptozu indükleyerek HeLa hücrelerinin büyümesini inhibe ettiğini ortaya çıkarmıştır (X.-M. Li vd., 2015a; 2015b).

Hypericum bitki türlerinin antikanser etkisi çoğunlukla fotodinamik tedavi (PDT) denilen, tedavi yöntemi kapsamında araştırılmaktadır. Fotodinamik tedavi, kötü huylu kanser hücreleri ve kötü huylu olmayan ama büyümesinde anormallik olan istenmeyen hücrelerin büyümesinin ve çoğalmasının engellenmesini, apoptoz ve nekrozunu indüklemektedir. *In vitro* ve *in vivo* ortamlarda kullanılmaktadır. Fotodinamik tedavi yöntemi haricinde içeriğinde antikanser etkiye sahip olduğu düşünülen bileşiklerin izolasyonu ile doz ve zamana bağlı hücrel toksisitelere *in vitro* ortamda bakılmaktadır (Ali vd., 2001; Piette vd., 2003).

***Hypericum* türlerinin içerdiği biyoaktif bileşenler ve biyoaktiviteleri**

Genel olarak *Hypericum* türlerinden günümüze kadar floroglusinol türevleri, naftodiantronlar, ksantonlar, flavonoidler, diğer fenolik bileşenler ve terpenoidler dahil olmak üzere 900'den fazla kimyasal bileşik tanımlanmıştır (Bridi vd., 2018; Zhao vd., 2015; Vincent vd., 2021). *Hypericum* türlerinin yapılan araştırmalar sonucunda birbirinden farklı ve kompleks yapılarda aynı zamanda farmakolojik etkiye sahip olan çok sayıda bileşik içermekte olduğu görülmüştür. Bu türlerin başlıca sorumlu bileşikleri, hiperisin, izohiperisin, psödohiperisin, protohiperisin, protopsödohiperisin, siklopsödohiperisin ile hiperforin ve adhiperforin dahil prenillenmiş floroglusinol olan antrakinonlardır. Bunlar dışında bitkide kemferol, kersetin, luteolin, hiperosit, izokersittrin, kersittrin ve rutin dahil flavonoit bileşikleri; kateşin ve epikateşin içeren flavanoller ile birlikte biapigenin ve amentoflavon içeren biflavonoitler bulunmaktadır. Ayrıca uçucu yağında kafeik ve klorojenik asitler ve metil-2-oktan yer almaktadır (Camas vd., 2014; Tatsis vd., 2007). Bunlardan floroglusinol türevleri ana bileşenlerdir (Zhang vd., 2020).

Floroglusinoller

Floroglusinol türevleri, özellikle polisiklik poliprenillenmiş açılfloroglusinoller (PPAP'ler), önemli yapısal ve biyoaktif çeşitlilik gösteren bir hibrit doğal ürün sınıfıdır (Yang vd., 2018). 700'den fazla PPAP vardır ve bu PPAP'lerin ana kaynakları *Hypericum* türleridir (Bridi vd., 2018; Yang vd., 2018). Örneğin, St. John's wort'ten izole edilen bir floroglusinol türevi olan hiperforinin antidepresan, antimikrobiyal ve antitümör aktiviteleri olduğu bildirilmiştir (Bridi vd., 2018). *Hypericum* türleri geleneksel tıpta çokça kullanılmaktadır. Bu kullanımı incelendiğinde floroglusinol türevlerinin etkin olduğu düşünülmektedir. Buna göre bazı hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite gösteren 50 floroglusinol türevi bulunmuştur (Duan vd., 2018; Kong vd., 2017; Liao vd., 2016; Rui vd., 2017; Yang vd., 2017; Ye vd., 2019; Zhu vd., 2016). Otuz floroglusinol türevi PC12 ve SH-SY5Y hücre dizileri gibi birkaç hücre dizisinde kimyasal kaynaklı yaralanmalara karşı nöroprotektif aktiviteler göstermiştir (Wang vd., 2018; Yan vd., 2019; Zhou vd., 2016). On beş floroglusinol türevi, bir insan karaciğer hücre hattındaki hasara karşı hepatoprotektif etkiler göstermiştir (Gao vd., 2016; Hu vd., 2017; Tao vd., 2018). On altı floroglusinol türevi, RAW 264.7 makrofajlarında veya BV2 hücrelerinde LPS kaynaklı NO üretimine karşı inhibitör etkilere sahip olduğu görülmüştür (Li vd., 2019; Liu vd., 2018; Zhang vd., 2017). On iki analog antimikrobiyal aktivite sergilemiştir (Li vd., 2018) ve 6 analog antiviral aktivite göstermiştir (Hu vd., 2018; Hu vd., 2016).

Naftodiantronlar

Naftodiantronlar, genellikle *Hypericum* türlerinin çiçek ve yapraklarında görülür. Bu maddeler bitkinin toprak üstü kısımlarından elde edilen yağda bulunurlar ve bu yağda kırmızı renk veren maddelerdir. Bitkiye güneş ışığında bakıldığında delik görünümü, siyah noktalar, gude yapıları görülür. Naftodiantronlar bu yapılarda bulunur. Bu bileşenler koyun gibi bazı hayvanlar tarafından fazla yenildiğinde, güneş ışığına maruziyet ile deride hassasiyet oluşur, bu durum "hiperisizm" olarak isimlendirilir (Başer, 2007). Hiperisin, psödohiperisin olarak adlandırılan bileşikler *Hypericum* türlerinde en çok bulunan naftodiantronlardır. *Hypericum* türlerinin sahip olduğu farmakolojik etkilerden birçoğu bu bileşiklere bağlıdır. Hiperisin antitümör, antiviral, antiproliferatif, antidepresan etkilere sahip bir bileşiktir (Barnes vd., 2007; Jacobson vd., 2001; Meruelo vd., 1988). Aynı zamanda hiperisin, doğadaki en güçlü doğal fotosensibilizandır. Bu özelliğine bağlı olarak fotodinamik terapi adı verilen kanser tedavisinde kullanılabilir bir bileşik olabileceği düşünülmektedir (Patocka, 2003). Diğer bir naftodiantron olan psödohiperisin fototoksik etkiye sahip değildir (Vandenbogaerde vd., 1998). Bu bileşikler dışında *Hypericum* türle-

rinde izohiperisin ve siklopsodohiperisin adlı naftodiantron türevlerinin bulunduğu da bildirilmiştir (Okyay, 2021).

Flavonoitler

Flavonoitler sarı renkli bileşiklerdir. Flavonoit adı sarı anlamında kullanılan flavus kelimesinden gelir. Flavonoidler $C_6C_3C_6$ genel yapısında olan polifenolik bileşiklerdir. Bitkilerin tüm organlarında bulunabilirler (Aktaş ve Çölgeçen, 2017). Hücre özsuyunda serbest halde ya da glikozitlere bağlı olarak görülebilirler (Okyay, 2021). *Hypericum* türlerinde bulunan ve çeşitli etkilere sahip olan flavonoitler rutin, hiperozit (hiperin), kersitrin, isokersitrin, kemferol, luteolin, mirsetin ve kersetin'dir (Crockett vd., 2016). Flavonoidlerin antioksidan, antimutajenik, antiproliferatif, antitümör, antiviral ve antiinflamatuvar özellikleri bulunduğu bildirilmektedir (Atınç ve Kalkan, 2018).

Biflavonlar

Biflavonlar bitkilerde nadir bulunan (genellikle sebzelerde) dimeirik yapıda ki maddelerdir. Bir *Hypericum* türü olan *H. perforatum*'un 3', 8''-biapigenin (0.1-0.5%), amentoflavon (0.01–0.05%) , 6', 8''-dikersetin adlı biflavonları içerdiği bildirilmektedir. Bu maddelerin farmakolojik etkilerinin tam olarak bilinmemesine karşın amentoflavonun ağrı kesici ve enflamasyon önleyici etkisinin bulunduğu bilinmektedir (Altan vd., 2015). Bunlar dışında yapılan bazı çalışmalar amentoflavonların beyinde ki benzodiazepin reseptörlerine yüksek ilgiyle bağlandığını göstermektedir (Bareithel vd., 1997).

Tanenler ve proantosiyanidinler

Hypericum türlerinin çoğunlukla toprak üstü kısımlarında bulunan proantosiyaninler çiçeklenme başlangıcında %2 ile %4 arasında bir konsantrasyonla maksimum düzeye ulaşırlar (Brantner vd., 1994; Linde vd., 1996). Bu maddelerin antioksidan (Nahrstedt ve Butterweck, 1997), antiviral (Chatterjee vd., 1998) ve antimikrobiyal etkilere (Scalbert, 1991) sahip olduğu bildirilmektedir. *Hypericum* türlerinde bulunan bir diğer bileşen tanenlerdir. *Hypericum* türleri yaklaşık %16 oranında kondanse tanen bileşikleri içermektedir (Kartnig vd., 1989). Tanenler antifungal, antibakteriyel ve antiviral etkiye sahip bileşiklerdir. Bu etkileri dışında tanenlerin antikarsinojenik etkili oldukları konusunda çalışmalar mevcuttur (Chung vd., 1998).

Uçucu Yağlar

Hypericum türlerinde uçucu yağ genellikle yaprak ve çiçeklerden elde edilir. Uçucu yağ bitkilerin bu kısımlarında bulunan şeffaf renkli ve delik

görünümlü guddeler içerisinde yer alır. Uçucu yağ verimi %1' den azdır. Tam çiçeklenme döneminde en yüksek konsantrasyona (yaklaşık %0.35) ulaşır (Nahrstedt ve Butterweck, 1997). Uçucu yağda yüksek konsantrasyonda β -karyofillen ve karyofillenoksit gibi seskiterpenler, α -pinen, β -pinen, limonen ve mirsen gibi monoterpenler ve 2-methyl oktan, n-nonan, n-dekan, n-undekan, n-tetradekanol, 2-methyl-dekan, and 2-methyl-dodekan gibi alifatik bileşikler bulunmaktadır (Crockett, 2010). *Hypericum* türleri içerisinde uçucu yağın bileşiminde çeşitli değişiklikler görülebileceği bildirilmektedir (Köse ve Türkten, 2022). Bir çalışmada Türkiye'nin Doğu Anadolu bölgesinde doğal olarak yetişen *H. uniglandulosum*'un toprak üstü kısımlarının uçucu yağ içerikleri GC-MS/MS ile araştırılmıştır. *H. uniglandulosum*'un yirmi altı esansiyel yağında α -pinen (%35.1), undekan (%19.2), benzoik asit (%2.7) ve sikloheksasiloksan (%2.3) ana bileşenler olarak belirlenmiştir (Babacan ve Bağci, 2017). Ayrıca daha önce yapılan bir çalışmada bu türe ait ekstrelerde baskın yağ asitlerinin oleik asit (%3.45 \pm %0,17), palmitik asit (%12.16 \pm %0.69) ve α -linolenik asit (%17.15 \pm 0.84) olduğu saptanmıştır. Ek olarak, özlerin β sitosterol (289.33 \pm 4.96 μ g/g), kolesterol (66.16 \pm 0.78 μ g/g), stigmasterol (52.60 \pm 0.57 μ g/g) ve ayrıca α - tokoferol (29.2 \pm 0.54 μ g/g) içerdiği bulunmuştur. Bu bitkinin metanol ekstresinin serbest radikaller üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir (Turkoglu vd., 2015).

Teşekkür

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde 1919B012207031 başvuru numaralı Tübitak 2209-A projesinden yararlanılmıştır. Katkılarından dolayı Tübitak'a teşekkür ederiz.

Kaynakça

- Aktaş, T., & Çölgeçen, H. (2017). Farklı bitki türlerinden bitki doku kültürü teknikleriyle flavonoidlerin üretimi. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 7(2), 665-673.
- Ali, S. M., Chee, S. K., Yuen, G. Y., & Olivo, M. (2001). Hypericin and hypocrellin induced apoptosis in human mucosal carcinoma cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 65(1), 59-73.
- Altan, A., Damlar, İ., Aras, M., & Alpaslan, C. (2015). Effect of St. John's Wort (*Hypericum Perforatum*) on Wound Healing. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 24(4), 578-591.
- Altun, M. L., Yılmaz, B. S., Orhan, I. E., & Citoglu, G. S. (2013). Assessment of cholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant effects of *Hypericum perforatum* L.(St. John's wort). *Industrial Crops and Products*, 43, 87-92.
- Atınç, M., & kalkan, İ. (2018). Flavonoidler ve sağlık üzerine etkileri. *Aydın Gastronomi*, 2(1), 31-38.
- Babacan, E. Y., & Bagci, E. (2017). Essential oil composition of *Hypericum uniglandulosum* Hausskn. ex Bornm. and *Hypericum lyidium* Boiss. from Turkey. *International Journal of Nature and Life Sciences*, 1(1), 12-16.
- Barış, D., Kızıl, M., Aytakin, Ç., Kızıl, G., Yavuz, M., Çeken, B., & Ertekin, A. S. (2011). In vitro antimicrobial and antioxidant activity of ethanol extract of three *Hypericum* and three *Achillea* species from Turkey. *International Journal of Food Properties*, 14(2), 339-355.
- Barnes, J., Anderson, L. A., & Phillipson, J. D. (2001). St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol*, 53(5), 583-600. doi:10.1211/0022357011775910
- Barnes, J., Anderson, L. A., & Phillipson, J. D. (2007). *Herbal medicines: pharmaceutical press*.
- Barros, F. M., Pippi, B., Dresch, R. R., Dauber, B., Luciano, S. C., Apel, M. A., . . . von Poser, G. L. (2013). Antifungal and antichemotactic activities and quantification of phenolic compounds in lipophilic extracts of *Hypericum* spp. native to South Brazil. *Industrial Crops and Products*, 44, 294-299.
- Başer, K. (2007). Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.). *Bağ Bahçe Çiçek Dergisi*(13), 28-29.
- Baureithel, K. H., Büter, K. B., Engesser, A., Burkard, W., & Schaffner, W. (1997). Inhibition of benzodiazepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of *Hypericum*. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 72(3), 153-157.
- Baytop, T. 1999. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi. Nobel Tıp Yayınevi. 2. Baskı. İstanbul, s. 256.

- BILMES SH 2019, III. International scientific and vocational studies congress—science and health full text book.
- Bi, D., Chen, D., Khayatnezhad, M., Hashjin, Z. S., Li, Z., & Ma, Y. (2021). Molecular identification and genetic diversity in *Hypericum L.*: A high value medicinal plant using RAPD markers markers. *Genetika*, 53(1), 393-405.
- Bingol, U., Cosge, B., & Gurbuz, B. (2011). *Hypericum* species in flora of Turkey. *Med Aromat Plant Sci Biotechnol*, 5, 86-90.
- BIu, A. (1969). Antibiotic preparations from *Hypericum perforatum L.* *Mikrobiologichnyi Zhurnal*, 31(2), 128-133.
- Bonkanka, C. X., Sánchez-Mateo, C. d. C., & Rabanal, R. M. (2011). Antinociceptive activity of *Hypericum grandifolium* Choisy in mice. *Journal of natural medicines*, 65(1), 122-128.
- Brantner, A., Kartnig, T., & Quehenberger, F. (1994). Vergleichende phytochemische Untersuchungen an *Hypericum perforatum L.* und *Hypericum maculatum Crantz.* *Sci. Pharm*, 62, 261-276.
- Bridi, H., de Carvalho Meirelles, G., & von Poser, G. L. (2018). Structural diversity and biological activities of phloroglucinol derivatives from *Hypericum* species. *Phytochemistry*, 155, 203-232.
- Camas, N., Radusiene, J., Ivanauskas, L., Jakstas, V., Kayikci, S., & Cirak, C. (2014). Chemical composition of *Hypericum* species from the *Taeniocarpium* and *Drosanthe* sections. *Plant systematics and evolution*, 300(5), 953-960.
- Chatterjee, S., Nöldner, M., Koch, E., & Erdelmeier, C. (1998). Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* and hyperforin: the neglected possibility. *Pharmacopsychiatry*, 31(S 1), 7-15.
- Chung, K.-T., Wong, T. Y., Wei, C.-I., Huang, Y.-W., & Lin, Y. (1998). Tannins and human health: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 38(6), 421-464.
- Ciccarelli, D., Andreucci, A. C., & Pagni, A. M. (2001). Translucent glands and secretory canals in *Hypericum perforatum L.* (Hypericaceae): morphological, anatomical and histochemical studies during the course of ontogenesis. *Annals of botany*, 88(4), 637-644.
- Cirak, C., Ayan, A. K., & Kevseroglu, K. (2004). The effects of light and some pre-soaking treatments on germination rate of st. John's worth (*Hypericum perforatum L.*) seeds. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 7(2), 182-186.
- Crockett, S., Baur, R., Kunert, O., Belaj, F., & Sigel, E. (2016). A new chromanone derivative isolated from *Hypericum lissophloeus* (Hypericaceae) potentiates GABAA receptor currents in a subunit specific fashion. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24(4), 681-685.
- Crockett, S. L. (2003). *Phytochemical and biosystematic investigations of new and old world Hypericum species (Clusiaceae)*: The University of Mississippi.
- Crockett, S. L. (2010). Essential oil and volatile components of the genus *Hy-*

- pericum (Hypericaceae). *Natural product communications*, 5(9), 1934578X1000500926.
- Crockett, S. L., & Robson, N. K. (2011). Taxonomy and Chemotaxonomy of the Genus *Hypericum*. *Med Aromat Plant Sci Biotechnol*, 5(Special Issue 1), 1-13.
- Crockett, S. L., Wenzig, E.-M., Kunert, O., & Bauer, R. (2008). Anti-inflammatory phloroglucinol derivatives from *Hypericum empetrifolium*. *Phytochemistry letters*, 1(1), 37-43.
- Çirak, C., & Dursun, K. (2014). Önemli Tıbbi Bitkiler Olarak *Hypericum* Türleri. *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 24(1), 38-52.
- Dall'Agnol, R., Ferraz, A., Bernardi, A., Albring, D., Nör, C., Sarmiento, L., . . . Schapoval, E. (2003). Antimicrobial activity of some *Hypericum* species. *Phytomedicine*, 10(6-7), 511-516.
- Dauncey, E. A., Irving, J. T. W., & Allkin, R. (2019). A review of issues of nomenclature and taxonomy of *Hypericum perforatum* L. and Kew's Medicinal Plant Names Services. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(1), 4-14.
- Davis, P.H. (1978). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburg: Edinburg University Press.
- De Andrade, M. R., Almeida, E. X., & Conserva, L. M. (1998). Alkyl chromone and other compounds from *Clusia nemorosa*. *Phytochemistry*, 47(7), 1431-1433.
- Dell'Aica, I., Niero, R., Piazza, F., Cabrelle, A., Sartor, L., Colalto, C., . . . Albini, A. (2007). Hyperforin blocks neutrophil activation of matrix metalloproteinase-9, motility and recruitment, and restrains inflammation-triggered angiogenesis and lung fibrosis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 321(2), 492-500.
- Derbentseva, N., & Rabinovich, A. (1968). Isolation, purification, and study of some physicochemical properties of no-voimanin. *Novoimanin Ego Lech. In: Solov'eva, AI, Ed., Svoistva, USSR*, 15-18.
- Duan, Y.-T., Zhang, J., Lao, Y.-Z., Tan, H.-S., Ye, Y.-S., Yang, X.-W., . . . Xu, G. (2018). Spirocyclic polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from the ethyl acetate fraction of *Hypericum henryi*. *Tetrahedron Letters*, 59(46), 4067-4072.
- Erol, H. S. (2020). İnflamasyon ve serbest radikaller. *SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA*, 71.
- Ersoy, E., & Ozkan, E. (2020). Geçmişten Günümüze *Hypericum perforatum* (Sarı Kantaron) ve Depresyon Tedavisi-Neler Biliyoruz? *Hypericum perforatum (St John's Wort) for Depression Treatment From Past to Present-What do We Know?* February. In.
- Ersoy, E., & Özkan, E. E. (2019). Yeni Çalışmalar Işığında *Hypericum* Türlerinin

Farmakolojik Aktiviteleri. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 2(2), 71-79.

- European Pharmacopoeia (2005, 5th Editio) Europe, Council of... Strasbourg: Council of Europe.
- Fenner, R., Sortino, M., Rates, S. K., Dall'Agnol, R., Ferraz, A., Bernardi, A., . . . Schapoval, E. (2005). Antifungal activity of some Brazilian Hypericum species. *Phytomedicine*, 12(3), 236-240.
- Ferreira, T., Moreira, C., Cária, N., Victoriano, G., Silva Jr, W., & Magalhães, J. (2014). Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, 16, 290-298.
- Fuller, R. W., Blunt, J. W., Boswell, J. L., Cardellina, J. H., & Boyd, M. R. (1999). Guttiferone F, the first prenylated benzophenone from *Allanblackia stuhlmannii*. *Journal of natural products*, 62(1), 130-132.
- Fürst, R., & Zündorf, I. (2015). Evidence-based phytotherapy in Europe: where do we stand? *Planta medica*, 81(12/13), 962-967.
- Galeotti, N. (2017). *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *J Ethnopharmacol*, 200, 136-146. doi:10.1016/j.jep.2017.02.016
- Galeotti, N., Vivoli, E., Bilia, A. R., Vincieri, F. F., & Ghelardini, C. (2010). St. John's Wort reduces neuropathic pain through a hypericin-mediated inhibition of the protein kinase C γ and ϵ activity. *Biochemical pharmacology*, 79(9), 1327-1336.
- Gao, W., Hu, J.-W., Xu, F., Wei, C.-J., Shi, M.-J., Zhao, J., . . . Xing, J.-G. (2016). Polyisoprenylated benzoylphloroglucinol derivatives from *Hypericum scabrum*. *Fitoterapia*, 115, 128-134.
- Gunther, R. T.(1968). The Greek herbal of Dioscorides-de materia medica. *Hafner Publishing Co., New York*, 2, 170.
- Güner, A., Aslan, S., Babaç, M., Vural, M., & Ekim, T. (2012). Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler) Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi. *Istanbul, Turkey*, 1-1290.
- Güzey, G. (2007). A549, HeLa ve NIH3T3 hücre kültürlerinde *Hypericum perforatum*, *Hypericum montbrettii* ve *Hypericum organifolium* türlerinin sitotoksik ve antiproliferatif etkileri.
- Hostanska, K., Reichling, J., Bommer, S., Weber, M., & Saller, R. (2003). Hyperforin a constituent of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) extract induces apoptosis by triggering activation of caspases and with hypericin synergistically exerts cytotoxicity towards human malignant cell lines. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 56(1), 121-132.
- Hu, J., Gao, W., Xu, F., Wei, C., Shi, M., Sun, H., . . . Jiang, J. (2017). Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol derivatives from *Hypericum scabrum*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 27(21), 4932-4936.

- Hu, L., Liu, Y., Wang, Y., Wang, Z., Huang, J., Xue, Y., . . . Zhang, Y. (2018). Discovery of acylphloroglucinol-based meroterpenoid enantiomers as KSHV inhibitors from *Hypericum japonicum*. *RSC advances*, 8(43), 24101-24109.
- Hu, L., Zhang, Y., Zhu, H., Liu, J., Li, H., Li, X.-N., . . . Zhang, Y. (2016). Filicin acid based meroterpenoids with anti-Epstein-Barr virus activities from *Hypericum japonicum*. *Organic letters*, 18(9), 2272-2275.
- Ishiguro, K., Nagareya, N., & Fukumoto, H. (1998). A phloroglucinol derivative from cell suspension cultures of *Hypericum patulum*. *Phytochemistry*, 47(6), 1041-1043.
- Jacobson, J. M., Feinman, L., Liebes, L., Ostrow, N., Koslowski, V., Tobia, A., . . . Prince, A. M. (2001). Pharmacokinetics, safety, and antiviral effects of hypericin, a derivative of St. John's wort plant, in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(2), 517-524.
- Karakaş, Ö. (2010). *İn vitro şartlarda yetiştirilen Hypericum triquetrifolium Turra. (Guttiferae)'nun total hiperisin içeriğinin incelenmesi*. Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi,
- Karamanoğlu, K. (1977). Farmasötik botanik ders kitabı. In: Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi.
- Kartnig, T., Gruber, A., & Sauer, H. (1989). Comparative phytochemical investigations of *Hypericum* species. *Planta medica*, 55(02), 215-215.
- Keleş, O., Ak, S., Bakirel, T., & Alpınar, K. (2001). Screening of some Turkish plants for antibacterial activity. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 25(4), 559-565.
- Kıyan, S., Uyanıkgil, Y., Altuncı, Y. A., Çavuşoğlu, T., Çetin Uyanıkgil, E., & Karabey, F. (2015). Investigation of acute effects of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort-Kantaron) treatment in experimental thermal burns and comparison with silver sulfadiazine treatment. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.*, 21(5), 323-336. doi:10.5505/tjtes.2015.
- Koç, L. Y. (2012). Bazı bitki ekstralarının antimikrobiyal, antioksidan ve sitotoksik etkileriyle, kanserli dokularda adenoazin deaminaz enzimi üzerine etkisi. *University of Ankara*.
- Kong, L.-M., Long, X.-W., Yang, X.-W., Xia, F., Khan, A., Yan, H., . . . Xu, G. (2017). seco-Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols with unusual carbon skeletons from *Hypericum ascyron*. *Tetrahedron Letters*, 58(22), 2113-2117.
- Köse, Y. B., & Türkten, V. (2022). *Endemik Hypericum aviculariifolium jaub. et spach ve Hypericum bithynicum boiss. türleri üzerine farmasötik botanik araştırmalar*. Anadolu Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
- Kubin, A., Wierrani, F., Burner, U., Alth, G., & Grunberger, W. (2005). Hypericin-the facts about a controversial agent. *Current pharmaceutical design*, 11(2), 233-253.

- Kuchárová, B., Mikeš, J., Jendželovský, R., Vargová, J., Mikešová, L., Jendželovská, Z., . . . Fedoročko, P. (2015). Potentiation of hypericin-mediated photodynamic therapy cytotoxicity by MK-886: focus on ABC transporters, GDF-15 and redox status. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 12(3), 490-503.
- Leite, P. M., Camargos, L. M., & Castilho, R. O. (2021). Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. *European Journal of Integrative Medicine*, 41, 101270.
- Li, X.-M., Luo, X.-G., Wang, N., Zhou, H., Si, C.-L., Li, K., . . . Zhang, T.-C. (2015). The extract of *Hypericum ascyron* L. induces bacterial cell death through apoptosis pathway. *Journal of ethnopharmacology*, 166, 205-210.
- Li, X. M., Luo, X. G., Ma, N., Li, K., Li, W., Ma, D. Y., & Zhang, T. C. (2015). Quality and antitumour activity evaluation of extract of *Hypericum ascyron*. *Biomedical Chromatography*, 29(1), 47-52.
- Li, Y.-P., Hu, K., Yang, X.-W., & Xu, G. (2018). Antibacterial dimeric acylphloroglucinols from *Hypericum japonicum*. *Journal of natural products*, 81(4), 1098-1102.
- Li, Y.-R., Xu, W.-J., Wei, S.-S., Lu, W.-J., Luo, J., & Kong, L.-Y. (2019). Hyperbenanols FQ, diverse monoterpenoid polyprenylated acylphloroglucinols from the flowers of *Hypericum beanii*. *Phytochemistry*, 159, 56-64.
- Liao, Y., Yang, S.-Y., Li, X.-N., Yang, X.-W., & Xu, G. (2016). Polyprenylated acylphloroglucinols from the fruits of *Hypericum henryi*. *Science China Chemistry*, 59(9), 1216-1223.
- Linde, K. (2009). St. John's wort—an overview. *Complementary Medicine Research*, 16(3), 146-155.
- Linde, K., Ramirez, G., Mulrow, C. D., Pauls, A., Weidenhammer, W., & Melchert, D. (1996). St John's wort for depression—an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *Bmj*, 313(7052), 253-258.
- Liu, Y.-Y., Ao, Z., Xue, G.-M., Wang, X.-B., Luo, J.-G., & Kong, L.-Y. (2018). Hypatulone A, a Homoadamantane-type acylphloroglucinol with an intricately caged core from *Hypericum patulum*. *Organic letters*, 20(24), 7953-7956.
- Lu, Y.-H., Du, C.-B., Liu, J.-W., Hong, W., & Wei, D.-Z. (2004). Neuroprotective effects of *Hypericum perforatum* on trauma induced by hydrogen peroxide in PC12 cells. *The American Journal of Chinese Medicine*, 32(03), 397-405.
- Martarelli, D., Martarelli, B., Pediconi, D., Nabissi, M., Perfumi, M., & Pompei, P. (2004). *Hypericum perforatum* methanolic extract inhibits growth of human prostatic carcinoma cell line orthotopically implanted in nude mice. *Cancer letters*, 210(1), 27-33.
- Mat, A. (2019). Pharmacological Activities of *Hypericum* Species in Light of New

Studies. *Journal of Advanced Research in Health Sciences*, 2(2), 71-79.

- McKee, T. C., Covington, C. D., Fuller, R. W., Bokesch, H. R., Young, S., Cardellina, J. H., . . . Cragg, G. M. (1998). Pyranocoumarins from tropical species of the genus *Calophyllum*: a chemotaxonomic study of extracts in the National Cancer Institute collection. *Journal of natural products*, 61(10), 1252-1256.
- Meruelo, D., Lavie, G., & Lavie, D. (1988). Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(14), 5230-5234.
- Nahrstedt, A., & Butterweck, V. (1997). Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*, 30(S 2), 129-134.
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2007). Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of natural products*, 70(3), 461-477.
- NorMaN, K. (2016). then came molecular phylogenetics—Reactions to a monographic study of *Hypericum* (Hypericaceae). *Phytotaxa*, 255(3), 181-198.
- Okuyay, B. (2021). *Hypericum thymopsis* Boiss. (Hypericaceae) Üzerinde Fitokimyasal ve Biyoaktivite Çalışmaları. Anadolu University (Turkey),
- Oliveira, A. I., Pinho, C., Sarmiento, B., & Dias, A. C. (2016). Neuroprotective activity of *Hypericum perforatum* and its major components. *Frontiers in plant science*, 7, 1004.
- Özkök, A., Koru, Ö., & Sorkun, K. (2016). Microbiological analysis and antibacterial effects of Turkish thyme honey. *Bee World*, 93(4), 98-101.
- Özmen, A. (2008). Aydın yöresinde yetişen bazı endemik bitkilerden elde edilen ekstraktların sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi.
- Öztürk, N., Korkmaz, S., & Öztürk, Y. (2007). Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *Journal of ethnopharmacology*, 111(1), 33-39.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5.
- Patocka, J. (2003). The chemistry, pharmacology, and toxicology of the biologically active constituents of the herb *Hypericum perforatum* L. *Journal of Applied Biomedicine*, 1(2), 61-70.
- Piette, J., Volanti, C., Vantieghem, A., Matroule, J.-Y., Habraken, Y., & Agostinis, P. (2003). Cell death and growth arrest in response to photodynamic therapy with membrane-bound photosensitizers. *Biochemical pharmacology*, 66(8), 1651-1659.
- Robson, N. K. B. (1966). *Hypericum*. İçinde P.H. Davis (Ed.), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburgh: Edinburgh University Press, Volume

II; 305-401.

- Röder, C., Schaefer, M., & Leucht, S. (2004). Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St. John's Wort. *Fortschritte der Neurologie-psychiatrie*, 72(6), 330-343.
- Rui, D.-Y., Chen, X.-Q., Li, Z., Tang, L.-Y., & Li, F. (2017). Chemical constituents of *Hypericum petiolulatum*. *Chemistry of Natural Compounds*, 53(3), 457-462.
- Sarris, J. (2018). Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytotherapy Research*, 32(7), 1147-1162.
- Scalbert, A. (1991). Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry*, 30(12), 3875-3883.
- Schempp, C. M., Kirkin, V., Simon-Haarhaus, B., Kersten, A., Kiss, J., Termeer, C. C., . . . Sleeman, J. P. (2002). Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene*, 21(8), 1242-1250.
- Schempp, C. M., Müller, K. A., Winghofer, B., Schöpf, E., & Simon, J. C. (2002). [St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). A plant with relevance for dermatology]. *Hautarzt*, 53(5), 316-321. doi:10.1007/s00105-001-0317-5
- Schempp, C. M., Windeck, T., Hezel, S., & Simon, J. C. (2003). Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream—a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomedicine*, 10, 31-37.
- Schulz, V. (2002). Clinical trials with *Hypericum* extracts in patients with depression—results, comparisons, conclusions for therapy with antidepressant drugs. *Phytomedicine*, 9(5), 468-474.
- Seyrekoglu, F., Temiz, H., Eser, F., & Yildirim, C. (2022). Comparison of the antioxidant activities and major constituents of three *Hypericum* species (*H. perforatum*, *H. scabrum* and *H. organifolium*) from Turkey. *South African Journal of Botany*, 146, 723-727. doi:https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.12.012
- Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., & Tanaka, T. (2001). Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in central Anatolia. *Journal of ethnopharmacology*, 75(2-3), 95-115.
- Singh, R. B., & Downing, D. (1995). Antioxidants and coronary artery disease. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*, 5(3), 219-224.
- Solomon, D., Adams, J., & Graves, N. (2013). Economic evaluation of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) for the treatment of mild to moderate depression. *J Affect Disord*, 148(2-3), 228-234. doi:10.1016/j.jad.2012.11.064
- Süntar, I. P., Akkol, E. K., Yılmaz, D., Baykal, T., Kırmızıbekmez, H., Alper, M., & Yeşilada, E. (2010). Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of ethnopharmacology*, 127(2), 468-477.

- Şenkal, B. C., & Uskutoglu, T. (2021). Hypericum taxa of Turkey's flora and intra-population variation of morpho-agronomic traits in *H. heterophyllum* Vent., an endemic species. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 11(1), 743-752.
- Tao, P., Hao, X., & Chen, L. (2018). Chemical constituents isolated from *Hypericum erectum* Thunb. *Chin. Med. J. Res. Prac*, 32, 24-27.
- Tatsis, E. C., Boeren, S., Exarchou, V., Troganis, A. N., Vervoort, J., & Gerotherassis, I. P. (2007). Identification of the major constituents of *Hypericum perforatum* by LC/SPE/NMR and/or LC/MS. *Phytochemistry*, 68(3), 383-393.
- Tokur, O., & Aksoy, A. (2017). In vitro sitotoksisite testleri. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 6(1), 112-118.
- Tolkunova, N., Cheuva, E., & Bidyuk, A. Y. (2002). Effect of medicinal plant extracts on microorganism development. *Pishchevaya Promyshlennost*, 8, 70-71.
- Turkoglu, S., Turkoglu, I., Celik, S., Bahsi, M., Gur, S., & Parlak, A. E. (2015). Some biological compounds, antioxidant and antimicrobial activities of endemic *Hypericum uniglandulosum*. *Chemistry of Natural Compounds*, 51, 615-619.
- Vandenbogaerde, A. L., Kamuhabwa, A., Delaey, E., Himpens, B. E., Merlevede, W. J., & de Witte, P. A. (1998). Photocytotoxic effect of pseudohypericin versus hypericin. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 45(2-3), 87-94.
- Verotta, L., Appendino, G., Bombardelli, E., & Brun, R. (2007). In vitro antimalarial activity of hyperforin, a prenylated acylphloroglucinol. A structure-activity study. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(6), 1544-1548.
- Vincent, O. M., Nguta, J. M., Mitema, E. S., Musila, F. M., Nyak, D. M., Mohammed, A. H., & Gervason, M. A. (2021). Ethnopharmacology, pharmacological activities, and chemistry of the *Hypericum* genus. *J. Phytopharmacol*, 10, 105-113.
- Vlietinck, A., De Bruyne, T., Apers, S., & Pieters, L. (1998). Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Planta medica*, 64(02), 97-109.
- Wang, H., Zhang, W., Gao, Q., Cao, X., Li, Y., Li, X., . . . Shuai, L. (2018). Extractive from *Hypericum ascyron* L promotes serotonergic neuronal differentiation in vitro. *Stem Cell Research*, 31, 42-50.
- Westerhoff, K., Kaunzinger, A., Wurglics, M., Dressman, J., & Schubert-Zsilavec, M. (2002). Biorelevant dissolution testing of St John's wort products. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54(12), 1615-1621.
- WHO monographs (2002), World Health Organization. *Herba Andrographidis*. WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 2, . .

- Xie, X., Hudson, J. B., & Guns, E. S. (2001). Tumor-specific and photodependent cytotoxicity of hypericin in the human LNCaP prostate tumor model. *Photochemistry and photobiology*, 74(2), 221-225.
- Yan, X.-T., An, Z., Huangfu, Y., Zhang, Y.-T., Li, C.-H., Chen, X., . . . Gao, J.-M. (2019). Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol and phenolic metabolites from the aerial parts of *Hypericum elatoides* and their neuroprotective and anti-neuroinflammatory activities. *Phytochemistry*, 159, 65-74.
- Yang, X.-W., Grossman, R. B., & Xu, G. (2018). Research progress of polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols. *Chemical reviews*, 118(7), 3508-3558.
- Yang, X.-W., Wang, H., Ma, W.-G., Xia, F., & Xu, G. (2017). homo-adamantane type polyprenylated acylphloroglucinols from *Hypericum pseudohenryi*. *Tetrahedron*, 73(5), 566-570.
- Ye, Y., Yang, X.-W., Zhou, Y., & Xu, G. (2019). homo-Adamantane type polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from *Hypericum hookerianum*. *Fitoterapia*, 133, 43-50.
- Zhang, J.-S., Huang, J.-L., Zou, Y.-H., Liu, X., Ahmed, A., Tang, G.-H., & Yin, S. (2017). Novel degraded polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol and new polyprenylated benzophenone from *Hypericum sampsonii*. *Phytochemistry letters*, 21, 190-193.
- Zhang, R., Ji, Y., Zhang, X., Kennelly, E. J., & Long, C. (2020). Ethnopharmacology of *Hypericum* species in China: A comprehensive review on ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. *Journal of ethnopharmacology*, 254, 112686.
- Zhao, J., Liu, W., & Wang, J. C. (2015). Recent advances regarding constituents and bioactivities of plants from the genus *Hypericum*. *Chem Biodivers*, 12(3), 309-349. doi:10.1002/cbdv.201300304
- Zhou, Z.-B., Li, Z.-R., Wang, X.-B., Luo, J.-G., & Kong, L.-Y. (2016). Polycyclic polyprenylated derivatives from *Hypericum uralum*: neuroprotective effects and antidepressant-like activity of uralodin A. *Journal of natural products*, 79(5), 1231-1240.
- Zhu, H., Chen, C., Tan, D., Li, D., Guo, Y., Wei, G., . . . Xue, Y. (2016). Sampbenzophenones A–G, prenylated benzoylphloroglucinol derivatives from *Hypericum sampsonii*. *RSC advances*, 6(89), 86710-86716.
- Zorzetto, C., Sánchez-Mateo, C. C., Rabanal, R. M., Lupidi, G., Petrelli, D., Vitali, L. A., . . . Papa, F. (2015). Phytochemical analysis and in vitro biological activity of three *Hypericum* species from the Canary Islands (*Hypericum reflexum*, *Hypericum canariense* and *Hypericum grandifolium*). *Fitoterapia*, 100, 95-109.

BÖLÜM 11

SİÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL YARA MODELİNDE ANKAFERD'İN KARDİYOVASKULER SİSTEMDEKİ ETKİSİNİN HİSTOLOJİK YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ

Erhan ŞENSOY¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID:0000-0003-2989-459X, sensoyerhan42@gmail.com; erhansensoy@kmu.edu.tr

GİRİŞ

Herhangi bir fiziksel ya da kimyasal etken nedeniyle doku bütünlüğün bozulması “yaralanma” olarak tanımlanır (Parsak vd. 2007). Yaralı doku da en sık görülen semptomlardan birisi kanamadır. Günümüzde insanlarda meydana gelen kanamaları durdurmak için kullanılan pek çok topikal ve sistemik ajan vardır. Bu sistemik ajanların kanamayı durdurma süreleri ile arter ya da vena kanamalarındaki etki düzeyleri de aynı değildir. Tarih boyunca Türk tıbbında, genel cerrahi kanamalarda ve dış eti yaralarındaki kanama durumlarında bazı bitkiler kullanılmıştır. Ankafer Bleeding Stoper (ABS); *Timus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinefera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica* bitkilerinin kurutulmuş kök ve yapraklarının çeşitli oranlarda karışımından oluşan, katkı maddesi içermeyen, steril ve antibakteriyel bir hemostatik ajandır (Pamuk vd. 2016). Başlıca kullanım alanları; acil müdahale gerektiren dış kanamalar, dermal kanamalar ve dış eti kanamalarıdır (Goker vd. 2008, Akkoç vd. 2009, Öner vd. 2010; Gül ve Günay 2022). ABS, anjiogenezi, kan hücrelerinin oluşumunu ve endotel proliferasyonunu stimüle eder (Boran vd. 2018). Enkapsüle protein ağının oluşumunu sağlar, eritrositlerle birlikte tüm kan hücreleri bu protein ağına katılarak kanama bir saniyeden kısa sürede durdurulur (Turk vd. 2017).

Yaranın iyileşmesine yardımcı olan tedavi sürecinde; ilaç ve/veya bandaj kullanımı uygulanarak, yara kontraksiyonu ve yaralı bölgede epitelium oluşumu için uygun ortam meydana getirilir (Akalın vd. 2014; Gül ve Günay, 2020). Yara iyileşmesinde uygulanan tedavi yöntemlerinin ana hedefi; yara iyileşmesinde rol alan enflamatuvar hücreler, trombositler ve hücre dışı matriks gibi yapıları etkileyerek ideal bir nedbe oluşumunu sağlamaktır (Satar vd. 2014). Bu tedavi yöntemlerinden biri olan yara örtüleri; yarayı enfeksiyonlara karşı koruyan, aynı zamanda iyileşme sürecine katkı sağlayan, hücre çoğalmasına uygun ortam oluşturabilen, antibakteriyel özellikte olan medikal tekstil ürünleri olarak bilinir. Yara örtülerinin yapısında bulunan nanolifler; yüksek gözenekli ve büyük yüzey alanına sahip olan, doğal hücre dışı matriks yapısını (Extra Cellular Matrix-ECM) taklit edebilen, ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilen özelliktedirler (Li vd. 2017). Nanolifler bu özelliklerinden dolayı; doku iskeleleri, yara örtüleri, yapay damar gibi medikal alanlarda kullanılır. Doku iskeleleri, ilaç salınım sistemleri ve yara örtüleri; biyouyumlu ve biyobozunur olmalı, optimal parçalanma hızına sahip, doku ile uyumlu yapısal ve mekanik özellikte, yüksek emicilikte ve antimikrobiyal özellikte olmalıdır (Ambekar ve Kandasubramanian, 2019; Bozkaya vd. 2022). Yara örtüsü üretiminde sıkça tercih edilen elektro-eğirme yöntemi, polimer esaslı jellerin elektrik alan etkisiyle nano çapta elyaf üretim tekniğidir (Alharbi et al., 2018; Alipur, 2019). Elektro-eğirme yöntemi ile 10 nm-500 nm yarıçaplı lifler üretilmektedir (Geetha vd., 2022). Bu yöntemde hammadde olarak doğal ya

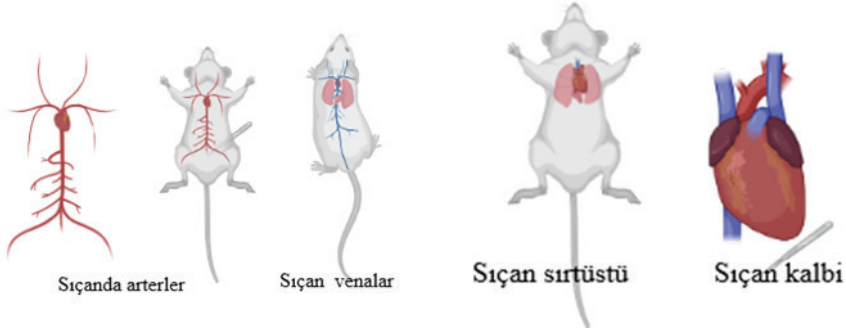
da sentetik polimerler kullanılabilir (Kars vd. 2006). En çok tercih edilen polimerler olan Poli Vinil Alkol (PVA) ve Poli Vinil Prolidon (PVP); toksik olmayan, su tutma özelliğine sahip, suda çözünebilir, biyouyumlu ve biyobozunur polimerlerdir (Elgit 2016). Başlıca uygulama alanları biyomedikal, eczacılık ve kozmetiktir (Kumral 2019). Her iki polimerik yapı da kolayca nanoelyaf formuna dönüştürülebilmekte, suda veya alkolde çözünebilir her türlü ilaç vb. katkı elyafa dönüştürülmeden önce katkılanabilmektedir.

Dolaşım sistemi; besin maddelerini ve oksijeni hücrelere taşıyan, hücrel faaliyetler sonucu oluşan metabolik atıklar ile CO₂'nin hücrelerden uzaklaştırılmasını sağlayan sistem olup; kan dolaşım sistemi ve lenfatik dolaşım sistemi olarak ikiye ayrılır (Uzun 2016; El-Aziz vd. 2022). Kardiyovasküler Sistem (KVS) olarak bilinen kan dolaşım sistemi; kan, kalp ve damarlardan oluşan kapalı bir sistemdir (Şekil 1.). Sistemin merkezinde yer alan kalp, düzenli olarak kan pompalama görevi görürken; sistemin çevresinde bulunan damarlar, kalp tarafından pompalanan kanı tüm hücrelere taşır (Şekil 2.) (Zhou ve Wu, 2022; Ortiz vd. 2022).



Şekil 1. Sıçanlarda kalp ve kardiyovasküler sistem

Ulusal ve küresel hastalık yükü sıralamasında Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) ilk sırada yer almaktadır (AHA 2015; WHO 2015; GBD 2019; TÜİK 2020). KVH'da; yaş, genetik özellikler gibi değiştirilemeyen risk faktörleri ve yüksek tansiyon, kolesterol, Diyabetes Mellitus, obezite, stres gibi müdahale edilebilir faktörler etkilidir (Hobbs vd. 2010; Kargın ve Güneş 2017).



Şekil 2. Sıçanlarda arterler ve venalar

Kanamalı bölgeye uygulanan ABS, hızla emilerek önce ekstraselüler boşluğa, ardından metabolize edilmek üzere karaciğere ve en son böbreklere taşınır (Yayla 2014). ABS'nin, ilgili organlara kan yoluyla taşınma sürecinde etkin görev alan kalbe etkisi muhtemeldir. Literatürde, ABS'nin KVS kanamalarında etkin ve güvenilir olduğu belirtilmesine karşın (Aktaş vd. 2013; Atalay vd. 2015; Gorgulu vd. 2018; Topal vd. 2018); lokal uygulanan ABS ile ABS katkılı yara örtüsünün, sıçanların KVS'deki etkisinin karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmanın yer almadığı belirlenmiştir. Çalışmada; deneysel yara modelinde lokal ABS ve ABS katkılı yara örtüsü uygulanan sıçanların KVS'deki etkinin histolojik yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (SÜDAM) etik kurul izni alınmasının ardından başlanmıştır (25.01.2019 tarihli/2019-2 karar sayısı). Bu araştırma, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca kabul edilen 03-M-21 nolu proje kapsamında desteklenmiştir

Hayvan ve Doku Materyali

Çalışmada kullanılan kalp dokuları; etik kurul izni alınan "Ankaferd"li Yara Örtüsünün Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Sıçanlarda Yara İyileşme Sürecine Olan Etkisinin Karşılaştırılması başlıklı çalışmada kullanılan 12-24 haftalık ve ortalama ağırlığı 295 g olan Wistar Albino dişi sıçanlardan elde edildi. Çalışma dört grup (n:6) olarak planlandı (Tablo 1.). Sıçanların sırt bölgesinde yara oluşturmak amacıyla anestezi (70 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Ksilan i.p. yolla) uygulandı (Imani ve ark , 2022; Connel ve ark., 2022). Sırt bölgesi tıraş edilen sıçanlarda 15x15 mm çapında yara oluşturuldu. Sıçanlar gruplara rastgele dahil edildi. Herhangi bir su ve yem kısıtlaması uygulanmayan sıçanlar oda sıcaklığında 12 saatlik ışık-ka-

ranlık döngüsünde tutuldu (Şensoy ve Öznurlu, 2019). I. Grup (Kontrol grubu)'ta yer alan sıçanlarda oluşturulan yaralara tedavi uygulanmadı. II. Grup (ABS lokal uygulama)'un yara bölgesine lokal ABS uygulandı. III. Grup (ABS katkılı yara örtüsü)'ta bulunan sıçanların yara bölgesine ABS katkılı, elektroegirme yöntemi kullanılarak üretilen, PVA ve PVP polimerlerinin içeren yara örtüsü dikildi. IV. Grup (ABS katkısız yara örtüsü)'ta yer alan sıçanların yara bölgesine aynı özelliklere sahip yara örtüsünün ABS katkısız formu dikildi.

Tablo 1. Çalışma grupları (n=6)

Gruplar
I. Grup: Kontrol
II. Grup: ABS lokal uygulama
III. Grup: ABS katkılı yara örtüsü
IV. Grup: ABS katkısız yara örtüsü

Histolojik Analizler

Sıçanların kalp dokuları % 10'luk formaldehitte tespit edildi, ardından rutin takip işlemleri uygulandı ve son olarak parafine gömüldü (Şensoy ve Öznurlu 2019). Mikrotomla parafin bloklardan altı mikrometre (μm) kalınlığında kesitler alındı ve Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyandı (Culling vd. 1985). Kesitler dijital kameralı ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse, E-400 equipped with Nikon DS Camera Control Unit DS-L1 with DS Camera Head DS-5M) x 40 büyütme ile incelenerek gerekli görülen bölgelerin dijital görüntüleri kaydedildi. İncelemelerde gruplar arasındaki histomorfolojik fark dikkate alındı. Histomorfolojik kriter olarak; piknotik nükleuslu kas hücresi ve sitoplazmada vakuol oluşumu, nekrozlu alanlar ile konjesyon oluşumu açısından incelendi (Çetin vd. 2013; Kumaş vd. 2015; Çiftçiler vd. 2020; Yen vd. 2022).

İstatistiksel Analizler

Tüm analizlerden elde edilen ham değerler, istatistik incelemenin yapılabilmesi amacıyla SPSS for Windows istatistik paket programının 21.0 versiyonuna aktarıldı. Grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA); ikili karşılaştırmalar, en küçük önemli fark (LSD) yöntemi ile incelendi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Organ Ağırlıkları

Sıçanların kalp ve vücut ağırlıkları, çalışmanın sonlandırıldığı gün olan 14. günde tartılarak not edildi. Çalışmanın sonunda, sıçanların ortalama vücut ağırlıklarında artış belirlendi ($p<0.05$). III. grupta, hem ortalama hem de rölatif kalp ağırlığının en düşük seviyede olduğu tespit edildi ($p<0.05$). ABS uygulanan sıçanların ortalama vücut ve kalp ağırlıkları ile rölatif kalp ağırlıklarının, ABS uygulanmayanlara göre düşük olduğu saptandı ($p<0.05$, Tablo 2).

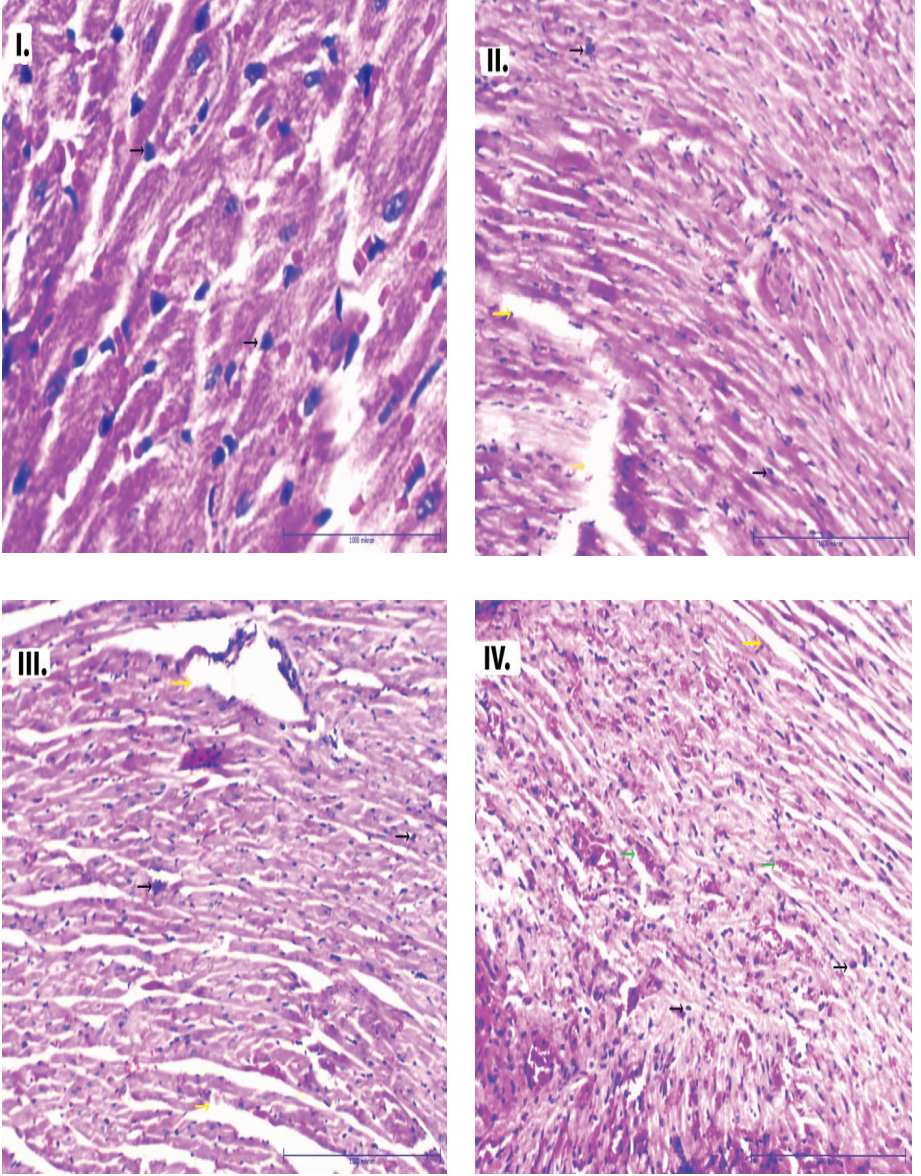
Tablo 2. Sıçanların ortalama vücut ve kalp ağırlıkları

Grup	Ortalama Vücut Ağırlığı (gr)		Ortalama Kalp Ağırlığı (gr)	Rölatif Kalp Ağırlığı
	Çalışmanın İlk Günü	Çalışmanın Son Günü		
I. Kontrol	279	288	1.50	0.0055
II. ABS lokal uygulama	298	299	1.59	0.0053
III. ABS katkılı yara örtüsü	274	287	0.96	0.0035
IV. ABS katkısız yara örtüsü	310	322	1.61	0.0056

Gruplarda saptanan histopatolojik farklılıklar şu şekilde özetlenebilir.

Kontrol grubunda; kalp kası dokusunun normal özelliğini koruduğu ve kalp tabakalarının standart görünümde olduğu görüldü (Şekil 3. I. grup). ABS uygulanan gruplarda; kısmi nekrotik alanların dışında herhangi bir patolojik bulgu belirlenmedi (Şekil 3. II. ve III. grup). ABS uygulanmayan grupta ise; nekrotik alanlara ek olarak hafif şiddette konjesyon izlendi (Şekil 3. IV. grup).

Şekil 3. Gruplara ait kalp dokusu örnekleri (HE boyama, Büyütme çizgisi: 100 μm X 40).



→: Mastosit hücresi, →: Nektotik alanlar, →: Konjesyon

TARTIŞMA

Dünya genelinde sayısı giderek artan kardiyovasküler operasyonlarda meydana gelen kanamaların önlenmesine yönelik yeni malzeme ve tekniklerin kullanımı giderek artmaktadır (Ciftçiler vd. 2020). Diş eti, dermal ve

dış kanamalarda etkili bir hemostatik ajan olan ABS, T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan onaylı bir üründür (Smurgilac 2022). Literatürde ABS'nin etkinliğinin ve güvenilirliğinin belirlenmesinin amaçlandığı çok sayıda çalışma yer almaktadır. ABS'nin mide ve bağırsak kanamalarında etkin ve güvenli bir terapötik potansiyelinin olduğu bildirilmiştir (Atzori vd. 2009; Ozaslan ve ark., 2010). Benzer çalışmalarda; ABS'nin kanama durumunda etkili bir hemostatik ajan olduğuna (Yeşilada ve ark 2008), insanlarda kanamalı mide ve duodenal varislerinde etkili olduğuna (Beyazıt ve ark., 2010) ve üst gastrointestinal kanaması olan hastalarda güvenle kullanılabilceğine (Yaralı ve ark., 2010; Karaman, 2012) yer verilmiştir.

ABS'nin güvenilirliğinin test edildiği bazı çalışmalarda, farklı hayvan modelleri ve farklı organ dokuları kullanılmıştır. Oral yolla yüksek doz ABS uygulanan ratlarda midenin normal histolojik yapıda olduğu, inflamasyon ve fibrozis görülmediği ifade edilmiştir (Akbal ve ark, 2013). Ratların mide mukozasında aspirinle oluşturulan hasar sonucu artan oksidatif stres düzeyinin, ABS kullanımıyla azaldığı belirtilmiştir (Hasgül ve ark, 2014). Tavşanlarda kısa süreli oral ABS uygulaması sırasında akut mukozal toksisite, hematotoksiste, hepatotoksiste, nefrotoksiste ve biyokimyasal toksiste gözlenmediği bildirilmiştir (Bilgili vd. 2010). Şiddetli GIS mukozal kanama kontrolünün sağlanmasında yüksek doz ABS'nin güvenle kullanılabilceği ifade edilmiştir (Kurt ve ark., 2009). ABS'nin toksik etkiye yol açmadan ameliyat sonrası kanamaları ve uzamış hava kaçaklarını azalttığı ve plevral fibrozis düzeyini artırarak plörodezde etkin rol oynadığı belirtilmiştir (Metin vd. 2013). ABS uygulanan ratlarda periton içi yapışıklık oluşumunun azaldığı ve ABS kullanımının herhangi bir toksik etkiye yol açmadığı belirtilmiştir (Cömert ve ark., 2010). ABS'nin sıçanların beyin parankiminde güvenli olduğu ifade edilmiştir (Egemen, 2022). Ratlarla yapılan diğer bir çalışmada, dalak laserasyonuna bağlı kanamalarda ABS kullanımının kanamayı durdurmada etkin olduğu, hemostazi sağladığı ve kanama miktarını azalttığı belirtilmiştir (Alimoğulları ve Akkurt, 2020).

ABS'nin KVS üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar olmasına karşın, kalbin histolojik yapısına olan etkisinin araştırıldığı çalışmalar yeterli değildir. ABS'nin kalp cerrahisinde görülen sternal kanamalarda etkili olduğu belirtilmiştir (Ergenoglu vd. 2010). Kardiyovasküler operasyon sırasında lokal olarak 10 ml ABS uygulanan hastalarda; kanamanın önemli ölçüde azaldığı, bu durumun acil operasyon geçiren hastalarda eritrosit süspansiyonu ve trombosit transfüzyon gereksinimini azalttığı bildirilmiştir (Atalay vd. 2015) ABS'nin; vasküler port yerleştirilmesi, anterior epistaksisten ve tonsillektomi sonrası kanamayı azalttığı belirtilmiştir (Teke vd. 2009; Meric vd. 2010). Varfarinle tedavi edilmiş sıçanlara sistemik ABS uygulamasının, hematolojik ve biyokimyasal açıdan güvenli olduğu

ifade edilmiştir (Cipil vd. 2009). Tavşanlarda deneysel oluşturulan ana arteriyel damar yaralanması modelinde; ABS'nin, normal ve yüksek arter içi kan basıncı koşulları altında hem kanama süresini hem de kan kaybını azalttığı bildirilmiştir (Ulus vd. 2011). Aynı çalışmada, ABS ile indüklenen eritrosit agregasyonu vasküler doku seviyesinin belirgin şekilde arttığı, dolayısıyla ABS'nin kanama önleyici özelliğinin yanında vasküler onarımda da etkili olabileceğine yer verilmiştir. Kalp cerrahisinde uygulanan kan transfüzyonları enfeksiyonlara, hatta ölümlere yol açabilmektedir (Schreiber vd. 1996). ABS'nin aspirin kullanan hastalarda, genel kanama ve transfüzyon gereksinimini azaltmasından dolayı güvenle tercih edilebileceği bildirilmiştir (Atalay vd. 2015). Çalışmamızda herhangi bir patolojik oluşum belirlenmemesine karşın, ABS'nin hafif şiddette konjesyona yol açtığı görüldü.

Yara tedavi sürecinde stres nedeniyle artan serbest oksijen radikalleri; endotel disfonksiyonunu indükleyebilir, kanın pıhtılaşmasını tetikleyebilir, damarlarda tromboz riskini artırabilir, kalp yetmezliği riskini artıran mikrovasküler komplikasyonlara ve kardiyomiyopatiye yol açabilir (Air ve Kissela 2007; Low vd. 2016). Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksidatif strese karşı hücrenin verdiği tepkilerden biri sitoplazma içi vakuol oluşumudur (Li vd. 2017). Oksidatif stres durumunda sıçanların miyokard hücre sitoplazmasında vakuol oluşumu rapor edilmesine karşın (Okruhlicova vd. 2002; Çetin vd. 2013), 8-10 haftalık diyabetik sıçanlarda, ventriküler kalp kası hücre sitoplazmasında vakuol oluşmadığı ve çok az histopatolojik değişiklik meydana geldiği bildirilmiştir (Harackova ve Murphy 1998). Özellikle diyabet durumunda bu serbest radikallerin kalp kasında nekroza neden olabileceği ifade edilmektedir (Cotran 1999; Çetin vd. 2013).

Çalışmamızda; sıçanların kalp kası hücrelerinde; sitoplazmik vakuollerin belirlenmemesine karşın, kalp kasında nekrotik alanlar belirlenmiştir. Bu duruma; ABS uygulama şekli/dozu/süresinin aynı olmamasının ve uygulama yapılan hayvanların bireysel farklılığının yol açtığı düşünülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada; sıçanların kalp dokusunda ABS uygulamasının patolojik oluşumlara yol açmadığı belirlenmiştir. ABS'nin KVS etkilerinin belirlenmesi için daha ileri ve uzun süreli çalışmaların yapılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Air EL, Kissela BM. (2007). Diabetes, The Metabolic Syndrome, and Ischemic Stroke: Epidemiology and Possible Mechanisms, *Diabetes Care*, 30, 3131-40.
- Akalin, C. Kuru, S. Barlas, AM. Kismet, K. Kaptanoglu, B. Demir, A. Astarci, H.M. Ustun, H and Ertas, E. (2014). Beneficial effects of Ankaferd Blood Stopper on dermal wound healing: An experimental study. *International Wound Journal*, 11(1), 64–68.
- Akbal, E., Köklü, S., Astarci, H. M., Koçak, E., Karaca, G., Beyazıt, Y., Haznedaroğlu, İ. C. (2013). Oral high-dose ankaferd administration effects on gastrointestinal system. *International Journal of Medical Sciences*, 10(4), 451.
- Akkoç, N. Akçelik, M. Haznedaroglu, C. Göker, H. Turgut, M. Aksu, S. (2009). In Vitro Anti-Bacterial Activities of Ankaferd Medicinal Plant Extract, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 29, 410-5.
- Aktaş, A., Er, N., Korkusuz, P., Zeybek, D., Onur, M., Tan, G., (2013). Ankaferd induced early soft tissue wound healing in an experimental rat model, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 33, (6), 1344-53.
- Alharbi N, Eloheid M, Virk P. (2019). Protective effect of quercetin treatment against cadmium-induced oxidative stress in a male rat model. *Pakistan J Zool*. 51, (6), 2287-2296. DOI: <http://dx.doi.org/10.17582/journal.pjz/2019.51.6.2287.2296>
- Alimoğulları, M. ve Akkurt, G. (2020). Deneysel dalak yaralanması yapılan ratlarda hemostatik ajanların etkinliğinin karşılaştırılması. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 17(2), 161-166.
- Alipour R, Khorshidi A, Shojaei A, Mashayekhi F, Moghaddam M (2019). Skin wound healing acceleration by Ag nanoparticles embedded in PVA/PVP/Pectin/Mafenide acetate composite nanofibers, *Polymer Testing*, 79, 106022, <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2019.106022>.
- Ambekar, R. S., & Kandasubramanian, B. (2019). Advancements in nanofibers for wound dressing: A review. *European Polymer Journal*, 117, 304-336.
- American Heart Association-AHA. (2015). *Heart Disease and Stroke Statistics-, Update*. United States.
- Atalay, H. Atalay, A., Dogan, O. F. (2015). Local Use of Ankaferd Blood Clotter in Emergent Beating Heart Coronary Artery Bypass Grafting, *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 9, 18.
- Atzori L, Lucattelli M, Scotton CJ (2009). Absence of proteinase-activated receptor-1 signaling in mice confers protection from fmlp-induced goblet cell metaplasia. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 41: 680-687.
- Beyazıt Y, Kurt M, Kekilli M (2010). Evaluation of hemostatic effects of Ankaferd as an alternative medicine. *Altern Med Rev* 15:329-336.

- Bilgili H, Captug O, Kosar A (2010). Oral systemic administration of Ankaferd blood stopper has no short-term toxicity in an in vivo rabbit experimental model. *Clin Appl Thromb Hemost.* 16:533-536.
- Boran R, Baygar T, Sarac N. (2018). Ankaferd Blood Stopper with Antibiofilm Potential Successfully Inhibits the Extracellular Matrix Degradation Enzymes and Promotes Wound Healing of Fibroblasts in Vitro, *Turk J Med Sci*, 48(3): 627-34.
- Bozkaya, O., Arat, E., Gök, Z. G., Yiğitoğlu, M., & Vargel, İ. (2022). Production and characterization of hybrid nanofiber wound dressing containing Centella asiatica coated silver nanoparticles by mutual electrospinning method. *European Polymer Journal*, 166, 111023. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111023>
- Cai F. (1989). Studies of Enzyme Histochemistry and Ultrastructure of the Myocardium in Rats with Streptozotocin in Induced Diabetes, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*; 69:276-8.
- Ciftciler, R., Ciftciler, A.E., Malkan, U.Y., Haznedaroglu, I.C. (2020). Pharmacobiological Management of Hemostasis with in Clinical Backgrounds via Ankaferd Hemostat, *SAGE Open Medicine* Volume, 8: 1-8.
- Cipil H.S., Kosar A., Kaya A., Uz B., Haznedaroglu I.C., Goker H., Ozdemir O., Koroglu M., Kirazli S., Firat H.C. (2009).. In vivo Hemostatic Effect of the Medicinal Plant Extract Ankaferd Blood Stopper in Rats Pretreated with Warfarin. *Clin, Appl. Thromb. Hemost.*;15(3):270-6.
- Cömert, M., Karakaya, K., Barut, F., Cakmak, G. K., Uçan, H. B., Gültekin, F. A., Ankaralı, H. (2010). Does intraabdominal use of Ankaferd Blood Stopper cause increased intraperitoneal adhesions?. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 16(5), 383-389.
- Culling, A., Allison, T, Barr, T. (1985). *Cellular Pathology Technique*, Butterworths and Co Ltd, London. 25-9.
- Connell, A.R., Hookham, M.B., Fu, D., Brazil, D.P., Lyons, T.J., Yu, J.Y. (2022). Comparisons of α 2-Adrenergic Agents, Medetomidine and Xylazine, with Pentobarbital for Anesthesia: Important Pitfalls in Diabetic and Nondiabetic Rats. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 38(2), 156-166. <https://doi.org/10.1089/jop.2021.0084>
- Çetin, A., Vardı, N., ve Orman, D. (2013). Deneysel Diyabetin Sıçan Kalp Dokusunda Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler Üzerine Aminoguanidinin İyileştirici Etkileri, İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 1,17-26.
- Egemen, E., Dere, Ü. A., Koluman, B. Ü., Doğruel, Y., Koluman, A. (2022). The haemostatic effects of Ankaferd Blood Stopper on mammalian brain parenchyma: An Experimental Study. *Med J West Black Sea* 2022;6(1): 31-37

- El-Aziz, A. Kasem, S.M., Ebrahim, N.E. (2022). Evaluation of the Toxicity of Scorpion Venom and Digoxin on Human Cardiovascular System and in Decomposition Arthropods Succession Using Rat Carrions, *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, B. Zoology*, 14(1), 1-16.
- Elgit, H. (2016). *Biyomalzeme Amaçlı Polimerik Nanokompozitlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Ergenoglu, M, Yerebakan, H, Kucukaksu, D. (2010). A New Practical Alternative for the Control of Sternal Bleeding During Cardiac Surgery: Ankaferd Blood Stopper. *Heart Surg Forum*, 13: E379–E380.
- GBD (2019). Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396:1204–22.
- Geetha, K., Sivasangari, D., Kim, H. S., Murugadoss, G., & Kathalingam, A. (2022). Electrospun nanofibrous ZnO/PVA/PVP composite films for efficient antimicrobial face masks. *Ceramics International*. 48 (19), Part B, 29197-29204, <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2022.05.164>.
- Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, Firat HC. (2008). Haemostatic actions of the Folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper, *J Int Med Res*, 36 (1): 163-70,
- Gorgulu, S, Norgaz, T, Sipahi, I. (2018). Ankaferd Blood Stopper as a New Strategy to Avoid Early Complications After Transradial Procedures: A Randomized Clinical Trial. *J Interv Cardiol*; 31: 511–7.
- Gül, M. and Günay, A. (2020). Effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester and Ankaferd Blood Stopper on Palatal Wound Healing in the Diabetic Rats, *SRM Journal of Research in Dental Sciences*, 11(4), -165-72. †
- Harackova M, Murphy MG. (1998). Effects of Chronic Diabetes Mellitus on the Electrical and Contractile Activities, Ca^{2+} Transport, Fatty Acid Profiles and Ultrastructure of Isolated Rat Ventricular Myocytes, *Pflugers Arc*; 411: 564-72.
- Hasgul, R., Uysal, S., Haltas, H., Akyol, S., Yuksel, Y., Gurel, A. ve Armutcu, F. (2014). Protective effects of Ankaferd blood stopper on aspirin-induced oxidative mucosal damage in a rat model of gastric injury. *Toxicology and industrial health*, 30(10), 888-895.
- Hobbs F, Jukema J, Da Silva P, McCormack T, Catapano, A. (2010). Barriers to Cardiovascular Disease Risk Scoring and Primary Prevention In Europe, *Q J Med*, 3: 727- 39.
- <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710#:~:text=T%C3%9C%C4%B0K%20Kurumsal&text=%C3%96l%C3%BCm%20say%C4%B1s%C4%B1%20>

2018%20y%C4%B1%20C4%B1nda%20426,%20C4'%C3%BCn%C3%BC%20kad%C4%B1nlar%20olu%C5%9Fturdu.&text=Bin%20ki%C5%9Fi%20ba%C5%9F%C4%B1na%20d%C3%BC%C5%9Fen%20%C3%B6l%C3%BCm,y%C4%B1%20C4%B1nda%20binde%205%2C3%20oldu.(Erişim Tarihi: 05.01.2023)

<https://www.smurgilac.com/biz-kimiz> (Erişim tarihi: 06.01.2023).

Imani, A., Rajani, S. F., Rakhshan, K., Faghihi, M., Nemati, M., Parsazadegan, T. (2022). The role of nitric oxide on the antiarrhythmic effects of ketamine/xylazine in a rat model of acute cardiac ischemia-reperfusion. *Current Research in Physiology*, 5, 302-311. <https://doi.org/10.1016/j.crp-hys.2022.06.008>

Karaman, A., Baskol, M., Gursoy, S., Torun, E., Yurci, A., Çelikkilek, M.(2012). Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper in gastrointestinal bleeding. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 18(1), 65-68.

Karğın F, Güneş F (2017). Çikolatanın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri, *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4): 234-246

Kars, D., Göksel, C., Güner, A. 2006. "Suda çözünen polimer blendlerinin uv-vis ve yoğunluk sıcaklık ilişkisi çalışması", XX. Ulusal Kimya Kongresi, Erciyes Üniversitesi, 4-8 Eylül 2006, Kayseri

Kumaş, M., Eşrefoğlu, M., Özer, Ö. F. (2016). Farelerde Yüksek Doz İsetretinoin Uygulamasının Yol Açtığı Kalp Dokusu Hasarına Karşı Silymarinin Olası Etkilerinin Araştırılması. *Bezmialem Science*, 2, 43-50.

Kumral, U. 2019."Kitin nanokristal katkılı PEO ve PVA bazlı hidrojel nanokompozit antibakteriyel yara örtü malzemelerinin geliştirilmesi", Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.

Kurt M, Oztas E, Kuran S, (2009). Tandem oral, rectal, and nasal administrations of Ankaferd Blood Stopper to control profuse bleeding leading to hemodynamic instability. *Am J Emerg Med* 2009;27:631-632.

Li, H., Williams, R., Wu, J., Lv, Y., Sun, X., Wu, H., Zhu, M. (2017). Thermo-sensitive Nanofibers Loaded with Ciprofloxacin as Antibacterial Wound Dressing Materials, *Int J Pharm*, 517, 135-47.

Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. (2016). Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations, *Circulation*, 133:2459-62.

Meric TA, Korkut AY, Kahya V, Gedikli O. (2010). Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trial of Ankaferd Blood Stopper in Patients with Acute Anterior Epistaxis, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 267(9):1377-81.

- Metin, B. (2010). Deneysel pulmoner parankim yaralanması yapılan tavşanlarda ankaferd uygulamasının parankimal kanama kontrolü, yara iyileşmesi, hava kaçağı ve plevral yapışıklık üzerinde etkileri, Uzmanlık tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi
- Okruhlicova L, Sotnikova R, Stefek M (2002). L-Arginine Reduces Structural Remodeling in the Diabetic Rat Myocardium. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, 24(4): 201-9.
- Ortiz-Rangel, E. Guerrero-Ramírez, G.V. García-Beltrán, C.D. Guerrero-Lara, M. Adam-Medina, M. Astorga-Zaragoza, C.M. (2022). Dynamic Modeling and Simulation of the Human Cardiovascular System With PDA, *Biomedical Signal Processing and Control*, 71, 103-51.
- Ozaslan E, Purnak T, Ozyigit G. (2010). No prolonged effect of Ankaferd Blood Stopper on chronic radiation proctitis. *Endoscopy*. 2010;42:E271-272
- Öner, F. Doğan, M. Kaya, A. Sal, E. Bektaş, S. Yesilmen, O. (2010). New Coagulant Agent (Ankaferd Blood Stopper) for Open Hemorrhages in Hemophilia with Inhibitor, *Clin Appl Thromb Hemost*, 16, 705-7.
- Özaydın, T. (2009). Kuluçkada Deneysel Olarak Oluşturulan Isı Stresinin Broylelerde İnce Bağırsağın Embriyonik Gelişimi Üzerindeki Etkilerinin Histo-kimyasal, İmmünohistokimyasal Ve Histometrik Metotlarla Belirlenmesi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Pamuk F, Cetinkaya B, Keles G, (2016). Ankaferd Blood Stopper Enhances Healing After Osseous Grafting in Patients with Intrabony Periodontal Defects. *J Periodontal Res*, 51(4): 540–7.
- Parsak, C.K. Sakman, G., Çelik, Ü. (2007). Yara İyileşmesi, Yara Bakımı ve Komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 16(2), 145-59.
- Satar, N. G. Cangül, I. T. Topal, A. Oktay, A. Inan, K, Akgül, M. B. (2014). Effects of Ankaferd Blood Stopper (ABS) and Topical Tripeptide Copper Complex (TCC) On Wound Healing in Rats: An Experimental Study, *Kafkas University Veterinary Faculty*, 20(4), 545-51.
- Schreiber G.B. Busch M.P. Kleinman S.H. Korelitz J.J. (1996). The Risk of Transfusion-Transmitted Viral Infections. *The Retrovirus Epidemiology Donor Study*. *N. Engl. J. Med.* 334(26):1685-90.
- Seager MJ, Singal PK, Orchard R (1984). Cardiac Cell Damage: A Primary Myocardial Disease in Streptozotocin – Induced Chronic Diabetes. *Br J Exp Path.* 65: 613-23.
- Şensoy, E., Öznurlu, Y. (2019). Determination of the Changes on the Small Intestine of Pregnant Mice by Histological, Enzyme Histochemical, and Immunohistochemical Methods. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(10),910- 917.
- Teker A.M. Korkut A.Y. Gedikli O. Kahya V. (2009). Prospective, Controlled Clinical Trial of Ankaferd Blood Stopper in Children Undergo-

- ing Tonsillectomy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* ;73(12):1742–5.
- Thakkar, S. Misra, M. (2017). Electrospun Polymeric Nanofibers: New Horizons in Drug Delivery, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107, 148-67.
- Topal, A, Satar, NYG, Cangul, IT. (2018). Ankaferd Blood Stopper Accelerates Deep Second Degree Burn Wound Healing in Rats. *Acta Veterinaria Brno*, 87(3): 261–7.
- Turk S, Malkan UY, Ghasemi M, (2017). Growth Inhibitory Activity of Ankaferd Hemostat on Primary Melanoma Cells and Cell Lines. *SAGE Open Med*; 5: 45-51.
- Ulus T.A. Nilüfer N. Turan S. (2011). Surgical and Histopathological Effects of Topical Ankaferd Hemostat on Major Arterial Vessel Injury Related to Elevated Intra-Arterial Blood Pressure, *Turk. J. Haematol.* ;28:206–12.
- Uzun, M. (2016). Kardiyovasküler Sistem ve Egzersiz, *Journal of Cardiovascular Nursing*, 7(2), 48-53.
- World Health Organization (WHO). *Cardiovascular Diseases, Fact Sheet 2015*; 317.
- Yarali N, Oruc M, Bay A. (2010). A new hemostatic agent--Ankaferd blood stopper: management of gastrointestinal bleeding in an infant and other experiences in children. *Pediatr Hematol Oncol*, 27:592-596.
- Yayla, N. (2014). Ratlarda Parasetamolle İndüklenen Akut Karaciğer Toksikitesi Üzerine Nigellasativa L. Etanol Ekstresinin Etkilerinin Araştırılması. *Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.*
- Yen, F.S., Wei, J.C., Chiu, L.T., Hsu, C.C., Hwu, C.M. (2022). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease Development. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 1-12.
- Yeşilada AK, Tatlıdede S, Sümer O (2008). Ankaferd Blood Stopper hemostatik ajanın flep sağkalımına etkisinin sıçanlarda değerlendirilmesi: Ankaferd Bilimsel perspektif ve temel klinik veriler kitabı, İzmir, 2008. 85.
- Zhang, L. Yang, H. Yang, P. (2022). The Correlation Between Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease Risk Factors in the Elderly, *Applied Bionics and Biomechanics*, 1,1-7.
- Zhou, M., Wu, Y. (2022). Effects and Signaling Pathways of Elabela in the Cardiovascular System, *Peptides*, 147, 170-4.
- Zhu XX, Zhou XP, Zhong XL (1993). Streptozotocin Induced Cardiomyopathy in Diabetic Rats. *Chin Med J*, 106:463-6.

BÖLÜM 12
**PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİNDE AİLE VE
KÜLTÜR ETKİLEŞİMİ**

Yasemin ÖZEL¹

¹ Öğr. Gör. Dr., Kastamonu Üniversitesi, Tosya MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, ORCID ID: 0000-0001-8920-8825, yaseminkeskin1@gmail.com

GİRİŞ

Her birey bir aile ortamında dünyaya gelmektedir. Bu ortam, yaşama dair ilk deneyimlerin, ilişkilerin ve duyguların temelini atıldığı yerdir. İnsan fiziksel, ruhsal ve sosyal olarak daha geniş sosyo-kültürel bağlamda aile yaşam döngüsü boyunca gelişmekte ve şekillenmektedir. Ailede yaşam boyunca karşılaşılan tüm sorunlar, geçmişin biçimlendirici seyirinden, içinde bulunduğu dönemden kaynaklanmakta ve geleceğini şekillendirmektedir. Dolayısıyla, aile yaşam döngüsü ve bağlı bulunduğu daha geniş sosyal bağlam, bireysel kimlik ve ruh sağlığını şekillendiren doğal çerçevedir (McGoldrick, Carter, & Preto, 2014, s. 1).

Kültür, aynı dili konuşan bir grup insanın için ortak değerlerine, inanışlarına, davranış normlarına ve uygulamalarına atıfta bulunan geniş yelpazeli bir terimdir. Bireyin davranış ve düşünce şeklinin çoğu çocukluk döneminde öğrenilmesinden dolayı otomatik gelişebilmektedir. Kendi kültüründe kabul edilebilir ve beklenen davranışları öğrenmek, erken çocukluk döneminde başlayarak sosyalleşmeye kadar gerçekleşmektedir (Shives, 2008, s. 35). Kültürün nesilden nesile aktarılmasında gelenek, inanç ve değerlerin etkisi oldukça büyüktür. Gelenekler, öğrenilmesi ve tanınması kolay olan belirli koşullar altında alışılmış uygulama yöntemleridir. Eğer bayan bir hasta muayene olmak için doğum masasına çıkarken çekiniyorsa ya da erkek bir hasta bayan hemşireye enjeksiyon yaptırmakta direniyorsa, içinde buldukları kültürün özelliklerini sergiledikleri söylenebilir (Bolsoy & Sevil, 2006, s. 81).

Aile, geleneksel uygulamaların ve değerlerin geliştirilmesinde derin bir etkiye sahiptir. Fakat medya, siyaset, din, okul, ekonomi ve yaşanan toplumun da kültür üzerinde önemli bir etkisi vardır. Örneğin, kayıp ve yas tüm bireyler için acı vericidir, ancak bu deneyimin ifade edilmiş biçimi neredeyse tamamen kültüre bağlıdır (Shives, 2008, s. 35). Alt kültür, daha büyük bir kültürde var olan daha küçük bir gruptur. Bir alt kültürün üyeleri cinsel yönelim, dini ve manevi inançlar, sosyoekonomik durum, etnik köken, meslek, ırk, cinsiyet, yaş, hatta sağlık durumu gibi ortak özellikleri olabilir. Bu nedenle, bir birey hem toplumdan hem de çoklu alt kültürden etkilenebilir. Bu nedenle, hastalığa verilen anlam, uyum şekilleri, baş etme yöntemleri ve iletişim biçimi kültüre bağlı olarak değişebilen özelliklerdir. Dolayısıyla, hastalıkların meydana gelmesinde ve algılanmasında kültürün önemli etkilerinin olduğu söylenebilir (Shives, 2008, s. 35; Bolsoy & Sevil, 2006, s. 81). Hasta ve hemşire aynı kültüre üye olduğu gibi farklı kültürlerle de sahip olabilirler. Bu nedenle, psikiyatri hemşireleri aileyi ve hastayı etkileyen faktörlere ve davranışları üzerindeki etkilerine karşı duyarlı olmalıdır.

Psikiyatri hemşireleri çeşitli kültürel ve etnik kökenden gelen ailelere hizmet verebilen sağlık profesyonellerinden birisidir. Hemşirelik kuramcılarında biri olan Peplau tarafından ilk kez kültürün ruh sağlığı üzerinde önemli etkisinin olduğu belirtilmiştir (Peplau, 1952, s. 99). Bunun yanı sıra Leininger, kültüre özgü hemşirelik bakımı verilmesinin önemini vurgulayan diğer bir teorisyendir (Tortumluoğlu, 2004, s. 48). Madeleine Leininger'in kültür bakım teorisi, hemşirelik bakımında önemli olan bakım kavramına odaklanmıştır. Metaparadigmasında, kişiyi "fiziksel, manevi, psikolojik ve sosyokültürel bileşenler de dahil olmak üzere bakım alan" olarak tanımlamaktadır. İnsanların kendi kültürlerine ve ihtiyaçlarına göre bakım alma hakkı vardır. Bu nedenle kültürel bakım verme, günümüzde artan göçlere bağlı kültürel çeşitlilik ve evde uygulanan sağlık bakım hizmetlerinin yaygınlaşmasından dolayı zorunlu hale gelmiştir (İz & Temel, 2009, s. 52).

Kültüre özgü bakımı vermek ve doğru bilimsel teoriyi kullanmak için psikiyatri hemşirelerinin, bireyin ve ailenin gereksinimlerine uygun, bilimsel, kültüre özgü bakım vermesi oldukça önemlidir. Kültüre uygun olmayan hemşirelik yaklaşımlarının kullanılması gerilim ve çatışmalara neden olabilir. Hasta ve aile uyumunun sağlanması, saygı gösterme, kültürel açıdan anlayış geliştirme, bilgi, ırkçı olmayan tutum ve holistik yaklaşım gösterilmesi kültürlerarası hemşirelik uygulamasıyla gerçekleştirilebilir (Leininger, 2002, s. 240). Kültür, farklı ailelerden gelen psikiyatri hastalarının da tedavisinde sorun haline gelebilmektedir. Ruh sağlığı profesyonellerinin sahip olduğu kültür de bir hastanın alacağı bakım kalitesi üzerinde önemli etkiye sahiptir. Bu nedenle derleme, çağdaş psikiyatri hemşireliği uygulamalarında aile ve kültür etkileşimi hakkında bilgi vermek amacıyla yazılmıştır.

Aile ve Ruh Sağlığı Etkileşimi

Aile kavramı, sağlık, hastalık, kültür, eğitim, ekonomik yapı ve din gibi çok çeşitli formları içinde barındıran yapısal ve biçimsel değişimler gösterebilen, ekonomik, politik, sosyolojik, psikolojik ve sosyolojik boyutları olan geniş bir yapıdır. Aile konusundaki yaklaşımlar genellikle yapının ne olması gerektiği yönündedir. Aileler yapısal olarak çocukluk, gençlik, yetişkinlik ve yaşlılık gibi pek çok gelişimsel dönemleri içinde barındırmaktadır (Hallaç & Öz, 2014, s. 142). Bu dönemler içinde kişinin ve dolayısıyla ailenin ruh sağlığı eğitim, ekonomik durum, sosyal statü, kültürel özellikler gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir.

Ailenin ruh sağlığı, her bir bireyin iyilik halinden hastalık haline kadar dağılım gösteren süreç içerisinde aile işlevlerinin nasıl olduğu konusunda bir göstergedir. Psikiyatri alanında ruh sağlığı gelişiminde ailenin önemine vurgu yapan Skinner, Freud, Bandura gibi pek çok kuramcı bulunmaktadır. Ruh sağlığının temel unsurları bir kişinin gelişimi boyunca edinilir. Gelişim kuramları, yetişkinlik çağında ruh sağlığının yeterli düzeyde olmasının temelini yaşamın

ilk yıllarının oluşturduğunu vurgulamaktadır. Ruh sağlığı tıpkı fiziksel sağlık gibi, bireyin yaşam kalitesine katkı sağlayan önemli bir unsurdur. Ruh sağlığı, yaşamdaki farklı olaylardan kaynaklanan sıkıntıları yönetmede, iniş çıkışlarla baş etmede ve gelecekle ilgili planlar kurmada oldukça önemlidir. Bu nedenle, optimal düzeyde kişisel gelişim, bireyin dolayısıyla da ailenin ruh sağlığına bağlıdır (Evans, Nizette, & O'Brien, 2017, s. 351).

Bilişsel, algısal, duygusal ve sosyal işlevsellik de büyüme ve gelişme aşamalarının iyi anlaşılması gerekmektedir. Gelişim teorisyenleri, ruh sağlığı için gerekli olan normal gelişimin tamamlanmasında birtakım şartlar veya kriterler belirtmektedir. Her teorisyen normal gelişim için zorlukları, ulaşılması gereken görevleri ve kilometre taşlarını belirlemektedir. Ruh sağlığı sorunları, iç ve dış ortamdaki bazı aksaklıklar nedeniyle gelişimsel görevler ve zorluklarla baş edilemediği zaman ortaya çıkabilir. Pek çok psikolojik sorun farklı şekillerde ve farklı zamanlarda tekrar edebilir (Evans, Nizette, & O'Brien, 2017, s. 351).

Alloport, Maslow ve Ericson tarafından optimal refah için ruh sağlığının özellikleri ideal gelişim psikososyal gelişim sonucu olarak şu şekilde açıklanmıştır:

Tablo 1: İdeal Psikososyal Gelişim Sonuçları

Kendiliğinden gerçekleşen kişilik özellikleri (Abraham Maslow)	Olgunluk Boyutları (Alloport)	Ericson'un 8 Yaşam Evresi
<ul style="list-style-type: none"> • Doğru gerçeklik algısı • Kendinin ve başkalarının kabulü • Kendiliğindenlik • Problem merkezleme • Ayırma (duygusal olarak yeterli) • Özerklik • Devam beğeni • Mistik veya yoğun deneyimler • Diğerleri için koşulsuz olumlu saygı • Karakteristik kişilerarası ilişkiler • Demokratik karakter yapısı • Belirli ahlaki standartlar • Felsefi mizah anlayışı • Yaratıcılık • Kültürel üstünlük 	<ul style="list-style-type: none"> • Benlik duygusunun uzatılması (yaşam misyonunun olması) • Başkalarıyla ilişki kurabilme • Duygusal güvenlik • Gerçekçi algı, beceriler ve görevler (problemleri gerektiği gibi çözer) • Öz-nesnelleştirme (içgörü veya öz-farkındalık) • Yaşam felsefesiyle birleştirme 	<ul style="list-style-type: none"> • Güvensizliğe karşı temel güven (0-1 yıl) → Umut • Utanç ve şüphe karşısında özerklik (1-3 yıl) → İrade gücü • Girişime karşı suçluluk (4-5 yıl) → Amaç • Üretkenliğe karşı aşağılanma (6-11 yaş) → Yeterlilik ve başarı • Kimlik ve rol karmaşasına karşı kimlik (12-18 yaş) → Sadakat • Yakınlığa karşı izolasyon (erken yetişkinlik) → Aşk • Durağanlaşmaya karşı üretkenlik (orta yetişkinlik) → Bakım ve üretim • Umutsuzluğa karşı ego bütünlüğü (daha yaşlı yetişkinlik) → Bilgelik

Bireyin ruh sağlığı üzerinde ailenin etkisi

Aile her yönden etkileşim içinde olan bir yapı olmasından dolayı ruh sağlığı pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Ailenin sosyo-ekonomik durumu, işsizlik, boşanma, rollerde belirsizlik, iletişim sorunları, şiddet, genetik özellikler, kronik hastalıklar vb. durumlar bireylerin ruh sağlığı üzerindeki etkisi olan risk faktörlerinden bazılarıdır. Bireyin doğduğu andan itibaren zihinsel, ruhsal ve fiziksel gelişimi aile içerisinde şekillenmekte ve kültürel devamlılık sağlamaktadır (Özen, 1991, s. 122-123).

Aile yapısında meydana gelen bozulma hem ebeveynlerin hem de çocukların ruh sağlığını etkileyen pek çok olumsuz olaylara neden olabilir. Yaşanan sorunların aile üzerinde etkisi ise değişkenlik gösterebilir. Boşanma ya da bir ebeveynin ölümü gibi durumlar farklı sonuçlar doğurabileceği için aynı duygusal ve davranışsal problemler ortaya çıkmayabilir. Gençlik döneminde olma, depresyon, madde kötüye kullanımı, sosyoekonomik yetersizlik ve çocukluk döneminde anneden ayrılma, çocukların düşük doğum ağırlığı, hiperaktivite, saldırgan kişilik, fiziksel ve zihinsel engeli olmak vb. durumlar risk faktörü olarak işlev görmektedir (Oliver, Kuhns, & Pomeranz, 2006).

Yük kavramı, literatürde ailede ruhsal bozukluğu olan bir bireye sahip olmanın etkisini tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Aile üyelerinin yaşadıkları etki öznel ya da nesnel olarak farklılaştırılmıştır. Nesnel etki, ruhsal hastalığın aile üyeleri üzerinde ki somut veya gözlenebilir olumsuz etkiler olarak tanımlanabilir. Nesnel etki maddi kayıp, fiziksel baskı, diğer aile üyelerinin sağlık üzerindeki etkileri veya akıl hastası olan bir kişinin davranışının neden olduğu aile üyelerinin yaşamlarına zarar verilmesi vb durumlar örnekler olarak verilebilir. Öznel etki ise, aile üyelerinin yaşadıkları yükü nasıl hissettiği veya algıladığı anlamına gelmektedir. Bakım vermenin nesnel ve subjektif etkisi, bakım vericiler olarak yaşayan aile bireyleri arasında artmasına rağmen, etkinin bakım verme sorumluluğu düzeyine daha fazla bağlandığı düşünülmektedir. Bakım, hemşirelik bakımı, sosyal hizmet, psikiyatrik hizmetler olarak tanımlanmaktadır. Bakım yapmak, yemek hazırlamak, ulaşımı sağlamak, ev işi yapmak, zaman ve parayı yönetmek de dahil olmak üzere günlük yaşam aktivitelerine yardımcı olmak, ruhsal bozukluğu olan hastalara sahip aile bireylerinin sergilediği problemleri davranışları kontrol etmekten ziyade bakım verenler için nesnel olarak daha külfetli olabilir. Bakım vermenin öznel etkisi, yakınlarının gösterdiği semptomlara nasıl cevap verileceği konusunda baş edemeyen, kapana kısılmış ve bilinmezlik hissi ile ilişkilendirilmiştir (Copeland & Vines, 2010, s. 452).

Psikolojik rahatsızlık, ruhsal hastalığı olan bireylere bakım sağlama deneyimi ile ilişkilendirilmiştir. Aile üyeleri, kendi ruhsal sağlığı sorunla-

rının bazılarını, psikiyatrik sorunları olan hasta yakınlarına atfetmektedir (Copeland & Vines, 2010, s. 452). Bir çalışmada, aile üyelerinin çoğu, yakınlarının ruhsal hastalığı baş etmenin, kendi ruhsal sağlık sorunlarına neden olduğu ve yaşadıkları yükün intihar düşüncesi yaşayacak kadar büyük olduğunu belirtmiştir (Ostman & Kjellin , 2002).

Psikiyatri Hemşiresinin Aile Ruh Sağlığında ki Rolü

Aileler sosyal destek kaynağı olarak, psikiyatrik rahatsızlığı olan hastaların iyileşmesinde anahtar bir faktördür. Aile üyeleri ruh sağlığı konusunda, çoğunlukla iyileşmenin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Sağlık sistemi içerisinde profesyoneller aile üyelerinin yerini tamamen alamazlar. Bu nedenle psikiyatri hemşireleri, hastanede hastanın desteklenmesinde aile üyelerini teşvik etmeli ve hasta için kaynak olarak sevgi, bakım gibi aile güçlerini belirlemelidir (Videbeck, 2011, s. 124).

1990'lı yıllarda aile kavramı, hemşirelik literatüründe “Aile Merkezli Bakım”, “Aileye Odaklanmış Bakım olarak en çok kullanılan kavramlar arasında yer almıştır. Aile merkezli yaklaşım, aile bireylerinin sağlıklı olma ve sağlıklı kalma durumlarını etkileyen ruhsal, sosyal ve biyolojik ilişkileri anlamak, aile içi gerilimleri ya da aile içi destek mekanizmalarını belirleyerek tüm bu kaynakları bireylerin sağlık göstergelerini iyileştirmek için kullanmaktır. Ruh sağlığında yaygın inanışlardan biri de hastanın ilerlemesinde ve gelişmesinde ailenin etkisinin olduğu ya da tam tersine hastanın ilerlemesinin ailenin üzerinde etkisi olduğu yönündedir.

Ruhsal bozukluğa sahip bireyler, özel birtakım ihtiyaçlara sahip olabilirler. Bu bireylerin çoğu ebeveynleri ile birlikte 30'lu yaş ve üzerine kadar yaşamaktadırlar. Kronik ruhsal hastalığı olan yetişkinler için aile, ruhsal hastalığı olmayanların ihtiyaç duymadığı çeşitli işlevlere sahip olabilirler. Bu işlevler şunları içerebilir:

Destek sağlama: ruhsal hastalığı olan insanlar, aile dışı destek ağlarını sürdürmekte zorlanırlar ve yalnızca ailelerine güvenebilirler.

Bilgi sağlama: Aileler genellikle yıllar boyunca bakım ve tedavi hakkında eksiksiz ve sürekli bilgi sahibi olabilirler.

İzleme hizmetleri: Aileler ruhsal hastalığı olan aile üye ya da üyelerinin ilerlemesini gözlemler ve kaygılarını bakımdan sorumlu olan kişilerle bildirebilirler (Boyd, 2005, s. 247) .

Bağımsızlığa büyük önem veren ebeveynler ve ruh sağlığı arasında çatışmalar olabilir. Ruh sağlığı sisteminin profesyonelleri aileleri aşırı derecede koruyucu oldukları için eleştirebilir, gerçekte ruhsal hastalığı olan hasta bağımsız yaşama karşı gerçek engellerle karşılaşabilir. Hasta evden ayrılma korkusu yaşayabilir, eğer ayrılırsa nüks riski olabilir. Uzun süreli

bakım verenler ölünce, ruhsal hastalığı olan bireyler barınma sorunları ve potansiyel olarak travmatik geçişler yaşayabilirler.

Hemşireler aileye bağımsızlık ve bağımlılık rollerini belirtirken objektif ve rasyonel bir yaklaşım kullanmalıdır. Aile duyguları genellikle altta yatan sorunları gizler, ancak hemşireler bu gibi duyguları ortaya çıkarabilir ve herkesin alternatifleri rahatça keşfedebilmesini sağlayabilirler. Ayrılma gerçekleşmek zorunda olsa da, zamanlama ve işlem her ailenin özel durumuna göre değişir. Ebeveynler, yetişkin çocukları ilk evden ayrıldıklarında ve güvenceye ve desteğe ihtiyaç duyduklarında daha çok kaygılı olabilirler (Boyd, 2005, s. 247).

Hemşireliğin tüm alanlarında olduğu gibi psikiyatri hemşireleri de bakım verdikleri sağlıklı ya da hasta bireylerle çalışırken onların aileleriyle de her düzeyde çalışmak durumundadırlar. Sağlıklı ya da hasta bireyler bir aile sisteminin üyesidir ve bu yüzden geçmişteki, şu anki ve gelecekteki aile ilişkileri, kendilik kavramından beklentilerinden, değerlerinden, inanışlarından ve eylemlerinden etkilenmektedir (Hallaç & Öz, 2014, s. 143). Bu nedenle, psikiyatri hemşirelerinin yaşam boyu ruh sağlığı konularını içeren bazı yaklaşım ilkelerinin farkında olması önemlidir. Bu yaşam boyu yaklaşım anlayışını yönlendiren ilkeler:

- Birey ve ailenin yaşam boyu büyüme ve gelişme potansiyeli vardır.
- Gelişme çok yönlüdür.
- Toplumda gelişim kalıpları değişkenlik gösterebilmektedir.
- Gelişimin farklı boyutları vardır ve her biri farklı bir yörüngede ilerleyebilir.
- Gelişime yönelik fiziksel, bilişsel, entelektüel, sosyal, duygusal boyutları vardır ve her biri diğerleriyle etkileşim halindedir.
- Birey ve çevre birbiriyle etkileşim halindedir.
- Yaşam boyu gelişim, hemşirelik uygulamalarında bütüncül bir yaklaşım gerektirmektedir (Evans, Nizette, & O'Brien, 2017, s. 351).

Kültür ve Ruh Sağlığı Etkileşimi

Kültür terimi, kullanan kişinin bakış açısına bağlı olarak, çeşitli şekillerde tanımlanabilen oldukça geniş yelpazeli bir terimdir. Kültürün tanımı ile ilgili literatüre bakıldığında tek bir tanımın kullanılmadığı göze çarpmaktadır. Kültür genel anlamda kendine özgü adetleri, inançları, değerleri, iletişim şekli, ahlaki yapısı olan sosyal, dinsel, etnik ve ırksal grupları tanımlamaktadır (Pehlivan, Yıldırım, & Fadiloğlu, 2013). Tribe'in (2005) belirttiği gibi cinsiyet, sınıf, din, dil ve milliyet gibi bir dizi sorundan etkilenen çok katmanlı bir kavramdır (Tribe, 2005, s. 10).

Sağlık ve hastalığın kültürler arasında farklı algılandığını vurgulayan oldukça geniş bir literatür vardır (Fernando, 2015; Kirmayer, 2004; Biswas, Gangadhar, & Keshavan, 2016). Kültür sağlığı ve hastalığı nasıl anladığımız konusunda önemli bir rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra farklı kültürlerin bunları farklı algıladıklarını ve bu farklılıkların hastalığın nasıl yönetildiği konusunda kilit bir rol oynayabileceğini gösteren önemli kanıtlar bulunmaktadır (Kline & Huff, 2007). Sağlık ve hastalığın kültürel anlamları “insanların tedavi aramaya teşvik edilmediği, belirtileriyle nasıl baş ettikleri, ailelerin ve toplumun kişiyi nasıl destekledikleri, yardım istenen yer (ruh sağlığı uzmanı, din adamları, geleneksel şifacılar vb.) açısından değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı kültürler hastalığın başlangıcını “nazar”, kara büyüün veya tabuların kırılması ile başladığını ve daha sonra sorunun giderilmesi için geleneksel şifacılar, yaşlılar veya diğer önemli insanların görüşlerine başvurduğu belirtilmiştir. Din ve maneviyat, ruhsal sorunlarla ilgili algıları konusunda anahtar rolü oynamakta ve çözümler bu sisteme göre aranmaktadır (Hechanova & Waelde, 2017). Bunlara, Hindistan’daki şifa veren tapınaklar veya dünya genelinde ruh sağlığı sorunları yaşayan binlerce kişi tarafından ziyaret edilen diğer dini hac bölgeleri örnek olarak verilebilir.

Hindistan ve Çin gibi ülkelerde bulunan etiyolojik açıdan çeşitli görüşler, büyük geleneksel sağlık sistemlerinin merkezini oluşturduğu yönündedir. Örneğin, geleneksel Çin tıbbındaki hastalık faktörleri genellikle Ying ve Yang’ın patojenik faktörleri arasındaki denge eksikliğine bağlanmaktadır. Hindistan’daki geleneksel şifa sisteminde ruh sağlığı, havanın veya doğanın bir ürünü olarak algılanabilir (Haque, 2010; Kirmayer, 2004). Her iki iyileşme sisteminde de önemli bir faktör, beden ve zihin arasındaki sınırın vurgulanmaması ve hastanın bir bütün olarak ve dış çevresi bağlamında ele alınmasıdır (Trotter, 2000).

Batı kültüründe ruh sağlığı sisteminden yararlanma konusundaki *isteksizlik* farklılık gösterebilmektedir. Literatürde ruh sağlığı sistemlerinin, profesyonellerin ve araştırmacıların, utancın farklı kültürlerden gelen bireyler üzerindeki etkilerini tanımaları ve aracılık yapmaları gerektiğini savunan dışsal, içsel ve yansıtıcı bir utanç çerçevesi kullanarak utanç yapısını oldukça kapsamlı bir şekilde araştırmışlardır (Hampton & Sharp, 2013). Hechanova ve Waedle (2017) utançla ilişkili nedenlerin ruh sağlığı sistemlerine düşük erişimin birkaç nedenden kaynaklanabileceğini ileri sürmektedir. İlk olasılık, aile ve kişisel itibarını koruma arzusuyla ilgilidir. İkincisi, ruh sağlığı uzmanının, onları dış utanç kavramına benzer şekilde “deli” olarak görme olasılığı ve son olarak da, korku gibi bazı faktörler nedeniyle yabancılara açılmaya isteksiz olabileceği ihtimaliyle ilgilidir (Hechanova & Waelde, 2017).

Stigma, tedavi arayışındaki farklılıklar açısından kilit bir rol oynayabilir. Stigma, “bireyin reddedilmesi, ayrımcılığa uğraması ve toplumun

bir dizi farklı alanına katılmasının dışında bırakılmasıyla sonuçlanan bir utanç, utanç veya onaylanma işareti” olarak görülebilir (WHO, 2001, s. 16). Bazı kültürel gruplarda depresyon ve diğer ruhsal hastalıklar ile ilgili damgalanma daha yüksek olabilir. Genellikle ruh sağlığı hizmetlerine erişirken farklı kültürlerden gelen insanlar için büyük bir engeldir (Biswas, Gangadhar, & Keshavan, 2016). Stigma, insanların semptomlarını gizlemeleri ve sorunlar akut hale gelinceye kadar tedavi görmemelerine neden olabilir.

İrkçilik ve ayrımcılık birçok farklı kültürel grup üzerinde oldukça etkileyici özelliğe sahiptir. Her türlü ırkçılık biçiminde olumsuz tutum ve inançların yanı sıra, bazı kültürel grupların bireylerinin ayrımcılığa ve farklı muamele görmelerine yol açmaktadır. İrkçilik deneyimi, bireyin sosyal olarak yabancılaşmasına, kamusal alanlardan korkmaya, hizmetlere erişimin kaybolmasına ve bunun sonucunda da etkilenen bireyin ruh sağlığı üzerinde olumsuz etki yaratabilecek başka etkilere yol açabilir (Gopalkrishnan & Babacan, 2015).

Başa etme ve esneklik kültürel çeşitlilik ve ruh sağlığı bağlamında göz önünde bulundurulması gereken diğer konulardır. Baş etme yöntemleri, insanların ruh sağlığı ile ilgili stresörler de dahil olmak üzere yaşamlarında hemen hemen her gün daha aşırı streslerle baş edebilme yollarını ifade eder. Farklı kültürler, stresli olayları normatif olarak veya o kültürdeki çoğu insanın yaşayacağı ritüelleri gibi deneyimleyeceği bir şeyi farklı biçimlerde yerleştirebilir. Stresörlerle başa etme açısından kültürel çeşitlilik hem koruyucu hem de bir risk faktörü olabilir. Destekleyici aileler ve güçlü kardeş ilişkileri gibi aile faktörleri, ruh sağlığında koruyucu faktörler olarak işlev görürken, damgalanma, şiddetli uyuşmazlığı, normların kırılması ve diğer faktörlerin algılanması büyük risk faktörleri olabilir (O’Mahony & Donnelly, 2007).

Ailenin Kültürel İnançlarının Ruhsal Hastalıkları İfade İşlevine Etkisi

Ruhsal hastalığın semptomlarının ifadesi ve nasıl algılandıkları kültürler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri’ndeki etnik gruplar arasındaki ruhsal bozuklukların yaygınlığı günümüzde halen yeterince anlaşılammıştır. Başlıca psikiyatrik bozukluklar her toplumda görülmekte ve birincil belirtiler kültürler arasında benzerlik göstermektedir. Ancak, bu hastalıkların ikincil özellikleri kültürden güçlü bir şekilde etkilenebilir. Birçok etnik grupta, fiziksel, zihinsel ve ruhsal hastalık arasında bir ayrım yoktur. Bu nedenle, ağır çevresel streslerden veya duygusal sıkıntılardan muzdarip bir birey bu sıkıntıyı fiziksel bir sorun olarak ifade edebilir. Örneğin, Tayvan Çin kültüründeki depresyon deneyimi genellikle somatik hastalık şeklini alır. Uykusuzluk, iştahsızlık ve

kilo kaybı gibi şikayetler bu nedenle depresif hastalığın bir ifadesi olabilir. Epidemiyolojik çalışmalar, Afrikalı Amerikalıların da nispeten yüksek somatizasyon oranlarına sahip olduğunu doğruladı (ABD DHHS, 1999).

Kültüre bağlı sendrom terimi, halk inancında ve uygulamasında öne çıkan tekrarlayan bölgelere özgü anormal davranış biçimlerini ve sıkıntı verici deneyimi ifade etmektedir. Bu sendromlar, geleneksel batı psikiyatrik tanı kategorilerinin dışında kalmaktadır. DSM-V-TR, dünyanın dört bir yanından kültüre bağlı sendromların bir listesini sunmaktadır. Hemşirelerin, farklı etnik gruplara üye olan bireylerin, fiziksel problemler veya belirli bir kültüre bağlı sendromlar açısından problemleri tanımlayabilmek için farkında olmaları gerekmektedir (Shives, 2008, s. 40).

Kültür ve Psikiyatri Hemşireliği

Kültürel değişkenler birey ve ailenin ruh sağlığı üzerinde uyarıcı faktörler olabilir. Bu nedenle psikiyatri alanında çalışan hemşirelerin kültürel bakım vermeleri için yeterli tenkinliğe sahip olmaları gerekmektedir. Kültürel yetkinliğin, sağlık hizmeti sunumu sırasında hemşireler tarafından gösterilmesi gereken beş belirleyici özelliği vardır. Bu özellikler kültürel farkındalık, kültürel duyarlılık, kültürel bilgi, kültürel beceri ve dinamik süreçtir (Giger, 2017, s. 2).

Kültürel farkındalık, hemşirelerin farklı değerler, inançlar, normlar ve hastaların yaşam biçimleri hakkındaki bilincinin gelişimini ifade etmektedir. Hastalar arasındaki kültürel benzerlikler ve farklılıklar tanınmalı ve hemşirelik bakımı sağlanmasında kültürün sağlığa etkisi değerlendirilmelidir. Kültür ve kişisel basmakalıplar, farklı algılanan diğer kültürlerle yönelik hemşirelerin varsayımları veya varsayımları araştırılmalıdır (Giger, 2017, s. 2; Purnell, 2013, s. 7). Hemşireler, yalnızca kendi kültürel değerlerinin, inançlarının ve uygulamalarının farkında varabildikleri zaman, diğer kültürel grupların değerlerini, inançlarını ve uygulamalarını daha iyi anlayabilirler. Farkındalık düşünülürken, kişinin kendi düşüncelerini, fikirlerini ve önyargılarını göz önünde bulundurması gerekmektedir. Etnosentizm, “birisinin kendi dünya görüşüne diğerininkinden daha üstün olduğuna inanma eğilimi” söz konusu olduğunda, önyargı kültürel yeterliliğin kazanılmasını engelleyebilir. Önyargılar, kültürel yeterliliğin kazanılmasına müdahale etme potansiyeline sahip olan ırkçılık, basmakalıp ifadeleri ve genellemeleri de içerebilir. Ayrıca, farkındalık, kendisinin ve kendi kültürünün farkındalığını da içerir. Bu nedenle hemşirenin, bir başkasının ihtiyaçlarını anlaması için, öncelikle kendisini iyi anlaması gerekmektedir (Dudas, 2012, s. 319).

Kültürel duyarlılık, hemşirelerin hastaların kültürel çeşitliliğine saygı duymalarını ve rahat olmalarını ifade etmektedir. Her bireyin kültürünün

diğer bireylerle aynı olduğu varsayılmaz ve kültürel çeşitlilik kaçınılmazdır. Bu çeşitlilik, ortak ilerleme ve karşılıklı öğrenmeyi sağlamak göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Kendi kültürünün bir başkasınınkinden daha üstün olduğu fikrinden kaçınılmalıdır (Giger, 2017, s. 3; Dudas, 2012, s. 319). Kültürel farklılıklara saygı, hastalara gerçek ve doyum verici bir bakım sağlamak için her zaman esastır.

Kültürel bilgi, hemşirelerin hastaların farklı inançlarını, değerlerini ve davranışlarını daha iyi anlaması için çeşitli kültürel gruplar hakkında yeterli bir eğitim temeli edinmelerini ifade etmektedir. Gerekli bilgi genellikle farklı kültürlerden hastalarla etkileşime girme konusunda “yapılabilir” ve “yapılamaz” durumları içermektedir. Bunlar, beslenme şekli, iletişim ve diğer görgü kuralları vb. gibi durumlarla ilgili olabilir. Bu ilkelerle, istenmeyen kültürel davranışlar önlenir ve hastalarla güven ilişkisi kurulmasına olanak sağlayabilir (Zander, 2006, s. 53). Bununla birlikte, hemşirenin bir hastayla karşılaşmadan önce kendi ana kültürü hakkında bilgi sahibi olması gerekebilir. Kültürel çatışmalardan kaçınmaya yardımcı olan ve bireylere hassas bakım sağlayan tüm ince nüanslara sahip alt kültürlerin bilgisi, ilk karşılaşmalardan edinilebilir. Hemşireler kültürel olarak farklı gruplara hizmet sağlanması ile ilgili kavramlar, kuramlar, sağlık ihtiyaçlarını ve uygun hemşirelik seçeneklerini tanımlamaya yardımcı olacak modellere aşina olabilmelidir.

Kültürel beceri Bir hastanın hem mevcut sağlık sorunu ilgili kültürel verileri toplamak için, hem de doğru bir kültürel duyarlılığa bağlı bakım planlamasını gerçekleştirmek için sahip olunması gereken yeteneğini tanımlamaktadır (Matteliano & Street, 2012, s. 426). Bu beceri, diğer kültürlerin tanımlanabilmesi için hem sözel hem de sözlü olmayan dili içeren etkili iletişim ile geliştirilmektedir. Ayrıca, kültürel açıdan farklı popülasyonlar için tatmin edici, güvenli ve faydalı bakım hizmetleri planlamak ve sağlamak için mevcut, gerçek anlamda güvenilir ve kültürel olarak uygun kaynaklar temin edilmelidir (Karmali, Grobovsky, Levy, & Keatings, 2011, s. 53).

Dinamik süreç literatürde yinelenen kültürel yeterliliğin önemli özelliklerinden birisidir. Dinamik süreç, hemşirelerin farklı hastalarla tutarlı olarak “kültürel açıdan yetkin olmak yerine kültürel olarak yetkin olma” anlamına gelmektedir (Campinha-Bacote, 2011, s. 42). Birçok değişkenden etkilenen kültür, dinamik bir yapıya sahiptir dolayısıyla kültürel yeterlilik statik bir durum olamaz. İnsanlar duygularını ifade eder, acılarını gösterir ve belirtileri ve kaygılarını kültürel farklılıklar nedeniyle değişken olarak yorumlarlar. Hemşirelerin, her hastaya kültürel olarak tutarlı hizmet sunmak için yeterli bilgi ve beceriye sahip olduğu varsayılmaz (Zander, 2006, s. 53). Bu nedenle, hastaların kültürel bağlamına göre yeterlilik kademeli olarak geliştirilebilir. Hemşireler bu yaklaşımla sağlık hizmet su-

numunda kültürel olarak yetkin olmalarını ancak farklı kültürel gruplardan öğrenebilirler.

Hemşirelik Süreci

Değerlendirme

Psikiyatri hastalarının kültürel değerlendirmesi, hemşirelik öyküsü için ilk veri toplanırken değerlendirilmesi gereken bir bölümdür (Shives, 2008, s. 44). Kültürel hemşirelik değerlendirmesi veya kültürolojik hemşirelik değerlendirmesi, bireylerin, grupların ve toplulukların, bireylerin kültürel bağlamındaki hemşirelik ihtiyaçlarını ve müdahale uygulamalarını belirlemeye yönelik kültürel inançlarını, değerlerini ve uygulamalarını gösteren sistematik bir değerlendirme veya inceleme olarak tanımlanmıştır (Andrews & Boyle, 2003). Andrews ve Boyle (2003) iletişim, kültürel bağlantılar, kültürel kısıtlamalar ve yaptırımlar, gelişimsel düşünceler, eğitim durumu, sağlıkla ilgili inançlar ve uygulamalar, akrabalık ve sosyal ağlar, beslenme, maneviyat, dini bağlılık ve değer yönelimi vb. konularına odaklanan kapsamlı bir kültürlerarası hemşirelik değerlendirme rehberi sunmaktadır (Andrews & Boyle, 2003).

Hemşire hastayı ve aileyi değerlendirme aşamasında; hastalık algısı ve anlayışı, birincil şikayet, belirtiler veya kaygılar, fiziksel, gelişimsel, bilişsel, zihinsel ve duygusal sağlık durumu, sağlık geçmişi, tedavi öyküsü, aile, sosyal, kültürel, irksal, etnik ve topluluk sistemleri, günlük yaşam ve sağlık alışkanlıklarının faaliyetleri, madde kullanım geçmişi, kişilerarası ve iletişim becerileri, stres kaynakları, kullanılan baş etme mekanizmaları, manevi ve dini inançlar veya değerler, sağlığı etkileyen ekonomik, yasal veya diğer çevresel faktörler, sağlığı geliştirme de güçlü yönler, kullanılan tamamlayıcı tedaviler, aile çatışmaları, ailevi roller ve sorumluluklar, tedavi hedefleri ile ilgili bilgiler alınmalıdır (Copeland & Vines, 2010, s. 457).

Hemşire kültürel değerlendirmede hastaya:

- “Size bakım sağlamama yardımcı olacak bilmem gereken başka bir şey var mı?”
- Sağlıkta kullandığımız kültürel yöntemler nelerdir?
- Aile üyeleri hakkında bilgi verebilir misiniz?
- Tedavinizi planlarken göz önünde bulundurulması gereken herhangi bir özel kültürel veya manevi inanç veya uygulamanız var mı?
- Kültürünüzde şifa uygulayan biri var mı? Bu hizmetleri kullanırmısınız?
- Hastalığınızla ilgili açıklamanız nedir?

- Tedavinizin iyileşmesi için neyin önemli olacağına inanıyorsunuz?
- Herhangi bir özel bitkisel ilaç alıyor musunuz ya da başka türlü tedavi alıyor musunuz?
- Günlük beslenme şekliniz hakkında bilgi verir misiniz?
- Tedavinizi planlarken göz önünde bulundurulması gereken özel diyet uygulamalarınız veya inançlarınız var mı? diye sorulabilir.

Aile veya sosyal ağ ilişkisi ve sıklığı ile ilgili kültürel değerlendirme bilgisi, bu ilişkilerin niteliği, bakım planına dahil edilecek kişileri belirlemeye yardımcı olabilir. Dini ve manevi uygulamalar ve şifacıların kullanımını ile ilgili bilgiler, hastaların etnik grubu ile uyumlu uygulamaları sürdürmesine yardımcı olabilir. Hastanın, bitkisel ve diğer diyet ürünleri veya ilaçları dahil olmak üzere herhangi bir alternatif tedaviyi kullanması, reçete edilen psikotropik ilaçları etkileyebilir (Shives, 2008, s. 44). Bu nedenle değerlendirme sürecinde elde edilen bilgiler, hemşirelik sürecinin seyrini etkileyebilir.

Hemşirelik Tanısı

Manevi, kültürel ve etnik konularla ilgili hasta verileri toplanıp analiz edildikten sonra veriye uygun tanı konulur. Hastaya uygun hemşirelik tanılarını belirlemek, toplanan verilerde belirlenen spesifik problemlere veya ihtiyaçlara bağlıdır. Verilerin analizi, hemşirelik bakımının hasta için önemli olan uygulamaları nasıl koruyabileceğini veya sürdürebileceğini belirlemeye yardımcı olur. Hemşire, bakıma katılmasına neden olabilecek manevi, kültürel veya etnik sorunları analiz eder. Genel olarak, hemşirelik tanısının etiyojoloji bölümünde manevi, kültürel ve etnik konularla ilgili veriler kullanılmaktadır (Shives, 2008, s. 45). Hemşirenin, hastaya özgü durumu ile ilgili ve gerçekçi olan sonuçlara ulaşmayı hedeflemesi oldukça önemlidir.

Hemşirelik Tanısı: Akıl hastalığına ilişkin kültürel inançlara bağlı suçluluk ve utanç duygularıyla ilgili etkili baş edebilme

Sonuç: Hasta, suçluluk ve utanç duygularından kurtulduğunu sözlü olarak ifade edebilecektir.

Hemşirelik Tanısı: Akıl hastalığının doğası hakkındaki kültürel inançlarla ilgili manevi tehdit

Sonuç: Hasta kültürel inançlara uygun manevi rehberlik kullanacaktır.

Hemşirelik Tanısı: Dili anlama ve konuşma güçlüğü ile ilgili olarak sözlü iletişimin bozulması

Sonuç: Hasta, sağlık hizmeti sağlayıcıları ile iletişim kurmak için ter-

cümanlık hizmetlerini kullanacaktır.

Hemşirelik Tanısı: Akıl hastalığı semptomlarına ikincil olarak kültürel olarak beklenen davranışları yerine getirememe konusundaki etkisiz Rol Performansı

Sonuç: Hasta, aile ve / veya çalışma grubundaki olağan rolüne geri dönecektir.

Hemşirelik Tanısı: Kültürel inançlara bağlı psikiyatrik tedavinin kabul edilmemesi ile ilgili uyumsuzluk

Sonuç: Hasta, önerilen tedavi yaklaşımı ile kültürel inançlarını birleştirebilecektir (Shives, 2008, s. 45).

Uygulama

Hastaların belirtilen sonucu gerçekleştirmesini sağlamak için hemşirelik girişimleri seçilmektedir. Manevi, kültürel ve etnik hususlara özgü müdahaleler, hemşirenin güvenilir bir ilişki kurmasını sağlaması ile gerçekleştirilebilir. Bakım planındaki aile veya sosyal ağ dahil olmak üzere etnik açıdan farklı bir hasta ile iletişim kurmak ve hastanın ve ailenin manevi, kültürel inançlarını bakıma dahil edilmesi önemlidir (Shives, 2008, s. 45). Bu aşamada sürece ailenin de katılması önem arz etmektedir.

Ailelerle çalışmaya başlamanın yeri, gündelik aile rutinlerini etkileyen tedavi planlarını yönetmenin yollarını tartışmak ve oluşturmaktır. Hemşireler ailelerin sigara içme veya madde kötüye kullanımı gibi aileleri rahatsız eden problem davranışlarını tartışmasına yardımcı olabilirler. Aile, özellikle bir ilaç değiştirildiğinde, eklendiğinde veya çıkarıldığında meydana olumsuz davranışların kaydını tutabilir. Hemşireler, ailelerin stres dönemlerinde evde daha fazla yönetim sağlama planları geliştirmelerinde, ilaç düzeltmeleri için bir doktora ne zaman gelmeleri gerektiğinde veya hasta kişiyi hastaneye ne zaman götürecekleri veya polisi yardım için ne zaman arayacakları konusunda yardımcı olabilirler (Copeland & Vines, 2010, s. 458). Hemşirelik uygulamaları şu konuları içerebilir:

- Ortamlar arasında ve birden çok sağlık hizmeti sağlayıcısı ile bilgi ve tedavi planlarının koordine edilmesi

- İletişimin birey, sağlık uygulayıcıları ve aileler olarak çok yönlü olmasının sağlanması

- Tüm aile üyeleri tarafından yapılan çalışmaların desteklenmesi

- Ailelerin günlük rutinleri etkileyen tedavi planlarını yönetmesi için yollar oluşturulması

- Bireyin katılabileceği ve aileye katkıda bulunabileceği gerçekçi hedeflerin belirlenmesi

- Kriz zamanlarında uygulanacak bir eylem planı belirlenmesi
- Belirli sorunlu davranışları yönetmenin yollarının belirlenmesi
- Uygun sosyal kaynaklar ile bağlantı kurulması (bireysel / grup terapisi, destek grupları, geniş aile, arkadaşlar, dini organizasyonlar)
- Teşhis ve tedaviyle ilgili eğitim sağlanması
- Tüm aile bireyleri için öz bakım davranışlarını teşvik edilmesi
- Aile bireyleri için etkili başa etme becerilerinin belirlenmesi

Değerlendirme

Ruh sağlığı uzmanları hasta ve aileyi, tedavi planının etkinliğini beklenen sonuçlara ulaşma durumunu periyodik olarak değerlendirir. Değerlendirme sürekli, sistematik ve kritere dayalı bir süreçtir. Değerlendirme sırasında, hasta ve aile, aldıkları bakımın memnuniyetine ilişkin duygularını paylaşma fırsatına sahiptir. Tedavinin faydaları tartışılmaktadır. Bu bilgileri dikkate alınarak teşhisler, sonuçlar ve tedavi planları bir kez daha gözden geçirilir ve karşılıklı olarak kararlaştırılır (Copeland & Vines, 2010, s. 459).

Değerlendirme sürecinin bir parçası olarak hemşire, verilen bakım hizmetinin hastanın belirtilen sonuçları gerçekleştirmesini sağlayıp sağlamadığını belirler. Ayrıca, hemşirelik bakımı etnik açıdan farklı hasta ve aileye saygı ve anlayış kazandırmak için de değerlendirilir. Hastaların maneviyatı ve kültürüyle uyumlu iletişim stratejileri de dahil olmak üzere uygun hemşirelik girişimlerinin kullanımı da değerlendirilir. Hasta ve ailenin hemşirelik bakımına duyduğu memnuniyeti ifade etmesi önemlidir. Hemşirelik sürecinin başarısının ölçüsü manevi ve kültürel düşünceleri bakıma dahil etmektir (Shives, 2008, s. 46).

Sonuç ve Öneriler

Aile, insanlık tarihi boyunca kalıcı bir sosyal kurum olarak kalmıştır. Bu, ailenin, toplumun ve onu bütünleştirenlerin kabul etme, değişme ve uyum sağlama, esneklik ve kabul yetenekleri ile açıklanabilir. Aile potansiyel bir destek kaynağıdır ve kişi ile ilgilendiğinde dışlanamaz. Ailenin, mevcut sağlık bağlamındaki önemini tanımak, sağlığını teşvik edilmesi ve geliştirilmesine dayalı sağlık davranışlarını ortaya koymak, içinde bulunduğu koşulların iyileştirilmesi için bir başlangıç noktası olarak gereklidir. Kültürel özelliklere sahip olan aile, üyelerinin sağlık ve hastalık durumlarında bakıcı olan bir bakım birimi olarak görülebilmektedir. Sağlık çalışanlarının rolü aileyi desteklemek ve sorun haline geldiğinde onu güçlendirmektir. Bu nedenle, ruh sağlığı alanındaki yaklaşım sadece ilaç kullanımı ve olası hastanede yatış ile sınırlı kalmaması, aynı zamanda aileye ve sosyal bütünleşmeye yönelik eylem ve prosedürlerin oluşturulması

sağlanabilir. Ruh sağlığında alanında kurumsallaşmanın sadece ailelerin etkin katılımıyla gerçekleştiğine inanan, yenilikçi olması amaçlanan uygulamalara odaklanması gerekmektedir. Ruh sağlığı bakımı düşünüldüğünde, ailelerin dahil edilmesi Psikiyatrik Reform Hareketi için önemli bir unsurdur. Ailelere verilen özen, günlük sorunlarla başa çıkma sırasında, hastalık sırasında yaşanan sorunların dönüşümünü önleme, kronik sağlık durumunu önlemek ve bunlarla başa çıkmak için rehberlik ve eğitime odaklanmayı desteklenebilir.

Kaynakça

- Andrews, M., & Boyle, J. (2003). *Transcultural concepts in nursing care (4th ed.)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Biswas, J., Gangadhar, B., & Keshavan, N. (2016). Cross cultural variations in psychiatrists' perception of mental illness: a tool for teaching culture in psychiatry. *Asian J Psychiatry*, 23: 1-7.
- Bolsoy, N., & Sevil, Ü. (2006). Sağlık-Hastalık ve Kültür Etkileşimi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9(3): 78-87.
- Boyd, M. (2005). Family Assessment and Interventions. M. Boyd içinde, *Psychiatric Nursing: Contemporary Practice* (s. 246-260). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Campinha-Bacote, J. (2011). Coming to know cultural competence: an evolutionary process. *Int J Hum Caring*, 15(3): 42-48.
- Copeland, D., & Vines, D. (2010). Family Mental Health Nursing. Kaakinen JR, D. Coehlo, V. Gedaly-Duff, & S. Harmon Hanson içinde, *Family Health Care Nursing: Theory, Practice and Research* (s. 449-470). Philadelphia: F.A. Davis Company.
- Dudas, K. (2012). Cultural competence: an evolutionary concept analysis. *Nurs Educ Perspect*, 33(5): 317-321.
- Evans, K., Nizette, D., & O'Brien, A. (2017). Mental Health Across the Lifespan. K. Evans, D. Nizette, & A. O'Brien içinde, *Psychiatric and Mental Health Nursing* (s. 351-360). Australia: Elsevier.
- Fernando, S. (2015). *Race and Culture in Psychiatry*. Hove: Routledge.
- Giger, J. (2017). Framework for Cultural Assessment and Intervention Techniques. J. Giger içinde, *Transcultural Nursing: Assessment and Intervention* (s. 2-14). Missouri: Elsevier.
- Gopalkrishnan, N., & Babacan, H. (2015). Cultural diversity and mental health. *SAGE Journals*, 6-8.
- Hallaç, S., & Öz, F. (2014). Aile Kavramına Kuramsal Bir Bakış. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 6(2):142-153.
- Hampton, N., & Sharp, S. (2013). Shame-focused attitudes toward mental health problems. *Rehab Counsel Bull.*, 57:170-181.
- Haque, A. (2010). Mental health concepts in Southeast Asia: diagnostic considerations and treatment implications. *Psychol Health Med*, 15: 127- 134.
- Hechanova, R., & Waelde, L. (2017). The influence of culture on disaster mental health and psychosocial support interventions in Southeast Asia. *Mental Health Religion Cult.*, 20: 31-44.
- İz, F., & Temel, A. (2009). Hemşirelikte Kültürel Yeterlilik. *Aile ve Toplum Dergisi*, 5(17): 51-58.

- Karmali, K., Grobovsky, L., Levy, J., & Keatings, M. (2011). Enhancing cultural competence for improved access to quality care. *Healthc Q*, 14(3): 52-57.
- Kirmayer, L. (2004). The cultural diversity of healing: meaning, metaphor and mechanism. *Br Med Bull*, 16: 33-48.
- Kline, M., & Huff, R. (2007). Health Promotion in the Context of Culture. M. Kline, & R. Huff içinde, *Health Promotion in Multicultural Populations*. (s. 3-22). Sage: Thousand Oaks.
- Leininger, M. (2002). Transcultural Mental Health Nursing. M. Leininger, & M. McFarland içinde, *Transcultural Nursing: Concepts, Theories, Research, and Practice* (s. 239-252). United States: McGraw-Hill Company, Third Edition.
- Matteliano, M., & Street, D. (2012). Nurse practitioners' contributions to cultural competence. *J Am Acad Nurse Pract*, 24(7): 425-435.
- McGoldrick, M., Carter, B., & Preto, N. (2014). Overview: The Life Cycle in Its Changing Context Individual, Family and Social Perspectives. M. McGoldrick, B. Carter, & N. Preto içinde, *The Expanded Family Life Cycle Individual, Family, Social Perspectives* (s. 1-19). London: Pearson Education Limited.
- Oliver, W., Kuhns, L., & Pomeranz, E. (2006). Family structure and child abuse. *Clin Pediatr (Phila)*, 45:111-118.
- O'Mahony, J., & Donnelly, T. (2007). The influence of culture on immigrant women's mental health experiences from the perspectives of health care providers. *Issues Mental Health Nurs.*, 28:453-71.
- Ostman, M., & Kjellin, L. (2002). Stigma by association. *British Journal of Psychiatry*, 181: 494-498.
- Özen, S. (1991). Birey-Toplum İlişkileri Açısından Ruhsal Sağlık Sorunları. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 7(2): 119-127.
- Pehlivan, S., Yıldırım, Y., & Fadiloğlu, Ç. (2013). Kanser, Kültür ve Hemşirelik. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(4): 168- 174.
- Peplau, H. (1952). *Interpersonal Relations in Nursing A Conceptual Frame of Reference for Psychodynamic Nursing*. New York: Palgrave Macmillan.
- Purnell, L. (2013). Transcultural Diversity and Health Care. L. Purnell içinde, *Transcultural Health Care: A Culturally Competent Approach* (s. 7-14). Philadelphia: FA Davis Company.
- Shives, L. (2008). Spiritual, Cultural and Ethnic Issues. L. Shives içinde, *Basic Concepts of Psychiatric-Mental Health Nursing* (s. 34-51). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Tortumluoğlu, G. (2004). Transkültürel Hemşirelik ve Kültürel Bakım Modeli Örnekleri. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2004*, 8(2): 47-57.
- Tribe, R. (2005). The mental health needs of refugees and asylum seekers. *Mental*

Health Rev. , 10: 8–15.

- Trotter, G. (2000). Culture, Ritual, and Errors of Repudiation. *Altern Ther Health Med.*, 6: 62-68.
- Videbeck, S. (2011). Cultural Factors. S. Videbeck içinde, *Psychiatric–Mental Health Nursing* (s. 124-130). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- WHO. (2001). *The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope.* . Geneva: World Health Organization.
- Williams, D., & Mohammed, S. (2009). Discrimination and Racial Disparities in Health: evidence and needed research. *J Behav Med.*, 32:20–47.
- Zander, P. (2006). Cultural competence: analyzing the construct. *J Theory Constr Test*, 11(2): 50-54.

BÖLÜM 13
NÖRAL DOKU MÜHENDİSLİĞİ
ALANINDA NANOTIP VE
BİYOMALZEME YAKLAŞIMLARI

İlyas ÖZÇİÇEK¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 34815, Beykoz, İstanbul, Türkiye. E-posta: iozcicek@medipol.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4495-7395

1. GİRİŞ

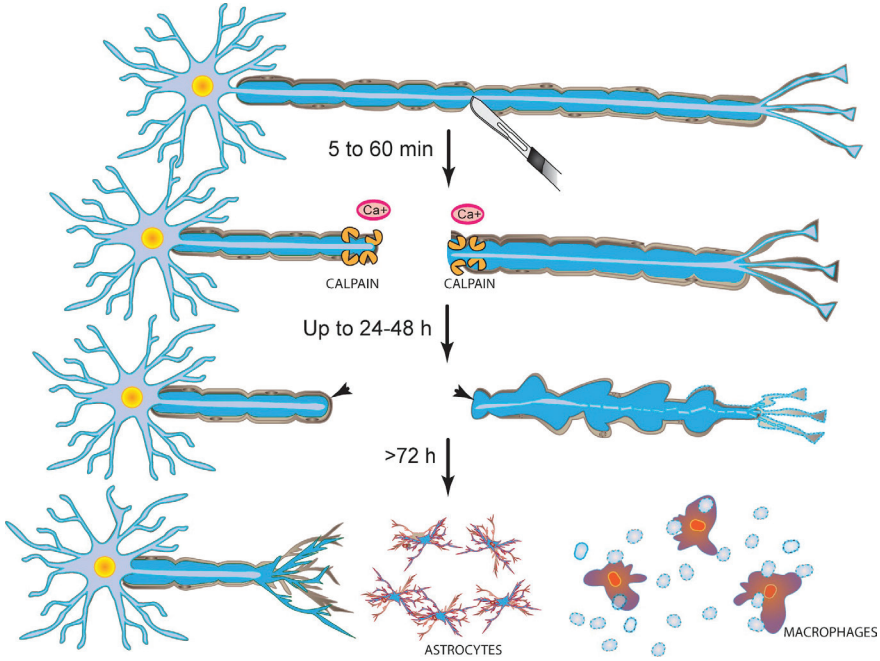
Dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen nöral hasarlar, hastaların yaşam kaliteleri üzerinde önemli düzeylerde etkilere sahiptir. Bu yaralanmalar genellikle istihdam edilebilir yaştaki gençleri ve erişkinleri etkilemekte olup, hastalarda kalıcı düzeylerde bilişsel engellilik, motor ve psikotik bozukluklara yol açmaktadır (Taylor et al., 2008; Asplund et al., 2009; Seddighi et al. 2016). Meydana gelen sinir hasarının düzeyine göre hasarlı dokularda pek çok patofizyolojik olaylar ve çeşitli düzeylerde aksonal dejenerasyonlar gerçekleşmektedir. Yetişkin merkezi sinir sistemi (MSS) ile karşılaştırıldığında, periferik sinir sisteminin (PSS) hasar bölgesindeki mikro çevre, aksonal rejenerasyona daha fazla imkan vermektedir. Nispeten kısa mesafelerde ve tipik olarak 5 mm'den az hasarlara sahip aksonlar kendiliğinden iyileşebilmektedir. Bununla birlikte, rejenerasyon gerçekleşse bile aksonların yanlış hedeflere yönlenmesinden kaynaklanan sebeplerle fonksiyonel iyileşme her zaman nihai olmayabilir (Jiang et al., 2010). Merkezi sinir sisteminin kendi inhibitör çevresinden dolayı, nöral rejenerasyon potansiyeli oldukça kısıtlıdır ve fonksiyonel yeniden kazanım son derece zordur (Sensharma et al., 2017). Dolayısıyla, MSS'nin spontan rejenerasyon kapasitesinin sınırlı olması olası tedavi stratejilerini oldukça kısıtlamaktadır. MSS'deki hasarlar etiyolojik açıdan incelendiğinde, nöronlarda ve glial hücrelerde (astrositler ve oligodendrositler) apoptotik ve nekrotik ölümler gerçekleşebilmekte, aksonlar ve miyelin kılıflar zarar görmektedir. İlâveten iskemi, oksidatif hasar ve inflamasyon gelişebilmektedir. MSS tedavisinde kullanılan ilaçlar sadece hastalığın ilerlemesini geciktirmekte olup, kan beyin bariyeri oral ve intravenöz ilaçların etkinliğini azaltmaktadır (Tam et al., 2014). Sinir tedavilerinde, halen altın standart olarak oto greftler tercih edilmektedir. Bu otolog greftler, hastanın fonksiyonel açıdan daha az önemli olan sinir bölgelerinden alınarak hasarlı bölgeye transplante edilmektedir. İkincil cerrahi süreçler gerektirmesi, kısıtlı uzunlukta sinir dokusu alınabilmesi, transplante alanda nöroma oluşum riski ve ekonomik maliyetleri otolog greftlerin dezavantajlarından bazılarıdır (Johnson & Soucacos, 2008; Panseri et al., 2008; Lin et al., 2013). Otolog greftlerde klinik olarak fonksiyonel kazanım % 80 civarında olup, bu durum özellikle uzun defektlerde işe yaramamaktadır (Schmidt & Leach, 2003). Otolog greftlere alternatif olarak kadavralardan elde edilen allogreftlerin ihtiyaç duyulan yerden istenilen uzunlukta alınabilmesi bir avantaj olsa da immün yanıtı bastırmak için 18 aylık uzun bir tedavi süreci gerektirmesi, sekonder enfeksiyon ve tümör gelişim riski gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır (Mackinnon et al., 2001; Barbour & King, 2003).

Nöral doku onarımı ve rejenerasyon stratejileri, doğrudan hastaların yaşam kalitelerini etkilediği için üzerinde oldukça yoğun olarak çalışı-

lan bir alandır (Seddighi et al., 2016). Her yıl nöral hastalıklar sebebiyle milyonlarca kişi yaşamını yitirmektedir ve ülkelerin yıllık tedavi giderleri giderek artmaktadır. Bu durum ülkeleri daha yenilikçi, etkili, maliyetleri düşürecek, tedavi sürelerini kısaltacak yaklaşımlara ve araştırmalara yöneltmektedir (Willerth & Sakiyama, 2007). Nöral doku mühendisliği alanında biyomalzeme, nanoteknoloji ve mühendislik yaklaşımlardaki gelişmelere paralel olarak yenilikçi sinir kılavuz kanalları geliştirilmesi için yoğun çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Bununla birlikte, gerçek *in vivo* nöral doku mikro çevresini taklit edebilecek yapıda, intralüminal kanallı özellikler gösteren, yüzeyde gerekli optimal mikro/nano desenlemelere sahip, nöral hücre gelişimini ve kılavuzluğunu teşvik edebilecek özelliklere sahip ideal bir nöral doku iskelesi henüz tam olarak geliştirilememiştir (Sensharma et al., 2017). Daha yenilikçi malzeme tasarımlarına, uygun yüzey modifikasyonlarına ve daha fazla hücrenel ve *in vivo* çalışma gerçekleştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

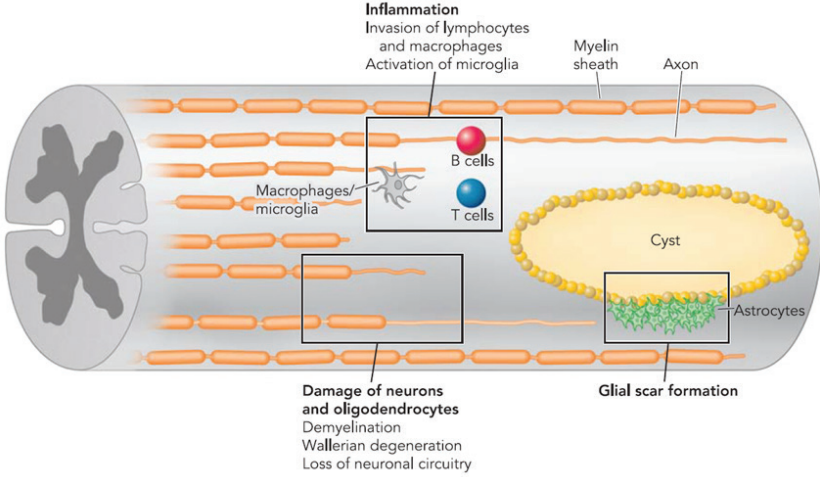
2. Çevresel ve Merkezi Sinir Sistemi Hasarları

Çevresel sinir sisteminde hasara uğrayan nöral hücrelerin aksonlarının, kısmi düzeyde de uzun mesafeleri rejenere etme kapasiteleri bulunduğu için gereken hücrenel hedeflerle bağlantılar kurabilmektedirler. Hasar bölgesindeki nöronların aksonları ve miyelin kılıfları zarar görmektedir, ilaveten bu hasar bölgesine fagositik hücrelerin göçü tetiklenmektedir. Sonuç olarak glial hücreler tarafından zamanla hasarlı bölgede bir skar dokusu gelişimi kendisini göstermektedir. Etkili bir nöronal rejenerasyonda hasarlı kısmın büyüklüğü kadar, lezyon kısmının nöron gövdesine olan uzaklığı da belirleyici bir parametredir. Çevresel sinir sisteminde üç farklı düzeyde sinir hasarı gerçekleşebilir: nöropiraksi, aksonotomezis ve nöroteomezis. En hafifi nöropiraksi, aksonotomezis orta düzeyde hasarı, nöroteomezis ise en ağır seyreden hasarı tanımlamaktadır. İlk safhada (nöropiraksi) akson bütünlüğü korunduğu için oldukça çabuk bir fonksiyonel kazanım görülebilir. İkinci safhadaki hasar (aksonotomezis) daha ağır seyrettiği için, aksonların uçsal bölümünde Wallerian sinir dejenerasyonu oluşmaktadır; motor, duyu ve otonom sistemde felçler oluşabilmektedir. Üçüncü safha olan nöroteomezis en ağır sinir hasarını tanımlamakta olup, sinir bütünlüğü tamamen bozulmaktadır ve bunun yanında bağ dokuda da hasar oluşmaktadır. İlaveten, yakınsal tarafta gerçekleşen Wallerian akson dejenerasyonu sonucunda aksoplazmik taşıma sistemi büyük oranda bozulmaktadır. Bu durum MSS hasarlarında da görülebilir ve hasarı takiben 24-36 saat arasında bir lezyon oluşabilmektedir. Şekil 1’de Wallerian akson dejenerasyonunun seyri görülmektedir (Wang et al., 2012).



Şekil 1. Wallerian akson dejenerasyonunun seyri (Wang et al., 2012).

MSS hasarları ve yol açtığı hastalıklar oldukça karmaşık olup, bilişsel, motor ve duyuşsal fonksiyonlarda kayıplara yol açabilmektedir. MSS hasarları sonucundaki rejenerasyon süreci, buradaki glial hücrelerin (astrozitler ve oligodendrositler) ve ekstraselüler çevrenin kendi inhibitör etkisinden dolayı oldukça kısıtlı olup, hasarlı aksonlar gelişen glial skar dokusu tarafından çevrelenmektedir. Meydana gelen skar dokusu, nöronal rejenerasyon ve fonksiyonel kazanımın önünde önemli bir bariyer olarak durmaktadır. Bunun sonucunda, nöritler gerekli sinaptik hedeflere ulaşmamaktadır. Dolayısıyla MSS hasarlarının rejenerasyon sürecinde, hasarlı nöronların hayatta kalması ve lineer hatlar boyunca oryante olabilmeleri kritik bir öneme sahiptir. İlaveeten, kayba uğrayan miyelin kılıfların yeniden oluşması ve gerekli sinaptik bağlantıların yeniden kurulması gereklidir (Buss et al., 2004; Tucker & Mearow, 2008; Tabesh et al., 2009). Şekil 2’de omurilikte hasar oluşumu sonucunda gerçekleşen bazı olaylar özetlenmiştir (Obermair et al., 2008).



Şekil 2. Omurilikteki hasar sonucunda gelişen patofizyolojik süreçler (Obermair et al., 2008).

Omurilik hasarları (SCI) % 60 sıklıkla trajik bir şekilde, toplumun en genç ve aktif kesimi olan 30 yaşın altındaki kişilerde meydana gelen yaralanmalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Omurilik travmalarının patolojik ilerlemesi genellikle birincil yaralanma ve ikincil yaralanma olmak üzere iki ayrı kategoriye ayrılır. Birincil yaralanma, ilk travmayı ve lokal doku yaralanmasını kapsamakta olup; kemik kırılması ve gerilmesi, bükülmesi, dönmesi, omuriliğin yırtılması, sıkışması veya yer değiştirmesi ile sonuçlanmaktadır. Sarsıcı bir travmadan sonraki birincil yaralanma, esas olarak gri maddeye zarar vermekte olup, kanamaya ve kan akışının bozulmasına yol açar. İkincil yaralanma ise hasarın ilk kısımdan bitişik dokulara bir tepki dizisi sonucunda yayılımını ifade etmektedir (Tator, 1995; Hulsebosch, 2002). Sekonder hasarlar, üç farklı patofizyolojik olayı da kapsayan çok sayıda farklı mekanizmalarla kendisini göstermektedir. İlk hasar özellikle küçük kan damarlarında yaygın olup; iskemi, tromboz ve hipoksiye yol açmaktadır. İkincisinde, iskemi sırasında reaktif oksijen türleri oksidatif strese yol açar. Hücrelerin kendisini antioksidanlar yoluyla oksidatif hasara karşı koruma yeteneği aşıldığı zaman, hücresel proteinlerin, lipidlerin ve nükleik asitlerin oksidasyonu yoluyla hasar devam edecektir. Üçüncüsünde membran bütünlüğü bozularak, primer hasardan kaynaklanan depolarizasyonun sonucu hücrelerdeki voltaj bağımlı kanallar açılarak, iyonlar aşırı miktarda salınır, ödem oluşur ve hücre içi Ca^{+2} miktarı aşırı artar. Nöral hücrelerde kalsiyumun aşırı miktarda yüklenmesi, hücresel solunumu inhibe ederek hasara katkıda bulunur ve kalsiyuma bağlı lipazlar ve proteazlar stimüle edilerek MSS'deki önemli proteinler yıkıma uğrarlar. Tüm bu olaylar zinciri sonucunda, bağışıklık hücreleri hasar bölgesine toplanır,

apoptoz uyarılır, sinaptik bağlantılar bozulur ve ayrıca aksonal bozukluklar, kasılma ve demiyelinizasyon gerçekleşir (Tator, 1995; Kwon et al., 2004; Hagg & Oudega, 2006; Tyler et al., 2013).

Omurilikteki travmatik ya da dejeneratif hasarlar çoğunlukla ileri düzeylerde etkileri olan ve telafisi zor olan hasarlardır. Motor nöronlar ve aksonları hasarlardan etkilenen başlıca hücre tipi olup, travma sonrasında omurilik felci oluşabilmektedir. Omuriliğin servikal (C), toraksik (T), lomber (L) ve sakral (S) bölgelerini düşündüğümüzde; C5-C7 ve T10-L2 aralıkları en sık hasara uğrayan bölgelerdir (Tabesh et al., 2009). İlaç tedavisi için oldukça yüksek dozda sistemik uygulama gerekmektedir ve kısıtlı bir tedavi imkanı bulunmaktadır (Kwon et al., 2004). Şu anda, omurilik hasarını akut olarak tedavi etmek için klinik olarak kullanılan ilaç, yaralanmadan sonraki ilk 8 saat içinde uygulanması gereken aşırı yüksek dozda (ilk saat için 30 mg kg⁻¹ I.V., 5.4 mg kg⁻¹ h⁻¹ damla, 24 saat için) metilprednizolondur (MP) (Evaniew et al., 2015). MP bir glukokortikoid çeşidi olup, lipid peroksidasyonunun inhibisyonu ve sitokin salınımını azaltarak inflamasyonun önlenmesi gibi çeşitli mekanizmalarla çalışmaktadır (Lee et al., 2008). MP sadece hasardan sonraki ilk 8 saatte verilirse etkilidir, sonrasında faydadan çok zarar verebilir, ilaveten oldukça istenmeyen yan etkileri olan bir tedavidir (Suberviola et al., 2008). Sistemik ilaç aktarımı aynı zamanda renal klerensi, sınırlı ilaç dolaşım süresi ve ilaç bozunması gibi pek çok zorluklarla da karşı karşıyadır (Allen & Cullis, 2004). Omurilik hasarı sonrasında tedaviye yönelik olarak, nöro-koruma (sekonder hasarın yayılımını önlemek) ve rejenerasyon olmak üzere iki seçenek bulunmaktadır. Rejenerasyonda amaç, nöral iletim ve fonksiyonel işleyişin yeniden sağlanabilmesidir. Etkili bir fonksiyonel kazanım için hasar bölgesindeki aksonların glial skar dokusunu aşarak, lineer hatlar boyunca kılavuzluğunun sağlanması oldukça önemlidir (Hamid & Hayek, 2008).

3. Nöral Doku Mühendisliği ve İdeal İskelenin Özellikleri

Sinir hasarlarının doku mühendisliği yaklaşımlarıyla tedavisinde kullanılan biyomalzemeler sentetik, doğal ya da her ikisinin belirli oranlarda karışımıyla elde edilen hibrit yapılar şeklinde olabilmektedir (Willerth & Sakiyama-Elbert, 2007). Gerçek ekstraselüler matriks (ECM) ortamını daha iyi taklit edebilmeleri ve hücrelerle daha iyi etkileşime geçebilmeleri doğal polimerlerin en büyük avantajlarıdır. Sentetik polimerlerin avantajları ise mekanik özelliklerinin etkin bir şekilde kontrol edilebilmesi, kolay işlenebilmesi, yüzey modifikasyonu, elastikiyeti ve biyo-bozunurluğu olarak sıralanabilir. Nöral doku mühendisliği kapsamında geliştirilecek implant adayı bir iskelenin mekanik, biyokimyasal, topografik ve elektriksel özellikleri ile doğal ekstraselüler matriks ortamının taklit edilebilmesi, sinir rejenerasyonu ve fonksiyonel kazanım açısından belirleyici parametreler-

dir. Bahsi geçen tüm bu özellikler, akson ve nörit uzamasını, hücre yapışmasını, nöronal farklılaşmayı ve hücre göçünü etkileyecektir (Subramanian et al., 2009).

3.1. Biyouyumluluk

Geliştirilen bir doku iskelesinin biyouyumluluğu son derece önemli bir parametre olup; hücre yapışmasını, göçünü ve çoğalmasını teşvik etmektedir (O'Brien, 2011). İskele yüzeyini biyomimetik hale getirmek amacıyla biyoaktif molekül kaplamalar kullanılabilir. Bu amaçla; fibronektin, vitronektin ve laminin gibi uzun ECM protein zincirleri kullanılabilirdiği gibi, daha kısa peptid motif diziler de kullanılabilir. Etkili bir yüzey modifikasyonu, hücre yapışmasını ve hücre çoğalmasını destekler. Biyomateriyallerde bulk modifikasyon, yüzey modifikasyonuna göre daha faydalıdır. Çünkü, hücre sinyal peptitleri biyomalzemelerle entegre bir halde olduğundan hem bulk yapıda hem de yüzeyde tanıma yerleri bulunmaktadır. Yüzeyin hidrofilitesi ve yük yoğunluğu da hücresel adezyon üzerinde etkili parametrelerdir. Degradasyon ürünlerinin non-toksik olması da oldukça önemlidir ve böylece oluşabilecek kronik inflamasyon da elimine edilebilmektedir (Subramanian et al., 2009; O'Brien, 2011; Patel et al., 2011).

3.2. Biyo-bozunurluk

Nöral doku mühendisliği kapsamında dizayn edilecek implant adayı bir biyomalzemenin zaman içinde biyo-bozunur olması da kritik bir parametredir. Böylece, ikinci bir cerrahi operasyonla tekrar çıkarma zorunluluğunu ortadan kalkmış olur ve implant malzeme vücut tarafından zaman içinde tamamen absorbe edilebilir (Patel et al., 2011). Nöral doku mühendisliği alanında, kontrollü biyo-bozunur yapı iskeleleri, sinir hücrelerinin büyümesini desteklemek için tasarlandığından ve daha sonra rejenerasyon gerçekleştiğinde vücut tarafından parçalanmaları için tercih edilirler. Biyolojik olarak bozunma yeteneğindeki iskeleler ayrıca komşu hücrelerin kendi hücre dışı matrikslerini üretmelerini de kolaylaştıracaktır. İmplant edilmeden önce hücre kültürü ortamında uygun nöral hücreler kullanılarak sitotoksik etkileri değerlendirilebilir. Özellikle yan bozunma ürünlerinin olası etkileri göz önüne alınmalıdır. Böylece sinir hasarı bölgesine gerçekleştirilecek implantasyon sonrası, kronik bir inflamasyonun önüne geçilebilir (O'Brien, 2011).

3.3. Porozite ve por çapı

İdeal bir iskele doğal dokuyu taklit edebilecek uygun şekle ve gözenekliliğe sahip olmalıdır. Yüksek gözeneklilik ve yeterli gözenek boyutu hücre tutunmasını ve gelişimini destekler, vaskülarizasyonu teşvik eder, büyüme faktörlerinin ve besin maddelerinin yapı iskelesi ve çevre doku-

lara difüzyonuna olanak verir. İyi sonuçlar alınabilmesi açısından, % 90 gözeneklilik ve 100 µm-500 µm arası gözenek çapı standart olarak alınır (Patel et al., 2011). Ara bağlantılı porlara sahip doku iskeleleri hücre penetrasyonunu, besinlerin ve diğer faktörlerin hücrelere geçişini kolaylaştırır. Aynı zamanda, artık maddelerin atılımına ve uzaklaştırılmasına da imkan verir. Porozite hücrelerin yerleşmesi ve besin geçişi için yeterli miktarda büyük olmalıdır, diğer taraftan minimal oranda ligand yoğunluğu ile hücrelerin etkili bir şekilde tutunabilmesi için yeterince küçük olmalıdır. Dolayısıyla her bir nöral hücre tipi için optimal porozite oranı ve por çapı belirlenebilir (O'brien, 2011).

3.4. Mekanik özellikler

Tasarlanan nöral doku mühendisliği iskelelerinin, implante edilecek bölgedeki doku ile benzer mekanik özelliklere sahip olması gereklidir. Bu durum her zaman mümkün olmayacağı için, hücreleri sıkıştırma ve çekme kuvvetlerinden koruyabilecek, hücrelerin biyomekaniğine uygun mekanik özelliklere sahip iskeleler tercih edilebilir (Patel et al., 2011). Biyomalzeme açısından, esneklik ve mekanik dayanıklılığın (mukavemet) arasındaki optimal dengenin korunması gereklidir. Özellikle polimerik nanofiberlerin bu bakımdan üstün mekanik özelliklere sahip oldukları değerlendirilmiştir. Yine nanofiberlerin çapları azaldıkça, bu mekanik özelliklerin daha da arttığı gözlenmiştir. Bu tür benzersiz mekanik özellikler, hücre davranışının modülasyonunu oldukça kolaylaştırır ve hücre iskeleti elemanlarınca uygulanan kuvvetlere direnmek için güç sağlar. Optimal mekanik özellikler ve poröz iskele mimarisi birlikte ele alındığında, hücre infiltrasyonunu ve vaskülarizasyonu teşvik ederek ideal bir iskele dizaynında belirleyici rol oynar (Subramanian et al., 2009; O'brien, 2011).

3.5. Çoklu işaretlerin (sinyallerin) sağlanması

İdeal bir nöral doku iskelesi mekanik, biyokimyasal, topografik ve elektriksel işaretlerin (sinyallerin) birini veya optimal bir kombinasyonunu sağlayabilmelidir. Bu işaretler sayesinde, doğal *in vivo* ECM daha iyi taklit edilebilir, hücre adezyonu artar, nörit uzaması kolaylaşır ve aksonal kılavuzluk teşvik edilir. Özellikle elektriksel stimülasyonun nöral doku mühendisliği alanında oldukça başarılı sonuçları ortaya konulmuştur. Nöronlar elektriksel sinyal iletiminde rol oynadıklarından dolayı iskelede elektriksel dizilerin yer alması, akson gelişimi ve nörit uzamasında önemli rol oynamaktadır (Xie et al., 2009; Ghasemi-Mobarakeh et al., 2011; Patel et al., 2011). Ayrıca, biyomalzemenin topografik özelliklerin aksonal oryantasyonda pozitif katkısının olduğu ve aksonlara sağlanan fiziksel kılavuzluğun sinir onarımı için kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir (Tabesh et al., 2009).

4. Sinir Doku Rejenerasyonunun Moleküler Yönü, Nöral Faktörler ve Peptit Motifler

Nörotrofik faktörler çeşitli sinir hücre tiplerinin hayatta kalışında, göçünde, gelişiminde, farklılaşmasında, dolayısıyla sinir rejenerasyonunda oldukça önemli rolleri olan biyomoleküllerdir. Aynı zamanda nöronlar arasındaki sinaptik bağlantıların kurulması ve nöral iletimin düzenlenmesinde kritik görevleri vardır. Bazal fibroblast büyüme faktörü (bFGF), nöral büyüme faktörü (NGF), glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF), beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ve nörotrofin-3 (NT-3) en önemli nörotrofik faktörlerdir (Wang et al., 2011). Büyüme, farklılaşma ve adezyonu sağlayan bu moleküller; materyal yüzeylerine kovalent olarak bağlanabileceği gibi, fiziksel etkileşimlerle de bağlanabilmektedir (Chew et al., 2008).

Nöral tüp ve nöral krest hücreler, embriyo gelişimi sırasında sinir sistemini oluşturmaktadır. Bu gelişim sürecinde nöral kök hücreler (NSCs) geniş ölçüde spesifik işaretleyici proteinlerin ifadesi ile tanımlanabilen oligodendrositleri, astrositleri ve nöronları oluşturacak şekilde farklılaşmaktadır (Fisher, 1997). Peptit faktörler gerek gelişmekte olan gerekse yetişkin merkezi sinir sistemindeki nörogenез sürecinin regülasyonunda kritik roller oynamaktadır (Cameron et al., 1998). Nöropeptitler oldukça geniş bir aile olup; hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptidin yanı sıra trombosit türevli büyüme faktörü, siliyer nörotrofik faktör ve TGF-beta ailesinin üyeleri de dahil olmak üzere diğer birçok faktörün proliferasyon ve farklılaşma üzerinde farklı etkilerinin olduğu bilinmektedir (Trujillo et al., 2009).

4.1. Nöral büyüme faktörü (NGF)

NGF'nin nöronların hayatta kalışını desteklediği ve sinir rejenerasyonunu teşvik ettiği çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (Jiang et al., 2010). Önemli bir nöral faktör olan NGF'nin nöral kök hücreler üzerinde proliferatif etkisinin olduğu değerlendirilmiştir. NGF'nin, NSC'lerin olgun nöral fenotiplere farklılaşmayı regüle ettiği literatürde gösterilmiştir (Benoit et al., 2001). Özellikle daha düşük konsantrasyonlarda (2-5 ng/mL) proliferasyonu daha fazla teşvik ettiği değerlendirilmiştir (Zhang et al., 2011). Ek olarak NGF, MSS'deki oligodendrosit migrasyonunu etkilemekte ve yine nörit uzamasını teşvik etmektedir (Lin et al., 2008).

4.2. Epidermal büyüme faktörü (EGF)

1992'de Reynolds ve Weiss, yetişkin farelerin striatumundan, nöral kök hücreleri izole ederek epidermal büyüme faktörü (EGF) varlığında kültür ettiğinde, çoğalan kök hücrelere ve progenitor hücrelere yönelik kümeler gözlemlemiştir. Sonrasında, EGF'nin ortamdan çıkarılması ile nöronlara

ve glial hücelere yönelik hücrenel farklılaşmalar belirteçlerle gösterilmiştir (Reynolds & Weiss, 1992). EGF reseptörünün (EGF-R) multipotensinin korunmasında ve devamlılığında rollerinin olduğu gösterilmiştir. Yaş ve beyin bölgesinden bağımsız olarak, EGFR'yi over-eksprese eden çoğu hücre multipotent öncül hücrelerdir. Bu hücreler yüksek düzeyde nörogenik yetenekte olmadıklarından, EGFR nöral farklılaşma ile doğrudan bağlantılı değildir (Ciccolini, et al., 2005). EGFR sinyalizasyonunun yetişkin ve embriyonik nöral öncüllerin migrasyonunda önemli bir rolünün olduğu bilinmektedir (Caric et al., 2001). EGFR aktivitesinin aynı zamanda yeni doğan nöron sayısını azaltarak ve diğer taraftan da yeni doğan glia sayısını da artırarak, gliogenezi güçlendirdiği bilinmektedir (Lillien & Raphael, 2000).

4.3. Fibroblast büyüme faktörü (FGF)

FGF, MSS ve ÇSS'nin gelişimi için oldukça önemli olup, daha erken evrelerde nörogenez ve hücrenel proliferasyonun gerçekleşmesinde kritik rollere sahiptir. Literatürde yapılan *in vitro* çalışmalarda, FGF'nin embriyonik ya da yetişkin kemirgenlerden izole edilmiş (embriyonik retina, korteks, hipokampus, striatum ve spinal kord; yetişkin subventriküler zon ve hipokampus) öncül nöral hücreler için mitojenik bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu tür öncül hücreler nestin-intermediate filament proteini ifade etmekte olup, nöronlara ve glial hücelere (astrositler ve oligodendrositler) farklılaşma kapasiteleri bulunmaktadır. İlginç olarak, *in vitro* ortamda multipotent nöral progenitörlerin nöral ve glial hücelere farklılaşmasında FGF'nin konsantrasyonunun da önemli olduğu bildirilmiştir. Kortikal hücreler 0.1 ng/mL FGF ortamında çoğunlukla nöral hücelere farklılaşma eğilimindeyken, 10 ng/mL ortamda nöron ve glialara farklılaşma eğilimi göstermişlerdir (Palmer et al., 1995; Gritti et al., 1996; Qian et al., 1997; Cameron et al., 1998). Dolayısıyla FGF, embriyonik nöral kök hücrelerin spesifik nöronal hücre alt tiplerine *in vitro* koşullarda farklılaştırılmasında kullanılabilir (Guillemot & Zimmer, 2011). FGF, nöral kök hücrelerin proliferasyonunu; MAPK/ERK yolağının aktivasyonu, siklin D2'nin yukarı yönlü regülasyonu ve cdk inhibitörü p27kip1 ifadesinin aşağı yönlü regülasyonu ile teşvik etmektedir (Maric et al., 2007). EGF ve FGF'nin medium ortamından kısa dönemde çıkarılmasının, insan ve sıçan nöral progenitör hücrelerindeki nörogenez ve nörit uzamasını teşvik ettiğini göstermiştir (Schwindt et al., 2009). Diğer taraftan FGF, beyin ve omurilikteki nörogenezin regülasyonu ve embriyodaki çoklu nöronal hatların gelişimi için son derece elzemdir (Dono et al., 1998).

4.4. Beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF)

BDNF, esas olarak kortikal nöronlarda ifade edilmekte olup, nöronların farklılaşmasında ve hayatta kalışında oldukça kritik öneme sahiptir

(Gupta et al., 2009). BDNF nöral canlılık, farklılaşma ve sinaptogenezis için bu zamana kadar en iyi karakterize edilmiş nörotrofik faktördür (Han et al., 2009; Sasaki et al., 2009). BDNF'nin sistemik olarak enjeksiyonunu takiben yarı ömrünün oldukça kısa olduğu (yaklaşık 30 dk.) bilinmektedir. Dolayısıyla fonksiyonel açıdan yeterli bir nöral rejenerasyon için, BDNF'in yeterli sürede ve konsantrasyonda hasarlı bölgede bulunması kritik bir öneme sahiptir (Krewson et al., 1995). BDNF'nin duyuşal ve motor nöronların hayatta kalışına önemli katkıların olduğu ve nöro-koruyucu davranış sergileyerek, aksonal rejenerasyonu teşvik ettiği literatürdeki çalışmalarda gösterilmiştir (Novikova et al., 2000; Jin et al., 2002; Ruitenberg et al., 2003; Lu et al., 2007; Weishaupt et al., 2012).

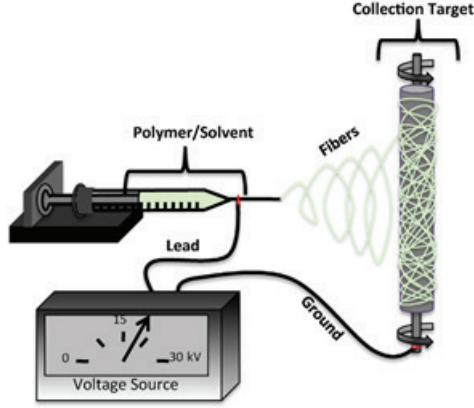
4.5. Hücre adezyon molekülleri

Nöral doku mühendisliği kapsamında kullanılan hücresel adezyon moleküllerinin, hücrelerin yapışmasını ve göçünü teşvik ederek nöral rejenerasyonun düzeyinin artırılmasında yardımcı olduğu bilinmektedir. Bu kapsamda, laminin ve fibronektin literatürde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca bu proteinlerden köken alan peptit motif dizileri de son yıllarda büyük ilgi uyandırmaktadır. Oldukça stabil yapılar olan bu peptit moleküllerin hücre reseptörleriyle doğrudan ilişki içinde olmaları ve biyomalzeme yüzeyinde daha az yer kaplamaları avantajlı yönleridir. RGD, YIGSR, IKVAV en çok kullanılan peptit motif dizileri olup; RGD fibronektin kökenliken, diğer ikisi laminin kökenlidir (Shin et al., 2003; Patel et al., 2007).

5. Aksonal Kılavuzluk Sağlayan Litografi Teknikleri ve Uygulamaları

Akson ve nöritlerin düzgün bir hat boyunca sıralı olarak ilerlemesi, bir sinir hasarı sonrasında etkili bir rejenerasyonun gerçekleşmesi ve fonksiyonel kazanım açısından son derece önemlidir. Bu kapsamda biyomalzeme yüzeylerinde ideal bir topografyanın sağlanabilmesi için bazı litografi teknikleri sıklıkla tercih edilmektedir. Fiber yapıdaki nöral iskele eldesinde en sık tercih edilen yöntem elektro-eğirme tekniğidir. Elektro-eğirme tekniği 20. Yüzyılın ilk dönemlerinden köken alsa da son 20 yıldır doku mühendisliği uygulamalarında yapısal özellikleri itibarıyla büyük ilgi uyandırmıştır. Elektro-eğirme tekniği, bir polimer çözeltisinin elektriksel olarak iletken bir metal şırıngadan (iğneden) hareketle; metal iğne ile toplayıcı plaka arasında bir voltaj (1-30 kV) uygulanarak, 5-25 cm çalışma aralığında oluşan polimerik fiberlerin toplanmasıdır. Döner tabaka kullanılmadığında, rastgele yönlenmiş fiberler toplanmaktadır. Oluşacak fiberlerin çapı, birkaç yüz nanometreden mikron ölçekteki fiberlere kadar değişebilmektedir. Şekil 3'te görüldüğü gibi, kolay bir düzeneğe sahip olması ve düşük maliyetli olması, elektro-eğirme tekniğinin en önemli avantajlarıdır.

Gerek doğal polimerler gerekse sentetik polimerler olmak üzere oldukça geniş bir ölçekteki malzemelerle, bu teknikle mikro/nano fiberler elde edilmiştir (Wade & Burdick, 2014).



Şekil 3. Elektro-eğirme düzeneği ve işleyişi (Wade & Burdick, 2014).

Elde edilen fiberlerin morfolojisini en çok etkileyen faktörler; çözeltilinin moleküler ağırlığı, viskozitesi ve derişimi, çözeltilinin iletkenliği, uygulanan voltaj düzeyi, çözeltilinin akış hızı, şırınga ucu/toplayıcı arası uzaklık ve iğnenin çapı olarak sıralanabilir (Sundararaghavan & Burdick, 2011). Nanofiberlerin genel olarak mikrofiberlerden daha iyi sonuçlar verdiği söylenebilir (Sensharma et al., 2017). Ekstraselüler matris yapısının 10-300 nm çaptaki bir nanofibröz mimariye sahip olduğu göz önüne alındığında, bu teknikle üretilen nanofiberler gerek hücrel etkileşimler için mekanik bir desteklik sağlayacak; gerekse hücre göçüne ve farklılaşmasına, proliferasyona, nörit sıralanmasına ve aksonal kılavuzluğa yardımcı olacaktır (Wade & Burdick, 2014). Aksonların lineer doğrultuda oryantasyonunu sağlamak için tercih edilen diğer bir yaklaşım ise, film yapıdaki yüzeylerde mikro veya nano olukların periyodik olarak oluşturulmasıdır. Elektron demeti litografisi, fotolitografi, plazma litografi, nano litografi ve kimyasal litografi bu tekniklerden bazıları olup, uygulanan teknikler hala gelişme safhasındadır ve büyük bir kullanım potansiyel taşımaktadır. Nöral doku mühendisliği uygulamalarına yönelik literatürdeki bu desenleme teknikleri bazen doğrudan substrat materyal yüzeyine uygulanabildiği gibi, bazen ise kalıp olarak kullanılan materyal yüzeylerine (PDMS, Silikon) uygulanmaktadır (Dalamağkas et al., 2016).

6. Nöral Doku Mühendisliği Alanında Kullanılan Biyomalzemeler

Nöral doku mühendisliği yaklaşımlarıyla sinir hasarlarının rejenerasyonunu desteklemek için dizayn edilen iskeleler doğal, sentetik ya da hibrit malzemeler şeklinde olabilir. Doğal polimerler gerçek ECM yapısını daha iyi taklit edebilen ve hücrelerle daha iyi etkileşebilen yapılardır. Sentetik polimerlerin ise mekanik özellikleri daha güçlü olup, işlenmesi ve yüzey modifikasyonu daha kolay olmaktadır (Willerth & Sakiyama-Elbert, 2007).

6.1. Doğal polimerler

Kollajen: Çok yönlü kullanılabilen, düşük antijenite ve inflamatuar özelliklere sahip, biyoyumlu, su tutma kapasitesi yüksek doğal bir biyomateryaldir. Çeşitli izolasyon yöntemleri kullanılarak elde edilebilmekte olup, mekanik ve çapraz bağlanma özellikleri ayarlanabilmektedir. Diğer taraftan mekanik özelliklerinin zayıf oluşu ve su alımı sonrasında yapısal stabilitesini kaybetme olasılığı dezavantajları arasındadır (Parenteau-Bareil et al., 2010).

Hyaluronik asit: Biyoyumluluğu ve su tutma kapasitesi yüksek, bozunma ürünleri non-toksik, immünojenitesi düşük, visko-elastik özellikler gösteren ve yara iyileşmesini teşvik eden doğal bir biyomateryaldir. Buna karşın, hücrel adezyonunun düşük olması ve suda çözünürlüğünün zayıf olması dezavantajlı yönleridir (Lam et al., 2014).

HYAFF: Hiyaluran temelli, biyobozunur, DMSO içinde çözünebilir, stabil, polar moleküllerle güçlü etkileşimler kurabilen, hücrel adezyonu ve proliferasyonu teşvik etme özelliği olan doğal bir biyomateryaldir. Diğer taraftan asidik bozunma ürünleri salımı yapması, işlenme sürecinin zor olması ve erken aşamada mekanik özelliklerini kaybetmesi dezavantajlı yönleridir (Collins & Birkinshaw, 2013).

İpek fibroin (SF): Doğal bir biyomateryal olan SF, *Bombyx mori* (ipek böceği) kozaları kullanılarak oldukça yüksek verimle saflaştırılmaktadır. Yapıdaki serisin immün yanıt oluşturduğundan dolayı kimyasal işlemlerle mutlaka ayrıştırılmaktadır. İpek fibroin oldukça biyoyumlu, yavaş bozunan, üstün mekanik özelliklere sahip, kolay işlenebilen, doğal protein yapıdaki bir polimerdir. İpek fibroin amin, alkol, fenol, karboksil ve tiyol gibi reaktif yan gruplar içerdiğinden dolayı; bu fonksiyonel gruplara istenilen biyomoleküller kolayca bağlanabilmektedir. Sinir hasarı bölgesine implante edildiğinde, diğer popüler biyomalzemelerle kıyaslandığında daha az toksik olmaktadır ve oldukça iyi tolere edilmektedir (Altman et al., 2003).

Aljinat: Yüksek düzeyde biyoyoumlu, hızlı bozunan, non-antijenik ve şelat özellikleri gösteren doğal bir polimerdir. Buna karşın, mekanik özellikleri stabil olmayıp, spesifik hücre tanıma sinyal etkileşiminde bulunmamaktadır (Sun & Tan, 2013).

Kitosan: Biyoyoumlu, biyobozunur, non-toksik bir doğal polimer olup; mantar, maya ve bakteri büyümesini inhibe etmektedir. Diğer taraftan kitosanın bazı formlarının toksik olabileceğine dair sonuçlar gösterilmiştir (Rodriguez-Vazquez et al., 2015).

6.2. Sentetik polimerler

Polikaprolakton (PCL): PCL biyobozunur, biyoyoumlu, düşük maliyetli, non-toksik, elastik, mekanik özellikleri güçlü ve yavaş bozunan bir polimerdir. PCL'nin çözünürlüğü oldukça iyidir ve düşük bir erime noktası (59 - 64°C) vardır. Ayarlanabilir bir yıkım kinetiği ve mekanik özelliği olup, kolayca şekil verilebilmektedir. Piyasada, FDA onayı almış çok sayıda PCL bazlı ürün bulunmaktadır ve PCL'nin piyasadaki örneklerinin moleküler ağırlığı 3000 (g/mol)'den 80,000 (g/mol)'e kadar değişmektedir. PCL'nin sinir doku mühendisliğinde kompozit olarak kullanımına 1990'larda başlanmış ve günümüze kadar sıklıkla tercih edilen polimerlerden biri olmuştur. Özellikle yıkılma sürecinin uzun olması, sinir doku mühendisliğindeki kullanımı için büyük bir avantajdır. Çünkü sinir rejenerasyon süreci de oldukça zaman alan bir süreçtir (Patel et al., 2011; Senharna et al., 2017).

Poli-L-laktik asit (PLLA): PLLA biyobozunur, yüksek yüzey/hacim oranına sahip, poröz, por çapı varyasyonu değişkenlik gösterebilen ve oldukça düzgün nanofiberlerin eldesine imkan veren sentetik bir polimerdir. Diğer taraftan, biyoyoumluluğunun düşük olması, yıkımı esnasında asidik ürünlerin salınımı, işlenme sürecinin zahmetli olması ve degradasyon sırasında erken aşamada mekanik özelliklerinin kaybı dezavantajlı yönleridir (Yang et al., 2005).

Polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA): Doku mühendisliği uygulamalarında, iskele materyal olarak en sık tercih edilen biyobozunur sentetik polimerlerden biri olan polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA); polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asidin (PGA) bir kopolimeridir. FDA onaylı biyobozunur bir polimer olan PLGA'nın oldukça üstün mekanik özellikleri ve toksik olmayan yıkım ürünleri bulunmaktadır. PLGA lineer bir kopolimer olarak; laktit/glikolit oranlarına bağlı olarak, farklı formlarda üretilmektedir ve 75:25 oranı sıklıkla tercih edilmektedir. Kopolimer halindeki PLGA, tek başına PLA ya da PGA'ya göre çok daha üstün kimyasal ve mekanik özelliklere sahiptir. Organik çözücülerdeki kolay çözünürlüğü, işlenebilirliği, fiziksel özelliklerinin daha iyi kontrol edilebilmesi ve biyomolekül-

lerle etkileşiminin kolay olması bu özelliklerden bazılarıdır (Mano et al., 2004; Sensharma et al., 2017).

Polihidroksibütirat (PHB): Potansiyel nöral koruyucu bir ajan olarak PHB yüksek kristalinite gösteren, uzun degradasyon zamanları olan, hücresel adezyonu ve proliferasyonu destekleyen sentetik bir polimerdir. Buna karşın, PHB'nin biyoyumluluğunun nispeten düşük olduğu değerlendirilmiştir (Chen & Wu, 2005).

Polipirol (PPy): Çeşitli uygulama sahalarında (elektronik, kimya, fizik, biyomedikal vb.) kullanılmak üzere, iletken polimerlerin sentezi ve geliştirilmesi süreçleri uzun yıllardır üzerinde yoğun olarak çalışılan bir alandır. Bu iletken polimerlerden yaygın olarak kullanılanlardan birisi olan polipirol, kimyasal ya da elektrokimyasal yaklaşımlarla sentezlenebilmektedir. Elektrokimyasal sentez metodu daha kolay olup, polimer özellikleri daha iyi kontrol edilebilmektedir. Polipirol iletken özelliği ile doku ve organ mühendisliği sahasında; yara iyileşmesi, sinir, kas, iskelet sistemi gibi geniş yelpazedeki konularda uzun yıllardır büyük ilgi uyandırmaktadır (Ghasemi-Mobarakeh et al., 2011).

7. Sinir Kılavuz Kanalları

Doku mühendisliği ve biyomalzeme bilimindeki gelişmelerle birlikte, biyomalzeme temelli nöral kanallar yaygınlaşmıştır. Yapay sinir kılavuz kanallarında kullanılan malzemelerin uzunlukları, 1 cm'den 6 cm'ye kadar değişebilmektedir, çapları ise 1-10 mm arasındadır. Daha uzun boşlukların rejenerasyonu ise hala büyük bir problemdir. Mikrofilament, yığın, mikrokanal, çok tabakalı tüpler, boş fiber membranlar gibi değişik şekillerde üretilmiş sinir kılavuz kanalları bulunmaktadır. Birkaç cm gibi küçük defektlerde kullanılmak üzere, Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylanmış çeşitli medikal ürünler bulunmakta olup, bu ürünlerin yıkım süreleri 3 aydan, 4 yıla kadar değişmektedir (Jiang et al., 2010). Tablo'da FDA onayı almış bazı sinir kılavuz kanalları ve karakteristik özellikleri özetlenmiştir (Sensharma et al., 2017).

Tablo. FDA onaylı sinir kılavuz kanalları ve karakteristik özellikleri (Sensharma et al., 2017).

Ürün	Biyomalzeme	Degradasyon zamanı	Kanal çapı	Kanal uzunluğu	Karakteristik özellikleri
Neurotube®	Poliglukolik asit	3 ay	2.3 mm	4 cm	Dokunmuş, esnek, eksternal olarak kanallı yapıda, 8 mm-3 cm aralığındaki sinir boşluklarına uygulanabilir
NeuroMatrix™	Tip 1 kollajen	4-8 ay	2-6 mm	2,5 cm	Yarı geçirgen, klinik olarak efektif ve morbidite ilişkili olmadan gerilimsiz tamir özelliği
NeuraGen™	Tip 1 kollajen	36-48 ay	1,5-7 mm	2-3 cm	Hidrate edildiğinde işlenmesi kolay, yumuşak, esnek, stabil poröz yapıda kollajen tüp
NeuroFlex™	Tip 1 kollajen	4-8 ay	2-6 mm	2,5 cm	Esnek, tamamen emilebilir, yarı geçirgen ve bütülmeye dirençli
Axoguard® Nerve Connector	Tip 1, 3, 4, 6 kollajen	3 ay	1,5-7 mm	10 mm	5 mm'den az boşluklu sinir uçlarının gerilimsiz tamiri için sadece domuz submukozal ECM
NeuroLac®	PCL	16 ay	1,5-10 mm	3 cm	Etkili sinir ucu konumlandırmasına imkan sağlayan, şeffaf, sentetik ve biyolojik olarak emilebilir
SaluTunnel™ Nerve Protector	Salubria®	Biyobozunur değil	2-10 mm	6,35 cm	Hasarlı kısma kolay yerleştirilebilir, koruyucu bir çevre oluşturan, esnek, longitudinal oryantasyonlu tübüler kılıf
SaluBridge™	Salubria® (Polivinil alkol, PVA)	Biyobozunur değil	2, 5, 10 mm	6,35 cm	Koruyucu bir çevre sağlayan esnek ve tübüler kılıf
Axoguard® Nerve Protector	Tip 1, 3, 4, 6 kollajen	3 ay	2, 5, 7 mm	5 cm	Yeterli gerilme mukavemetine sahip, biyoyumlu, sütür tutma gücü yüksek, sıkıştırma kuvvetlerine dayanıklı bir sinir kelepçesi
NeuraWrap™	Tip 1 kollajen	36-48 ay	3-10 mm	2-4 cm	Longitudinal özellikte, kolay yerleştirilebilir, nöral çevreyi koruyan, absorbe edilebilir bir kollajen implant
NeuroMend™	Tip 1 kollajen	4-8 ay	4-12 mm	2,5-5 cm	Longitudinal topografyalı, emilebilir, hidratlandığında kolay işlenebilir, yumuşak, stabil ve poröz kollajen matris

8. Omurilik Hasarına Yönelik Nanotıp Yaklaşımları

Omurilik hasarı sonrasında tedaviye yönelik olarak, nöro-koruma ve rejenerasyon olmak üzere iki seçenek bulunmaktadır. Nöro-koruyucu yaklaşımların amacı sekonder hasarın yayılımını önlemektir. Rejenerasyondaki amaç ise nöral iletim ve fonksiyonel işleyişin yeniden sağlanabilmesidir (Hamid & Hayek, 2008). Özellikle yukarıdaki kısımlarda bahsi geçen biyomalzemeler kullanılarak dizayn edilen sinir kılavuz kanalları, doğrudan sinir rejenerasyonuna ve fonksiyonel kazanıma yönelik alternatif seçeneklerdir. Çeşitli fizikokimyasal özelliklere sahip nanomateryaller ise özellikle nöro-koruyucu (nöroprotektif) terapilerde karşılaşılan zorlukların üstesinden gelinebilmesi için eşsiz özelliklere sahiptirler. Nano taşıyıcı sistemler

nöroprotektif ilaçların biyoyararlanımını artıracak şekilde, hedeflenmiş terapiler ve kanda daha uzun sirkülasyon zamanları sağlayabilirler. Ayrıca küçük boyutları gereği biyolojik bariyerleri ve hücrel membranları daha kolayca geçerek etkin terapiler sağlayabilirler. Bunun da ötesinde, total yüzey alanları oldukça fazla olduğu için uygun yüzey fonksiyonizasyonları sonrasında daha fazla ilaç yüklemesi yapılabilir. Nanomateryallerin nöral protektif uygulamalarının çoğu genel olarak membran bütünlüğü, immün cevap ve oksidatif stres konuları üzerine odaklanmıştır. Bunun dışında spesifik olarak nanopartiküller, nanoteller, miseller, lipozomlar ve karbon temelli nanoyapılar nöroprotektif amaçla ilaç taşıyıcı sistem olarak çalışılmıştır (Tyler et al., 2013). Omurilik hasarına ilişkin bir sıçan sağ dorsal boynuz insizyon çalışmasında, nanotel içeriği lokal olarak hasarlı kısma 5. ve 60. dakikalarda uygulanmıştır. Sekonder hasarın yayılımının önlenmesi bakımından nanotel içeriği daha etkili sonuçlar ortaya koymuştur (Lu et al., 2000). Kapsamlı bir spinal cord hasarı modelinde ise monometoksi PEG-poli(D,L-laktik asit) (mPEG-PDLLA) di-blok kopolimer misellerin muhtemel nöroprotektif etkinlikleri araştırılmıştır. Misel uygulanan gruplarda sekonder hasarın önemli oranda önlenildiği ve aynı zamanda fonksiyonel iyileşmeye katkı sağladıkları gösterilmiştir (Shi et al., 2010). Başka bir çalışmada, MP yüklü PLGA nanopartiküllerin bir *in vivo* sıçan dorsal yarı-kesim omurilik hasarı modelindeki nöroprotektif etkinlikleri değerlendirilmiştir. İlacın nanopartiküllerle konjuge halde uygulanması (agaroz jelle lokal uygulama), immün cevabı düşürmüş, pro-apoptotik protein reaktivitesini indirgemiş ve lezyon hacmini azaltmıştır (Kim et al., 2009). Lipozomlar da kolay hazırlanabilme, biyoyumumluluk, yüksek düzeyde ilaç yükleme kapasitesi gibi avantajları sebebiyle oldukça popüler nano taşıyıcı malzemelerdir. Omurilik hasarına yönelik ümit vaat edici bazı protektif çalışma örnekleri olsa da RES tarafından hızlıca atılma ve stabilite problemleri bulunmaktadır (Cullis et al., 1998). Diğer nanomateryal uygulamaları gibi karbon temelli (C-nanotüpler ve fulerenler) nano ilaç taşıyıcı sistemler de nöroprotektif amaçlı araştırılmıştır. Bir çalışmada karboksifulerenlerin (C₆₀) potansiyel serbest radikal süpürücü özellikleri ve nöroprotektif etkinlikleri gösterilmiştir (Dugan et al., 1997). Elektriksel olarak iletken, PEG fonksiyonize tek duvarlı C-nanotüplerin (SWNT) sıçan omurilik hasarındaki nöroprotektif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, nanomateryal uygulamasının lokomotor ölçekteki fonksiyonel iyileşmeyi önemli oranda artırdığı gösterilmiştir (Roman et al., 2011).

9. Sonuç ve Geleceğe Yönelik Perspektifler

Nöral hasarlar dünya genelinde milyonlarca insanı etkilemekte olup, yüksek tedavi maliyetleri gerektirmektedir. Periferel sinirler için kısmi bir rejenerasyon kapasitesi olsa da merkezi sinir sistemindeki hasarların

fonksiyonel kazanımı oldukça zordur. Bu durum, bilim insanlarını alternatif ve yenilikçi teknolojilere yöneltmektedir. Nöral doku mühendisliği alanında, nöral hücrelerin gelişimini ve rejenerasyonunu destekleyebilecek özelliklere sahip biyomalzemelerin geliştirilmesi amacıyla yoğun bir çaba verilmektedir. Nöral doku mühendisliğine yönelik biyomalzeme dizaynlarında, öncelikle ideal özelliklerin (biyo-uyumluluk, biyo-bozunurluk, optimal mekanik özellikler, porozite ve çoklu işaretler) göz önüne alınması ve tasarımların bu doğrultuda gerçekleştirilmesi önemlidir. İlaveten sinir rejenerasyonunun moleküler yönü de düşünülerek, nöral hücrelerin adezyonunu, gelişimini, farklılaşmasını teşvik edecek çeşitli faktörlerin de malzemelerle birlikte kullanılması gereklidir. Ayrıca, aksonların ve nöritlerin lineer hatlar boyunca kılavuzluğunu teşvik edecek mikro/nano topografyaların malzeme yüzeylerinde uygun litografik tekniklerle oluşturulması önemlidir. Biyomalzeme bilimi ve nanoteknolojideki gelişmeler sayesinde, hasarlı sinir uçlarının lineer hatlar boyunca kılavuzluğunu sağlayabilecek, nöronal gelişimi ve rejenerasyonu teşvik edebilecek doku iskelelerinin geliştirilmesi için yoğun bir çaba verilmektedir. Literatürdeki sonuçlar değerlendirildiğinde gerek çevresel sınırlardaki travmaların gerekse omurilik hasarlarının rejenerasyonunu önemli ölçüde teşvik eden biyomalzeme tasarımları bulunmaktadır. FDA onayı almış ticari ürünlere de rastlanmaktadır. Bunun yanında, özellikle omurilik hasarlarında iyi çalışılmış, nöroprotektif amaçlı çeşitli nanomalzemelerin (nanopartiküller, nanoteller, miseller, lipozomlar ve karbon temelli nanoyapılar) kullanıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Nanoyapıların eşsiz fizikokimyasal özellikleri, küçük boyutları, stabilite ve kolay fonksiyonizasyon özellikleri göz önüne alındığında, sekonder sinir hasarının önemli düzeyde indirildiği ve ayrıca nano tasarımların fonksiyonel geri kazanımı da teşvik ettiği değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, biyomalzeme ve nanoteknoloji bilimindeki gelişmeler, nöral hasarların doğrudan rejenerasyonunun teşvik edilmesi ve sekonder hasarın yayılımının önlenmesi açısından önemli katkılar sunmaktadır. Literatürde önemli ümit vaat edici sonuçlar alınmış olsa da daha yenilikçi ve optimal malzeme dizaynlarına ve daha fazla *in vivo* çalışmalara büyük bir ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Allen, T. M., & Cullis, P. R. (2004). Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science (New York, N.Y.)*, 303(5665), 1818–1822. <https://doi.org/10.1126/science.1095833>
- Altman, G. H., Diaz, F., Jakuba, C., Calabro, T., Horan, R. L., Chen, J., Lu, H., Richmond, J., & Kaplan, D. L. (2003). Silk-based biomaterials. *Biomaterials*, 24(3), 401–416. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00353-8](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00353-8)
- Asplund, M., Nilsson, M., Jacobsson, A., & von Holst, H. (2009). Incidence of Traumatic Peripheral Nerve Injuries and Amputations in Sweden between 1998 and 2006. *Neuroepidemiology*, 32(3), 217–228. doi:10.1159/000197900
- Barbour, S. A., & King, W. (2003). The safe and effective use of allograft tissue—an update. *The American journal of sports medicine*, 31(5), 791–797. <https://doi.org/10.1177/03635465030310052801>
- Benoit, B. O., Savarese, T., Joly, M., Engstrom, C. M., Pang, L. Z., Reilly, J., . . . Quesenberry, P. J. (2001). Neurotrophin channeling of neural progenitor cell differentiation. *Journal of Neurobiology*, 46(4), 265–280. doi:10.1002/1097-4695(200103)46:4<265::Aid-Neu1007>3.0.Co;2-B
- Buss, A., Brook, G. A., Kakulas, B., Martin, D., Franzen, R., Schoenen, J., Noth, J., & Schmitt, A. B. (2004). Gradual loss of myelin and formation of an astrocytic scar during Wallerian degeneration in the human spinal cord. *Brain : a journal of neurology*, 127(Pt 1), 34–44. <https://doi.org/10.1093/brain/awh001>
- Cameron, H. A., Hazel, T. G., & McKay, R. D. G. (1998). Regulation of neurogenesis by growth factors and neurotransmitters. *Journal of Neurobiology*, 36(2), 287–306. doi:10.1002/(Sici)1097-4695(199808)36:2<287::Aid-Neu13>3.3.Co;2-E
- Caric, D., Raphael, H., Viti, J., Feathers, A., Wancio, D., & Lillien, L. (2001). EGFRs mediate chemotactic migration in the developing telencephalon. *Development*, 128(21), 4203–4216. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000172389600009
- Chen, G.-Q., & Wu, Q. (2005). The application of polyhydroxyalkanoates as tissue engineering materials. *Biomaterials*, 26(33), 6565–6578. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.04.036>
- Chew, S. Y., Mi, R., Hoke, A., & Leong, K. W. (2008). The effect of the alignment of electrospun fibrous scaffolds on Schwann cell maturation. *Biomaterials*, 29(6), 653–661. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.10.025>
- Ciccolini, F., Mandl, C., Holzl-Wenig, G., Kehlenbach, A., & Hellwig, A. (2005). Prospective isolation of late development multipotent precursors whose migration is promoted by EGFR. *Developmental Biology*, 284(1), 112–125. doi:10.1016/j.ydbio.2005.05.007
- Collins, M. N., & Birkinshaw, C. (2013). Hyaluronic acid based scaffolds for tis-

- sue engineering—A review. *Carbohydrate Polymers*, 92(2), 1262-1279. doi:<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.10.028>
- Cullis, P. R., Chonn, A., & Semple, S. C. (1998). Interactions of liposomes and lipid-based carrier systems with blood proteins: Relation to clearance behaviour in vivo. *Advanced drug delivery reviews*, 32(1-2), 3–17. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(97\)00128-2](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(97)00128-2)
- Dalamagkas, K., Tsintou, M., & Seifalian, A. (2016). Advances in peripheral nervous system regenerative therapeutic strategies: A biomaterials approach. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 65, 425-432. doi:10.1016/j.msec.2016.04.048
- Dono, R., Texido, G., Dussel, R., Ehmke, H., & Zeller, R. (1998). Impaired cerebral cortex development and blood pressure regulation in FGF-2-deficient mice. *Embo Journal*, 17(15), 4213-4225. doi:DOI 10.1093/emboj/17.15.4213
- Dugan, L. L., Turetsky, D. M., Du, C., Lobner, D., Wheeler, M., Almlı, C. R., Shen, C. K., Luh, T. Y., Choi, D. W., & Lin, T. S. (1997). Carboxyfullerenes as neuroprotective agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(17), 9434–9439. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.17.9434>
- Evaniew, N., Noonan, V. K., Fallah, N., Kwon, B. K., Rivers, C. S., Ahn, H., Bailey, C. S., Christie, S. D., Fourney, D. R., Hurlbert, R. J., Linassi, A. G., Fehlings, M. G., Dvorak, M. F., & RHSCIR Network (2015). Methylprednisolone for the Treatment of Patients with Acute Spinal Cord Injuries: A Propensity Score-Matched Cohort Study from a Canadian Multi-Center Spinal Cord Injury Registry. *Journal of neurotrauma*, 32(21), 1674–1683. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.3963>
- Fisher L. J. (1997). Neural precursor cells: applications for the study and repair of the central nervous system. *Neurobiology of disease*, 4(1), 1–22. <https://doi.org/10.1006/nbdi.1997.0137>
- Ghasemi-Mobarakeh, L., Prabhakaran, M. P., Morshed, M., Nasr-Esfahani, M. H., Baharvand, H., Kiani, S., . . . Ramakrishna, S. (2011). Application of conductive polymers, scaffolds and electrical stimulation for nerve tissue engineering. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 5(4), e17-e35. doi:<https://doi.org/10.1002/term.383>
- Gritti, A., Parati, E. A., Cova, L., Frolichsthal, P., Galii, R., Wanke, E., . . . Ves-covi, A. L. (1996). Multipotential stem cells from the adult mouse brain proliferate and self-renew in response to basic fibroblast growth factor. *Journal of Neuroscience*, 16(3), 1091-1100. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:A1996TQ57300025
- Guillemot, F., & Zimmer, C. (2011). From Cradle to Grave: The Multiple Roles of Fibroblast Growth Factors in Neural Development. *Neuron*, 71(4), 574-588. doi:10.1016/j.neuron.2011.08.002

- Gupta, D., Venugopal, J., Prabhakaran, M. P., Dev, V. R. G., Low, S., Choon, A. T., & Ramakrishna, S. (2009). Aligned and random nanofibrous substrate for the in vitro culture of Schwann cells for neural tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 5(7), 2560-2569. doi:10.1016/j.actbio.2009.01.039
- Hagg, T., & Oudega, M. (2006). Degenerative and spontaneous regenerative processes after spinal cord injury. *Journal of neurotrauma*, 23(3-4), 264–280. <https://doi.org/10.1089/neu.2006.23.263>
- Hamid, S., & Hayek, R. (2008). Role of electrical stimulation for rehabilitation and regeneration after spinal cord injury: an overview. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 17(9), 1256–1269. <https://doi.org/10.1007/s00586-008-0729-3>
- Han, Q. Q., Sun, W. J., Lin, H., Zhao, W. X., Gao, Y., Zhao, Y. N., . . . Dai, J. W. (2009). Linear Ordered Collagen Scaffolds Loaded with Collagen-Binding Brain-Derived Neurotrophic Factor Improve the Recovery of Spinal Cord Injury in Rats. *Tissue Engineering Part A*, 15(10), 2927-2935. doi:10.1089/ten.tea.2008.0506
- Hulsebosch C. E. (2002). Recent advances in pathophysiology and treatment of spinal cord injury. *Advances in physiology education*, 26(1-4), 238–255. <https://doi.org/10.1152/advan.00039.2002>
- Jiang, X., Lim, S. H., Mao, H. Q., & Chew, S. Y. (2010). Current applications and future perspectives of artificial nerve conduits. *Experimental neurology*, 223(1), 86–101. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.09.009>
- Jin, Y., Fischer, I., Tessler, A., & Houle, J. D. (2002). Transplants of fibroblasts genetically modified to express BDNF promote axonal regeneration from supraspinal neurons following chronic spinal cord injury. *Experimental Neurology*, 177(1), 265-275. doi:10.1006/exnr.2002.7980
- Johnson, E. O., & Soucacos, P. N. (2008). Nerve repair: experimental and clinical evaluation of biodegradable artificial nerve guides. *Injury*, 39 Suppl 3, S30–S36. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.05.018>
- Kim, Y.-t., Caldwell, J.-M., & Bellamkonda, R. V. (2009). Nanoparticle-mediated local delivery of methylprednisolone after spinal cord injury. *Biomaterials*, 30(13), 2582-2590. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.12.077>
- Krewson, C. E., Klarman, M. L., & Saltzman, W. M. (1995). Distribution of Nerve Growth-Factor Following Direct Delivery to Brain Interstitium. *Brain Research*, 680(1-2), 196-206. doi:Doi 10.1016/0006-8993(95)00261-N
- Kwon, B. K., Tetzlaff, W., Grauer, J. N., Beiner, J., & Vaccaro, A. R. (2004). Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*, 4(4), 451–464. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2003.07.007>
- Lam, J., Truong, N. F., & Segura, T. (2014). Design of cell–matrix interactions in

- hyaluronic acid hydrogel scaffolds. *Acta Biomaterialia*, 10(4), 1571-1580. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.07.025>
- Lee, J. M., Yan, P., Xiao, Q., Chen, S., Lee, K. Y., Hsu, C. Y., & Xu, J. (2008). Methylprednisolone protects oligodendrocytes but not neurons after spinal cord injury. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(12), 3141-3149. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5547-07.2008>
- Lillien, L., & Raphael, H. (2000). BMP and FGF regulate the development of EGF-responsive neural progenitor cells. *Development*, 127(22), 4993-5005. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000165754100023
- Lin, M. H., Yang, L., Fu, R., & Zhao, H. Y. (2008). Cloning of the Eukaryotic Expression Vector with Nerve Growth Factor in Rats and Its Effects on Proliferation and Differentiation of Mesencephal Neural Stem Cells of Fetal Rats. *Journal of Huazhong University of Science and Technology-Medical Sciences*, 28(5), 513-516. doi:10.1007/s11596-008-0505-y
- Lin, M. Y., Manzano, G., & Gupta, R. (2013). Nerve allografts and conduits in peripheral nerve repair. *Hand clinics*, 29(3), 331-348. <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2013.04.003>
- Lu, J., Ashwell, K. W. S., & Waite, P. (2000). Advances in Secondary Spinal Cord Injury: Role of Apoptosis. *Spine*, 25(14), 1859-1866. Retrieved from https://journals.lww.com/spinejournal/Fulltext/2000/07150/Advances_in_Secondary_Spinal_Cord_Injury__Role_of.22.aspx
- Lu, P., Jones, L. L., & Tuszynski, M. H. (2005). BDNF-expressing marrow stromal cells support extensive axonal growth at sites of spinal cord injury. *Experimental Neurology*, 191(2), 344-360. doi:10.1016/j.expneurol.2004.09.018
- Mackinnon, S. E., Doolabh, V. B., Novak, C. B., & Trulock, E. P. (2001). Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 107(6), 1419-1429. doi:Doi 10.1097/00006534-200105000-00016
- Mano, J. F., Sousa, R. A., Boesel, L. F., Neves, N. M., & Reis, R. L. (2004). Bioinert, biodegradable and injectable polymeric matrix composites for hard tissue replacement: state of the art and recent developments. *Composites Science and Technology*, 64(6), 789-817. doi:<https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2003.09.001>
- Maric, D., Pla, A. F., Chang, Y. H., & Barker, J. L. (2007). Self-renewing and differentiating properties of cortical neural stem cells are selectively regulated by basic fibroblast growth factor (FGF) signaling via specific FGF receptors. *Journal of Neuroscience*, 27(8), 1836-1852. doi:10.1523/Jneurosci.5141-06.2007
- Novikova, L. N., Novikov, L. N., & Kellerth, J. O. (2000). Survival effects of BDNF and NT-3 on axotomized rubrospinal neurons depend on the temporal pattern of neurotrophin administration. *European Journal of Neuros-*

- cience, 12(2), 776-780. doi:DOI 10.1046/j.1460-9568.2000.00978.x
- O'Brien, F. J. (2011). Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*, 14(3), 88-95. doi:[https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(11\)70058-X](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(11)70058-X)
- Palmer, T. D., Ray, J., & Gage, F. H. (1995). Fgf-2-Responsive Neuronal Progenitors Reside in Proliferative and Quiescent Regions of the Adult Rodent Brain. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 6(5), 474-486. doi:DOI 10.1006/mcne.1995.1035
- Panseri, S., Cunha, C., Lowery, J., Del Carro, U., Taraballi, F., Amadio, S., Vescovi, A., & Gelain, F. (2008). Electrospun micro- and nanofiber tubes for functional nervous regeneration in sciatic nerve transections. *BMC biotechnology*, 8, 39. <https://doi.org/10.1186/1472-6750-8-39>
- Parenteau-Bareil, R., Gauvin, R., & Berthod, F. (2010). Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering Applications. *Materials*, 3(3), 1863-1887. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1996-1944/3/3/1863>
- Patel, H., Bonde, M., & Srinivasan, G. (2011). Biodegradable polymer scaffold for tissue engineering. *Trends in Biomaterials and Artificial Organs*, 25(1), 20-29. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-80051770346&partnerID=40&md5=b221eeeba7bf5ee05d44aa303bbc17a>
- Patel, S., Kurpinski, K., Quigley, R., Gao, H., Hsiao, B. S., Poo, M. M., & Li, S. (2007). Bioactive nanofibers: synergistic effects of nanotopography and chemical signaling on cell guidance. *Nano letters*, 7(7), 2122-2128. <https://doi.org/10.1021/nl071182z>
- Qian, X. M., Davis, A. A., Goderie, S. K., & Temple, S. (1997). FGF2 concentration regulates the generation of neurons and glia from multipotent cortical stem cells. *Neuron*, 18(1), 81-93. doi:Doi 10.1016/S0896-6273(01)80048-9
- Reynolds, B. A., & Weiss, S. (1992). Generation of Neurons and Astrocytes from Isolated Cells of the Adult Mammalian Central-Nervous-System. *Science*, 255(5052), 1707-1710. doi:DOI 10.1126/science.1553558
- Rodriguez-Vazquez, M., Vega-Ruiz, B., Ramos-Zuniga, R., Saldana-Koppel, D. A., & Quinones-Olvera, L. F. (2015). Chitosan and Its Potential Use as a Scaffold for Tissue Engineering in Regenerative Medicine. *Biomed Research International*, 2015. doi:Artn 821279 10.1155/2015/821279
- Roman, J. A., Niedzielko, T. L., Haddon, R. C., Parpura, V., & Floyd, C. L. (2011). Single-walled carbon nanotubes chemically functionalized with polyethylene glycol promote tissue repair in a rat model of spinal cord injury. *Journal of neurotrauma*, 28(11), 2349-2362. <https://doi.org/10.1089/neu.2010.1409>
- Ruitenber, M. J., Plant, G. W., Hamers, F. P. T., Wortel, J., Blits, B., Dijkhuizen, P. A., . . . Verhaagen, J. (2003). Ex vivo adenoviral vector-mediated neurotrophin gene transfer to olfactory ensheathing glia: Effects on rubrospinal

- tract regeneration, lesion size, and functional recovery after implantation in the injured rat spinal cord. *Journal of Neuroscience*, 23(18), 7045-7058. doi:Doi 10.1523/Jneurosci.23-18-07045.2003
- Sasaki, M., Radtke, C., Tan, A. M., Zhao, P., Hamada, H., Houkin, K., . . . Kocsis, J. D. (2009). BDNF-Hypersecreting Human Mesenchymal Stem Cells Promote Functional Recovery, Axonal Sprouting, and Protection of Corticospinal Neurons after Spinal Cord Injury. *Journal of Neuroscience*, 29(47), 14932-14941. doi:10.1523/Jneurosci.2769-09.2009
- Schmidt, C. E., & Leach, J. B. (2003). Neural tissue engineering: Strategies for repair and regeneration. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 5, 293-347. doi:10.1146/annurev.bioeng.5.011303.120731
- Schwindt, T. T., Motta, F. L., Barnabe, G. F., Massant, C. G., Guimaraes, A. D., Calcagnotto, M. E., . . . Mello, L. E. (2009). Short-Term Withdrawal of Mitogens Prior to Plating Increases Neuronal Differentiation of Human Neural Precursor Cells. *Plos One*, 4(2). doi:ARTN e464210.1371/journal.pone.0004642
- Seddighi, A., Nikouei, A., Seddighi, A. S., Zali, A. R., Tabatabaei, S. M., Sheykhi, A. R., . . . Naeimian, S. (2016). Peripheral nerve injury: A review article. *International Clinical Neuroscience Journal*, 3(1), 1-6. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85019853324&partnerID=40&md5=c337d861af86e736410517a4599a9cbe>
- Sensharma, P., Madhumathi, G., Jayant, R. D., & Jaiswal, A. K. (2017). Biomaterials and cells for neural tissue engineering: Current choices. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 77, 1302-1315. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.264>
- Shi, Y., Kim, S., Huff, T. B., Borgens, R. B., Park, K., Shi, R., & Cheng, J. X. (2010). Effective repair of traumatically injured spinal cord by nanoscale block copolymer micelles. *Nature nanotechnology*, 5(1), 80-87. <https://doi.org/10.1038/nnano.2009.303>
- Shin, H., Jo, S., & Mikos, A. G. (2003). Biomimetic materials for tissue engineering. *Biomaterials*, 24(24), 4353-4364. doi:[https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00339-9](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00339-9)
- Suberviola, B., González-Castro, A., Llorca, J., Ortiz-Melón, F., & Miñambres, E. (2008). Early complications of high-dose methylprednisolone in acute spinal cord injury patients. *Injury*, 39(7), 748-752. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2007.12.005>
- Subramanian, A., Krishnan, U. M., & Sethuraman, S. (2009). Development of biomaterial scaffold for nerve tissue engineering: Biomaterial mediated neural regeneration. *Journal of Biomedical Science*, 16. doi:Artn 10810.1186/1423-0127-16-108
- Sun, J., & Tan, H. (2013). Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications. *Materials*, 6(4), 1285-1309. Retrieved from <https://www>

mdpi.com/1996-1944/6/4/1285

- Sundararaghavan, H. G., & Burdick, J. A. (2011). Gradients with depth in electrospun fibrous scaffolds for directed cell behavior. *Biomacromolecules*, 12(6), 2344–2350. <https://doi.org/10.1021/bm200415g>
- Tabesh, H., Amoabediny, G., Nik, N. S., Heydari, M., Yosefifard, M., Siadat, S. O. R., & Mottaghy, K. (2009). The role of biodegradable engineered scaffolds seeded with Schwann cells for spinal cord regeneration. *Neurochemistry International*, 54(2), 73-83. doi:10.1016/j.neuint.2008.11.002
- Tam, R. Y., Fuehrmann, T., Mitrousis, N., & Shoichet, M. S. (2014). Regenerative Therapies for Central Nervous System Diseases: a Biomaterials Approach. *Neuropsychopharmacology*, 39(1), 169-188. doi:10.1038/npp.2013.237
- Tator C. H. (1995). Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 5(4), 407–413. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1995.tb00619.x>
- Taylor, C. A., Braza, D., Rice, J. B., & Dillingham, T. (2008). The Incidence of Peripheral Nerve Injury in Extremity Trauma. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 87(5), 381-385. doi:10.1097/PHM.0b013e31815e6370
- Trujillo, C. A., Schwindt, T. T., Martins, A. H., Alves, J. M., Mello, L. E., & Ulrich, H. (2009). Novel perspectives of neural stem cell differentiation: from neurotransmitters to therapeutics. *Cytometry. Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology*, 75(1), 38–53. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20666>
- Tucker, B. A., & Mearow, K. M. (2008). Peripheral sensory axon growth: from receptor binding to cellular signaling. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 35(5), 551–566. <https://doi.org/10.1017/s0317167100009331>
- Tyler, J. Y., Xu, X. M., & Cheng, J. X. (2013). Nanomedicine for treating spinal cord injury. *Nanoscale*, 5(19), 8821-8836. doi:10.1039/c3nr00957b
- Wade, R. J., & Burdick, J. A. (2014). Advances in nanofibrous scaffolds for biomedical applications: From electrospinning to self-assembly. *Nano Today*, 9(6), 722-742. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nantod.2014.10.002>
- Wang, C. Y., Zhang, K. H., Fan, C. Y., Mo, X. M., Ruan, H. J., & Li, F. F. (2011). Aligned natural-synthetic polyblend nanofibers for peripheral nerve regeneration. *Acta biomaterialia*, 7(2), 634–643. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.09.011>
- Wang, J. T., Medress, Z. A., & Barres, B. A. (2012). Axon degeneration: Molecular mechanisms of a self-destruction pathway. *Journal of Cell Biology*, 196(1), 7-18. doi:10.1083/jcb.201108111
- Weishaupt, N., Blesch, A., & Fouad, K. (2012). BDNF: The career of a multifaceted neurotrophin in spinal cord injury. *Experimental Neurology*, 238(2),

254-264. doi:10.1016/j.expneurol.2012.09.001

- Willerth, S. M., & Sakiyama-Elbert, S. E. (2007). Approaches to neural tissue engineering using scaffolds for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(4-5), 325-338. doi:10.1016/j.addr.2007.03.014
- Xie, J., Macewan, M. R., Willerth, S. M., Li, X., Moran, D. W., Sakiyama-Elbert, S. E., & Xia, Y. (2009). Conductive Core-Sheath Nanofibers and Their Potential Application in Neural Tissue Engineering. *Advanced functional materials*, 19(14), 2312–2318. <https://doi.org/10.1002/adfm.200801904>
- Yang, F., Murugan, R., Wang, S., & Ramakrishna, S. (2005). Electrospinning of nano/micro scale poly(l-lactic acid) aligned fibers and their potential in neural tissue engineering. *Biomaterials*, 26(15), 2603-2610. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.06.051>
- Zhang, L., Jiang, H., & Hu, Z. Q. (2011). Concentration-Dependent Effect of Nerve Growth Factor on Cell Fate Determination of Neural Progenitors. *Stem Cells and Development*, 20(10), 1723-1731. doi:10.1089/scd.2010.0370

BÖLÜM 14
**LİF TÜKETİMİNİN GEBELİKTE
KORTİZOL SEVİYELERİ VE HPA AKSINA
ETKİSİ**

Dursun Alper YILMAZ¹

¹ Araştırma Görevlisi, Uludağ Üniversitesi, alper96@outlook.com,
0000-0001-8096-5504

Giriş

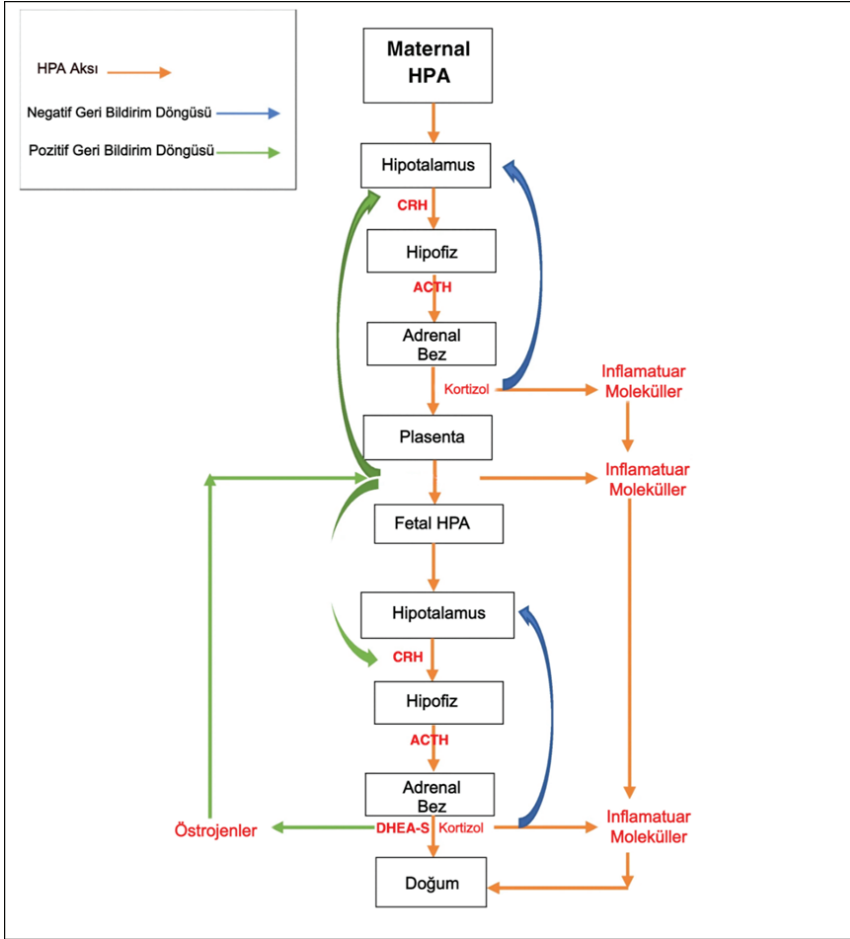
Zararlı bir uyarının algılanması sırasında savaş ya da kaç tepkisine bir adaptasyon olarak gelişen stres, bazı koşullar altında (sinir, endokrin ve bağışıklık sistemleri dahil) zararlı olabilecek bir dizi fizyolojik tepkiyi uyarır. Bu tepkiler arasında hipotalamus- hipofiz- adrenal aksının hiperaktivitesi, depresif hastalarda en yaygın görülen nörobiyolojik değişikliklerden biridir. Özellikle gebelikte depresyon, ruh sağlığını tehlikeye atan sinsi bir halk sağlığı sorunudur. Ciddiye alınmadığı durumlarda intihara kadar giden vakalar ile karşılaşılabilir. Doğum öncesi depresyonun olumsuz sonuçları yalnız annede değil, ileri dönemde çocuk üzerinde de görülmektedir. Gebeliğe bağlı depresyon, genellikle birden çok sebebe bağlı olup birçok farklı fizyolojik etkenle ilişkilidir. Hamilelik sırasında ortaya çıkan fizyolojik kaymalar, maternal stres koruma mekanizmasında hipotalamus- hipofiz- adrenal aksı düzensizliği ve kortizolün aşırı salgılanması gibi değişikliklerin oluşmasına sebep olur. Vücudun strese gösterdiği tepkiyle ilişkili olan aşırı kortizol salınımı, gebelik süresince görülen depresif belirtilerle ilişkilidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar belirli diyet etkenlerinin özellikle diyet liflerinin, stres hormonunu zayıflattığını vurgulamaktadır. Vücuda alınan diyet lifi, bağırsak bakterileri vasıtasıyla sindirilir ve kısa zincirli yağ asitlerinin ortaya çıkarılmasını sağlar. Söz konusu metabolitlerin hipotalamus- hipofiz- adrenal aksı başta olmak üzere pek çok değişik nörolojik fonksiyonu etkilediği düşünülmektedir. Bu derleme makale, kortizol salınımında rol oynadığı düşünülen lif tüketiminin yaptığı değişiklikleri belirlemeyi hedeflemektedir.

Fizyolojik Sistem Hakkında

Depresyon, kalıcı olan ve savunma mekanizmaları tarafından kontrol edilemeyen ciddi bir stres türüdür (Orta, Gelaye, Bain, ve Williams, 2018). Dünyadaki 10 kadından birinin gebelik sırasında depresyonla mücadele ettiği bilinmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise, bu oranın yaklaşık 1,5 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (Sidhu, Sidhu, Kaur, Lal, ve Sangha, 2019). Gebelik sırasında veya daha sonra gelişen depresyon, antepartum depresyon olarak adlandırılır. Sadece gebelik sırasında anne sağlığı üzerinde zararlı etkilere neden olmakla kalmaz, aynı zamanda bebekte de bilişsel ve sosyo-duygusal ilerlemeyi engeller (Orta vd., 2018; Osborne vd., 2018; Rackers, Thomas, Williamson, Posey, ve Kimmel, 2018; Szpunar ve Parry, 2018). Vücutta fiziksel veya duygusal stres oluştuğunda hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA aksı) yani beynin hipotalamus bölgesi, hipofiz bezi ve böbreküstü bezlerinden oluşan aks aktive olur (Gropper, Smith, ve Grodd, 2019). Şekil 1. HPA ekseninin hiperaktivitesi, epilepsi, anksiyete ve depresyon gibi duygudurum bozukluklarına yoğun şekilde dâhil olan beynin temporal lobunun yapısını ve işlevini olumsuz yönde etkiler (Basu, Maguire, ve Salpekar, 2021). Bu minvalde oluşan hormonal değişimler,

nihayetinde kortizol hormonu salınmasına neden olur. Kortizol hormonu böbreküstü (adrenal, sürrenal) bezlerinden salgılanan bir stres hormonudur. Stres tetikleyicisi ortadan kalktığında negatif geribildirim döngüsü HPA aksı şalterini kapatır ve kortizol salınması azalır; ancak gebelikte, annenin stres savunma sistemini bozan fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Plasentanın kortikotropin salgılayan hormon (CRH) salgılayan büyük bir endokrin organ olması, kortizol sekresyonunda büyük bir artışa yol açmaktadır. Kortizolün aşırı salgılanması, negatif bildirim sinyali oluşturmaz; bunun yerine geri bildirim sisteminin başarısızlığı ve kortizolün hipersekresyonu nedeniyle HPA aksı dereglasyonuna neden olur. Bu durum gebelik de dâhil olmak üzere depresyon belirtileriyle ilişkilidir (Rackers vd., 2018; Seth, Lewis, ve Galbally, 2016).

Vücuttaki kortizol miktarı birçok etkenin kontrolü altında olup bunlardan biri de beslenme alışkanlığıdır. Söz konusu diyet lifleri ise karbonhidratlardan oluşan gıda kaynaklarının ayrılmaz bir parçasıdır ve ince bağırsakta hidrolize edilemeyecek veya tüketilemeyecek şekilde sindirim enzimlerine karşı dirençlidir (Zielinski, DeVries, Craig, ve Bridges, 2013). Bağırsak mikrobiyotası kalın bağırsak boyunca fermente olur ve kısa zincirli yağ asidi (KZYA) olarak bilinen asetat, propiyonat ve bütirat gibi metabolitler içerir. Bu tür fermente edilmiş fiber ürünler, HPA aksı dâhil olmak üzere beyin fonksiyonu üzerinde birçok etki mekanizmasına dâhil olmaktadır (Dalile, Van Oudenhove, Vervliet, ve Verbeke, 2019; Rea, Dinan, ve Cryan, 2016; Sampson ve Mazmanian, 2015). Gebelikte diyet lifinin önemi, özellikle stres hormonlarına karşı, yaygın olarak araştırılmamıştır. Bu araştırmanın amacı, gebelikte HPA aksının bir belirleyicisi olarak kortizol salınımında diyet lifinin önemini araştırmaktır.



Şekil 1. Gebelikte oluşan HPA aksı

Kısa Zincirli Yağ Asitleri Oluşturulmasında Bir Substrat Olarak Diyet Lifi

Diyet lifi, ince bağırsakta sindirim enzimleri tarafından hidrolize edilemeyen 10 veya daha fazla monomerik birimden oluşan bir karbonhidrat polimeridir. Genel olarak, kimyasal, fiziksel ve fonksiyonel özelliklerine bakılarak lifler, çözümlü lifler ve çözünmeyen lifler olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir (Lattimer ve Haub, 2010). Bu iki lif biçimi sırasıyla 1/3 çözümlü lif ve 2/3 çözünmez lif içeren ürünlerde bulunur. Çözümlü lif içeriği yüksek besinler arasında baklagiller (fındık, mercimek), sebzeler (lahana, hardal yeşillikleri), meyveler (elma, çilek, armut), buğday tohumu, pisilyum tohumları, arpa, yulaf ve diğerleri sayılabilir. Diğer taraftan keten tohumu, kepekli tahıllar, süt ürünleri, sebzeler (kereviz, havuç) çözünmeyen liflerin besin kaynaklarıdır (Lattimer ve Haub, 2010; Sharma vd., 2016).

Hem çözünür hem de çözünmez liflerin belirli aralıklarla tüketilmesi önerilmektedir. Üreme çağındaki kadınlar için ortalama lif tüketimi, gebelikte ortalamaya kıyasla günde 3-4 gram artışla 25-30 gram olmalıdır (Food ve Administration, 2015).

Diyet lifinin kimyasal özellikleri mikrobiyota üzerindeki etkisinin derecesini belirler. Tahıl ürünlerinden elde edilen diyet lifinin yalnızca yaklaşık % 30' unun, meyve ve sebzelerden elde edilen liflerin % 75 ila % 90' ının bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilebildiği tahmin edilmektedir (Nyman, Asp, Cummings, ve Wiggins, 1986). Lif, kalın bağırsakta mayalanma döngüsü boyunca bağırsak bakterileri tarafından oluşturulan enzimler tarafından hidroliz işlemler için kullanılır. Bu döngü, KZYA, CO₂, H₂, CH₄ ve H₂S gibi çok sayıda metabolitin üretilmesini sağlar (Căpriță, Căpriță, Simulescu, ve Drehe, 2010). KZYA'daki varyasyon, belirli ortama ve ilgili mikroorganizma grubuna bağlıdır, ancak genel olarak, dışkıda bulunan en yaygın ürünler, ortalama 3: 1: 1 molar yoğunluğa sahip asetat, propiyonat ve bütiratır (Căpriță vd., 2010; Holscher, 2017). Lifler ve bağırsak bakterileri arasındaki bu uyarıcı ilişkinin, bağırsak-beyin aksı boyunca merkezi sinir sistemini, özellikle de HPA aksını artırması beklenmektedir. Lif fermentasyonundan üretilen bakteriyel metabolitler, HPA aksının, bağırsak beyin aksı tarafından kontrolünü etkileyebilir (Christian, Mitchell, Gillespie, ve Palettas, 2016; Dalile vd., 2019). Bu nedenle, çalışmalar düşük lif tüketiminin daha yüksek patojenik bakterilere ve daha düşük KZYA gelişimine bağlı olabileceğini düşündürmektedir (Clark ve Mach, 2016). Bağırsak beyin aksı ise; enterik sinir sistemi, otonom sinir sistemi, nöroendokrin sistemi ve bağışıklık sistemi aracılığı ile gerçekleşmekte olup gastrointestinal (GI) sistem ve merkezi sinir sistemleri arasındaki ilişkiyi tarif etmektedir (Foster ve Neufeld, 2013).

Diyet Lif Metabolitlerinin Gebelikte Stres Hormonu Düzenlemesine Etkileri

Lokal ve sistemik inflamasyon, merkezi sinir sistemi ve HPA aksı tarafından kortizol salınımını uyarır. Bağırsakta ortaya çıkan yerel inflamasyon, enterik sinir sistemi ile merkezi sinir sistemi arasındaki koordinasyonu vagus siniri aracılığıyla sağlayarak nöroinflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır. Bağırsaktaki inflamatuvar mediatörler, vagus sinirinin afferent ucunu uyarır ve beyindeki savunma hücrelerini harekete geçirecek bir sinyal iletimi başlar (Dalile vd., 2019; Rea vd., 2016). Lokal inflamasyon, vagal mekanizma yoluyla nöroinflamasyonda büyük rol oynarken, sistemik inflamasyon beyindeki immün hücrelerini doğrudan uyarır. Beyindeki mikroglialar, nöroinflamasyon döngüsünün birincil inhibitörü olarak görev yaparlar. Mikroglia; devreye girdikten sonra birden fazla sitokin ve kemokin salgılar, diğer nörotransmitterleri kontrol eder, bunu HPA aksının uyarılması ve kortizol salgısını artışı izler (Rea vd., 2016).

Beyin ve bağırsaklara ek olarak, bu enflamatuar yanıt, karaciğerdeki triptofanın metabolizmasında hayati bir rol oynayan indolamin 2,3 dioksinjenazın enzimatik aktivitesini de hızlandırır. Ayrıca, triptofanın 5-HT'nin öncüsü olarak işlev gören bir amino asit türü olduğu kabul edildiğinden, hızlandırılmış triptofan metabolizması serotonin veya 5-hidroksitriptamin (5-HT) gelişiminde bir azalmaya neden olabilir. (5-HT)'deki azalma, beyindeki ve vagal yoldaki HPA aks seviyelerini artıracaktır. Araştırmalar, zihinsel-duygusal sorunları olan kişilerde 5-HT' deki düşüşün kortizol seviyelerinin yükselmesine neden olduğunu göstermiştir (Dalile vd., 2019; Rea vd., 2016). KZYA, belirli immün yollar vasıtasıyla yerel ve sistemik inflamatuvar mekanizmaları zayıflatarak HPA aksını etkilemektedir (Dalile vd., 2019; Rea vd., 2016).

Bağırsakta KZYA ve bağışıklık hücrelerinin çalışması bağırsak bariyerini geliştirerek lokal ve sistemik inflamasyonu dolaylı olarak azaltır, lipopolisakkarid (LPS), bakteriyel lipoprotein (BLP), flagellin gibi mikrobiyal ilişkili moleküler modeller (MAMP'ler) dahil olmak üzere bağırsak bariyeri içindeki proteinlere zarar verebilen bakteri ve bakteri ürünlerinin difüzyonunu bloke eder (Dalile vd., 2019; Rea vd., 2016; Sampson ve Mazmanian, 2015). KZYA ayrıca nötrofillerin, dendritik hücrelerin, makrofajların, monositlerin ve T hücrelerinin çeşitliliğini, mobilizasyonunu ve aktivasyonunu düzenler. KZYA ayrıca, tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-12 (IL-12) gibi pro inflamatuvar sitokinlerin gelişimini önler ve yaşlanmayı geciktirir (Dalile vd., 2019; Dinan ve Cryan, 2012). KZYA' lar ayrıca, HPA aksı inhibisyonunu azaltan mikroglia'nın kimliğinde ve canlılığında kritik bir rol oynamaktadır (Rea vd., 2016).

Hormonal basamakta, KZYA'lar, HPA aksının modülasyonunu etkileyen sindirim hormonlarının salgılanmasını zayıflatabilir. Enteroendokrin L bağırsak hücrelerinden glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve peptit YY'nin (PYY) salınmasını indükleyen reseptörler, KZYA tarafından tetiklenir. Bu iki hormon, sistemik dolaşımı sağlayarak veya vagal yoldan sinyaller sağlayarak aksın modülasyonunda önemli bir rol oynar (Farzi, Fröhlich, ve Holzer, 2018). Farelerde uzun süreli GLP-1 uygulaması, artmış antidepresan aktivite ve azalmış kortizol ile sonuçlanmıştır (Dalile vd., 2019; Farzi vd., 2018). PYY, beynin belirli bölgelerinde, özellikle hipotalamus ve hipofiz bezinde bulunan anoreksik bir nöropeptiddir. PYY hormonu, kan-beyin bariyerini geçerse veya vagus sinirlerini inhibe ederse merkezi sinir sistemini etkileyecektir. Farelerde PYY kodlayan genini ortadan kaldırılmasıyla depresyon ve anksiyetenin alevlendiği tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda PYY'nin HPA aksı modülasyonunda merkezi bir rol oynayabileceği tespit edilmiştir (Dalile vd., 2019; Farzi vd., 2018; Rea vd., 2016).

Leptin ve Ghrelin hormonları da HPA aksı modülasyonunu etkilemektedir. Yağ dokusundan türetilen leptin hormonu, yağ depoları ile orantı-

lı olarak üretilmektedir. Dolaşımdaki leptin, gıda alımını baskılamak ve enerji harcanımına izin vermek için vücut enerji doluluk durumunun merkezi sinir sistemine (MSS) iletilmesinde rol oynamaktadır (Friedman ve Halaas, 1998). Leptin; üreme, dokunun yeniden modellenmesi ve büyüme süreçlerinde enerji harcanmasına izin verir ve benzer şekilde otonom sinir sistemini, endokrin sistemin diğer unsurlarını ve bağışıklık sistemini düzenler (Ahima vd., 1996; Bates ve Myers Jr, 2003). Leptinin etkilerinin çoğu, MSS'deki, özellikle yüksek LRB mRNA ekspresyonu bölgesi olan hipotalamustaki faaliyetlerden kaynaklanır (Elmqvist, Elias, ve Saper, 1999). Yağ bakımından zengin ve karbonhidrat bakımından düşük bir diyetle, hipotalamustaki leptin reseptörlerine bağlılık, HPA aksı düzensizliğine neden olur (Farzi vd., 2018).

Ghrel'in ise oreksijenik sinir devrelerinin aktivasyonu yoluyla sistemik metabolizmayı modüle ettiği bulunmuştur. Ghrel'in bağırsak hareketliliğinin ve mide asidi salgılanmasının uyarılması, uykunun modülasyonu, tat duyusu ve ödül arama davranışı, glikoz metabolizmasının düzenlenmesi, kahverengi yağ termojenezinin baskılanması stres ve anksiyetenin modülasyonu, kas atrofisine karşı koruma, vazodilatasyon ve kardiyovasküler fonksiyonların iyileştirilmesi gibi birçok görevi vardır (Müller vd., 2015). KZYA'nın plazmada ghrel'in seviyelerini düşürdüğü bildirilmektedir. KZYA'lar ve ghrel'in arasındaki ters etkileşimin mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Yapılan çalışmalar ghrel'inin beynin aktivitesini sistemik iltihaplanma ve vagus siniri ile etkilediğini iddia etmektedir. Ghrel'inin aks kontrolündeki rolü, ghrel'in kodlama geninden yoksun farelerde yapılan bir çalışmada açıklanmaya çalışılmıştır. Ghrel'in yokluğunda, aksın negatif geri bildirim sisteminin bozulduğu ve kortizol salgılanmadığı gözlemlenmiştir (Dalile vd., 2019; Farzi vd., 2018).

Bağırsak-beyin aksı a HPA aksı aktivitesini zayıflatmada vagal sistemi de içerir. Vagus siniri tarafından yönlendirilen enterik sinir sistemi, LPS, 5-HT ve gamaaminobütirik asit (GABA) ve bağırsak enteroendokrin L hücreleri hormonlar gibi bağırsak bariyerini geçen maddelerin veya bakteriyel ürünlerin emilimi yoluyla sinyalleri algılayabilir. Vagus sinirinin nosiseptif ucu tarafından toplanan sinyaller, beyindeki nörotransmitterlerin salınmasını tetikler ve HPA aksı ile birlikte beyin fonksiyonunu doğrudan etkileyebilir (Dalile vd., 2019; Rea vd., 2016; Sampson ve Mazmanian, 2015). KZYA'nın vagus siniri üzerindeki etkisi üzerine yapılan hayvan çalışmaları, KZYA'nın sodyum bütiratla tedavisinin vagus siniri aferent liflerinin tepkisini tetiklediğini göstermiştir.

KZYA'nın merkezi sinir sistemini etkilemesinin bir yolu da, beynin humoral sistemini etkilemektir. Kan-beyin bariyeri, homeostazın devamlılığında önemli bir bileşendir; KZYA, kan-beyin bariyerinin kalitesini korumada rol oynar, böylece bakteriler uzaklaştırılabilir ve bakteri ürünleri

kısıtlanabilir. Propiyonik asit; kan-beyin bariyerini, okludin ve klaudin-5 gibi proteinlerden oluşan yakın bağlantıları bozabilecek LPS gibi bakteriyel ürünlerden korur. Bu yapının stabilizasyonu sekteye uğradığında, bakteri ve yan ürünlerin yayılımı beyinde iltihaplanmaya yol açabilir ve bu da HPA aksını tetikler (Sampson ve Mazmanian, 2015). Araştırmalar, KZYA'ların kan-beyin bariyerini aşabileceğini ve nöroprotektif rollere sahip olabileceğini göstermektedir. Diyet lifinin beyin aktivitesini etkilemedeki rolü genellikle sinir büyüme faktörü (SBF), beyinden türetilmiş nörotrofik faktör (B-NTF) ve glial hücre çizgisinden türetilmiş nörotrofik faktör (GH-Ç-NTF) gibi nörotrofik faktörleri içerir. Bu proteinler; merkezi ve çevresel sinir sistemlerinde nöronların ve sinapsların gelişimini, korunmasını ve ayrılmasını kontrol eder (Dalile vd., 2019). BDNF, gebelik sırasında foliküler büyüme, plasenta ve implantasyonda çok önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, bu protein gebelik sırasında azalmakta ve gebelik boyunca depresif semptomlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu düşünülmektedir (Christian vd., 2016).

Hayvan ve insan çalışmalarında elde edilen bulgular, diyet lifi ile stres tepkisini birbirine bağlayan bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Yakın zamanlarda, yeterli diyet lifi alımı (genellikle diyet kalitesinin ayırt edici özelliği), depresyon geliştirme olasılıklarını düşürerek zihinsel sağlığı desteklemede önemli bir faktör olarak ortaya çıkmıştır (Fatahi vd., 2020). Diyet lifi alımı ile beyin yapısı arasındaki ilişki hakkında az veri mevcut olsa da sonuçlar, yüksek lif alımına sahip diyet modellerinin, yaşlı yetişkinlerde ve hayvan modellerinde daha iyi beyin bütünlüğü (daha büyük toplam beyin hacmi ve daha az beyaz madde hasarı) ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Prinelli vd., 2019; Torres-Velázquez, Sawin, Anderson, ve Yu, 2019).

Schmidt ve diğerleri, stabil bireylerde galaktooligosakkarit (GOS) kullanımının, kontrol grubuna göre tükürük kortizol seviyelerinde artış oluşturduğunu bulmuştur (Schmidt vd., 2015). Sugiyama ve diğerleri, lif alımının sporcularda tükürük kortizol seviyelerini kontrol grubuna göre azalttığını bildirmiştir (Sugiyama, Yamaguchi, Hu, Kobayashi, ve Kobayashi, 2017). Lemmens ve diğerleri'nin yaptığı daha erken dönemli bir çalışmada yüksek proteinli ve yüksek karbonhidratlı öğün tüketiminin kortizol yanıtı ve psikolojik ruh hali üzerindeki etkilerini araştırılmış ve diğer iki çalışmanın aksine bir bağlantı kurulamamıştır. Domuzlarda yapılan başka çalışmada, yüksek diyet lif tüketiminin steroid hormonlarının salgılanmasını düzenleyebileceğini ve bağırsakları daha fazla selüloz parçalayıcı ve probiyotik bakteri ile modüle edebileceğini göstermiştir. Ayrıca dişi domuzlarda üreme performansı ve refahının iyileşmesine katkıda bulunmuştur (Jiang vd., 2019). Bu nedenle lif, birçok canlıda yükselen BDNF etkisine sahiptir. Nörojenez ve nöro-koruma yolu, daha yüksek seviyeler-

de haberci ribonükleik asit (mRNA) nörotrofik hücrelerine bağlı olabilir (Dalile vd., 2019). Nörotoksinlere maruz kaldıktan sonra sıkıntı benzeri eylemler gösteren farelerde, fruktooligosakkarid (FOS) ve ksiloligosakkarit (XOS) alımından sonra anksiyete semptomlarında bir düşüş ve stres hormonlarında bir düşüş görülmüştür (Burokas vd., 2017; Krishna, 2015; Savignac, Tramullas, Kiely, Dinan, ve Cryan, 2015).

HPA aksinde diyet lifinin ve bağırsak aksinde kortizolün önemi konusunda bilimsel kanıtlar mevcuttur. HPA eksenini hedefleyen tedaviler anksiyete veya depresyon gibi stresle ilişkili hastalıklar için faydalı olabilir (Basu vd., 2021). Bununla birlikte, bu denemelerin çoğu deneysel hayvan modelleridir, mevcut insan çalışmaları, özellikle gebe kadınlar gibi özel gruplarda yapılan çalışmalar çok küçük ve çelişkilidir. Kortizol seviyeleri ve bağırsak mikrobiyota yapısındaki değişimler, gebelik döneminde maternal stres hormonlarını etkileyebilir ve strese karşı savunmasızlığı artırabilir (Mohajeri ve ark.,2018; Orta ve ark.,2018). Diyet lifi bileşimi ve sindirim koşulları da bağırsakta lifin fermantasyonu üzerinde önemli bir etkiye sahipken, bu etkenlerin sonuçlarının toplumdan topluma farklılık arz edebileceği de unutulmamalıdır (Miki ve ark.,2015).

Sonuç

Diyet lifi, sindirim enzimleri tarafından sindirilemeyen ve kalın bağırsakta bağırsak bakterileri tarafından işlenen bir karbonhidrat bileşenidir. Fermantasyona uğraması sonucu; kortizolü immün, vagal, hormonal ve humoral yollardan HPA aksı biyobelirteci olarak da yönetebilen KZYA'yı da içeren önemli metabolitlerin serbest bırakılmasını sağlar. Ayrıca, HPA aksindeki düzensizliği azaltabilme potansiyeline sahip olup vücutta gereksiz kortizol salınımını önlemektedir. Diyet lifinin bu faydaları, stresle mücadelede ve anelik kaygısından kaçınmada kazanılabilecek ilerlemelerden biri olabilir. Bununla birlikte, gebelikte diyet lifi ve stres hormonları arasındaki ilişki üzerine yapılan araştırmaların sayısı nispeten düşüktür. Özellikle gebe kişilerle yapılacak gelecekteki araştırmalar, maternal stres yanıt sistemi üzerinde etkili olabilecek biyolojik değişiklikler dikkate alınarak yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

- Ahima, R. S., Prabakaran, D., Mantzoros, C., Qu, D., Lowell, B., Maratos-Flier, E. ve Flier, J. S. (1996). Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382(6588), 250-252.
- Basu, T., Maguire, J. ve Salpekar, J. A. (2021). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis targets for the treatment of epilepsy. *Neuroscience Letters*, 746, 135618. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135618>
- Bates, S. H. ve Myers Jr, M. G. (2003). The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function. *Trends in Endocrinology ve Metabolism*, 14(10), 447-452.
- Burokas, A., Arboleya, S., Moloney, R. D., Peterson, V. L., Murphy, K., Clarke, G., . . . Cryan, J. F. (2017). Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biological Psychiatry*, 82(7), 472-487.
- Căpriță, A., Căpriță, R., Simulescu, V. O. G. ve Drehe, R.-M. (2010). Dietary fiber: Chemical and functional properties. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*, 16(4), 406-416.
- Christian, L. M., Mitchell, A. M., Gillespie, S. L. ve Palettas, M. (2016). Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) across pregnancy and postpartum: associations with race, depressive symptoms, and low birth weight. *Psychoneuroendocrinology*, 74, 69-76.
- Clark, A. ve Mach, N. (2016). Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 13(1), 1-21.
- Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B. ve Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology ve Hepatology*, 16(8), 461-478.
- Dinan, T. G. ve Cryan, J. F. (2012). Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), 1369-1378.
- Elmqvist, J. K., Elias, C. F. ve Saper, C. B. (1999). Hypothalamic control of body weight. *Neuron*, 22, 221-232.
- Farzi, A., Fröhlich, E. E. ve Holzer, P. (2018). Gut microbiota and the neuroendocrine system. *Neurotherapeutics*, 15(1), 5-22.
- Fatahi, S., Matin, S. S., Sohoulı, M. H., Găman, M.-A., Raee, P., Olang, B., . . . Shidfar, F. (2020). Association of dietary fiber and depression symptom: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Complementary Therapies in Medicine*, 102621.
- Food ve Administration, D. (2015). *US food and drug administration nutrition facts*.

- Foster, J. A. ve Neufeld, K.-A. M. (2013). Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305-312.
- Friedman, J. M. ve Halaas, J. L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704), 763-770.
- Gropper, S., Smith, J. ve Grodd, J. (2019). *Advanced nutrition and human metabolism*. Belmont, CA: Thomson Wadsworth. Retrieved from
- Holscher, H. D. (2017). Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, 8(2), 172-184.
- Jiang, X., Lu, N., Xue, Y., Liu, S., Lei, H., Tu, W., . . . Xia, D. (2019). Crude fiber modulates the fecal microbiome and steroid hormones in pregnant Meishan sows. *General and Comparative Endocrinology*, 277, 141-147. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2019.04.006>
- Krishna, G. (2015). Inulin supplementation during gestation mitigates acrylamide-induced maternal and fetal brain oxidative dysfunctions and neurotoxicity in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 49, 49-58.
- Lattimer, J. M. ve Haub, M. D. (2010). Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*, 2(12), 1266-1289.
- Miki, T., Kochi, T., Eguchi, M., Kuwahara, K., Tsuruoka, H., Kurotani, K., . . . Pham, N. M. (2015). Dietary intake of minerals in relation to depressive symptoms in Japanese employees: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition*, 31(5), 686-690.
- Mohajeri, M. H., Brummer, R. J., Rastall, R. A., Weersma, R. K., Harmsen, H. J., Faas, M. ve Eggersdorfer, M. (2018). The role of the microbiome for human health: From basic science to clinical applications. *European Journal of Nutrition*, 57(1), 1-14.
- Müller, T. D., Nogueiras, R., Andermann, M. L., Andrews, Z. B., Anker, S. D., Argente, J., . . . Tschöp, M. H. (2015). Ghrelin. *Molecular Metabolism*, 4(6), 437-460. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.03.005>
- Nyman, M., Asp, N.-G., Cummings, J. ve Wiggins, H. (1986). Fermentation of dietary fibre in the intestinal tract: comparison between man and rat. *British Journal of Nutrition*, 55(3), 487-496.
- Orta, O. R., Gelaye, B., Bain, P. A. ve Williams, M. A. (2018). The association between maternal cortisol and depression during pregnancy, a systematic review. *Archives of Women's Mental Health*, 21(1), 43-53.
- Osborne, S., Biaggi, A., Chua, T., Du Preez, A., Hazelgrove, K., Nikkheslat, N., . . . Pariante, C. (2018). Antenatal depression programs cortisol stress reactivity in offspring through increased maternal inflammation and cortisol in pregnancy: The psychiatry research and motherhood–depression (PRAM-D) study. *Psychoneuroendocrinology*, 98, 211-221.
- Prinelli, F., Fratiglioni, L., Kalpouzos, G., Musicco, M., Adorni, F., Johansson, I., . . . Xu, W. (2019). Specific nutrient patterns are associated with higher

- structural brain integrity in dementia-free older adults. *Neuroimage*, 199, 281-288. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.05.066
- Rackers, H. S., Thomas, S., Williamson, K., Posey, R. ve Kimmel, M. C. (2018). Emerging literature in the microbiota-brain axis and perinatal mood and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 95, 86-96.
- Rea, K., Dinan, T. G. ve Cryan, J. F. (2016). The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiology of stress*, 4, 23-33.
- Sampson, T. R. ve Mazmanian, S. K. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host ve Microbe*, 17(5), 565-576.
- Savignac, H., Tramullas, M., Kiely, B., Dinan, T. ve Cryan, J. (2015). Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behavioural Brain Research*, 287, 59-72.
- Schmidt, K., Cowen, P. J., Harmer, C. J., Tzortzis, G., Errington, S. ve Burnet, P. W. (2015). Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 232(10), 1793-1801.
- Seth, S., Lewis, A. J. ve Galbally, M. (2016). Perinatal maternal depression and cortisol function in pregnancy and the postpartum period: a systematic literature review. *BMC Pregnancy and childbirth*, 16(1), 1-19.
- Sharma, S. K., Bansal, S., Mangal, M., Dixit, A. K., Gupta, R. K. ve Mangal, A. (2016). Utilization of food processing by-products as dietary, functional, and novel fiber: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(10), 1647-1661.
- Sidhu, G. S., Sidhu, T. K., Kaur, P., Lal, D. ve Sangha, N. K. (2019). Evaluation of peripartum depression in females. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 9(4), 201.
- Sugiyama, F., Yamaguchi, T., Hu, A., Kobayashi, A. ve Kobayashi, H. (2017). Effects of Fiber Supplementation for Four Weeks on Athletic Performance in Japanese College Athletes: A Case Study—Measurement of the Athletic Performance, Salivary Biomarkers of Stress, and Mood, Affect Balance. *Health*, 9(03), 556.
- Szpunar, M. J. ve Parry, B. L. (2018). A systematic review of cortisol, thyroid-stimulating hormone, and prolactin in peripartum women with major depression. *Archives of Women's Mental Health*, 21(2), 149-161.
- Torres-Velázquez, M., Sawin, E. A., Anderson, J. M. ve Yu, J. J. (2019). Refractory diet-dependent changes in neural microstructure: Implications for microstructural endophenotypes of neurologic and psychiatric disease. *Magn Reson Imaging*, 58, 148-155. doi:10.1016/j.mri.2019.02.006
- Zielinski, G., DeVries, J. W., Craig, S. A. ve Bridges, A. R. (2013). Dietary fiber methods in Codex Alimentarius: Current status and ongoing discussions. *Cereal Food World*, 58, 148-153.

BÖLÜM 15

MUCİZEVİ BİTKİ NIGELLA SATIVA'NIN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE DIABETES MELLİTUS ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

*Melike TATLI¹, Halil Şaban ERKARTAL²,
Yusuf SEÇGİN³, Şeyma TOY⁴*

1 Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, fztmeliketatli@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-8548-2421

2 Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, halilerkartal@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-6558-3265

3 Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, yusufsecgin@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0002-0118-6711

4 Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, seymatoy@karabuk.edu.tr, Orcid: 0000-0002-6067-0087

Nigella Sativa Hakkında Genel Bilgi

Nigella Sativa yani çörek otu (Ranunculaceae ailesinden), insanlık tarihi boyunca dünyanın birçok yerinde kullanılmış ve kullanılmakta olan bir bitkidir. Ranunculaceae familyasından yıllık çiçekli bir bitki olup çiçekleri narin ve genellikle soluk mavi-beyaz renklidir. Nigella Sativa 5-10 yapraklıdır (Şekil 1). Nigella Sativa, çörek otu haricinde ayrıca siyah kimyon olarak da bilinmektedir. Doğu Akdeniz'in geniş bir bölgesine özgüdür. Kuzey Afrika, güney Avrupa, Hint alt kıtası, Batı-Güneybatı Asya, Mısır, İran, Yunanistan, Suriye, Arnavutluk, Türkiye, Suudi Arabistan, Hindistan ve Pakistan dahil olmak üzere birçok ülkede yetiştirilmektedir. Nigella Sativa, gıda olarak kullanımının yanı sıra tohumu ve tohumundan elde edilen yağı bir çok hastalığın tedavisinde kullanılmış ve hala dünya genelinde kullanılmaya devam edilmektedir.



Şekil 1. *Nigella Sativa* bitkisi ve tohumu.

Yapılan arkeolojik çalışmalardan yola çıkılarak Nigella Sativa'ya M.Ö 1333-1323 yıllarında hüküm süren Mısır'ın 18. hanedan firavunu Tutankamon'un mezarında rastlanmıştır. Tohumun mezara ne amaçla konulduğu ile alakalı bir bilgi olmamakla birlikte ölümden sonraki yaşam ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Nigella Sativa'dan elde edilen yağın, Mısır kraliçesi Kleopatra tarafından da sağlık ve güzellik amacıyla kullanıldığı da bilinmektedir.

Dini kaynaklarda, mucize şifalı bitki olarak adlandırılır. Nigella Sativa tohumlarından Hz. Muhammed'in sözlerinde bahsedilmiştir. Hz. Muhammed çörek otu için "Ölümden başka her şeye devadır" diye belirtmiştir. Ek

olarak, Kutsal İncil’de “Şifalı çörek otu” olarak da anılmaktadır.

Nigella Sativa, Ortadoğu ülkeleri arasında birçok hastalığın şifası olduğu için “Habbat Al Barakah” ya da “Kutsanmış Tohum” olarak da bilinir. Ayrıca Hipokrat, Dioskorides ve İbn-i Sina tarafından tedavi amacıyla kullanıldığı bilinmektedir. Yunan tıbbından Hipokrat çörek otunu ‘Melanthion’ adıyla ifade etmiştir.

Nigella Sativa hem modern tıpta hem de geleneksel tıpta özel bir ilgi görmektedir. *Nigella Sativa* tohumu ve aktif bileşikleri, kronik inflamasyonu baskılayıp sağlıklı bağışıklık tepkisini başlatarak dengeli bir enflamatuvar yanıt oluşturabilen, her derde deva; etkili bir bitki olarak kabul edilmiştir. *Nigella Sativa*’nın yüzden fazla bileşen içerdiği bilinmektedir ve önemli bileşenleri şunlardır; timokinon, timohidrokinon, ditimokinon, timol, nigellon, karvakrol, α ve β -pinen, D-limonen, D-sitronellol, p-simen karvakrol, t-anethole, 4-terpineol ve longifolen en önemli aktif bileşenleridir. Aktif bileşenlerinin, immünomodülatör ve antioksidan özellikleri nedeniyle beyin, böbrekler, kalp, karaciğer ve bağırsak dahil olmak üzere farklı organlardaki anti-iskemik etkileri bildirilmiştir. İmmün modülatör etkileri de rapor edilmiştir.

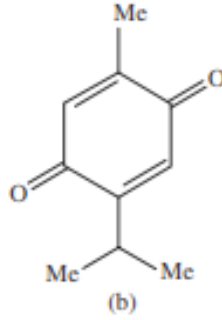
Bunun yanı sıra; *Nigella Sativa* tohumunun tentürü yani aktif bileşenlerinden elde edilen öz sıvısı; ishal, dismenore, amenore, hazımsızlık, iştah kaybı, kurt ve deri döküntülerini tedavi etmek için, yağının da antiemetik, antiseptik ve lokal anestezik özelliği için haricen kullanımı bildirilmektedir. Çeşitli toksisiteleri ve kullanılan ilaçlara bağlı yan etkileri azaltma yani bir antidot etkisi de bulunmaktadır.

Nigella Sativa besin değeri yüksek bir bitkidir ve çeşitli aktif kimyasal bileşenler içermektedir. Tohumunun yapısında;

- Doymamış yağ asitleri (~%85); linolenik (omega-6) asit, oleik asit, linoleik asit, araşidonik asit, palmitoleik asit ve eikozadienoik asit
- Doymuş yağ asitleri (~%18); palmitik asit, stearik asit ve miristik asit
- Karbonhidratlar (%33,0-34,0),
- Proteinler (%16,0-19,9),
- Amino asitler,
- Alkaloidler,
- Mineraller; kalsiyum, çinko, fosfat,
- Vitaminler; askorbik asit, tiyamin, niasin, pridoksin ve folik asit ve lifler bulunmaktadır.

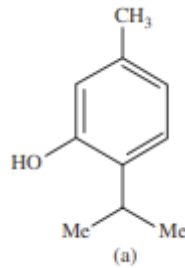
Alkaloidler, özellikle çörek otundaki timokinon ve türevleri, tıbbi faaliyetler açısından zengindir ve birçok hastalıkta terapötik öneme sahiptir.

Timokinon; *Nigella Sativa* tohumunun farmakolojik etkilerinin birçoğundan içerdiği kinin bileşenleri, özellikle Timokinon (TQ), (%30-%48) sorumludur. Timokinon 2-izopropil-5-metilbenzo-1,4-kinon kimyasal bileşenleriyle *Nigella Sativa*'nın ana aktif bileşenidir (şekil 2). Hidrofobiktir ve ışığa karşı yüksek hassasiyete sahiptir. Ana aktif bileşeni Timokinon (TQ); antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antiviral, antibakteriyel ve antikonvülsan aktivite ve antifungal aktivite dahil olmak üzere bir dizi terapötik fayda ile ana biyoaktif prensibi oluşturur. İmmün bozukluk, otofaji disfonksiyonu, oksidatif stres, iskemi, inflamasyon, diyabet, sindirim sistemi, hepatik sistem, ürogenital sistem, solunum ve kardiyovasküler sistem bozukluklarına, nörolojik bozukluklara, Kawasaki benzeri hastalıklara, birçok bakteriyel, çeşitli viral enfeksiyonlara ve COVID-19 komorbiditelerine karşı önemli terapötik sonuçlara sahiptir.



Şekil 2. Timokinon'un kimyasal yapısı

Nigella Sativa yağının diğer önemli bileşenleri arasında timol (THY) bulunur. *Nigella Sativa* tohumlarının önemli biyoaktif bileşiklerinden biri olan Timol (THY), (2-izopropil-5-metilfenol), antioksidan ve serbest radikal süpürücü özellikleri de dahil olmak üzere çoklu biyolojik aktiviteler sergileyen bir monoterpen fenolüdür (Şekil 3).



Şekil 3. Timol'un kimyasal yapısı

Nigella Sativa'nın DM Üzerinde Etkisi

Diyabet genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanır. Kardiyovasküler problemlerin en önemli nedenlerinden biridir. Bu sebeple dünya çapında insanların kötüleşen sağlık şartlarının ölümcül olanlarından. Kesin bir tedavisi olmamakla birlikte, erken tanı, önleyici tedbirler ve sağlıklı bir yaşam tarzı sayesinde, diyabet ile ilişkili ikincil bozuklukların riskleri ve komplikasyonları azaltılabilir. Küresel çapta 2050 yılına kadar 600 milyonu geçmesi beklenen diyabet şu anda 400 milyondan fazla insanı etkilemektedir.

Diyabete ilişkin olarak yapılmış in-vivo çalışmalarda Nigella Sativa'nın diyabet üzerine olumlu etkileri olduğu görülmektedir. Nigella Sativa diyabet üzerine olan potansiyel etkileri birçok farklı mekanizma ile ilişkilendirilmektedir. Bu mekanizmalar arasında karaciğerde insülin duyarlılığının artması, glukoneogenezin baskılanması, kaslarda glukoz kullanımının artması, pankreasta insülin salınımının, β hücre proliferasyonunun artması ve gastrointestinal sistemden glukoz emiliminin azalması yer almaktadır. Nigella Sativa tedavisinin, morfolojik değişiklikleri azaltarak ve pankreas β hücre bütünlüğünü koruyarak diyabette terapötik koruyucu etki gösterdiği açıktır.

Nigella Sativa tohumları, antidiyabetik ilaçlarına eklenen DM tip 2 hastalarında adjuvan tedavi olarak birlikte kullanıldı. Nigella Sativa tohumunun hastalarda kapsül olarak 2 gram/gün dozunun tip 2 DM'li hastalarda oral hipoglisemik ajanlara faydalı bir adjuvan olduğunu göstermektedir. Nigella Sativa tohumunun oral uygulamasının tip 2 DM'li hastalarda kan şekeri seviyesini ve ilgili parametreleri önemli ölçüde geciktirdiği görüldü. Başka bir çalışmada da hastalarda da normal seviyelere gerilemiş glukoz konsantrasyonu ve dislipidemi gözlemlenmiş ve hastalarda başlangıça göre insülin direncinin daha düşük, β -hücre aktivitesinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, tip 2 DM'de kolesterol, lipit, glisemik değerler ve diğer parametrelerin kontrolünde oral yolla kullanılan Nigella Sativa'nın DM'de olumlu etkisi bilinmektedir.

Nigella Sativa, diyabetik hastalarda ve glukoz intoleransı olan bireylerde, bağırsak mukozasından glikoz emilimi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmasının yanı sıra, glikozun neden olduğu insülin salgılanmasını vurguladığı için etkili bir terapötik faydaya sahiptir.

Ayrıca diyabetik sıçanlarda ve diğer model organizmalarda Nigella Sativa tohum ekstraktlarının ve yağın faydalı etkileri üzerine birçok yapılan çalışmalar bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, günlük Nigella Sativa'nın ana aktif bileşeni olan timokinonun (TQ) oral yolla verilmesiyle (30 gün 50 mg/kg) streptozosin ile indüklenen diyabetik hamsterlar da hızlı

kan glukoz artışını ve glikozillenmiş hemoglobinin seviyesini önemli derecede azalttığı belirtilmiştir. Timokinon(TQ) ile tedavi edilen diyabetik hamsterlar da glukoz üretimi önemli derecede düşük bulunmuştur. Fakat elde edilen bu etkinin insüline direkt yolla etkili olmadığı ve glukoneojenik enzimlerin sentezinin baskılanmasıyla glukoneogenezi azaltarak etki gösterdiği bildirilmiştir.

Nigella Sativa'daki fenolik moleküler yapıların, oksidasyon ve inflamasyonun iyileştirilmesindeki önemli etkisi nedeniyle, tip 2 diyabet sırasında endotel disfonksiyonunun iyileştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca diyabetik hastalarda KVD riskini azaltmaktadır.

***Nigella Sativa*'nın Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerinde Etkisi**

KVD, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde morbidite ve mortalitenin en temel nedeni olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre, her yıl yaklaşık 17,1 milyon insan kardiyovasküler problemlerden dolayı hayatını kaybetmektedir. KVH, esas olarak yüksek total kolesterol serumu, yüksek LDL ve LDL oksidasyonunda artış, yüksek trombosit agregasyonu, hipertansiyon, artmış oksidatif stres, ateroskleroz, kalp yetmezliği, kardiyak hipertrofi, kardiyak iskemi ve sigara içme gibi çeşitli faktörlerle ilişkili dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir. Ayrıca, oksidatif stres ve inflamasyon, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabette yaygın olan vasküler hasardan sorumludur.

KVD patofizyolojisinin bir parçası olarak hafif damar iltihabı kavramı, en önemlisi hipertansiyon ve ateroskleroz genel olarak kabul görmüştür. Vasküler inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres arasında bağlantılar da bulunmaktadır.

Klinik düzeyde farklı KVD'nin tedavisi için çeşitli sentetik terapötik ajanlar mevcuttur. Ancak bunlarda istenmeyen yan etkiler, çeşitli hastalarda bu ajanların yetersizliği, kullanılan başka ilaçlarla etkileşimi gibi farmakokinetik problemler olabilir. Bu da bazı ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır. Böyle durumda çeşitli alternatif klinik uygulamalar ve tedaviler uygulanmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, doğal iyileştirici ajanlar bu durumda ideal bir yaklaşım olarak düşünülebilir.

Nigella Sativa'da bulunan farmakolojik olarak en aktif bileşeni olan Timokinon'un yağının, inme, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve periferik damar hastalığı dahil olmak üzere hem arteriyel kan basıncını (BP) hem de kalp atış hızını düşürdüğü bildirilmiştir. Hipertansif hastaların hipertansiyonu kontrol altına almak ve komplikasyonları önlemek için ömür boyu ilaç almaları gerekir. Bu ilaçların bazıları pahalıdır ve bazılarında da yan etki görülmektedir. *Nigella sativa*'nın kan basıncını düşürücü

etkileri üzerinde yapılan ve yayınlanan 11 çalışmanın sonuçları bildirilmiştir. Yapılan çalışmanın meta-analizinde, 4-12 haftalık bir süre boyunca *Nigella sativa* tedavisinin hem sistolik kan basıncını hem de diyastolik kan basıncını azalttığı bildirildi.

Nigella Sativa'nın aktif bileşiklerinden biri olan Timol kalsiyum kanallarını bloke ederek etkisini gösterir. Timol, L tipi Ca^{2+} kanalları aracılığıyla depolarından Ca^{2+} salınımını azaltır, böylece vasküler düz kas hücreleri gevşer. Ayrıca *Nigella sativa* Na^{+} , K^{+} ve Cl^{-} atılımını artırır. Yapılan çalışmalarda Cl^{-} , Na^{+} , K^{+} ve üre atılımlarının da 15 günlük tedaviden sonra arttığı gözlemlenmiştir. Böylece diüretik etki ortaya çıkmaktadır. Bu diüretik etki sayesinde hipotansif etki artmış olur. Aynı yapılan bir deneysel sıçan çalışmasında *N. sativa* ve nifedipin karşılaştırılmış ve *Nigella sativa* ile nifedipin kullanılarak ortalama arteriyel basıncın sırasıyla %22 ve %18 oranında azaldığı bulunmuştur. Bu da *Nigella sativa* ekstraktının kan basıncının düşürülmesinde daha etkin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Vasküler kontraktilitede *Nigella sativa*'nın rolünü gözden geçirdik. *Nigella Sativa* yağı, anjiyotensin II'li hipertansif sıçanlarda kan basıncını ve kalp fonksiyonunu iyileştirir. Uzun süreli bir uygulamadan sonra yapılan bir klinik çalışmada *Nigella Sativa* ekstresinin (100 ve 200 mg/kg); sistolik kan basıncı 150 ± 10 mmHg ve diyastolik kan basıncı 95 ± 5 mmHg olan 35-50 yaş erkek hastalarda sistolik ve diyastolik kan basınçlarını başlangıç seviyesine göre azalttığı belirtildi. Tip II diyabetik hastaların bir yıl boyunca *Nigella Sativa* tozu (2 gr) ile tedavisi, sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonunu iyileştirir.

Genel olarak hiperglisemi, diyabetik nefropati, retinopati ve nöropatinin başlatıcısıdır; diyabet ve kardiyovasküler problemlerin teşvikine katılır. Plazma glukoz seviyesindeki azalma, DM'ye bağlı kardiyovasküler komplikasyonları iyileştirir.

N. sativa'nın antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antioksidan, immün modülatör, antihistaminik ve analjezik etkileri ile sinüzit tedavisinde terapotik potansiyeli olduğu görüldü.

N. sativa tohumu ayrıca mikrobiyal enfeksiyonları ve sinüslerin iltihaplanmasını engelleyebilir ve burun tıkanıklığı, burun akıntısı, boyun ağrısı, baş ağrısı, kulak ağrısı ve diş ağrısı gibi sinüzitin klinik semptomlarını azaltabilir.

Son farmakolojik çalışmalar, özellikle serbest radikal süpürücü aktivite yoluyla oksidatif stresin iyileştirilmesi, çeşitli kanser hatlarını iyileştirmek için apoptozun indüklenmesi, kan şekerinin düşürülmesi ve diyabetten kaynaklanan komplikasyonların önlenmesi için potansiyel rolünü

öne sürdü. Hematolojik ve serolojik yönleri düzenlediği ve dislipidemi ile solunum bozukluklarında etkili olabileceği sonucuna varıldı. Geleneksel tıpta kullanılan tüm doğal ürünler arasında *Nigella sativa* ve bileşenleri, hem doğrudan farmakolojik etkileri hem de antioksidan kapasitesi nedeniyle tüm kardiyovasküler ve diyabet risk faktörlerine karşı etkili aktivite göstermiştir.

Nigella sativa sağlığı teşvik etmek gelişime için açıktır ve modern fitotıp için yeni bir kaynak olabilir. Son zamanlarda, dünya çapında araştırma için önemli bir konu haline gelmiştir.

Nigella sativa fitokimyasındaki gelişim ve ilerlemeler, yetiştirme uygulamaları, teknolojisi, fonksiyonel özellikleri, sağlığı teşvik edici faaliyetler hakkında multidisipliner bir tartışma oluşturmayı amaçlamaktadır. *Nigella Sativa*'nın terapötik tıbbi etkilerinin mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasının yanı sıra kullanılacak en iyi dozun bilinmesi gerekir, bu da yüksek etkinlik, düşük toksisite ve farklı hastalıklara karşı daha iyi terapötik etki ile sonuçlanır.

Özetle, *Nigella Sativa* birçok patoloji için doğal bir terapötik ajan olarak geliştirilmek için iyi bir adaydır ve bu nedenle kapsamlı çalışmalar önerilmektedir.

Kaynaklar

- Agarwal, S., Tripathi, R., Mohammed, A., Rizvi, S. I., & Mishra, N. (2020). Effects of thymol supplementation against type 2 diabetes in streptozotocin-induced rat model. *Plant Arch*, 20(7).
- Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S. A., Najmi, A. K., Siddique, N. A., . . . Anwar, F. (2013). A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 3(5), 337-352.
- Bhatt, D. N., Ansari, S., Fonseca, W. F., Vaibhav, K., & Ahluwalia, M. (2022). *Nigella sativa* and its active principles: Potential food for healthy living. In *Black Seeds (Nigella Sativa)* (pp. 197-216): Elsevier.
- Gali-Muhtasib, H., El-Najjar, N., & Schneider-Stock, R. (2006). The medicinal potential of black seed (*Nigella sativa*) and its components. *Advances in Phytomedicine*, 2, 133-153.
- Güzelsoy, P., Aydın, S., & Başaran, N. (2018). Potential effects of thymoquinone the active constituent of black seed (*Nigella sativa* L.) on human health. *J Lit Pharm Sci*, 7(2), 118-135.
- Hadi, V., Pahlavani, N., Malekahmadi, M., Nattagh-Eshtivani, E., Navashenaq, J. G., Hadi, S., . . . Norouzy, A. (2021). *Nigella sativa* in controlling type 2 diabetes, cardiovascular, and rheumatoid arthritis diseases: molecular aspects. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 26.
- Hannan, M. A., Rahman, M. A., Sohag, A. A. M., Uddin, M. J., Dash, R., Sikder, M. H., . . . Sarker, P. P. (2021). Black cumin (*Nigella sativa* L.): A comprehensive review on phytochemistry, health benefits, molecular pharmacology, and safety. *Nutrients*, 13(6), 1784.
- Islam, M. N., Hossain, K. S., Sarker, P. P., Ferdous, J., Hannan, M. A., Rahman, M. M., . . . Uddin, M. J. (2021). Revisiting pharmacological potentials of *Nigella sativa* seed: A promising option for COVID-19 prevention and cure. *Phytotherapy Research*, 35(3), 1329-1344.
- KIDIK, H., ÖZTÜRK, A. İ., & Tahsin, Ö. (2022). *Çörekotunun Farmakolojik Etkileri ve Tedavide Kullanımı: Hiperlink Eğitim İletişim Yayın Gıda Sanayi ve Pazarlama Tic. Ltd. Şti.*
- Kooshki, A., Tofighiyan, T., Rastgoo, N., Rakhshani, M. H., & Miri, M. (2020). Effect of *Nigella sativa* oil supplement on risk factors for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Phytotherapy Research*, 34(10), 2706-2711.
- Koyu, E. B. (2019). Diyabette Kullanılan Bitkisel Desteklerin Etkinliği ve Güvenilirliği. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47, 110-117.
- Maideen, N. M. P. (2020). Prophetic medicine-*Nigella Sativa* (Black cumin seeds)—potential herb for COVID-19? *Journal of pharmacopuncture*, 23(2), 62.

- Majeed, A., Muhammad, Z., Ahmad, H., Hayat, S. S. S., Inayat, N., & Siyyar, S. (2021). *Nigella sativa* L.: Uses in traditional and contemporary medicines—An overview. *Acta Ecologica Sinica*, 41(4), 253-258.
- Mohebbati, R., & Abbasnezhad, A. (2020). Effects of *Nigella sativa* on endothelial dysfunction in diabetes mellitus: A review. *Journal of ethnopharmacology*, 252, 112585.
- Mukadder, G. (2012). Kutsal tohum (*Nigella sativa*): çörek otunun iyileştirici etkisine ilişkin bazı bilgiler. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 2(1), 43-46.
- Pop, R. M., Trifa, A. P., Popolo, A., Chedea, V. S., Militaru, C., Bocsan, I. C., & Buzoianu, A. D. (2020). *Nigella sativa*: Valuable perspective in the management of chronic diseases. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(6), 699.
- Ramadan, M. F. (2021). *Introduction to black cumin (Nigella sativa): Chemistry, technology, functionality and applications*: Springer.
- Saadat, S., Aslani, M. R., Ghorani, V., Keyhanmanesh, R., & Boskabady, M. H. (2021). The effects of *Nigella sativa* on respiratory, allergic and immunologic disorders, evidence from experimental and clinical studies, a comprehensive and updated review. *Phytotherapy Research*, 35(6), 2968-2996.
- Shahid, M. A., Rahim, A., Chowdhury, M. A., & Kashem, M. A. (2022). Development of antibacterial nanofibrous wound dressing and conceptual reaction mechanism to deactivate the viral protein by *Nigella sativa* extract. *Advances in Traditional Medicine*, 22(2), 283-291.
- Siti, H. N., Kamisah, Y., & Kamsiah, J. (2015). The role of oxidative stress, anti-oxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular pharmacology*, 71, 40-56.

BÖLÜM 16
**BAKTERİLERDE ANTİMİKROBİYAL
DİRENÇ**

Gülseren AKTAŞ¹

¹ Prof.Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1611-5289>

İlk antibiyotik olan penisilin, 1929'da, stafilokok ektiği bir agar petrisinde, *Penicillium notatum* kontaminasyonu ile stafilokokların inhibe olduğunu gözlemleyen, ancak onu izole edemeyen Sir Alexander Fleming tarafından keşfedilmiştir. Birkaç yıl sonra, 1939'da Ernst Chain ve Howard Florey penisilini izole etmişler ve bu İkinci Dünya Savaşı sırasında bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmıştır. Penisilin 1946 yılında klinik kullanıma girmiştir. Bu keşiflerinden dolayı 1945 yılında Fleming, Chain ve Florey Nobel Ödülü'ne layık görülmüşlerdir. Bu keşif ve geliştirilmesi, modern tıpta devrim yaratmış ve daha birçok doğal antibiyotığın geliştirilmesinin yolunu açmıştır. İkinci Dünya Savaşı sırasında birçok askerın hayatı penisilin tedavisi ile kurtarılmıştır (Resim-1).



Resim-1.

İlk sentetik antibiyotik

Daha sonra, Gerhard Domagk, antibakteriyel özelliklere sahip sentetik bir molekülün keşfini duyurmuştur. Bileşiğe Prontosil adını vermiştir. Prontosil, sülfonamidler veya sülfa ilaçları adı verilen uzun bir sentetik antibiyotik serisinin ilki olmuştur. Prontosil 1930'larda klinik kullanıma sunulmuş ve idrar yolu enfeksiyonları, pnömoni ve diğer enfeksiyon hastalıklarının tedavisi için kullanılmıştır. Gerhard Domagk, Prontosil'i keşfi nedeniyle 1939'da Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür. 1940'ların sonları ve 1950'lerin başlarında, streptomisin kloramfenikol ve tetrasiklin de dahil olmak üzere başka yeni antibiyotikler kullanıma girmiştir. Böylece, antibiyotik-kemoterapi çağı başlamıştır.

Tablo-1. Antibiyotiklerin kullanıma girme ve direncin gelişme yılları.

Antibiotic	Antibiyotiğin gelişmesi	Direncin görülmesi
Sülfonamidler	1930 lu	1940 lı
Penisilin	1943	1946
Streptomisin	1943	1959
Klorafhenikol	1947	1959
Tetrasiklin	1948	1953
Eritromisin	1952	1988
Vankomisin	1956	1988
Metisilin	1960	1961
Ampisilin	1961	1973
Sefalosporinler	1960 lı yılların başı	1960 lı yılların sonu

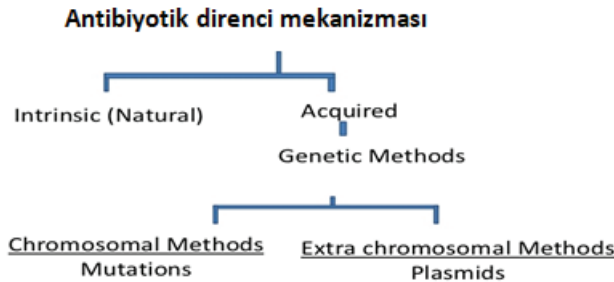
İlacın enfeksiyon bölgesindeki konsantrasyonu, mikroorganizmayı inhibe etmeli ve ayrıca insan için toksik olan seviyenin altında olmalıdır. Antibiyotik direnci, genellikle normal doz programı ile insan vücudunda ulaşılabilen antimikrobiyal maddenin konsantrasyonu ile inhibe edilemeyen mikroorganizmaları ifade eder. Tablo-1 Antibiyotiklerin kullanıma girdiği ve direncinin geliştiği yılları göstermektedir.

Antibiyotik direncinin kazanılması ve yayılması

Bakterilerde antibiyotik direnci, bakterinin kalıtsal olan bir özelliğinden dolayı olabilir.

Bakterilerdeki antibiyotik direnci, organizmanın dirençli olmasını sağlayan doğal özelliğinden dolayı olabilir (yapısal direnç-İntrensek direnç), örn:hücre duvarı yapısından dolayı dirençli olması gibi veya bakteri DNA'sında mutasyon yoluyla veya çeşitli yollardan direnç genini kazanmasıyla dirençli hale gelebilir.

Direnç, sonradan bazen mutasyonla gelişirken bazen de plazmitlerle kazanılır.

Tablo-2. Antibiyotik direnç mekanizmaları.

Kalıtımsal (doğal) direnç

Doğuştan vardır. Bakteriler, doğal yapısı gereği bir antibiyotiğe dirençli olabilir. Örneğin, bir mikroorganizmanın bir antibiyotik için hücre içine taşıma sistemi yoktur; veya bir organizma antibiyotiğin bağlandığı hedef molekülden yoksun olabilir; veya Gram-negatif bakterilerde olduğu gibi hücre duvarı, antibiyotiğe karşı bir geçirgenlik bariyeri oluşturan bir dış zarla kaplıdır (örn: vankomisin direnci).

Sonradan kazanılmış direnç

Bakterinin yaşamının herhangi bir döneminde sonradan kazandığı dirençtir.

Bakteriler, antibiyotiklere direnç kazanmak için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. Bunlar, ya mevcut genetik materyalin değiştirilmesi ile (mutasyon) ya da başka bir kaynaktan yeni genetik materyalin kazanılması ile meydana gelir.

Mutasyon çok nadir görülen bir olay olmasına rağmen, bakterilerin çok hızlı büyüme oranı, bir bakteri popülasyonunda direnç gelişmesinin çok uzun sürmediğini göstermektedir. Antibiyotik direnci için spontan mutasyon sıklığı yaklaşık 10^{-8} - 10^{-9} düzeyindedir. Direnç genleri bir kez oluştuğundan sonra, DNA replikasyonu sırasında nesilden-nesile aktarılırlar (vertikal gen aktarımı).

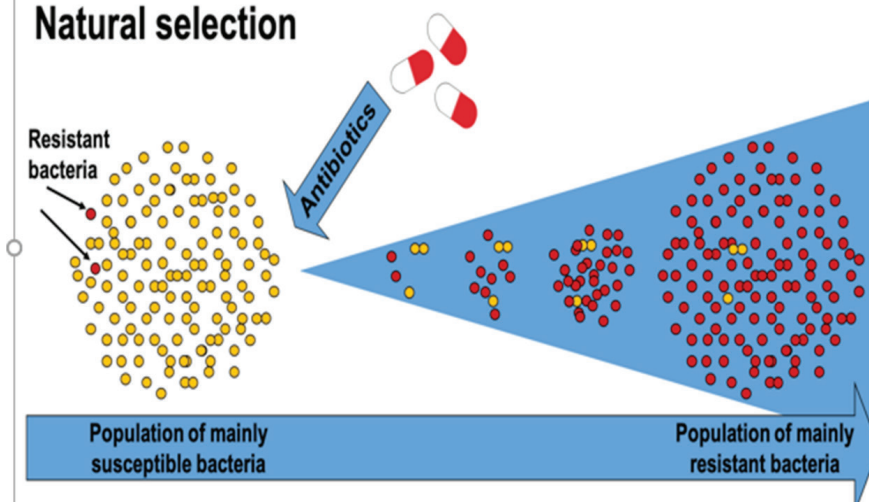
Antibiyotiğin seçici ortamında, mutasyona uğramamış orijinal bakteriler antibiyotiğe duyarlı ise ölürlür. Böylece, ilk önce çok az sayıda olan dirençli mutantların (mutasyona uğramış bakteri), antibiyotiğin etkisiyle floranın yok edildiği veya çok azaldığı böyle bir ortamda, hızla büyümesine, gelişmesine ve çoğalmasına izin verilir.

Antibiyotik direncinin seleksiyonu

Antibiyotik direncinin ortaya çıkması ve yayılmasının, antibiyotik kullanımıyla yönetilen bir doğal seleksiyon sürecinin sonucu olduğu kabul edilir. Antibiyotiğin etkisiyle yüz-yüze gelen bakteriler, direnç kazanmak (hayatta kalabilmek) için evrimleşir. Antibiyotiğin, etkili olduğu mikroorganizmaları yok ettiği güçlü **seçici baskısı** altında, sadece dirençli olanlar hayatta kalır. Hayatta kalan, dirençli hale gelmiş çok az sayıdaki bakteriler, ortamda antibiyotiğin etkisiyle **yok olmuş veya çok azalmış floradan dolayı** hızla üreme fırsatı bulurlar. Böylece, direnç mekanizmalarının yayılmasına, yavru hücrelere geçmesine ve dirençli klonların oluşmasına neden olurlar.

Örnekteki başlangıç noktası (şekil-1), çoğunlukla antibiyotiklere duyarlı bakterilerden ve antibiyotiğe dirençli birkaç bakteri hücresinden oluşan büyük bir bakteri kümesidir. Bir bakterisidal etkili antibiyotik ortama

eklendiğinde, dirençli bakteriler hayatta kalırken popülasyondaki duyarlı bakterilerin çoğu ölür. Sadece dirençli bakteriler antibiyotik varlığında çoğalmaya devam edecek ve zamanla sayıları artacaktır. Sonuç, esas olarak dirençli bakteri popülasyonu oluşacaktır.



Şekil-1: Bakteride antibiyotik direncinin seleksiyonu.

Bakteri popülasyonu, böyle spesifik bir antibiyotikle tedavi edilirse, duyarlı olan tüm bakteriler ölür, sadece dirençli olan az sayıdaki bakteri hayatta kalabilir ve çoğalabilir.

Antibiyotik, direnç geliştiren suşa etki edemez. Böylece, dirençli bakterilerin sayısı gittikçe daha çok artar ve sonuç olarak dirençli bakterilerden oluşan bir popülasyon meydana gelir.

Yanlış antibiyotik kullanımı veya yaygın ve uzun süreli antibiyotik kullanımı böyle dirençli suşların seçilmesi olasılığını artırmaktadır.

Antibiyotiğe dirençli suşlarla olan enfeksiyonların tedavisi daha güçtür. Çünkü, enfeksiyon etkeni mikroorganizmaları etkisiz hale getirebilmek için kullanılacak antibiyotik seçeneği azdır. Daha etkili yeni antibiyotiklerin bulunması ve kullanıma girmesi gerekir. Ancak bu şekilde dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonlara etkili bir tedavi mümkün olabilir. Antibiyotik, hem enfeksiyon etkeni mikroorganizmadaki ve hem de vücutta yaşayan ve enfeksiyon etkeni olmayan kommensal bakterilerdeki direnç genlerini ve mekanizmalarını harekete geçirebilir. Tedavide, dar spektrumlu antibiyotik kullanılması, florada antibiyotiğe dirençli bakterinin seçilmesi riskini azaltır.

Aşağıda, antibiyotik direncinin seleksiyonunun anlatıldığı animasyon filmi adresini bulabilirsiniz.

<https://youtu.be/zjR6L38yReE>

Kazanılmış direnç

Sonradan kazanılan antibiyotik direnci için diğer bir mekanizma, ekstrakromozomal bir genetik materyalin kazanılması ile direncin gelişmesidir.

Kazanılmış direnç, genetik materyalin aynı türden bakteriler arasında veya hatta farklı türler arasında aktarılması ile gelişir. Böylece antibiyotik direnci sonradan kazanılır.

Bakteriler arasında genetik materyal, üç mekanizma ile aktarılır (Şekil-2).

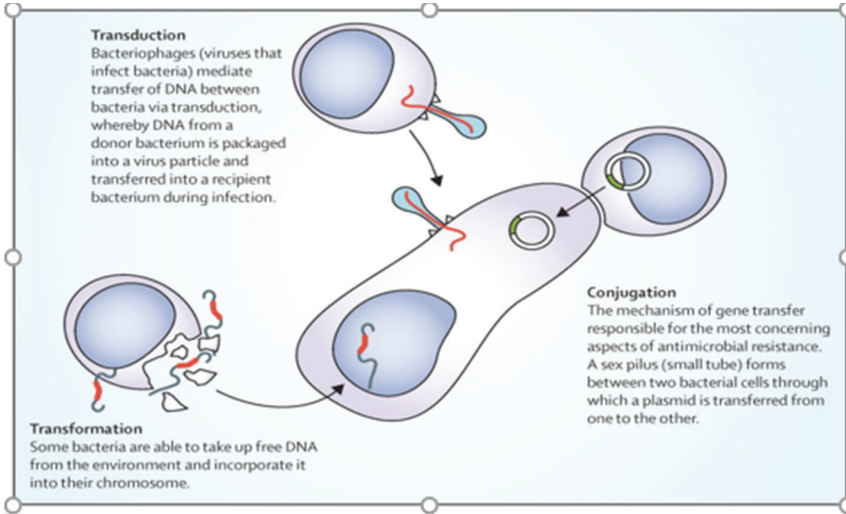
- 1- Transdüksiyon,
- 2- Transformasyon,
- 3- Konjugasyon.

Transdüksiyon: Bir bakteriyofaj aracılığı ile bir bakteriden (verici, donör) bir diğer bakteriye (alıcı, resipient) bakteri genlerinin aktarılması olayına transdüksiyon denir.

Transformasyon: Dış ortamda bulunan DNA parçalarının bakteriler tarafından alındığı bir süreçtir. Bu DNA, normalde başka bir bakterinin ölümü ve parçalanması nedeniyle dış ortamda bulunur.

Konjugasyon: Bir seks pilusu (F faktörü) veya köprüsü yoluyla doğrudan hücreden hücreye temas yoluyla gen transferidir. Tek bir olayda birden fazla direnç geni aktarılabilir.

Konjugasyon yoluyla genetik transfer, özellikle Gram-negatif çomaklar ve enterokoklar arasında yaygındır.



Şekil-2. Bakteriler arasında genetik materyalin aktarımı.

Direnç

Direnç, bir bakterinin antimikrobiyal bir ajanın öldürücü veya üremeyi durdurucu etkisine karşı koyabilme yeteneğidir. Direncin gelişimi ve yayılımı genellikle gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlanmakla birlikte, 1940'lı yıllarda antibiyotiklerin kullanılmadığı bazı adalarda toprak ve dışkı örneklerinde tetrasiklin ve streptomisine dirençli bakteriler bulunduğu, antibiyotik direncinin sadece yaygın antibiyotik kullanımı sonucu değil, bakterilerin olumsuz çevre koşullarında yaşamını sürdürebilmek için kullandığı savunma mekanizmasının bir parçası olduğu da belirtilmektedir.

Ancak, antibiyotiklerin yoğun şekilde kullanıma girmesi ile birlikte, yıllar içinde, çoğul dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmış ve bunlarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaya başlanmıştır. Ayrıca, antimikrobiyal maddelerin et üretimini arttırmak için hayvan yemlerinde kullanılmaları (tetrasiklin, makrolid, linkozamid, avoparsin gibi) çiftlik hayvanlarının barsağında antibiyotik direnç geni havuzlarının oluşmasına ve dolayısıyla antibiyotiklere dirençli bakterilerin toplumda yayılmasına yol açmıştır.

Günümüzde tüm dünyada bir yandan hızla yeni ilaçlar geliştirilmekte iken, diğer taraftan bunlara süratle direnç kazanan mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar bildirilmekte ve sorun giderek büyümektedir.

Bakterilerde direnç mekanizmaları

Bakterilerde antibiyotik direnci başlıca dört mekanizma ile meydana gelir.

- 1- Hedef molekülün değişmesi,
- 2- Bakteri hücreesine girişin engellenmesi,
- 3- Bakterinin antibiyotiği inaktive eden enzimler sentezlemesi,
- 4- Hücre dışına aktif atılım.

1-Hedef molekülün değişmesi:

Antibiyotiğin bakteri hücrelerinde bağlandığı molekülün yapısının mutasyon ile değişmesi, antibiyotik molekülünün o moleküle bağlanmasını engeller.

Örnek-1; beta-laktam antibiyotiğin bakteri hücrelerinde bağlandığı PBP nin yapısında meydana gelen değişiklik, antibiyotiğin bağlanamamasına neden olur. Böylece bakteri antibiyotiğe dirençli hale gelir (Şekil-3).

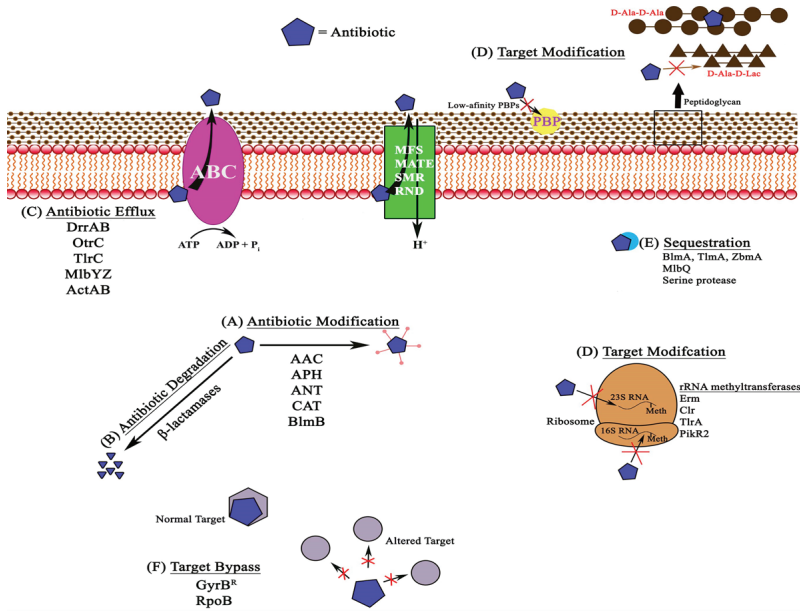
Örnekler: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*

suşları.

Ayrıca, *Streptococcus pneumonia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitides* ve enterokok suşlarında görülen penisilin direnci bu şekilde gelişir.

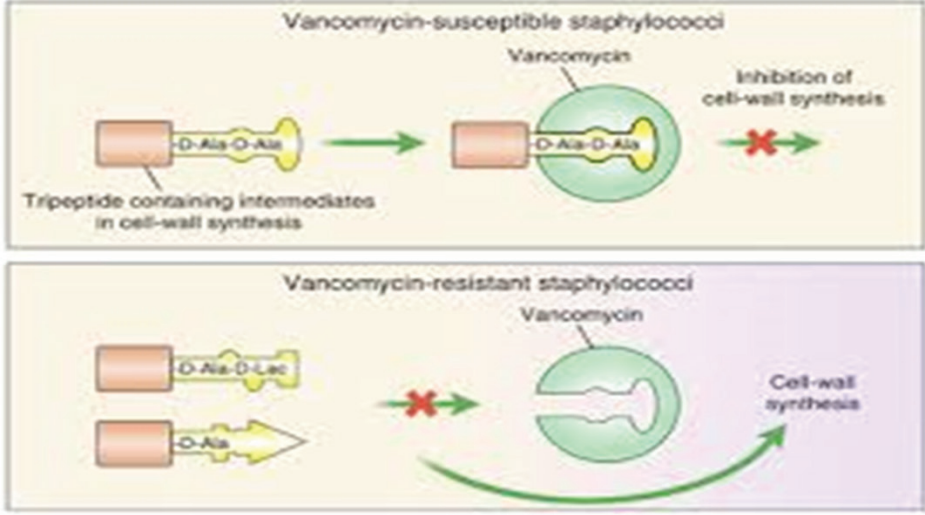
Örnek-2; Bakteri ribozomunun 30S biriminde gelişen değişiklik aminoglikozidlerden streptomisine,

50S alt biriminde gelişen değişiklik makrolid antibiyotiklere dirence neden olur (Şekil-3). Ayrıca, dihidropteroat sentetaz enziminin değişikliğe uğraması sülfonamide, dihidrofolat redüktaz enziminin değişmesi ise trimethoprim direncine yol açar.



Şekil-3. Antimikrobiyal maddelere direnç mekanizmaları.

Hedef molekülün değişikliği ile gelişen direnç için diğer bir önemli örnek, glikopeptid antibiyotiklerden vankomisine karşı gelişen dirençtir. Hücre duvarı peptidoglikan yapısında bulunan pentapeptid zincirindeki son iki amino asit D-alanin-D-alanindir. Bunların yerine D-alanin-D-laktat sentez edilir ve vankomisin bu dipeptide bağlanamadığı için bakteriyeye etkili olamaz, etkisiz kalır (Şekil-3, Şekil-4).



Şekil-4. Vankomisin direnç mekanizması.

Kinolonlar ve rifamisinlere de hedef molekülün değişmesine bağlı olarak direnç gelişir.

2-Bakteri hücrelerine girişin engellenmesi

Gram-negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklerin hücre içine girişi hücre duvarı porin proteinlerine bağlanarak gerçekleşir. Porin proteinlerini kodlayan genlerde meydana gelen değişiklikler (mutasyon ile) bu proteinlerin yapısını değiştirir. Böylece beta-laktam antibiyotikler hedef moleküle ulaşamaz ve bakteri direnç kazanmış olur.

Örnek: *Pseudomonas aeruginosa*'da karbapenemlere karşı bu mekanizma ile direnç gelişir.

Aminoglikozid ve kinolonlar stoplazma zarından aktif transport sistemleri ile sitoplazma içine geçirilirler. Transport sistemlerinde mutasyona bağlı değişimler bunların stoplazmaya alınmamasını ve böylece bakteride direnci meydana getirir.

3-Bakterinin antibiyotiği inaktive eden enzimleri sentezlemesi

Bu tür direnç için başlıca örnek; beta-laktamaz enzimlerinin beta-laktam antibiyotikleri etkisiz hale getirmesidir. Bunlardan penisilinleri inaktive edenlere penisilinaz, sefalosporinleri inaktive edenlere sefalosporinaz, her iki grup antibiyotiği inaktive eden beta-laktamaz enzimlerine, geniş spektrumlu beta-laktamaz enzimi denir.

Penisilin G nin kullanıma girdiği 1940 yılından 1940 lı yılların ortaların kadar tüm stafilokok suşları duyarlı iken, günümüzde beta-laktamaz enziminden dolayı özellikle hastanelerde izole edilen tüm stafilokok suşları penisiline dirençli bulunmaktadır.

Günümüzde 200'ün üzerinde farklı beta-laktamaz enzimi tanımlanmıştır. Bu enzimler, beta-laktam antibiyotiklerde bulunan beta-laktam halkının parçalanmasına ve antibiyotiğin etkisiz hale gelmesine neden olurlar. Bu enzimlerin bir kısmı bakteri kromozomunda, bir kısmıda plasmid veya transpozonlarda kodlanmıştır. Bazı kromozomal beta-laktamaz enzimleri, özellikle Gram negatif çomak şeklindeki bakterilerde, konstitütif yani devamlı olarak sentezlenirler. Bazıları ise indüklenebilir enzimlerdir. İndüklenebilir beta-laktamaz enzimi üreten bakterilerde normalde bu enzim düşük düzeyde üretilir (*Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*). Ancak bu bakteri bir beta-laktam antibiyotik ile karşılaştığında üretilen enzim miktarı birkaç yüz kat artabilir. İndükleyici madde ortamdaki uzaklaştığında ise enzim tekrar normal düzeylerde üretilmeye başlanır. Ancak 10-8-10-9 olasılıkla dereprese mutant suş gelişir ve bu mutant hücre sürekli ve yüksek düzeyde beta-laktamaz enzimi üretmeye devam eder.

Kromozomal beta-laktamaz enzim genleri (konstitütif, devamlı sentez edilir) genellikle Gram-negatif çomak şeklindeki bakterilerde bulunur. Bazı beta-laktamaz enzim genleri ise plazmit ve transpozonlarda kodlanır (TEM 1, TEM 2 ve SHV 1), geniş spektrumludur, yani hem penisilinlere ve hem de sefalosporinlere etkilidirler. Geniş spektrumlu beta-laktamaz enzim genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucunda genişlemiş (çok geniş) spektrumlu (extended spectrum) beta-laktamaz enzimi oluşturan Gram-negatif çomak şeklindeki bakteriler, özellikle *Klebsiella pneumonia* suşları saptanmıştır. Bu suşlar 3. kuşak sefalosporinlere (sefotaksim, seftriakson, seftazidim) ve aztreonama dirençlidirler.

Antibiyotiği inaktive eden enzimler:

Beta-laktam antibiyotiklere: Beta-laktamazlar,

Aminoglikozitlere: Asetiltransferazlar, fosfotransferazlar, nükleotidiltransferazlar

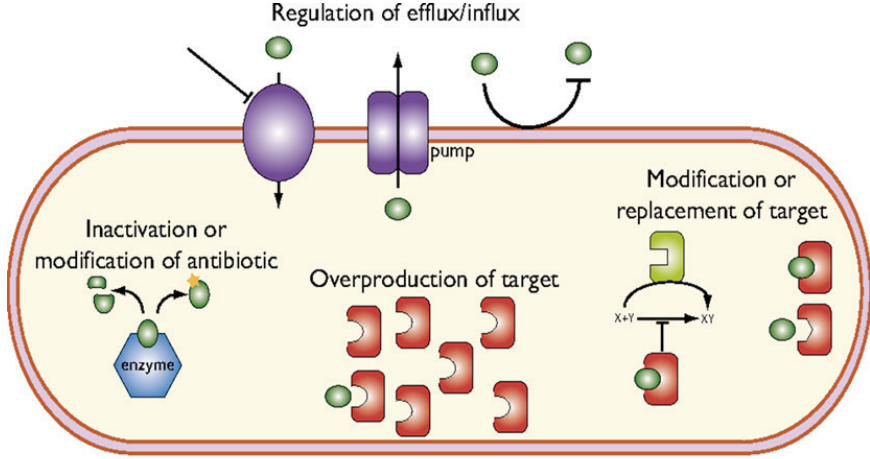
Makrolid, linkozamid ve streptograminlere: Fosfotransferazlar, laktonazlar, asetiltransferazlar

Kloramfenikole: Kloramfenikol-asetiltransferaz enzimleridir.

4- Hücre dışına aktif atılım yolu ile direnç gelişimi

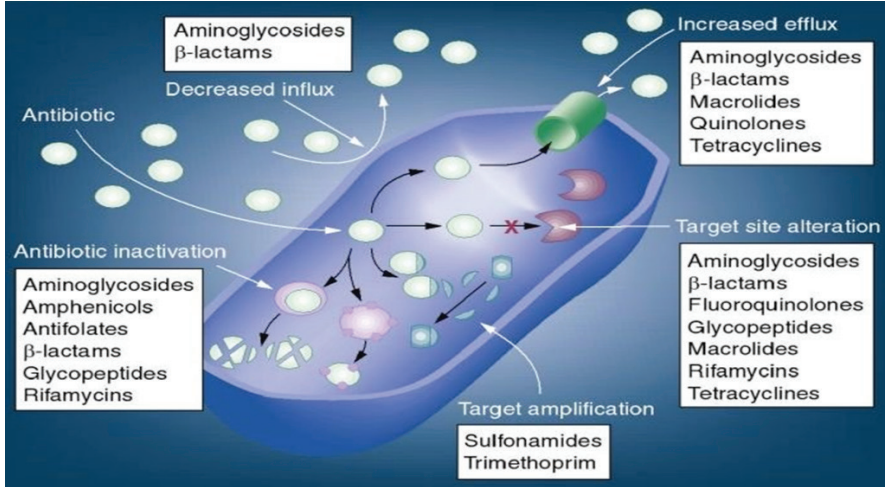
Bakteri kromozomunda veya plazmidlerde kodlanan bu tip dirençte antimikrobiyal maddeler, bakteri tarafından hücre dışına atılır. Birden fazla

antibiyotiğin ve kimyasal maddenin hücre dışına atılmasını sağlayan bu sistemlere “çoğul ilaç atım pompaları” (Efflux sistemler) denir (Şekil-5). Birçok bakteri cinsinde tetrasiklinlere; stafilokok, *Neisseria gonorrhoeae* ve streptokoklarda makrolidlere; *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* de kinolonlara, hücre dışına aktif atılım yolu ile direnç gelişmektedir.



Şekil-5. Bakterilerde antibiyotik direnç mekanizmaları.

Genel olarak antibiyotik gruplarına gelişen direnç mekanizmaları Şekil-6’da özetlenmiştir.



Şekil-6. Antimikrobiyal maddelere direnç mekanizmaları.

Bakterilerde antimikrobiyal direncin kaynakları

A) Genetiğe bağlı olmayan direnç: Bakterilerin içinde bulunduğu koşullara bağlı olarak gelişen, bu koşulların ortadan kalkması halinde kaybolan, yani kalıcı olmayan dirençtir.

Örneğin; bakteriler L şekillerinin hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotiklerden etkilenmemesi. Çünkü bu hücrelerin hücre duvarı yoktur. Dolayısı ile antibiyotik, bağlanmak için bir hedef bulamaz.

Ancak L şekli tekrar ana bakteriye dönüşürse, aynı antibiyotiklere yeniden duyarlı hale gelir.

Diğer bir genetiğe bağlı olmayan dirence örnek; vankomisin dış membrandan geçememesi nedeni ile Gram-negatif bakterilere doğal olarak dirençli olmasıdır.

Aynı şekilde metabolik olarak inaktif olan bakteri sporları doğal dirençlidir. Çünkü antimikrobiyal maddenin etkili olabilmesi için bakterinin aktif üreme döneminde olması gereklidir.

B) Genetiğe bağlı gelişen direnç:

a-Doğal (intrinsik-yapısal) direnç: Bir bakteri cinsinin tüm suşlarında doğal olarak bulunan kromozomal dirençtir. Nesilden nesile aktarılır.

Örneğin; *Stenotrophomonas maltophilia* bakterisi kromozomundaki karbapenemaz enzimi üretiminden sorumlu genden dolayı karbapenemlere doğal olarak dirençlidir.

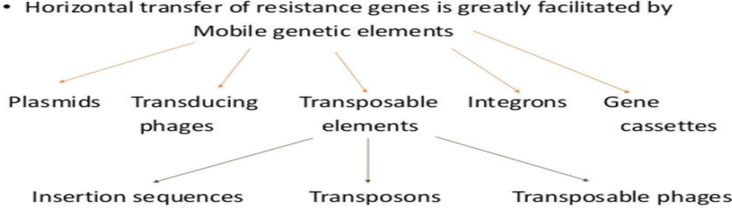
Trimetoprim-sulfametoksazol, *P. aeruginosa*'nın hücre duvarından geçirilemediğinden bakteri bu kombinasyona doğal dirençlidir.

Enterokoklar folik asidi hücre dışından alabildikleri için trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonuna doğal direnç gösterir.

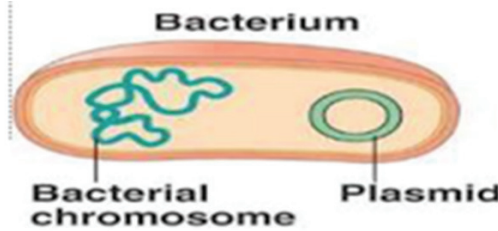
b) Kazanılmış direnç: Kalıcı olan bu direnç kromozomal veya ekstra kromozomal olarak ortaya çıkar. Mutasyon ya da rekombinasyon (transdüksiyon, transformasyon, konjugasyon) sonucunda bakteri kromozomundaki genlerde meydana gelen değişikliğe bağlı olarak antimikrobiyal maddelere direnç gelişir. Bu yolla bakteri yeni enzimler sentezleyebilir, ya da antimikrobiyallerin bağlandığı molekülleri değiştirebilir. Böylece direnç gelişebilir.

Ekstra kromozomal direnç ise plazmidler, transpozonlar ve integronlarla kazanılan yeni genlerle sağlanabilir (Tablo-3).

Tablo-3. Bakteriler arasında horizontal geçiş ile direnç genini aktaran mobil genetik elementler.

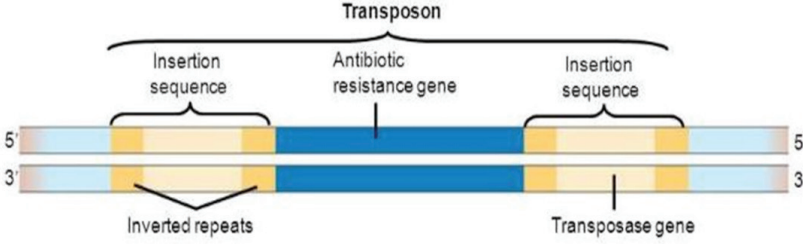


Plazmidler, kendilerini bakteri kromozomundan bağımsız olarak kopyalayabilen, küçük, dairesel, çift zincirli DNA molekülleridir (Şekil-7). Spontan olarak oluşmazlar; bir genetik olayla kazanılırlar (transdüksiyon, konjugasyon). Plazmidler, üzerlerinde bir veya birkaç direnç genini birlikte taşıyabilirler. Bir plazmidin yeni bir bakteriye nakli ile bir veya daha fazla antibiyotiğe direnç gelişebilir.



Şekil-7. Plazmid.

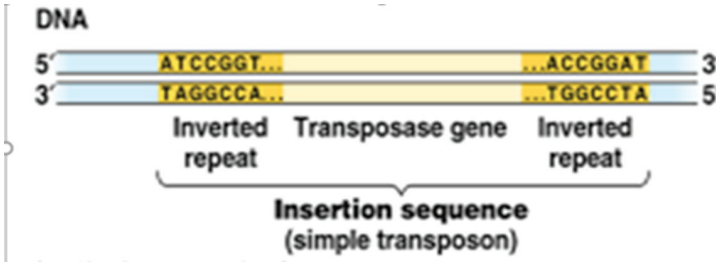
Transpozonlar (Tn), bakteri kromozomunun değişik yerlerine yerleşebilen veya kromozomdan plazmide, plazmidden plazmide, plazmidden DNA veya bakteriyofaja sıçrayabilen; kendi kendilerine replike olamayan, bu nedenle kromozom, plazmid veya bakteriyofaj gibi bir replikon üzerinde bulunan DNA dizileridir (sıçrayıcı genler) (Şekil-8). Antimikrobiyal maddelere direnç genlerini taşıyabilirler ve atladığı yeni DNA ya bu taşıdıkları genlerin özelliklerini de (direnci) kazandırır. Tn kısaltması yanında bir sayı ile gösterilirler (Tn1, Tn2, ...gibi).



Şekil-8. Transpozon.

İnseriyon sekansları (IS elementi), bakteriyel transpozonların en küçük ve basit olanlarıdır. Bu transpozonlar genellikle 750-2000 baz çifti (bp) uzunluğundadırlar ve sadece DNA'da kendi hareketleri için gerekli olan transpozaz genini ve hareketi düzenleyen genleri taşırlar. Bazen, birbirinin kopyası olan iki IS ögesi, aralarına bazı direnç genlerini alabilirler (Şekil-9).

Böylece, iki IS ögesi, aralarındaki genlerle tek bir birim olarak hareket eder. Örneğin; IS50 elemanı, kendisi ve kopyası arasında kanamisin, streptomisine direnç genlerini içerir. Hemen hemen tüm bakterilerde IS elementi bulunur. Plazmitlerde ayrıca IS elementleri taşırlar. IS1, IS2,... IS50, IS911 vb. olarak isimlendirilirler.



Şekil-9. İnseriyon sekansı (IS elementi).

İntegronlar, İntegron, plazmit ve transpozonlara direnç genlerinin girmesini (integre olmasını) sağlayan hareketli DNA elementidir. Son yıllarda plazmid ve transpozonlarda bulunan antibiyotik direnç genlerinden başka direnç genlerinin yayılımı ve çoğul dirençli bakterilerin ortaya çıkışında rol oynayan farklı bir yapı bulunmuştur. Başka bir deyişle integronlar, bir DNA içine direnç gen kasetlerini sokabilen enzimleri (integraz) kodlayan hareketli DNA elementleridir. Birbirinden ayrı parçalar halinde bulunan gen kasetleri integraz aracılığıyla birbirinden bağımsız olarak çıkarılabilir, yeni kasetler girebilir veya yeniden düzenlenebilirler. İntegronlarda gruplar halinde bulunan direnç genleri aynı bakteri türü içinde veya farklı bakteri türleri arasında aktarılabilir.

Çapraz direnç: Bir antibiyotiğe dirençli olan bir mikroorganizmanın aynı veya benzer mekanizma ile etki eden başka bir antibiyotiğe de dirençli olmasıdır.

Örneğin; bir tetrasiklin grubu antibiyotiğe direnç kazanan bir bakterinin diğer tetrasiklinlere de direnç kazanması çapraz dirençtir.

Penizilnaz oluşturan bir bakterinin penisilin grubundan antibiyotiklerin çoğuna dirençli olması ya da penisilin bağlayan proteinlerinin yapısını değiştirerek metisiline direnç kazanan bir bakterinin diğer beta-laktam antibiyotiklere de dirençli olması (Penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, aztreonam) çapraz direnç için örnek olarak verilebilir. Bu nedenle, bir gruptan antibiyotiğe dirençli bakterilerin oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde, tercihen başka gruptan etkili bir antibiyotik seçilir.

Kaynaklar

- 1-Antibiotic resistance. In Microbiology a clinical approach. Strelkauskas A, Strelkauskas J, Strelkauskas DM. Eds. , Chapter 20, p: 462-477, Garland Science, Taylor and Francis Group, LLC, USA, 2010.
- 2- Peterson E, Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 2018; 9(2928): 1-21.
- 3- Blázquez J, Oliver A, Gomez-Gomez JM. Mutation and evolution of antibiotic resistance: Antibiotics as promoters of antibiotic resistance? *Current Drug Targets* 2002; 3(4): 462-477.
- 4- Derbentli Ş. Antimikrobiyal Maddeler. Bozkaya E. Ed. *Tıbbi Mikrobiyoloji-I. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şrt.* p: 107-141, 2002.
- 5- Todor K. Bacterial resistance to antibiotics. In *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. Todor's Kenneth Ed., Madison, Wisconsin, 2020.
- 6- Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* 2016; 4(2): doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.

BÖLÜM 17

UYUŞTURUCU VE UYARICI MADDE KULLANIMI

Semra APAKKAN EŞ¹

Saliha AKSUN²

Murat AKSUN³

1 Ankara Yenimahalle Rehberlik ve Araştırma Merkezi Kurum Müdürü. Eğitim Yöneticisi. Orcid no: 0009-0007-1304-0131

2 Doç. Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Orcid no: 0000-0002-7991-1645

3 Prof. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Orcid no: 0000-0002-8308-3045

Madde Bağımlılığı Nedir

Genel olarak madde bağımlılığı adı ile kullanılan bağımlılık türü, uyuşturucu ve uyarıcı madde bağımlılığını tanımlamaktadır. Bazı durumlarda bu kavram terminolojide uyuşturucu bağımlılığı olarak kullanılıyor olsa da doğrusu; uyarıcı maddelerin de kullanılıyor olmasından ötürü, uyuşturucu ve uyarıcı madde bağımlılığı olarak kullanılmaktadır. Uyuşturucu ve uyarıcı madde bağımlılığı ile ilgili sıklıkla duyulan diğer terimler ise, maddeye karşı tolerans gelişimi ve yoksunluk belirtileridir (Yoldaş& Demircioğlu., 2020). Son zamanlarda

Bağımlılığı tanımlamak üzere Amerikan psikiyatri derneği, DSM-5 tanı ölçütleri el kitabını yayımlamıştır (American Psychiatric Association., 2013). DSM-5 tanı kriterlerine göre, uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanım durumu, madde kullanım bozukluğu olarak tanımlanmaktadır.

En Çok Hangi Maddeler ile Karşılaşılır ve Etkileri Nedir

Dünya Sağlık Örgütü'nün, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması El Kitabı ICD-11'e göre madde kullanım bozuklukları şu şekilde sınıflandırılmıştır (WHO., 2022).

- 1) Alkol kullanımına bağlı bozukluklar,
- 2) Esrar kullanımına bağlı bozukluklar,
- 3) Sentetik kannabinoidlerin kullanımına bağlı bozukluklar,
- 4) Opiyatların kullanımına bağlı bozukluklar,
- 5) Sedatif, hipnotik veya anksiyolitiklerin kullanımına bağlı bozukluklar,
- 6) Kokain kullanımına bağlı bozukluklar,
- 7) Amfetamin, metamfetamin veya metkatinonu içeren stimulan kullanımına bağlı bozukluklar,
- 8) Sentetik katinonların kullanımına bağlı bozukluklar,
- 9) Kafein kullanımına bağlı bozukluklar,
- 10) Halusinojen kullanımına bağlı bozukluklar,
- 11) Nikotin kullanımına bağlı bozukluklar,
- 12) Uçucu inhalanların kullanımına bağlı bozukluklar,
- 13) MDA'da dahil olmak üzere MDMA (methylenedioxymethamphetamine) ve ilişkili ilaçların kullanımına bağlı bozukluklar,
- 14) Ketamin ve fensiklidin dahil olmak üzere dissosiyatif ilaçların kullanımına bağlı bozukluklar,

15) Tıbbi ilaçlar dahil olmak üzere diğer tanımlanmış psikoaktif maddelerin kullanımına bağlı bozukluklar,

16) Bilinmeyen veya tanımlanmamış psikoaktif maddelerin kullanımına bağlı bozukluklar,

18) Psikoaktif olmayan maddelerin kullanımına bağlı bozukluklar,

19) Madde veya tıbbi ilaçlara bağlı meydana gelen katatoni,

20) Madde kullanımına bağlı diğer tanımlanmış bozukluklar,

21) Madde kullanımına bağlı tanımlanmamış bozukluklar

Sağlık Kurumlarında Uyuşturucu Ve Uyarıcı Madde Tarama Analizleri Hangi Amaçlarla Yapılmaktadır

Uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanımı olan kişilerle sağlık kurumlarında aşağıdaki şekillerde karşılaşılabilir.

Uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanımı nedeni ile en sık nedenle görülen hasta grubu, Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezine (AMATEM) başvuran hasta grubudur. Uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanımı olan kişiler AMATEM biriminin olduğu hastanelere başvurarak, kendi rızaları ile madde kullanımını bırakmak ve tedavi olmak isteklerini belirtebilmektedirler. Bu kişiler Amatem biriminde görevli psikiyatri uzmanları tarafından tetkik ve tedavi programına alınırlar. Hastanın klinik durumuna göre yatarak ya da ayaklı tedavi yapılabilir. Tedavide amaç, kişinin bağımlı olduğu maddeden uzaklaştırılması, bu süreçte kullanmadığı madde ile ilgili yoksunluk belirtisi ve bulgularının giderilmeye, azaltılmaya çalışılmasıdır. Yoksunluk giderici çeşitli ilaçların da, rehabilitasyon programlarına dahil edilebildiği bir süreçte kişinin bağımlılığından kurtulması hedeflenmektedir.

İkinci grup, kolluk kuvvetleri tarafından yapılan operasyonlarda uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanımı olan kişinin madde kullanırken görülmesi ya da bir arama operasyonu sırasında üzerinde madde bulunması nedeni ile adli işlem uygulanan gruptur. Bu kişiler için denetimli serbestlik müdürlüklerinde takip dosyası açılır. Denetimli serbestlik müdürlüğü kişinin rehabilitasyon çalışmalarını ve sürecini başlatır, aynı zamanda idari bir belge ile denetimli serbestlik yetki belgesi olan bir hastaneye sevk eder (Denetimli Serbestlik Hizmetleri Yönetmeliği; 2013) Bu hastanelerde kişi, denetimli serbestlik polikliniği uzmanı doktor tarafından iki-şer hafta aralarla en az üç kez görülür ve her seferinde idrarda uyuşturucu ve uyarıcı madde analizi istenir. Tüm muayene günlerinde alınan idrarda uyuşturucu ve uyarıcı madde analiz sonuçlarına göre hekim tarafından denetimli serbestlik müdürlüğüne, kişinin programa uyumu ve madde kullanım durumunun devamlılığı konusunda olumlu ya da olumsuz bir

rapor yazılır. Bu süreçte hekim kişinin uyum durumu ve tedavi istekliliğine göre, hastayı iki hafta ara ile poliklinik ziyareti ve analizi içeren altı haftalık ileri denetimli serbestlik polikliniği uygulamalarına alabilir. Bu dönemde aynı zamanda grup terapisi ve bireysel terapi olmak üzere psikoterapi desteği de verilir.

Ülkemizde 2005 yılında uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanan kişilerin kazandırılabilmesi, madde kullanımından vazgeçebilmesi için denetimli serbestlik sistemi kurulmuştur. Denetimli serbestliğin özelliği, bu kişiler için hem soruşturma hem de cezanın uygulanması aşamalarında rehabilitasyonu hedefliyor olmasıdır (Sağlık Bakanlığı Denetimli Serbestlik Tedavi hizmetleri konulu genelgesi., 2015; Kamer, 2008).

Adli nedenlerle madde analizinin bir diğer sebebi; gasp, darp, trafik kazası gibi bir suça karışmak nedeni ile savcılık tarafından hastanelerin adli tabiplik birimine gönderilen kişilerden olay günündeki durumunu yansıtacak biçimde uyuşturucu ve uyarıcı madde analizi istenmesidir. Bu kişiler kolluk kuvveti eşliğinde hastaneye getirilir ve madde analizi için gerekli idrar ve kan numuneleri alınarak yapılabiliyorsa aynı kurumda ya da adli tıp kurumunda yasaklı madde kullanımını yönünden numunenin analizi yapılır. Bu kişilerin analiz sonuçları savcılık dosyasında yer almak üzere kolluk kuvvetleri tarafından alınır ve diğer suçuna eşlik eden yasaklı madde kullanım durumunun kanıtları adli makamlarca dosyasında görülmüş olur (Aksun, 2019).

Uyuşturucu ve uyarıcı madde analizi yapılan bir diğer grup, acil servise tıbbi nedenlerle başvuran hastalardır. Bilinçli ya da bilinçsiz olarak herhangi bir tıbbi nedenle hastaneye gelen şüpheli kişilerden hastalık durumunu açıklayabilecek bir madde kullanımı varlığı araştırılabilmektedir. Benzer şekilde acil servise başvuru ardından yoğun bakım ya da klinik yataklı servislerde tedavi süreci başlayan kişilerden gerekli görüldüğü durumda madde analizi yapılmaktadır.

Ülkemizde henüz çok yaygın olmamakla birlikte madde taramalarının bir diğer nedeni işyeri çalışanlarının madde kullanımı hakkında bilgi almak üzere yapılan işyeri madde taramalarıdır. Gerçekte bu uygulama ilk defa Amerika'da başkan Reagan zamanında federal işyeri çalışanları için başlamış ve sonra da özel sektör ile ilgili bazı kurumlar da çalışanları için madde tarama analizi yaptırmaya başlamışlardır. İşe giriş muayeneleri ve halihazırda çalışmakta olanların periyodik muayeneleri sırasında yapılan, uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanımını hakkında bilgi veren madde analizlerinin yapılması ile işyeri çalışanlarının madde kullanımlarında azalma görülmüş ve direkt olarak bu durum iş kazalarının sayısında azalma ile sonuçlanmıştır. Ülkemizde de özellikle ağır ve tehlikeli işlere giriş ve belli dönemlerde habersiz olarak yapılacak periyodik madde tarama ana-

lizleri iş güvenliği önlemi olarak değerli olacaktır.

Çalışanlar için yapılacak olan madde tarama analizleri konusunda ele alınması gerekli gruplardan biri de şoförlük meslek grubudur. Mevcut durumda taksi şoförleri için belge yenileme dönemlerinde iki yıl ara ile bu tür bir uygulama yapılmakla birlikte henüz şehir içi belediyeye bağlı ve şehirlerarası otobüs şirketlerinde çalışan otobüs şoförleri, özel ve resmi servis şoförleri için rutin bir uygulama ve yaptırım bulunmamaktadır. Gemi adamları ve havayolu çalışanları için ise rutin olarak taramalar yapılmaktadır.

Madde kullanımının araştırıldığı bir başka durum; evlat edinme, vasi tayini, velayet davaları, silah ruhsatı alma, boşanma gibi mahkeme süreçleri ve benzer durumlar nedeni ile sağlık kurumlarından heyet raporu almak üzere yapılan başvurularda uyuşturucu ve uyarıcı madde tarama analizi istenmesidir.

Trafik kazaları sırasında alkol muayenesi her vakaya yapılmakla birlikte henüz kaza durumlarında uyuşturucu ve uyarıcı madde taraması rutin olarak yapılmamaktadır. Ancak gerek uyuşturucu gerekse uyarıcı özelliği olan pekçok maddenin trafikte kazalara yol açabilecek şekilde bilinç durumunu etkilediği bilinmektedir. Trafik ile ilgili düzenlemelere alkol yanında uyuşturucu ve uyarıcı kullanım durumunun değerlendirilmiş olması gerekliliğinin eklenmesi uygun görünmektedir.

Uyuşturucu ve uyarıcı madde bağımlılığı ile mücadelede kişinin laboratuvarında yapılmış tetkik sonuçlarının kanıt değeri önemlidir.

Uyuşturucu uyarıcı madde taramaları için kullanılan biyolojik örnekler

Uyuşturucu ve uyarıcı madde taramaları için; kan, idrar, tükürük, saç, tırnak ya da diğer vücut sıvıları kullanılabilir. İdrar örneğinde, kullanılan madde ve metabolitleri kan örneğine göre daha uzun süre saptanabildiğinden uyuşturucu ve uyarıcı madde tarama analizi çalışmalarında biyolojik numune olarak idrar örneği öncelikli olmaktadır. Kullanılan madde türüne bağlı olmak üzere yarılanma süreleri değişmekle birlikte bir örnekle açıklamak istenirse, amfetamin grubu uyuşturucu ve uyarıcı maddelerin kanda yarılanma süresi ortalama bir-iki gün olduğu halde, idrarda dört-beş gündür. Dolayısı ile idrarda madde saptama penceresinin daha geniş olduğu ve bu nedenle analitik tespit açısından kullanışlı olduğu söylenebilir. Daha eski tarihli kullanımları tespit etmek için ise kullanılacak en uygun numune saç numunesidir. Saçın en son çıkan kök bölümüne en yakın olan kısım, en yakın tarihli kullanımı göstermek üzere kökten ucuna doğru her bir santimetrelilik bölümü bir aylık kullanım dönemi hakkında bilgi verebilmektedir. Özellikle adli olaylarda ve işe giriş muayenelerinde

geçmişteki madde kullanımının tespiti için saç örneği analizi değerlidir (Kara Uzun & Karakükçü & Küme & Pınar., 2016; Aksun & Aksun., 2022).

Yasa Dışı Kullanılan Madde Türleri

Yasa dışı madde kullanımında söz konusu maddelerin ülkelere göre farklılaştığı görülmektedir. Uyuşturucu ve uyarıcı madde olarak tanımlanan ve ülkemizde en sık kullanılan maddeler; metamfetamin, amfetamin, ekstazi, esrar, sentetik kannabinoidler, kokain, opiatlar olarak tanımlanan morfin, eroin, kodein, norkodeindir. Dünyada bunlara ek olarak, metadon, LSD, fentanil, tramadol, gamahidroksi bütirik asit, katinonlar, ketamin kullanıldığı görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sıklıkla kötüye kullanılan maddeler aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır (National Survey on Drug Use and Health., 2006).

Kannabinoidler: Esrar (11-nor-9 karboksi Δ -9 tetrahidrokannabinol, THC)

Kannabis; Cannabis sativa bitkisinden elde edilen çeşitli psikoaktif maddeleri belirtmek için kullanılan genel bir terimdir. Kannabis'teki ana psikoaktif bileşen Δ -9 tetrahidrokanabinoldür (THC). Yapısal olarak THC'ye benzeyen bileşiklere kannabinoidler denir. Kannabinoidler, yaygın olarak ticareti yapılan, yasa dışı kullanılan uyuşturucu maddelerdir. Kannabinoid benzeri etkiye sahip, sentetik bileşikler, sentetik kannabinoidler olarak bilinir. Sentetik kannabinoidlerin birçok fizyolojik etkisi, esrarın etkilerine benzer; ancak yaşamı tehdit eden toksisiteyi daha yüksektir. Kannabis kullanımı araç kullanma becerilerinde bozukluklara, bilişsel işlevlerde gerilemeye, motivasyon kaybına sebep olabilmektedir. Bağımlılık yapıcı etkisi bulunmaktadır. Türkiye'de de en sık kullanılan maddenin esrar olduğu saptanmıştır (Mücadele E. G. M. N. S., 2018).

Uyarıcılar (Stimülanlar):Amfetamin, metamfetamin, MDMA, kokain

Amfetamin türü ilaçların, kilo vermek, dikkat arttırmak için kullanıldıkları durumlara sık rastlanmaktadır. Bu gruptaki maddeler kuvvetli bağımlılık yapar, bu maddelerin ülkemizde satılması ve kullanılması 1975 yılında yasaklanmıştır.

Uyarıcı ilaçlar, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, narkolepsi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan, uyanıklığı, dikkati, enerjiyi, kan basıncını, kalp atış hızını ve solunum hızını artıran ilaçlardır. Beyin yapısında dopamin ve norepinefrinin aktivitesini arttırarak işlev görürler. Yanlış kullanımları veya yüksek dozda kullanılmaları psikoz, saldırganlık, vücut ısısı artışı, kalp atışlarının düzensizleşmesi, kalp yetmezliği gibi bulgulara yol açabilir (National Institute on Drug Abuse., 2022). Suistimal edilen metamfetamin maddesinin çoğu yasadışı laboratuvarlarda üretilmektedir. Beyaz, kokusuz, acı tadı olan bir tozdur. Güçlü ve kolay emi-

limi nedeniyle özellikle ergenler ve genç yetişkinler arasında popülerdir. Amfetaminler, sentetik ilaçlardır. Ağızdan alınabilir, tütsülenebilir, iğne ile enjekte edilebilir veya mukoza zarlarından emilebilir. ABD verilerine göre, 12 yaş ve üzerinde yaklaşık 5.1 milyon kişinin (%1.8) reçete edilen stimulanları yanlış kullandığı, 758.000 kişinin ise (%0.3) stimulan madde kullanıcı bozukluğu tanısı aldığı görülmektedir (Substance Abuse and Mental Health Service Administration., 2020).

Kokain, koka bitkisinin yapraklarından elde edilir ve beyaz toz şeklindedir. Kokain kullanımı bir süre sonra, sinirlilik, anksiyete durumlarına yol açabilir. Yüksek dozlarda kullanıldığında solunum sistemine baskılayıcı etkiler ve kardiyak etkileri ile ölümler görülebilmektedir.

Narkotik analjezikler ve opiatlar: Bu grupta afyon, eroin, kodein, morfin, oksikodon, hidrokodon, meperidin, metadon, fentanil sayılabilir. Santral sinir sisteminde baskı, uyuşukluk oluşturabilirler. Birçoğunun analjezik özellikleri vardır. (Sabuncuoğlu, 1995).

Opioid terimi; haşhaş bitkisinden elde edilen bileşikler ve beyindeki opioid reseptörler ile etkileşime giren, benzer özelliklere sahip sentetik ve yarı sentetik bileşikler içermektedir. Opioidler vücudu rahatlatan ve ağrıyı kesen bileşikler içerdiği için sıklıkla tedavi amaçlı kullanılırlar. Bu özelliklerinden dolayı suistimale açık bir gruptur. Tıbbi amaçlar dışında kullanımı bağımlılığa ve diğer sağlık problemlerine yol açabilmektedir. Farmakolojik özelliklerinden dolayı solunum zorluğuna neden olarak ölüme yol açabilirler. En yaygın bilinen opiyatlar; eroin, morfin, kodein, fentanil, metadon, tramadol ve diğer benzer bileşiklerdir (World Health Organization, Opioid overdose., 2022).

Santral sinir sistemi depresanları ve trankilizanlar: Sedatif, hipnotik, anksiyolitik özellik taşırlar. Barbitüratlar, çeşitli benzodiazepinler, meta-kualon, gamahidroksi bütirat (GHB).

Kaygıyı azaltmak için küçük dozlarda alınabilir ve sedatifler olarak adlandırılır. Aynı maddeler, uyku hapi olarak büyük dozlarda alınır ve hipnotikler olarak isimlendirilir (Ergün, 2016). Beyin aktivitelerini yavaşlatan, kasları gevşemesine neden olan ve kişiyi sakinleştiren bu ilaçlar, anksiyete, uykusuzluk, panik bozukluk, nöbet gibi klinik durumları tedavi etmek için, cerrahi işlemlerden önce kaygı ve gerginliği azaltmak için kullanılabilirler. Sedatif-hipnotikler, intihar ve uyuşturucu amaçlı kullanım sonucu zehirlenme ve ölümlerin başlıca nedenlerindedir. Flunitrazepam, güçlü bir benzodiazepindir ve bir sokak uyuşturucusu olarak popüler hale gelmiştir. Gama-hidroksibütirat (GHB) yakın zamanlarda, öforik ve sarhoş edici etkileri nedeniyle eğlence amaçlı bir ilaç olarak kullanılmıştır. ABD Ulusal Madde Kullanımı ve Sağlık Araştırması sonuçlarında, 12 yaş ve üzeri nüfusun, %0.4'ünün trankilizan veya sedatif

kullanım bozukluğu olduğu, yaklaşık 12.290 kişinin benzodiazepin yüksek dozundan öldüğü bildirilmiştir (Substance Abuse and Mental Health Service Administration (SAMSHA), 2020).

Tıbbi amaçla anestezi olarak kullanılan maddeler: Ketamin ve fensiklidin gibi normal şartlarda, cerrahi operasyonlar sırasında tıbbi amaçla anestezi elde etmek amacı ile kullanılan bu maddelerin de kötüye kullanımını görülebilmektedir.

Halüsinojenler: Halüsinojenler; kişilerin kendisi ve çevresi ile ilgili düşünce ve duygularında, gerçeklik algılarında derin çarpıtmalara neden olan madde grubudur. Bazı bitkilerde, mantar özlerinde bulunmakta, ayrıca sentetik olarak üretilebilmektedirler. Klasik halüsinojenler ve disosiyatif ilaçlar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Her iki grup etkisinde olan insanlar, hızlı, yoğun duygusal dalgalanmalar yaşadıklarını, gerçek gibi görünen aslında gerçek olmayan görüntüler gördüklerini ve sesler duyduklarını ifade etmektedirler. LSD(D-lysergic acid diethylamide), Psilocybin (4-phosphoryloxy-N,N-dimethyltryptamine), Peyote(mescaline), DMT(N,N-dimethyltryptamine) ve 251-NBOM bu grubun örnekleridir. PCP (Fensiklidin), ketamin, Dekstrometorfan (DXM) ve Salvia (Salvia divinorum) ise disosiyatif ilaçlara örnek verilebilir (National Institute on Drug Abuse, Hallucinogens Drug Facts., 2022). LSD, halüsinojenler içerisinde en etkili ve en bilinenidir. Psilosibin, LSD ile benzer kimyasal yapıya sahiptir. Psilosibin içeren onbeşten fazla mantar türü saptanmıştır. Yanlışlıkla tüketilmesi sebebiyle her yıl bazı zehirlenme olayı bildirilmektedir (Ergün, 2016). ABD’de yapılan Ulusal Madde Kullanımı ve Sağlık Araştırması verilerine göre, 12 yaş da kapsayan nüfusun %2.6’lık bölümünün (7.1 milyon kişi) 2020 yılında son 12 ay içerisinde halüsinojen kullandığı görülmüştür. Halusinojen kullanım bozukluğu olan kişi sayısı ise yaklaşık 372.000 (%0.1) olduğu rapor edilmiştir (SAMSHA, 2020).

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı, tarama yapılacak tüm numunelerde amfetamin grubu, opiat, benzodiazepin, esrar, kokain maddelerinin tümünün tarama paneline eklenmesini istemiştir. (İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların İşleyiş Esasları., 2016).

Yukarıdaki maddeler dışında tıbbi amaçla kullanılan bazı ilaçların da kötüye kullanımı görülmektedir. Bunların arasında, tramadol, fentanil, bazı antidepresan ilaçlar bulunmaktadır. Tıbbi yararı nedeni ile reçete onayı almış bir ilacın tedavi dozu dışında başka amaçlarla kullanımı kötüye kullanım olarak adlandırılabilir. Son yıllarda yaygın olarak Pregabalin etken maddeli ilacın kötüye kullanımı yaygın olarak görülmektedir. Pregabalin, nöropatik ağrı, epilepsi, anksiyete gibi durumlarda reçete edile-

bilen bir ilaçtır. Bu ilacın son yıllarda oldukça fazla miktarda kötüye kullanıldığı görülmektedir. Türkiye’de renkli reçete ile alınabilen bu ilacın tek başına ya da diğer uyuşturucu ve uyarıcı maddeler ile birlikte yaygın olarak kullanımı görülmektedir. (Driot D & Jouanjus & Oustric., 2019).

Genç Yaş Grubunda Uyuşturucu Maddelerin Kullanım Sıklığı

Bölümümüzün bundan sonraki kısmında genç yaşlarda, öğrenciler arasında uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanımının sıklığı ile ilgili dünyada ve ülkemizde yapılmış çalışmalardan örnekler verilecektir.

Adolesan dönem, çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir. Çocukluktan ergenliğe geçiş sürecinde kimlik gelişimi sırasında kişinin hayatına riskli davranışlar girebilmektedir. Ergenlik döneminde en çok karşılaşılan riskli davranışlar sigara içme, madde kullanımı, riskli cinsel davranışlar, şiddet ve kazalardır. Bu dönemde kazanılan iyi olmayan alışkanlıklar yetişkinlik döneminde hastalıkların artmasına yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilmektedir. Amerikan Ulusal Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi 14-20 yaş grubundaki gençlerde ölüm nedenlerinin yaklaşık dörtte üçünün riskli davranışlardan kaynaklandığı bildirmektedir. Bu riskli davranışlar arasında madde kötüye kullanımı da ilk sıralarda bulunmaktadır.

Üniversite öğrencileri arasında yapılan, madde bağımlılığı farkındalığı ve benlik saygısı ilişkisini değerlendiren bir çalışmada, katılımcıların %7,9’u bağımlılık yapıcı madde kullandığını ve dörtte biri kullanan yakını olduğunu ifade etmiştir. Öğrencilerin yaklaşık yarısının uyuşturucu ve uyarıcı madde kötüye kullanımı ile ilgili bir eğitim almadığı saptanmıştır. Öğrencilerin benlik saygıları ile madde bağımlılığı farkındalık düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş, olumsuz benlik saygısına sahip bireylerin, duygu ve davranışlarını denetleyebilmek amacıyla madde kullanma eğiliminde oldukları saptanmıştır (Bekircan & Ün & İşcan & Ay-yıldız & Usta., 2022).

Dünyada ve Türkiyede Uyuşturucu Madde Kullanım Durumu

Substance Abuse And Federal Health Service Administration (SAMSHA) adı ile ABD’de kurulan sistem Federal işyeri madde analizlerinden sorumlu tutulmuştur (National Survey on Drug Use and Health., 2006; Amitava & Jorge L.S., 2015).

Birleşmiş Milletler tarafından 2016’da yayımlanan Dünya Uyuşturucu Madde Raporuna göre dünya çapında sadece 2014 yılında 15-64 yaş aralığında 250 milyon kişinin en az bir kere madde türlerinden birini kullandığı ve yaklaşık 29 milyon kişinin madde bağımlısı olduğu saptanmıştır. ABD’nin Ulusal Madde Kullanımı ve Sağlık Araştırması verilerine göre, 12 yaş ve üzerinde 40.3 milyon kişide madde kullanım bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Madde kullanım bozukluğu önemli bir halk sağlığı

problemi olarak tanımlanmıştır (Centers for Disease Control and Prevention, Addiction Medicine Primer., 2022).

2021 yılı Dünya Madde Raporuna göre, 15-64 yaş aralığında, yaklaşık 269 milyon kişinin en az bir kez madde kullandığı bildirilmekte, bu sayının dünya nüfusunun yaklaşık %5,4'ü kadar olduğu vurgulanmaktadır. Aynı raporda madde kullanan kişi sayısının 2030 yılında global olarak %11 artacağı, bu artışın %43,0 ile en başta düşük gelirli ülkelerde, 2. sırada da orta gelirli ülkelerde olacağı öngörülmektedir (The United Nations Office On Drugs And Crime, World Drug Report 2021).

2018 yılında madde kullanımı ile ilgili yazılan bir derlemede, Hong Kong'da madde kullanımının gençler arasında 1990-2010 yılları arasında çok yaygın olduğuna dikkat çekilmiştir. Bunun üzerine ülkede Positive Youth Development (PYD) yaklaşımı adlı bir idari uygulama kararı alındığı ve madde kullanımının yasaklandığı belirtilmiştir. 1976-1981 yılları arasında Hong Kong'da 21 yaş altı kişilerde eroin kullanımı %95,2 olarak görülürken, ilerleyen yıllarda aynı yaş grubunda opiyat kullanımının giderek azaldığı, 2015 yılı verilerine göre %5,9 olarak görüldüğü belirtilmiştir. 1990'ların ortasından itibaren opiyat yerine 2015 yılına doğru ketamin, kokain, kannabis gibi psikoaktif maddelerin kullanılmasının yaygınlaşmaya başladığı bildirilmiştir. 2000'li yıllarda PYD olarak tanımlanan program içeriğinde, sosyal, duygusal, davranışsal, bilişsel, moral, kendine yeterlilik, kendini tanıma, pozitif karakterler geliştirme gibi konuların yer aldığı, bunun bir terapotik model olduğu bildirilmiştir (Cheung & Cheung., 2019).

2020 yılında Çin'de yapılmış bir çalışmada 16-30 yaş arasındaki kolej ve üniversite öğrencilerinden daveti kabul edenlere sırasıyla 26 ve 10 sorudan oluşan drug screening test (DAST)26 ve DAST10' u içeren anketler uygulanmış ve yasaklı madde kullanımı olanlar yatılı olarak hastanelerde tedavi edilmiş ya da maddeden arınma için özel reform okullarına yönlendirilmiştir (Chen & Chang & Lee., 2015).

Hollanda'da yapılan bir araştırmada, ortaokul öğrencilerinin bir veya birçok maddeyi aynı anda kullanma oranının %56.7 olduğu bildirilmiştir (Smit & Monshouwer & Verdurmen., 2002). Meksika'da ortalama yaşın 13 olduğu bir çalışmada kız çocuklarının %44'ünün, erkek çocukların ise %56'sının en az bir psikoaktif madde denediği görülmüştür (Jinez & Souza & Pillon., 2009).

Madde kullanımı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye, coğrafi konumu ve genç nüfusun yoğunluğu nedeniyle riskli ülkeler arasına girmektedir. Ülkemizde uyuşturucu veya uyarıcı maddelerin sebep olabileceği bireysel ve toplumsal sorunlarla mücadele açısından bu nitelikteki maddelerin kullanılmasını

kolaylaştırma, yasadışı kullanılması, bulundurulması, ticareti gibi faaliyetler çeşitli yasal düzenlemelerle yasaklanmıştır. Bu düzenlemelerden birisi de 5237 sayılı TCK'nın "Özel Hükümler" başlıklı ikinci kitabının "Topluma Karşı Suçlar" başlıklı üçüncü kısmının "Kamunun Sağlığına Karşı Suçlar" başlıklı üçüncü bölümünde m.190'da yaptırıma bağlanan "Uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanılmasını kolaylaştırma" suçudur (Yiğit İltaş. 2022). Kanunun anılan hükmünde birisi "uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanılmasını kolaylaştırmak" bir diğeri de "uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanılmasını alenen özendirmek" olmak üzere iki farklı suça yer verilmiştir. (Bayraktar & Keskin & Yıldız & Zafer & Aksoy Retornaz ve ark.,2019). Türk ceza kanununa göre madde kullanımının iki yıl, herhangi bir uyuşturucu madde satışını yapmanın beş yıl tutukluluk cezası bulunmaktadır.

Türkiye Cumhuriyeti İç İşleri Bakanlığının Narkotik Suçlar Daire Başkanlığı tarafından yürütülen 'Türkiye Genel Nüfusta Tütün, Alkol Ve Madde Kullanımına Yönelik Tutum Ve Davranış Araştırması Raporu' sonuçlarında yaşam boyu en az bir kez madde kullanma sıklığı %3.1, madde kullananların %94'ü erkek, en sık kullanma yaşı %35.4 ile 15-24 yaş, %30 ile 25-34 yaş olduğu bildirilmiştir (Mücadele, 2018).

Öğrenciler Ve Madde Kullanımı

Türkiye'de yapılan çalışmalarda da psikoaktif madde kullanımının ilkokullarda giderek artmak-ta olduğu bildirilmiştir.

Bingöl ilinde 14-18 yaş arasındaki lise dönemindeki gençlerde sigara kullanma, madde kullanma prevalansını bulmak üzere yapılan bir çalışmada, 1234 öğrenciye anket uygulanmış, bu çalışmada yaşamı boyunca en az bir defa madde kullanmayı deneme oranı %5,0 olarak bildirilmiştir. Bu dilimdeki öğrencilerin çoğunun lise ikinci sınıf seviyesinden büyük olduğuna dikkat çekilmiştir. Aynı çalışmada, 2019 Türkiye İlaç Raporu'nda 15 yaş öğrencilerde yaşam boyu madde kullanım oranı %1,5 olarak belirtildiğine, çalışmanın yapıldığı ilde bu oranın daha yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir (Mete & Söyler & Pehlivan., 2020).

KKTC de ilkokul öğrencileri ile yapılmış bir anket çalışmasının sonucuna göre 2883 ilkokul beşinci sınıf öğrencisinin yaşam boyu psikoaktif madde kullanımı yaygınlığının %1,2 olduğu, (Çakıcı & Keskindağ & Karaaziz & Çakıcı., 2017). Ortaokul öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada %5.8, lise öğrencileri arasında ise, %10.0 olarak saptandığı bildirilmiştir. (Çakıcı & Çakıcı & Subaşı., 2001).

Madde Bağımlılığını Önleme Çalışmaları

Yoldaş ve Demircioğlu (2020) tarafından yayımlanan Madde Kullanımı ve Bağımlılığını Önlemeye Yönelik Psikoeğitim Programlarının

İncelenmesi konulu makalede Türkiye’de ve dünyada madde kullanımı ve bağımlılığını önlemeye yönelik geliştirilmiş eğitim programlarının incelenmesi hedeflenmiştir. Çalışma kapsamında ulusal ve uluslararası Yeşilay, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Blueprints Programs, Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) ve Reducing Alcohol Related Harm (RARHA) gibi madde kullanımı ve bağımlılığını önlemeye yönelik oluşturulmuş web sitelerinde yayınlanmış 439 önleme ve tedavi odaklı programa ulaşılmıştır. Türkiye’den beş ve farklı ülkelerden 19 olmak üzere toplamda 24 programın özetleri yayımlanmıştır (Yoldaş&Demircioğlu, 2020).

Türkiye’de yapılan madde kullanımı ve bağımlılığı ile ilgili çalışmalar incelendiği zaman madde kullanımı konusunda en riskli ve savunmasız grubun çocuklar ve gençler olduğu öne çıkan diğer bilgiler arasındadır. Bu veriler ışığında madde kullanımı ve bağımlılığı ile ilgili ulusal ve uluslararası çapta önlemeye yönelik plan ve programların yapılmasının önemi ortaya çıkmaktadır (Gökler, 2008; Eş, 2015).

Madde Kullanımını Önlemede Eğitimin Yeri

Uyuşturucu madde ile mücadele edebilmek ve yaygınlaşmasını önlemek üzere çalışan kuruluşlar ve sivil toplum örgütleri bu konuyu özellikle genç yaşta olan kişilere ne kadar anlatmak gereği konusunda tereddüt yaşamaktadır. Çünkü, özellikle öğrenci toplumunun madde kullanımının zararları konusunda koruma amaçlı uyarılması ve bilgilendirilmesinin olumlu etkileri yanında maddeye karşı bir farkındalık ve merak uyandırması konusunun iyi değerlendirilmesinin gerekli olduğu tartışılmaktadır. Bu bilgilerin yaygınlaştırılması ve toplumun bu konuda duyarlılığının arttırılması konusunda verilecek eğitimlerin psikologlar, rehberlik öğretmenleri, psikiyatri uzmanları ve sosyal hizmet uzmanları tarafından denetlenmesi gereklidir. İncelenen program bulgularına göre, 13-25 yaş aralığındaki hedef kitlenin yetişkinlerin rehberliğine ve desteğine ihtiyaç duyduğu görülmektedir.

Diğer taraftan özellikle merakın çok olduğu, hayır deme becerisinin yeterince elde edilememiş olduğu, arkadaş gruplarında bir yer edinme kaygısı ile birlikte benlik saygısının yeterince gelişemediği kişilerde, gerek fiziksel gerekse sanal ortamda akran zorbalığının olduğu durumlarda uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanımına başlama riski yüksek olabilir. Bu durumda, madde kullanımını önleme çalışmalarının, bir bütün olarak ele alınması gerekmektedir. Öncelikle anne ve babaların bilinçlendirilmesi ile başlamak etkin çözümler için başlangıç noktasını oluşturabilir. Gerek maddenin fiziksel şeklinin gerekse kullanım sonrası fizyopatolojik belirtilerin ebeveynler tarafından biliniyor olması önemlidir. Çocuğun odasını-

da ya da giysilerinin cebinde bulunan toz, tablet, bir pet řiře dūzeneęi gibi durumlarda ailenin sakince alarına geğmesi önemlidir. Bunun dışında anne baba sevgisinin çocuklara bebek yaşından itibaren gōsterilmesinin, ne olursa olsun çocuğun bir birey olarak kendisi olduğu için sevildiğinin, yalnız olmadığının hissettirmenin öneminin anlatılması gereklidir.

Okullarda rehberlik derslerinde madde kullanımının zararlı boyutları kontrollū bir şekilde anlatılmalıdır. Gerekirse sağlık ile ilgili ders programlarının içeriğinde bu konulara yer verilmelidir. Madde kullanımını nleme ile ilgili çalışmalarda bilgilendirmenin yanı sıra, çocuklara hayır deme becerilerini kazandırmak da yer almalıdır. Sporun, sigara ve madde kullanımını önlemede çok önemli olduğu farkındalığı ile her ocuk için bir spor ya da sanat faaliyetinde bulunma konusunda teşvik ve destek sağlanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Aksun S. Tıbbi biyokimya laboratuvarlarında uyuşturucu madde tarama analizleri: Hangi durumda hangi yöntem seçilmeli. Güncel Biyokimya Çalışmaları. 2019. Akademisyen yayınevi.
- Aksun S, Aksun M. bölüm yazarı. Uyuşturucu Ve Uyarıcı Madde Tarama Ve Doğrulama Analizleri. Uyuşturucu İle Mücadelede Bilim (Ed: Hamit Hancı, Hatice Demirbaş) 2022, Nobel Akademik Yayıncılık. Ankara.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-V). Washington DC, 2013: American Psychiatric Association.
- Amitava D.& Jorge L.S. (2015). Tıbbi Laboratuvarlarda Doğru Sonuç. (Turan Turhan, Çev.Ed.). Ankara: Palme yayıncılık.
- Bayraktar K., Keskin Kızıroğlu S., Yıldız, A. K., Zafer H., Aksoy Retornaz, E. Ve Ark. (2019). Genel Tehlike Yaratan, Çevreye Karşı ve Kamunun Sağlığına Karşı Suçlar Cilt V, On İki Levha Yayıncılık, İstanbul, s. 371-372.
- BEKİRCAN E., ÜN İ., İŞCAN AYYILDIZ N., USTA G. (2022)Üniversite Öğrencilerinde Madde Bağımlılığı Farkındalığı Benlik Saygısı İlişkisi Bağımlılık Dergisi. 23(1):1-7
- Çakıcı M, Çakıcı E, Subaşı B. KKTC Ortaokul öğrencileri arasında madde kullanım yaygınlığı. 8. Ulusal Sosyal Psikiyatri Kongresi Bilimsel Çalışmaları 2001, Türkiye.
- Çakıcı E., Keskindağ B., Karaaziz M., Çakıcı M. (2017). KKTC’de ilkokul öğrencileri arasında psikoaktif maddelerin kullanım yaygınlıkları ve risk etkenleri . Anadolu Psikiyatri Derg.18(3):273-282
- Centers for Disease Control and Prevention, Addiction Medicine Primer. Retrieved 25.08.2022 from https://www.cdc.gov/opioids/addiction-medicine/pdf/addiction-medicine-primer_508.pdf
- Chen YT., Chang JC., Lee CS. (2015). Screening illicit substance use in college students: The Chinese version of the Drug Abuse Screening Test. Drug and Alcohol Dependence. 215.108184
- Denetimli Serbestlik Hizmetleri Yönetmeliği, 5 Mart 2013, Resmi Gazete
- Driot D, Jouanjus E, Oustric S. (2019). Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. Br J Clin Pharmacol. 85(6):1260- 1269. doi: 10.1111/bcp.13892.
- Ergün, H. (2016). Yasa Dışı Uyuşturucular. In Y. Doğan (Ed.), Adli Bilimlerin Temeli (pp. 305-340). Nobel.
- Eş A. Lise Öğrencilerinde Sigara, Alkol ve Psikoaktif Madde Kullanımı ile Stresle Başetme Yöntem ve Kontrol Odağı İlişkisi. (2015). Yayımlanmamış Doktora Tezi, Yakın Doğu Üniversitesi, Lefkoşa.

- Gökler, R. & Koçak, R. (2008). Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi. 1: 89-104
- İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların İşleyiş Esasları. (2016). T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Dairesi Başkanlığı. Ankara.
- Jinez LJ, Souza JR, Pillon SC. (2009). Drug use and risk factors among secondary students. *Rev Lat Am Enfermagem* 17(2):246-252.
- Kamer Vehbi Kadri. Madde Bağımlılarının Rehabilitasyonunda Yeni Dönem Denetimli Serbestlik. (2008). *TBB Dergisi*, No:79, 275-307
- Kara Uzun N, Karakükçü Ç, Küme T, Pınar A. (2016). Madde Analizlerinde laboratuvar. Tıbbi Biyokimya uzmanları için bilgilendirme Klavuzu. İzmir: Türk Klinik Biyokimya Derneği.
- Mete B, Söyiler V., Pehlivan E. (2020). Adölesanlarda Sigara İçme ve Madde Kullanma Prevalansı. *Bağımlılık Dergisi, Journal of Dependence* , 21(1):64-71
- Mücadele, E. G. M. N. S. (2018). Türkiye Genel Nüfusta Tütün, Alkol ve Madde Kullanımına Yönelik Tutum ve Davranış Araştırması Raporu. Ankara: Emniyet Genel Müdürlüğü, 1-13.
- National Survey on Drug Use and Health. (2006). Washington, DC:US Department of Health and Human Services; (Office of Applied Studies).
- National Institute on Drug Abuse, Hallucinogens Drug Facts. 2022.<https://nida.nih.gov/publications/drugfacts/hallucinogens>
- Sabuncuoğlu, B. (1995). Uyuşturucu Bağımlılığı. Ankara: Milli Eğitim Yayınları.
- Sağlık Bakanlığı Denetimli Serbestlik Tedavi hizmetleri konulu genelgesi. (2015/11). 14500235/010.06.02/450. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü genelgesi. Ankara
- Smith F, Monshouwer K, Verdurmen J. (2002). Polydrug use among secondary school students: combinations, prevalences and risk profiles. *Drugs: Education, Prevention and Policy*. 9(4):355-365.
- Substance Abuse and Mental Health Service Administration, 2020 National Survey of Drug Use and Health (NSDUH) Releases. Retrieved 27.08.2022 from <https://www.samhsa.gov/data/release/2020-national-survey-drug-use-and-health-nsduh-releases>
- The United Nations Office On Drugs And Crime, World Drug Report 2021.
- The United Nations Office on Drugs and Crime, WORLD DRUG REPORT 2021. Retrieved 25.08.2022 from https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_2.pdf
- World Health Organization, Opioid overdose. Retrieved 2022 from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>

World Health Organization Alcohol, Drugs and Addictive Behaviours Unit, Terminology and classification. Retrieved 25.08.2022 from <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/alcohol-drugs-and-addictive-behaviours/terminology>

Yiğit İltaş. (2022). “Uyuşturucu veya Uyarıcı Madde Kullanılmasını Kolaylaştırma Suçu”, YÜHFD, C.XIX, s.151-189.

Yoldaş C., Demircioğlu H. (2020). Madde Kullanımı ve Bağımlılığını Önlemeye Yönelik Psikoeğitim Programlarının İncelenmesi. Bağımlılık Dergisi – Journal of Dependence. 21(1):72-91

Yuet-wah Cheung, W.T. Cheung N. (2019). Adolescent Drug Abuse in Hong Kong: Prevalence, Psychosocial Correlates, and Prevention. Journal of Adoloscet Health 64:28-33.