

Sağlık Bilimleri Araştırmaları: Temel Tıp-II

Health Science Research: Basic Medicine- II

Editör: Prof. Dr. Hülya Çiçek



**ÖZGÜR
YAYINLARI**

Sağlık Bilimleri Araştırmaları: Temel Tıp-II

Editör

Prof. Dr. Hülya Çiçek



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

Sağlık Bilimleri Araştırmaları: Temel Tıp-II

Health Science Research: Basic Medicine- II

Editor: Prof. Dr. Hülya Çiçek

Language: Turkish-English

Publication Date: 2023

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-975-447-637-8

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub124>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Çiçek, H. (ed) (2023). *Sağlık Bilimleri Araştırmaları: Temel Tıp-II*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub124>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>



Ön Söz

Değerli okuyucularımız;

Sağlık bilimleri alanında özveri ile çalışan akademisyenlerimizin büyük emekleri ile hazırladığımız kitabımız, geniş kapsamlı bir yaklaşım ile bizlere güncel bilgiler sunmaktadır.

Tıpta temel bilimler ile klinik bilimler birlikte çalışarak sürekli önemli gelişmeler kaydetmektedir. Konular üzerinde araştırma yaparken ona birçok bakış açısı ile bakarak yaklaşmamız, ayrıntıları fark etmemize, yeni fikirler ve çözümler üretmemize katkı sağlamaktadır. Kitabın zengin içeriği ve perspektifi ile yazarlarımızın bilim dünyasına katkı sunan yorumlarının, bilime gönül veren insanlar için yararlı olacağını umut etmekteyim.

Hastalıkların önlenmesi, erken tanısı ve etkin tedavisi için bilimsel alanlarda sabırla çalışan yol arkadaşlarımızın çalışmalarına yeni ufuklar açmasını dilerim. Kitabımıza destek veren yazar kadromuz ve her seferinde aynı heyecan ile hazırladığımız yeni eserlerde büyük çabalarından dolayı yayın ekibimize teşekkür ederim.

Prof. Dr. Hülya Çiçek

Praface

Our book, which we have prepared with the great efforts of our academics who work devotedly in the field of health sciences, offers us up-to-date information with a comprehensive approach.

Basic and clinical sciences work together in medicine, constantly making significant developments. While researching the subject, approaching it from many perspectives helps us notice the details and produce new ideas and solutions. I hope that the rich content and perspective of the book and the comments of our authors that contribute to the world of science will be useful for people who are devoted to science.

I wish my colleagues, who work patiently in scientific fields for the prevention, early diagnosis, and effective treatment of diseases, to open new horizons for their studies. I would like to thank our authors for supporting our book and our publishing team for their great efforts in the new works we prepare with the same enthusiasm each time.

Prof. Dr. Hülya Çiçek

İçindekiler

Ön Söz	iii
Praface	v

Bölüm 1

An Overview of Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI): Its Development and Popularity	1
--	---

Ali Erdem Ozturk

Oya Korkmaz

Mustafa Numan Bucak

Ender Yalcinkaya Kalyan

Tohid Rezaei Topraggaleh

Bölüm 2

Alzheimer Hastalığında Egzersizin Önemi	57
---	----

Raviye Özen Koca

Z. Işık Solak Görmüş

Hatice Solak

Bölüm 3

Miyokard İnfarktüsünde Kardiyak Biyobelirteçlerin Önemi	67
---	----

Ergin Taşkın

Bölüm 4

Psikolojik Bağışıklık ve Pandemi	77
<i>Fatmanur Güvenç</i>	
<i>Ziya Çeçen</i>	

Bölüm 5

Tüberkülozda İlaç Direnci ve Dirençli Tüberkülozda Yeni Alternatifler: Eflüks Pompa İnhibitörleri	89
<i>Hamide Kaya</i>	

Bölüm 6

Depresyon Tedavisinde Egzersizin Önemi	103
<i>Hatice Solak</i>	
<i>Z. Işık Solak Görmüş</i>	
<i>Raviye Özen Koca</i>	

Bölüm 7

Use of Game Theory in Decision Making in Medicine	111
<i>Hülya Binokay</i>	

Bölüm 8

Tıbbi Deontolojinin İlk Hocalarından Doktor Nurican Efendi'nin Eserine Bir Bakış	119
<i>Mustafa Hayırlıdağ</i>	

Bölüm 9

Metaverse ve Sağlık	129
<i>Zerife Orhan</i>	

Bölüm 10

- Shelterin Proteinleri: Telomerlerin Koruyucu Kalkanı 155
Mustafa Doğan Bedir
Deniz Bakır

Bölüm 11

- Recombinant DNA Technology in Medical Perspective-Genetic Engineering Applications 171
Ayşe Sebnem Erenler
Rauf Melekoglu

Bölüm 12

- Güncel Beslenme Modelleri ve Kanseri Gelişimi Üzerindeki Potansiyel Etkileri: Ortak Noktaları ve Farklı Yanları 197
Elif Büşra Topal
Taygun Dayı

An Overview of Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI): Its Development and Popularity

Ali Erdem Ozturk¹

Oya Korkmaz²

Mustafa Numan Bucak³

Ender Yalcinkaya Kalyan⁴

Tohid Rezaei Topraggaleh⁵

Abstract

Assisted reproductive technology (ART) is widely used in infertility treatments to achieve pregnancy. This technology includes in vitro fertilization (IVF) and microinjection (Intracytoplasmic Sperm Injection-ICSI) procedures. Today, ICSI is the most commonly used fertilization method for both severe male factor infertility and non-male-induced infertility in many laboratories all over the world. In this method, a sperm cell is injected into the cytoplasm of an oocyte cell under a microscope with a micromanipulator attached. Although it is a popular method of insemination, it has various indications. Gametes and zygotes are exposed to a non-physiological treatment and culture medium during ART procedures. It is known that this process and environment that they are exposed to can affect the epigenetic properties of male and female gametes and may negatively affect the early embryogenesis process. While most children born with the ICSI method appear healthy,

-
- 1 Department of Reproduction, Artificial Insemination and Andrology, Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey, 0000-0002-3053-4615
 - 2 Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Malatya Turgut Ozal University, Malatya, Turkey, 0000-0003-2923-5869
 - 3 Department of Reproduction, Artificial Insemination and Andrology, Faculty of Veterinary Medicine, Selcuk University, Konya, Turkey, 0000-0002-2955-8599
 - 4 Adatip Hospital Assisted Reproduction Unit, Istanbul, Turkey, 0000-0002-1476-8681
 - 5 Department of Reproductive Biology, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University, Tabriz, Iran, 0000-0001-6572-6636

there are concerns about the safety and overuse of this technology. When the health status of children born with ICSI is analyzed to date, it has been suggested that children born with ICSI have more congenital malformations, epigenetic disorders, chromosomal anomalies, psychological and neurological developmental disorders than children born naturally. How much of the documented negative effects are connected to parental variables or ICSI, though, is still unknown. In this review, we aimed to discuss the ICSI method, its development and data on epigenetic risks in the light of literature information.

1. Introduction

Infertility has been studied in a variety of aspects including medical, social science, theology, and philosophy. It is described as the inability to conceive after one year of unprotected intercourse and affects around 15% of couples at reproductive age globally (Palermo et al., 2014). For this reason, the use of ART in treating infertile couples has gradually expanded.

The process of Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) involves the precise injection of a solitary spermatozoon into the cytoplasm of an oocyte, utilising a glass micropipette. The method, which was initially proposed by Palermo et al. in 1992, was intended to enhance the conventional in vitro fertilisation (IVF) technique. Although IVF was initially utilised as the primary approach for fertilisation in assisted reproductive technology (ART) treatments, it was discovered to be inadequate in achieving fertilisation and successful pregnancy. The development of Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) is considered a significant accomplishment in the realm of Assisted Reproductive Technology (ART), as it enables men with low sperm count and quality, including those with azoospermia, to biologically father a child (Palermo et al., 2015). In contemporary times, Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) has gained widespread recognition as a laboratory technique employed globally to address issues of infertility. In the realm of assisted reproductive technology, intracytoplasmic sperm injection (ICSI) was originally designed to address the most severe instances of male factor infertility. Nevertheless, it has become increasingly prevalent in cases where male factor infertility is absent, despite the absence of definitive proof of its superiority over conventional in vitro fertilisation (IVF) (Van Rumste et al., 2004; Dyer et al., 2016). The first fertilization obtained by the ICSI method was announced by Lanzerdorf et al. in 1988 in humans, but pregnancies and live births in humans by the ICSI method were first reported in 1992 by Palermo et al. (Lanzerdorf, 1988; Palermo et al., 1992). Since this date, the ICSI method has been the main method used to ensure fertilization in

individuals who cannot conceive naturally (Van Steirteghem et al., 2002). In addition to ICSI applications in humans, ICSI applications have been made in many animal species. For the first time, successful ICSI application was obtained in rabbits in 1989, in cattle in 1990, in sheeps in 1996, in horses in 1998 and in dogs in 1998 (Iritani, 1989; Goto et al., 1990; Catt et al., 1996; Cochran et al., 1998; Fulton et al., 1998). Upon reporting the birth of a baby using the ICSI method (Palermo et al., 1992), this method has gained popularity in other European countries and its use has become widespread worldwide.

Throughout the 1990s, the therapeutic applications of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) have encompassed a range of procedures, including the utilisation of spermatozoa exhibiting weak progressive motility, as well as the microsurgical retrieval of gametes from the epididymis and testis of azoospermic patients (Palermo et al., 1995; Palermo et al., 1999; Wallach et al., 1996). To date, more than two million babies have been born worldwide thanks to ICSI (ESHRE, 2012; Sullivan et al., 2013) and have been successfully used to bypass zona pellucida irregularities, antisperm antibodies, sperm acrosome dysfunction, and sperm kinetic defects, using previous assisted insemination techniques (Palermo et al., 1996).

The use of ICSI method has been reported to be beneficial for the fertilization of cryopreserved oocytes since cryostress can prevent spontaneous entry of spermatozoa by causing premature exocytosis of cortical granules and zona hardening (Johnson, 1989; Schalkoff et al., 1989; Vincent et al., 1990; Van Blerkom and Davis, 1994; Porcu et al., 1997). ICSI is often the preferred method of insemination to avoid polyspermia, fertilizing large numbers of oocytes and producing large number of embryos. Also, using a single sperm minimizes the risk of HIV, HBV and HCV transmission. The presence of virus in sperm or accompanying cells can be reduced by removing seminal fluid with density gradient preparations and directly removing sperm cells from a viscous medium just before injection (Vitorino et al., 2011), thus ICSI has become the method of choice for insemination of HIV-infected patients (Pena et al., 2002; Sauer and Chang, 2002; Mencaglia et al., 2005). ICSI is also not directly affected by immature sperm from the epididymis/testis, and cells in this part often have an incomplete flagellum and an immature cell membrane (Palermo et al., 1996; Palermo et al., 1999). Successful pregnancies using these spermatozoa have extended the applicability of ICSI to the extremes of male infertility, such as cryptozoospermia, virtual azoospermia, or absolute azoospermia requiring surgical intervention (Ron-El et al., 1997).

ICSI has emerged as the most popular fertilisation technique used in ART as a result of these features. ICSI's high level of standardisation and validation, which allowed fertility clinics all over the world to quickly adopt the technique into routine practise, and the potential for its use in treating nearly all causes of infertility are potential explanations for its widespread use (Palermo et al., 2015). According to Adamson et al. (2018), 66.5% of fertility clinics employ the ICSI procedure today. ART data reported on the US National Assisted Reproductive Technology Surveillance System between 1996 and 2012 was examined by Boulet et al. They reported that ICSI was employed in 65.1% of all fresh IVF cycles (embryos transplanted without freezing; $n = 1,395,634$) in accordance with the data they had collected (Boulet et al., 2015). Although there was no change in approximately 36% of cases as a result of the application of ICSI as a fertilization method in male factor infertility, the use of ICSI increased from 36.4% in 1996 to 76.2% in 2012 (Boulet et al., 2015). Dyer et al. evaluated worldwide ART data generated by the International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) between 2008 and 2010. Approximately 67% of the 4,461,309 ART cycles analyzed were found to be fertilized by ICSI (Dyer et al., 2016). There is a great variation between geographical regions in terms of ICSI use. ICSI is performed in approximately 55% of ART procedures in Asia, 65% of cases in Europe, 85% of cases in Latin America, and almost 100% of cases in the Middle East (Dyer et al., 2016). The use of ICSI has increased significantly due to its reliability in ensuring fertilization in severe male factor infertility cases.

In conjunction with preimplantation genetic testing (PGT), ICSI is increasingly frequently used for patients with advanced maternal age, cryopreserved oocytes, and women with low oocyte maturation (Adamson et al., 2018). Preimplantation genetic testing (PGT) is a process that patients prefer to have done in order to assess the genetic profile of embryos, delay conception, and increase the likelihood of implantation and a successful pregnancy (SART, 2017). All of the aforementioned elements have helped ICSI become more popular. There is some disagreement over whether ICSI is superior to IVF despite its rising popularity. When the effect of the ICSI method on pregnancy rates and birth rates was analyzed, pregnancy rates were 28.7% and birth rates were 18.9% in 2008, pregnancy rates were 27.7% and birth rates 19.9% in 2009, pregnancy rates were reported as 26.8% and birth rates as 20.0% in 2010 (Dyer et al., 2016). In line with these reported analyses, it can be said that pregnancy rates and birth rates with the ICSI method remain relatively low. It has been reported that ICSI is associated with lower implantation rates and lower live birth rates in cases

of non-male infertility when patients who underwent classical IVF and ICSI method were compared (Boulet et al., 2015). Chambers et al. revealed that ICSI had no effect over conventional IVF in couples with non-male infertility in a large retrospective cohort research analyzing 585,065 ART cycles in Australia between 2002 and 2013. In contrast, the adjusted odds of live birth was reported to be approximately 10% lower with ICSI than with IVF (Chambers et al., 2016). In line with these results, the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) recommended not to use ICSI in cases of non-male infertility (Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine and Society, 2012). Concerns have also been raised concerning whether the indiscriminate use of ICSI results in negative health outcomes for the offspring (Boulet et al., 2015). Upon reporting the birth of a baby using the ICSI method (Palermo et al., 1992), this method gained popularity in other European countries and its use became widespread worldwide.

ICSI became the most widely used ART in the twenty-first century, but how? In this study, we discuss the early micromanipulation methods that contributed to the development of ICSI and its later broad application. We will discuss the surge in its popularity as well as possible future uses for this versatile fertilisation technique. In this review, we provide an overview of the available data on the use of ICSI with a particular emphasis on male factor infertility. We provide a historical overview of the development of ICSI, inform about its applications for cases of male factor and non-male factor infertility, and describe the specific technical aspects of ICSI when used to treat male factor infertility. We also provide and critically evaluate the evidence on ICSI's effects on infants health.

2. Methods Used Before ICSI

Data regarding IVF as a viable alternative for infertile couples emerged in 1978 when a woman with bilateral tubal occlusion had the first live birth (Stephoe and Edwards, 1976; Steptoe and Edwards, 1978). This was the first pregnancy achieved with natural cycle IVF without the assistance of ovarian superovulation (Wang and Sauer, 2006). Unstimulated cycles were utilized by all doctors until 1982, with a pregnancy rate of 6% obtained. Researchers reported an average of 2.1–2.6 oocytes per harvest and a clinical pregnancy rate of 30% in a trial employing human menopausal gonadotropin (hMG) and enhanced oocyte counts (Edwards and Steptoe, 1983). The gamete intrafallopian transfer operation, one of many attempts to increase conception chances, involves injecting male gametes directly into the fallopian tubes. In this procedure, spermatozoa and oocytes were

transferred to the fallopian tube laparoscopically (Asch et al., 1984). Because it was not advised for female patients with tubal obstruction or male patients with aberrant semen parameters, this practise was quickly phased out. Later, a novel version of this technique known as the zygote intrafallopian transfer (ZIFT) approach was presented. In this method, the oocyte is fertilised in vitro before being transferred to the fallopian tube. The advantages of this method outweigh the disadvantages of prior methods. However, because oocyte retrieval and zygote transfer require two separate laparoscopic procedures, this method has been found to be invasive, unsuccessful, and costly (Hamori et al., 1988). This became especially clear when transvaginal oocyte aspiration, a less invasive procedure, became commonplace. However, these patients unintentionally started to suffer from fertilisation failure. Later, a problem with the semen parameters was found to be related to this. Traditional IVF was effective in treating tubal infertility and was soon modified to help couples who had male partners who exhibited abnormal kinetic or morphological features (Cohen et al., 1985; Cohen et al., 1989). In microdroplet insemination, the use of pooled oocytes and tiny oil-coated droplets filled with concentrated sperm was suggested (Svalander et al., 1994), however the fertilisation rate was still subpar and unpredictable. Numerous methods have been tried to enhance fertilisation results, with the first method concentrating on zona pellucida (ZP) manipulation. Because it was believed at the time that the spermatozoa wouldn't be able to penetrate the thick glycoprotein covering of the egg (Palermo and Rosenwaks, 1995). In order to help the male gamete and oolemma unite, it was decided to fully eradicate ZP in an early experiment. However, this led to a high percentage of polyspermy. This method has been hindered by lower embryo development dynamics as a result of the absence of ZP as a framework for constructing concepts (Yanagimachi, 1984). Researchers considered using trypsin or pronase to thin the ZP as a solution to this issue (Kiessling et al., 1988). In patients who had previously had unsuccessful fertilisation, sperm penetration was still present, but the powerful enzymatic action prevented the embryos from lysing (Kiessling et al., 1988; Gordon et al., 1988). Through the use of a tiny glass pipette and acidified Tyrode media, Gordon and Talansky invented a procedure known as zona drilling (ZD), which enables spermatozoa to bypass the zona plate and come into direct contact with the oolemma. Despite the fact that the fertilisation rate increased to 32%, a considerable rate of oocyte damage was produced by the applied acidic environment. Additionally, the polyspermy rate rose as more spermatozoa were able to simultaneously access the perivitelline region via the fissure in the zona (Gordon and Talansky, 1986; Palermo and Rosenwaks, 1995).

The zona pellucida (ZP) is a thin, amorphous, glycoprotein-rich membrane that surrounds the oocyte. Its main functions are to enable sperm to recognize the oocyte thanks to the receptors it contains, to allow fertilization, to prevent fertilization of the oocyte with more than one sperm, and to protect the early embryo from external effects. Spermatozoons show an acrosome reaction to pass the ZP structure and enter the cell by melting the outer layer of ZP. However, in some individuals, due to problems such as oligozoospermia, the sperm cannot pass the ZP and infertility problems occur. In this case, alternative methods have emerged that can pass a small number of spermatozoa into or behind the zona. They are divided into 3 parts as dissolution of the zona pellucida, cutting of a part of the zona pellucida and subzonal sperm injection (SUZI). These methods are described in sub-headings below.

2.1. Melting the ZP Structure

It is used by preparing an acidic solution to dissolve ZP. The prepared solution is drawn onto the micropipette and sprayed onto the ZP with the help of a manipulator pipette on the oocyte, which is held with the holder pipette. In this way, the acid dissolves the ZP structure and creates a hole there (Figure 1).

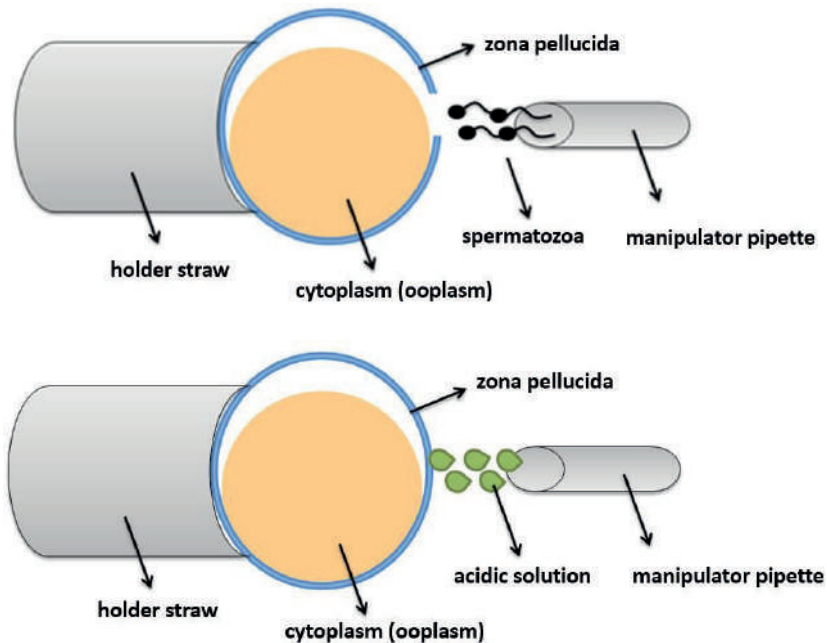


Figure 1. Shingles lysis and spermatozoa release.

2.2. Cutting off Part of ZP

This method is a more controlled method than the puncture method of the zona pellucida. In this method, the oocyte holder is held with a pipette and the ZP is punctured on one side with a pointed manipulator pipette. The manipulator pipette is advanced through the oocyte and removed from the other side, and the oocyte is released with the holding pipette. A 25-40 μm hole is opened in the ZP of the oocyte by rubbing the manipulator pipette holder pipette that enters from one end of the oocyte and exits from the other. This technology is an old technology and nowadays laser cutting and drilling are also used. This method facilitates the entry of spermatozoa into the oocyte and the exit of the resulting embryos from the zona (**Figure 2**).

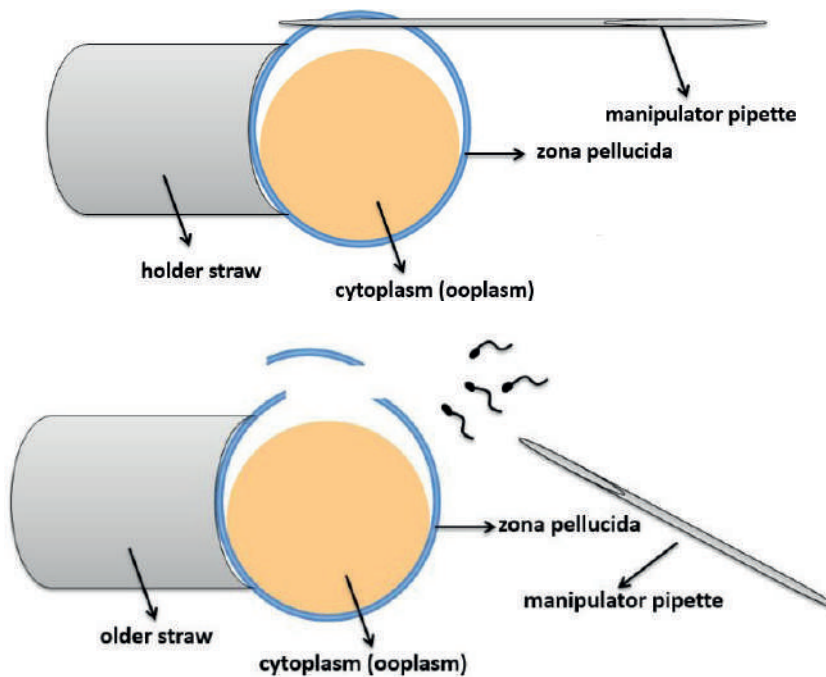


Figure 2. Removal of part of the zona pellucida and removal of spermatozoa

2.3. Subzonal Sperm Injection (SUZI)

This method, which is safer than piercing or cutting the zona pellucida, is also used to control the polyspermy condition. The retained oocyte is entered with a manipulator pipette. One or more spermatozoa are deposited in the perivitelline space. This number may vary depending on the type

of creature. Although Palermo et al. (Palermo and Van Steirteghem, 1991) obtained successful results when they left a single spermatozoa with acrosome reaction in the perivitelline space in their study in mice, since it is difficult to create an acrosomal reaction in human semen, more than one spermatozoa is left in the perivitelline space for the purpose of fertilization of one of them. Thanks to this method, the time required for the penetration of spermatozoa into the perivitelline space is considerably shortened. Although polyspermy can be observed in ten or more spermatozoa, leaving an average of 4-6 spermatozoa is considered the most ideal method in humans (Yamada et al., 1988; Catt et al., 1994; Catt, 1996) (**Figure 3**).

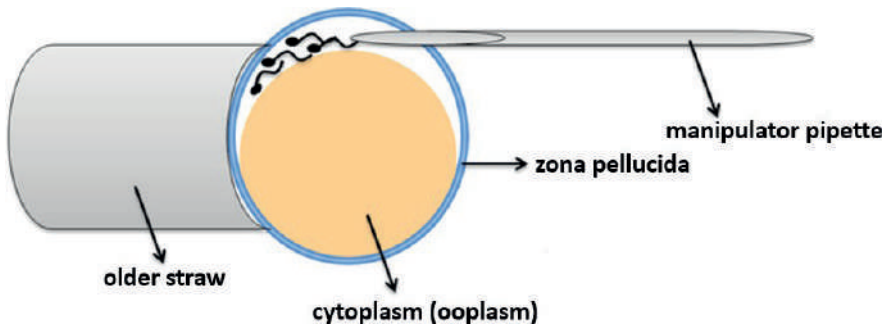


Figure 3. Subzonal Sperm Injection

Since the various fertilization techniques described above both cause polyspermy and similar problems and cause low fertility rates, scientists have focused on an alternative method called “Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI)”.

3. Micromanipulators

Cells that are too small to be seen by the human eye and are too small to be manipulated by hand. In cases where fertilization could not occur spontaneously, there was a need to apply various manipulations to spermatozoa and oocytes to perform ICSI. Micromanipulator apparatuses are used for these manipulations applied to cells, which are robust, easily movable and can easily perform the desired intervention without damaging biological materials, and can be connected to microscopes.

Micromanipulators are devices that reduce macro-scale movements to micro-dimensions (**Figure 4**). In other words, they reduce centimeter-sized movements to millimeters and micrometers. These movements take place via micropipette and micropipette holder microtools, which connect the control

units to the movement units. ICSI requires holding and injection pipettes. These pipettes are attached to the microinstruments, and the microtools to the motion units. Before manipulations begin, the microinstruments are placed and aligned for easy manipulations. These alignments before starting are called the starting position. In practical applications, while the petri dishes and solutions to be reused after the first ICSI process is completed, microinstruments and micropipettes should be brought to the starting position. To achieve this, movable manipulators are used. These manipulators provide centimeter-level movement, either mechanically or electrically.



Figure 4: Micromanipulator

The advantage of mechanical manipulators is that they provide ease of processing without creating cable density in the laboratory. However, it is very important to adjust the arms of the manipulator before each operation. On the other hand, the biggest advantage of electrical manipulators is that they have control levers in the form of joysticks right next to the microscope. This allows easy operation without losing eye contact with the cells viewed under the microscope in all different types of manipulations to be made.

Magnifications of 200X to 400X are often used for manipulation of the human oocyte cell. Spermatozoons are cells much smaller than oocytes. A very stable and robust system is needed to manipulate cells of this size without vibration and damage. In order to provide these desired features, a

control panel, motion system and micro-instruments are used that transfer the movement of the manipulator to the micropipettes, which can be mounted on the right and left sides of the microscope table, depending on the type of microscope and micromanipulator. There are two main types of manipulators that are widely used in the world, the electronic manipulator and the hydraulic manipulator. These structures have different features in the electronic manipulator and different in the hydraulic manipulator.

3.1. Hydraulic Micromanipulators

ICSI applications require very sensitive manipulations. The most important manipulator that can provide these manipulations is hydraulic manipulators. Similar to the electronic manipulator, the most important advantage of this manipulator is that the microscope and other operating arms are located on the side of the microscope, thus preventing excessive movements that may occur during various adjustments or manipulation.

The hydraulic manipulator is structurally divided into 3 parts: the control unit, the movement unit and the micro-instruments to which the micropipettes are attached.

3.1.1 Hydraulic Manipulator Control Unit

The control unit can be placed close to the microscope. They are fixed to a metal table used to hold on to the table with the magnetic part on their base. In this way, the manipulator, which is fixed so that it does not move, allows easy maneuvers thanks to the control bar. There is 1 knob under the control bar and 2 knobs above it. These knobs give a 3-dimensional mobility in the X, Y and Z plane to perform different manipulations on the oocyte, embryo or spermatozoon (**Figure 5**). Although it works with a hydraulic oil system, there is no pressure force on the control units in this system. While the movement speed of the manipulator pipette is adjusted by the movement speed adjusting ring in the control unit, the pipette precision is adjusted by the pressure adjusting ring.



Figure 5: Hydraulic micromanipulator control panel

3.1.2. Hydraulic Manipulator Motion Unit

The second part of the hydraulic manipulator is the movement part. This unit, which is placed on the right and left of the microscope, is responsible for fulfilling the order received from the control panel in a 3-dimensional way (**Figure 6**). In the systems used in the past, the order received on the control panel is transferred to the motion unit by means of 3 hydraulic pipes. Thanks to these tubes, the motion unit implements the command from the control unit and moves the micro-instruments to which the micropipettes are attached. In the hydraulic manipulator, this part performs its movement mechanically through the hydraulic fluid coming from the hydraulic pipes (Joris, 2012).



Figure 6. Movement unit connected to the right and left of the micromanipulator.

Unlike the old type hydraulic micromanipulator movement unit described above, new type micromanipulators provide convenience in terms of installation and use. In the new type of hydraulic micromanipulators, the micropipette is connected to the motion unit with a single apparatus. The drive unit is in the pulled-out position when not in use. When it will be used, it can be brought to the appropriate position thanks to the positioner button. Angle adjustment screw connected to the motion unit is used to adjust the angles of the micropipettes, and there is a protractor to calculate the same angle in later applications (**Figure 7**).

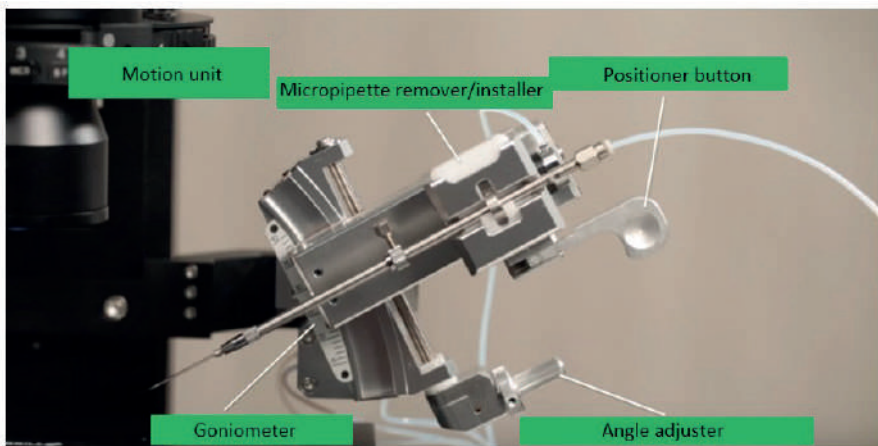


Figure 7: New type of micropipette drive unit.

3.1.3. *Microtools in Hydraulic Manipulator*

It is a set of small-sized instruments found in old-style micropipettes, located between the drive unit and the micropipettes. They can be connected in different positions thanks to the screws on them in order to implement the orders from the movement organs. Connecting the microinstruments in different ways provides different attachment angles to the micropipettes, and thanks to these angles, manipulation of the oocyte and spermatozoa can be done easily (**Figure 8**).

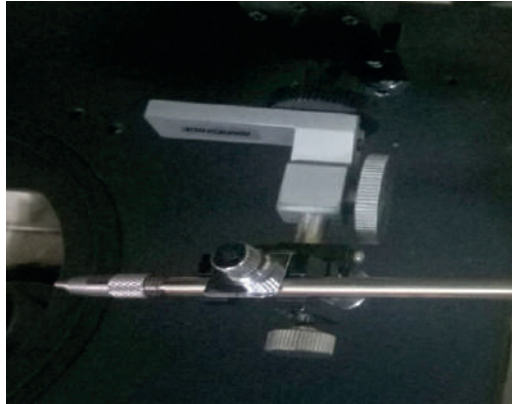


Figure 8: Microtool connector

The positioning of the microtools is very important. The micropipette attached to a properly positioned microinstrument should be positioned parallel to the bottom of the petri dish containing the oocyte. In cases where the positions of the microinstruments are made incorrectly, positions that prevent manipulation arise (Joris, 2012) (**Figure 9**).

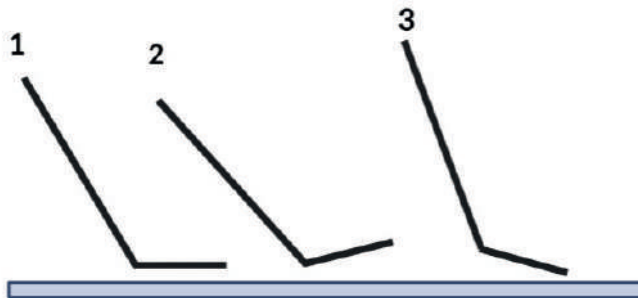


Figure 9: 1 shows the correct position, 2 and 3 show the wrong position. In the second case, the tip of the pipette rises above the oocyte, while in the third case, the pipette is positioned in such a way that it can scratch the bottom of the petri dish and cause a possible blockage.

3.2. Electronic Micromanipulators

Unlike hydraulic manipulators, electronic manipulators are designed entirely electronically. Electronic micromanipulators consist of 2 components, a control unit and a motion unit, since the motion unit and microtools are together.

3.2.1. Control Unit in Electronic Micromanipulators

Control unit; It consists of control bar, display and multi-function keys (Figure 10). The control bar provides the user with planar and vertical movement. Depending on the settings, adjustments such as control position and speed can also be made. In some advanced devices, the previously set position is saved and after the process is finished, it is brought to the first position (or saved position) with the keys on the control bar. Thanks to the control unit, the micropipettes move accurately and effectively manipulate the egg or sperm cell. On the screen part, depending on the operation performed, angles and settings can be adjusted with multi-function keys that can adjust options, and different posture positions can be saved and adjusted.



Figure 10: Electronic control unit

3.2.2. Motion Unit in Electronic Manipulator

In electronic manipulators, the motor (motion) unit can be mounted on either side of any microscope, but to get the best performance, especially in the ICSI procedure, the motor unit should be used by connecting to adapters that are specific to the microscope type and can be mounted on both sides of the microscope. The motor unit consists of 2 main modules connected to each other by wires and screws. These modules have the capacity to make the manipulator move in 3 dimensions in X, Y and Z angles (Abu-Marar and Al-Hasani, 2012) (**Figure 11**).

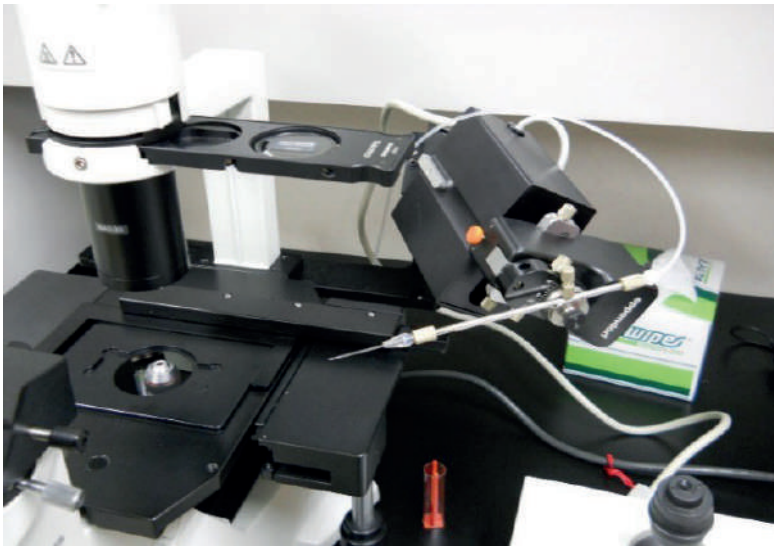


Figure 11: Electronic Micromanipulator Motion Unit

4. Indications for Intracytoplasmic Sperm Injection

Since the birth of Louise Brown in 1978, traditional IVF has been utilised successfully; nevertheless, results are subpar when sperm quantity or quality is insufficient (Palermo et al., 1992). ICSI was initially utilised in cases of male-induced infertility, where the sperm were unable to enter and fertilise an oocyte regularly due to a lack of spermatozoa, poor motility, or an aberrant morphology. Due to the fact that a single sperm with a functional centrosome and genome can fertilise an egg and produce a viable embryo, ICSI has evolved into a natural treatment for couples with severe male-induced infertility (Devroey and Van Steirteghem, 2004). The effects of other reproductive methods, such as the insemination of pre-freeze-stored and in vitro developed oocytes, which block the natural entry of sperm cells

due to the hardening of ZP, have been added to the list of indications for the use of ICSI.

Male-induced ICSI indications in ejaculation sample include semen parameter abnormalities, structural abnormalities (globozoospermia, primary ciliary dyskinesia), genetic indications (klinefelter syndrome, Yq microdeletions), genomic abnormalities (sperm chromatic fragmentation), infectious agents in semen (HIV/Hep C), ejaculation dysfunction (retrograde ejaculation, electro-ejaculation), presence of other cells and reactive oxygen species and antisperm antibody. Indications from ICSI in surgically retrieved sperm are classified as epididymal (congenital bilateral absence of vas deferens, ejaculatory duct obstruction, post vasectomy, failed vasovasotomy) and testicular (all indication of epididymal sperm, non obstructive azoospermia such as germ cell aplasia, maturational arrest, hypospermatogenesis; postmortem sperm retrieval). Some studies have suggested that the use of ICSI is mandatory in cases of male infertility caused by azoospermia, absolute asthenozoospermia, and globozoospermia (Esteves et al., 2011; Tournaye, 2012; Esteves and Varghese, 2012; Miyaoka and Esteves, 2013; Esteves et al., 2013; Esteves, 2015; Povlsen et al., 2015; Esteves, 2016; Rubino et al., 2016; Dam et al., 2017). High rates of ICSI are also recommended in cases of high sperm DNA fragmentation (Zini et al., 2008; Robinson et al., 2012; Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, 2013; Zhao et al., 2014; Osman et al., 2015; Agarwal et al., 2016; Agarwal et al., 2016; Simon et al., 2017; Esteves et al., 2017) and severe OAT (Tournaye et al., 2002). In the presence of moderate OAT (Shuai et al., 2015), isolated teratozoospermia (Lundin et al., 1997; Osawa et al., 1999; Keegan et al., 2007; Dubey et al., 2008; Hotaling et al., 2011;), and antisperm antibodies (Zini et al., 2011) coupled with a male reproductive tract obstruction, both IVF and ICSI have been shown to be equally effect.

Non-male indications for ICSI include oocyte dysmorphism (zona pellucida abnormalities, oolemma/ooplasmic abnormalities), poor quality oocytes, recurrent polyspermia, in vitro maturation (IVM), advanced maternal age, poor responders, tubal ligation, recurrent polyspermia, fertility preservation (elective oocyte cryopreservation, medically-indicated oocyte cryopresevation) and other factors such as unexplained infertility.

In the case of unexplained infertility, IVF and ICSI are equally effective, but sister oocyte studies show that ICSI is superior to IVF for fertilization, whereas the reproductive outcome is not significantly different (Boulet et al., 2015; Bhattacharya et al., 2001; Johnson et al., 2013; Bungum et al.,

2004; Foong et al., 2006). IVF and ICSI are equally effective in infertility caused by poor quality oocytes, poor responders, and advanced maternal age, but are slightly more in favor of IVF (Ferraretti et al., 2011; Sfontouris et al., 2015; Tannus et al., 2017). While ICSI is highly recommended in preimplantation genetic testing (Thornhill et al., 2005; Harton et al., 2011; Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproduction Technology, 2012; Babayev et al., 2014), IVF is preferred in infertility caused by tubal ligation.

5. Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI)

ICSI provides significant advantages in terms of performing and controlling the fertilization process without causing polyspermia and shingles damage. In this section, we will examine the ICSI application in all its aspects.

5.1. Preparation of Oocytes

Superovulation is performed prior to oocyte retrieval in order to obtain a larger number of oocytes from patients receiving IVF treatment. Oocytes collected from patients by various methods are transferred to HEPES/CZB (Kimura and Yanagimachi 1995) (**Table 1**), Whitten's/PVA/HEPES (**Table 2**) or commercial TCM 199 media containing 0.1% hyaluronidase, heated to 37°C. At the end of the oocyte collection process, the tissue residues formed are removed from the medium and within 5 minutes, the cumulus cells begin to separate from the oocyte cells with the effect of the hyaluronidase enzyme. Oocytes separated from cumulus cells are washed with the help of micropipettes by taking hyaluronidase-free HEPES-CZB, Whitten's/HEPES/PVA or TCM 199 drops, and immature, fragmented, abnormal-looking oocytes are eliminated. In the final step, the selected oocytes are placed in a 38.5°C incubator with 5% CO₂ in CZB, Whitten's/PVA or TCM 199 medium and left for maturation (Stein and Schultz, 2010; Ward and Yanagimachi, 2018).

Table 1: Advantages and disadvantages of the methods used before ICSI

Method	Place of Release of Spermatozoon	Amount of Spermatozoon Used	Advantages	Disadvantages	Made works
Dissolution of Zona Pellucida	Around the incision or hole created, outside the oocyte	A large number of spermatozoa	-To ensure that spermatozoa can easily overcome the zona pellucida barrier - To facilitate the emergence of the embryo formed after fertilization from the shingles	-The entry of various contamination factors into the cell from the external environment due to the perforation of the zona pellucida - Causes polyspermy, low fertilization data	In the study conducted in mice, 913 oocyte spermatozoa were left with the molten zona pellucida method, 711 fertilizations, 321 blastocysts were obtained, and a success rate of 35% was achieved (Talansky and Gordon, 1988).
Incision of Part of the Zona Pellucida	Around the incision or hole created, outside the oocyte	A large number of spermatozoa	-To ensure that spermatozoa can easily overcome the zona pellucida barrier - To facilitate the emergence of the embryo formed after fertilization from the shingles	-The entry of various contamination factors into the cell from the external environment due to the perforation of the zona pellucida - Causes polyspermy, low fertilization data	In a study conducted in humans, the shingles of 2-5-day-old embryos were cut and the rate of emergence of embryos from shingles was examined. In the control group, 22% of the zona detachment was observed, while it was observed in 53% of the oocytes whose shingles were cut (Dokras et al., 1994).
Subzonal Sperm Injection	Between the zona pellucida and the ooplasm	4-6 spermatozoa	- Possibility of injection without damaging the zona pellucida and without disrupting the integrity of the cell - Reducing the time required for spermatozoa to cross the zona pellucida	Observation of polyspermy when the ideal sperm count cannot be set	In a study comparing Subzonal Injection and In vitro fertilization, it was observed that fertilization was 36% in patients who underwent subzonal injection and 24% in patients who underwent IVF (Fishel et al., 1990).

Table 2: CZB and CZB-HEPES medium

MEDIA CONTENT	CZB	CZB-HEPES
NaCl	4.76 g/L	4.76 g/L
KCl	0.36 g/L	0.36 g/L
KH ₂ PO ₄	0.16 g/L	0.16 g/L
MgSO ₄ · 7H ₂ O	0.29 g/L	0.29 g/L
NaHCO ₃	2.11 g/L	2.11 g/L
CaCl ₂ · 2H ₂ O	0.25 g/L	0.25 g/L
Na ₂ -EDTA · 2H ₂ O	0.04 g/L	0.04 g/L
L-glutamine	0.15 g/L	0.15 g/L
Na-lactate 60% syrup	3.145 g/L	3.145 g/L
Na-pyruvate	0.03 g/L	0.03 g/L
Glucose	1.00 g/L	1.00 g/L
Penicillin	0.05 g/L	0.05 g/L
Streptomycin	0.07 g/L	0.07 g/L
BSA	4.00 g/L	4.00 g/L
Hepes-Na	---	0.52
NaHCO ₃	---	0.42
PVA	---	0.10

5.2. Preparation of Pipettes

Two types of pipettes are used to perform ICSI, a holding pipette and a manipulator pipette. Although these pipettes are readily available, in many studies, researchers prepare the pipettes themselves. Manipulator pipettes are responsible for puncturing the zona and releasing spermatozoa into the cell. For this reason, the tip of the manipulator pipettes is prepared in the form of a cone (Acar, 2011). A horizontal pipette puller is used to obtain a properly shaped pipette tip (Horizontal pipette puller, **Figure 12**).



Figure 12. Horizontal pipette puller.

Temperature, time, gravitational force and drafting speed have a direct effect on the formation of the pipette. The horizontal pipette puller applies some heat to the tip of the pipette, and the tip of pipettes, which are mostly made of borosilicate, gains elasticity under the influence of temperature. The pipette puller device pulls the heated pipette tip at a certain speed, thinning it to the desired fineness. The desired fineness level for manipulator pipettes is 5-6 μm on the inner surface of the tip of the pipette and 7-8 μm on the outer surface. Depending on the type of micromanipulator or the user's use, the tip of the pipette is tilted at an angle of 30° to 50°. After the drawing process is done, the tip of the pipette is made conical with the help of a microgrinder when needed according to the intended use of the manipulator pipette. During this process, distilled water or milli-Q water (Palermo et al., 1992) is dripped onto the sharpener to facilitate the sharpening process (Joris et al., 1998). After this step, the micropipette is washed with fluoric acid solution for a few seconds. The purpose of this washing is to remove glass dust and particles remaining in the pipette (Ward and Yanagimachi,

2018). After this step, the re-washed pipettes are placed in the Microforge and rotated up and down at 1500 RPM to allow the liquid in the pipette to come out. The pipette, which gets rid of the liquid inside, is placed horizontally and exposed to dry sterilization at 120°C (Joris et al., 1998).

The construction of holder pipettes is less laborious than the manufacture of manipulator pipettes. The pipettes placed in the horizontal directional pipette puller are pulled until they reach the desired fineness. The most suitable fineness level for a manipulator pipette is 15-20 μm inside diameter, while its outer surface is 60-80 μm in diameter (Van Steirteghem et al., 1993, Van Steirteghem et al., 1996). The pulled pipettes are broken with the help of micro sharpener and the broken pieces are formed into a round line by the sharpener. After this stage, the roughness at the tip of the holder pipette is removed with the help of fire in the microoven and it takes on a smooth structure. What is done after this step is the same as the steps of the manipulator pipette. Prepared and sterilized pipettes are placed in plastic containers or ready-to-use pipette holders and removed for use.

The shaping of the straws is adjusted to suit the task they are to perform. Both the inner and outer diameter of the holding pipette are much thicker than the manipulator pipette, and the tip is blunt. The manipulator pipette, on the other hand, is very thin and sharp compared to the holder pipette. The reason for this is to facilitate the insertion of the manipulator pipette into the oocyte and to cause less damage to the oocyte. The above mentioned pipettes are commercially sold by many companies. These straws, which are specially produced according to their duties, are illustrated in **figure 13** and **figure 14**. In order not to cause degeneration in the oocyte and to facilitate manipulation, an apparatus called a piezo pipette is used. Thanks to this apparatus, the manipulator pipette emits very small vibrations and transmits this vibration to the tip of the pipette. These extremely small vibration waves are called piezo waves. Thanks to these waves, the insertion of the pipette into the oocyte becomes easier.



Figure 13: Commercial micropipette

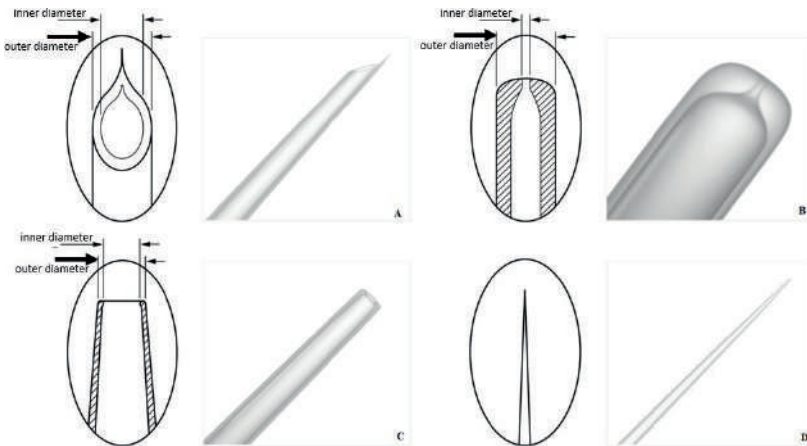


Figure 14: The pipette indicated by the letter A is a microinjection pipette. The tip of this pipette is oval and the tip is pointed to provide a comfortable entrance to the oocyte. The pipette holder indicated by the letter B is the pipette. In this pipette, the outer diameter is much thicker than the inner diameter and is used to hold the oocyte during microinjection. It is used in the above-described “puncture of part of the zona pellucida” method with the pipette indicated by the letter C. Thanks to its oval tip, it helps to puncture the shingles layer around the oocyte in an oval shape. Finally, the pipette indicated with the letter D is used in the method of “cutting a part of the zona pellucida”, which is an auxiliary technique, which is also mentioned above. Therefore, the tip ends in a pointed way to facilitate the cutting process.

5.3. Preparation of Sperm

The sperm retrieval process is applied differently in humans and animals. Different types of semen collection methods are used in different animal species. For example, in mice, the animal to be semen is killed and the epididymis is removed. An incision is made in the distal (thicker side) part of the epididymis held by the proximal (thinner side) and flowing semen is poured into a 1.5 mL microcentrifuge tube. 0.5 mL of CZB-HEPES medium is added to it and kept at 37°C for 10 minutes. Motile spermatozoa accumulated in the upper parts of the solution are collected. T6 medium is used in humans for this procedure. Sperm mixed with 0.5 mL of T6 medium (**Table 3**) in a 1.5 mL microcentrifuge tube is centrifuged at 1800 rpm for 5 minutes. At the end of centrifugation, the upper supernatant is removed and the remainder is resuspended with 20-50 μ L of T6 medium. 2-4 μ L of semen taken from the suspension is transferred to 1 g/10 ml of polyvinylpyrrolidone (PVP) solution to be used (Van Steirteghem et al., 1993).

Table 3: T6 medium

MEDIA CONTENT	T6 (mM)
NaCl	99.4 mM
KCl	1.42 mM
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0.71 mM
Na ₂ HPO ₄	0.36 mM
CaCl ₂ ·2H ₂ O	1.78 mM
NaHCO ₃	25 mM
Glucose	5.56 mM
Na pyruvate	0.47 mM
Na lactate	24.9 mM
Penicillin	100 IU/ml
Streptomycin S04	50 μ g/ml
Phenol red	0.001 %

In order to achieve success in ICSI applications, the quality of spermatozoa is as important as the quality of the oocyte. At this stage, the difference between the high quality and poor quality spermatozoa is revealed by several different separation methods. Separation of spermatozoa from bacteria, dead cells and various particles is ensured.

Below are some of these methods.

5.3.1. Swim Up Method

The swim up method, which means up-floating in Turkish, is based on the principle of separating motile sperm (the smooth, linear, active and stable movement of spermatozoa in the direction of the head) by floating them from the others. For this method, semen frozen in pellets or liquid straws is used. The semen, which are thawed for 25 seconds at 38.5°C, are poured into 15 ml cone-shaped tubes at a dose of 1 ml. Equal volume of Tyrode's Albumin Lactate Pyruvate (TALP, 114 mM NaCl, 3.1 mM KCl, 0.3 mM NaH₂PO₄, 2.1 mM CaCl₂, 0.4 mM MgCl₂, 2 mM NaHCO₃, 0.2 mM sodium pyruvate, 10 mM sodium pyruvate, 10 mM sodium pyruvate) ml gentamicin sulfate, 10 mM Hepes, and 3 mg/ml BSA) medium or similar suitable media can be added. These media are used in both the swim up method and the spermatozoon washing method. The 15 ml conical tube in which the medium-sperm mixture is placed is kept at an angle of 45° in an incubator containing 5% CO₂ at 38.5°C for 30 to 60 minutes. During this time, motile spermatozoa swim to the upper part of the medium, while non-motile spermatozoa, various cells and particles remain at the bottom of the medium. The spermatozoa remaining on the upper surface of the medium are collected with the help of a micropipette and fertilization drops are prepared. The advantage of this method is that at least 90% of the semen whose density is determined by the hemocytometric method are motile. Obtained spermatozoa are free from contamination factors (Centola, 2005; Acar, 2011).

5.3.2. Sperm Washing Method

In the ordinary semen washing system, all living and dead cells are obtained. The thawed semen as described in the swim up method is placed in the centrifuge tube and a washing solution is added to it, 2 or 3 times the amount of semen. The same volume of water-filled centrifuge tube is placed in front of the semen that reaches its final volume with the added washing solution and centrifuged at 280-300 RPM for 10 minutes. At the end of the centrifugation, semen and other cells accumulate at the bottom, while the supernatant liquid remains at the top (**Figure 15**). With the help of a pipette, the supernatant is removed and replaced with a new one, and the semen and medium are mixed again. After mixing, centrifugation is performed once again in the same way and the supernatant is removed. The last remaining portion is resuspended in culture medium and made ready for injection.

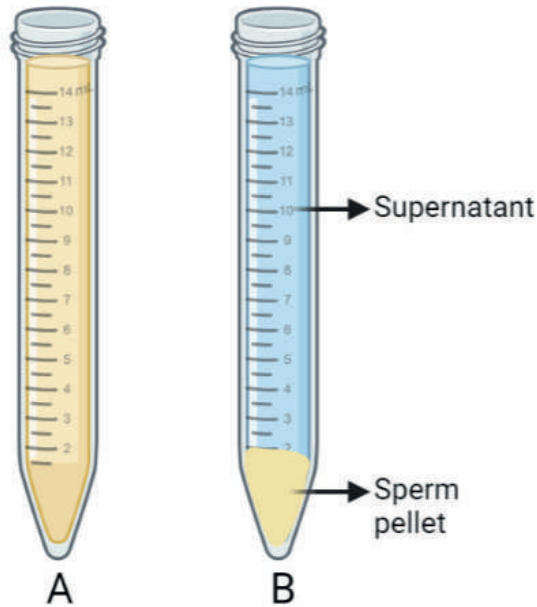


Figure 15: Sperm preparation for insemination.

This system is the most common system in terms of easy construction. It also allows the removal of cryoprotectants containing egg yolk, glycerol and chemicals in the extender (Acar, 2011). Although the system in question is advantageous in terms of easy implementation, it also has many disadvantages. At the end of the centrifugation process, there are dead cells, white blood cells (WBC), various microorganisms and many particles, as well as high quality spermatozoa at the bottom. Since it is known that white blood cells and dead cells also form reactive oxygen groups (ROS), the presence of ROS, which has a very harmful effect on the membrane of the spermatozoa and organelle membranes, reduces success (Mortimer, 2000; Centola, 2005).

5.3.3. Percoll Density Gradient

Percoll is defined as a colloidal suspension of silica particles coated with polyvinylpyrrolidone (PVP) (Acar, 2011). While this method was widely used in the 1980s, its use to separate human semen is now banned due to its high endotoxin content. Likewise, its use as a technique for separating animal semen has decreased. The Percoll density gradient method can be explained as follows. 90% percoll, 45% percoll and semen are placed in a centrifuge tube from bottom to top, respectively. The tube is centrifuged

at 700 RPM (Parrish et al., 1995) for 30-45 minutes. At the end of the centrifugation process, it is seen that motile spermatozoa are located on the lowest surface of the tube. Wolf et al (2008) achieved pregnancy by using percoll and swim-up methods in their study on cattle, and as a result, they compared the genders. As a result of this study, which is based on the information that male spermatozoa are lighter than females, they go faster than females, it was determined that more male offspring were born in the pups obtained by the swim up method compared to the pups obtained by the percoll method.

The Percoll method is more advantageous than the other two methods in terms of obtaining the highest motility rate, eliminating reactive oxygen groups and separating them from leukocytes. Despite these, it is not a preferred method today as the procedures are expensive, contain a high level of endotoxin and are not used much in the field of ICSI.

5.3.4. Immobilization of Spermatozoa

The spermatozoa, whose quality is determined by the methods mentioned above, are transferred to the PVP drops for the immobilization process and mixed. 10 spermatozoa, which are thought to be beautiful, are taken from the transferred spermatozoa and transferred to another PVP drop. The spermatozoa transferred to the second PVP drone are first pulled into the pipette starting from their tails and the head is left out so that their necks are at the tip of the pipette. The head and tail are separated from each other by pressing the neck with the tip of the micropipette. The same procedure is applied to all spermatozoa and at the end of the procedure, the head of the spermatozoa is pulled to the manipulator micropipette and made ready for injection (**Figure 16**).

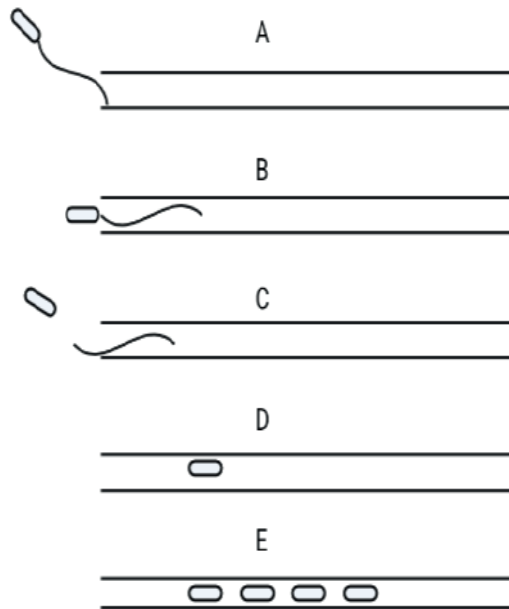


Figure 16: In this figure, the drawing of the semen into the pipette in the part indicated by A, its positioning in the picture B, the separation of the head and tail in the picture C, the aspiration of the head in the picture D and the positioning of the heads of the spermatozoa in order to make consecutive injections in the picture E are shown.

During this process, the question arises why the head and tail of the spermatozoa are separated. In response to this question, Yanaihara et al. (2005) point out 2 factors as the reason. The first of these is the need to restrict the movement of spermatozoa. In order to facilitate the injection, the spermatozoa are drawn into the micropipette, first their tails and then their heads. In this way, the head of the spermatozoon is forward during the injection and it can be released into the ooplasm more easily. However, after motile spermatozoa are drawn into the pipette, they continue to move and move and all spermatozoa can be collected at the entrance of the pipette in multiple injections. In this case, manipulation and injection becomes very difficult.

While the spermatozoa are drawn to the micropipette, some PVP medium is also drawn with the pipette. Since these extracted mediums are transferred into the oocyte during injection, they are aspirated back to eliminate their harmful effects. This process makes micromanipulations made at such a small level difficult, damages the oocyte and prolongs the healing process. The

second factor is aimed at facilitating fertilization. According to Yanaihara et al. (2005), the pronucleus in sperm is formed as a result of decondensation of the nucleus, which is formed by damage to the membrane of the sperm. On this subject, Palermo et al. (1996) used 2 different (standard immobilization, aggressive immobilization) immobilization methods in epididymal semen, frozen-thawed epididymal semen, testicular semen and fresh semen in their study in humans and it was determined that the aggressive immobilization method gave better fertilization results in all semen. This is illustrated in more detail in **Figure 17**.

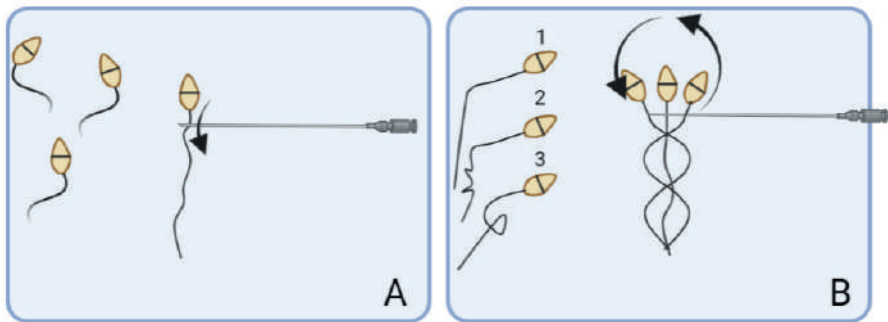


Figure 17: The standard immobilization pattern is shown as A, and the aggressive immobilization pattern is shown as B. According to the study, although aggressive immobilization gives better results, problems may occur in spermatozoa from time to time. While the format shown in number 1 is the desired format, undesirable situations shown in numbers 2 and 3 may also occur.

In cattle, fresh or frozen-thawed semen is used. The collected semen is placed in a centrifuge tube and centrifuged in medium containing 20mM HEPES (10 minutes at 300 RPM). 0.1mL of washed semen is taken and transferred into 5mM dithiothreitol (DTT) and left for 1 hour. DTT causes the weakening of the proteamine disulfide bonds at the head of the spermatozoa and decondensation in the nuclear chromatin of the head of the spermatozoon, resulting in a pronucleus (Suttner et al., 2000; Galli et al., 2003). To separate it from DTT, it is centrifuged 2 times in HEPES at 350 RPM for 10 minutes and transferred to the micromanipulator drone. In order to slow down the motile spermatozoa, 3 μ L of semen is transferred into 8% PVP medium. 2 drops of 5 μ L each are prepared in 6 cm petri dishes. One contains spermatozoa in PVP and the other contains 3 or 4 oocytes. After the spermatozoa are immobilized in the above-mentioned manner, injection is made (Li et al., 2003).

5.4. Oocyte Injection of Spermatozoa

In this section, the process of intracytoplasmic sperm injection, which is the main procedure, will be discussed after the appropriately retrieval and maturation of oocytes according to the selected animal species, and the preparation of semen during maturation.

Petri dishes are prepared for ICSI application. First, a line is drawn on the back of the petri dish to be treated, and the petri dish is divided into 2 parts, up and down (**Figure 18a**), then $5\mu\text{L}$ PVP drops are prepared on the upper part of the drawn line (**Figure 18b**). The drops above the line are reserved for semen-related operations. After this step, $20\mu\text{L}$ drops are prepared at the bottom of the line. Although the content of these drops differs according to the solution used, HEPES/CZB or Whitten's/PVA drops with similar properties are usually prepared (**Figure 18c**).

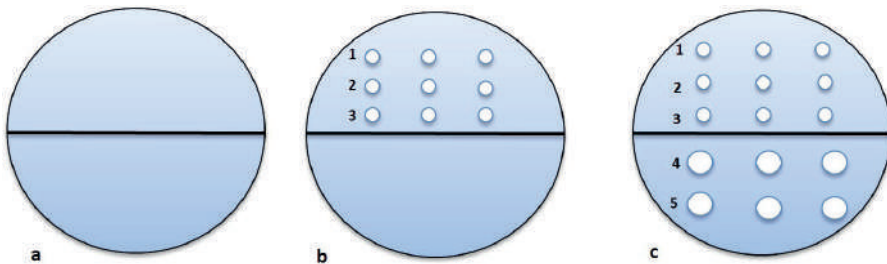


Figure 18: Preparation of the ICSI application petri dish

Prepared drops are classified as 1, 2 and 3 from top to bottom. The first drop series (number 3) above the line is used as semen storage. Selected motile spermatozoa are placed in these drops and spermatozoa to be selected are selected from these drops. The 10 selected spermatozoa are removed to a top layer, that is, to the number 2 drops. Here, the spermatozoa are washed, their heads are separated from the tails and immobilized, and the oocyte is kept ready for injection. A top layer, number 1, is used to clean various residues that may be found in the pipette after manipulation. Of the 2 layer drops at the bottom of the line, the ones in the first layer (number 4) are used as oocyte storage and ICSI applications are made in these drops. The drops in the lowest layer (number 5) are used as adjustment drops for the correct positioning of the micropipettes. This system can be rearranged according to the user's ability to manipulate easily and the mobility of the manipulator. A few examples of this situation are shown in **Figure 19** (Yanaihara et al., 2005).

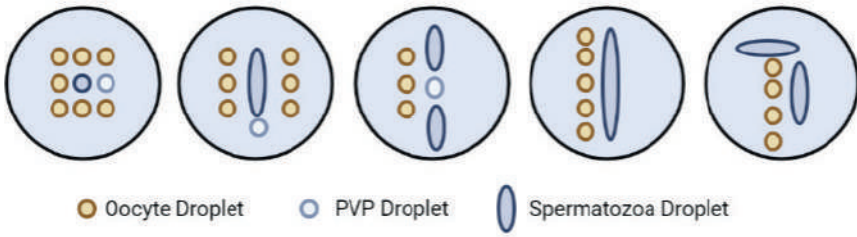


Figure 19: Alternative ICSI application plates

ICSI applications are often made in 60 mm plastic petri dishes. The first polar body (PB) is generally positioned at 6 and/or 12 o'clock. The zona pellucida is pierced with the help of piezo waves and the injection pipette enters the oocyte without damaging the zona pellucida. Before the tip of the pipette reaches the middle part of the oocyte, the oolemma is passed and the semen is left in front of the trapping pipette by advancing to the holding pipette. The important point here is that the spindle fibers in Metaphase II are located under the 1st polar body (Hardarson et al., 2000). Stoddart et al., in their study, observed that positioning the polar body at 12 o'clock during ICSI achieved higher success than positioning it at 6 o'clock (Stoddart and Fleming, 2000). Blake et al. emphasized that the best quality embryos were obtained from oocytes with PB positioned at 11 o'clock and 7 o'clock in their study (Blake et al., 2000). In their study, Yanaihara et al. (2005) divided the oocyte into 9 equal parts, in which they arranged the polar body to be positioned at 12 o'clock, and injected semen into different parts by piercing the zona pellucida with an injection pipette at 3 o'clock. The study and its results are shown in Figure 20.

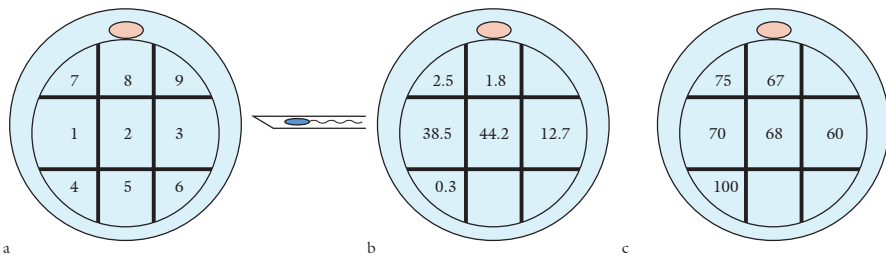


Figure 20: In the picture shown with the letter a in Figure 18, the ooplasm is divided into 9 parts and numbered. In the part shown with the letter B, the part where the semen is left and the positioning situation are shown. In the study, it was observed that 80% of the spermatozoa were located to the left of the midline. In the part indicated with the letter C, the fertilization rates according to the regions were specified and the lowest rate of fertilization was observed in the semen left in the 3rd part to the right of the midline (Yanaihara et al., 2005).

It is beneficial to aspirate the PVP medium that is involuntarily injected into the ooplasm during the sperm release or the semen buffer medium used. Ward et al. (2018) schematized the intracytoplasmic sperm injection as in **figure 21**. This shape was made by Ward and Yanagimachi to schematize their ICSI applications.

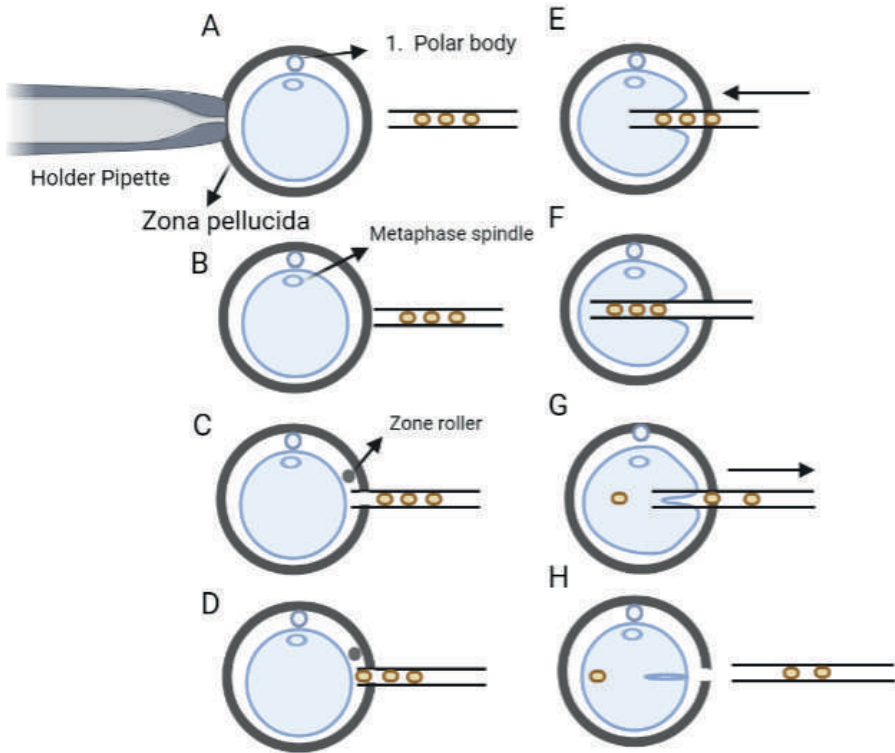


Figure 21: The ICSI process is photographed in Figure 21, the passage of the zona pellucida in the figure shown with C, the entrance to the oolemma and reaching the injection site in the figure shown with E, the release of the semen in the figure shown with F and G, the back aspiration of the semen injection fluid and the position of the semen and their exit from the oocyte are in the figure shown with H (Ward and Yanagimachi, 2018)

After the injection process is finished, the survivors are selected from the samples that are kept at room temperature for 1 hour and transferred to culture drops prepared based on CZB, Synthetic Oviduct Fluid (SOF) or Charles Rosenkrans (CR), and their development is observed at 38.5 °C in an environment containing 5% CO₂. Kimura and Yanagimachi investigated the healing process of oolemma after puncture and emphasized that healing

is better at lower temperatures. They depicted this situation as in **figure 22** (Kimura and Yanagimachi, 1995).

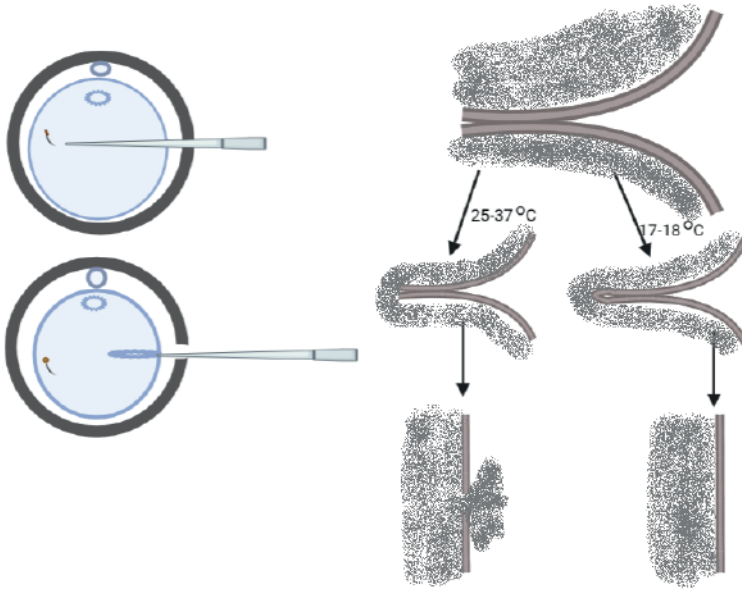


Figure 22: The puncture of the oolemma during injection and the damage of the manipulator pipette to the oolemma are shown. Under normal conditions, the oolemma shortens and returns to its original state and the wound lips are closed, but at temperatures of 25-37°C, the recovery process accelerates and the plasma membrane takes its original form before it can heal. In this case, ooplasm exits and may cause the oocyte to fail to develop. When the ambient temperature is lowered, the recovery time of the oolemma increases and the wound lips have enough time to unite. In this case, the oocyte is not damaged and can continue to develop.

5.5. Oocyte Activation

Oocyte activation is a series of events that transforms the metaphase II oocyte into a fertilized egg ready to initiate embryogenesis. Calcium waves created by the spermatozoon cause stimulation of the cortical granules when the sperm enters the oocyte and comes into contact with the ooplasm. The cortical granules separated from the ooplasm gather under the zona pellucida and combine with the zona pellucida, changing the structure of the zona pellucida. In this way, the oocyte combined with the sperm forms the polyspermy block, which protects the oocyte against external factors and prevents other sperm from attaching to the zona pellucida and passing through the zona pellucida. The oocyte cell completes metaphase II to complete the cell cycle and allow the formation of the female pronucleus

that fuses with the pronucleus from the sperm. With the formation of the cytoskeleton, the zygote is protected and embryo formation takes place.

The most important key that initiates all these changes is the amount of calcium that increases with the spermatozoon that enters the oocyte to perform fertilization (Ramadan et al., 2012). The increase in intracellular calcium mostly occurs due to the release of calcium in the endoplasmic reticulum (Wakai and Fissore, 2013). While the increase in calcium in *in vitro* fertilization starts with the penetration of the sperm into the oocyte, it is shaped by the influx of calcium from the ambient fluid during the provoked injection such as intracytoplasmic sperm injection (Tesarik et al., 2000).

With the increase in the amount of calcium in the cell, calcium-sensitive cellular receptors are stimulated and oocyte activation is initiated. Scientists stated that spermatozoa secrete phospholipase-C-zeta (PLC ζ) protein after entering the oocyte, and this protein causes calcium release from the endoplasmic reticulum of the oocyte via inositol-1.4.5-triphosphate into the oocyte cytosol (Saunders et al., 2002; Aarabi et al., 2012). There are three types of artificial activation methods for oocyte activation: mechanical, electrical and chemical activation.

- 1. Mechanical Activation:** It is based on the puncture of the zona pellucida to ensure calcium entry into the oocyte. Since the zona pellucida is damaged during these procedures, there is a risk of contamination and deterioration of the integrity of the oocyte.
- 2. Chemical Activation:** It is the activation method made by adding some chemical substances that increase the calcium in the oocyte to the culture medium after microinjection.
- 3. Electrical Activation:** During microinjection, low-voltage electrical waves are given to the oocyte, causing the calcium in the oocyte endoplasmic reticulum to come out. At the same time, the given electricity also changes the structure of the phospholipids in the cell membrane, causing the calcium channels in the cellular pores to open, and it is a method based on the activation of the calcium entering the cell. During this procedure, Zimmerman mammalian cell fusion medium (Table 4) (Bertsche et al., 1988) and Zimmerman cell fusion apparatus (Figure 24) are used (Ware et al., 1989). There are copper electrical probes on the right and left parts of the fusion apparatus. One probe is positively (+) and the other is negatively (-) charged (Figure 25). In order to fix the probes, a partition apparatus is placed on the right and left, and glass partitions are placed above and below.

In this process, the oocytes taken from the culture medium are washed 2-3 times with Zimmerman mammalian cell fusion medium and the oocytes are expected to settle to the bottom. After the oocytes sink to the bottom, the fusion medium is left between the copper wires in the fusion apparatus and 110-120 V electricity is applied for 30 μ s. In some studies, 4V electricity is also applied for 10 seconds (Wang et al., 1998).

Table 4: Zimmerman Mammalian Cell Fusion Medium

MEDIA CONTENT	Zimmerman Mammalian Cell Fusion Medium (mM)
Glucose	27 mM
NaCl	70 mM
KCl	3.4 mM
KH ₂ PO ₄	0.6 mM
Na ₂ HPO ₄	1.1 mM
Calcium acetate	0.1 mM
Magnesium acetate	0.5 mM

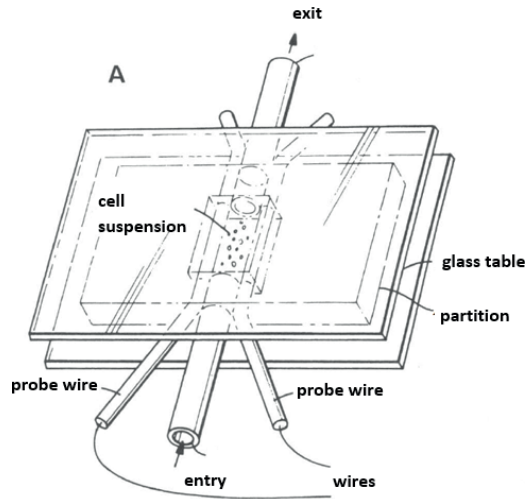


Figure 23: The Zimmerman cell fusion apparatus is fixed with 2 glass plates from the top and bottom, and is separated from each other by a partition for placing the probes and ensuring cell flow between the probes. The probes are located on the right and left in the middle of the intermediate chamber. The probe cables, which provide the transmission of electricity, enter from the bottom of the apparatus and exit from the upper part. There is a tube between the probe cables. From this tube, the cell suspension is left between the probes and after the electrification process is finished, it is taken out of the apparatus with the same tube system as the cell.

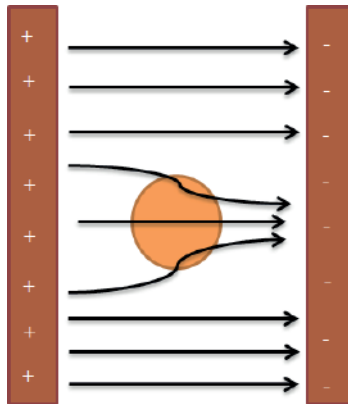


Figure 24: The cell passing between the probes is placed between the positively charged probe and the negatively charged probe and is expected to sink to the bottom. Electricity is applied to the sinking oocyte and its activation is initiated.

After the electrification process is completed, the oocytes are collected again and washed with the culture medium and then left to incubate in the new culture medium at 38.5°C in an environment with 5% CO₂.

Many scientists have used various methods for oocyte activation. Some of these are listed below.

- Ionomycin (Ware et al., 1989).
- Ethanol (Nagai, 1987).
- 6-dimethylaminopurine (DMAP) (Keskintepe et al., 2002).
- Electrical Stimulation (Kono et al., 1989).
- Cycloheximide (Sirard et al., 1989).
- Cytosialysin (Lagutina et al., 2004).
- Puromycin (Murase et al., 2004).

Chung et al. (2000) investigated the effects of different substances on oocyte activation in their study in cattle, used combinations of 5μM ionomycin, 5μM ionomycin + 1.9mM DMAP and 5μM-50μM ionomycin and found that the most effective method was 5μM ionomycin + 1.9mM DMAP. While this situation has been demonstrated in cattle in this way, Wang et al. (1998) emphasized that electrical stimulation is more effective than chemical activation of the pig oocyte in their study in pigs. Collas et al. (1993) investigated the effects of electrical and chemical stimulation in their study on bovine oocytes.

While electrical stimuli affect the Ca^{+2} increase very rapidly, ionomycin administration provides small increases in the temporary Ca^{+2} increase. As it can be understood from here, different methods of stimulating activation are used in different animal species. While stimulating oocyte activation by chemical method is more effective in cattle, electrical activation is more effective in pigs.

6. Short- and Long-term Risks of ART Technology

The number of couples undergoing IVF treatment continues to increase rapidly day by day. Worldwide, 5 million babies have been born thanks to ART, and today, in vitro fertilization accounts for approximately 2% of all deliveries. Therefore, information on the long-term health of children born by in vitro fertilization is a matter of great interest. Babies born with ART have a higher danger of birth defects. Many studies have suggested an advanced risk of birth defects in babies born with ART compared to babies born naturally (Bonduelle et al., 2005). The miscarriage rate in pregnancies obtained by in vitro fertilization was reported to be 24-30% higher than in natural pregnancies. It has been reported that aneuploidy is most common in X, 22, 21, 13 and 4 chromosomes and is found in roughly half of the embryos that spontaneously abort (Tan et al., 2004).

It was observed that defects occurred in various systems of the body, but when evaluated in terms of prevalence, it was observed that there were no significant differences. It has been suggested that the effect on the nervous system is higher when compared to the face, eyes, ears and neck. Moreover, it has been suggested that the probability of having more than one birth defect is high in children born with ART, and that there is a relationship between cerebral palsy, a neurological disorder and ART (Hansen et al., 2002; Stromberg et al., 2002). Recent studies have also revealed that ART disrupts glucose metabolism, increases fasting glucose levels and causes insulin resistance (Tamashiro et al., 2002; Ceelen et al., 2008; Scott et al., 2010). In an animal study, it was suggested that ART-treated mice had a hyperinsulinemic response to the intraperitoneal glucose tolerance test, although they had similar body weights to control mice (Scott et al., 2010). In line with these results, it can be said that mice born with ART are insulin resistant independent of obesity. According to a different study, ART might raise the risk of cardiovascular disease (Watkins et al., 2007). Watkins et al. found that mouse pups raised in vitro from the two-cell to early blastocyst stage had higher systolic blood pressure at 21 weeks of age (Watkins et al., 2007). Another study in humans reported that systolic and diastolic blood pressure levels were higher in children born with ART than in naturally

born children (Ceelen et al., 2008). In addition, another research article on animals suggested that ART may affect thyroid function. It has been reported that serum T3, T4 and potassium concentrations of calves obtained from in vitro fertilized embryos are lower than those obtained from artificial insemination (Rerat et al., 2005). In another human study, it was reported that higher thyroid stimulating hormone (TSH) levels were observed in IVF children compared to naturally born children (Sakka et al., 2009).

Despite the abundance of evidence indicating that ART heightens the likelihood of both immediate and enduring complications, the underlying factors responsible for this outcome remain a topic of ongoing debate and lack a definitive consensus. The causality of complications arising from ART treatment remains uncertain, as it is unclear whether the adverse outcomes are attributable to the ART procedure itself or to other factors associated with the infertile couple receiving ART therapy. Genomic instability may be caused by the ART procedure or the infertile history of couples, as reported in literature (Feng et al., 2008). According to a particular study, there was a marginal escalation in the instability of dynamic mutations in the offspring who were conceived through assisted reproductive technology (ART) in comparison to the offspring who were conceived naturally, despite the fathers having normal spermatogenesis and genetic backgrounds. The presence of instability could potentially indicate an issue with infertility, as well as controlled ovarian hyperstimulation and/or conditions related to in vitro culture.

In the ICSI method, a single sperm cell is injected into the oocyte through micromanipulators. By using this method, even sperm with impaired motility and sperm with abnormal morphology have the ability to fertilize the oocyte. As a result, there are worries about the safety of ICSI and the genetic risks associated with children born using this procedure. Because the selection of a morphologically normal sperm under the microscope while using the ICSI method might not be as precise as in vivo. Babies born through this procedure may be more likely to have problems if sperm with poor motility and morphology is used. When infertile men diagnosed with oligozoospermia or azoospermia have children with the ICSI method, the incidence of chromosomal abnormalities such as Y chromosome deletions and abnormal karyotypes was found to be high in the offspring of these men (Simpson and Lamb, 2001). In addition, since the natural selection in the oocyte membrane, which occurs in both natural pregnancy and classical IVF, does not occur in the ICSI method, it allows genetically and structurally abnormal sperm to fertilize the oocytes and to carry the abnormal genetic material to the offspring (Lu et al., 2013). Moreover, unlike classical IVF, it

is possible for foreign materials to enter the oocyte following ICSI since the cell membrane of the oocyte is physically disrupted (Bowen et al., 1998).

Mutations can also occur in the ICSI method as a result of in vitro chemical and environmental exposures (Simpson and Lamb, 2001). According to the results reported from prenatal diagnoses, it has been reported that pregnancies obtained by the ICSI method tend to have a higher frequency of aneuploidy compared to naturally conceived children (Tournaye et al., 1995; In't Velt et al., 1995; Bonduelle et al., 2002; Van Steirteghem et al., 2002). The genetic consequences of the use of the ICSI technique in babies born with the ICSI method have been investigated by many researchers (Bonduelle et al., 2002; Bonduelle et al., 1999). It has been reported that de novo chromosomal abnormalities are associated with 1.66% of autosomes and sex chromosomes, and 0.92% of hereditary structural chromosomal abnormalities inherited from the father. As a result of the evaluations, it has been shown that the main congenital abnormalities are equal to 2.3% of the total number of children born. When fetal deaths were evaluated, it was observed that it was 1.1% after the 20th week of pregnancy. Another study compared data between ICSI (n = 889) and IVF infants (n = 995) born between 1991–1999 and 1983–1999. It has been reported that the ICSI group did not show an increased risk of major malformations or complications compared with the IVF group (Bonduelle et al., 2002). It has been reported that children born by the ICSI method show a higher incidence of hypospadias when compared to children born naturally. However, no other situation that could pose an extreme risk was observed, suggesting that this may be related to the hormones taken by the mother at the beginning of her pregnancy or the father's subfertility (Wennerholm et al., 2000; Ericson and Kallen, 2001). Although genetic factors are known to be effective in the etiology of azoospermia (Peschka et al., 1999; Vegetti et al., 2000), it has been argued that infants born from epididymal or testicular spermatozoa by ICSI method do not have higher risks for congenital abnormalities compared to naturally-born infants (Bonduelle et al., 1998; Bonduelle et al., 1999; Bonduelle et al., 2002). In addition, a high incidence of congenital abnormalities was not observed in children born from pregnancies obtained by transferring frozen-thawed embryos obtained by the ICSI method.

In another study evaluating data on 139 children born by the ICSI method, congenital abnormalities were observed at the level of 7.6% and half of these abnormalities were at the minor level (Wennerholm et al., 2000). In this study, while the relative risk of congenital abnormality was 1.75% in children born with ICSI, this risk decreased to 1.19% in twins or

triplets. The only congenital abnormality observed at an alarmingly high rate was hypospadias with a rate of 3%. In another study in which post-ICSI techniques were applied, it was suggested that the somatic development of children was normal (Van Steirteghem et al., 2002). To assess the mental development and fertility of children born with the ICSI technique, long-term research are required. It may be advised to do cytogenetic analysis of haploid male gametes from ejaculates or testicular biopsy samples before ICSI method is used in men with low sperm count or azoospermic in order to decrease the potential dangers of ICSI method in foetuses or neonates. Two distinct investigations, one after the other, looked at the mental and neuropsychiatric growth of kids born using the ICSI technique. With the exception of issues related to multiple pregnancies (Bonduelle et al., 1998; Van Steirteghem et al., 2002), no conclusions have been drawn to support a major abnormality in children born by the ICSI method or a significant departure from the normally naturally conceived population based on findings regarding the presence of hypospadias (Wennerholm et al., 2000; Ericson and Kallen, 2001). According to a different study (Bonduelle et al., 2005), infants born through the IVF and ICSI methods required more medical resources than children born spontaneously. Additionally, it was found in this study that children born using the ICSI technique have a higher rate of congenital abnormalities.

Polyvinylpyrrolidone (PVP) is employed in the Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) technique to enhance the sperm cell's viscosity and promote the transportation and mobility of the sperm. As a result of the studies, it has been reported that PVP causes significant damage to the membrane of the sperm cell. It has even been found that PVP solution is found in embryos to be transferred to the mother, and pregnancies with the embryos created by ICSI method are associated with chromosomal abnormalities (Jean et al., 2001; Parmegiani et al., 2010).

7. Epigenetic Risks of ICSI

Interest in the epigenetic effect of the ICSI method has increased in recent years. Epigenetics emerged as a discipline based on the concept of 'epigenesis'. Epigenesis provides a framework for how various cell phenotypes can evolve from a single set of identical genetic code. Epigenetics is the study of inherited changes in gene expression that occur without a change in the DNA sequence, by transferring them to the next generation. Epigenetic modifications include DNA methylation, histone modification, remodeling of nucleosomes, higher order chromatin rearrangement, and regulation by noncoding RNAs. Epigenetic modifications can affect patterns

of gene expression required in embryonic, fetal and postnatal development (Le Bouc et al., 2010). DNA methylation is the most studied epigenetic mechanism. Changes in DNA methylation and the frequency of imprinting disorders have been associated with ART (Manipalviratn et al., 2009). Gametogenesis and early preimplantation development are characterised by two distinct waves of DNA methylation and demethylation (Reik and Walter, 2001). The procedures of ovarian stimulation, assisted fertilisation, and other in vitro manipulations utilised in IVF have the potential to hinder the establishment of DNA methylation in gametes. This is due to the maintenance of DNA methylation in preimplantation embryos (Falls et al., 1999). DNA methylation is the most studied epigenetic process related to fertility treatment and imprinting syndromes. An important event in early development is imprinting, in which genes are epigenetically regulated and expressed according to parental origin. The disruption of genomic imprinting has been identified as a causative factor in the manifestation of various genetic syndromes, including but not limited to Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS), Prader-Willi syndrome, and Angelman syndrome (AS) (Feng et al., 2011).

Potential epigenetic impairments, including syndromes such as Angelman syndrome (AS), Beckwith–Wiedemann syndrome (BWS), Silver-Russell syndrome (SRS), have been reported in babies born by ICSI in many studies. Asperger syndrome (AS) is a neurogenetic condition characterised by profound mental impairment, delayed motor and balance development, speech impediment, or surprisingly cheerful behaviour. Due to genetic changes that decrease the activity or expression of the UBE3A gene on chromosome 15, this condition, which affects 1 in 20,000 children, is present (Cox et al., 2002; Elgersma, 2015). Case studies have led to the hypothesis that ICSI for infertile couples may raise the likelihood of an imprinting defect leading to AS (Cox et al., 2002; Orstavik et al., 2003). According to a cohort research, couples who underwent hormonal stimulation or ICSI had a considerably greater chance of having a kid with an imprinting issue that causes AS (Ludwig et al., 2005). There are studies in the literature that argue the opposite of this situation. In a research, it was reported that none of 92 children born via ICSI had clinical symptoms of AS (Manning et al., 2006). BWS is an extremely uncommon imprinting condition that affects roughly 1 in 13,700 live births. Macroglossia, midline abdominal wall abnormalities, macrosomia, newborn hypoglycemia, and several developmental malformations are the hallmarks of this congenital overgrowth syndrome condition. According to Manipalviratn et al. (2009), children with this disease have a very high chance of developing embryonal

tumours like Wilm's tumour, rhabdomyosarcoma, and hepatoblastoma. Chromosome 11p15 abnormalities are present in patients with this condition. Maternal and paternal genes (H19, IGF2) implicated in imprinting and the aetiology of BWS have been localised to the 11p15 region. DMR1 normally coordinates the regulation of the maternal H19 and the paternal IGF2 genes (Gosden et al., 2003; Chang et al., 2005; Manipalviratn et al., 2009). A distinct methylation pattern in CvDMR in embryonic and extra-embryonic tissues was proposed in a study where BWS cases were reported as a result of the ICSI procedure (Gomes et al., 2007). The ICSI approach was then used on a pair lacking the BWS phenotype's traits, and distinct maternal methylation patterns in KvDMR were found in DNA samples from various organs (Gomes et al., 2007). In another study, researchers found that loss of maternal allele methylation in differentially methylated regions occurred in 37.5% of ART-born BWS cases and 6.4% of non-ART-born BWS cases when they compared the clinical phenotype and molecular characteristics of 25 BWS children born to ART with those of 97 naturally-born BWS children. They discovered that ART may be linked to compromised normal genomic imprinting in children, which is consistent with the result they obtained (Lim et al., 2009).

These research have led to the conclusion that the ICSI technique considerably raises the likelihood of genetic abnormalities and imprinting issues. There are doubts about the validity of the ICSI technique because it skips some stages of fertilisation in a typical pregnancy and is invasive because the oocyte's cell membrane is physically damaged. To confirm whether this technique raises the risk of genetic abnormalities and imprinting disorders, larger longitudinal investigations are required. Additionally, it is yet unclear if these unfavourable circumstances are linked to the couples' genetic makeup or the therapy methods used. To determine the exact nature of the condition, thorough studies are required.

Conclusion

It is known that more than five million newborns (about 1-4% of the newborn population) have been born with ART worldwide. In assisted reproductive technology, fertilization is carried out by putting the oocytes taken in the laboratory into drops containing spermatozoa, since the fertilization that should occur in the ampulla isthmus region in the normal mating procedure does not occur due to various reasons for various reasons. A healthy oocyte and healthy spermatozoa are required for this method to be successful. IVE, which is a suitable alternative for fertilization that does not occur due to female-related reasons, does not work efficiently in male-related

problems. The ICSI method, which was developed as an alternative to this situation, eliminates the problems related to both women and men. The ICSI method is an alternative method to methods such as IVF and subzonal sperm injection (SUZI). This method has been used quite frequently in the world in terms of eliminating problems related to both men and women and has become the most common procedure applied over time. ICSI is an important strategy to increase ART live birth rates, especially in cases of male-factor infertility. Although ICSI is a useful treatment for infertile couples, it may increase the likelihood of adult disease in newborn babies. To limit the dangers of adult disease from gametes/embryos and to improve ART techniques, risk mechanisms should be further explored. More clinically controlled trials with standard techniques and larger sample sizes are needed. It is critical to learn better about the impact of epigenetics in infertility situations and the detrimental effects of fertility treatment on the health and fertility of future generations. The short- and long-term safety of the ICSI method should be carefully evaluated. Prospective epidemiological studies are needed to identify the specific hazards associated with ART operations and to comprehensively examine potential risk variables associated with adult disease.

References

- Aarabi M, Yu Y, Xu W, et al. The testicular and epididymal expression profile of PLC ζ in mouse and human does not support its role as a sperm-borne oocyte activating factor. *PLoS One*. 2012; 7(3):e33496.
- Abu-Marar E, Al-Hasani S. Eppendorf Micromanipulator: Setup and Operation of Electronic Micromanipulators. In: *Practical Manual of In Vitro Fertilization*. Eds: Springer. 2012; p. 341-345.
- Acar DB, Bastan A. Activation of bovine oocytes following ICSI and effect of activation on embryo according to developmental stages. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 2011; 17:631-634.
- Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril*. 2018; 110(6):1067-1080.
- Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, et al. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl Androl Urol*. 2016; 5(6):935-950.
- Agarwal A, Cho CL, Esteves SC. Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016; 28(3):164-171.
- Asch RH, Ellsworth LR, Balmaceda JP, et al. Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer. *Lancet*. 1984; 2(8410):1034-1035.
- Babayev SN, Park CW, Bukulmez O. Intracytoplasmic sperm injection indications: how rigorous? *Semin Reprod Med*. 2014; 32(4):283-290.
- Bertsche U, Mader A, Zimmermann U. Nuclear membrane fusion in electrofused mammalian cells. *Biochim Biophys Acta*. 1988; 939(3):509-522.
- Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, et al. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001; 357(9274):2075-2079.
- Blake M, Garrisi J, Tomkin G, et al. Sperm deposition site during ICSI affects fertilization and development. *Fertil Steril*. 2000; 73(1):31-37.
- Bonduelle M, Camus M, De Vos A, et al. Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. *Hum Reprod*. 1999; 14 Suppl 1:243-264.
- Bonduelle M, Joris H, Hofmans K, et al. Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age. *Lancet*. 1998; 351(9115):1553.
- Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod*. 2002; 17(10):2600-2614.
- Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic

- sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod.* 2005; 20(2):413-419.
- Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, et al. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection. *JAMA.* 2015; 313(3):255-263.
- Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, et al. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet.* 1998; 351(9115):1529-1534.
- Bungum L, Bungum M, Humaidan P, et al. A strategy for treatment of couples with unexplained infertility who failed to conceive after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online.* 2004; 8(5):584-589.
- Catt J, Krzyminska U, Tilia L, et al. Subzonal insertion of multiple sperm is a treatment for male factor infertility. *Fertil Steril.* 1994; 61(1):118-124.
- Catt JW. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and related technology. *Animal Reproduction Science.* 1996; 42(1-4):239-250.
- Ceelen M, van Weissenbruch MM, Roos JC, et al. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(9):3417-3423.
- Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, et al. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5):1682-1688.
- Centola GM. Sperm Preparation for Insemination. In: *Office Andrology.* Eds: Springer 2005; p. 39-51.
- Chambers GM, Wand H, Macaldowie A, et al. Population trends and live birth rates associated with common ART treatment strategies. *Hum Reprod.* 2016; 31(11):2632-2641.
- Chang AS, Moley KH, Wangler M, et al. Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients. *Fertil Steril.* 2005; 83(2):349-354.
- Chung JT, Keefer CL, Downey BR. Activation of bovine oocytes following intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Theriogenology.* 2000; 53(6):1273-1284.
- Cochran R, Meintjes M, Reggio B, et al. Live foals produced from sperm-injected oocytes derived from pregnant mares. *Equine Vet Sci.* 1998; 18(11):736-740.
- Cohen J, Edwards R, Fehilly C, et al. In vitro fertilization: a treatment for male infertility. *Fertil Steril.* 1985; 43(3):422-432.
- Cohen J, Malter H, Wright G, et al. Partial zona dissection of human oocytes when failure of zona pellucida penetration is anticipated. *Hum Reprod.* 1989; 4(4):435-442.

- Collas P, Fissore R, Robl JM, et al. Electrically induced calcium elevation, activation, and parthenogenetic development of bovine oocytes. *Mol Reprod Dev.* 1993; 34(2):212-223.
- Cox GE, Bürger J, Lip V, et al. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet.* 2002; 71(1):162-164.
- Dam AH, Feenstra I, Westphal JR, et al. Globozoospermia revisited. *Hum Reprod Update.* 2007; 13(1):63-75.
- Devroey P, Van Steirteghem A. A review of ten years experience of ICSI. *Hum Reprod Update.* 2004; 10(1):19-28.
- Dubey A, Dayal MB, Frankfurter D, et al. The influence of sperm morphology on preimplantation genetic diagnosis cycles outcome. *Fertil Steril.* 2008; 89(6):1665-1669.
- Dokras A, Ross C, Gosden B, et al. Micromanipulation of human embryos to assist hatching. *Fertil Steril.* 1994; 61(3):514-520.
- Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod.* 2016; 31(7):1588-1609.
- Edwards RG, Steptoe PC. Current status of in-vitro fertilisation and implantation of human embryos. *Lancet.* 1983; 2(8362):1265-1269.
- Elgersma Y. Neurodevelopmental disease: A molecular tightrope. *Nature.* 2015; 526(7571):50-51.
- Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod.* 2001; 16(3):504-509.
- 2012 World's number of IVF and ICSI babies has now reached a calculated total of 5 million. *Science Daily* 2 May 2022. (<https://www.eurekalert.org/news-releases/851243>)
- Esteves SC, Varghese AC. Laboratory handling of epididymal and testicular spermatozoa: What can be done to improve sperm injections outcome. *J Hum Reprod Sci.* 2012; 5(3):233-243.
- Esteves SC. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl.* 2015; 17(3):459-470.
- Esteves SC. Novel concepts in male factor infertility: clinical and laboratory perspectives. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33(10):1319-1335.
- Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clinics (Sao Paulo).* 2011; 66(4):691-700.
- Esteves SC, Miyaoka R, Orosz JE, et al. An update on sperm retrieval techniques for azoospermic males. *Clinics (Sao Paulo).* 2013; 68 Suppl 1(Suppl 1):99-110.

- Esteves SC, Roque M, Bradley CK, et al. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017; 108(3):456-467.e1.
- Falls JG, Pulford DJ, Wylie AA, et al. Genomic imprinting: implications for human disease. *Am J Pathol.* 1999; 154(3):635-647.
- Feng C, Tian S, Zhang Y, et al. General imprinting status is stable in assisted reproduction-conceived offspring. *Fertil Steril.* 2011; 96(6):1417-1423.e9.
- Feng C, Wang LQ, Dong MY, et al. Assisted reproductive technology may increase clinical mutation detection in male offspring. *Fertil Steril.* 2008; 90(1):92-96.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011; 26(7):1616-1624.
- Fishel S, Jackson P, Antinori S, et al. Subzonal insemination for the alleviation of infertility. *Fertil Steril.* 1990; 54(5):828-835.
- Foong SC, Fleetham JA, O'Keane JA, et al. A prospective randomized trial of conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2006; 23(3):137-140.
- Fulton RM, Keskindepe L, Durrant BS, et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for the treatment of canine infertility. *Theriogenology.* 1998; 1(49):366.
- Galli C, Vassiliev I, Lagutina I, et al. Bovine embryo development following ICSI: effect of activation, sperm capacitation and pre-treatment with dithiothreitol. *Theriogenology.* 2003; 60(8):1467-1480.
- Gomes MV, Gomes CC, Pinto W Jr, et al. Methylation pattern at the KvDMR in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome conceived by ICSI. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A(6):625-629.
- Gordon JW, Grunfeld L, Garrisi GJ, et al. Fertilization of human oocytes by sperm from infertile males after zona pellucida drilling. *Fertil Steril.* 1988; 50(1):68-73.
- Gordon JW, Talansky BE. Assisted fertilization by zona drilling: a mouse model for correction of oligospermia. *J Exp Zool.* 1986; 239(3):347-354.
- Gosden R, Trasler J, Lucifero D, et al. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet.* 2003; 361(9373):1975-1977.
- Goto K, Kinoshita A, Takuma Y, et al. Fertilisation of bovine oocytes by the injection of immobilised, killed spermatozoa. *Vet Rec.* 1990; 127(21):517-520.

- Hamori M, Stuckensen JA, Rumpf D, et al. Zygote intrafallopian transfer (ZIFT): evaluation of 42 cases. *Fertil Steril.* 1988; 50(3):519-521.
- Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2002; 346(10):725-730.
- Hardarson T, Lundin K, Hamberger L. The position of the metaphase II spindle cannot be predicted by the location of the first polar body in the human oocyte. *Hum Reprod.* 2000; 15(6):1372-1376.
- Harton GL, Magli MC, Lundin K, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium/Embryology Special Interest Group. ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group--best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS). *Hum Reprod.* 2011; 26(1):41-46.
- Hotaling JM, Smith JF, Rosen M, et al. The relationship between isolated teratozoospermia and clinical pregnancy after in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011; 95(3):1141-1145.
- In't Veld P, Brandenburg H, Verhoeff A, et al. Sex chromosomal abnormalities and intracytoplasmic sperm injection. *Lancet.* 1995; 346(8977):773.
- Iritani A, Hosoi Y. Microfertilization by various methods in mammalian species. *Prog Clin Biol Res.* 1989; 294:145-149.
- Jean M, Mirallié S, Boudineau M, et al. Intracytoplasmic sperm injection with polyvinylpyrrolidone: a potential risk. *Fertil Steril.* 2001; 76(2):419-420.
- Johnson MH. The effect on fertilization of exposure of mouse oocytes to dimethyl sulfoxide: an optimal protocol. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1989; 6(3):168-175.
- Johnson LN, Sasson IE, Sammel MD, et al. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013; 100(3):704-711.
- Joris H. Hydraulic Manipulators for ICSI. In: *Practical Manual of In Vitro Fertilization.* Eds: Springer. 2012; p. 329-34.
- Joris H, Nagy Z, Van de Velde H, et al. Intracytoplasmic sperm injection: laboratory set-up and injection procedure. *Hum Reprod.* 1998; 13 Suppl 1:76-86.
- Keegan BR, Barton S, Sanchez X, et al. Isolated teratozoospermia does not affect in vitro fertilization outcome and is not an indication for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2007; 88(6):1583-1588.

- Keskintepe L, Pacholczyk G, Machnicka A, et al. Bovine blastocyst development from oocytes injected with freeze-dried spermatozoa. *Biol Reprod.* 2002; 67(2):409-415.
- Kiessling AA, Loutradis D, McShane PM, et al. Fertilization in trypsin-treated oocytes. *Ann N Y Acad Sci.* 1988; 541:614-620.
- Kimura Y, Yanagimachi R. Intracytoplasmic sperm injection in the mouse. *Biol Reprod.* 1995; 52(4):709-720.
- Kono T, Iwasaki S, Nakahara T. Parthenogenetic activation by electric stimulus of bovine oocytes matured in vitro. *Theriogenology.* 1989; 32(4):569-576.
- Lagutina I, Lazzari G, Duchi R, et al. Developmental potential of bovine androgenetic and parthenogenetic embryos: a comparative study. *Biol Reprod.* 2004; 70(2):400-405.
- Lanzendorf SE, Maloney MK, Veeck LL, et al. A preclinical evaluation of pronuclear formation by microinjection of human spermatozoa into human oocytes. *Fertil Steril.* 1988; 49(5):835-842.
- Le Bouc Y, Rossignol S, Azzi S, et al. Epigenetics, genomic imprinting and assisted reproductive technology. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010; 71(3):237-238.
- Li GP, Seidel GE, Squires EL. Intracytoplasmic sperm injection of bovine oocytes with stallion spermatozoa. *Theriogenology.* 2003; 59(5-6):1143-1155.
- Lim D, Bowdin SC, Tee L, et al. Clinical and molecular genetic features of Beckwith-Wiedemann syndrome associated with assisted reproductive technologies. *Hum Reprod.* 2009; 24(3):741-747.
- Lu YH, Wang N, Jin F. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013; 14(5):359-371.
- Ludwig M, Katalinic A, Gross S, et al. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet.* 2005; 42(4):289-291.
- Lundin K, Söderlund B, Hamberger L. The relationship between sperm morphology and rates of fertilization, pregnancy and spontaneous abortion in an in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programme. *Hum Reprod.* 1997; 12(12):2676-2681.
- Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2009; 91(2):305-315.
- Manning M, Lissens W, Bonduelle M, et al. Study of DNA-methylation patterns at chromosome 15q11-q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects. *Mol Hum Reprod.* 2000; 6(11):1049-1053.

- Mencaglia L, Falcone P, Lentini GM, et al. ICSI for treatment of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-serodiscordant couples with infected male partner. *Hum Reprod.* 2005; 20(8):2242-2246.
- Miyaoka R, Esteves SC. Predictive factors for sperm retrieval and sperm injection outcomes in obstructive azoospermia: do etiology, retrieval techniques and gamete source play a role? *Clinics (Sao Paulo).* 2013; 68 Suppl 1(Suppl 1):111-119.
- Mortimer D. Sperm preparation methods. *J Androl.* 2000; 21(3):357-366.
- Murase Y, Araki Y, Mizuno S, et al. Pregnancy following chemical activation of oocytes in a couple with repeated failure of fertilization using ICSI: case report. *Hum Reprod.* 2004; 19(7):1604-1607.
- Nagai T. Parthenogenetic activation of cattle follicular oocytes in vitro with ethanol. *Gamete Res.* 1987; 16(3):243-249.
- Ørstavik KH, Eiklid K, van der Hagen CB, et al. Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic semen injection. *Am J Hum Genet.* 2003; 72(1):218-219.
- Osawa Y, Sueoka K, Iwata S, et al. Assessment of the dominant abnormal form is useful for predicting the outcome of intracytoplasmic sperm injection in the case of severe teratozoospermia. *J Assist Reprod Genet.* 1999; 16(8):436-442.
- Osman A, Alsomait H, Seshadri S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2015; 30(2):120-127.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet.* 1992; 340(8810):17-18.
- Palermo GD, Rosenwaks Z. Assisted fertilization for male-factor infertility. In *Seminars in reproductive endocrinology.* 1995; 13(1):39-52.
- Palermo G, Van Steirteghem A. Enhancement of acrosome reaction and subzonal insemination of a single spermatozoon in mouse eggs. *Mol Reprod Dev.* 1991; 30(4):339-345.
- Palermo GD, Cohen J, Alikani M, et al. Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility. *Fertil Steril.* 1995; 63(6):1231-1240.
- Palermo GD, Kocent J, Monahan D, et al. Treatment of male infertility. *Methods Mol Biol.* 2014; 1154:385-405.
- Palermo GD, Schlegel PN, Colombero LT, et al. Aggressive sperm immobilization prior to intracytoplasmic sperm injection with immature spermatozoa improves fertilization and pregnancy rates. *Hum Reprod.* 1996; 11(5):1023-1029.

- Palermo GD, Schlegel PN, Hariprasad JJ, et al. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod.* 1999; 14(3):741-748.
- Palermo GD, Neri QV, Rosenwaks Z. To ICSI or Not to ICSI. *Semin Reprod Med.* 2015; 33(2):92-102.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet.* 1992; 340(8810):17-18.
- Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, et al. "Physiologic ICSI": hyaluronic acid (HA) favors selection of spermatozoa without DNA fragmentation and with normal nucleus, resulting in improvement of embryo quality. *Fertil Steril.* 2010; 93(2):598-604.
- Parrish JJ, Krogenaes A, Susko-Parrish JL. Effect of bovine sperm separation by either swim-up or Percoll method on success of in vitro fertilization and early embryonic development. *Theriogenology.* 1995; 44(6):859-869.
- Peña JE, Klein J, Thornton M, et al. Successive pregnancies with delivery of two healthy infants in a couple who was discordant for human immunodeficiency virus infection. *Fertil Steril.* 2002; 78(2):421-423.
- Peschka B, Leygraaf J, Van der Ven K, et al. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1999; 14(9):2257-2263.
- Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R, et al. Birth of a healthy female after intracytoplasmic sperm injection of cryopreserved human oocytes. *Fertil Steril.* 1997; 68(4):724-726.
- Povlsen BB, Aw LD, Laursen RJ, et al. Pregnancy and birth after intracytoplasmic sperm injection with normal testicular spermatozoa in a patient with azoospermia and tail stump epididymal sperm. *Int Braz J Urol.* 2015; 41(6):1220-1225.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. *Fertil Steril.* 2013; 99(3):673-677.
- Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98(6):1395-1399.
- Ramadan WM, Kashir J, Jones C, et al. Oocyte activation and phospholipase C zeta (PLC ζ): diagnostic and therapeutic implications for assisted reproductive technology. *Cell Commun Signal.* 2012; 10(1):1-20.
- Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet.* 2001; 2(1):21-32.

- Rérat M, Zbinden Y, Saner R, et al. In vitro embryo production: growth performance, feed efficiency, and hematological, metabolic, and endocrine status in calves. *J Dairy Sci.* 2005; 88(7):2579-2593.
- Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2012; 27(10):2908-2917.
- Ron-El R, Strassburger D, Friedler S, et al. Extended sperm preparation: an alternative to testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1997; 12(6):1222-1226.
- Rubino P, Viganò P, Luddi A, et al. The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(2):194-227.
- Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, et al. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(4):1338-1341.
- SART. Final National Summary Report for 2017. 2017. Available from: https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?reportingYear=2017 Accessed 22 July 2022.
- Sauer MV, Chang PL. Establishing a clinical program for human immunodeficiency virus 1-seropositive men to father seronegative children by means of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(4):627-633.
- Saunders CM, Larman MG, Parrington J, et al. PLC ζ : a sperm-specific trigger of Ca $^{2+}$ oscillations in eggs and embryo development. 2002; 3533-3544.
- Schalkoff ME, Oskowitz SP, Powers RD. Ultrastructural observations of human and mouse oocytes treated with cryopreservatives. *Biol Reprod.* 1989; 40(2):379-393.
- Scott KA, Yamazaki Y, Yamamoto M, et al. Glucose parameters are altered in mouse offspring produced by assisted reproductive technologies and somatic cell nuclear transfer. *Biol Reprod.* 2010; 83(2):220-227.
- Sfontouris IA, Kolibianakis EM, Lainas GT, et al. Live birth rates using conventional in vitro fertilization compared to intracytoplasmic sperm injection in Bologna poor responders with a single oocyte retrieved. *J Assist Reprod Genet.* 2015; 32(5):691-697.
- Shuai HL, Ye Q, Huang YH, et al. Comparison of conventional in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection outcomes in patients with moderate oligoasthenozoospermia. *Andrologia.* 2015; 47(5):499-504.
- Simon L, Zini A, Dyachenko A, et al. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl.* 2017; 19(1):80-90.

- Simpson JL, Lamb DJ. Genetic effects of intracytoplasmic sperm injection. *Semin Reprod Med.* 2001; 19(3):239-249.
- Sirard MA, Florman HM, Leibfried-Rutledge ML, et al. Timing of nuclear progression and protein synthesis necessary for meiotic maturation of bovine oocytes. *Biol Reprod.* 1989; 40(6):1257-1263.
- Stein P, Schultz RM. ICSI in the mouse. In: *Methods in enzymology*. Eds: Elsevier. 2010; p. 251-62.
- Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet.* 1978; 2(8085):366.
- Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet.* 1976; 1(7965):880-882.
- Stoddart NR, Fleming SD. Orientation of the first polar body of the oocyte at 6 or 12 o'clock during ICSI does not affect clinical outcome. *Hum Reprod.* 2000; 15(7): 1580-1585.
- Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, et al. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet.* 2002; 359(9305):461-465.
- Sullivan EA, Zegers-Hochschild F, Mansour R, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2004. *Hum Reprod.* 2013; 28(5):1375-1390.
- Suttner R, Zakhartchenko V, Stojkovic P, et al. Intracytoplasmic sperm injection in bovine: effects of oocyte activation, sperm pretreatment and injection technique. *Theriogenology.* 2000; 54(6):935-948.
- Svalander P, Wikland M, Jakobsson AH, et al. Subzonal insemination (SUZI) or in vitro fertilization (IVF) in microdroplets for the treatment of male-factor infertility. *J Assist Reprod Genet.* 1994; 11(3):149-155.
- Talansky BE, Gordon JW. Cleavage characteristics of mouse embryos inseminated and cultured after zona pellucida drilling. *Gamete Res.* 1988; 21(3):277-287.
- Tamashiro KL, Wakayama T, Akutsu H, et al. Cloned mice have an obese phenotype not transmitted to their offspring. *Nat Med.* 2002; 8(3):262-267.
- Tan YQ, Hu L, Lin G, et al. Genetic changes in human fetuses from spontaneous abortion after in vitro fertilization detected by comparative genomic hybridization. *Biol Reprod.* 2004; 70(2):495-499.
- Tannus S, Son WY, Gilman A, et al. The role of intracytoplasmic sperm injection in non-male factor infertility in advanced maternal age. *Hum Reprod.* 2017; 32(1):119-124.

- Tesarik J, Mendoza C, Greco E. The activity (calcium oscillator?) responsible for human oocyte activation after injection with round spermatids is associated with spermatid nuclei. *Fertil Steril.* 2000; 74(6):1245-1247.
- Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, et al. ESHRE PGD Consortium. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)'. *Hum Reprod.* 2005; 20(1):35-48.
- Tournaye H, Liu J, Nagy Z, et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI): the Brussels experience. *Reprod Fertil Dev.* 1995; 7(2):269-278.
- Tournaye H, Verheyen G, Albano C, et al. Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization: a randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. *Fertil Steril.* 2002; 78(5):1030-1037.
- Tournaye H. Male factor infertility and ART. *Asian J Androl.* 2012; 14(1):103-108.
- Van Blerkom J, Davis PW. Cytogenetic, cellular, and developmental consequences of cryopreservation of immature and mature mouse and human oocytes. *Microsc Res Tech.* 1994; 27(2):165-193.
- van Rumste MM, Evers JL, Farquhar CM. ICSI versus conventional techniques for oocyte insemination during IVF in patients with non-male factor subfertility: a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2004; 19(2):223-227.
- Van Steirteghem A, Bonduelle M, Liebaers I, et al. Children born after assisted reproductive technology. *Am J Perinatol.* 2002; 19(2):59-65.
- Van Steirteghem A, Devroey P, Liebaers I. Intracytoplasmic sperm injection. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 186(2):199-203.
- Van Steirteghem A, Nagy P, Joris H, et al. The development of intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1996; 11(Supplement_5):59-72.
- Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, et al. Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod.* 1993; 8(7):1055-1060.
- Vegetti W, Van Assche E, Frias A, et al. Correlation between semen parameters and sperm aneuploidy rates investigated by fluorescence in-situ hybridization in infertile men. *Hum Reprod.* 2000; 15(2):351-365.
- Vincent C, Pickering SJ, Johnson MH. The hardening effect of dimethylsulphoxide on the mouse zona pellucida requires the presence of an oocyte and is associated with a reduction in the number of cortical granules present. *J Reprod Fertil.* 1990; 89(1):253-259.
- Vitorino RL, Grinsztejn BG, de Andrade CA, et al. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. *Fertil Steril.* 2011; 95(5):1684-1690.

- Wakai T, Fissore RA. Ca(2+) homeostasis and regulation of ER Ca(2+) in mammalian oocytes/eggs. *Cell Calcium*. 2013; 53(1):63-67.
- Palermo GD, Cohen J, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection: a powerful tool to overcome fertilization failure. *Fertil Steril*. 1996; 65(5):899-908.
- Wang J, Sauer MV. In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement. *Ther Clin Risk Manag*. 2006; 2(4):355-364.
- Wang WH, Abeydeera LR, Prather RS, et al. Functional analysis of activation of porcine oocytes by spermatozoa, calcium ionophore, and electrical pulse. *Mol Reprod Dev*. 1998; 51(3):346-353.
- Ward MA, Yanagimachi R. Intracytoplasmic Sperm Injection in Mice. *Cold Spring Harb Protoc*. 2018; 2018(1).
- Ware CB, Barnes FL, Maiki-Laurila M, et al. Age dependence of bovine oocyte activation. *Gamete Res*. 1989; 22(3):265-275.
- Watkins AJ, Platt D, Papenbrock T, et al. Mouse embryo culture induces changes in postnatal phenotype including raised systolic blood pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(13):5449-5454.
- Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod*. 2000; 15(4):944-948.
- Wolf CA, Brass KE, Rubin MIB, et al. The effect of sperm selection by Percoll or swim-up on the sex ratio of in vitro produced bovine embryos. *Animal Reprod*. 2018; 5(3):110-115.
- Yamada K, Stevenson AF, Mettler L. Fertilization through spermatozoal microinjection: significance of acrosome reaction. *Hum Reprod*. 1988; 3(5):657-661.
- Yanagimachi R. Zona-free hamster eggs: Their use in assessing fertilizing capacity and examining chromosomes of human spermatozoa. *Gamete res*. 1984; 10(2):187-232.
- Yanaihara A, Iwasaki S, Negishi M, et al. Intracytoplasmic Sperm Injection: Technical Improvement. *Taiwan J Obstet and Gynecol*. 2005; 44(4): 314-317.
- Zhao J, Zhang Q, Wang Y, et al. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014; 102(4):998-1005.e8.
- Zini A, Fahmy N, Belzile E, et al. Antisperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2011; 26(6):1288-1295.

Zini A, Boman JM, Belzile E, et al. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008; 23(12):2663-2668.

Alzheimer Hastalığında Egzersizin Önemi

Raviye Özen Koca¹
Z. Işık Solak Görmüş²
Hatice Solak³

Özet

Alzheimer hastalığı (AH), hafızayı ve bilişsel muhakemeyi bozan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. AH, yaşlı popülasyonda demansın önde gelen nedenidir ve artan morbidite/mortalite ile de yakından ilişkilidir. AH'nin, önümüzdeki yıllarda hasta sayısının artmasıyla beraber daha büyük bir sağlık sorunu haline geleceği tahmin edilmektedir. AH için mevcut farmakolojik tedaviler hastalığın geç evrelerini hedeflemektedir. Egzersizin, AH'nin erken evrelerinde tedavi seçeneği olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir. AH hastalarında egzersiz ile süre ve şiddetten bağımsız olarak dikkat ve hafıza fonksiyonları ile ilgili anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak AH hasta ve yakınları ilgili kuruluşlara yönlendirilerek bu hastalık ile başa çıkma konusunda eğitim alarak desteklenmeli ve tedavi seçenekleri ile ilgili bilgilendirilmelilerdir. Hastalığın önlenmesi ve özellikle erken evre AH hastalarında farmakoterapi yanında hastalara uygun egzersiz programlarının uygulanması yaygınlaştırılmalıdır.

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), hafızayı ve bilişsel muhakemeyi bozan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. AH, yaşlı popülasyonda demansın önde gelen nedenidir ve yaşlılarda önemli bir sosyal yük, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (Cass ve ark 2017). AH demansın en yaygın nedenidir ve vakaların %60-80'in de görülmektedir (Loera-Valencia ve ark 2018). Dünya

- 1 Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, raviyeozen@gmail.com, Orcid: 0000-0001-6295-5548
- 2 Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, igormus@gmail.com, Orcid: 0000-0001-6762-6225
- 3 Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, hhaticesolak@gmail.com, Orcid: 0000-0002-3554-3051

çapında 50 milyondan fazla insanın demans hastası olduğu bilinmektedir. Bu sayının 2050 yılına kadar 150 milyonu geçmesi tahmin edilmektedir (Alzheimer's Disease International 2019).

İlerleyen yaş demans riskinin artmasıyla yakından ilişkilidir. Yaşlanma aynı zamanda AH gelişimi için en büyük risk faktörüdür. AH'si olan kişilerin %80'inin 75 yaş veya üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. AH, hücre içi nörofibriler yumaklar ve amiloid protein birikiminden oluşan plaklar gibi karakteristik nöropatolojik bulgulara sahiptir (Scheltens ve ark 2016). AH'de karakteristik amiloid β ($A\beta$) ve tau patolojisine ek olarak serebral kan akışındaki değişiklikler de belirgindir. AH hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla genel kan akışında %40'lık bir azalma söz konusudur (Austin ve ark 2011).

AH'nin erken dönemlerinde etkilenen hipokampal devrelerin de epizodik bellek için çok önemli olduğu düşünülmektedir. Büyük hipokampal hacimlerin gelişmiş bilişsel işlevsellik ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bir yıllık süre boyunca yapılan hafif-orta şiddette egzersizin hipokampal hacim atrofisini önlediği görülmüştür. Hipokampal hacim değişikliklerinin kardiyovasküler sistem değişikliklerinden etkilenebileceği rapor edilmiştir (Duzel ve ark 2016).

Farmakoterapi AH'nin tedavisinde her zaman ilk tercih olmaktadır (Cui ve ark 2018). AH tedavisinde asetilkolinesteraz enzim (AChE) inhibitörleri ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Bu ilaçların nöron kaybını ve beyin atrofisini tam olarak önleyemediği bilinmektedir (Alzheimer's Association 2020). AH'yi tedavi etmek ve dünya çapında hızla artan demans prevalansını ve maliyetlerini azaltmak için yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Fiziksel hareketsizlik, AH için önemli bir değiştirilebilir risk faktörüdür. Dünya çapındaki AH vakalarının %12,7'sine hareketsiz yaşamın katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir (Huuha ve ark 2022).

Alzheimer Hastalığında Fiziksel Egzersizin Etkileri

Egzersiz, yaşlanan beyindeki bilişsel gerilemeyi önlemek veya geciktirmek için iyi bir seçenek olarak görülmektedir. Bu nedenle, yaşlanan beynin fizyolojisini ve egzersizin bu duruma nasıl etki edebileceğini anlamak için birçok araştırma yapılmaktadır. Egzersizin etkileyebileceği üç alan vasküler sistem, hipokampal aktivite ve nöroenezdir. Beyin kan akımı ilerleyen yaşla birlikte olumsuz etkilenir. Orta yoğunlukta egzersizin beyne giden kan akışının akut olarak artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Barnes ve ark 2015).

Dünya Sağlık Örgütü, 65 yaş ve üstü yetişkinlerin rutin fiziksel aktivitelerine ek olarak düşmeleri önlemek ve fonksiyonel kapasiteyi artırmak için haftada en az 3 gün, orta/yüksek yoğunlukta fonksiyonel denge ve kuvvet antrenmanını içeren çok bileşenli fiziksel aktivite yapmasını önermektedir (World Health Organization 2020).

AH, önümüzdeki yıllarda hasta sayısının artmasıyla beraber daha büyük bir sağlık sorunu haline gelecektir. AH için mevcut farmakolojik tedaviler, ciddi morbidite ve mortalitenin görülebileceği hastalığın geç evrelerini hedeflemektedir. Egzersiz, AH'nin erken evreleri için olduğu kadar genel olarak demansın önlenmesi için yararlı bir tedavi ve hastalığı önleme yöntemi gibi görünmektedir. Büyük ölçekli prospektif çalışmaların yanı sıra sistematik incelemeler fiziksel aktivitenin faydalarını göstermiştir. Egzersizin AH ve hafif bilişsel bozukluğu önleme ve tedavi etme potansiyeline sahip olup olmadığını gerçekten belirlemek için daha yüksek kaliteli randomize çalışmalar gereklidir (Cass ve ark 2017).

Düzenli fiziksel egzersizin, AH'nin patogenezinde yer alan kardiyovasküler risk faktörleri için yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Egzersiz aynı zamanda, egzersizle indüklenen metabolik faktörler ve kas kaynaklı miyokinlerdeki artışlar yoluyla nörojenezi teşvik eder ve bu da beyin kaynaklı nörotrofik faktör gibi nörotrofinlerin üretimini uyarır. Düzenli egzersiz, antiinflamatuvar etkiler gösterir, böylece AH'de görülen amiloid- β birikimini engelleyerek hastalığın fizyopatolojisinde olumlu değişikliklere neden olabilir. Fiziksel egzersiz, AH'nin riskini ve ilerlemesini önlemeye yardımcı olabilecek farklı yollarla sayısız fayda sağlayabilir. Bununla birlikte, insan çalışmalarına dayanan daha fazla kanıtı ihtiyaç bulunmaktadır (Valenzuela ve ark 2020).

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan egzersiz çalışmaları, egzersizin beyin plastisitesi ve bilişsel işlevler üzerinde yararlı etkilerini göstermiştir. Hayvan çalışmalarında ise egzersizin AH fizyopatolojisini iyileştirdiği gözlenmiştir. Egzersizin bu etkilerinin altında yatan mekanizmalar, temel olarak egzersiz performansı veya kardiyorespiratuvar zindelik ile ilişkili görünmektedir. Ek olarak, egzersizle indüklenen periferik kaynaklı moleküller AH fizyopatolojisinin iyileştirilmesinde önemli rol oynamaktadır (Huuha ve ark 2022).

Fiziksel aktivitenin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri de AH fizyopatolojisi için önemlidir. Uzun süreli yoğun egzersizler bağışıklık sistemini baskılayabilirken, orta yoğunlukta düzenli egzersizin yararlı etkileri vardır. Benzer şekilde akut egzersiz dönemleri oksidatif stresi indükleyebilir ve proinflamatuvar bir uyarıcı görevi görebilirken, düzenli egzersiz bir antiinflamatuvar yanıtı düzenleyebilir. Egzersizin mikroglyal aktivasyonu inhibe ettiği hayvan

modellerinde ve hastalarda enflamatuar sitokinlerin (IL-1 β veya TNF- β) ekspresyonunu azaltarak AH patogenezi iyileştirdiği gösterilmiştir (Lopez-Ortiz ve ark 2021).

Egzersiz ile ilgili elde edilen kanıtlar, egzersizin AH fizyopatolojisinde yer alan kolinerjik ve monoaminerjik nöronların dejenerasyonunu geciktirerek bilişsel işlevi iyileştirebileceğini göstermektedir. Artan asetilkolin, norepinefrin, serotonin, dopamin seviyeleri ve belirli nörotransmitterlerle ilişkili reseptörlerin aktivitesinin modüle edilmesi AH'de egzersizin etkileri arasında sayılmaktadır. Egzersiz, AH ve nörotransmitter sistemler ile ilgili artan bilgiler, egzersizin AH'de terapötik bir yaklaşım olabileceği potansiyelini vurgulamaktadır (Zong ve ark 2022).

Egzersiz aynı zamanda dokularda, öncelikle beyin mikrogliaları ve astrositler tarafından üretilen beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofik faktörlerin seviyelerini de artırır. BDNF'nin TNF- α gibi sitokinlerin seviyelerini düşürdüğü ve böylece nöroinflamasyonu azaltarak AH semptomlarını hafiflettiği bilinmektedir (Spielman ve ark 2016). Birkaç çalışma, fiziksel egzersizin A β plaklarının birikmesi ve tau proteininin hiperfosforilasyonu dahil olmak üzere hastalıkla ilişkili hücresel belirteçleri de olumlu yönde etkilediğini öne sürmektedir (Stephen ve ark 2017).

İlaçların yan etkileri nedeniyle egzersiz, klinik öncesi AH için önleme ve geç evre AH için bir tedavi stratejisi olarak kabul edilmektedir. Egzersizin beyin kan akışını iyileştirdiği, hipokampal hacmi artırdığı ve nörojenezi iyileştirdiği bilinmektedir. Prospektif çalışmalar, fiziksel hareket eksikliğinin AH gelişimi için en yaygın önlenbilir risk faktörlerinden biri olduğunu ve daha yüksek fiziksel aktivite düzeylerinin, hastalık geliştirme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Fiziksel egzersiz AH hastalarında kognitif fonksiyonların iyileşmesini, nöropsikiyatrik semptomların azalmasını ve günlük yaşam aktivitelerinin artırılmasını sağlayabilir. Egzersizin ilaçlara kıyasla daha az yan etkisi ve daha iyi uyumu olduğu da bilinmektedir (Cass ve ark 2017).

Biriken kanıtlar, egzersizin yaşlılarda bilişsel bozukluğun ilerlemesini iyileştirebileceğini göstermektedir. Hafif bilişsel bozukluk, nörodejenerasyonun nöroplastisite yoluyla tersine çevrilebileceği AH'nin prelinik aşamasıdır. Bu nedenle, hafif bilişsel bozukluk evresinde egzersiz yapmak bilişsel bozulma sürecini yavaşlatabilir ve demans için uygun maliyetli, farmakolojik olmayan bir tedavi sağlayabilir (Cui ve ark 2018).

Yetişkin hipokampal nörojenezi öğrenme ve hafıza için çok önemlidir. İnsanlarda nörojenezi belirlemek oldukça zordur, ancak egzersizin sıçan-

larda hipokampal nörogenezi iyileştirdiği gösterilmiştir. İnsan beyininin nörogenezini değerlendirmek için araştırmalar devam etmektedir (Ryan ve Nolan 2016).

Son yıllarda serebrovasküler sağlık, fiziksel egzersiz ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkiye giderek daha fazla odaklanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, hafif ila orta şiddette AH olan hastalarda orta-yüksek yoğunluklu aerobik egzersizin serebral kan akışı üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Elli bir hasta, 16 hafta boyunca olağan bakım veya orta-yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz için randomize edilmiştir. Egzersizin tüm beyin veya bölgesel serebral kan akışı üzerinde tutarlı bir etkisi olmamıştır. Bu nedenle, on altı haftalık egzersizin az sayıda AH hastasında serebral kan akışında tutarlı bir artış sağlamak için yeterli olmayabileceği ve egzersiz süresinin daha uzun olması gerektiği sonucuna varılmıştır (van der Kleij ve ark 2018).

Dayanıklılık egzersizlerinin beyin yaşlanmasını geciktirdiği, hafızayı ve kognitif fonksiyonları koruduğu bilinmektedir. Dayanıklılık egzersizleri; Amyotrofik Lateral Skleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve çeşitli ataksiler gibi nörodejeneratif patolojilerin semptomlarını iyileştirebilmektedir. Egzersizin yararlı etkilerinin altında yatan potansiyel mekanizmalar, nöronal hayatta kalma, plastisite, nörogenez, epigenetik modifikasyonlar, anjiyogenez, nörotrofinlerin ve sitokinlerin sentezini içerir. Hayvan modellerinde ve insanlarda çeşitli nörodejeneratif hastalıklar üzerinde dayanıklılık egzersizinin koruyucu etkilerini gösteren çalışmalar da giderek artmaktadır (Sujkowski ve ark 2021).

AH hastalarında süre ve şiddetten bağımsız olarak yapılan egzersizin etkileri değerlendirildiğinde dikkat ve bellek fonksiyonları ile ilgili anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Uzun süreli (6 ay, haftada 4 gün, 30 dk.) yapılan çalışmalar incelendiğinde düzenli yürüyüş gibi aerobik karakterdeki egzersizlerin AH hastalarında kognitif fonksiyonları iyileştirdiği, kuvvetlendirme/denge egzersizlerinin ise postür ve motor fonksiyonları düzenlediği görülmüştür (Keleş ve Özalevli 2018).

Egzersizin yararlı etkilerinin semptomatik mi yoksa hastalık modifiye edici mi olduğu açıklığa kavuşturulmalıdır. En önemli husus, egzersiz tipinin, dozajının ve yoğunluğunun optimal seçimini belirlemektir. Egzersiz dozunun biliş üzerindeki etkiyi değiştirebileceği gösterilmiştir (Hoffmann ve ark 2016).

Senil demanslı kadın hastalar ile yapılan bir çalışmada 12 ay boyunca günde 30 - 60 dakika, haftada 2 - 3 kez olacak şekilde uygulanan egzersiz programı ile kognitif fonksiyonların, günlük yaşam aktivitelerinin iyileştiği

ve egzersiz kapasite düzeylerinin (kas dayanıklılığı, esneklik, denge) arttığı rapor edilmiştir (Kwak ve ark 2008). Yapılan bir çalışmada hafif demansı olan yaşlılar, koşu bandında (Treadmill) haftada iki kez 30 dakika ve %60 VO₂ maks orta yoğunlukta egzersiz yaptığında fonksiyonel ve bilişsel kapasitede önemli bir gelişme gözlenmiştir. Koşu bandında yürüme gibi aerobik egzersizlerin AH'li hastalarda kuvvetlendirme tedavisi olarak önerilebileceği rapor edilmiştir (Arcoverde ve ark 2014).

DSÖ'nün tavsiyelerine göre, aerobik ve kuvvetlendirme bileşenleri dahil olmak üzere haftada 150-300 dakika orta şiddetli egzersizin hem yaşlı yetişkinler hem de nörodejeneratif hastalıkları olanlar için daha fazla fayda sağlayabileceğini göstermektedir (Ojagbemi ve ark 2019). DSÖ'nün tavsiyelerinin aksine, haftada 40-45 dakika arasındaki daha düşük yoğunluklu egzersizlerin, bilişsel işlevsellik için daha büyük genel faydalar ile ilişkili görüldüğü de rapor edilmiştir (Groot ve ark 2015).

Preseptomatik ve predemans hastalık evrelerinde yaşam tarzındaki değişiklikleri teşvik etmek, dünya çapında demansların üçte birini geciktirme potansiyeline sahip olabilir. Egzersiz, Aβ döngüsünü, enflamasyonu, nörotrofinlerin sentezini ve salınımını modüle eder. Fiziksel egzersiz programlarına katılmak etkili gibi görünse de tam olarak yeterli değildir. Multimodal müdahaleleri inceleyen araştırmalar, AH için çoklu risk faktörlerini ele alan entegre bir yaklaşımın, fayda sağlamada tek bileşenli müdahalelerden daha başarılı olabileceğini varsaymaktadır. Multimodal müdahaleler genellikle diyet, fiziksel aktivite ve bilişsel eğitimdeki değişiklikleri içermektedir (De la Rosa A ve ark 2020).

Mevcut bilgiler, egzersizin AH oluşumuna karşı önemli bir önleyici faktör olduğunu desteklemekte ve AH hastalarında optimal fonksiyonel beceri seviyelerinin sürdürülmesi veya düşüşünün yavaşlatılması için de çok önemli olduğunu vurgulamaktadır. Aerobik egzersizin, AH tedavisinde tercih edilmesi gerekmektedir. Fiziksel egzersizin AH ve diğer nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde faydalı olduğu bilinmektedir (Alpat ve Ersoy 2022).

Sonuç ve Öneriler

Her türden kanıt, fiziksel aktivite ve egzersizin kognitif bozukluğu olan hastalarda bilişsel performansını bir dereceye kadar iyileştirebileceğini düşündürmektedir, ancak egzersizin sıklığı, yoğunluğu, süresi ve türünün hangi kombinasyonlarının iyileşme üzerinde daha iyi bir etkiye sahip olabileceği hala belirsizdir (Jia ve ark 2019). Egzersiz tüm vücudu etkilediğinden, muhtemelen egzersizin tüm faydalarını taklit edebilecek tek bir terapötik hedef

yoktur. AH'nin önlenmesi ve tedavisinde fiziksel aktivite ve egzersiz eğitim potansiyelinin gözden geçirilmesi gerekir (Huuha ve ark 2022).

Sonuç olarak, egzersizin AH fizyopatolojisine yönelik etkilerini anlayabilmek için daha kapsamlı deneysel çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. AH'de uzun süreli egzersizin bilişsel bozukluğu iyileştirebileceği düşünülmektedir. AH'nin önlenmesi ve özellikle erken evre AH tedavisinde farmakoterapiye ek olarak hastalara uygun egzersiz programlarının uygulanması yaygınlaştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Alpat İ, Ersoy G. Alzheimer Hastalığında Koruyucu ve Tedavi Edici Bir Müdahale Olarak Egzersiz. *Journal of Geriatric Science* 2022;5(3):90-96.
- Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures Alzheimer's Dementia 2020; 391-460.
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to Dementia, London: Alzheimer's Disease International.
- Arcoverde C, Deslandes A, Moraes H, Almeida C, Araujo NB, Vasques PE, Silveira H, Laks J. Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Mar;72(3):190-6.
- Austin B.P., Nair V.A., Meier T.B., Xu G., Rowley H.A., Carlsson C.M., Johnson S.C., Prabhakaran V. Effects of hypoperfusion in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;26(Suppl. 3):123-133. -
- Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ* 2015; 39:55-62.
- Cass SP. Alzheimer's Disease and Exercise: A Literature Review. *Curr Sports Med Rep* 2017;16(1):19-22.
- Cui MY, Lin Y, Sheng JY, Zhang X, Cui RJ. Exercise Intervention Associated with Cognitive Improvement in Alzheimer's Disease. *Neural Plast* 2018;2018:9234105.
- De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, Blasco-Lafarga C, Garcia-Dominguez E, Carretero A, Correas AG, Viña J, Gomez-Cabrera MC. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci* 2020 Sep;9(5):394-404.
- Duzel E, Van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*. 2016; 139:662-73.
- Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, van Berckel BN, Scheltens P, Scherder EJ, van der Flier WM, Ossenkoppele R. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev*. 2016 Jan;25:13-23.
- Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, Beyer N, Vogel A, Vestergaard K, Brændgaard H, Gottrup H, Lolk A, Wermuth L, Jacobsen S, Laugesen LP, Gergelyffy RG, Høgh P, Bjerregaard E, Andersen BB, Siersma V, Johannsen P, Cotman CW, Waldemar G, Hasselbalch SG. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(2):443-53.
- Huuha AM, Norevik CS, Moreira JBN, Kobro-Flatmoen A, Scrimgeour N, Kivipelto M, Van Praag H, Ziaei M, Sando SB, Wisløff U, Tari AR. Can

- exercise training teach us how to treat Alzheimer's disease? *Ageing Res Rev.* 2022 Mar;75:101559.
- Jia RX, Liang JH, Xu Y, Wang YQ. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC Geriatr* 2019;19(1):181.
- Keleş E, Özalevli S. Alzheimer hastalığı ve tedavi yaklaşımları. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2018; 3(2), 39-42.
- Kwak YS, Um SY, Son TG, Kim DJ. Effect of regular exercise on senile dementia patients. *Int J Sports Med.* 2008 Jun;29(6):471-4. doi: 10.1055/s-2007-964853. Epub 2007 Nov 30. PMID: 18050054.
- Loera-Valencia R, Piras A, Ismai MAM, Manchanda S, Eyjolfssdottir H, Saido TC, Johansson J, Eriksdotter M, Winblad B, Nilsson P. Targeting Alzheimer's disease with gene and cell therapies. *J Intern Med* 2018; 28(1): 2-36.
- López-Ortiz S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Martín-Hernández J, Seisedos MM, García-López O, Toschi N, Di Giuliano F, Garaci F, Mercuri NB, Nisticò R, Emanuele E, Lista S, Lucia A, Santos-Lozano A. Physical Exercise and Alzheimer's Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease. *Int J Mol Sci.*2021;22(6):2897.
- Ojagbemi A, Akin-Ojagbemi N. Exercise and quality of life in dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Appl Gerontol.* 2019 Jan;38(1):27-48.
- Ryan SM, Nolan YM. Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition: can exercise compensate? *Neurosci Biobehav Rev* 2016:121–31.
- Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016;388(10043):505-17.
- Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. *Brain Res Bull.* 2016 Jul;125:19-29. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.03.012. Epub 2016 Mar 26. PMID: 27021169.
- Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017 Jun 1;72(6):733-739.
- Sujkowski A, Hong L, Wessells RJ, Todi SV. The protective role of exercise against age-related neurodegeneration. *Ageing Res Rev.* 2022 Feb;74:101543.
- Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, Lista S, Lucia A. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing Res Rev* 2020;62:101108.

van der Kleij LA, Petersen ET, Siebner HR, Hendrikse J, Frederiksen KS, Sobol NA, Hasselbalch SG, Garde E. The effect of physical exercise on cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* 2018;20:650-654.

World Health Organization. Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.

Zong B, Yu F, Zhang X, Zhao W, Sun P, Li S, Li L. Understanding How Physical Exercise Improves Alzheimer's Disease: Cholinergic and Monoaminergic Systems. *Front Aging Neurosci.* 2022 May 18;14:869507.

Miyokard İnfarktüsünde Kardiyak Biyobelirteçlerin Önemi

Ergin Taşkın¹

Özet

Miyokard infarktüsü (MI), daralmış koroner atar damarlardan birinin yada birden fazlasının, tıkanması sonucu, kan akımının ani kesilmesine bağlı olarak gelişen geri dönüşümsüz kalp nekrozudur. Kardiyak biyobelirteçler akut miyokard infarktüsünün yada miyokardiyal hasarın belirlenmesinde kullanılan laboratuvar testleridir. Miyokard hücre yıkıma neden olduğundan hücrede mevcut bazı proteinlerin genel dolaşıma katılmasına neden olur. Bu proteinler arasında enzimler önemli yer tutmaktadır. Biyobelirteçler miyokard iskemisi ya da nekrozuna bağlı ortaya çıkan laktat dehidrojenaz, miyogloblin, kreatin kinaz MB, troponin gibi protein ya da enzimlerdir. Kardiyak biyobelirteçlerin kullanımı koroner hastalıklarda erken tanı ve risk belirlemesi için önem arz etmektedir. Hastalık seyrinde rol oynayan mediatörler ise potansiyel tedavi hedefleri olabilir.

1. Akut Koroner Sendromlar

Akut koroner sendromlar (AKS), kalp damarlarındaki kan akışının ani olarak kesilmesi sonucu ortaya çıkan kalp krizi ve anjinalardan oluşan klinik bir durumdur. Koroner arter hasarının çeşitli nedenlerle ortaya çıkması sonucu oluşan bu durum, özellikle ateroskleroz nedeniyle koroner plak çatlaması sonucunda meydana gelmektedir. Bu klinik durumlar, stabil anjina, unstable anjina, non-ST yükselmeli miyokard infarktüsü (NSTEMI), ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) ve en uç klinik olarak da ani kardiyak ölümdür (Daş & Akdur, 2022). Koroner kalp hastalığı dünyada olduğu gibi Türkiye’de de başlıca ölüm nedenidir. Sadece bir sağlık sorunu değil, aynı zamanda ekonomik yükü yüksek ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen sosyal bir sorundur. Ölümlerin çoğu AKS’e yada komplikasyonlarına bağlanabilir (Ozkan, 2013). Bu nedenle erken tanı ve tedavide hastalığın prognozunda kardiyak biyobelirteçler önem arz etmektedir.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, etaskin@agri.edu.tr, Orcid: 0000-0002-1883-6055

1.1. Kardiyak Hasar Biyobelirteçleri

Kardiyak biyobelirteçler, kalp hasar gördüğünde veya stres altındayken kana salınan spesifik proteinlerdir. Bu biyobelirteçler, kalp krizleri, konjestif kalp yetmezliği ve aritmiler dahil olmak üzere çeşitli kardiyak durumların tanı ve tedavisinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Kardiyak biyobelirteçlerin ölçümünün, kardiyovasküler durumların tanı ve tedavisinde oyunun kurallarını değiştirdiği kanıtlanmıştır (Park, Lee, Hyun & Lee, 2013). Kardiyak hasar ile ilgili ilk olarak öne sürülen biyokimyasal parametreler Karmen ve ark. tarafından 1954 yılında tanımlanmıştır (Karmen, Wroblewski & Ladue, 1955). Daha sonra klinik uygulamalarda yaygın olarak ilk kullanılan biyobelirteç Aspartat Aminotransferaz (AST) olmuştur. Ancak AST yalancı negatifliği ve aynı zamanda elevasyonunun kısa sürmesi daha sonralarda yerini Laktat Dehidrojenaz (LDH) bırakmıştır. LDH, AST ile kıyası yapıldığında miyokard infarktüsü (MI) sonrası yaklaşık iki haftaya kadar yüksek kaldığı tespit edilmiştir (Ladue, Wroblewski & Karmen, 1954).

1.1.1. Laktat Dehidrojenaz (LDH)

Laktat dehidrojenaz (LDH), anaerobik metabolik yolun önemli bir enzimidir. EC 1.1.1.27 enzim komisyon numarası ile oksidoredüktazlar sınıfına aittir. Enzimin işlevi, NAD^+ 'ın NADH 'ye indirgenmesiyle laktatın piruvata tersinir dönüşümünü katalize eder. Enzim, bitkileri ve hayvanları içeren çeşitli organizmalarda bulunur. Tüm dokularda bulunur ve glukoneogenez ve DNA metabolizmasının önemli bir kontrol noktasıdır (Farhana & Lappin, 2023). AST'nin iskemik kardiyak miyositlerden salındığını keşfettikten sonra, LDH miyokardiyal iskemiye saptamak için başka bir potansiyel biyobelirteç olarak ortaya çıktı. Akut MI'dan 6 ila 12 saat sonra kanda LDH yükselir, 24 ila 72 saat içinde zirve yapar ve 8 ila 14 gün içinde normale döner. Geçmişte, LDH1'in (kalpte bulunan bir izoform) LDH2'ye oranının 1'den büyük olması akut MI için spesifik olarak kabul edilirdi. Kalp miyositleri için spesifik bir belirteç olmadığı ve diğer birçok durumda da seviyeleri artabileceği için LDH artık MI tanısında kullanılmamaktadır. LDH'nin günümüzde akut MI değerlendirmesinde tek kullanımı, troponin düzeyi yüksek, kreatin kinaz (CK) ve CK-MB düzeyi normal olan hastalarda akut MI'yi subakut MI'dan ayırt etmek içindir. Kan LDH seviyeleri, eritrosit hemolizini saptamak ve testiküler germ hücreli tümörler gibi bazı tümörlerin tedavisini ve prognozunu değerlendirmek için hala değerlidir (Patibandla, Gupta & Alsayouri, 2023).

1.1.2. CK-MB

CK-MB, kreatin kinazın bir izoenzimidir. Kreatin kinaz, kreatin fosfatı kreatine defosforile ederek ATP rejenerasyonu için gerekli enerjiyi sağlar. 1966'da kreatin kinaz izoenzimleri çeşitli dokularda tanımlanmıştır. CK izoenzimleri, tip B veya tip M polipeptit zincirlerinin dimerleridir, BB izoenzimleri merkezi sinir sisteminde bulunur, MM izoenzimi yetişkin iskelet kaslarında temel bir bileşendir. Miyokardiyumda %15 CK-MB izoenzimi ve %85 CK-MM bulunur. İskelet kasları yaklaşık %1 ila %3 CK-MB içerir. CK-MB yüksekliği, akut MI tanısı için kriterlerden biri olarak kullanıldı; 1980'lerin sonlarında ve 1990'larda kullanım sıklığı arttıkça, Akut MI saptamadaki yüksek duyarlılığına rağmen, CK-MB aktivitesinin özgüllüğünün düşük olduğu ortaya çıktı. CK-MB'nin özgüllüğünü artırmak için CK-MB'yi ölçmek için daha iyi yöntemler geliştirilmiştir. M ve B alt birimlerine ayrı ayrı bağlanan monoklonal antikorlar içeren İmmünoenzimometrik deneyler kullanılarak yapılan CK-MB kütle ölçümlerinin, CK-MB aktivite ölçümünden oldukça spesifik ve daha duyarlı olduğu kanıtlanmıştır. Monoklonal antikorların kullanıldığı tahlillerde bile, plazmadaki alkalın fosfatazın ticari reaktiflerde bulunan stabilize edici maddelerle çapraz reaktivitesinden dolayı CK-MB kütlelerinde yükselmeler olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda Akut MI yokluğunda da dolaşımda CK-MB yükselebilir ve bunun nedeni fetal gelişim sırasında olduğu gibi yaralı iskelet kasında B alt birim üretiminin artmasıdır. Rabdomiyoliz, yoğun egzersiz, travma, CK ve CK-MB'nin geçici olarak yükselmesine neden olur; CK-MB, daha düşük konsantrasyonlarda da olsa iskelet kaslarında da bulunur. Otoimmün miyopatiler ve enflamatuvar miyopati gibi kronik iskelet kası bozuklukları, devam eden yaralanma ve onarım nedeniyle plazmada sürekli yüksek CK-MB seviyelerine neden olabilir. Miyokardın hasar görmesi CK-MB'yi serbest bırakır ve miyokard en yüksek CK-MB yüzdesini içerdiğinden, CK-MB'si normalin referans aralığını aşan hızla yükselen ve düşen hastalar aksi ispatlanana kadar Akut MI olarak kabul edilmelidir (Kurapati & Soos, 2023). Uzun yıllar boyunca serum CK düzeyindeki artış, AST ve LDH artışı ile birlikte MI'nün enzimatik tespiti amacıyla yıllarca kullanılmıştır. Daha önce açıklandığı gibi, Akut MI tanısı için DSÖ Kriterlerini takiben, Akut MI teşhis etmek için çoklu kardiyak biyobelirteçler kullanılıyordu; bunların arasında, Akut MI tanısı, reperfüzyon tespiti için en hassas ve spesifik belirteç olarak CK-MB kullanılıyordu ve 1990'larda MI boyutunu tahmin etmek. Bu süre zarfında troponin, CK-MB ile karşılaştırıldığında potansiyel olarak MI için daha spesifik bir biyobelirteç olarak öne sürülmüştür.

1.1.3. Kardiyak Troponinler

Kardiyak troponinler, kalp hasarı veya kalp krizi gibi kardiyovasküler olaylarda kullanılan biyokimyasal belirteçlerdir. Kalp kasında bulunan troponin protein kompleksinin alt birimleridir ve kalp kasının hasar gördüğü durumlarda kana salınır. Kardiyak troponinlerin ölçümü, genellikle kardiyak biyokimya panelinin rutin bir parçasıdır ve hastanın kalp krizi geçirip geçirmediğini veya kalp hasarı olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Troponin testleri, özellikle şiddetli göğüs ağrısı gibi kalp krizi belirtileri olan hastalarda yaygın olarak kullanılır. Troponin test sonuçları, normal seviyelerin üzerinde çıktığında kalp hasarı veya kalp krizi olabileceğini gösterebilir. Troponin seviyeleri, hasarın büyüklüğünü ve şiddetini de yansıtabilir. Genellikle bir seri test yapılır ve troponin seviyeleri zamanla artabilir veya azalabilir. Troponin, iskelet ve miyokardiyal kas hücrelerinin aktin filamentinde bulunan, troponin T, troponin I ve troponin C olmak üzere 3 birimden oluşan bir protein kompleksidir. Troponin T ve troponin I'nin birden fazla izoformu vardır, bunlardan biri kalp kasına özgüdür ve yetişkin iskelet kasında ekspres edilmediğinden plazmadaki seviyesini ölçmek için analizlerin geliştirilmesine olanak tanır (Babuin & Jaffe, 2005). Troponin, miyokardiyumda, troponinomyosin kompleksinin aktin filamentine bağlı kasılma aparatında 3 üniteli bir kompleks olarak bulunur, ancak CK-MB'ye benzer şekilde, miyokardiyal hücrelerin sitozolünde bağlı olmayan/serbest troponin bulunur. Miyokardiyal hasar durumunda, önce bağlanmamış troponin salınır (Kurapati & Soos, 2023). Bu bağlanmamış troponin, miyokardiyumdaki toplam troponinin yaklaşık %6'sıdır. Aktine bağlı olan troponinin geri kalanı, yapısal hasarla yavaşça salınır ve plazmada yüksek troponin süresinin uzamasına neden olduğu belirlenmiştir (Kurapati & Soos, 2023). Troponin yüksekliği >99. persentil, Akut MI tanısı için cut of değeri olarak kullanılır. Troponin konsantrasyonu, semptomların başlamasından 4 ila 6 saat sonra yükselmeye başlar, yaklaşık 18 ila 24 saatte zirve yapar ve 72 ila 96 saat boyunca saptanabilir seviyelerde kalır (Kurapati & Soos, 2023). Troponin, CKMB ile karşılaştırıldığında kalp kasına daha spesifiktir ve troponin için mevcut testler, CK-MB ölçümü için yapılan testlerden daha hassas ve spesifiktir. İskelet kasında CK-MB ekspresyonu ve CK-MB rölatif indeksinin başarısızlığını kanıtlayan kanıtların varlığı ve CK-MB yükselmesinin diğer bazı Akut MI dışı nedenleri göz önüne alındığında, troponin'in tespiti için tercih edilen biyobelirteç olduğu kanıtlanmıştır (Kurapati & Soos, 2023).

1.1.4. Diğer Kardiyak Hasar Biyobelirteçleri

Kardiyak hasar tanısında troponin ve CK-MB'nin evrensel kullanımının yanısıra, geçmişte kullanılmış veya deneysel olarak önerilmiş ek kardiyak hasar biyobelirteçleri de bulunmaktadır. İskemi modifiye albümin (IMA), Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (K-YABP), Miyogloblin, Homosistein ve hsCRP'dir.

1.1.4.1. İskemi modifiye albümin (IMA)

IMA, normal albümin molekülüne göre farklı bir yapısı ve işlevi olan oksidatif bir üründür. İskemi sırasında, albümin molekülünün N-terminus bölgesindeki amino asitlerde oksidasyon meydana gelir. Bu oksidasyon, albüminin bazı fiziksel ve kimyasal özelliklerinin değişmesine neden olur. IMA, bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılarak iskeminin varlığını ve şiddetini değerlendirmek amacıyla araştırmalarda incelenmiştir. İskemi durumunda, IMA düzeylerinin arttığı ve normal albümin seviyelerinden farklılık gösterdiği gözlenmiştir (Can & Yosunkaya, 2017). IMA'nın klinik kullanımı ve kesin rolü hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, IMA düzeylerinin kalp krizi gibi kardiyovasküler olayların erken tanısında ve prognozun değerlendirilmesinde potansiyel bir belirteç olabileceğini öne sürmüştür. Bununla birlikte, IMA'nın spesifikliğı ve duyarlılığı konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Can & Yosunkaya, 2017).

Özetlemek gerekirse, iskemik modifiye albümin (IMA), oksijen eksikliği durumunda kanda oluşan bir tür albümin formudur. İskeminin belirlenmesi için bir biyokimyasal belirteç olarak potansiyel kullanımı araştırılmaktadır, ancak daha fazla araştırma gereklidir ve klinik kullanımı henüz yaygın olarak kabul görmemektedir.

1.1.4.2. Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (K-YABP)

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (K-YABP), kalpte bulunan ve yağ asitlerini taşıma ve depolama görevi olan bir protein kompleksidir. Bu protein kompleksi, kalp kas hücrelerinde enerji üretimi için yağ asitlerini taşır ve metabolize eder. K-YABP, özellikle kalp kasının enerji ihtiyacını karşılamak için yağ asitlerinin oksidasyonunu düzenlemede önemli bir rol oynar. Bu protein kompleksi, yağ asitlerini hücre içine taşır, mitokondrilere iletir ve burada enerji üretimi için kullanılmak üzere oksidasyon sürecine dahil eder. Kalp kasının normal işlevi için uygun yağ asidi metabolizması önemlidir ve K-YABP bu süreçte önemli bir rol oynar. K-YABP'nin işlevindeki bozukluklar veya eksiklikler, enerji metabolizmasında bozulmalara ve kalp kası fonksiyonunun bozulmasına yol açabilir. Bununla ilgili yapılan araştırma, kalp has-

talıklarının anlaşılması ve tedavisinde önemlidir. Bu protein kompleksinin rolü, kalp kası metabolizmasının anlaşılması, enerji dengesinin düzenlenmesi ve kalp hastalıklarının patofizyolojisi üzerine etkilerinin anlaşılması açısından araştırılmaktadır (Otaki, Watanabe & Kubota, 2017).

Özetlemek gerekirse, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (K-YABP), kalp kasında yağ asitlerinin taşınması ve metabolizması için önemli bir rol oynayan bir protein kompleksidir. K-YABP, kalp kasının enerji ihtiyacını karşılamak ve yağ asidi metabolizmasını düzenlemek için gereklidir. K-YABP'nin işlevi, kalp hastalıklarının araştırılması ve tedavisinde anlaşılması gereken önemli bir konudur.

1.1.4.3. Miyogloblin

Miyogloblin, kaslarda bulunan bir protein olup oksijenin depolanmasında ve taşınmasında görev alır. İsmi "miyo" (kas) ve "globin" (globüler protein) kelimelerinin birleşiminden almıştır. Miyogloblin, kas hücrelerinin sitoplazmasında bulunan bir solunum pigmentidir. İç yapısı, demir içeren bir prostetik grup olan hem molekülünü barındırır. Hem, oksijen moleküllerini bağlayarak miyoglobline oksijen taşıma yeteneği kazandırır. Miyogloblin, kaslara oksijenin taşınmasında önemli bir role sahiptir. Kas hücrelerine gelen oksijen, miyogloblin tarafından hızla emilir ve depolanır. Bu depolanan oksijen, kas hücrelerinin enerji üretimi için gereksinim duydukları zaman serbest bırakılır. Bu sayede, kaslar hızlı ve etkili bir şekilde enerji sağlayabilir. Ayrıca, miyogloblin, kasların metabolik durumunu ve oksijen seviyesini izlemeye yardımcı olan bir belirteç olarak da kullanılabilir. Özellikle egzersiz sırasında kasların oksijen talebi artar ve miyogloblin seviyeleri yükselir. Bu nedenle, miyogloblin düzeyleri kas fonksiyonunu değerlendirmek ve kas hasarı veya hastalıklarının tanısını koymak için bir gösterge olarak kullanılabilir. Miyogloblin, aynı zamanda etin rengini de belirler. Miyogloblinin oksijenli hali kırmızı renkte, oksijensiz hali ise daha koyu kırmızı veya mor renkte görünür (Vanek & Kohli, 2023).

Özetlemek gerekirse, miyogloblin kas hücrelerinde bulunan bir protein olup oksijenin depolanması ve taşınmasında görev alır. Kaslara oksijen sağlar ve enerji üretimi için depolanan oksijeni serbest bırakır. Aynı zamanda kas fonksiyonunu değerlendirmek için bir belirteç olarak kullanılabilir.

1.1.4.4. Homosistein

Homosistein, bir amino asit olan metiyoninin metabolizması sırasında oluşan bir bileşiktir. Normal koşullarda, homosistein vücutta hızla metabolize edilir ve düşük seviyelerde bulunur. Ancak bazı durumlarda homosistein

seviyeleri yükselir, bu da potansiyel sağlık sorunlarına neden olabilir. Homosistein seviyelerinin yükselmesi, genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları, vitamin eksiklikleri veya bazı hastalıklarla ilişkili olabilir. Yüksek homosistein seviyeleri, arter duvarlarında plak oluşumu ve damar sertliği gibi kardiyovasküler hastalıkların risk faktörü olarak kabul edilir. Yüksek homosistein seviyeleri ayrıca birçok diğer sağlık sorunlarıyla da ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında inme, tromboz (pıhtılaşma), koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, böbrek hastalığı, kemik sağlığı sorunları ve bazı nörolojik bozukluklar yer alabilir. Homosistein seviyelerini kontrol etmek için beslenme düzeninde değişiklikler yapılabilir. B vitamini (B6, B12 ve folik asit) takviyesi, homosistein seviyelerini düşürmeye yardımcı olabilir. Ayrıca, sağlıklı bir beslenme programıyla birlikte folik asit, B6 vitamini ve B12 vitamini açısından zengin gıdalar tüketmek önemlidir. Örneğin, yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller, koyu renkli meyveler, kuruyemişler ve tahıllar bu vitaminleri içeren gıdalardır. Homosistein seviyelerini belirlemek için bir kan testi yapılabilir. Eğer homosistein seviyeleri yüksek çıkarsa, doktor genellikle diyet değişiklikleri veya takviyeler gibi tedavi seçenekleri önerebilir (Son & Levis, 2023).

Sonuç olarak, homosistein bir amino asit olan metiyoninin metabolizması sırasında oluşan bir bileşiktir. Yüksek homosistein seviyeleri kardiyovasküler hastalıklar ve diğer sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilir. Beslenme alışkanlıklarını düzenlemek ve vitamin takviyeleri kullanmak, homosistein seviyelerini kontrol etmede yardımcı olabilir.

1.1.4.5. hsCRP

hsCRP, yani yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein (high-sensitivity C-reactive protein), vücutta inflamasyonun belirlenmesi için kullanılan bir belirteçtir. C-reaktif protein (CRP), karaciğer tarafından üretilen bir protein olup, vücutta meydana gelen inflamasyon süreçlerinde artış gösterir (Kamath, Xavier, Sigamani & Pais, 2015).

hsCRP, geleneksel CRP'ye göre daha düşük seviyelerde inflamasyon tespiti yapabilen bir testtir. hsCRP testi, daha hassas bir şekilde düşük düzeyde inflamasyonu tespit edebilir ve kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek için yaygın olarak kullanılır. Kardiyovasküler hastalık, kalp-damar sistemi ile ilgili hastalıkları ifade eder. Araştırmalar, kronik düşük dereceli inflamasyonun kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, hsCRP testi, kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek ve tedavi planlarını belirlemek için kullanılan bir araç haline gelmiştir (Shahjehan & Bhutta, 2023).

hsCRP seviyeleri genellikle mg/L (miligram/litre) biriminde ölçülür. Genel olarak, düşük risk için hsCRP seviyeleri <1 mg/L, ortalama risk için 1-3 mg/L ve yüksek risk için >3 mg/L olarak kabul edilir. Ancak, hsCRP tek başına kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek için yeterli değildir. Diğer risk faktörleri ve klinik değerlendirmelerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. hsCRP aynı zamanda diğer inflamatuvar durumların izlenmesi ve takibi için de kullanılabilir. Örneğin, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda hsCRP seviyeleri yüksek olabilir.

Sonuç olarak, hsCRP yüksek duyarlılıkta C-reaktif proteinin bir ölçümüdür. Kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek ve inflamasyonun takibini yapmak için kullanılır. Ancak, hsCRP tek başına kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek için yeterli değildir ve diğer risk faktörleriyle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- Babuin L, Jaffe AS. (2005). Troponin: kardiyak hasarın çıkışı için tercih edilen biyobelirteç. *CMAJ*. 173 (10):1191-202.
- Can Ü, Yosunkaya Ş. (2017). İskemide Yeni Bir Marker: İskemi Modifiye Albumin. Review. *Koşuyolu Heart J*. 20(2):148-152 • DOI: 10.5578/khj.10257
- Daş M, Akdur O. (2022). Akut koroner sendromlar. Kardiyovasküler Aciller. 1. Baskı. Ankara. *Türkiye Klinikleri*. p.13-9.
- Farhana A, Lappin SL. (2023). Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. Treasure Island (FL). *StatPearls Publishing*.
- Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, Pais P. (2015). High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res*. 142(3):261-8. doi: 10.4103/0971-5916.166582.
- Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. (1955). Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest*. January 34(1):126-131.
- Kurapati R, Soos MP. (2023). CPK-MB. Treasure Island (FL). *StatPearls Publishing*.
- Ladue JS, Wroblewski F, Karmen A. (1954). Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science*. September 120(3117):497-499.
- Otaki Y, Watanabe T, Kubota I. (2017). Heart-type fatty acid-binding protein in cardiovascular disease: A systemic review. *Clin Chim Acta*.;474:44-53. doi: 10.1016/j.cca.2017.09.007.
- Ozkan AA. (2013). Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji. *Türk Kardiyol Dern Arş*;41 Suppl 1:1-3
- Park HM, Lee DW, Hyun MC, Lee SB. (2013). Predictors of nonresponse to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. Feb;56(2):75-9. doi: 10.3345/kjp.2013.56.2.75.
- Patibandla S, Gupta K, Alsayouri K. (2023). Kardiyak Enzimler. Treasure Island (FL). *StatPearls Publishing*.
- Shahjehan RD, Bhutta BS. (2023). Coronary Artery Disease. Treasure Island (FL). *StatPearls Publishing*.
- Son P, Lewis L. (2023). Hyperhomocysteinemia. Treasure Island (FL). *StatPearls Publishing*.
- Vanek T, Kohli A. (2023). Biochemistry, Myoglobin. Treasure Island (FL). *StatPearls Publishing*.

Psikolojik Bağışıklık ve Pandemi

Fatmanur Güvenç¹

Ziya Çeçen²

Özet

İnsanların hayatları boyunca mücadele ettiği birçok sıkıntı vardır. Bunlar doğal afet, coğrafi konumdan kaynaklı sorunlar, salgın gibi küresel meseleler olabilmektedir. Her insanın yapısı kişiden kişiye farklılık gösterdiğinden dolayı küresel meselelere herkesin verdiği tepki veya her insanın mücadele ettiği biçimi aynı olmamaktadır. Herkesin yaşam tarzı, yaşam şekilleri, sosyal yaşantısı, psikolojisi gibi unsurlar kişinin büyük olaylara karşı dayanıklı olmasında etkili olmaktadır. Daha önce herhangi bir doğa felaketi, doğal afet, salgın gibi olumsuz bir olayla karşılaşmış kişi ile bu tarz olaylar ile hiç karşılaşmamış kişilerin olaylar karşısında direnci eşit değildir. Bu nedenle herkesin aynı tepkiyi vermesi beklenmemelidir. Tüm dünyayı etkisi alan bir salgının bir anda ortaya çıkmasıyla birlikte insanlar ne yapacağını, nasıl davranacağını bilemez bir hale gelmişlerdir. Salgının ortaya çıkmasıyla birlikte alınan önlemler neticesinde insanlar hayatını bambaşka bir hayata evrilmek zorunda kaldı. Sosyal hayatlar kısıtlandı, eğitim-öğretim uzaktan olacak şekilde düzenlendi, çalışma hayatları evlere taşındı. Bütün bunlarla birlikte ortaya çıkan salgın hakkında fikri olmayan insanlar panik, anksiyete, stres, depresyon, belirsizlik, korku gibi olumsuz ruh hallerine büründüler. Pandemi sürecinin uzamasıyla bu olumsuz ruh halleri giderek artış gösterdi. Pandeminin başladığı zamanlarda markete bile gitmeye korkan insanlar zaman geçtikçe bu duruma alışarak korkularını yenmeye veya korkularına alışkanlık göstererek bu durumu atlattı. Maske takmak bile ilk başlarda garip gelirken aradan geçen 1.5 sene sonunda maske takmayan kişiler garip gelmeye başladı. Bütün bunlarla beraber insanlarda ilk başlarda oluşan korku, belirsizlik, stres vb. minimum düzeye inmeye başladı. İnsanoğlu nasıl ki herhangi bir hastalığa karşı biyolojik olarak bağışıklık kazanıyorsa, psikolojik olaylar karşısında da belirli bir süre geçtikten sonra bağışıklık kazanabilmektedir.

1 Öğretim Görevlisi, Tarsus Üniversitesi, fatmanurguvenç@tarsus.edu.tr, Orcid: 0000-0003-1882-457X

2 YÖK 100/2000 (Halk Sağlığı) Doktorantı, Süleyman Demirel Üniversitesi, ziya_çecen@hotmail.com, Orcid: 0000-0001-5532-0712

GİRİŞ

Her insanın hayatının bir evresinde yaşamış olduğu çeşitli zorluklar mutlaka olmuştur. Her insan yapısı gereği farklı bir yapıya sahip olduğundan olaylara, durumlara karşı farklı tepkiler verebilmektedir. Bir insanın yaşadığı zorluk bir başkasına zor gelmeyebilir veya tam tersi söz konusu olabilmektedir. Ama insan hayatı gereği herkesin başına gelen zorluklar kendisine göre şekil almakta ve bu zorluklara başa çıkabilmek için kendisi çözüm önerileri bulabilmektedir.

Nasıl ki insan vücudu biyolojik olarak hastalıklara karşı bağışıklık kazandıncı o hastalıkla karşılaştığı zaman direnç kazanmış oluyorsa, aynı şey psikolojik olarak maruz kaldığımız problemler için de düşünülebilir. Psikolojik olarak herhangi bir olaya hazırlıklı olma, stresin azalmasına ve zihinsel sağlığın korunmasına yardımcı olma açısından bir köprü görevi görmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalar psikolojik olarak olaylara hazırlıklı olmanın, yaşanılacak stresten kaynaklı meydana gelebilecek olumsuz etkilerin en aza indirilebileceğini göstermektedir. Aynı zamanda psikolojik olarak kendisini olumsuzluklara hazırlamış kişilerde ortaya çıkabilecek depresyon etkilerinin oranı da azalmaktadır (Poole vd., 2017 ; Sheerin vd. al., 2018). Kişilerin herhangi bir olay karşısında daha önceden yaşamış olduğu bir durum ile karşılaşmaması durumunda kendisini hazırlama süresi elbette uzun sürecektir. Fakat hiç beklenmedik bir anda ortaya çıkan bir olay karşısında kişinin psikolojisini bu olumsuzluğa hazırlaması yine kişinin yararına olacak bir etkidir. Bu nedenle psikolojik bağışıklığın kazanılması, en az biyolojik bağışıklık kadar önemli bir konudur.

Kişinin herhangi bir stres veya travmatik bir olay ile karşı karşıya kalması neticesinde psikolojik sıkıntılar da beraberinde ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle kişinin bu psikolojik sıkıntıya karşı direnç sağlaması gerekmektedir. Bu nedenle kişinin bireysel olarak (varsa ailesi ile) psikolojik olarak bir dayanıklılık oluşturması, olaya karşı bağışıklık kazanması için gerekli önlemleri alması ve kendisi için ihtiyaç duyduğu yöntemleri belirlemesi gerekmektedir. Kişinin psikolojik durumunun bu şekilde değerlendirilmesi ruh sağlığı hakkında da bilgi vermektedir (Ran vd., 2020). Bireyin herhangi bir sebebe bağlı stres oluşumundan kaynaklı veya travmatik bir olayla karşı karşıya kalması tek bir sonuca neden olmamaktadır. Olayın travmatik etkisinin yanında aynı zamanda kişide anksiyete, negatif ilişki durumları, depresyon gibi olumsuz birçok durumların ortaya çıkabileceği, travmaya maruz kalmış kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda belirtilmektedir.

1. PSİKOLOJİK BAĞIŞIKLIK KAVRAMI

Psikolojik dayanıklılık olarak da literatüre geçmiş olan psikolojik bağışıklık kavramı ise insan hayatındaki bu farklılaşmayı özetleyen bir kavramdır. Hakkında ortak ve net bir tanım yapılamasa da, genel olarak bakıldığında ise insan hayatında meydana gelmiş zorluklara, kişilerin yaşadıkları travmalara veya insanların hayatında yer alan diğer önemli stres faktörlerine karşı belirli düzeyde başarılı bir şekilde uyum sağlayabilme yeteneği, bu uyumun bir sonucu veya uyum sağlamaya ilişkin dinamik süreci ifade eder (Norris vd., 2009 ; Olsson vd., 2003 ; Richardson, 2002). Psikolojik dayanıklılık kavramıyla ilgili önemli birçok nokta bulunmaktadır. Bunlardan ilki, bireyin yaşamı boyunca farklı zorluklara maruz kalması ve bu zorluklara uyum sağlayıp bu zorluklarla baş edebilmesi, ikincisi ise zorluklarla baş etme kapasitesini karşılayacağı diğer durumlara uygun bir şekilde uyarlayabilmesidir (Sebuktekin, 2018; Buz ve Genç, 2019).

Amerikan Psikoloji Derneği'ne (2014) göre ise psikolojik dayanıklılık sıkıntı, travma, afet veya kişide oluşabilecek büyük stres kaynaklı olaylar karşısında kişinin olaya karşı uyum sağlama sürecinin iyi ilerlemesini ifade etmektedir.

Halk sağlığı konuları ile doğrudan bağlantılı olan psikolojik bağışıklık konusu özellikle halk sağlığı ile ilgili herhangi bir özel durumun ortaya çıkması sonucunda bireylerde meydana gelebilecek psikolojik sorunlar ve kaygılar üzerine yapılmış çalışmaların sayısı oldukça azdır. Halk sağlığında oluşabilen bir kriz esnasında ortaya çıkması muhtemel olan psikolojik sonuçların hemen tespit edilmesi, öngörülmesi, değerlendirilmesi ve oluşabilecek sonuçlara karşı ihtiyaç halinde psikolojik desteklerin sağlanması gerekmektedir. Böylece hangi psikolojik hizmete ne kadar ihtiyaç duyulduğu daha rahat ortaya konabilecektir (Ran vd., 2020).

Kişilerin yaşadığı sıkıntılar şartlara, koşullara, bulunulan özelliklere göre farklılık gösterse de sadece coğrafi olaylar büyük felaketler olarak ele alınmamaktadır. Din, dil, ırk, coğrafya fark etmeksizin tüm insanlığın aynı anda mücadele ettiği hastalıklar da büyük olaylara, afetlere örnek olarak gösterilebilir (Çetin ve Anuk, 2020).

2. COVID-19 PANDEMİ SÜRECİ VE PSİKOLOJİK BAĞIŞIKLIK

Yeni koronavirüs (COVID-19) salgını bu hastalıklara örnek olarak, bireyin sadece fiziksel sağlığını değil, zihinsel sağlığını da etkileyen bir halk sağlığı salgını olarak ortaya çıkmıştır (Duan ve Zhu, 2020). COVID-19 ilerledikçe, insanların rutin olarak hayatlarını devam ettirdikleri yaşamlarında belirli değişiklik meydana gelmeye başlamıştır. Günlük yaşam aktivitelerinin değişmesi sadece iş veya ev hayatı olarak değil hem fiziksel hem de ruhsal açıdan büyük ölçüde değişiklikler ortaya çıktı. COVID-19'un daha önce benzerleri görülmemiş ve henüz ne olduğu bilinmeyen bir halk sağlığı sorunu olması nedeniyle bireylerde kaygı, anksiyete, depresyon, korku, bilinmezlik, uykusuzluk gibi birçok olumsuz ruh sağlığı sorunlarına neden oldu (Liu vd., 2020 ; Xiang vd., 2020). COVID-19 gibi acil halk sağlığı sorunlarında vatandaşlarda genellikle olumsuz duyguların baskın olduğu görülmektedir. Vatandaşları korkutmadan ve olumsuz durumlara sebebiyet vermeden salgını kontrol altına almak gerekmektedir. Diğer türlü vatandaşı korkutarak veya hali hazırda olumsuz duygu durumları yoğun olan kişileri salgınla karşı karşıya getirerek salgını önlemek veya kontrol altına almak mümkün değildir. Bu nedenle bilinmez bir salgınla karşı karşıya kalındığı zaman biyolojik, fizyolojik, sosyolojik, tıbbi birçok konu ele alınmalıdır. Fakat bunların yanı sıra salgınla mücadele edebilmek için duygusal sorunların da ele alınması gerektiği göz ardı edilmemelidir (Ran vd., 2020).

Çin'de ve tüm dünyada COVID-19 salgını sırasında insanların fiziksel aktivitelerine yönlendirildiği görülmüştü. Fakat bununla beraber kişinin kaygılarını azaltacak, kişiyi olumsuz ruh halinden çıkaracak ve kişilere psikolojik olarak iyi gelecek çevrimiçi hizmetlerin arttığı görülmüştür. Böylelikle aslında kişilerin COVID-19 salgınına karşı psikolojik olarak dayanıklılık göstermeleri, kendi içlerinde bağışıklıklarını artırmaları asıl hedefler arasındadır (Liu vd., 2020). Özellikle daha önce pandemi görmemiş herhangi bir salgınla karşı karşıya gelmemiş veya o dönemlerde yaşamamış insanlar için ilk kez karşılaşılan bu durum oldukça zorluklar içermektedir. Çünkü bir anda kişinin hayat düzeni tamamen değişmekte ve bir anda yeni bir düzenin içinde kendini bulmaktadır. Böyle durumlarda kişilere her alanda destek sağlanması da yine önem verilmesi gereken konulardan biridir. Bireylerin en azından akıl sağlıklarının bozulmaması veya var olan durumun sabitlenmesi açısından çevrimiçi düzenlenen çalışmalar, sadece virüsün yayılmasını önlemek açısından değil, oluşabilecek psikolojik krizleri önlemek, halk sağlığı konusundaki acil durumlarla mücadele etmek için yeni fikirlerin ortaya çıkmasına da yardımcı olmaktadır (Ran vd., 2020).

Pandemi ortaya çıktıktan sonra birçok bireyde fiziksel rahatsızlıklarla birlikte ruhsal rahatsızlıklar da baş göstermeye başlamıştır. Salgının ortaya çıktıktan sonra hiç beklenmedik bir şekilde hızla yayılması, vaka ve ölüm sayılarında artış yaşanması ilk etapta sağlık çalışanlarında ciddi psikolojik etkileri ortaya koysa da sayıların gün geçtikçe artış göstermesi halk üzerinde de psikolojik sorunların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Naeem, Irfan ve Javed, 2020). Bu sebepten ötürü psikoloji disiplini bu noktada oldukça önemli hale gelmektedir. Çünkü insanların COVID-19 salgınına nasıl tepki verdiği, salgınla başa çıkmak için ne tür yöntemlere başvurduğu, ayrıca daha önce hiç karantina olaylarına maruz kalmamış kişilerin salgın ile bir de karantinaya alışma ve uyum sağlama süreci olmaktadır. (Arden ve Chilcot, 2020).

Daha önce SARS salgını yaşamış ve olacakların farkında olan ülkeler salgından etkilenen insanlara hizmet vermesi için psikolojik destek hizmetleri kurmuşlardır. Öncelikli olarak Çin’de toplum sağlığı merkezleri ile ruh sağlığı kurumları arasında ciddi iş birlikleri yürütülmüştür. Toplum sağlığı ve aile sağlığı merkezlerine müracaat eden kişilerin durumları gözlenip değerlendirilerek gerekli görüldüğü takdirde ruh sağlığı merkezlerinden destek istenmektedir. Her bölgede profesyonel sağlık hizmeti sunmak amacıyla oluşturulmuş psikolog ve psikiyatrist destekleri bulunmasa da, farklı ilgi alanlarında çalışmaları mevcut olan kişilerin (özellikle eğitimcilerin) uzmanlaşma noktasında destekleri alınmaktadır. Bu aşamada COVID-19’a yakalanmış ve hastalığı ilerlemiş bireylerde psikolojik rahatsızlıkların daha fazla baş gösterdiği ortaya çıkmıştır. Hastalığa yakalanan herkesin psikolojik müdahaleye ihtiyacı olmak zorunda değildir. Fakat psikolojik müdahaleye ihtiyaç duyan kimselerin durumları kategorize edilerek müdahalenin etkinliği belirlenmektedir. Eğer COVID-19 tedavisi görenin hastanın özel olarak psikolojik destek alabileceği bir ortam yoksa hastanede kişiye bu hizmeti sunacak olan profesyonel sağlık çalışanlarıdır (Duan ve Zhu, 2020).

3. PSİKOLOJİK BAĞIŞIKLIĞIN TOPLUMDAKİ YERİ VE ÖNEMİ

Bireyin maruz kaldığı psikolojik sıkıntılar bireysel, ailesel ve çevresel olarak değişiklik gösterebilmektedir (Batan, 2016). Bu nedenle salgından birebir etkilenen, COVID-19’a yakalanmış ve tedavi gören kişilerin ilaç, hastanede tedavi gibi unsurların yanında bir de psikolojik destek alması gerektiği unutulmamalı ve göz ardı edilmemelidir. Her insanın biyolojik olarak tedavi ihtiyacı nasıl farklılık gösteriyorsa, psikolojik olarak tedavi ihtiyaçları veya alacakları destek de kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Her insanın olaylara göstermiş olduğu tepki, ruhsal dayanıklılık, psikolojik olarak etkilenme

düzeyi aynı değildir. Bu nedenle bir olay olduğu zaman her insandan aynı tepkiyi göstermesini veya her insanın aynı psikolojik tepkileri vermesi beklenemez.

Dünya çapında herhangi bir büyük salgın meydana geldiği zaman insanlar üzerinde fiziksel, sosyal ve psikolojik açıdan olumsuz etkileri mutlaka olacaktır. Bu gibi durumlar ortaya çıkmadan önce geçmişte meydana gelmiş salgınlar veya büyük afetler neticesinde ortaya çıkabilecek olası ruh sağlığı problemlerinin tespit edilmesi ve bu sorunların başarılı bir şekilde ortadan kaldırılmasına ilişkin düzenlemelerin ve hazırlıkların yapılması gerekmektedir. Aynı şekilde kişilerin böylesi büyük bir salgın veya afetle karşılaşması durumunda psikolojik olarak başarılı bir şekilde tepki verebilmesi, kendi psikolojik dayanıklılığını koruyabilmesi için geçmişte uygulanan yöntemlerden dersler alınabilmektedir (Dodgen vd., 2002). Örneğin Çin’de olası durumlara karşı psikolojik müdahale planlaması yapılmaktadır. Herhangi ciddi bir psikolojik sorun ortaya çıkmadan evvel duruma göre bazı önleyici tedbirler alınmaktadır. COVID-19 pandemisinin ortaya çıkmasıyla birlikte akıl sağlığı sorunlarında artış görülmeye başlamıştır. Bu nedenle akıl sağlığı sorunları ile başa çıkmak için hükümete birçok tavsiyede bulunmaktadır (Duan ve Zhu, 2020). Dünya çapında ortaya çıkan pandemi gibi olayların bireylerde olumsuz etkisini azaltabilmek için öncesinde hazırlık yapmak önemlidir.

COVID-19’a benzer olarak ortaya çıkmış SARS salgınının sonuçları göz önünde bulundurularak psikolojik çalışmalar yürütülmesi oldukça önemlidir. Çünkü benzer bir salgın ile karşı karşıya kalınması durumunda insanların en çok hangi psikolojik sorunlarla baş etmek zorunda olacağı veya yaygın olarak uzun dönemli hangi psikolojik etkilerin ortaya çıkabileceği tespit edilmelidir. Böylelikle insanların olası bir salgın durumunda yaşayacağı psikolojik hasar en aza indirilmiş olacaktır (Duan ve Zhu, 2020). Salgının etkileri arasında olan kaygı, korku, belirsizlik, uykusuzluk, huzursuzluk, stres gibi psikolojik faktörlerin olumlu hale çevrilmesi de bireyler üzerinde psikolojik dayanıklılık sağlamakta ve COVID-19’un en az psikolojik hasarla atlatılmasına yardımcı olacaktır. Ayrıca olumsuz duygulara karşı bireylerin olumlama yapması, olumsuz düşüncelerden uzaklaşarak olumlu düşüncelere yönelmesinin bir artışı da psikopatolojinin gelişimine engel olmasıdır (Nacem vd., 2020).

Psikolojik dayanıklılık ile ilgili çalışmalar genel olarak pozitif duygular üzerinde yapılmaktadır. Fakat sadece pozitif duygular üzerinde psikolojik olarak dayanıklılığı ölçmeye çalışmak doğru değildir. Bu nedenle COVID-19 gibi insan üzerinde negatif duyguların oluşmasına sebep olacak olaylar neticesinde ortaya çıkacak olan psikolojik dayanıklılık unsuru bu noktada önem kazanmaktadır (Gooding, Hurst, Johnson ve Terrier, 2012). Çünkü CO-

VID-19 pandemisi ile bireylerde stres, kaygı bozukluğu, depresyon, korku, stres gibi unsurlar salgın ilerledikçe daha fazla bireyin hayatını etkilemektedir. Bunlar da bireylerde psikolojik olarak olumsuz olaylara dayanma gücüne yön vermektedir.

Salgının ilk ortaya çıktığı zamanlarda yapılan bazı çalışmalar salgın bittikten sonra ne olacağı hakkındaki düşüncelerin kişilerin zihninde çok fazla yer etmesi kişilerin psikolojik olarak bağımsızlık göstermelerinin düşmesine neden olmaktadır. Ölüm korkusu, virüsten kurtuluşun olmadığını düşünmeleri, ailesinden herhangi birisine virüs bulaşursa ne olacağı endişesi gibi durumlar kişilerde psikolojik olarak güçlü kalmanın etkisinin düştüğünü göstermektedir. Yapılan çalışma neticesinde salgın sonrasında kişiyi nelerin beklediğini, nelerle karşılaşabileceğini sürekli olarak düşünmesi ve bu olumsuz düşüncelere odaklanması bireylerin psikolojik sağlığını olumsuz etkilediği gibi psikolojik dayanıklılıklarını da düşürmektedir. Salgının başladığı ilk günden itibaren sosyal medya ve haber kanallarında salgının seyri ile ilgili yapılan paylaşımlar, konuşmalar, haberler de yine insan psikolojisi üzerinde olumsuz etkiler bırakmaktadır. Sürekli haberleri takip eden ve geleceği ile ilgili belirsizlikler yaşayan insanlar da kaygı düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (Tönbul, 2020). Bütün bunların hepsi aslında salgınla bireylerin psikolojik olarak nasıl olumsuz etkilendiklerinin ve kişilerin psikolojik dayanıklılıklarının nasıl düştüğünün bir göstergesidir.

Salgının, insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri göz ardı edilemeyecek kadar büyüktür. Bu nedenle salgınla mücadele kapsamına psikolog, psikiyatrist, sosyal çalışmacılardan oluşan bir ekip oluşturularak dahil edilmelidir. Bu şekilde salgından etkilenen hastalar, sağlık çalışanları ve diğer insanların psikolojik olarak olumsuzlukları en aza indirgenmiş olacaktır. Bu durum aynı zamanda kişilerin salgına karşı psikolojik olarak verdikleri mücadelede dayanıklılıkları artıracak ve psikolojik olarak salgına kendilerini daha iyi hazırlamış olacaklardır. Böylelikle psikolojik olarak bağımsızlık sağlanarak salgınla mücadele daha kolay hale getirilebilecektir (Tönbul, 2020). Psikoloji alanında uzman kimselerin ve salgın ile mücadele eden sağlık personellerinin halka olumlu yönlendirme yapmaları, insanların psikolojik olarak rahatlatmalarına ve salgına karşı kendilerini psikolojik anlamda daha rahat ve mücadeleye hazır hissedebilirler.

COVID-19 pandemisinin olumsuz etkileri sadece yetişkin insanlar üzerinde etkili değildir. Özellikle pandemi sürecinde dünyaya gelmiş ve gelişim çağında olan çocukların pandemiden olumsuz etkilenmesi göz ardı edilmemesi gereken meselelerin başında gelmektedir. Çünkü pandemi çocukları evde vakit geçirmeye zorladığı için bilişsel, sosyal ve fiziksel açıdan çocuk-

ların gelişimleri olumsuz etkilenmiştir. Bu nedenle pandemi dönemi sadece yetişkinlerin zarar gördüğü bir unsur olmakla kalmayıp küçükten büyüğe, gençten yaşlısına kadar herkesin hayatına olumsuz anlamda etki etmiştir (Lieberman, Chu, Van Horn ve Harris, 2011). COVID-19 salgınıyla beraber çocukların eğitim-öğretim faaliyetleri bir anda sona ermek zorunda kaldı. Yüz yüze eğitim faaliyetlerinin sonlanmasıyla birlikte öğrenciler daha önce hiç alışkın olmadıkları online platformlarda kendilerini buldular. Online eğitimi hayatında ilk kez tecrübe edecek öğrencilere herhangi bir oryantasyon sağlanmadığı için yeni eğitim-öğretim sürecine uyum sağlamakta zorluk yaşamışlardır. Her ne kadar aileler eğitim sürecine destek olabilmek için evde yeteri kadar eğitim vermeye çalışsalar da çocuklara bu eğitimler bir zaman sonra yeterli gelmeyerek çocuklarda ve ebeveynlerde ciddi manada olumsuz etkiler oluşturabilecektir. Bütün bunlarla birlikte çocuk da ve ebeveynlerde kaygı düzeylerinin arttığı da tespit edilen olumsuz etkilerden biridir (Çaykuş ve Çaykuş, 2020). Çocukların eğitim hayatlarında büyük anlamda bir değişim söz konusu olsa da sosyal açıdan da hayatlarında değişiklikler meydana gelmiştir. Çocuklar hem hiç bilmedikleri, daha önce karşılaşmadıkları bir salgınla baş etmeye çalışmaları, hem salgın, pandemi, karantina, virüs gibi kavramların ne olduğunu anlamaya çalışmaları, hem de sürekli beraber oldukları arkadaşlarıyla artık görüşmemenin vermiş olduğu sosyal olamama sorunları ile uğraşmalarından dolayı bilişsel olarak eksik kalmakta ve ruh halleri olumsuz etkilenmektedir. Yetişkinler bile psikolojik olarak kendilerini pandemi sürecine çok zor adapte edebilmişken (hatta bazıları psikolojik olarak hiçbir zaman kendini pandemi koşullarına hazır hissetmemiştir) çocukların yetişkinlerden daha büyük travma yaşamaları çok normal karşılanmaktadır.

Pandeminin başlamasıyla birlikte yeni doğanlardan gençlere, gençlerden yaşlılara, çalışan kesimden hiç çalışmayan, kadın-erkek herkes doğrudan veya dolaylı yönden mutlaka olumsuz etkiye maruz kalmıştır. Bu nedenle psikolojik olarak bağışıklama yapılırken tek bir kesime odaklanılmadan, salgından etkilenen herkesin aynı oranda psikolojik dayanıklılık kazandırılmasına yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Her insanın hayatının belli dönemlerinde karşılaşabileceği zorluklar muhakkak olacaktır. Zorlukların ortadan kaldırılması veya tamamen yok edilmesi mümkün olmadığı için bu tarz durumlarla karşı karşıya kalınca neler yapılması gerektiğinin üzerine odaklanması daha doğru olacaktır. Herkesin hayatı birbirinden farklı içeriklere sahip olduğu için kişilerin karşılaşacağı zorluklar da buna bağlı olarak değişiklik gösterecektir. Her insanın hayatı

farklılık gösterdiği gibi kişisel olarak karakterler de farklılık göstermektedir. Bu nedenle herhangi bir zorlukla mücadele etmek zorunda kalan insanların olaylara birbirinden farklı tepkiler vermesi olağan görülmektedir. Doğal afetler, salgınlar, beklenmedik doğa olayları gibi faktörler kişinin hayatına büyük oranda olumsuz anlamda etki edebilecek unsurlardır. Son zamanlarda gündemde olan pandemi konusu ile insan psikolojisinin dayanıklılığı birleştirilerek pandeminin insan psikolojisi açısından değerlendirilmesi yapılmıştır. Pandeminin ilk başladığı günlerde hiç kimse aslında daha pandeminin, salgının, karantinanın ne olduğunu bilmediği için çok büyük belirsizlik, kaygı, stres, depresyon içerisinde idi. Bununla birlikte gün geçtikçe bu sürecin uzayacağını anlayan bireyler pandemiye, salgına alışmaya ve kendilerini iyi dileklerle, güzel günlerin geleceğine inandırarak telkin etmeye başladı. Böylece birçok kişi psikolojik olarak daha dayanıklı hale gelmiş ve olumsuzluklardan uzak durmaya çalışmıştır. Yaşanılan herhangi bir olumsuz durumun karşısında psikolojik olarak çaresizlik yaşayan bireylerin zaman ilerledikçe o

psikolojik olaya alıştığı ve kişilerin pandemiyle ilk tanıştığı zamanlarda verdiği tepkileri artık vermediği yapılan çalışmalar neticesinde görülmektedir. Çünkü insanlar artık psikolojik olarak olumsuzluklara alışarak ruhen ve psikolojik olarak kendilerini artık hazır hissetmektedirler.

KAYNAKÇA

- American Psychological Association (2014). *The Road to Resilience*, Washington, DC: American Psychological Association.
- Arden, M.A. ve Chilcot, J. (2020). Health psychology and the coronavirus (COVID-19) global pandemic: A call for research. *British Journal of Health Psychology*, Editorial. DOI:10.1111/bjhp.12414.
- Batan, S.B. (2016). Yetişkinlerde psikolojik dayanıklılık ve dini başa çıkmanın yaşam doyumuna etkileri. Doktora Tezi. Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Buz, S. ve Genç, B. (2019). Sosyal hizmet uzmanları için psikolojik dayanıklılığın önemi. *Toplum ve Sosyal Hizmet*, 30(2), 623-642.
- Çaykuş, E. T., & Çaykuş, T. M. (2020). Covid-19 Pandemi Sürecinde Çocukların Psikolojik Dayanıklılığını Güçlendirme Yolları: Ailelere, Öğretmenlere Ve Ruh Sağlığı Uzmanlarına Öneriler. *Avrasya Sosyal Ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, 7(5), 95-113.
- Çetin, C., & Özlem, A. N. U. K. (2020). COVID-19 pandemi sürecinde yalnızlık ve psikolojik dayanıklılık: Bir kamu üniversitesi öğrencileri örnekleme. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, 7(5), 170-189.
- Dodgen D, LaDue LR, Kaul RE. Coordinating a local response to a national tragedy: community mental health in Washington, DC after the Pentagon attack. *Mil Med* 2002; 167 (suppl): 87–89.
- Duan, L., Zhu, G., 2020. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry* 7, 300–302. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30073-0](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30073-0).
- Gooding, P.A., Hurst, A., Johnson, J., Tarrrier, N. (2012). Psychological resilience in young and older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*, 27: 262–270. DOI: 10.1002/gps.2712.
- Lieberman, A. F., Chu, A., Van Horn, P., & Harris, W. W. (2011). Trauma in early childhood: Empirical evidence and clinical implications. *Development and Psychopathology*, 23, 397–410. doi:10.1017/S0954579411000137
- Liu, S., Yang, L., Zhang, C., Xiang, Y.T., Liu, Z., Hu, S., Zhang, B., 2020. Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry* 7, e17–e18. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30077-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30077-8).

- Nacem, F., Irfan, M. ve Javed, A. (2020). Copingwith COVID-19: urgent need for building resilience through cognitive behaviour therapy. *Khyber MedUniv Journal*; 12(1):1-3. DOI: 10.35845/kmuj.2020.20194.
- Norris, F., Tracy, M., Galea, S., 2009. Looking for resilience: understanding the longitudinal trajectories of responses to stress. *Soc. Sci. Med.* 68, 2190–2198. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.03.043>.
- Olsson, C.A., Bond, L., Burns, J.M., Vella-Brodrick, D.A., Sawyer, S.M., 2003. Adolescent resilience: a concept analysis. *J. Adolesc.* 26, 1–11. [https://doi.org/10.1016/s0140-1971\(02\)00118-5](https://doi.org/10.1016/s0140-1971(02)00118-5).
- Poole, J.C., Dobson, K.S., Pusch, D., 2017. Childhood adversity and adult depression: the protective role of psychological resilience. *Child Abuse Negl.* 64, 89–100. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2016.12.012>.
- Ran, L., Wang, W., Ai, M., Kong, Y., Chen, J., & Kuang, L. (2020). Psychological resilience, depression, anxiety, and somatization symptoms in response to COVID-19: A study of the general population in China at the peak of its epidemic. *Social Science & Medicine*, 262, 113261.
- Richardson, G.E., 2002. The metatheory of resilience and resiliency. *J. Clin. Psychol.* 58, 307–321. <https://doi.org/10.1002/jclp.10020>.
- Sebuktekin, D. (2018). Travma sonrası büyüme, temel inançlarda sarsılma ve psikolojik dayanıklılık arasındaki ilişkinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Gaziantep.
- Sheerin, C.M., Lind, M.J., Brown, E.A., Gardner, C.O., Kendler, K.S., Amstader, A.B., 2018. The impact of resilience and subsequent stressful life events on MDD and GAD. *Depress. Anxiety* 35, 140–147. <https://doi.org/10.1002/da.22700>.
- Tönbül, Ö. (2020). Koronavirüs (Covid-19) salgını sonrası 20-60 yaş arası bireylerin psikolojik dayanıklılıklarının bazı değişkenler açısından incelenmesi. *Humanistic Perspective*, 2(2), 159-174.
- Xiang, Y.T., Yang, Y., Li, W., Zhang, L., Zhang, Q., Cheung, T., Ng, C.H., 2020. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry* 7, 228–229. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30046-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30046-8).

Tüberkülozda İlaç Direnci ve Dirençli Tüberkülozda Yeni Alternatifler: Eflüks Pompa İnhibitörleri

Hamide Kaya¹

Özet

Tüberküloz (TB) insanlar için tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Tedavi sürecinde kullanılan ilaç sayısının fazla olması ve tedavinin uzun süreli olması hastaların tedaviye uyumunu zorlaştırmaktadır. Tedavi uyumsuzluklarının da bir sonucu olarak ilaç direnci hızla yayılmaktadır. Hem tedavi sürecini kısaltacak hem de ilaç direncini azaltacak yeni protokollerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu sebeple yapılan birçok çalışmada anti-TB ilaç direncinin sebeplerinden birinin de eflüks pompa sistemleri olduğu gözlenmiştir. Direncin azaltılması için bu eflüks pompalarının inhibisyonu için kullanılacak moleküller tedavi protokollerinde kullanılmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. İn vitro çalışmalarda verapamilin ve diğer eflüks pompa inhibitörlerinin anti-TB ilaç duyarlılıklarında direnci azalttığı gözlenmiştir. Verapamil, rezepin, karbonil siyanid m-klorofenil hidrazon gibi moleküllerin ilk seçenек anti-TB ilaçlar ile beraber alınımında umut vadeden sonuçlar bildirilmektedir.

1. Giriş

Tüberküloz (TB), tüm dünyada tek bir enfeksiyöz etkenden kaynaklanan ölümlerin önde gelen nedenlerinden olan, bulaşıcı bir hastalıktır. Hastalığın etkeni *Mycobacterium tuberculosis* komplekstir (MTBC). Antik bir hastalık olan TB günümüzde de halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Her yıl yaklaşık olarak on milyon insan TB tanısı almaktadır. 2020 yılında 5,8 milyon TB olgusu bildirilmiştir. Dünya genelinde yaklaşık 1,7 milyar insanın enfekte olduğu ve bu nedenle hastalığı geliştirme riski taşıdığı tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (2021) küresel TB raporunda 2020 yılında HIV negatif olan TB'li olgularda 1,3 milyon kişinin öldüğü vurgulanmıştır. HIV pozitif vakalar arasında 214.000 olgunun ölüm sebebinin TB olduğu bildirilmiştir. TB tedavisi mümkün olan enfeksiyöz bir hastalıktır.

1 Doktor Araştırma Görevlisi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, hamidekirac@gmail.com, Orcid: 0000-0002-2956-8762

Türkiye’de TB ile mücadele amacıyla 1932 yılından bu yana tanı ve tedavi için rehberler yayınlanmaktadır. Tedavi sürecinde aynı anda birden çok ilacın alınması zorunludur. Bu sebeple tedaviye uyumu desteklemek amacıyla ve tedavinin etkin olabilmesi için doğrudan gözetimli tedavi stratejisi benimsenmiştir (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2011). Hastalığın kontrolünde en önemli sorunlardan biri ilaç direncidir. Hastalığın yönetimi; çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB) ve yaygın ilaç dirençli TB (YİD-TB) olgularının ortaya çıkışı sebebiyle son derece karmaşıktır. Nüks etmeden tamamen iyileşme sağlamak için günümüzde uygulanan mevcut anti-TB tedavi protokollerinin süresi uzundur. Ayrıca sık görülen ilaç yan etkileri, tedaviye uyumsuzluk, tedavi maliyetinin fazlalığı gibi nedenlerle TB kontrolü baltalanmaktadır (Lange ve ark., 2014).

2. Tüberkülozda İlaç Direnç Mekanizmaları

Yıllar içerisinde TB yayılımının artması ile aktif TB’li hastaların tamamen tedavi edilmesi amaçlanmış ve bu durum tedavi protokollerini etkilemiştir. Antitüberküloz tedavi 1947 yılında streptomisin (SM) ilacının keşfi ile başlayarak yıllar içerisinde başka yeni ajanlar eklenerek güncellenmiştir. Tedavide kullanılan ilaçlar; birincil ve ikincil ilaçlar olarak sınıflandırılmıştır. Birincil seçenek antitüberküloz ilaçlar; izoniazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (EMB), pirazinamid (PZA) ve SM’dir. İkincil seçenek antitüberküloz ilaçlar ise; amikasin, kanamisin, kapreomisin gibi enjekttable ilaçların yanı sıra siprofloksasin, oflaksasin, etionamid, viomisin, PAS, sikloserin, klofazimin gibi ajanlardır (Strull ve Dym, 1995). Antitüberküloz ilaçlara direnç mekanizmaları; ilacın etki ettiği hedef molekülde oluşan değişim, hücre içine alınımında azalma, artmış eflüks pompa sistemi ve ön ilacı aktive edici enzimin aktivitesinin azalması veya inaktif hale gelmesidir (Zhang ve Yew, 2009).

Bakterilerde ilaç direnç mekanizmaları doğal veya kazanılmış direnç meydana gelebilir. Herhangi bir genetik mutasyon olmaksızın ilaca karşı gelişen dirence doğal direnç denir. Fakat genetik materyalin mutasyonu veya transferi ile gelişen dirençler kazanılmış direnç olarak tanımlanır. *M. tuberculosis*’te yapısal özelliklerine bağlı olarak çok sayıda doğal direnç mekanizması vardır. Ancak genetik materyalin transferine bağlı kazanılmış bir direnç tanımlanmamıştır (Zhang ve Yew, 2009, Koch ve ark., 2018).

3. Mikobakterilerde Eflüks Pompa Sistemleri

MTBC ile yapılan çalışmalarda çeşitli eflüks pompa ailelerine ait gen bölgelerinde ekspresyon varlığı tanımlanmıştır. Şimdiye kadar MTBC izolatla-

rında “ATP-binding cassette” (ABC), “major facilitator superfamily (MFS), “small multidrug resistance” (SMR) ve “resistance-nodulation-division” (RND) eflüks ailelerine ait dışa atım pompalarının varlığı bildirilmiştir (Rossi ve ark., 2006, da Silva ve ark., 2006).

4. Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Direnç Mekanizmaları

4.1. İzoniazid

İzoniazid (INH) izonikotinik asitten türetilen bir ilaçtır. Günümüzde en etkili antitüberküloid ilaç olduğu bilinmektedir. Klinik dozlarda dormant basillere bakteriyostatik etki göstermektedir. Hızlı üreyen mikobakteriler üzerinde bakteriyostatik etkisi vardır (Çilli, 2019). INH 1912 yılında Hans Meyer ve Josef Mally tarafından sentezlenmiştir. 1952 yılında Robitzek ve Selikoff tarafından INH'nin antitüberküloz tedavide tek başına etkili bir ilaç olduğunu göstermesi ile TB tedavisinde yer almaya başlamıştır. INH'nin keşfi TB tedavisinin 18-24 aylık periyodu 6 aya kadar kısaltmıştır. INH hidrofilik yapıdadır ve beyaz toz formundadır. Suda çözelti halinde otoklava girdiğinde yapısında bozulma olmamaktadır. Ön ilaç olarak alınan INH'nin aktif hale gelebilmesi için TB bakterisinin katalaz peroksidaz enzimine (KatG enzimi) ihtiyaç duymaktadır (Silva ve Aínsa, 2017; Kerantzias ve Jacobs, 2017). *M. tuberculosis*'e karşı oldukça spesifik bakteriyostatik etkilere sahip bir ilaçtır. Mikobakteriler üzerinde in vivo ve in vitro etkinliği bilinmektedir. Aktif TB'da etkili olduğu kadar latent TB tedavisinde de yer almaktadır. 6-12 ay süre ile latent TB tedavisinde hastalığın aktifleşmesini %60-90 oranında azaltır. Latent TB'de tedavi süresini kısaltmak için rifapentin ile kombine edilerek kullanılabilir. Bu kombinasyon tedavi sürecini 3 aya kadar kısaltacağı bildirilmiştir (Njie ve ark., 2018).

INH'nin etki mekanizmasını anlamaya yönelik ilk çalışma 1970 yılında Winder ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Mikolik asit biyosentez aşamalarında uzun zincirli α -alkil, β -hidroksi-yağ asitlerinin biyosentezini inhibe ettiği ve böylece hücre duvar biyosentezini bozarak etki gösterdiği bildirilmiştir. Ardından, Takayama ve arkadaşları tarafından mikolik asit biyosentez inhibisyonunda INH'nin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada; çok uzun zincirli yağ asitlerinin biyosentezi üzerindeki inhibe edici etkisi gösterilmiştir. Çalışma sonucunda 24 karbonlu yağ asitleri ve 26 karbonlu uzun zincirli yağ asitlerinin birikimi gözlenmiş ve bu moleküllerin mikolik asitlerin öncülleri olduğu belirtilmiştir. INH etki mekanizması hakkında detaylı bilgilere moleküler analiz sistemlerinin geliştirilmesi sonrasında ulaşılmıştır (Vilchèze ve Jacobs, 2019). INH mikolik asitlerin sentezini inhA'yı inhibe

ederek bloke eder (Wright, 2012). Ön ilaç formunda alınan INH KatG enzimi ile aktifleşir. INH direncinde en sık tanımlanan mutasyon KatG geninde oluşmaktadır. Ayrıca *inhA*, *kasA*, *iniABC*, *ndh*, *ahpC* gen bölgelerinde mutasyonlar da INH direnci ile ilişkilendirilmiştir. Son dönemlerde yapılmış çalışmalarda INH direncinde eflüks genlerinin de rol aldığı belirtilmektedir. INH direnci ile ilgili yapılan araştırmalar yeni ilaç stratejilerinin geliştirilebilmesi açısından önem arz etmektedir (Unissa ve ark., 2016). Çalışmalarda INH'nin en önemli yan etkisinin hepatotoksisite olduğu ifade edilmektedir (Njie ve ark., 2018).

4.2. Rifampisin

Rifamisin molekülü 1957 yılında *Nocardia mediterranei*'den elde edilmiştir (Grobbelaar ve ark., 2019). RIF; DNA'ya bağımlı RNA polimerazı hedef alır ve transkripsiyonu inhibe ederek etkisini gösterir. RIF'e direnç tek başına nadiren görülmektedir. Genellikle RIF direnci INH direnci ile beraber RIF dirençli izolatların %96'sından fazlası *rpoB* gen mutasyonu şeklinde gelişmektedir. *rpoB* geni; RNA polimerazın β alt birimini kodlar. Hem aktif hem latent TB tedavisinde etkilidir. PZA ile birlikte kombine kullanımında TB tedavi süresini altı aya kadar kısaltmaktadır (Somoskovi ve ark., 2001).

4.3. Etambutol

1961 yılında EMB'nin MTBC üzerinde etkili olduğu keşfedilmiştir (Keranzas ve Jacobs, 2017). Bakteriyostatik etkilidir. Etki mekanizmasını arabinogalaktan biyosentezi üzerinden çoğalan basilleri durdurarak gösterir. Akciğer TB tedavisinde diğer ilk seçenek antitüberküloz ilaçlar ile birlikte kombine olarak kullanılmaktadır. En sık yan etkisi optik nöropatidir (Lee ve Nguyen, 2020). EMB direnci ile ilgili yapılmış bir çalışmada *embC* bölgesinde arabinosiltransferaz aktivitesinin azalmasına neden olan mutasyonlar, *M. tuberculosis* izolatlarında EMB ilaç duyarlılığının artmasına sebep olmuştur. *M. tuberculosis*'te *embB* geninin aşırı ekspresyonunun da EMB direnci ile sonuçlandığı; ancak *embC*'nin neden olduğundan daha az görüldüğü belirtilmektedir. Ayrıca *embA* bölgesinin aşırı ekspresyonunun EMB direncine hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir. *embC* gen bölgesinin aşırı ekspresyonu, *M. smegmatis*'te EMB direncine neden olduğu bildirilmiştir (Goude ve ark., 2009).

4.4. Streptomisin

TB hastalığının etkin tedavisi için etken olan basilin gösterilmesinden 60 yıl sonra Selman Waksman tarafından streptomisinin (SM) keşfedilmesiyle

başarılmıştır. 1944 yılında, TB tanılı bir hastanın SM ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği duyurulmuştur. Ardından başarılı tedavi olguları bildirilmiştir. İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi tarafından büyük ölçekli bir klinik deney ile SM'nin TB'deki etkinliği gösterilmiştir (Keshavjee ve Farmer, 2012). Keşfedilmesinin ardından TB kemoterapisinde çığır açan SM; dirençli suşların ortaya çıkmasıyla monoterapi yerine INH ve PAS ile kombine tedavi protokollerinde kullanılmıştır. Günümüzde SM, TB tedavisinde az kullanılmaktadır. SM dirençli MTBC suşları dünya genelinde çok fazla görülmektedir. Aminoglikozit grubu antibiyotiklerin bir üyesi olan SM, periplazmik boşluğa girmek için iyonik bağlanma ile bakteri hücre yüzeyi ile etkileşime girerek proton hareket kuvvetleri ile oluşturulan kanallarla hücre sitoplazmasına taşınır. Daha sonra elektron taşıyıcıları gibi proton hareket kuvvetleri tarafından oluşturulan zar kanalları tarafından sitoplazmaya taşınır. 30S ribozom alt birimine bağlanarak protein sentezini bloke eder. Bakterisidal etkinlik gösterir. Direnç mekanizmaları; *rpsL*, *rrs* ve *gid* gen mutasyonları veya *Rv1258*, *Rv01473*, *Rv2416c* gibi eflüks pompa genlerinin aşırı ekspresyonu ile gerçekleşmektedir (Rocha ve ark., 2021).

4.5. Pirazinamid

Pirazinamid (PZA) 1952 yılında keşfedilerek TB tedavisinde birincil seçenek ilaç olarak kullanıma girmiştir. INH ve RIF ile kombinasyonları tedavi sürecini 6 aya kadar düşürmektedir. Etkin bir tedavi seçeneği olmasına rağmen toksisitesi fazladır (Kerantzas ve Jacobs, 2017). PZA, ön ilaç olarak pasif difüzyonla hücre içine alınır ve mikobakterilerdeki pirazinamidaz enzimini kullanarak aktif form olan pirazinoik asite dönüşür. Pirazinoik asiti bakterinin sitoplazmasında birikir. *M. smegmatis*, PZA'ya doğal dirençlidir. Bunun sebebi aktif forma dönüştükten sonra ilacın aktif bir eflüks sistem ile hücre dışına atılabilesidir. *M. tuberculosis* suşlarından PZA duyarlılığının sebebinin yetersiz bir pirazinoik asit eflüksünün olduğu düşünülmektedir (Zhang ve ark., 1999). PZA'nın etki mekanizması araştırıldığında pirazinoik asit birikimi sonucu ATP üretimi ve membran potansiyelini bozulmasına sebep olduğu bildirilmiştir. Ayrıca proton-ATPase, sitokrom c oksidaz ve NADH dehidrogenaz gibi membran potansiyelinin oluşumundan sorumlu enzimlerin rotenon, azid ve N,N'-disikloheksilkarbodiimid tarafından inhibe edilerek PZA aktivitesi ile sinerjik etki oluşturduğu da belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2003). Bir çalışmada PZA dirençli izolatların %72-97'sinin yapısal gende ya da pirazinamidaz enzimini kodlayan *pncA* geninin promotör bölgesinde bir mutasyon taşıdığı bildirilmiştir (Somoskovi ve ark., 2001). Ancak başka bir çalışmada PZA'ya karşı yüksek düzeyde dirençli olup *pncA* geninde mutasyon taşımayan izolatlar tarif edilmiştir. Bu sonuç PZA direncinde baş-

ka mekanizmaların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Raynaud ve ark., 1999). Pirazinoik asit 30S ribozomal protein S1'e (*rpsA*) bağlanarak protein sentezi aşamasında transtranslasyonu inhibe eder. *rpsA* gen mutasyonları PZA direncine neden olmaktadır. *pncA* ve *rpsA* gen mutasyonu olmadan PZA direnci olan suşların dizi analizi ile yapılan çalışmalarda, aspartate-alfa-dekarboksilaz enzimini kodlayan *panD* geninde mutasyonlar bulunduğu belirtilmiştir (Njire ve ark., 2016).

5. Eflüks Pompa Sistemleri

Eflüks pompa sistemleri, hem prokaryotlarda hem ökaryotlarda bulunur ve bazı moleküllerin aktif transport ile hücre dışına atımını sağlar. Eflüks pompalarının direnç ile ilişkisi, 1976 yılında kanser hücrelerindeki P glikoproteininin kemoterapötik ajanlara karşı dirence sebep olduğunun bulunmasıyla ortaya çıkmıştır. Mikroorganizmalardaki eflüks pompaları ile ilgili ilk çalışmalar 1980 yılında *Escherichia coli* izolatında tetrasiklin direncine neden olduğu belirlenen Tet proteininin keşfedilmesiyle başlamıştır. Daha sonra birçok bakteride antibiyotik direnç mekanizmalarında eflüks pompalarının da olduğu tanımlanmıştır. Son dönemlerde eflüks pompaları ilaç direncinin önde gelen nedenlerinden biridir (Aygül, 2015).

Antimikrobiyal intriksik direnç mekanizması genellikle antibiyotiklere maruziyet sonucu hücre duvar geçirgenliği azalması ya da eflüks pompalarının aktivasyonu ile ilişkilidir. Fizyolojik denge ve homeostaz eflüks pompaları ile toksin ya da metabolitlerin hücre dışına taşınarak korunur. Yapılan çalışmalarda, mikobakterilerde de aktif eflüks pompa sistemleri aracılığıyla birçok ilacın hücre dışı ortama atıldığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, çeşitli toksik bileşenlerin dışarı atımının, mikobakteriyel türlerde bazı fizyolojik substratların taşınmasının “fırsatçı” bir yan etkisi olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların sonucunda bazı eflüks pompa türlerinin belirli antibiyotiklere özel olduğu belirtilmiştir (Louw ve ark., 2009). Eflüks pompa sistemleri, beş farklı aile grubunda incelenmektedir. Enerji kullanımı ve yapısal özelliklerine göre sınıflandırılan eflüks pompa aileleri ABC, MFS, çoklu ilaç ve toksik bileşiklerin eflüksü (MATE; “Multidrug and Toxic Compound Extrusion”), SMR ve RND olarak gruplandırılmıştır (Şekil 2.2.). ABC üst ailesinde yer alan eflüks pompaları, ATP'yi hidrolize ederek taşıma yaparlar. Diğer eflüks pompa aileleri enerji kaynağı olarak proton gradyanını (MATE ailesinde sodyum) kullanır (Piddock, 2006).

MTBC'de yapılmış çalışmalarda bu güne kadar MFS, SMR, ABC ve RND ailelerine ait eflüks pompa sistemlerinin varlığı gösterilmiştir (Rossi ve ark., 2006). Eflüks pompalarının MTBC'de tanımlanmasının ardından,

direnci ile ilişkili olan eflüks pompaları ile ilişkili çalışmalar hızla artmıştır. MTBC'de pek çok eflüks gen bölgesi tanımlanmıştır. Bunlardan en bilinenleri; ABC eflüks pompa ailesinden *Rv1747*, *pstB* (*Rv0933*), *Rv1819c* INH direnci ile ilişkilendirilmiş olup, birden çok ilacın taşınmasından sorumlu olarak *DrrA-DrrB*, *Rv1217c-1218c*, *Rv1456c-Rv1457c-Rv1458c* ve *Rv2686c-2687c-2688c* tanımlanmıştır. MFS ailesinden *Rv1410c*, *effA* (*Rv2846c*), *jefA* (*Rv2459*) INH direnciyle ilişkili tanımlanmış, *p55*, *Rv1258c* hem INH hem de RIF direnci ile ilgili olduğu bulunmuştur. RND ailesinden *mmpL7* (*Rv2942*) düşük düzey INH direnci ve SMR ailesinden *iniA* (*Rv0342*), *mmr* (*Rv3065*), *iniB* (*Rv0341*), *iniC* (*Rv0343*) ise azalmış INH duyarlılığı ile ilişkili olarak tanımlanmıştır (Louw ve ark., 2009, Narang ve ark., 2017, Pasca ve ark., 2005, Black ve ark., 2014). ABC eflüks sistemlerini kodlayan genler, *M. tuberculosis* genomunun yaklaşık %2,5'ini oluşturmaktadır. Çalışmalarda yaklaşık 37 ABC taşıyıcı sistemi tanımlanmıştır (Braibant ve ark., 2000). RND ailesi eflüks pompa sistemleri, sadece gram negatif bakterilerde ilaçların eflüksüne neden olmaktadır. Ağır metaller, aromatik ve alifatik çözücüler, yağ asitleri ve safra tuzları gibi nötr, pozitif veya negatif yüklü birçok molekül ve boya da dahil olmak üzere çok çeşitli maddelerin taşınmasına aracılık etmektedir. Taşıma mekanizması hidrojen antiport aracılığıyla olmaktadır. RND eflüks gen ailesinden *mmpL* genleri *M. tuberculosis*'te ilaç direnci ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca *mmpL7*'nin INH direncine neden olan bir eflüks pompa geni olduğu bildirilmektedir (Pasca ve ark., 2005, Briffotiaux ve ark., 2000).

6. Eflüks Pompa İnhibitörleri

TB uzun süreli tedavi ile kontrol altına alınabilen bir bulaşıcı hastalıktır. TB araştırmalarının birçoğunda amaç; hastalardaki bakteriyel yükü azaltmak, ilaç direncinin yayılımını azaltmak, tedavi uyumunu arttırmak ve tedavi sürecini en kısa süreye indirmektir. İlaç eflüksünün bazı moleküller ile inhibe edilmesi; persistan MTBC de daha etkin ve daha kısa süreli tedavi ihtimalleri açısından umut vaat eden bir strateji olarak savunulmaktadır. (Reem ve ark., 2022).

Doğal veya sentetik moleküllerden geleneksel yöntemlerle rastgele keşfedilen bazı bileşiklerin eflüks pompalarını inhibe etme yeteneği olduğu gösterilmiştir. Bu moleküller bakterilerin ilaç duyarlılıklarında ilaç minimum inhibitör konsantrasyonlarında (MİK) azalmaya neden olmaktadır. Fenil-arjinin beta naftilamid (PAβN) ve 1-(1-naftilmetil) piperazin (NMP) molekülleri gram negatif bakterilerde; omeprazol, INF271 ve INF55 molekülleri gram pozitif bakterilerde tanımlanan eflüks pompa inhibitörleridir. Ayrıca pa-

roksetin, milbemis, birikodlar (VX-710), timkodlar (VX-853) hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerde tanımlanmıştır. Karbonil siyanid m-klorofenil hidrazon (CCCP), rezerpin, verapamil (VR), klorpromazin molekülleri gram pozitif ve negatif bakterilerin yanı sıra mikobakterilerde de eflüks pompalarını inhibe etmektedir (Aygül, 2015). Eflüks pompa inhibitörleri, dirençli TB tedavi rejimlerinde alternatif olabilmesi yönünden önem taşımaktadır. En çok araştırılan anti-TB ilaçlara karşı etkili eflüks pompa inhibitörü VR'dir. VR'nin INH veya RIF ile kombine kullanımında her iki ilacın MİK'ini azalttığı ve böylece her iki ilaca karşı MTBC ilaç direncini tersine çevirdiğini keşfedilmiş ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından antimikobakteriyel tedavi protokollerinde kullanımı için onay almıştır. VR ile kombine kullanımı değerlendirildiğinde levofloksasin MİK'ini 2-8 kat, bedakuilin MİK'ini 8-16 kat azalttığı belirtilmiştir. Norverapamil VR'nin bir izomeridir ve kalsiyum kanallarını daha az inhibe etmesi sebebiyle daha az etki gösterdiği için tercih edilmemektedir. Ayrıca hayvan modellerinde VR'nin MTBC eflüks sistemini inhibe ettiği, böylece hücre içi MTBC'nin büyümesini inhibe ettiği, ilaç dozaj gereksinimini azalttığı, tedavi sürecini kısalttığı ve nüksleri azalttığı bildirilmiştir. VR'nin yanı sıra rezerpin, piperin, CCCP ve klorpromazin ile yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir (Song ve Wu, 2016, Gupta ve ark., 2014).

M. tuberculosis'te *Rv2686c-Rv2687c-Rv2688c* operonu, florokinolonların eflüksünden sorumlu olan ABC eflüks ailesinden bir proteini kodlar. *M. smegmatis* ile yapılan bir çalışmada bu operon aşırı eksprese edildiğinde siprofloksasinin MİK'inin 8 kat arttığı gözlenmiş ve eflüks pompa inhibitörlerinden VR, CCCP, rezerpin varlığında direncin azaldığı bildirilmiştir (Pasca ve ark., 2004). CYP3A4 enzim sistemi RIF ilacı ile indüklenmektedir. VR ise bu enzim sistemi için bir substrat görevi görmektedir. Farelerde VR ve RIF kombine denendiğinde, TB kemoterapisinde RIF ile birlikte bakteriyel klirensi hızlandırdığı gösterilmiştir. Fareler üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları insan TB'sinde eflüks pompa inhibitörlerinin in vivo ve in vitro olarak daha fazla araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır (Gupta ve ark., 2013). Bedakuilin, mikobakteriyel proton pompası ATP sentazı inhibe eder. Özellikle ÇİD-TB tedavisinde etkin bir ilaç olması nedeniyle FDA tarafından onay almıştır. Kullanıma girmesiyle beraber ilaç direnci bedakuilin için de sorun teşkil etmektedir. Bedakuilin direncinin nedenleri arasında eflüks pompa sistemleri de yer almaktadır. VR'in bedakuilinin eflüksünü inhibe ederek bedakuilin MİK'lerinde 8-16 kat azalma sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca VR'in klofazaminin MİK değerlerini de azalttığı bildirilmiştir (Gupta ve ark., 2014).

Sonuç olarak hala küresel bir halk sağlığı sorunu olan TB'nin etkin tedavisi için tedavi protokollerine eklenecek yeni alternatifler olması açısından eflüks pompa inhibitörlerinin daha fazla araştırılması, insan TB'sinde in vivo ve invitro etkinliğinin ve ayrıca farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimlerinin değerlendirilmesi için güncel çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan çalışma sonuçları dirençli TB ile mücadelede umut vaad etmektedir.

Kaynaklar

- Aygül, A. (2015). Antibiyotik Direncinde Dışa Atım Sistemlerinin ve Dirençle Mücadelede Dışa Atım Pompa İnhibitörlerinin Önemi. *Mikrobiyol Bul*, 49(2), 278-291.
- Bakanlığı, T. S., & Müdürlüğü, H. S. G. (2011). Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. Ankara, Başak Matbaacılık ve Tanıtım Hizmetleri Ltd. Şti, 1.
- Black, P. A.; Warren, R. M.; Louw, G. E.; van Helden, P. D.; Victor, T. C.; Kana, B. D. (2014). Energy metabolism and drug efflux in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(5), 2491-2503.
- Braibant, M., Gilot, P., & Content, J. (2000). The ATP binding cassette (ABC) transport systems of *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS microbiology reviews*, 24(4), 449-467.
- Briffotiaux, J., Huang, W., Wang, X., & Gicquel, B. (2017). MmpS5/MmpL5 as an efflux pump in *Mycobacterium* species. *Tuberculosis*, 107, 13-19.
- Çilli, Y. D. D. A. (2019). Antitüberküloz İlaçlar ve Etki Mekanizmaları
- da Silva, P. E. A., Von Groll, A., Martin, A., & Palomino, J. C. (2011). Efflux as a mechanism for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 63(1), 1-9.
- Goude, R., Amin, A. G., Chatterjee, D., & Parish, T. (2009). The arabinosyl-transferase EmbC is inhibited by ethambutol in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(10), 4138-4146.
- Grobbelaar, M., Louw, G. E., Sampson, S. L., van Helden, P. D., Donald, P. R., & Warren, R. M. (2019). Evolution of rifampicin treatment for tuberculosis. *Infection, Genetics and Evolution*, 74, 103937.
- Gupta, S., Cohen, K. A., Winglee, K., Maiga, M., Diarra, B., & Bishai, W. R. (2014). Efflux inhibition with verapamil potentiates bedaquiline in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(1), 574-576.
- Gupta, S., Cohen, K. A., Winglee, K., Maiga, M., Diarra, B., & Bishai, W. R. (2014). Efflux inhibition with verapamil potentiates bedaquiline in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(1), 574-576.
- Gupta, S., Tyagi, S., Almeida, D. V., Maiga, M. C., Ammerman, N. C., & Bishai, W. R. (2013). Acceleration of tuberculosis treatment by adjunctive therapy with verapamil as an efflux inhibitor. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(5), 600-607.
- Kerantzas, C. A., & Jacobs, W. R. (2017). Origins of combination therapy for tuberculosis: lessons for future antimicrobial development and application. *MBio*, 8(2).

- Keshavjee, S., & Farmer, P. E. (2012). Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *New England Journal of Medicine*, 367(10), 931-936.
- Koch, A., Cox, H., & Mizrahi, V. (2018). Drug-resistant tuberculosis: challenges and opportunities for diagnosis and treatment. *Current Opinion in pharmacology*, 42, 7-15.
- Lange, C., Abubakar, I., Alffenaar, J. W. C., Bothamley, G., Caminero, J. A., Carvalho, A. C. C., ... & Cirillo, D. M. (2014). Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement.
- Lee, N., & Nguyen, H. (2021). Ethambutol. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Louw, G. E., Warren, R. M., Gey van Pittius, N. C., McEvoy, C. R. E., Van Helden, P. D., & Victor, T. C. (2009). A balancing act: efflux/influx in mycobacterial drug resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(8), 3181-3189.
- Narang, A.; Giri, A.; Gupta, S.; Garima, K.; Bose, M.; Varma-Basil, M. (2017). Contribution of putative efflux pump genes to isoniazid resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *International journal of mycobacteriology*, 6(2), 177.
- Njie, G. J., Morris, S. B., Woodruff, R. Y., Moro, R. N., Vernon, A. A., & Borisov, A. S. (2018). Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and metaanalysis. *American journal of preventive medicine*, 55(2), 244-252.
- Njire, M., Tan, Y., Mugweru, J., Wang, C., Guo, J., Yew, W., ... & Zhang, T. (2016). Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update. *Advances in Medical Sciences*, 61(1), 63-71.
- Pasca, M. R., Gugliera, P., Arcesi, F., Bellinzoni, M., De Rossi, E., & Riccardi, G. (2004). Rv2686c-Rv2687c-Rv2688c, an ABC fluoroquinolone efflux pump in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(8), 3175-3178.
- Pasca, M. R.; Gugliera, P.; De Rossi, E.; Zara, F.; Riccardi, G. (2005). mmpL7 gene of *Mycobacterium tuberculosis* is responsible for isoniazid efflux in *Mycobacterium smegmatis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(11), 4775-4777.
- Piddock, L. J. (2006). Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clinical microbiology reviews*, 19(2), 382-402.
- Raynaud, C., Lan elle, M. A., Senaratne, R. H., Draper, P., Lan elle, G., & Daf e, M. (1999). Mechanisms of pyrazinamide resistance in mycobacteria:

- importance of lack of uptake in addition to lack of pyrazinamidase activity. *Microbiology*, 145(6), 1359-1367.
- Remm, S., Earp, J. C., Dick, T., Dartois, V., & Seeger, M. A. (2022). Critical discussion on drug efflux in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS microbiology reviews*, 46(1), fuab050.
- Rocha, D. M., Viveiros, M., Saraiva, M., & Osório, N. S. (2021). The Neglected Contribution of Streptomycin to the Tuberculosis Drug Resistance Problem. *Genes*, 12(12), 2003.
- Rossi, E. D., Aínsa, J. A., & Riccardi, G. (2006). Role of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: an unresolved question. *FEMS microbiology reviews*, 30(1), 36-52.
- Silva, P. E. A., & Aínsa, J. A. (2007). Drugs and drug interactions. *Tuberculosis*, 593-633.
- Somoskovi, A., Parsons, L. M., & Salfinger, M. (2001). The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respiratory research*, 2(3), 1-5.
- Song, L.; Wu, X. (2016). Development of efflux pump inhibitors in antituberculosis therapy. *International journal of antimicrobial agents*, 47(6), 421-429.
- Strull, G. E., & Dym, H. (1995). Tuberculosis: Diagnosis and treatment of re-surgent disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(11), 1334-1340. doi:10.1016/0278-2391(95)90597-9.
- Unissa, A. N., Subbian, S., Hanna, L. E., & Selvakumar, N. (2016). Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection, Genetics and Evolution*, 45, 474-492.
- Vilchèze, C., & Jacobs Jr, W. R. (2019). The isoniazid paradigm of killing, resistance, and persistence in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of molecular biology*, 431(18), 3450- 3461.
- World Health Organization. (2021). Global tuberculosis report 2021. World Health Organization.
- Wright, G. D. (2012). Back to the future: a new 'old'lead for tuberculosis. *EMBO molecular medicine*, 4(10), 1029-1031.
- Zhang, Y., & Yew, W. W. (2009). Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [State of the art series. Drug-resistant tuberculosis. Edited by CY. Chiang. Number 1 in the series]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 13(11), 1320-1330.
- Zhang, Y., Scorpio, A., Nikaido, H., & Sun, Z. (1999). Role of acid pH and deficient efflux of pyrazinoic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *Journal of bacteriology*, 181(7), 2044-2049.

Zhang, Y., Wade, M. M., Scorpio, A., Zhang, H., & Sun, Z. (2003). Mode of action of pyrazinamide: disruption of *Mycobacterium tuberculosis* membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 52(5), 790-795.

Depresyon Tedavisinde Egzersizin Önemi

Hatice Solak¹

Z. Işık Solak Görmüş²

Raviye Özen Koca³

Özet

Depresyon dünya nüfusunun %20'sini etkileyen yaygın bir nöropsikiyatrik hastalıktır. Terapötik yaklaşımların gelişmesine rağmen, var olan tedavi seçenekleri tam etkinliğe ulaşmamıştır. Depresyon yaygın olmakla birlikte antidepresanlar veya psikolojik terapi ile tedavi edildiğinde, alternatif terapilerin etkisine artan bir ilgi vardır. Fiziksel egzersiz gibi yaşam tarzında istenen değişiklikler depresyonu önleme ve tedavide büyük potansiyele sahip olabilir. Fiziksel olarak aktif insanların depresyona girme riskinin azaldığına ve egzersizin kaygıyı azaltmanın yanı sıra hafif ile orta dereceli depresyon olan hastalarda önemli faydalar sağladığına dair artan kanıtlar vardır. Çalışmalar, egzersizin geleneksel terapi biçimlerine bir alternatif veya ek olarak hizmet edebileceği önerisine yol açmıştır. Bu bölümde, depresyonu önleme ve tedavi etme aracı olarak egzersizin etkinliğine genel bakış sunacaktır.

Depresyon

Depresyon, dünyada yaklaşık 350 milyon insanı etkileyen psikiyatrik bozukluktur (Michelia ve ark. 2018). Depresyonun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (Deng ve ark. 2019). Depresyon esas olarak davranış duygu, uyku, biliş ve iştahta değişiklikler meydana gelmesiyle kendini gösterir. Aynı zamanda sosyal becerilerde bozulmaya neden olabilir (Michelia ve ark. 2018, Deng ve ark. 2019). Majör depresyon, insanların yaşamının %20'sini etkileyen ve tekrarlayan hayatı tehdit eden yaygınlığı en yüksek psikiyatrik bozukluktur (David ve ark. 2009; Mahara ve ark. 2014).

- 1 **Dr. Öğr. Üyesi**, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, hatice.solak@ksbu.edu.tr, Orcid: 0000-0002-3554-3051
- 2 **Doç. Dr.**, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, igormus@gmail.com, Orcid: 0000-0001-6762-6225
- 3 **Dr. Öğr. Üyesi**, raviyeozen@gmail.com, Orcid: 0000-0001-6295-5548

Günümüzde ruhsal bozukluklarda en geniş araştırmalar depresyon ve tedavisiyle ilgili olarak yapılmıştır. Son 20-30 yılda, dünyada antidepresan ilaç kullanımının önemli oranda artması bir diğer kanıttır ve depresyon Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün açıklamalarında dünyadaki hastalık yükü olarak dördüncü sırayı almaktadır (Çetin 2010). Depresyonun sebepleri henüz net bir şekilde anlaşılmamıştır, ancak hastalığın meydana gelmesinde ve seyrinde bir dizi psikolojik, çevresel ve biyolojik faktörün rol oynadığı bilinmektedir (Remus 2015). İlaç ve psikoterapötik tedavilerin varlığına rağmen, hastalığın yeniden tekrarlanması yaygın durumdur. Depresyon hastalarının yaklaşık %50'si intiharı düşündür yaklaşık %10'u bu davranışı gerçekleştirdiği bilinmektedir (Shi ve ark. 20117).

Depresyon biyolojik, sosyal ve psikolojik etkenler arasındaki etkileşimlerin yer aldığı multifaktöriyel hastalıktır. Çocukluk çağı yaşanan sorunlar, işsizlik ve ölüm gibi yaşam olayları, depresyonun meydana gelmesine neden olur ve tekrarlamasını tetikler (Dünya Sağlık Örgütü, 2020). Değişen düşünce kalıpları, kişilik özellikleri ve sosyal destek eksikliği gibi psikolojik faktörler depresyon ile ilişkilidir. Örneğin, depresyonlu bireyler daha fazla olumsuz öz değerlendirme, olumsuz anıları daha güçlü hatırlama ve işlevsiz tutumlara sahiptir (Remus 2015).

Depresyon öncelikli olarak farmakolojik ajanlarla ve psikolojik müdahalelerle tedavi edilir. Depresif bozukluğu olan bireylerin tedavisini tamamlamakta bazı bireyler hiç tedavi görmemektedir ya da tedavi süresi ihtiyaca cevap vermemektedir. Bundan dolayı, insanların kendi sağlığı için sorumluluk almaları son derece önemlidir. Bunun içinde düzenli egzersiz yapma alışkanlığı kazanarak elde edilebilir (Martinsen 2008).

Depresyonda Fiziksel Egzersizin Etkileri

Depresif bozukluklara genellikle pasiflik ve geri çekilme eğilimi eşlik eder. Bu nedenle, bu hasta gruplarının, genel popülasyonla karşılaştırıldığında genellikle düşük fiziksel uygunluğa sahip olması şaşırtıcı değildir (Martinsen 1989). Birçok çalışmada, erkeklerde ve kadınlarda hareketsiz yaşam tarzı ile depresyon arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Kadınlar ve 40 yaşın üzerindeki yetişkinler arasında en güçlü olanıdır (Buckworth 2002). Araştırmaların çoğu yetişkinlere odaklanmıştır, ancak ergenler üzerinde yapılan çalışmalarda da benzer eğilimler ortaya çıkmıştır (Sund 2004).

Anksiyete ve depresif bozukluklar yaygın bir halk sağlığı sorunudur ve bireye ve topluma maliyeti çok fazladır (Ströhle 2009). Fiziksel aktivite, farklı fiziksel hastalıklardan korunmasına yardımcı olduğu kadar anksiyete ve depresyon gibi bazı psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde de kullanılmakta-

dır. Egzersizin mental sağlığa olan etkisini araştıran çalışmaların sayısı son zamanlarda artış göstermiştir (Saeed 2010). Depresyon tedavisinde egzersiz, yoga, meditasyon gibi alternatif terapiler araştırılmaktadır, farmakolojik ve psikoterapötik tedavi yöntemlerine ilaveten tamamlayıcı tedaviler olarak kullanıldığında olumlu sonuçlar verebileceği belirtilmiştir (Saeed 2010, Rimer 2012).

Fiziksel aktivite ve egzersizin ruh hali ve kaygı üzerinde olumlu etkileri olduğuna dair genel bir inanış vardır ve çok sayıda çalışma fiziksel aktivite ile genel iyilik hali, ruh hali ve kaygı arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Müdahale çalışmaları, sağlıklı deneklerde ve hastalarda egzersizin anksiyolitik ve antidepresif bir aktivitesini tanımlamaktadır. Fiziksel aktivite ile depresyon ve anksiyete bozuklukları dahil olmak üzere ruhsal bozuklukların prevalansı arasındaki ilişki defalarca tanımlanmış olsa da, yalnızca birkaç çalışma fiziksel aktivite ve zihinsel bozuklukların ilişkisini prospektif olarak incelenmiştir. Egzersiz yapan deneklerde azalan depresyon ve (bazı) anksiyete bozuklukları insidans oranları, egzersizin bazı zihinsel bozuklukların önlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağı sorusunu gündeme getirmektedir. Vaka serileri ve küçük kontrolsüz çalışmaların yanı sıra, son zamanlarda yapılan iyi kontrollü çalışmalar, egzersiz eğitiminin en azından majör depresyon ve panik bozukluğunda klinik olarak etkili olabileceğini düşündürmektedir (Mammen 2013)

Egzersiz ve egzersiz eğitiminin depresyon ve anksiyete üzerindeki olumlu etkilerine dair kanıtlar artıyor olsa da, en azından psikoterapi veya farmakoterapi gibi yerleşik tedavi yaklaşımlarına ek olarak klinik kullanımı henüz başlangıç aşamasındadır. Egzersizin klinik etkileri, standart tedavi yaklaşımları ile etkileşimi ve optimal tip, yoğunluk, sıklık ve süre ile ilgili ayrıntılar üzerine daha ileri çalışmalar, hastalarda klinik uygulamayı daha fazla destekleyebilir. Ayrıca, hastaların egzersiz eğitimine katılmasını ve bundan fayda görmesini engelleyen depresyon ve anksiyete ile ilgili semptomlarla en iyi şekilde nasıl başa çıkılacağı konusunda bilgi eksikliği vardır. Egzersizin tedavi yöntemi olarak değerlendirilmesinin yanı sıra korumada da büyük potansiyele sahip olabileceği, yapılan çalışmalarda gösterilmektedir. Bireylerin farklı seviyelerdeki fiziksel aktivitede bulunmalarının teşvikinin gelecekte depresyonun meydana gelmesinin önlenmesi için önemli bir adım olacağı bunun sonucunda ülkelere depresyonun ve anksiyetenin tedavi yükünü hafifletebileceği belirtilmiş (Mammen 2013).

Fiziksel aktivitenin artmasıyla, azalmış depresyon semptomları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fiziksel aktivitenin sürekli olarak iyileştirilmiş bilişsel işlevsellik, fiziksel sağlık, psikolojik iyilik hali ve yaşam doyumu ile ilişkili ol-

duğu gösterilmiştir. Fiziksel hareketsizlik, psikolojik bozuklukların ilerlemesi ile ilişkili görünmektedir. Çalışmalar, egzersizin depresyon tedavisinde kullanılmasını desteklemektedir. Egzersizin hafif ve orta şiddette depresyonun birinci basamak tedavisinde, ilaç tedavisine ilaveten bilişsel davranış terapisine alternatif olabileceği aynı zamanda da sağlıklı bireylerde depresyonun önlenmesinde önerilebileceği çalışmalarda gösterilmiştir (Carek 2011).

Fiziksel aktivite, çeşitli fiziksel hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde, depresif ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan önemli bir halk sağlığı aracıdır. Ancak araştırmalar, fiziksel aktivitenin faydalı etkilerinin yanı sıra, “aşırı egzersiz” ve “aşırı antrenman sendromu” gibi rahatsızlıklarla ilişkili olarak, zihinsel sağlığın bozulmasıyla da ilişkilendirilebileceğini göstermiştir. Fiziksel aktivitenin ruh sağlığı üzerindeki etkilerine ilişkin raporların sayısı giderek artmasına rağmen, bu çalışmalar henüz egzersizin ruh sağlığına yönelik yararları ve tehlikeleriyle ilgili mekanizmaları belirlemediği. Bazı kişiler için, fiziksel aktivite bir saplantı haline gelir ve kişisel ve mesleki ilişkilere müdahale edebilen tıbbi karşı endikasyonların varlığında bile egzersiz ve aşırı eğitim ile abartılı bir meşguliyetle sonuçlanır. fiziksel aktivite ve ruh hali arasındaki ilişki ile ilgili olarak, kanıtlar orta düzeyde egzersizin ruh halini iyileştirdiğini (veya yüksek seviyelerde tutmaya yardımcı olduğunu), yoğun egzersizin kaygı yapısından çok daha fazla bozulmasına yol açtığını ve bu ruh hali değişimlerinin daha çok depresyon yapısıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (Pelusa 2005).

Çalışmalarda egzersiz depresyonlu bireylerde koruyucu etkilerinin yanı sıra terapötik etkileri var gibi gösterilsede, altta yatan mekanizmalar net bir şekilde açıklanamamıştır. Egzersizin depresyon modülasyonundaki etkisi nörogelişimsel, nörofizyolojik, ve psikolojik faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Egzersizin strese bağlı meydana gelen depresyonda karşı koruyucu etkilerini, nörogenesis ve büyüme faktörü ifadesi gibi önerilmiş olan potansiyel mediatörlerle hipokampus üzerinde yoğunlaşmıştır (Vollmayr 2007).

Egzersiz, nöronlarda sinaptik yapıyı etkiler ve nörogenesis artırarak sinaptik plastisiteyi artırır. Egzersiz kaynaklı nöronlarda meydana gelen yapısal ve işlevsel değişiklikler farklı beyin kısımlarında gösterilmiştir (Cotman 2007).

Yetişkin hipokampustaki yeni nöronların sentezindeki bir azalmanın majör depresif bozuklukla (MDB) bağlantılı olabileceği varsayılmıştır. Bu hipotez, antidepresan ilaçların beyindeki yeni nöronların sentezini artırdığının keşfedilmesinden sonra ortaya çıkmıştır ve antidepresanların terapötik

etkilerinin, yeni nöronların işlevsel hale gelmesi için geçen süreye yaklaşan bir zaman diliminde meydana geldiği gösterilmiştir. Antidepresanlar gibi, egzersiz de yetişkin beynindeki yeni nöronların sentezini artırır: Kontrol hayvanlarıyla karşılaştırıldığında, çalışan bir tekerleğe düzenli erişimi olan farelerde hipokampal nörogenezde 2-3 kat artış gözlemlenmiştir. Egzersizin MDB'yi hafiflettiği hipotezini destekleyen kanıtlar olduğu ve yetişkin nörojenezi yoluyla bu etkiye aracılık edebilecek çeşitli mekanizmaların var olduğu sonucuna varılmıştır (Ernst 2006).

Sonuç olarak, egzersizin depresyon fizyopatolojisine yönelik etkilerini anlayabilmek için daha kapsamlı deneysel çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Bireylerde egzersizin hafif ile orta şiddette depresyon tedavisinde, ilaçlara ilaveten değerlendirilebileceği aynı zamanda sağlıklı bireylerde de depresyonun önlenmesinde bireysel farklılıklar göz önünde bulundurularak egzersiz programları yaygınlaştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Michelia L, Ceccarellia M, D'Andrea G, Tironea E. Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Research Bulletin* 2018; 143;181-93
2. Deng Z, Deng S, Zhang M, Tang M. Fibroblast Growth Factors in Depression. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10-60
3. David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, et al. Neurogenesis-Dependent and Independent Effects of Fluoxetine in an Animal Model of Anxiety/Depression. *Neuron*. 2009; 62- 479-93
4. Mahara I, Francis Rodriguez Bambicoc, Naguib Mechawar, José N. Nobrega. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014; 38 173-92
5. Çetin M. Tedaviye Dirençli Depresyonlarda Yeni Antipsikotiklerin Yeri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2010; 20-1
6. Remus J. Neuroimmune mechanisms of an animal model of recurrent depression. Kent State University. Degree of Doctor of Philosophy. Doctoral Thesis. Ohio, 2015
7. Shi J, Potash J, Knowles J, Weissman M, Coryell W, Scheftner W, Lawson W, DePaulo J, Gejman P, Sanders A. Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. *Mol. Psychiatry*. 2011; 16 (2), 193-01
8. World Health Organization, 2020. Investing in Mental Health. WHO, Geneva.
9. Martinsen EW. Physical activity in the prevention and treatment of anxiety and depression. *Nord J Psychiatry* 2008; 62: 25-29
10. Martinsen EW, Strand J, Paulsson G, Kaggstad J. Physical fitness level in patients with anxiety and depressive disorders. *Int J SportMed* 1989;/10:/5862.
11. Buckworth J, Dishman RK. Exercise psychology. Champaign, IL:Human Kinetics; 2002.
12. Sund AM, Larsson B, Wickstrøm L, Morken G. Does physical activity protect against depressive symptoms in early adolescence? In: Sund AM, editor. Development of depressive symptoms in early adolescence. The youth and mental health study. Trondheim:NTNU; 2004.
13. Ströhle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J Neural Transm*, 2009; 116: 777-784.
14. Saeed SY, Antonacci DJ, Bloch RM. Exercise, yoga and meditation for depressive and anxiety disorders *American Family Physician* 2010; 81: 981-986.

15. Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, Greig CA, McMurdo M, Morley W, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: 43-66
16. Mammen, G., & Faulkner, G. (2013). Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. *American journal of preventive medicine*, 45(5), 649–657. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.08.001>
17. Carek, P. J., Laibstain, S. E., & Carek, S. M. (2011). Exercise for the treatment of depression and anxiety. *International journal of psychiatry in medicine*, 41(1), 15–28. <https://doi.org/10.2190/PM.41.1.c>
18. Peluso, M. A., & Guerra de Andrade, L. H. (2005). Physical activity and mental health: the association between exercise and mood. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 60(1), 61–70. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322005000100012>
19. Vollmayr, B., Mahlstedt, M. M., & Henn, F. A. (2007). Neurogenesis and depression: what animal models tell us about the link. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 257(5), 300–303. <https://doi.org/10.1007/s00406-007-0734-2>
20. Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in neurosciences*, 30(9), 464–472. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011>
21. Ernst, C., Olson, A. K., Pineda, J. P., Lam, R. W., & Christie, B. R. (2006). Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis?. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 31(2), 84–92.

Use of Game Theory in Decision Making in Medicine

Hülya Binokay¹

Abstract

While diagnosing patients, doctors decide together with the patient. These decisions are made by the interaction between the patient and the doctor and the modeling of this interaction. At this stage, game theory can be used to model interaction. The use of these models provides significant convenience to doctors. The aim of this study is to show the applications of the game theory approach in medicine.

1. Decision-Making in Medicine

Decision analysis serves as a tool permitting the application of evidence-based medicine, which aids doctors in making informed decisions when faced with complex clinical choices under conditions of uncertainty (Diamond, G. A., Rozanski, A., & Steuer, M. (1986)).

Evidence-based medicine is utilized during the clinical decision-making stage, synthesizing the most appropriate evidence from literature and expert opinions (Aleem, I. S. et al. (2009)).

Decision-making is a common challenge for doctors when diagnosing patients. When doctors make a clinical decision, they blend the most suitable evidence obtained from existing literature with their own expert opinions and patient preferences (Aleem, I. S. et al. (2009)).

The clinical decision-making process comprises four stages;

In the first stage, information is gathered from the patient, and evidence presented in the literature is reviewed.

The second stage, clinical reasoning, is utilized to formulate potential therapeutic options and integrate them in terms of the patient's conditions.

1 Arş. Gör., Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Adana, Turkey, hbinokay@hotmail.com Orcid:0000-0002-0162-4574

The third stage, clinical judgment, assesses the benefits and risks of the potential therapeutic options established in the second stage. It also evaluates the impacts of the treatment to be administered.

The fourth stage actualizes the clinical decision-making process. The final stage is a patient-centered process where the patient and their family arrive at a decision collectively (Duffull, S. B. et al(2019)).

The goal of decision-making is for the patient and the doctor to prefer a treatment option that offers the highest benefit.

The benefit is a measure of relative preference or desirability for a specific outcome and usually takes a value between 0 and 1. Here, “0” represents the worst outcome in a particular clinical scenario, and “1” represents the best outcome (Aleem, I. S. et al. (2009)).

Benefit values can be estimated in the following ways:

1. Values based on expert opinion,
2. Publications published in the literature,
3. Patient preferences.

When including patient preferences, it's important to note that benefit values can vary from patient to patient. For example, a young and active patient with a hip fracture may prefer internal fixation, while an older and inactive patient with a similar condition may prefer a prosthetic replacement. This difference in preferences stems from the variability in benefit values.

While an elderly patient may value pain relief and the prevention of implant failure, an athlete might place value on the range of motion (Aleem, I. S. et al. (2009)).

For the clinical outcomes to be reliable, the available literature should be obtained through an analysis of randomized controlled trials or systematic reviews. It is recommended that doctors utilize decision analysis when faced with complex clinical choices under uncertain conditions (Aleem, I. S. et al. (2009)).

2. Game Theory

Game theory, following the preliminary work of French mathematician Borel and Hungarian mathematician John von Neumann in the 1920s and 1930s, was illuminated in subsequent studies in the field by John von Neumann's 1944 book “The Theory of Games and Economic Behavior”(Tarrant, C. et al. (2004)).

Game theory is employed across various disciplines, including economics, management, political science, psychology, logic, computer science, and even biology (Mendonça, F. V. et al. (2020)).

Game theory is the mathematical modeling of competition and collaboration between two or more decision-makers, referred to as players (Madani, K. (2010)).

It also provides a framework with a set of rules for analyzing interaction among multiple players, enabling us to investigate different decision-making processes (Duffull, S. B. et al. (2019)).

Games are defined as mathematical objects comprising a set of players, a set of strategies available to them (options or moves), and the determination of payoffs for each combination of these strategies (the possible outcomes of the game) (Madani, K. (2010)).

In a typical game, decision-makers (players) aim to outsmart one another in accordance with their goals, predicting each other's decisions (Madani, K. (2010)).

Game theory is the mathematical model of competition and cooperation. One of the most famous examples of strategic games is the Prisoner's Dilemma (Pikkel, D. et al (2016)).

2.0.1. Game theory related concepts

2.0.2. Game and Players: In the context of action choices, games are reciprocal models where multiple players express the consequences of these options. Players against each other strive to achieve their own beneficial objectives and try to limit the movements of the other party. The parties of the game are referred to as players. Any decision-makers who compete with each other and apply strategies in their own interests are called players. These players could be anyone or anything in a planned game, such as humans, patients, and doctors. Players are required to choose between possible situations or strategies.

2.0.3. Strategy: One of the most important concepts in game theory is "strategy". The first person to use the word "Strategy" in the literature was Von Neumann. Strategy represents the attitudes and trial options that opponents can create against any possible contingency.

2.0.4. Zero-Sum Game: Games where one player's gain equals the other player's loss are called zero-sum games. In these games,

one of the players always wins while the other loses. In non-zero-sum games, all players win or lose the game together.

2.0.5. Game Theory: Game Theory is a method for determining the most accurate strategy against conflicting probabilities. This definition illustrates that Game Theory plays an important role in decision-making.

2.1. Prisoner’s Dilemma

In a non-zero-sum game, a gain for one player does not necessarily reflect a loss for another (Riggs, J. E. (2004)).

The Prisoner’s Dilemma, one of the best-known models of a non-zero-sum game for two players, was proposed by Merrill Flood and Melvin Dresher and developed by Albert Tucker in 1950 (Blake, A., & Carroll, B. T. (2016)).

Two individuals (prisoner A and prisoner B) are arrested for a crime they committed together. They are interrogated separately and the same deal is offered to both (Riggs, J. E. (2004)).

If one confesses to the crime while the other does not, the confessor will receive a suspended sentence, while the other will receive a 10-year prison sentence.

If both prisoners confess, they will each receive a 3-year prison sentence.

If both prisoners do not confess, they will each receive a 1-year prison sentence.

So, what decision will the prisoners make? The best way to answer this question is to construct a decision table.

Table 1 Prison sentences (in years) of two prisoners (A, B) as a result of confessing or not confessing

	Prisoner B	
Prisoner A	Confess	Not confess
Confess	3,3	10,0
Not confess	0,10	1,1

Prisoner A will determine the most suitable scenario based on the possible decisions of Prisoner B. For example, if Prisoner B decides to confess to the crime, the most logical decision for Prisoner A would be to confess as well. (According to Table 1, if Prisoner A confesses, they will receive a 3-year

sentence, whereas if they choose not to confess, they will receive a 10-year sentence.)

If Prisoner B decides not to confess to the crime, the most logical decision for Prisoner A would still be to confess. (According to Table 1, if Prisoner A confesses, they will receive a 0-year sentence, while if they choose not to confess, they will receive a 1-year sentence.) In this case, no matter what decision Prisoner B makes, Prisoner A logically concludes that the best decision is to confess. Similarly, regardless of what decision Prisoner A makes, the most logical decision for Prisoner B would also be to confess.

One of the most important aspects of the Prisoner's Dilemma is that when both "players" play their best strategies together, they end up in a worse situation together (Riggs, J. E. (2004)).

3. Use of Game Theory in the Clinical Decision-Making Process

Hockstra and Miller were among the first to recognize the value of game theory in modeling the patient-doctor interaction in medical consultations, which is based on modeled decision-making (Tarrant, C., et al. (2004)).

In a consultation, the doctor collects information from the patient, then presents a diagnosis or opinion and may also suggest a treatment. The patient evaluates the views about their disease obtained from the doctor and can ask questions about these views. The patient can also choose how to respond to the diagnosis or treatment offered by the doctor. The outcome of this consultation is influenced by the choices of both participants. This consultation forms the interactive decision-making between the doctor and the patient (Tarrant, C., et al. (2004)).

For instance; an adult patient, who has been suffering from a sore throat for a few days, consults a doctor during a busy Friday afternoon surgery in a hospital.

Assume that the examination findings of the patient indicate redness in the throat, slight fever, and slightly swollen cervical lymph nodes. In such a situation, the Doctor could write a prescription for an antibiotic and deal with the patient in less than 5 minutes, or the Doctor could ask the patient a series of lifestyle-related questions and write a personalized antibiotic prescription. This would take more than 10 minutes to consult with the patient.

The patient can choose to accept or decline this treatment process. In this case, there are 4 possible outcomes.

(C, C): The doctor spends time giving advice, and the patient chooses to follow it.

(C, D): The doctor spends time giving advice, and the patient chooses not to follow it.

(D, C): The doctor gives a prescription, and the patient accepts the treatment process.

(D, D): The doctor gives a prescription, and the patient does not accept the treatment process.

In this example, the (C, C) outcome is the most suitable decision because the doctor would have given the best advice for the patient, and the patient follows this advice. If the doctor chooses to write a prescription instead of spending time here, then the best outcome for the patient may be to refuse the treatment and wish to consult another doctor (Tarrant, C., et al. (2004)).

As in the example, a medical consultation best explains the interaction between the doctor and the patient (Tarrant, C., et al. (2004)).

When there is an interaction between common and conflicting interests between two players - a doctor and a patient - the situation can be explained using game theory (Djulgovic, B., et al. (2015)).

It is not surprising that game theory is used in these contexts, as it is designed to study the interaction between patient and doctor (Yeung, H. M., & Makkapati, S. (2023)).

For instance, medical decisions about how a diagnosis will be made or whether a placebo drug will be prescribed are suitable for game theory analysis.

Game theory models are considered in the context of optimizing medical decision-making under uncertain conditions that doctors face daily and maximizing the expected benefit (Diamond, G. A., Rozanski, A., & Steuer, M. (1986)).

Game theory is widely used in various decision-making studies, but there are very few applications to health issues, namely the doctor-patient relationship (Mendonça, F. V. et al. (2020)).

Game theory offers a new perspective for the investigation and modeling of decision-making between the patient and the doctor (Yeung, H. M., & Makkapati, S. (2023)).

REFERENCES

- Albert, D. A. (1978). Decision theory in medicine: a review and critique. *The Milbank Memorial Fund Quarterly. Health and Society*, 362-401.
- Aleem, I. S., Jalal, H., Aleem, I. S., Sheikh, A. A., & Bhandari, M. (2009). Clinical decision analysis: incorporating the evidence with patient preferences. *Patient preference and adherence*, 21-24.
- Blake, A., & Carroll, B. T. (2016). Game theory and strategy in medical training. *Medical education*, 50(11), 1094-1106.
- Dhawale, T., Steuten, L. M., & Deeg, H. J. (2017). Uncertainty of physicians and patients in medical decision-making. *Biology of blood and marrow transplantation*, 23(6), 865-869.
- Diamond, G. A., Rozanski, A., & Steuer, M. (1986). Playing Doctor: application of game theory to medical decision-making. *Journal of chronic diseases*, 39(9), 669-677.
- Djullbegovic, B., Hozo, I., & Ioannidis, J. P. (2015). Modern health care as a game theory problem. *European Journal of clinical investigation*, 45(1), 1-12.
- Duffull, S. B., Anakin, M. G., & Wright, D. F. (2019). Understanding the process of clinical judgment for pharmacists when making clinical decisions. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 15(5), 607-614.
- Madani, K. (2010). Game theory and water resources. *Journal of Hydrology*, 381(3-4), 225-238.
- Mendonça, F. V., Catalao-Lopes, M., Marinho, R. T., & Figueira, J. R. (2020). Improving medical decision-making with a management science game theory approach to liver transplantation. *Omega*, 94, 102050.
- Pikkel, D., Pikkal Igal, Y. S., Sharabi-Nov, A., & Pikkal, J. (2016). Are doctors risk-takers? *Risk management and healthcare policy*, 129-133.
- Riggs, J. E. (2004). Medical ethics, logic traps, and game theory: an illustrative tale of brain death. *Journal of medical ethics*, 30(4), 359-361.
- Tarrant, C., Stokes, T., & Colman, A. M. (2004). Models of the medical consultation: opportunities and limitations of a game theory perspective. *BMJ Quality & Safety*, 13(6), 461-466.
- Yeung, H. M., & Makkapati, S. (2023). Applying Game Theory Models to Inpatient Medicine: Opportunities to Improve Care. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 13(1), 20.

Tıbbi Deontolojinin İlk Hocalarından Doktor Nurican Efendi'nin Eserine Bir Bakış

Mustafa Hayırlıdağ¹

Özet

Tıbbi Deontoloji, tıp mesleği içerisindeki yükümlülükler bilgisini kapsamaktadır. Tıbbın gelişim serüvenine bakıldığında deontolojik kaidelerin her daim kendisine yol bulduğu söylenebilir. Günümüzde tıp etiğinin temel kodları olarak bilinen yararlılık, zarar vermeme, adalet ve özerklik kavramları Hipokrates'ten beri tıp ilminin içerisinde yer almaktadır. Tıp tarihine bütüncül bakıldığında hasta ile iletişim ve etkileşimde sergilenen yaklaşımlarda bu ilkelerin her birinin yansımalarını görebilmekteyiz. Kendi medeniyetimize ve yakın tarihimize geldikçe bunun örneklerini bilim insanları bazında verebiliriz. Osmanlı Devleti'nin son dönemlerinde modernleşme hareketleri bağlamında XIX. yüzyılda açılan Mekteb-i Tıbbiye'de ilk deontoloji derslerini veren hocalardan birisi olan Doktor Nurican Efendi (1828-1898) bu alanın önemli isimlerinden birisidir. Tıp tarihi ve deontolojide eserler bırakmış bir şahsiyet olan Nurican Efendi'yi ve eserlerini tanımak tıp tarihimizi daha iyi anlamamıza yol açacaktır. Bu anlamda bu çalışmada Doktor Nurican Efendi'nin “Müslümanların Tabâbete Ettikleri Hizmet, Yâhûd Sevâkı Maârifimizden Bir Nebze” adlı eseri üzerinde durulmuştur.

1. Giriş

Tıp, antik çağlardan beri ilgi görmüş ve gelişim seyrini devam ettirmiştir. Tıp tarihinin bu tarihsel gelişimi içerisinde Deontoloji bir mesleki yaklaşım hüviyetine bürünerek, hem tarihsel perspektifi hem de mesleki etik değerleri bünyesinde birleştirmeyi başarmış bir güçtür. Hipokrat'a atfedilen Corpus Hipocraticum'da yer alan bazı bölümlerden ve Hipokrat Andından başka Efesli Soranos'un hekimler tarihi, Hipokrat ve biyografisi gibi eserleri, Antik devirde Tıp Tarihi ve Deontoloji'ye verilen önemi göstermektedir. Johannes Grammatikos'a atfedilen bir esere dayanarak İslam devrinin ünlü hekimlerinden İshak bin Huneyn (ö. 910) tarafından yazılan “Tarih el- Etibba” ve yine 9. yüzyılda Ali ar-Ruhavi'nin yazdığı “Kitab al-Ada et-Tabib” gibi eser-

1 Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, m_hayirli@hotmail.com, Orcid: 0000-0002-4686-5101,

ler İslam tababetinde daha 9. yüzyılda Tıp Tarihine ve Deontoloji'ye verilen önemi kanıtlamaktadır (Şehsuvaroğlu, 1983).

Tıp tarihine ve Deontolojiye bakış açısı hemen hemen her medeniyette devamlılık göstermiştir. Türk tıp tarihinde de bunun örnekleri mevcuttur. Selçuklular ve Osmanlılar zamanında tıp tarihine ve deontolojiye çığır açacak eserler ortaya konulmuştur. Özellikle Osmanlı Devleti'nin son döneminde modernleşme hareketlerinin de etkisiyle Deontoloji artık kendisine ayrı bir kürsü edinme fırsatını yakalamıştır.

Osmanlı Devleti'nde modern tıp eğitiminin başlangıcı XIX. Yüzyılın başlarına dayanmaktadır. Açılan mekteplerle tıp tahsilinin yaygınlaştırılması ve Devlet-i Aliyye tebaasından tabib sayısının artması hedeflenmiştir. Derslerin İtalyanca ve Fransızca gibi bir Avrupa dilinde yapılması öngörülmüştür. Ayrıca talebelere tahsil için gerekli olan kitapların ve aletlerin Avrupa'dan getirilmesi kararlaştırılmıştır (İhsanoğlu, 2017). XIX. yüzyılda Osmanlı Türk tıbbı diğer yüzyıllara göre daha çok Batıya dönük ve aynı zamanda daha modern görünümüne bir karakter kazanmıştır. Tanzimat ve Meşrutiyet hareketleri de bunda öncülük yapmışlardır (Erdemir, 2014). Osmanlı Devleti ayrıca bu yüzyılda Avrupa'daki yenilikleri takip amaçlı çok sayıda bilim insanını da yurt dışına tahsile göndermiştir. Osmanlı Devleti'nin pek çok alanda sancılı dönemler yaşadığı bir yüzyıl olan 19. yüzyılda bilimsel aktiviteler için İstanbul'dan heyetler gönderilmesi dikkat çekicidir. Dönüşümlerin yaşandığı ve sağlık alanında sistemin kurulmaya çalışıldığı bir dönemde Avrupa'daki bilimselliği önceleyen yaklaşım içinde bulunulmuştur (Hayırlıdağ, Büken, 2019).

1.1 Doktor Nurican Efendi

Nurican Efendi 1828-1898 yılları arasında yaşamış hekim ve yazar olan bir Osmanlı vatandaşdır. Ermeni kökenli olan Nurican Efendi, "Hovsep Nurican" ya da "Joseph Nouridjan" olarak da bilinmektedir (Çakıroğlu, 1999). Nurican Efendi İstanbul'da doğmuş, ilköğrenimini İstanbul'da yaptıktan sonra 13 yaşında Viyana Mikhitarist Rahipler Topluluğu Manastırı'na girmiştir. On yıl süresince din ağırlıklı bir eğitim aldıktan sonra manastırdan ayrılarak İstanbul'a dönmüştür. Burada kısa bir süre sonra edebiyat ve eğitim çalışmalarıyla uğraştıktan sonra Paris'e gitmiştir. Tıp eğitimini Paris'te almıştır. Fransızca'yı da iyi derecede bilen Nurican Efendi. Çeşitli eserleri de Fransızcadan Ermeniceye kazandırmıştır. Bu eserler arasında Florian'ın Galatea ve Estella adlı eserleri de bulunmaktadır. 1863 yılında "De la mortalite des enfants" Çocuk ölüm oranları konulu teziyle mezun olan Nurican Efendi 1864 yılında İstanbul'a dönmüştür. 1865-1866 yılları arasında Surp Purgiç

Ermeni Hastanesi'nde çalışmıştır. 3 arkadaşıyla birlikte dönüşümlü başhekimliği görevinde bulunmuştur. Elmadağ'daki Surp Agop Hastanesi'nde ve Fransız Hastanesi'nde intaniye bölümünde görev yapmıştır. Mekteb-i Tıbbiye'de öğretim üyeliği de yapan Nurican Efendi 1867'de Cemiyet-i Tıbbiye-i Şahâne üyesi seçilir ve üç dönem boyunca aynı cemiyetin başkanlığını yapar. 1876'da Hilal-i Ahmer'in kuruluşu için toplanan danışma toplantılarına da katılır. 1898 yılında vefat eden Nurican Efendi, Şişli Ermeni Katolik Kabristanı'nda defnedilir. Osmanlı tıbbına katkı sağlayan hekimlerden biridir Nurican Efendi. Özellikle 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren Osmanlı başkentinde ve kimi zamanda Saray'da hizmet veren pek çok Ermeni hekim Mekteb-i Tıbbiyi Adliye-i Şahâne'de yetişmiş kimi zamanda kendi imkanları ya da bir haminin desteğiyle Avrupa'ya çoğunlukla da Fransız ve İtalyan üniversitelerine gönderilmiştir. Mekteb-i Tıbbiyi Adliye-i Şahâne'de yetişen ve ihtisaslarını ilerletmek üzere Avrupa'da eğitim gören bu Ermeni hekimler daha sonra Osmanlı İmparatorluğu'na dönerek hem tıp eğitimine büyük katkıda bulunmuş hem de halkın sağlık sorunlarına çare bulmaya çalışmışlardır (Yarman, 2014).

Nurican Efendi Mekteb-i Tıbbiyi Adliye-i Şahâne'de Deontoloji derslerini vermiştir. Bayrağı devraldığı meslektaşı Doktor Nahabed Rusinyan Mekteb-i Tıbbiyi Adliye-i Şahâne'nin ilk Deontoloji Hocasıdır. Rusinyan'ın ardından bu görevi Dr. Nurican üstlenmiştir. 1881 yılına kadar Deontoloji derslerini vermiştir. Nurican Efendi vermiş olduğu derslerden oluşan kitabını 1877 yılında yayınlamıştır. Précis de Déontologie Médicale kitabı Kıta Avrupa'sının basılı üçüncü medikal deontoloji kitabı olduğu kabul edilmektedir (Yarman, 2014). 8 bölümden oluşan ve Fransız'ca yazılan bu eser 1870 yılında başlayan Türkçe eğitime rağmen bazı derslerin Fransız'ca devam ettiğini göstermesi bakımından da önemlidir (Yıldırım, 1993). Nurican Efendi 1877-1881 yılları arasında Deontoloji derslerine devam etmiştir (Bayat, 2016). Nurican Efendi'ye Hicri 1300 (Miladi 1882) yılında Nişan-ı Mecidi verilmiştir (C. Arşivi İ.DH 879). Dr. Nurican Efendi'nin ayrıca yazmış olduğu Fransızca makaleler de mevcuttur. Bunlardan bazıları şu şekildedir (Karacaoğlu, 2016);

- Cours de déontologie médicale à l'École impériale de médecine de Constantinople. Rev. De Méd. et Pharm. de l'Empire Ottoman, Constantinople, 1876-7, II; 58; 81; 93; 107; 122; 129; 158. Mekteb-i Tıbbiyedeki Medikal Etik ile ilgili bir yazıdır.
- Sur l'épidémie de la fièvre typhoïde. Rev. de Méd. et Pharm. de l'Empire Ottoman, Constantinople, 1876-7, ii; 105; 117. Tifo Salgını ile ilgili bir çalışmadır.

- De réformes à apporter à l'organisation de l'enseignement médical. Gaz. Méd. d'Orient, 1877, XX., 121-125. Tıp eğitiminde yapılacak reformlar ile ilgilidir.
- Cancer de la glande pituitaire et du corps de l'os sphénoïde ; symptômes névralgiques variés; mort. Autopsie. Gaz. Med. d'Orient., Constantinople, 1879, XXII., 9, 15. Hipofiz bezi kanseri ve nevrâlji ile ilgili bir çalışmadır.
- Typhlite; perforation de l'appendice vermiculaire ; péritonite sur-aiguë ; mort ; autopsie. Gaz. méd. d'Orient, 1880-1, XXIII, 20. Peritonit vakaları ile ilgili bir çalışmadır.
- Lhygiène de la vue dans les écoles. Gaz. Méd. d'Orient, Constantinople, 1887-8, XXX, 199-205. Okullarda göz hijyeni ile ilgili yapılmış bir çalışmadır.

Nurican Efendi'nin yazmış olduğu "Müslümanların Tabâbete Ettikleri Hizmet, Yâhûd Sevâkı Maârifimizden Bir Nebze" adlı eseri Doktor Hüseyin Hulki Bey Fransızca'dan Türkçe'ye tercüme ederek bilim dünyasına kazandırmıştır (Nurican, 1882). Doktor Hüseyin Hulki Bey Mektebi-i Tıbbiyeden mezun olan Mülkiye tabiplerindedir. Türkçeden başka Fransızca, Yunanca, Farsça ve Arapçayı iyi derecede bildiği belirtilmektedir (Hayırlıdağ & Büken, 2019).

Tıp tarihi ve Deontoloji öğretimi bugünkü anlamıyla dünyada olduğu gibi bizde de ancak XIX. yüzyıl sonlarında başlamıştır. İlk olarak Mekteb-i Tıbbiye-i Şâhane-i Askerî 1875'ten sonra birkaç sene Dr. J. Nurican tarafından Tıp Tarihi ve Deontoloji dersleri verilmiştir. Kendisinin Batı kaynaklarından faydalanarak eserler yazmıştır. Bu kürsüdeki dersler daha sonraki yıllarda Dr. Hüseyin Remzi Bey (1839-1896), A. Zoeros Paşa (1842-1917) gibi isimler tarafından devam ettirilmiştir. Bu konuda belge niteliğinde olan o zamanlar fakültenin müdürü Muallim Dr. A. Adnan Adıvar'ın yazdığı yazı şu şekildedir:

"Dar-ül Funûn-u Osmanî Tıp Fakültesi

Aded:23

Tıp Fakültesi Fahri Muallimlerinden Dr. Saadetlû Zoeros Paşa Hazretlerine,

Saadetlû Efendim Hazretleri,

Fakültece taraf-ı âlilerinden tedrisi karar altına alınan Tarih-i Tıp ve Vezâif-i Etibba dersi için Salı günü zevali saat 1 den 2'ye kadar olan müddet tahsis

edilmiş olduğundan yarınki Salı gününden itibaren lütfen fakülteyi teşrifle tedrisata mübaşeret buyrulması istirhamı ile teyid-i ihtiram olunur, efendim.

14 Mart 1327

Tıp Fakültesi Müdürü

Dr. Adnan (Adıvar)” (Şehsuvaroğlu, 1983).

2. Eserin Genel İncelenmesi

Deontoloji tarihi açısından önemli bir noktada bulunan Dr. Joseph Nurican Efendi de yaptıklarıyla ve eserleriyle anılmaya değerdir. Bu bakış açısıyla Nurican Efendi'nin yazmış olduğu “Müslümanların Tabâbete Ettikleri Hizmet, Yâhûd Sevâkı Maârifimizden Bir Nebze” adlı eser de tıbbın tarihine yön veren isimlerle doludur. Medeniyetlerin birbirlerini etkiledikleri düşünüldüğü zaman tek bir ismin bile ne kadar önemli olduğu aşikârdır. Bu yüzden bu ve benzeri eserlerin üzerinde ihtimamla durulması gerekmektedir. 85 sayfadan oluşan bu eser, Milli Kütüphane Nadir eserler kategorisinde “Tıp ve İslam” konu başlığı ve “EHT 1955 A 513” künye numarası ile yer almaktadır. 1884 yılında yazılmış olan bu eser Mihran matbaası tarafından basılmıştır. Eserin önsüzünü devrin önemli hekimlerinden Doktor Hüseyin Hulki Bey (1862-1894) yazmıştır. Kapsamlı bir tanımlama ve tasvirlerin yapıldığı bu önsözde, Osmanlı Devleti'nin kadim medeniyet anlayışına da yer verilmiştir. Önsözde, İslam tıbbının son dönemde bayraktarlığını yapan Osmanlı Devleti ile o zamana kadar yetişmiş bilim insanlarına tarihsel perspektif açısından yaklaşımlar anlatılmıştır. Hüseyin Hulki Bey'in Nurican Efendi'nin “Müslümanların Tabâbete Ettikleri Hizmet, Yâhûd Sevâkı Maârifimizden Bir Nebze” adlı eserine yazmış olduğu önsöz şu şekildedir:

Yedinci asr-ı milâdide idi ki Şark İmparatorluğu ve İran Devleti nâmıyla cihan üzerine kâbus-ı fetret gibi çökmüş olan iki heykel azîm-i istibdâdın keşme-keş muhâsamâtı âlem-i insâniyeti birbirine katmakta ve bu muhârebâtın tezelsül sadamâtı medeniyet-serây-ı umrânı harâbe-zâre çevirmekte idi.

Bu sebeple rûy-ı zemînin birkaç asırdan beri devâm etmekte bulunan teşhi-cât-ı siyâsiyesi akvâm-ı mevcûdenin asabiyeti ve za'af getirmiş ahlâklarını bozmuş ve tabi'i fikr-i beşere târî olan durgunluk ve akıllara istilâ eden şaşkınlık terkiyât-i medeniyeyi yolundan alkoymuş ve binlerce senelik maksûl

mesâ'î beşer olan müktesibât-ı fenniyede bu herc ü merc-i umûmî arasında malvolma raddesine gelmişti.

Hâlbuki bu iki binâ-yı mehbûb devletin sevâbık-ı satvetleri hâtıra-i delşeti ne mîlel-i metbu'ada kerde-nefrâz? Hurûc olacak cesâret ve ne de düvel-i mücâcerede sâ'ika-i zuhuruyla âfâkı zulmât-ı rehâvetden kurtaracak ve fikr-i beşeri tenvir edüb Türkiyât-ı medeniyeye seyr-i tabi'sini verecek bir isti'dâd bırakmıştı. Hâsılı bu asrda fikr-i beşer bister-i ihtizârda bulunmakta ve insâniyetle bir hayât olan arz güyâ ki ecel pençesinde yuvarlanmakta idi.

Bu hengâme-i fitrata nihâyet vermek için te'yidât-ı samedâniyeye mazhar bir kavmin zuhuru lâzım idi.

Lakin acâba insâniyeti bu felc-i sükûnetten kurtaracak ve tekvinât-ı fikriye ve vuku'ât-ı medeniyeyi mecrâ-yı tabi'sine getirecek millet nereden zuhûr idecekti...!?!?

Roma Dârü'l-mülk sefâhatini mezce-i mazlûmiyet hey'etine koyan akvâm-ı şimâliyeden böyle bir hizmet beklenilmemekte akâlim-i cenûbiyeden ise hâdem-i muhsinât olacak bir milletin zuhûru ümid olunmamakta idi.

Evet memâlik-i hârenin ki azâm-ı haşret tevsî'-i münzirât ta'mûm-i beliyât levâzım-ı tabi'yesindedir!

Memâlik-i hârenin ki kertenkeleyi, timsah, yılanı, ejderha sıtma ve hummâyı tâ'un ve veba etmek hasâis-i arzîyesindedir! Bedviyet-saray terbiyetinde perverde olan insanların şimâliyelerinden daha ziyâde vahşi haslet olmaları icâb eder... Ama meğer bu akalîm mikdarât-ı elhiye müsâ'îd olunca edrâkât-ı beşeriyeye dahş vus'at bahş-ı kemâl olurmuş!!...

Çünkü Arabistan'ın o kızgın güneşi cihân-ı insâniyete meş'ule-i hidâyet olacak bir dübe-i hikmet yetiştirmekte zuhûr olmağla cihân hikmet ateşleri âfâkı ma'rifet şimşekleri ve güyâ ki dâye-i ezel o pûte-i fesâd itlâka sezâ olan sahâri-i âteş-feşânî ıslah-ı âleme me'mûr olan kavme mehd-i vücûd eylemekte idi ki Arabların lisâm daha feyzâ-i nurdân-ı vahşet iken mü'es-ser istikbâllerine mukaddeme-i beşâret olmak üzere mertebe-i kemâle vâsıl olmuş idi.

Vahşet alemlerinde bedviyet sahralarında yaşayan bir kavimde

safa-i nişâniyân medeniyet olanlarda bile meşhûd olmayan kemâl-i lisân gibi bir nişâne-i terakkî mürebbi-i gaybın bunları inkilâbhâne-i rüzgârda büyük bir hizmet hazırlamakta olduğuna delâlet ederdi.

Vuku'ât-ı müte'âkibe yüzünün doğruluğunu isbât eyledi. Şöyle i milâdın yedinci asrı evâsıtına doğru birdenbire İslâmiyet-i berâkin volkanide ramâd-ı istitâr altında, sükûnet-pezîr intifâ olmuş zannedilen mevâdd-ı

nâriyenin ekmeziniü't-tehâpenir (?) feverân olması gibi Arabistan'dan şa'sa'a-endâz zukur olmağla cihâm hikmet ateşleri âfâkı ma'rîfet şimşekleri içinde bıraktı.

Yarım asır sonra kaçak ovalarına Afrika sabralarına Anadolu içlerine kara kurum çöllerine Kafkaz (Kafkas) Dağları'na, İspanya vâdilerine kada kâffe-i memaliğe nûr-ı İslâm-ı ziyâ-yı adâlet saçmakta idi.

İşte âlemin bugünkü herd-karîb olan bedâyi'-i Türkiyâtı

O millet-i celîlenin medeniyet-i atıkayı bulduğu hâl-i tevakkufdan şâhrâb-ı terakkiye idbâli ve cihâmın asrımızda nazariyye olan mü'esser kemâlâtı o ümmet-i necîbenin ma'ârif-i mâziyeyi bulunduğu dereke-i iftikârdan menzile-i kemâle isâli sâyesindedir.

Biz Osmanlılar ki en kıymetdâr-kâlâ-yı iftihârımız ve en azîz sermâye-i mübâhâtımız Araplarla bir dâ'ire-i milliyette bulunmaktığımızdır.

Biz Osmanlılar ki Araplarla bir meşime-i medeniyette perverde olmuş eba-veyn-i tev'eminiz.

Biz Osmanlılar ki İslâmın mahver-i âmâli merkez makâsıdı ve nokta-i ittihadıyız.

İşte bizce sevâbık mu'âlisi bu derece şân-ı havâırkla şöhret-gir-i âfâk olan Arabın tezkîr-i mefâhiri yolunda ne derece uğraşılsa yine azdır.

Bu Molla Hezâya mübnüdir ki asrı devr-i sa'âdet olan abd tâcîdârıde intisâbiyle mübâhi bulunduğumuz İslâmın yâd-ı ma'âliyesi hakkında bir şey yazmağı arzu etmekte idim. Bu maksaddır ki benim gibi bir âcize mülkü-müzün mâyeü'l-iftihârı

Ve geçende nişân-ı alîşân ile mazharü't-tefâtü cenâb-ı şehriyâri olan ecell-i etbâ-yı kiramdan Nurican Efendi Hazretlerinin bu hususta Fransızca olarak kaleme aldıkları risâleyi tercümeye cesâret verdi.

İnsanlık hâleti bezâ'asızlık se'isasi olarak edeceğimiz hatâyâyı eserin ulviyet-i mevzu'u vakâriyetin ve fert-i cemiyeti nazarlarından iskât eder ümid-i kaviyesindeyim (Nurican, 18822). Eserde; birinci, ikinci ve üçüncü fasıl olarak belirtilen 3 ana başlık vardır. Faslı evvel kısmında tıbbiyenin Arapçaya nakil ve tercüme kısmı üzerinde durulmuştur. Özellikle islam tıbbının ilk dönemlerinde yapılan Hipokrat ve Galen dönemlerinden yapılan tercümele ve yeniden yorumlanmasıyla ortaya çıkan sentez üzerinde durulmuştur. İslam tıbbının şekillenmesinde önemli bir noktada bulunan Buhtîşû' ailesi içerisinde yetişen hekimler eserin ilk kısmında kendisine yer bulmuştur. Devamında ve ilk iki fasılda İslam tıbbına hizmet etmiş içlerinde İbn Sina, Râzi, Zehravi gibi yüzyıllarca Batı tıbbını etkilemiş isimlerinde olduğu 27 bilim insanını

sıralayarak haklarında bilgiler vermiş eserlerini belirtmiştir. Bu isimlerden bazıları şu şekildedir; El-Kindus, Yayha bin Sabir, Süleyman bin Eyüp, İsa bin Ali, Er-Râzi, Ebu Yakup İshak bin Süleyman, Yahya bin Serab, Garib bin Said, Hali Abbas, El-Cezeri, El-Havi, İbn-Sina, İbn Butlân, İbn Vâfid, Ebü'l-Kâsım ez-Zehrâvî, Ali bin Rıdvân, Yuhanna ibn Serabi, İbn Zühri, İbn Rüşd, Musa bin Meymun, Abdüllatîf bin Yusuf (Bağdadi), İbn Baytar, İbn Ebu Useybia. Eserin üçüncü ve son kısmında ise; İslam tıbbi ile ilgili genel bir değerlendirme yapılmıştır. İslam tıbbının zirveden inişinde siyasi olayların, ehil yöneticilerin iş başında olmamasının, adalet duygusunun yitirilmesinin, dış etkenlerin, savaşların ve Moğollar gibi sebeplerin etkili olduğu sıralanmıştır. Ayrıca İslam tıbbını da etkisi altında bırakan Arapların bazı gelişmeleri Batı'dan çok daha önce keşfedip kullandığını yazar belirtmiştir. İslam tıbbına hizmet etmiş eser bırakmış pek çok ismin tanınırlığının zayıf olması ve sadece İbn Sina, Razi ve Zehravi gibi birkaç isme odaklanılması diğer isimlerin adeta unutulmuş olması eleştirisi de Doktor Nurican Efendi'nin eserinin üçüncü faslında kendisine yer bulmuştur.

3. Sonuç

Doktor Nurican Efendi (1828-1898) hem yaşamı hem de bıraktığı eserlerle tıp tarihi açısından önemli bir isimdir. Osmanlı Devleti'nin çalkantılı bir devresi olan XIX. yüzyılında yaşamış olan alim bir zâttır. Avrupa'da öğrenimini tamamlaması nedeniyle devrin önemli sorunlarına hâkimdir. Mekteb-i Tıbbiye'de Deontoloji derslerini vererek hocalık vazifesini yerine getirmiştir. Osmanlı Devleti'nde Hilal-i Ahmer Cemiyeti'nin kuruluşunda sorumluluk almıştır. Doktor Nurican Efendi'nin yazıda incelenen eseri Mekteb-i Tıbbiye'de Deontoloji derslerini vermiş bir hocanın eserini incelemek açısından tıp tarihi için bir kazanımdır. Medeniyetlerin birbirlerini önemli isimler ve eserleri üzerinden etkilediği kaidesi gereği, Nurican Efendi'nin “Müslümanların Tababete Ettikleri Hizmet Yahud Sevak-ı Maarifimizden Bir Nebze” adlı eseri bu etkileşime destek veren pek çok isme ev sahipliği yapmış olması açısından kıymetlidir. Eserde 30'a yakın bilim insanını ve onların kattıkları değerleri görebilmek mümkündür. Her bir isim hakkında detaylı araştırmalar yapılarak literatüre kazandırılması gerekmektedir. Bu açıdan da bu eser buna uç vermektedir.

Eserin giriş kısmında belirtildiği üzere İslam tıbbının gelişimine pek çok medeniyet katkı sağlamıştır. Bunların içerisinde tarih sahnesinde kendisine yer bulan Emevî, Abbasi, Selçuklu, Memlûklu, İlhanlı, Timurlu, Akkoyunlu ve Osmanlı devletleri de bulunmaktadır. Özellikle batı tıbbının Rönesansa

kadar olan karanlık döneminde İslam medeniyetlerinde Antik Yunan eserleri üzerine yapılan çevirilerle başlayan sonrasında pek çok yeniliklerin eklenmesiyle devam eden tercüme ve uyanış dönemleri ile tıp alanında zirve noktaya ulaşılmıştır. Bu durum daha sonrasında Batı medeniyetlerini de etkisi altına alarak onların gelişimlerini hızlandırmış, Avrupa'da darüşşifa benzeri yapıların ve üniversitelerin temellerinin atılmasına olanak sağlamıştır. İbn Sina, Razi ve Zehravi gibi isimlerin eserleri Batı medeniyetlerinde uzun yıllar bölüm kürsülerinde ders içeriği olarak okutulmuştur. Bu isimler bilimlerin medeniyetleri etkileyip yakınlaşmasına katkı sunmuşlardır.

Kaynakça

- Bayat, A. H. (2016). Tıp Tarihi. Merkezefendi Geleneksel Tıp Derneği. Cumhurbaşkanlığı Devlet Arşivleri Kayıt No: İ..DH... 879-70150.
- Çakıroğlu, E. (Ed.). (1999). *Yaşamları ve yapıtlarıyla Osmanlılar ansiklopedisi* (Vol. 2). YKY.
- Erdemir, A D. (2014). *Tıp Tarihi*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Hayırlıdağ, M. & Örnek Büken, N. (2019). Dr. Hüseyin Hulki Bey ve Paris'te Bir Nutuk. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 9 (1) , 6-18.
- Hayırlıdağ, M. & Örnek Büken, N. (2019). Dr. Hüseyin Hulki Bey'in Yaşam Öyküsü, Eserleri ve Katılmış Olduğu Tıp Kongrelerinden Notlar. Dört Öge , (15) , 155-165.
- İhsanoğlu, E. (2017). *Osmanlı Bilim Mirası*. YKY, Yapı Kredi Yayınları.
- Karacaoğlu, E. (2016). Osmanlı Mekteb-İ Tıbbiyesi'nde Bir Ermeni Hocanın Kaleminden Fransızca Arap Tıbbi Tarihi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 6 (3) , 150-158
- Nurican J. Mütercim: Hulki, H. (1882). Müslümanların Tababete Ettikleri Hizmet Yahud Sevak-ı Maarifimizden Bir Nebze. İstanbul: Mihran Matbaası.
- Şehsuvaroğlu B N. (1983). *Tıbbi Deontoloji*. İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı Bayda Yayınları
- Yarman, A. (2014). Ermeni Etıbbı Cemiyeti, 1912-1922: Osmanlı'da tıptan siyasete bir kurum.
- Yıldırım, N. (1993). Nurican Efendi'nin Yeni Bulunan Deontoloji Kitabı-1 Tarih ve Toplum Dergisi sayı 116

Metaverse ve Sağlık

Zerife Orhan¹

Özet

Çevrimiçi yaşam ve çalışma, COVID-19 pandemisi sırasında başta sağlık hizmetleri olmak üzere yavaş yavaş sosyal norm haline gelmiştir. Bulut bilişim, 5G, dijital ikizler, sanal gerçeklik, artırılmış gerçeklik, karma gerçeklik, yapay zeka, çevrimiçi çalışma ve blok zinciri gibi modern teknolojilerin hızlı bir şekilde geliştirilmesi, insanların daha yüksek düzeyde çevrimiçi sosyal yaşam senaryoları, eğlence deneyimleri, üretkenlik ve yaşam verimliliği peşinde koşmalarını mümkün kılmıştır. Bu durum, COVID-19 pandemisinden en çok etkilenen hizmet sektörlerinden biri olarak sağlık hizmetlerinin değiştirilmesine yardımcı olmuştur. Tarih boyunca, sağlık profesyonellerinin eğitimi, tıp eğitiminde yeni eğilimlere ve zorluklara yol açan önemli değişiklikler geçirmiştir. Günümüzde tıp eğitimi bilgisi her zamankinden daha fazla gereklidir ancak yeterli değildir. Tıp eğitimcileri ve tıp eğitimi, çoğu münferit olaylar olmayan birçok zorlukla karşı karşıyadır. Metaverse hızlı bir şekilde günümüz hayatına girmeye başladığından, bazı metaverse uygulamaları eğitimde kullanılmaya başlanmıştır. Metaverse, pandemi sonrası dönemde geleneksel tıp eğitimi pedagojisine bir alternatif sunmaktadır. Bir yandan tıp ve diğer sağlık alanlarında eğitim gören öğrencilere kapsamlı bir öğrenme ortamı sağlarken bir yandan da hastalara birçok yönden avantajlar sağlamaktadır.

Bu çalışmada sağlık alanında Metaverse uygulamalarının sağlık sektörüne sağlayacağı avantajlar hakkında bilgiler paylaşılması amaçlanmıştır.

1. Giriş

Bilgisayar Bilimi alanındaki yenilikler, insan hayatını birçok yönden değiştirip zenginleştirmektedir. Bu yüzden de günlük yaşamda önemli bir rol oynamaktadır. Bilgisayarların, internetin ve mobil cihazların tanıtılması etrafında odaklanan üç büyük teknolojik yenilik dalgası ardından dördüncü bilgisayar yenilik dalgası, Sanal Gerçeklik (Virtuality Reality=VR) ve Artırılmış Gerçeklik (Augmented Reality=AR) gibi uzamsal, sürükleyici teknolojiler etrafında gelişmektedir. Bu dalganın; eğitimi, işletmeyi, uzaktan çalışmayı ve eğlenceyi dönüştürme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Bu

yeni paradigma Metaverse olarak adlandırılmaktadır (Mystakidis, 2022). Metaverse'ler, insanların gerçek dünyanın metaforunu kullanarak ancak fiziksel sınırlamaları olmaksızın birbirleriyle ve yazılım araçlarıyla avatarlar olarak etkileşime girdiği üç boyutlu, sürükleyici sanal dünyalardır (Davis et al., 2009).

Metaverse, ötesi anlamına gelen “meta” ön ekinin, evren anlamına gelen “verse” kelimesiyle birleşimi ile fiziksel dünyayla bağlantılı varsayımsal bir sanal ortamı tanımlamaktadır. Metaverse kelimesi ilk olarak 1992’de Neal Stephenson tarafından yazılan Snow Crash adlı bir bilim kurgu romanından ortaya çıkmıştır. Hızlı bir şekilde Metaverse çağına girdiğimiz bu yıllarda hayatımızda birçok yerde kullanılmaya başlanmıştır (L.-H. Lee et al., 2021) ve Dünya Ekonomik Forumu, dijital hizmetlerin tanıtımının önümüzdeki on yılda sağlık hizmetlerinin dönüşümünde çok önemli rol oynayan faktörlerden biri olacağını önceden tahmin etmişti (World Economic Forum, 2016).

Metaverse’yi sağlıkta uygulamanın geçerliliğini ve uygulanabilirliğini anlamak için önce kavramını anlamak gerekir. Metaverse, giderek daha fazla kabul gören ve yeni nesil mobil bilgi işlem platformlarının bir tezahürü olarak kabul edilen AR ve VR gözlükleri aracılığıyla erişilen internettir. Benzer şekilde, Tıpta Metaverse, AR ve VR gözlükleri kullanılarak kolaylaştırılan tıbbi nesnelerin İnterneti (MIoT) olarak tanımlanabilir (Yang et al., 2022). AR ve VR başlıkları canlı üç boyutlu (3D) görsel deneyimler sağlama becerisine sahip yeni nesil etkileşimli ekranlar olarak ortaya çıkmıştır. Yararlı uygulamalardan eğitim, sağlık, mühendislik ve oyun bunlardan sadece birkaçıdır (Xiong et al., 2021).

Metaverse sağlığın birçok alanında, sağlık alanında okuyan öğrencilere, bu alanda çalışan tüm personel ve hastalara çok büyük avantajlar sağlayacağına benzemektedir. Literatür taraması şeklinde yapılan bu çalışmada, Metaverse’nin sağlık alanındaki yeri ve önemine yer verilmiştir. Çalışmada; öncelikle Metaverse ile ilgili temel kavramlar hakkında bilgi verilmiş daha sonra ise sağlık eğitiminde, enfeksiyonlar ve mikrobiyolojide, ameliyathanelerde, kliniklerde Metaverse’nin önemi, tele tıp, hastalar açısından Metaverse’nin önemi, Metaverse ve sağlık iletişimi, sağlıkta Metaverse’nin zorlukları ve son olarak da Sağlıkta Metaverse’nin geleceği konuları ele alınmıştır

2. Tarihçe

Metaverse yeni değil her şey 1838’de bilim adamı Sir Charles Wheatstone’un, beynin tek bir 3D görüntü oluşturmak için iki görüntüyü birleştirdiği “stereopsis” veya “binoküler görme” kavramından bahsettiği zaman başlamıştır. Bukonsept, bir çift görüntü alan ve bunları derinlik yanılması

ile üç boyutlu bir görüntüye dönüştüren cihazlar olan ilk stereoskopların geliştirilmesine yol açmıştır. Günümüzün VR sistemlerinde, dijital görüntülere derinlik hissi vermek için stereoskopik ekranlar kullanılmaktadır ve böylece daldırma hissini artırmaktadır. Bu gün bildiğimiz VR'nin ilk hali olarak 1935 yılında Amerikalı bilim kurgu yazarı Stanley Weinbaum, ana karakterin bir çift gözlük kullanarak kurgusal bir dünyayı keşfettiği *Pygmalion*'un gözlükleri örnek olarak verilebilir (Marr, 2021). 1956'da görüntü yönetmeni Morton Heilig, ilk VR makinesi olan *Sensorama*'yı icat etmiştir. Bu film kabini, tüm duyuları etkili bir şekilde içine alarak izleyiciyi filmin içine çekmek için 3D, renkli videoyu stereoskopik teknolojiyi kullanarak ses, koku ve titreşimli bir sandalyeyle birleştirmiştir. Heilig, 1960 yılında stereoskopik 3D görüntüleri stereo sesle birleştiren ilk başa takılan ekranın patentini almıştır (Carmigniani & Furht, 2011; Marr, 2021). Heilig'in fikrini temel alan Philco mühendisleri, 1961'de *Headsight* kulaklığını icat etmişlerdir. Askeri kullanım için tasarlanan bu kulaklık, hareket izleme teknolojisine sahip ilk VR kulaklığı olarak kullanılmıştır. Yine 1960'larda, bilgisayar bilimcisi Ivan Sutherland, kullanıcının onu gerçeklikten ayırt edemeyeceği kadar gerçekçi bir sanal dünya olan "*Ultimate Display*" kavramını özetleyen bir makale sunmuştur. Bu da, yaygın olarak modern VR için bir plan olarak kabul edilmiştir (Marr, 2021). Daha sonra, Harvard profesörü Ivan Sutherland 1966'da başa takılan ekranı icat etmiştir. 1968'de Sutherland, optik şeffaf başa takılan bir ekran kullanarak artırılmış gerçeklik sistemini icat eden ilk kişi olmuştur. 1975'te Myron Krueger, kullanıcıların ilk kez sanal nesnelere etkileşime girmesine izin veren bir oda olan *Videoplace*'i icat etmiştir. Daha sonra, Boeing'den Tom Caudell ve David Mizell, bir işlem sırasında "artırılmış gerçeklik" ifadesini kullanmışlardır (Carmigniani & Furht, 2011). 1980'lerde, VR deneyimini geliştirmek için yeni teknoloji ortaya çıkmıştır. VR gözlükleri ve eldivenleri satan ilk şirket olan VPL Research Inc, 1985'te kurulmuştur ve Jaron Lanier 1987'de "sanal gerçeklik" terimini ortaya atan kişi olmuştur (Marr, 2021).

Metaverse terimi ise ilk olarak 1992'de Neal Stephenson tarafından yazılan "*Snow Crash*" adlı bir bilim kurgu romanından ortaya çıkmıştır. Metaverse, ötesi anlamına gelen "meta" ön ekinin, evren anlamına gelen "verse" kelimesiyle birleşimi ile fiziksel dünyayla bağlantılı varsayımsal bir sanal ortamı tanımlamaktadır (L.-H. Lee et al., 2021).

3. Genişletilmiş, Sanal, Artırılmış ve Karma Gerçeklik Nedir?

3.1. Genişletilmiş Gerçeklik Nedir?

Genişletilmiş gerçeklik (eXtended Reality=XR), fiziksel ve sanal ortamları birleştiren bir dizi aracı kapsar. Sanal, artırılmış ve karma gerçeklik olmak üzere üç ana alt bölümden oluşur (Logeswaran et al., 2021).

3.2. Sanal Gerçeklik Nedir?

Sanal gerçeklik (Virtual Reality=VR), insanların doğal duyularını ve becerilerini kullanarak gerçek zamanlı olarak 3D bilgisayarlı veri tabanlarıyla verimli bir şekilde etkileşime girmesine olanak tanıyan bir teknolojiler topluluğu olarak tanımlanır. İster tasarımda ister eğitimde olsun, sanal gerçekliğin temel gücü, kullanıcının gerçek zamanlı etkileşimini desteklemesi ve geliştirmesidir (McCloy & Stone, 2001). Yani sanal gerçeklik, kullanıcıyı bu ortamla ve bu ortamdaki diğer katılımcılarla tutarlı bir dizi kural ve etkileşim içeren sentetik, sanal bir ortama yerleştirir (Westphal, 2017).

3.2.1.Eğitim ve Öğretimde Sanal Gerçekliği Neden Kullanırız?

Eğitim, medeniyetin gelişmesinin temelidir. İlk eğitim devrimi harflerin icadı ile başlamış daha sonra çeşitli ortamlarda grup eğitimine dönüşmüştür. Grup eğitiminden sonra ise çevrimiçi dersler yoluyla grup eğitimi sağlanmıştır. Günümüzde ise dördüncü eğitim devriminin Yapay Zeka (AI), VR ve Metaverse gibi teknolojilerle bireysel öğrenme yeteneklerine ve kazanımlarına göre uyarlanmış süper özelleştirilmiş eğitim yoluyla olacağı ifade edilmektedir (Hyun-Jae, 2021). AR ve VR, yüzyılımızın öğrencilerinin ihtiyaçlarını daha iyi karşılayan, daha önce hayal bile edilemeyen yeni öğretme ve öğrenme modellerini vaat etmektedir (Elmqaddem, 2019).

VR, sadece kendimizi eğlendirme şeklimizi dönüştürmekle kalmayacak, aynı zamanda öğrencilerin sınıf içinde ve dışında öğrenme şeklini de tamamen değiştirecektir. Çok sayıda çalışma, VR'nin öğrenme süreci üzerindeki olumlu etkisini ortaya koymuştur (Kaufmann & Papp, 2006). Bu teknoloji, sanal veya gerçek dünyaya ait nesnelere etkileşime girmeyi, deneyerek katılım ve etkileşim yoluyla öğrenmeyi, öğrenenin motivasyonunu ve dikkatini artırmayı mümkün kılmaktadır (Singhal et al., 2012). Soyut kavramları veya karmaşık fenomenleri keşfetmek ve bilmek söz konusu olduğunda bile bu teknolojinin öğrenci için erişilebilir kıldığı kavramları görselleştirme ve gerçekleştirme olanakları sayesinde öğrenme daha zevkli ve etkili hale gelmektedir (Klopfer & Squire, 2008; Sumadio, Desi Dwistratanti Rambli, 2010).

VR birçok sebepten dolayı eğitimde etkin olarak kullanılabilir. VR, sanal bir dünyaya giren bir katılımcının gerçek dünyada dahil olduğu nesnelere aynı tür doğal etkileşime girmesine izin verir. Sanal bir dünyaya giren kişide doğrudan deneyimleyerek bilgi oluşturmaya izin verir. Sürükleyici VR, katılımcı ile bilgisayar arasında bir sınır görevi gören ara yüzü kaldırarak birinci şahıstan deneyimlemesine izin verir (Winn, 1993). Sanal gerçeklik öğrencilerin derse aktif katılımını sağlayarak motive eder. Sanal gerçeklik, öğrencinin düzenli bir ders programıyla sabitlenmemiş geniş bir zaman diliminde kendi hızında bir deneyim yaşamasına olanak tanır. VR, görsel temsillerin güçlü yönlerinden yararlanarak yeni görselleştirme biçimleri ve yöntemleri sağlar. Malzemenin sunumu için alternatif bir yöntem sağlar. Bazı durumlarda VR, bir nesnenin aşırı yakından incelenmesine, çok uzak bir mesafeden gözlem yapılmasına ve başka yollarla erişilemeyen alanların ve olayların gözlemlenmesine ve incelenmesine izin vererek bazı özellikleri, süreçleri ve benzerlerini diğer araçlara göre daha doğru bir şekilde gösterir. Dil engellerini aşar. Engellilerin başka türlü yapamadıkları bir deney veya öğrenme ortamına katılmalarını sağlar. Metin erişimli VR, diğer kültürlerdeki öğrencilerle eşit iletişim fırsatı sağlar ve öğrencinin farklı kültürlerde bir kişinin rolünü üstlenmesine olanak tanır (Pantelidis, 2010). Gerçek hayatta deneyimlenmesi imkansız veya zor olan konularda öğrenme sağlar, motivasyonu artırır, işbirliğini geliştirir. Görselleştirme ve somutlaştırma sayesinde kolay öğrenme imkanı sağlar. Öğrenmenin öğrencinin özelliklerine ve ihtiyaçlarına göre uyarlanması olanağını sunar ve kolay izleme ve değerlendirme nedeniyle bir değerlendirme aracı olarak büyük bir potansiyel sunar (Mantovani, 2001).

Yukarıda saydığımız faydaları nedeni ile VR ve Metaverse yolu ile yapılan eğitimler daha etkili olabilmektedir. Mevcut uzaktan uygulamalı eğitim modellerinin eksikliklerini telafi etmek için VR ve Metaverse yöntemleri kullanılarak yapılan bir eğitim çalışması sonucunda sanal gerçeklik ve Metaverse yöntemlerini kullanan grubun testlerde, video eğitim grubundan daha yüksek puan aldığı bildirilmiştir (H. Lee et al., 2022). Sanal gerçeklik tabanlı öğrenmenin öğrencilerin dikkat düzeyini %100 artırdığı ve test sonuçlarını %30 iyileştirdiği kanıtlanmıştır (Elmqaddem 2019).

3.3. Artırılmış Gerçeklik Nedir?

Artırılmış Gerçeklik (AR), bilgisayar tarafından oluşturulan sanal görüntü bilgilerinin gerçek zamanlı ve canlı olarak doğrudan veya dolaylı gerçek dünya ortamına yerleştirilmesine izin veren bir teknolojidir (Azuma, 1997; Zhou, Duh ve Billingham, 2008). AR, VR'den farklıdır, çünkü VR'de insanların bilgisayar tarafından oluşturulan bir sanal ortamı deneyimlemeleri beklenir. AR'de ise ortam gerçektir, ancak sistemden gelen bilgi ve görün-

tülerle genişletilir. Başka bir deyişle, AR gerçek ve sanal arasındaki boşluğu kusursuz bir şekilde köprüler (K. Lee & Lee, 2012). Artırılmış gerçeklikte bir AR sistemi, kullanıcının gerçek nesnelere algılaması üzerine sanal bir katman ekler; bu, hem gerçek hem de sanal nesnelere, birbirleriyle ilişkili olarak çalışacak şekilde, eşzamanlılık ve üç boyutta uygun algılama derinliği ile birleştirir (Westphal, 2017).

3.3.1. Eğitim ve Öğretimde Artırılmış Gerçekliği Neden Kullanırız?

Öğretimi zenginleştirmek için ileri teknolojilerin nasıl kullanılabilceği konusunda şimdiye kadar yapılan çalışmalar arasında, pek çok kişi AR'yi etkili bir araç olarak görmektedir (Dunleavy et al., 2009). AR, eğitim kurumları için çok verimli bir teknolojidir. Öğrencilerin kendilerini daha iyi geliştirmelerine olanak tanır. Özellikle karmaşık teoriler, sistem veya makine mekanizmaları hakkında öğrencilerin bilgi ve becerilerinin artmasını sağlar. AR teknolojisi kullanarak yapılan bir çalışmada, karmaşık mekanizmaların ve zor teorilerin AR yolu ile öğrenciler tarafından kolay anlaşıldığı gösterilmiştir (Liarokapis et al., 2004). AR kullanıcı tarafından görüntülenen gerçek sahne ile bilgisayar tarafından oluşturulan sanal sahnelerin bir kombinasyonu ile kullanıcıya bileşik bir görünüm sağlamaktadır. Bu durum da öğretme ve öğrenmenin etkililiğini ve çekiciliğini artırmaktadır. Bilgisayar tarafından oluşturulan sanal şeyleri gerçek dünya üzerine yerleştirme yeteneği, etkileşim şeklimizi değiştirir ve eğitimleri gerçek zamanlı olarak görülebilen gerçek hale getirir (Kesim & Ozarslan, 2012). AR, bizi çevreleyen gerçek dünya ortamıyla bağlantı kurduğunda kullanıcılara otantik ve yerleşik bir deneyim sunar. AR, etkileşimli ve dijital hale gelen sanal bilgilerle kullanıcıların etrafındaki fiziksel ortamı geliştirir. AR, kullanıcılara çevrelerinin dolaylı bir görünümünü gösterir ve sanal bilgiler aracılığıyla kullanıcıların duyularını geliştirir (Zhu et al., 2015). Artırılmış gerçeklik destekli etkileşim teknikleri ile sanal nesnelere konumu, şekli ve/veya diğer grafik özellikleri değiştirilebilir. Parmaklarımızı veya elde taşınan cihazların sallama ve eğme gibi hareketlerini kullanarak, evrendeki fiziksel nesnelere üzerinde sanal nesnelere yönetme yeteneğine sahip olabiliriz. AR, bir kullanıcının gerçek dünya ile algısını ve etkileşimini artırarak öğrenme, eğlence alanlarında uygulanmaktadır. Kullanıcı, üç boyutlu yansımanın etrafında hareket edebilir ve onu, gerçek bir nesne gibi, herhangi bir bakış açısından değerlendirebilir. Sanal nesnelere tarafından taşınan veriler, kullanıcıların evren görevlerini gerçekleştirmelerine yardımcı olur. Somut Arayüz Metaforu, öğrenmeyi geliştirmek için önemli durumlardan biridir. Bu özellik, gerçek kartları fare veya klavye

olmadan hareket ettirerek üç boyutlu sanal nesnelerin manipüle edilmesini sağlamaktadır (Manjul et al., 2020).

3.4. Karma Gerçeklik Nedir?

Karma gerçeklik (Mixed Reality=MR), gerçek ve sanal dünyaların birleştirilmesi olarak tanımlanır ve AR ve artırılmış sanallığın (Augmented Virtuality=AV) görüntüleme ortamını kapsayan daha geniş bir teknoloji sınıfı olarak görülebilir. Sanal bilginin AR'deki gerçek görünümü zenginleştirdiği yerde, gerçek dünya bilgisi AV'deki sanal sahneyi güçlendirir. Gerçek dünya bağlamını sağlayan dış girdiler de VR'de görülür ancak bu incelemede MR olarak sınıflandırılmıştır. MR terimi, AR ve MR arasında net bir ayrım olmasa bile tanımlamaya çalışan, MR olarak adlandırılan yeni teknolojiyi kapsamak için dahil edilmiştir (Gerup et al., 2020). Herhangi bir MR sisteminin üç önemli özelliği vardır: Birincisi gerçek dünya nesnesini ve sanal nesneyi birleştirmek, ikincisi gerçek zamanlı etkileşim sağlamak ve üçüncüsü ise sanal nesne ile gerçek nesne arasında, aralarında etkileşimler oluşturmak için eşleme sağlamaktır. Sürücülerin MR transparan aygıtları kullandığı ve sürücülerin trafik kazalarını azaltmalarına olanak sağlayan kör noktaları gösteren bir MR görselleştirme sistemi uygulaması örnek olarak verilebilir. Kısacası MR sistemi, görünmez bilgileri kullanıcıya görünür hale getirerek gerçek ortamı geliştirir (Rokhsaritalemi et al., 2020).

3.4.1. Eğitim ve Öğretimde Karma Gerçekliği Neden Kullanırsınız?

MR teşhisleri hızlandırmak, sağlık hizmetlerine erişimi genişletmek, enfeksiyon bulaşmasını azaltmak, eğitmek ve hepsinden önemlisi sonuçları iyileştirmek için ameliyathaneler, klinikler, hasta odaları ve tıbbi eğitim ortamlarında kullanılmaktadır. Uzaktan konsültasyon ve tedaviye izin verme ve cerrahi operasyonlar da dahil olmak üzere gerçek hayat, gerçek zamanlı durumlar üzerine görüntülerin ve verilerin holografik olarak üst üste bindirilmesi gibi teknikleri kullanma yeteneği, sağlık hizmetlerinde yeni kapılar açacaktır (Saltmarsh, 2022).

4. Sağlık Alanında XR Teknolojilerinin Kullanımı

XR teknolojilerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, sağlık sektöründe yeni fırsatların kapıları artık ardına kadar açık hale gelmiştir. Report Buyer'ın bir raporuna göre, sağlık sektöründeki AR ve VR'nin, yıllık ortalama yüzde 36.6'lık bir hızla büyüyerek 5 milyar ABD dolarına ulaşması beklenmektedir (Atanasova, 2020). AR, gerçek dünyayı dijital içerikle kaplayarak çalışan, görsel olarak etkileyici, sürükleyici bir teknolojidir. Erişilebilir ve uygun fiyatlı donanımın geliştirilmesiyle, foto gerçekçi ve yüksek kaliteli içerik

oluşturmadaki ilerlemelerle birleştiğinde, AR teknolojisi, sağlık hizmetleri de dahil olmak üzere çok çeşitli sektörlerde pratik uygulamaları olan yaratıcı bir araca dönüşmüştür. AR, hastalıkların teşhisinde, tedavisinde, eğitim ve bilgilendirme çalışma uygulamalarında devrim yaratma ve nihayetinde hasta bakımını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Artırılmış gerçeklik, birçok yönden öğrencilerin, örneğin X-ışınları ve BT taramaları dahil olmak üzere derinlemesine hasta tıbbi kayıtlarına ve ayrıca hasta konsültasyonları ve muayenelerine daha iyi erişim sağlayarak eyleme daha yakın olmalarını sağlamaktadır (Future visual, n.d.). Sanal gerçeklik ve artırılmış gerçeklik yakından ilişkilidir. Her ikisinde de, ister telefon ekranınızda ister bir kulaklıkta olsun, önünüzde görünen bilgisayarlı bir sanal dünyada yer alabilirsiniz. Sanal gerçeklik sürükleyici olduğu için bizlerin görüntü ve ses ile tamamen hayali bir dünyaya dalmasına izin verir. Hatta onunla etkileşime girebilmek gerçekçi veya gerçeğe yakın görünse de, sanal gerçeklik gerçek olan her şeyden tamamen ayrı olarak var olmaktadır. Artırılmış gerçekliği tıpta özel ve daha kullanışlı kılan şey, gerçek nesnelere ve gerçek insanlar dahil olmak üzere sanal görüntüleri gerçek dünyayla birleştirmesidir. Bu, cerrahın, doktorun veya hemşirenin, artırılmış gerçeklik kullanarak normalde göremeyecekleri şeyleri görebileceği anlamına gelmektedir (kolumuzdaki damarlar, kırık bir kemik, beyin tümörü, röntgen veya sağlık kayıtları vs.) (Morgan, 2021). XR teknolojilerinin sağlık sektöründe kullanılabileceği alanlar şöyle özetlenebilir;

4.1. Gerçekçi 3D Görselleştirme

AR ve VR teknolojileri, tıp uzmanlarının insan vücudunun fizyolojisini ve anatomisini etkili bir şekilde öğrenmelerine yardımcı olabilir. Başa Monte Ekranlar ile artık hastanın anatomisinin daha önce hiç olmadığı kadar benzer, ancak daha güvenli, sürükleyici ve etkileşimli bir gösterimine izin vermektedir. AR ve VR teknolojileri sayesinde operatör, anatomi ve hastalık süreçlerinin sanal bir tasviri ile kaynaşır ve vücutta sanal olarak seyahat edebilir (Monsky et al., 2019). Öğrenciler ameliyatı kendileri cerrahmış gibi deneyimleyerek gerçek ameliyattan daha da sürükleyici deneyimler yaşayabilirler. VR, öğrencilerin insan vücuduna tam anlamıyla girmesine, kapsamlı bir görünüm sağlamasına ve gerçek prosedürlerin tekrarlanmasına izin vermektedir. AR ayrıca öğrencilere, hasta ve cerrahi karşılaşmaları simüle etme gibi uygulamalı öğrenme imkanı da sağlamaktadır (Stepanov, 2022).

4.1.1. Beceri Geliştirme Eğitiminde Yardımcı Olma

Sağlıkçılarının eğitiminin bir başka yönü de öğrencilerin kan alma, kateter takma, ameliyat yapma vb. el becerilerini yerine getirmesine bağlıdır. Geleneksel yöntemler ders kitaplarından, slayt gösterilerinden öğrenmeyi ve bu

görevleri yerine getiren bir eğitimciyi izlemeyi içerirken; AR ve VR teknolojileri, aynı öğrencilerin bu davranışsal becerileri sanal veya karma gerçeklik ortamında fiilen gerçekleştirerek öğrenmelerini sağlamaktadır. Sağlık alanında okuyan öğrenciler, bu becerileri sürükleyici bir ortamda gerçekleştirerek, yalnızca öğrenme kalitesini artırmakla kalmaz, aynı zamanda bunu daha doğru ve hassasiyetle yapmayı öğrenirler (Atanasova, 2020). Buna örnek olarak AccuVein verilebilir. Elde taşınır bir cihaz olan AccuVein’de, cildin içini ve damarları görmek için lazer tabanlı bir teknoloji kullanır. Bu teknoloji ile doktorların, hemşirelerin veya başkalarının kan almak veya IV (intravenöz) kateter yerleştirmek için damar bulmalarının kolaylaştırılması amaçlanmaktadır (Morgan, 2021). Bu uygulama, özellikle yoğun pigmentli cilde veya küçük kan damarlarına sahip hastalarda damar bulmayı kolaylaştırmakta ve birçok hasta için travmatik ve rahatsız edici olan bu duruma bir çözüm sunmaktadır (Future visual, n.d.).

4.1.2. Etkin Öğrenme Sağlama

Günümüzün sağlık profesyonelleri için en büyük zorluklardan biri, her gün değişen ve hızla gelişen tıp ortamıdır. Bu nedenle, geride kalmadıklarından emin olmak için tüm yeni bilgileri öğrenerek ve özümseyerek bilgilerini canlı tutmaları gerekmektedir. AR ve VR teknolojileri, bu başarıya verimli ve sürükleyici bir şekilde ulaşmalarına yardımcı olmaktadır. Ayrıca tıp uzmanlarının daha fazla bilgiyi muhafaza etmelerine yardımcı olan sürükleyici bir ortam aracılığıyla yeni ve yenilikçi prosedürleri ve tıbbi yenilikleri kolaylıkla öğrenebilmektedirler (Atanasova, 2020).

5. Enfeksiyonlarda ve Mikrobiyolojide Artırılmış ve Sanal Gerçekliğin Kullanımı

Bulaşıcı hastalıkların acil yönetimi, pandemik durumları önleme veya bunlara müdahale etmek için VR ve AR etkili bir şekilde kullanılabilir (Clack et al., 2018; Rosenbaum et al., 2007). COVID 19 pandemisi sırasında birçok sağlık sistemi, hastaları tedavi etmek ve kontrol etmek için geleneksel yöntemlere alternatif olarak sanal yöntemleri kullanmak zorunda kalmıştır (Webster 2020). Bu teknoloji, enfeksiyonu önleme eğitimi için kontrollü bir sanal ortamda sağlık alanında hizmet veren personelin davranışlarını incelemek için de yenilikçi bir çözüm sağlayabilmektedir (Clack et al., 2017). VR, yaralanmalar, bulaşıcı hastalıklar ve afetler gibi çeşitli durumlar için bir eğitim ortamı sağlayarak bu stresli durumlarda daha sakin ve etkili bir müdahaleye yardımcı olabilmektedir (Ngo et al., 2016). Yapılan bir çalışmada, gelişmiş enfeksiyon kontrol çözümleri geliştirmek için bir VR sistemi önerilmiştir. Bu çalışmada, çeşitli sağlık bakım ortamlarında bir VR sisteminin

yetenekleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında ilk olarak insan davranışlarını örneğin, el yıkama veya diğer enfeksiyon kontrol davranışlarını değiştirmek için gelişmiş bir eğitim sistemi olarak VR'yi kullanmayı ve patojenler ve bulaşma yolları hakkında bilgi sağlamayı ve enfeksiyonun öngörülen yayılımına ilişkin görsel uyarıları içermiştir. İkinci olarak önerilen bir enfeksiyon kontrol çözümünün etkinliğini değerlendirmek için geliştirilmiş sistemler içermiştir. Üçüncü olarak ise, bir ürünün veya önerilen çözümün diğerlerine göre avantajlarını göstermek için bir antimikrobiyal ürün üreticisi/satıcısı tarafından uygulamasını içermiştir (Anderson et al., 2009). Spesifik olarak, öğrencilerin mikroorganizmaları üç boyutlu olarak görmeleri daha etkileyicidir (Ramli & Marobi, 2021). Enfeksiyon ve mikroorganizmaların bulaşmasını azaltmak ve önlemek amacıyla yapılan bir çalışmada bir VR sistemi oluşturularak enfeksiyonların veya mikroorganizmaların görselleştirilmesi sağlanmıştır. Bu görselleştirme sayesinde sağlık hizmeti sunan personeller arasında el hijyeninin önemi vurgulanarak doğru el yıkama tekniği öğretilmiştir (Clack et al., 2018). VR tabanlı simülasyon, sağlık alanında okuyan öğrencilere anatomik ve mikrobiyal patogeneze kavramlarına odaklanarak solunum sistemi konusunda eğitim vermek için başarılı bir sistem olarak kullanılmıştır. Bu sistem, gerçek dünya bağlamının simülasyonu yoluyla bulaşıcı hastalık eğitimi için bir fırsat sağlamıştır (Zare Bidaki & Ehteshampour, 2019). Yapılan bir çalışmada, öğrencilerin agar plakalarında *Escherichia coli* kolonisi büyümesini incelemelerine olanak tanıyan bir artırılmış gerçeklik aracı geliştirilmiş ve gösterilmiştir. Lise ve lisans öğrencileriyle gerçekleştirilen küçük bir örnek test, AR aracının öğrenmeyi desteklediğini ve biyolojik malzeme işlemede gelişmiş güven aşıladığını öne süren olumlu sonuçlar vermiştir (Wildan et al., 2020). Yapılan bir çalışmada da tıp öğrencileri için "Açık Biyo-Güvenlik Laboratuvarı" adlı sanal dünya tabanlı biyogüvenlik eğitim uygulaması tanıtılmıştır. Yirmi dört öğrenci, sistemin kullanılabilirliğini değerlendirmek için bir ön test çalışmasına katılmış ve bu, sistem için yüksek derecede kullanılabilirlik göstermiştir (Nakasone et al., 2011).

İsveç Sağlık ve Refah Kurulu'na göre, İsveç'te her yıl 1.500'den fazla hasta hastanede kaptıkları ciddi enfeksiyonların bir sonucu olarak ölmektedir. Cerrahi yaralardaki bakterilerin tam olarak %98'inin çevredeki havadan geldiği kanıtlanmıştır. Bu yüzden KTH araştırmacıları yaptıkları VisBac projesi ile havadaki bakterileri görselleştirmek için VR sistemi kullanmışlardır. Süper bilgisayar simülasyonu adı verilen bir yöntemle, iç mekan havasındaki partikül hareketini ve ameliyathanelerdeki kirleticileri görselleştirmişlerdir. Bu sayede doktorlar ve diğer sağlık personelleri, bir VR kulaklığı takarak, cerrahi bir işlem sırasında havada neler olup bittiğine dair daha iyi bir resim elde edebilmişlerdir. VisBac projesinin amacı, sağlık personeline havadaki

bakterilerin nasıl yayıldığı hakkında daha fazla bilgi edinme fırsatı vermektedir. Bunu yaparken de, enfeksiyon riskini en aza indirmek için operasyonlar sırasında çalışma şekillerini ayarlayabilmeleridir. Bu uygulama, bakterilerle kirlenmiş havanın odanın içinde hareket eden cerrahi personel tarafından nasıl yayılabileceğini açıkça göstermektedir. Ayrıca, örneğin sağlık personeli ameliyat masasında hastanın üzerine eğildiğinde bakteri yayma riskinin nasıl arttığını da göstermektedir (Ahlfort, 2020).

6. Ameliyathanelerde Artırılmış Gerçeklik

Yapılan çalışmalar, AR'nin cerrahi prosedürlerin doğruluğunu, güvenliğini ve etkinliğini artırabileceğini göstermiştir (Gibby et al., 2019; Vávra et al., 2017). Bilgi teknolojisi ve donanım üretimindeki gelişmeler, eski hacimli ve kabloya bağlı AR kulaklıklarını, ergonomik cihazlara dönüştürmüştür. Bu yeni teknolojinin hastaya bir fayda sağlaması için cerrahi karar verme sürecinde desteklemesi ve uzun süreler boyunca giyilebilecek kadar rahat olması gerekmektedir. (Martin et al., 2008). Artırılmış gerçeklik, yüksek riskli tıbbi bakıma yeni yeni girmektedir. Haziran 2020'de Baltimore'daki Johns Hopkins Üniversitesi'ndeki beyin cerrahları ilk artırılmış gerçeklik ameliyatını duyurmuştur. Bir doktor, ciddi sırt ağrısını hafifletmek için bir omurilik ameliyatı sırasında altı vidayı yerleştirmeye yardımcı olmak için AR'yi kullanmıştır. Kısa bir süre sonra, başka bir hastadan omurilik tümörünü çıkarmak için hekimler bu teknolojiyi kullanmışlardır (Corning, 2021). Yapılan bir çalışmada AR kulaklığı 25 hastada ameliyat öncesi beyin cerrahisi tümör rezeksiyonu planlaması için değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre cerrahların dikkati sürdürme ve hastaya odaklanma, ergonomiyi geliştirme ve doğrudan üç boyutlu holografik temsil sayesinde tümör-beyin/kafatası ilişkisini daha iyi anlamaları açısından fayda sağlamıştır (Incekara et al., 2018). Barselona'daki bir cerrahi ekip, İspanyol mobil telekomünikasyon operatörü Vodafone España ile işbirliği içinde ameliyathanede Vuzix M400 Akıllı Gözlük kullanmıştır. Bir mide cerrahı, Miami, Florida'da ameliyata sanal olarak katılan bir doktorlar ekibine bağlı olarak ameliyatı canlı yayınlarken bir hastaya tüp mide ameliyatı yapmıştır. Bu uygulamalar, kişisel maruziyeti azaltmış ve COVID-19 nedeniyle kısıtlanan cerrahi kişisel koruyucu ekipman ihtiyacını en aza indirmiş ve uzak klinisyenler arasında işbirliği ve konsültasyon sağlamıştır (Corning, 2021).

7. Klinikte Artırılmış ve Sanal Gerçeklik

Teknoloji geliştikçe, artırılmış gerçekliğin tıbbi etkileme potansiyeli de artmaktadır. Artırılmış gerçeklik, birinci basamak klinikler, ameliyathaneler, acil servisler ve diş muayenehanelerinde de kullanılabilir. Doktorlar, örneğin

plastik cerrahi ameliyatları ve diğer karmaşık operasyonları planlamak için kullanabilirler. Ayrıca, çeşitli ameliyatlar sırasında onlara kendilerine rehberlik etmek için kullanabilirler. AccuVein bir örnek olarak verilebilir. Elde taşınır bu cihazda, cildin içini ve damarları görmek için lazer tabanlı bir teknoloji kullanır. Doktorların, hemşirelerin veya başkalarının kan almak veya IV yerleştirmek için damar bulmasını kolaylaştırarak ilk seferde doğru yapma olasılığını artırmaktadır. Bu durum da zamandan tasarruf ederken ekstra iğne batması riskini azaltmaktadır. Aynı zamanda artırılmış gerçeklik cihazının hem doktorlar hem de tedavi ettikleri insanlar için işleri kolaylaştırdığını gösteren bazı veriler olduğu ifade edilmiştir (Morgan, 2021). Klinikteki faydaları aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

7.1. Gelişmiş Tanı

XR teknolojilerinin en önemli yönlerinden biri, teknolojinin avantajından daha da fazla yararlanmak için yapay zeka ile entegre edilebilmeleridir. APyı AR ve VR teknolojilerine entegre ederek, verimli ve doğru teşhis sağlamak için bir dizi tıbbi prosedür hızlandırılabilir (Atanasova, 2020). Örneğin EyeDecide uygulaması, tablette oluşturulan görüntüye doğrudan dokunarak ve parmakla döndürerek göz küresini herhangi bir açıdan görmemizi sağlar. Bu sayede gözü hemen her yönde küçültmek, genişletmek, hareket ettirmek mümkün olmaktadır. Bütün bunlar, hekimlerin çeşitli bozuklukları simüle etmesine ve daha doğru teşhis koymasına yardımcı olmaktadır (Phelcom blog, 2021).

7.2. VR Aracılığıyla Ağrı Yönetimi

Ağrı veya rahatsızlık çeken hastaların ağrısını azaltmak için VR kullanılmaktadır. Bu kategori için VR'nin iki işlevi vardır, bunlar: dikkati dağıtma ve varlık yaratmadır. Birincisi, özneyi ağrıya neden olan tıbbi prosedürler gibi gerçek dünya durumundan uzaklaştırırken, ikincisi, öznenin bilişsel yeniden değerlendirme veya bilişsel davranışçı terapi gibi yönetim stratejilerini kolaylaştırmak için tasarlanmış senaryoları deneyimlemesine olanak tanımaktadır (Yeung et al., 2021). Kısaca VR, ağrı sinyallerinin beyne ulaşmasını engellemeye yardımcı olmakta ve geleneksel ağrı yönetimine ilaçsız bir destek sunmaktadır (Cedars-Sinai Staff, 2019). VR teknolojisi, yanık mağdurlarına, doğumdaki kadınlara, ortopedik, gastrointestinal rahatsızlığı olan hastalara ve diğer hastalara ağrılı bir iyileşme sırasında biraz rahatlık ve güvence sağlamak için kullanılacak birçok terapötik uygulama ve teknik sunmaktadır (Atanasova, 2020; Cedars-Sinai Staff, 2019). Los Angeles Çocuk Hastanesinde yapılan bir çalışmada, VR kulaklıklarının rutin kan alımları sırasında

çocuklar arasındaki kaygıyı ve prosedürel ağrıyı azalttığı bildirmiştir (Catley, 2018).

7.3. Terapi

Davranış sağlığında artırılmış gerçeklik uygulamaları etkili olabilmektedir. Gerçek dünya ortamlarını dijital olarak artırma yeteneği, bireylerin psikolojik sağlığını desteklemek için bir dizi uygulamaya sahip olabilir (Edwards-Stewart et al., 2016). Şu anda VR, insanların stresi hafifletmesine, kaygıyla mücadele etmesine ve daha huzurlu veya rahat bir zihinsel duruma ulaşmasına yardımcı olmanın bir yolu olarak araştırılmaktadır (Cedars-Sinai Staff, 2020). VR ayrıca psikoloji ve rehabilitasyon tıbbında tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. VR, fobiler ve anksiyete bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli psikolojik bozuklukların gerçek tedavisi için kullanılmıştır (Carl et al., 2019; Freeman et al., 2017; Meyerbröker & Emmelkamp, 2010). Bu terapide, hastalar korktukları durumlarla gerçekçi ve sürükleyici/etkileşimli bir ortamda yüzleşirler. Bu “maruz kalma terapisi”, hastaların kaygıyı azaltmalarına ve korkulan felaket sonucunun muhtemelen meydana gelmeyeceğine karar vermelerine yardımcı olmakta, böylece hastayı fobilerine karşı duyarlı hale getirmektedir. Otizmlili ve dikkat eksikliği olan hastalara yardım etmek için VR yaklaşımları da başarıyla kullanılmıştır (Freeman et al., 2017). Geriatri, klinik veya rehabilitasyon merkezlerinde fiziksel olarak tekrarlanamayan günlük yaşamı temsil eden çeşitli ortamları simüle ederek yaşlı popülasyonda epizodik hafızayı değerlendirmek ve eğitmek için VR kullanımı araştırılmaktadır (Corriveau Lecavalier et al., 2020).

7.4. Hastalarla Daha İyi İletişim Kurma

Bir gösteri her zaman sözlü bir açıklamadan daha etkilidir. Bu, özellikle sorunlu hastalar ve endişeli akrabaları söz konusu olduğunda geçerlidir. AR ile donatılan bir doktor, bir ameliyatın nasıl ilerleyeceğini ve ameliyat sonrası iyileşmenin nasıl olacağını kolayca gösterebilir. AR ile doktorlar çeşitli kimyasal ve hormon maddelerinin vücudumuz üzerindeki etkisini de gösterebilirler. Bu sayede de sağlık personelleri hastalar ile daha etkili bir iletişim sağlayabilirler (Stepanov, 2022).

7.5. Hastalarla Empati Kurma

Empati kurama, yalnızca hasta bakımını iyileştirecek bir şey değildir; etkili teşhis, tedavi ve desteğin temel bir bileşenidir (Dean et al., 2020). VR, empati için bir araç olarak kullanılabilir. VR, sağlık görevlilerinin dünyayı hastalarının gözlerinden görmelerini sağlar. Böylece sağlık görevlileri hasta-

ların ihtiyaçlarıyla daha fazla ilgilenebilirler ve hastaları olmanın nasıl bir şey olduğunu daha iyi anlayabilirler (Cedars-Sinai Staff, 2020; Kłoda, 2020). Örneğin psikiyatrist ve psikologların eğitimi için üç boyutlu ortamlar geliştirilerek şizofreni hastaları ile ilgili anlayışlarını derinleştirmek ve tedaviye yardımcı olmak için görsel ve işitsel halüsinasyonlar sunulabilir (Mantovani, 2001).

8. Teletıp

Teletıp, sağlık hizmetlerinin sunulması ve sağlık hizmetleri bilgilerinin mesafeler arasında değiş tokuş edilmesidir (Craig & Petterson, 2005). Video konsültasyonlarının yanı sıra, “telementoring” olarak adlandırılan farklı bir coğrafi konumda ikamet eden bir uzmandan bir cerraha gerçek zamanlı cerrahi talimat ve rehberlik sağlamak için senkronize teletıp uygulanabilir (Huang et al., 2019). Yakın zamanlarda, bir 5G ağı üzerinden gerçek zamanlı üç boyutlu (3D) video aktarımı kullanılarak iki vitreoretinal cerrahi vakasının başarılı bir şekilde teleproktoringi rapor edilmiştir (Lu et al., 2021). AR ve VR'nin önemli bir uygulaması, uzak veya uzak bir yerde sağlanan prosedürlerin veya diğer tıbbi bakımın sürükleyici bir holografik ekranda gözlemlenebildiği teletıptır kolaylaştırmaktır. Bazı durumlarda, uzaktaki bir operatör ultrason veya cerrahi robotik sistemler gibi uzaktaki gerçek cihazlarla bile etkileşime girebilir (Wang et al., 2017). VR kullanımı aynı zamanda rehabilitasyon klinisyenlerinin uzaktan tele rehabilitasyon yapmasına yardımcı olabilir, böylece örneğin felçten sonra hastalar evde sanal bir ortamda egzersiz yapar ve veriler daha sonra klinisyene iletilir (Laver et al., 2013). Ayrıca, VR sürecin daha ödüllendirici olabilmesi için Parkinson hastaları gibi mutlaka egzersiz yapması gereken hastaları uzaktan denetimli aerobik egzersiz yapmaya teşvik edebilmek için oyunlaştırılmış unsurları içerebilir (M van der Kolk et al., 2019).

9. Hastalar Açısından Artırılmış ve Sanal Gerçekliğin Faydaları

9.1. Gelişmiş Hasta Bakımı ve Eğitimi

AR ve VR teknolojilerinden sadece tıp uzmanları değil, hastalar da tıbbi durumları, tedavi ve çeşitli prosedürlerle ilgili ayrıntıları anlamalarına yardımcı olan bir dizi pratik fayda elde edebilirler (Eckert et al., 2018). XR teknolojileri, özellikle AR, korkmuş veya şüpheli olabilecek hastalara etkileşimli ve sürükleyici eğitim sağlamak için kullanılabilir (Atanasova, 2020). AR'nin hastaları eğitmek için son derece yararlı bir araç olduğu kanıtlanmıştır. Bu durum doktorların hastalarına güven vermelerini sağlayarak onları bilinçli kararlar vermeleri için çok daha iyi bir konuma getirebilmektedir. AR, kritik

ancak karmaşık bilgileri iletme konusunda muazzam bir potansiyele sahiptir. Kalp hastalığı gibi karmaşık sağlık sorunları AR yardımı ile kolayca açıklanabilir. Cerrah, tüm organların üç boyutlu projeksiyonları yardımıyla ameliyatın tüm prosedürünü detaylı bir şekilde hastaya kolayca anlatabilir. Ameliyat sonuçları ve ameliyat sonrası bakımın önemi hakkında hasta bilgilendirilebilir. AR, hastanın stressiz bir tıbbi prosedür geçirmesini sağlar. AR'nin, hastaların sağlık durumlarını anlamada faydalı olarak algıladıkları ilgi çekici bir öğrenme aracı olduğu kanıtlanmıştır. Beş ay boyunca 61-78 yaş aralığındaki hastalar arasında yapılan bir ankette, katılımcıların %89'unun AR gibi teknolojiler aracılığıyla sağlık durumları hakkında bilgilendirildiğinde kendilerini daha iyi ve ilgili hissettikleri tespit edilmiştir (Cognihab, 2021).

9.2. Tıbbi Tesislerde Sanal Yardım

AR tabanlı navigasyon, hastaların tam olarak aradıklarını bulmalarını hızlı ve kolay hale getirebilir. Ayrıca hemşirelerin ve diğer tıp uzmanlarının acil ve kritik durumlar sırasında doğru noktayı ve ekipmanı bulmalarına yardımcı olabilir. AR aracılığıyla sanal yardım, hedef kitlenin kendilerine açıklanan kavramları net bir şekilde kavramasını ve bilgileri akılda tutma şansının çok daha yüksek olmasını sağlamak için hastanelerde ve tıbbi kliniklerde oryantasyon deneyimini geliştirebilir (Atanasova, 2020).

9.3. Hastanelerde Hastalar İçin Dijital Eğlence

Hastaneler, kimsenin olmak isteyeceği bir yer değildir. İnsanlar hasta oldukları ve tıbbi yardım gereksinimleri olduğu için hastanede yatmaktadırlar. Hastanede bulunmak beraberinde birçok sorunu da getirmektedir. Ayrıca, hastaneler küçük çocuklar için korkutucu olabilmektedir (Atanasova, 2020). Hastaneler, pediatrik hastalar için VR ve AR uygulamalarında özellikle başarılı olmuştur. Liverpool'daki Alder Hey Çocuk Hastanesinde doktorlar, hastanede yatan genç çocukları eğlendirmek, eğitmek ve dikkatlerini dağıtmak için AR tabletleri kullanmaktadırlar. Çocuklar, uygulama içinde kendilerine eğlence, bilgi ve destek sunacak avatarların yanı sıra yeni içeriğin kilidini açmak için tamamlayabilecekleri zorlukları seçebilmektedirler (Catley, 2018).

9.4. Halkı Bilinçlendirme Kampanyaları

Medical AR, halkı çeşitli sağlık konularında bilinçlendirmek için mükemmel bir araçtır. Örneğin, daha önce sigara paketleri üzerinde kullanılan basit metin uyarılarından sonra doğrudan bu paketlerin üzerine basılan sigara içme sonuçlarının korkunç fotoğrafları daha etkili olmuştur. Görüntüler her zaman kelimelerden daha fazla etkiye sahiptir ve AR ile 3D simülasyonlar

daha da etkileyicidir. Sigara içerken akciğerlere ne olur, dişler düzgün temizlenmediğinde çürükler nasıl oluşur, yazarken doğru oturma pozisyonu nedir - AR, tüm bu tıbbi durumları çok daha ikna edici bir şekilde gösterme yeteneğine sahiptir (Stepanov, 2022).

Ruban Rose Derneği her yıl Ekim ayında meme kanserine karşı farkındalık yaratmak ve mücadele etmek için bir kampanya olan “Pembe Ekim”i düzenlemektedir. Bu vesileyle 2020 yılında dernek, Instagram’da kullanıcıların saçlarını şeker pembesi ile renklendiren bir AR filtresi üretmiştir. Bu, kanser olan kadınlara desteklerini göstermenin bir yoludur. Olası bir meme kanserini mümkün olduğunca erken tespit etmek, erken tedaviyi sağlamaya yardımcı olduğundan, bu kampanya hala etkili olmaya devam etmektedir (light-and-shadows, 2021).

NHS (National Health Service) Kan ve Nakil Derneği, 2016 kan bağıışı bilinçlendirme kampanyasını İngiltere’de bu kanalda hayata geçirmiştir. Amaç, kan bağıışının hastanın sağlığı üzerindeki etkisini göstermektir. “Sanal kan bağıışı” kampanyası, AR ve boş bir kan torbasına bağlı hasta bir kişinin dev bir ekranda gerçek zamanlı bir görüntüsünü kullanmıştır. Kampanya sadece 200.000 bağıışçı hedefine ulaşmayı başarmakla kalmamış, aynı zamanda 45 yaşın altında daha fazla insanın bağıış yapmasını sağlamayı da başarmıştır (light-and-shadows, 2021).

XR teknolojileri insanlara ilk yardımın nasıl yapılacağını öğretebilir, felç, kalp krizi ve alerjik reaksiyonlar için acil bakımın nasıl yapılacağını öğretmek için halk sağlığı kampanyalarını kolaylaştırmaya yardımcı olabilir ve halka meme kanseri gibi hastalıklar için kendilerini doğru bir şekilde nasıl tarayacaklarını öğretmeye yardımcı olabilir (10thdegree, n.d.). Sanal gerçekliğin COVID-19 aşısı tereddütünü azalttığını (Vandeweerd et al., 2022), sigara bırakmada etkili olduğunu (Sandra et al., 2021) ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır.

10. Metaverse İle Sağlık İletişimi

Metaverse’nin oyunlaştırma teknolojilerinin sağlık hizmeti sunucuları ile hastaları bir araya getirerek sağlık iletişimini artırması ve sağlık çalışanlarının küresel ölçekte bir araya gelmesi ve eş zamanlı eğitim alması beklenmektedir. Veyond Metaverse adlı bir şirket bu konuda bir adım öne çıkarak gelişmiş bulut ve gerçek zamanlı iletişim teknolojisini kullanmaya başlamıştır (Coşkun, 2022).

11. Sağlık ve Hasta Bakımında Metaverse'nin Zorlukları

Teknolojilerin avantajları yanında bir takım dezavantajları da bulunmaktadır. XR teknolojilerindeki dezavantajlardan bazıları; yaşlılar ve teknoloji konusunda daha az bilgili olan hastaların meta veriye girip en iyi bakımı alamama riski bulunmaktadır. Meta veri deposundaki hasta verilerinin siber suçlular tarafından yüksek değerli ve hassas bir hedef olma riski olabilir. Hastalar mahremiyet sorunu yaşayabilir. Tüm sağlık sektörü veri ve iletişim standartlarını hızla geliştirmedikçe, Metaverse'nin benimsenmesi yavaş olacak ve hatta bazı olumsuz sonuçlara yol açacaktır. Sağlık hizmetlerinde meta veri deposunun tam potansiyelini etkinleştirmesi için büyük bir altyapı gerekir ki bu da yüksek teknoloji maliyetine neden olabilir (Swider, 2022; Tan et al., 2022). Sigortacılar, metaveriyeye erişmekte kullanılacak cihazlar için ödeme yapmaya istekli olmayabilir ve hastalara bu konuda ek maliyet çıkabilir. Sigortacılar, sanal sağlık ziyaretlerini yüz yüze ziyaretlerden farklı bir şekilde yapmayı seçebilir. Yanlış uygulama davaları, sorumluluk amacıyla meta veri tabanında harcanan zamanın kaydedilmesini gerektirebilir. Ticari ödeme yapanların, meta veri deposuna özel oturumlar için özel tıbbi kodları olması gerekir. Yazılım satıcılarının, yazılımlarını ve ilgili cihazlarını meta veri deposuyla uyumlu hale getirmeleri gerekecektir. Doktorların ilaç ve/veya tedavileri sanal olarak reçete edip edemeyeceği konusunda ciddi tartışmalara yol açabilir (Swider, 2022). Sanal sağlığın eğitimdeki rolü, klinik tıbbın temel yönleri olan iletişim becerilerinin ve hasta başında yapılan eğitimlerin gelişimini tehlikeye atan yüz yüze etkileşimlerin eksikliğine yol açmasıdır. Klinik bulguların sanal platformlar aracılığıyla değerlendirilmesinin doğruluğu başka bir zorluktur. Örneğin, yara bakımının fotoğrafik değerlendirmesi, yüz yüze konsültasyonlara kıyasla palpasyon, yaranın 3 boyutlu görünümü ve daha az erişilebilir vücut bölgelerinin değerlendirilmesinde sınırlı olabilir (Mills et al., 2020).

12. Sağlıkta XR Teknolojilerinin Geleceği

Somut faydaları şimdiden fark edilmeye başlandığı için, sağlık sektöründe AR'nin geleceği hiç bu kadar sağlıklı görünmemiştir (Future visual, n.d.). XR teknolojileri sağlık ve tıpta hızla popülerlik kazanmaktadır. Günümüzde sağlık çalışanlarına hasta tedavisinde yüksek kaliteli yardım sağlayabilmekte ve hastaları sağlıklarına nasıl daha iyi bakacakları konusunda eğitebilmektedirler. Bu teknolojiler sağlık hizmetlerinde benimsenmelerinin ilk aşamalarında olmalarına rağmen, birçok işletme bu pazara yoğun bir şekilde yatırım yapmaktadır. Bu teknolojilerin yıkıcı potansiyelini fark eden şirketler, VR ve AR teknolojileriyle güçlendirilmiş kendi sağlık dijital çözümlerini oluştur-

mak için VR ve AR geliştirme şirketlerini aramaktadırlar (Puzhevich, 2021). Ayrıca, 5G teknolojisinin kullanıma girmesiyle, AR bir sonraki düzeye taşınacak ve hastaların uzaktan izlenmesinin desteklenmesinden ameliyathanede kullanım için güvenilirliğin artırılmasına kadar yeni çalışma uygulamalarına kapı açılmasında kritik öneme sahip olacaktır. AR, yeni nesil tıp pratisyenlerinin becerilerini geliştirmekten, durumların tespiti, teşhisi ve tedavisinin geliştirilmesine kadar sağlık sektörünün tüm alanlarında olumlu bir etkiye sahip olma potansiyeline sahiptir. Sonuç olarak, AR hasta bakımını iyileştirmeye yardımcı olabilir; hepimiz için evrensel bir fayda sağlayabilir (Future visual, n.d.). FDA (*Food and Drug Administration*), bu teknolojilerin tıbbi bakımın her yönünü etkileme potansiyeli olduğunu ifade ederek bu teknolojilerin kullanımını onaylamaya başlamıştır (Monksy et al., 2019).

13. Sonuç

Sağlık teknolojisi endüstrisi, tıbbi alandaki yenilikler nedeniyle sürekli olarak gelişmektedir. Metaverse sağlık hizmetlerinin performansında devrim yaratacak bir teknolojidir ve tıbbi bakımın her yönünü etkileme potansiyeli olduğu açıkça görülmektedir. Sağlık hizmetlerinde, avatarların giyilebilir teknolojilerle bağlantılar yoluyla konsültasyon, kişiselleştirilmiş bakım ve ilk teşhis sağlayabildiğini hayal etmek artık mümkün. Çeşitli hastalıkların yönetimi, klinik bakım, hasta eğitimi ve sosyal reçete yazma açısından önemlidir. Sağlık çalışanları için Metaverse, sonuçlar üzerinde eşzamanlı işbirliği, eğitim, öğretim, planlama ve veri analitiğine izin veren bir teknolojidir. Dünya çapında işbirliği yapan klinisyenler için çeşitli olanakları, bilimsel keşifleri genişletme potansiyeline sahiptir. Toplumun, hastaların ve sağlık çalışanlarının sağlığı koruma, iyileştirme, geliştirme konusunda etkin olarak kullanım olanağına sahiptir. Metaverse eğitim konusunda, öğrencilerin tıp eğitiminde ve halk sağlığında bir devrim yaratabilir. Kurumlar bu teknolojinin hasta için güvenli bir şekilde nasıl oluşturulacağını anlamalı ve insani boyutu karşılamalıdır.

14. Kaynaklar

- 10thdegree. (n.d.). *Inspiring Ways Healthcare Marketing is Using Augmented Reality*. <https://www.10thdegree.com/inspiring-ways-healthcare-marketing-is-using-augmented-reality/>.
- Ahlfort, K. (2020). *Bacteria in the air visualised in hospitals Technology can reduce the airborne spread of infection*. <https://www.kth.se/en/om/nyheter/centrala-nyheter/bakterier-synliggors-i-luften-pa-sjukhus-1.962936>.
- Anderson, J., Bowman, D., Cansler, V., Gakhar, S., Lynch, W., Phillips, E., & Al., E. (2009). *inventors; Google Patents, assignee. Virtual reality tools for development of infection control solutions*.
- Atanasova, A. (2020). *How VR and AR are empowering healthcare industry*. <https://insights.omnia-health.com/laboratory/how-vr-and-ar-are-empowering-healthcare-industry>.
- Carl, E., Aliza, T. S., Levihn-Coon, A., Pogue, J. R., Rothbaum, B., Emmelkamp, P., Asmundson, G. J. G., Carlbring, P., & Powers, M. B. (2019). Virtual reality exposure therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Anxiety Disorders*, 61, 27–36.
- Carmigniani, J., & Furht, B. (2011). Augmented Reality: An Overview. In *Handbook of Augmented Reality*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0064-6>
- Catley, J. (2018). *VR, AR, and Telemedicine Adoption is on the Rise at Hospitals*. <https://www.mdconnectinc.com/medical-marketing-insights/virtual-reality-telemedicine-hospitals>.
- Cedars-Sinai Staff. (2019). *New Study Shows Value of Virtual Reality for Pain Management*. <https://www.cedars-sinai.org/newsroom/new-study-shows-value-of-virtual-reality-for-pain-management/#:~:Text=Virtual%20reality%20is%20a%20mind,Supplement%20to%20traditional%20pain%20management.%22>.
- Cedars-Sinai Staff. (2020). *VR and the Future of Healthcare*. <https://www.cedars-sinai.org/blog/virtual-reality-future-healthcare.html>.
- Clack, L., Hirt, C., Wenger, M., Saleschus, D., Kunz, A., & Sax, H. (2018). Virtue - a virtual reality trainer for hand hygiene. *9th International Conference on Information, Intelligence, Systems and Applications (IISA) (2018)*, 23–25.
- Clack, L., Wenger, M., & Sax, H. (2017). Virtual reality enhanced behaviour-change training for healthcare-associated infection prevention. *3rd UCL Centre for Behaviour Change Digital Health Conference. 2017*.
- Cognihab. (2021). *Patient Education through AR: Helping Patients Make Informed Decisions*. <https://www.cognihab.com/blog/patient-education-through-ar/#:~:Text=AR%20in%20Patient%20Education&text=Augmented%20reality%20is%20trying%20to,Professionals%20>

in%20educating%20the%20patient.&text=Augmented%20Reality%20provides%20the%20ability,Physiological.

- Corning, A. (2021). *Johns Hopkins Performs Its First Augmented Reality Surgeries in Patients*. Nhttps://Www.Radiantvisionsystems.Com/Blog/Ar/vr-or-%E2%80%93Surgical-Applications-Augmented-and-Virtual-Reality.
- Corriveau Lecavalier, N., Ouellet, É., Boller, B., & Belleville, S. (2020). Use of immersive virtual reality to assess episodic memory: A validation study in older adults. *Neuropsychological Rehabilitation*, 30(3), 462–480. <https://doi.org/10.1080/09602011.2018.1477684>
- Coşkun, H. (2022). *Is Metaverse A Madness as It Said? What Are Possible Application Areas in Health Services?* <https://Www.Medco.Com.Tr/En/Is-Metaverse-a-Madness-as-It-Said-What-Are-Possible-Application-Areas-in-Health-Services/>.
- Craig, J., & Petterson, V. (2005). Introduction to the Practice of Telemedicine. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 11(1), 3–9.
- Davis, A., Murphy, J., Owens, D., Khazanchi, D., & Ziguers, I. (2009). Avatars, people, and virtual worlds: Foundations for research in metaverses. *Journal of the Association for Information Systems*, 10(2), 90–117. <https://doi.org/10.17705/1jais.00183>
- Dean, S., Halpern, J., McAllister, M., & Lazenby, M. (2020). Nursing education, virtual reality and empathy? *Nursing Open*, 7(6), 2056–2059. <https://doi.org/10.1002/nop2.551>
- Dunleavy, M., Dede, C., & Rebecca, M. (2009). Affordances and Limitations of Immersive Participatory Augmented Reality Simulations for Teaching and Learning. *Journal of Science Education and Technology*, 18(1), 7–22.
- Eckert, M., Volmerg, J. S., & Friedrich, C. M. (2018). Augmented Reality in Medicine : Systematic and Bibliographic Review. *JMIR MHealth and UHealth*, 7(4), e10967. <https://doi.org/10.2196/10967>
- Edwards-Stewart, A., Hoyt, T., & Reger, G. M. (2016). Classifying different types of augmented reality technology. *Annual Review of CyberTherapy and Telemedicine*, 14(January), 199–202.
- Elmqaddem, N. (2019). Augmented Reality and Virtual Reality in education. Myth or reality? *International Journal of Emerging Technologies in Learning*, 14(3), 234–242. <https://doi.org/10.3991/ijet.v14i03.9289>
- Freeman, D., Reeve, S., Robinson, A., Ehlers, A., Clark, D., Spanlang, B., & Slater, M. (2017). Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders. *Psychological Medicine*, 47(14), 2393–2400. <https://doi.org/10.1017/S003329171700040X>

- Future visual. (n.d.). *Benefits of Augmented Reality in Healthcare*. <https://www.Futurevisual.Com/Blog/Benefits-Augmented-Reality-Healthcare/>.
- Gerup, J., Soerensen, C. B., & Dieckmann, P. (2020). *Augmented reality and mixed reality for healthcare education beyond surgery: an integrative review*. 1–18. <https://doi.org/10.5116/ijme.5e01.eb1a>
- Gibby, J. T., Swenson, S. A., Cvetko, S., Rao, R., & Javan, R. (2019). Head-mounted display augmented reality to guide pedicle screw placement utilizing computed tomography. *Int J. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, *14*(3), 525–535.
- Huang, E. Y., Knight, S., Guetter, C. R., Davis, C. H., Moller, M., Slama, E., & Crandall, M. (2019). Telemedicine and telementoring in the surgical specialties: A narrative review. *The American Journal of Surgery*, *218*(4), 760–766.
- Hyun-Jae, C. (2021). Metaverse and changes in oral health. *Journal of Korean Academy of Oral Health*, *45*(4), 175–176. <https://doi.org/10.11149/jkaoh.2021.45.4.175>
- Incekara, F., Marion, S., Dirven, C., & Vincent, A. (2018). Clinical Feasibility of a Wearable Mixed-Reality Device in Neurosurgery. *World Neurosurgery*, *118*, e422–e427.
- Kaufmann, H., & Papp, M. (2006). Learning Objects for Education With Augmented Reality. *Proceedings of EDEN*, 160–165.
- Kesim, M., & Ozarlan, Y. (2012). Augmented reality in education: current technologies and the potential for education. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, *47*, 297 – 302.
- Kłoda, M. (2020). *How VR is Improving Empathy Between Healthcare Professionals and Patients*. <https://Intive.Com/Insights/How-vr-Is-Improving-Empathy-between-Healthcare-Professionals-and-Patients>.
- Klopfer, E., & Squire, K. (2008). Environmental detectives-the development of an augmented reality platform for environmental simulations. *Educational Technology Research and Development*, *56*(2), 203–228. <https://doi.org/10.1007/s11423-007-9037-6>
- Laver, K. E., Schoene, D., Crotty, M., George, S., Lannin, N. A., & Sherrington, C. (2013). Telerehabilitation services for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*(12), CD010255. <http://europepmc.org/abstract/MED/243384>.
- Lee, H., Woo, D., & Yu, S. (2022). Virtual Reality Metaverse System Supplementing Remote Education Methods: Based on Aircraft Maintenance Simulation. *Applied Sciences (Switzerland)*, *12*(5), 2667. <https://doi.org/10.3390/app12052667>

- Lee, K., & Lee, S. (2012). Augmented Reality in Education and Training Cite this paper. *TechTrends*, 56(2), 13–20.
- Lee, L.-H., Braud, T., Zhou, P., Wang, L., Xu, D., Lin, Z., Kumar, A., Bermejo, C., & Hui, P. (2021). All One Needs to Know about Metaverse: A Complete Survey on Technological Singularity, Virtual Ecosystem, and Research Agenda. *Journal of Latex Class Files*, 14(8), 1–66. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.11200.05124/8>
- Liarokapis, F., Mourkoussis, N., White, M., Darcy, J., Sifniotis, M., Petridis, P., Basu, A., & Lister, P. F. (2004). Web3D and Augmented Reality to support Engineering Education. *UNESCO International Centre for Engineering Education (UICEE) Journal of World Transactions on Engineering and Technology Education*, 3(1), 11–14.
- light-and-shadows. (2021). *Are VR and AR drivers for raising awareness?* <https://Light-and-Shadows.Com/vr-Ar-Drivers-Raising-Awareness/>.
- Logeswaran, A., Munsch, C., Chong, Y. J., Ralph, N., & Mccrossnan, J. (2021). The role of extended reality technology in healthcare education : Towards a learner-centred approach. *Future Healthc J.*, 8(1), e79–e84. <https://doi.org/10.7861/fhj.2020-0112>
- Lu, E. S., Reppucci, V. S., Houston, S. K. S., Kras, A. L., & Miller, J. B. (2021). Three-dimensional telesurgery and remote proctoring over a 5G network. *Digital Journal of Ophthalmology : DJO*, 27(3), 38–43. <https://doi.org/10.5693/djo.01.2021.06.003>
- M van der Kolk, N., de Vries, N. M., Kessels, R. P. C., Joosten, H., Zwinderman, A. H., Post, B., & Bloem, B. R. (2019). Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 18(11), 998–1008.
- Manjul, D. E., Omkar, D., Shrikar, D., & Khushbu, S. T. (2020). Augmented Reality: A New Way to View the World. *International Journal of Engineering Research And*, 9(03), 65–68. <https://doi.org/10.17577/ijertv9is030545>
- Mantovani, F. (2001). VR Learning: Potential and Challenges for the Use of 3D Environments in Education and Training. In *In G. Riva & C. Galimberti (Eds.), Towards cyberpsychology: Mind, cognitions and society in the internet age (pp. 207-226). Amsterdam: IOS Press.*
- Marr, B. (2021). *The Fascinating History And Evolution Of Extended Reality (XR) – Covering AR, VR And MR.* <https://www.Forbes.Com/Sites/Bernardmarr/2021/05/17/the-Fascinating-History-and-Evolution-of-Extended-Reality-Xr--Covering-Ar-vr-and-Mr/?Sh=3d90b1c4bfd6>.
- Martin, J. L., Norris, B. J., Murphy, E., & A, J. (2008). Medical Device Development : The Challenge for Ergonomics The published version of this paper can be found at : Martin , J . L . , Norris B . J . , Murphy E . , Crowe

- J. A. (2008). Medical Device Development : The Challenge for Ergonomics , *Applied Ergo. Applied Ergonomics*, 39(3), 271–283.
- McCloy, R., & Stone, R. (2001). Virtual reality in surgery. *BMJ*, 323(7318), 912–915.
- Meyerbröker, K., & Emmelkamp, P. M. (2010). Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: a systematic review of process-and-outcome studies. *Depression and Anxiety*, 27(10), 933–944.
- Mills, E. C., Savage, E., Lieder, J., & Chiu, E. (2020). Telemedicine and the COVID-19 Pandemic: Are We Ready to Go Live? *Advances in Skin & Wound Care*, 33(8), 410–417.
- Monsky, W. L., James, R., & Seslar, S. S. (2019). Virtual and Augmented Reality Applications in Medicine and Surgery- The Fantastic Voyage is here Current Research. *Anatomy & Physiology: Current Research*, 9(1), 313.
- Morgan, K. K. (2021). *The Role of Augmented Reality in Medicine*. <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/features/augmented-reality-medicine>.
- Mystakidis, S. (2022). Metaverse. In *Encyclopedia* (pp. 2(1), 486–497).
- Nakasone, A., Tang, S., Shigematsu, M., Heinecke, B., Fujimoto, S., & Prendinger, H. (2011). OpenBioSafetyLab: A Virtual World Based Biosafety Training Application for Medical Students. *Eighth International Conference on Information Technology; New Generations: 2011*.
- Ngo, J., Schertzer, K., Harter, P., & Smith-Coggins, R. (2016). Disaster medicine: a multi-modality curriculum designed and implemented for emergency medicine residents. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 10(4), 611–614.
- Pantelidis, V. S. (2010). Reasons to Use Virtual Reality in Education and Training Courses and a Model to Determine When to Use Virtual Reality. *Themes in Science and Technology Education*, 2(1–2), 59–70.
- Phelcom blog. (2021). *Augmented reality in healthcare can generate more diagnostic and procedural accuracy*. <https://phelcom.com/uncategorized-pt/augmented-reality-in-healthcare-can-generate-more-diagnostic-and-procedural-accuracy/>.
- Puzhevich, V. (2021). *What Does the Future Hold for AR and VR in Healthcare?* <https://scand.com/company/blog/what-does-the-future-hold-for-ar-and-vr-in-healthcare/#:~:Text=Virtual%20and%20Augmented%20realities%20are,Better%20care%20about%20their%20health>.
- Ramli, R. Z., & Marobi, N. A. U. (2021). Microorganisms: Integrating Augmented Reality and Gamification in a Learning Tool. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*, 12(6), 354–359. <https://doi.org/10.14569/IJACSA.2021.0120639>

- Rokhsaritalemi, S., Sadeghi-Niaraki, A., & Choi, S. M. (2020). A review on mixed reality: Current trends, challenges and prospects. *Applied Sciences (Switzerland)*, *10*(2), 636. <https://doi.org/10.3390/app10020636>
- Rosenbaum, E., Klopfer, E., & Perry, J. (2007). On location learning: Authentic applied science with networked augmented realities. *Journal of Science Education and Technology*, *16*(1), 31–45. <https://doi.org/10.1007/s10956-006-9036-0>
- Saltmarsh, A. (2022). *Mixed Reality: A New Vision for Healthcare*. <https://Emag.Medicalexp.Com/Mixed-Reality-a-New-Vision-for-Healthcare/#:~:Text=Mixed%20reality%20is%20being%20used,%2C%20above%20all%2C%20improve%20outcomes.>
- Sandra, S. C., Anusha, R., & Madankumar, P. D. (2021). Application of augmented and virtual reality in cigarette smoking cessation: A systematic review. *Cancer Research, Statistics, and Treatment*, *4*(4), 689.
- Singhal, S., Bagga, S., Goyal, P., & Saxena, V. (2012). Augmented Chemistry: Interactive Education System. *International Journal of Computer Applications*, *49*(15), 1–5. <https://doi.org/10.5120/7700-1041>
- Stepanov, D. (2022). *Augmented Reality In Healthcare And Medicine: Benefits & Future*. https://Gloriumtech.Com/Augmented-Reality-in-Healthcare-and-Medicine-Benefits-Future/#Augmented_reality_in_healthcare_best_use_cases_of_2021-2022.
- Sumadio, Desi Dwistratanti Rambli, D. R. A. (2010). Preliminary Evaluation on User Acceptance of the Augmented Reality Use for Education. *In 2010 Second International Conference on Computer Engineering and Applications*, *2*, 461–465.
- Swider, P. (2022). *The Future of Healthcare & Patient Care in the Metaverse*. <https://Accelerationeconomy.Com/Metaverse/the-Future-of-Healthcare-Patient-Care-in-the-Metaverse/>.
- Tan, T. F., Li, Y., Lim, J. S., Gunasekeran, D. V., Teo, Z. L., Ng, W. Y., & Ting, D. S. (2022). Metaverse and Virtual Health Care in Ophthalmology: Opportunities and Challenges. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, *11*(3), 237–246. <https://doi.org/10.1097/apo.0000000000000537>
- Vandeweerdt, C., Luong, T., Atchapero, M., Mottelson, A., Holz, C., Makransky, G., & Böhm, R. (2022). Virtual reality reduces COVID-19 vaccine hesitancy in the wild: a randomized trial. *Scientific Reports*, *12*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08120-4>
- Vávra, P., Roman, J., Zonča, P., Ihnát, P., Námec, M., Kumar, J., Habib, N., & El-Gendi, A. (2017). Recent Development of Augmented Reality in Surgery: A Review. *Journal of Healthcare Engineering*, *2017*. <https://doi.org/10.1155/2017/4574172>

- Wang, S., Parsons, M., Stone-McLean, J., Rogers, P., Boyd, S., Hoover, K., Meruvia-Pastor, O., Gong, M., & Smith, A. (2017). Augmented reality as a telemedicine platform for remote procedural training. *Sensors (Switzerland)*, *17*(10), 1–21. <https://doi.org/10.3390/s17102294>
- Westphal, C. (2017). Challenges in Networking to Support Augmented Reality and Virtual Reality. *Icnc 2017*. <https://users.soe.ucsc.edu/~cedric/papers/westphal2017challenges.pdf>
- Wildan, A., Cheong, B. H.-P., Xiao, K., Liew, O. W., & Ng, T. W. (2020). Growth measurement of surface colonies of bacteria using augmented reality. *Journal of Biological Education*, *54*(4), 419–432.
- Winn, W. (1993). *A Conceptual Basis for Educational Applications of Virtual Reality*. Technical Publication R-93-9, Human Interface Technology Laboratory of the Washington Technology Center, Seattle: University of Washington.
- World Economic Forum. (2016). *No Title*. Building the Healthcare System of the Future,” 2016, Access Date 08.02.2022 <Http://Reports.Weforum.Org/Digital-Transformation/Building-the-Healthcare-System-of-the-Future/>.
- Xiong, J., Hsiang, E. L., He, Z., Zhan, T., & Wu, S. T. (2021). Augmented reality and virtual reality displays: emerging technologies and future perspectives. *Light: Science and Applications*, *10*(1), 1–30. <https://doi.org/10.1038/s41377-021-00658-8>
- Yang, D., Zhou, J., Chen, R., Song, Y., Song, Z., Zhang, X., Wang, Q., Wang, K., Zhou, C., Sun, J., Zhang, L., Bai, L., Wang, Y., Wang, X., Lu, Y., Xin, H., Powell, C. A., Thüemmler, C., Chavannes, N. H., ... Bai, C. (2022). Expert consensus on the metaverse in medicine. *Clinical EHHealth*, *5*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ceh.2022.02.001>
- Yeung, A. W. K., Tosevska, A., Klager, E., Eibensteiner, F., Laxar, D., Stoyanov, J., Glisic, M., Zeiner, S., Kulnik, S. T., Crutzen, R., Kimberger, O., Kletecka-Pulker, Maria Atanasov, A. G., & Willschke, H. (2021). Virtual and augmented reality applications in medicine: analysis of the scientific literature. *Journal of Medical Internet Research*, *23*(2), e25499.
- Zare Bidaki, M., & Ehteshampour, A. (2019). Designing, Producing, Application, and Evaluation of Virtual Reality-Based Multimedia Clips for Learning Purposes of Medical and Nursing Students. *Chest*, *155*(4), 166A. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.160>
- Zhu, E., Lilienthal, A., Shluzas, L. A., Masiello, I., & Zary, N. (2015). Design of mobile augmented reality in health care education: a theory-driven framework. *JMIR Medical Education*, *1*(2), e4443.

Shelterin Proteinleri: Telomerlerin Koruyucu Kalkanı

Mustafa Doğan Bedir¹

Deniz Bakır²

Özet

Ökaryotik kromozomların uçlarında bulunan telomerler, guanince zengin tandem TTAGGG amino asit dizilerinden oluşan DNA uzantıdır. TERF1/TRF1, TERF2/TRF2, POT1, TIN2/TIN2, TPP1, TERF2IP/RAP1'den oluşan telomere özgü altı protein shelterin kompleksi proteinleri olarak adlandırılır. Tüm shelterin alt birimleri bu diziyile birleşerek bir kompleks oluşturur ve telomer stabilitesine katkıda bulunur. Shelterin proteinlerden herhangi birinin yapı veya işlevindeki değişiklik, istenmeyen DNA hasarı yanıtlarının oluşmasına dolayısıyla hücre yaşlanmaya ve ölüme yol açabilir. Bu bölümde telomer yapısı, shelterin kompleksi proteinlerinin yapıları ve işlevleri ile hastalık ilişkileri yapılan çalışmalardan faydalanılarak incelenecektir.

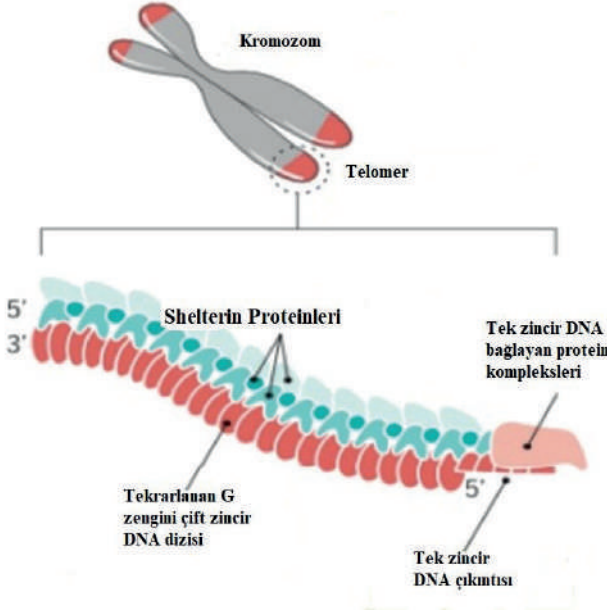
TELOMERLER

Yunanca'da “telos” (son) ve “meros” (kısım) olarak adlandırılan telomer yapısı, 1930'lu yıllarda Hermann J. Muller ve Barbara Mc Clintock tarafından *Drosophila melanogaster*'in X ışını radyasyonuna maruz bırakılması sonucunda, kromozom uçlarını koruyucu bir yapı olarak keşfedilmiştir (Greider ve Blackburn, 1996). Telomerler, ardı ardına devam eden kısa DNA tekrarları ve ilgili koruyucu proteinler ile etkileşim halinde olan, kromozom uçlarında bulunan çok iyi düzenlenmiş dinamik bir komplekstir (Blackburn vd., 2015) (Şekil 1).

1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, mdoğanbedir@cumhuriyet.edu.tr,

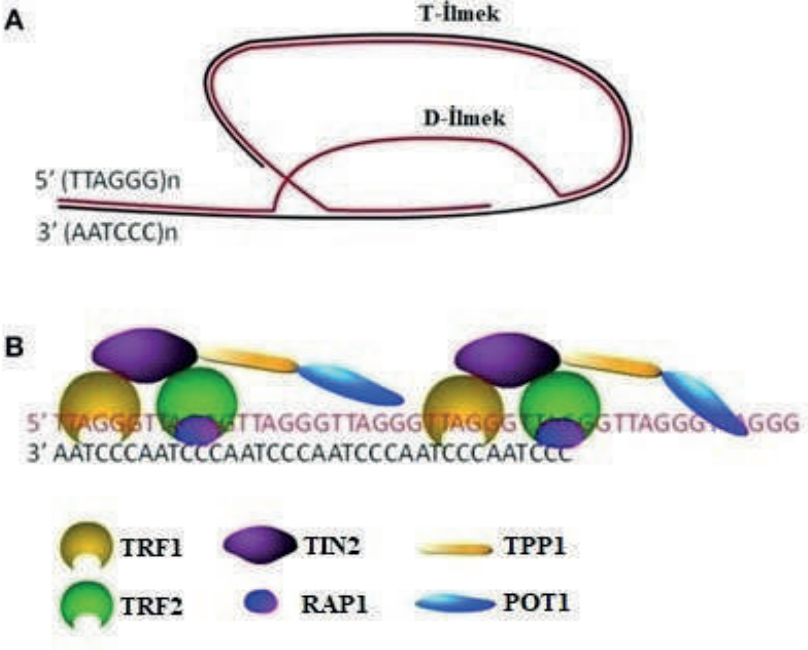
Orcid: 0000-0002-2628-0739

2 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, denizbakir1314@hotmail.com, Orcid: 0000-0002-9255-3301,



Şekil 1. Telomer yapısı (Blackburn vd., 2015)

Telomerler, ökaryotik doğrusal kromozom uçlarında bulunan, ardı ardına dizilmiş $(TTAGGG)_n$ heksanükleotid DNA sekanslarından oluşan bir ribonükleoprotein komplekstir (Shay ve Wright, 2019). Kromozomları istenmeyen uç füzyonlarına ve aşınmalara karşı koruyarak, çift zincir kırılma hasarına karşı genomik bütünlüğün korunmasına yardımcı olurlar. Kromozomların uçlarındaki bu fiziksel korumanın yanı sıra, kromatin organizasyonu ve hücre çoğalması kontrolünde etkin rol oynarlar (Louzon vd., 2019). Bu kompleksler, türden türe uzunluk bakımından farklılık gösteren korunaklı ardışık tekrarlardır. En uzun telomerler 150 kilobaz'a kadar uzanan *mus musculus* türü sıçanlarda bulunurken, bitkilerde TTTAGGG tekrar dizileri genellikle 2-100 kilobaz arasında değişmektedir. İnsanlarda ise telomer uzunluğu 10-15 kilobazdır (Srinivas vd., 2020). Kromozom yapısına bakıldığında, çift zincirli ve tekrarlı DNA sekanslarından oluşan telomerik bölgede, D-ilmek ve T-ilmekten oluşan büyük ilmek yapıları bulunmaktadır. D-ilmek yapısının guanince zengin olan tek zincirli 3' ucu (G-kuyruğu) çift iplikli telomerin içine girerek ikinci bir ilmek yapısı oluşturur. Telomerlerin kromozomal korunmasından sorumlu T-ilmek yapısının ise DNA çift zincirinin, telomer bağlayıcı proteinler olarak ifade edilen shelterin kompleksi ile birlikte kendi üzerine dairesel katlanmasıyla oluştuğu bilinmektedir (Fernandes vd., 2020; Tian vd., 2019) (Şekil 2).



Şekil 2. A: Telomerlerin T-İlmeç ve D- İlmeç yapısı B: Telomerik DNA'ya bağlanarak ilmeç yapılarının stabilitesini sağlayan TRF1, TRF2, TIN2, RAP1, TPP1 ve POT1'den oluşan shelterin kompleksi proteinleri (Tian vd., 2019)

SHELTERİN PROTEİNLERİ

Ökaryotik doğrusal kromozomların uç kısımlarında bulunan telomerler, kromozomal replikasyonda, gen ekspresyonunda, kromozom stabilitesinde, tümör oluşumunda ve yaşlanmada önemli roller üstlenmektedir. Telomerlerin genomik bütünlüğüne tehdit oluşturan, DNA çift zincir kırılma hasarına ve uç füzyonlarına karşı onları koruyan telomer bağlayıcı proteinler olarak bilinen shelterin kompleksi altı adet proteinden oluşmaktadır. Bunlar; TERF1/TRF1: Telomerik Tekrar Bağlama Faktörü 1, TERF2/TRF2: Telomerik Tekrar Bağlama Faktörü 2, POT1: Telomerlerin Korunması 1, TIN2/TIN2: TRF1 Etkileşimli Nükleer Faktör 2, TPP1: Tripeptidil Peptidaz 1, TERF2IP/RAP1: Baskılayıcı Aktivatör Proteini 1'dir. TRF1, TRF2 ve POT1 shelterin proteinlerinin çekirdek bileşenlerini oluşturmaktadır. TRF1 ve TRF2 telomerik çift zincirli DNA'ya özgül bir şekilde bağlanır. TRF1 telomer uzunluğunu düzenler ve DNA replikasyonunda önemli rol oynar. TRF2 ise telomer uçlarını etkili bir şekilde koruyan T-ilmeç oluşu-

mundan sorumludur. TRF2 ayrıca telomer bütünlüğü, kromozom koruması ve hücre canlılığı için gereklidir. POT1 proteini, telomerik bölgede ataksi telanjektazi ve rad3 ile ilişkili (ATR) kinaz yolağı aracılı DNA hasar yanıtını inhibe eden tek zincirli DNA'ya yüksek özgülük ve afinite ile bağlanmaktadır. RAP1, TRF2 ilişkili kromozomal bütünlüğü koruyan bir protein olarak bilinir. TIN2, TPP1-POT1 kompleksine, TRF1'e ve TRF2'ye bağlanan bir stabilize edici bir köprü proteinidir. TPP1 ise, POT1 ilişkili telomer güçlendirici ve uzunluk düzenleyici bir diğer shelterin köprü protein olarak bilinmektedir (Sethi vd., 2016; Wang vd., 2018).

Aşağıdaki başlıklarda, telomerlerin koruyucu kalkanı shelterin/telozom kompleksinin her bir alt biriminin yapısı ve işlevi ile hastalık ilişkileri hakkında ayrıntılı bilgiler verilecektir.

TERF1/TRF1

Telomerik Tekrar Bağlama Faktörü 1 (TERF1/TRF1) proteini 439 amino asit kalıntısından (Uniprot ID-P54274) oluşan shelterin kompleksinin altı proteininden birisidir (Patel vd., 2015). Bu protein telomerlerdeki TTAGGG tekrarlarının dubleks dizisine bağlanmasında rol oynar. TRF1 yaklaşık 120° bükülme açısıyla bağlanarak telomerlerdeki dubleks DNA ile homodimer oluşturmaktadır. Oluşan homodimer, iki myb-alanı ile birlikte TRF1-TRF1 homodimerik yapısının şekillenmesine yardımcı olan korunmuş alanlara sahiptir. Bu alanlar sayesinde telomer mimarisi düzenlenir. Yapılan araştırmalar, TRF1-telomerik çift sarmallı DNA bağlantısı öncesinde homodimer bir yapı oluşturduğunu gösterir. Stabilite ve telomer bağlanma afinitesi, TRF1'in nükleostemin (NS) ile etkileşiminden negatif, guanin nükleotid bağlayıcı protein benzeri-3 (GNL3L)'den ise pozitif olarak etkilenmektedir.

TRF1, TIN2 aracılığıyla TRF2 ile bağlanarak shelterin kompleksinin birleşmesinde önemli bir rol oynar. Nükleotid/protein dizilerindeki değişiklikler nedeniyle TRF1 yapısı ve dimerizasyonundaki herhangi bir bozulma, TRF1'in shelterin kompleksinin diğer proteinleri ile ilişkisini doğrudan etkiler. Dimerizasyonunun bozulmasıyla DNA bağlanması değişerek TTAGGG tekrarları korunmaz hale gelmektedir. Tüm bunlar shelterin proteinlerinin hatalı bir şekilde bir araya gelmesi ile sonuçlanabilir. Shelterin proteinleri tarafından korunmayan telomer uçları, DNA onarım mekanizmalarına ve muhtemel telomeraz etkisine açık ve savunmasız hale gelir. Bu durum, telomer yıpranması, spesifik olmayan onarımlar ve hücre yaşlanma nedeniyle çok sayıda yapısal/moleküler değişiklik ile sonuçlanır.

TRF1'in ana işlevi, telomeraz aktivitesini baskılayarak telomer uzunluğunu negatif olarak düzenlemektir. Ayrıca interfaz ve mitoz sırasında telomer

ile etkileşime girdiği bilinmektedir. TRF1'in yokluğu veya işlevsel olmayan bir mutant TRF1 varlığı, telomer uzunluğunun düzenlenmesine engel olur. TRF1 aktivitesi, DNA hasarı sırasında önemli bir yol olan ataksi-telanjiek-tazi mutasyonlu (ATM) yolağı ile de önemli ölçüde ilişkilidir. DNA hasarı yanıtına bağlı olarak ATM'nin aktivasyonu, TRF1'in ATM tarafından fosforilasyonuna neden olur. Bu durum, TRF1'in negatif regülasyonu ile sonuçlanır. TRF1'in kaldırılması ATM-TRF1 etkileşimini bloke eder. P53 ve CHK2'nin geri çağrılmamasına yol açarak replikasyon çatalının durmasına izin vermez. DNA hasarında replikasyon çatalının durdurulamaması, kontrolsüz hücre döngüsüne ve mutasyonlara yol açar. Bunun sonucu olarak da anormal hücre bölünmesi ve genomik kararsızlık ortaya çıkmaktadır (Bianchi vd., 1997; Garton ve Laughton, 2013; Patel vd., 2015; Xin vd., 2008).

TERF2/TRF2

Telomerik Tekrar Bağlanma Faktörü 2 (TERF2/TRF2), 542 amino asit kalıntısından (Uniprot ID-Q15554) oluşan shelterin kompleksinin altı proteininden birisidir. Telomerlerdeki TTAGGG tekrarlarının dubleks diziyeye bağlanmasında rol oynar. TERF2 tarafından kodlanan TRF2, çift/tek sarmallı DNA kavşağına bağlanan bir başka telomerik DNA bağlayıcı proteindir (Patel vd., 2015).

TRF2, TRF1 ile paylaştığı SANT/Myc motifine dayanarak tanımlanmıştır. SANT/Myc alanına ek olarak, TRF1 ile merkezi bir TRF homoloji (TRFH) alanını da paylaşır. Bu alanlar, iki protein arasında yapısal olarak korunmayan esnek bir menteşe alanı ile birbirine bağlanır (Bilaud vd., 1997; Broccoli vd., 1997). TRF2, TRF1 ile mimari bir benzerlik göstermesine rağmen, N-terminal alanlarında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. TRF1 asidik bir N-terminal alanına sahipken, TRF2 GAR alanı olarak da adlandırılan Gly/Arg bakımından zengin bazik bir N-terminal alanına sahiptir. Ayrıca, daha korunaklı olması sebebiyle TRF1'den farklılık göstermektedir (Bianchi vd., 1997; Broccoli vd., 1997; Garton ve Laughton, 2013; Patel vd., 2015; Xin vd., 2008).

TRFH alanı hem TRF1 hem de TRF2'nin dimerizasyonuna/oligomerizasyonuna aracılık etmektedir. Her iki protein de telomerik tekrarlara dimer olarak bağlanır ancak TRFH alanlarındaki farklılıklar nedeniyle birbirleriyle etkileşime giremezler. Yapılan çalışmalarda, TRF2'nin T-ilmek oluşumu gibi daha yüksek dereceli oligomerizasyona katılma eğilimi olduğu gösterilmiştir (Stansel vd., 2001). TRF2 in vitro olarak T-ilmek oluşumuna aracılık edebilmesine rağmen, in vivo olarak aynı kabiliyete sahip olup olmadığı açık değildir. Yapılan bir çalışmada, T-döngülerinin oluşumu ve sürdürülmesi

için TRF2'nin gerekliliğine dair kanıtlar gösterilmiştir (Griffith vd., 1999; Stansel vd., 2001). TRF2 ile ilgili ilk araştırmalar, öncelikle telomerlerin korunması ve DNA hasarı onarımındaki rollerine odaklanmıştır. Yakın tarihli çalışmalarda ise, TRF2'nin bazı insan hücrelerinde hücre döngüsüne bağlı bir şekilde nükleolde de lokalize olabileceğini göstermiştir (Doksani vd., 2013; Yuan vd., 2018).

POT1

Telomerlerin Korunması 1 (POT1), 634 amino asitlik dizi uzunluğundan (Uniprot ID-Q9NUX5) oluşan shelterin kompleksinin altı proteininden birisidir (Patel vd., 2015). POT1 ilk olarak *Schizosaccharomyces pombe*'de telomer ucu bağlayıcı protein α/β (TEBP α/β)'nın α alt birimine olan sekans benzerliği ile keşfedilmiştir. Kompleksteki tek sarmallı 3' G-zengin uzantısına bağlanan tek proteindir. POT1, TPP1 ile bir heterodimer oluşturarak TIN2 üzerinden TRF1 ve TRF2 ile bağlantısını sağlamaktadır. POT1 homologları bitki, *Caenorhabditis elegans*, tavuk, fare ve insan olmak üzere çok çeşitli ökaryotlarda tanımlanmıştır (Chen vd., 2017; He vd., 2009).

Tüm POT1 proteinleri, tek sarmallı telomerik DNA ile yüksek afinite ile etkileşime giren oligonükleotid/oligosakkarit bağlanma kıvrımları (OB katları) içerir. Biyokimyasal analizler, POT1'in telomerlerin terminal G uzantısına bağlanmasının telomeraz erişimini sınırlayarak in vitro telomeraz aktivitesini negatif olarak düzenlediğini ortaya koymuştur. POT1-TPP1 bağlantısı, telomeraz aktivitesini ve telomer uzamasını kolaylaştırmak için 3' uzantı üzerinde daha iç bir konuma lokalize olabilmektedir. Bu sonuçlar, POT1'in 3' uzantıya erişim noktasında telomeraz ile nasıl yarıştığına bağlı olarak telomer uzunluğunun hem negatif hem de pozitif düzenleyicisi olarak işlev görebileceğini göstermektedir. POT1 telomer homeostazının önemli bir oyuncusudur. Telomerleri, ATR'ye bağlı DNA hasarı yanıtlarını baskılayarak koruduğu bilinmektedir. Ayrıca, POT1 telomer uçlarının nükleolitik işlenmesini düzenlemektedir (Ghilain vd., 2021; He vd., 2009; Lei vd., 2005; Loayza ve De Lange, 2003).

TINF2/TIN2

TRF1-Etkileşimli Nükleer Protein 2 (TINF2/TIN2) 451 amino asitten (Uniprot ID- Q9BSI4) oluşan shelterin kompleksinin altı proteininden birisidir (Patel vd., 2015). TIN2'nin N-terminalinde bulunan 196 amino asit kalıntısı, sitoplazmada ve çekirdekte TPP1 bağlantısı kurarak mitokondriyal lokalizasyondan sorumlu protein olarak görev yapmaktadır. Telomerlere bağlanan ve onların korunmasına katkıda bulunan nükleer telozom/shelterin

kompleksinin bir bileşeni olan TIN2'nin mitokondriyal lokalizasyonu, ATP üretimini ve O₂ tüketimini azaltırken transkripsiyon faktörü HIF-1'i aktive etmek için reaktif oksijen türleri (ROT) üretimini artırır. TIN2'nin mitokondriye translokasyonu, başka bir telozom/shelterin proteini olan TPP1'in bağlanmasıyla inhibe olmaktadır. Buna göre, TIN2 proteininin mitokondriyal morfolojiyi ve işlevi düzenlediği düşünülmektedir (Patel vd., 2015; Sullivan vd., 2012).

TIN2, shelterin proteinleri arasında köprü görevi gören önemli bir bileşendir. Telomerlerde DNA ile etkileşime giren üç temel proteinin (TRF1, TRF2 ve POT1) lokalizasyonuna aracılık eder. Yapısal çalışmalar, TIN2'nin TRF1 ve TRF2 proteinlerinin TRFH alanları ve TRF2'nin 392-408 amino asit kalıntıları arasındaki kısa bağlanma motifi ile etkileşime girerek onları telomerlerde stabilize ettiğini ortaya koymuştur. TRF2 ve TIN2 (2:1) stokiometriye sahip bir kompleks oluşturmaktadır. TIN2'nin silinmesi embriyonik olarak ölümcüldür ve fare embriyo fibroblastlarında TIN2'nin koşullu nakavtı büyümenin durmasına yol açar. TIN2'nin tükenmesi, telomerlerden TRF2 kaybıyla bağlantılı bir fenotip olan orta düzeyde kromozom tipi füzyonlar ortaya çıkarır. TIN2 kaybı ayrıca TPP1/POT1 delesyonunun fenotiplerini de taklit eder. TIN2 tükenmesi, POT1 veya TPP1 eksikliği ile bağlantılı olan aşırı 3' uzantılara ve duplike kromatitlerin füzyonuna yol açar. Sonuç olarak, TIN2 delesyonu hem ataksi telenjektazi hem de Rad3 ile ilişkili ATR ve ATM kinazları içeren bir DNA hasarı tepkisi ortaya çıkarır (Kaur vd., 2021; Storchova vd., 2023).

TPP1

Tripeptidilpeptidaz 1 (TPP1), 544 amino asitten (Uniprot ID-Q96AP0) oluşan shelterin kompleksinin altı proteininden birisidir. TPP1, (PTOP, TINT1 veya PIP1) olarak da bilinmektedir. POT1-TIN2 arasında bir köprü proteini ve kromozom uçlarının düzenlenmesinde yer alan bir telozom kompleksi alt birimidir. TPP1'deki herhangi bir mutasyon, shelterin kompleksinin konik birleşimi ile sonuçlanır. Bu durum, DNA hasar yanıtının aktivasyonuna ve hücrel yaşlanmaya neden olur (O'Connor vd., 2006; Patel vd., 2015; Ye vd., 2004).

TPP1, POT1 gibi shelterin kompleksi içinde iki oligonükleotit veya oligosakkarit bağlayıcı (OB) katı içeren proteinlerden birisidir. TPP1 ve POT1 telomer uçlarını kapatma ve telomeraz alımı için, telomerik tek sarmallı DNA'ya bağlanan heterodimerler oluşturabilirler. TPP1-OB katı önemli derecede ssDNA bağlanma aktivitesi göstermese de, TPP1 ve POT1'in heterodimer oluşturması POT1'in ssDNA'ya bağlanmasını arttırmaktadır.

Özellikle, TPP1-OB katı, telomerazın aktivasyonu için kritik bir rol oynar. POT1-TPP1 etkileşiminin negatif inhibisyon, RNA interferansı veya gen hedeflemesi ile bozulması, telomer uzunluğunun düzensizliğine ve telomerlerdeki DNA hasar tepkilerine yol açabilmektedir (Wan vd., 2009).

TPP1'in ATM yolağı etkileşim halinde bulunduğu bilinmektedir. TPP1'deki herhangi bir mutasyon, P53'e bağlı büyümenin durmasına, ATM ve ATR yolakları aracılığıyla DNA hasarına yanıt verilmesine sonuç olarak, kromozomal kararsızlığa ve tümörjenez'e neden olmaktadır. TPP1'in nakavtı veya mutasyonu, TPP1-POT1 kompleksinin bozulmasına dolayısıyla homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) yolağının aktivasyonuna ve telomerde işlev bozukluğuna yol açmaktadır (Patel vd., 2015; Rai vd., 2010).

TERF2IP/RAP 1

Baskılayıcı Aktivatör Proteini 1 (TERF2IP/RAP1) proteini, 399 amino asit kalıntısından (Uniprot ID-Q9NYB0) oluşan shelterin kompleksinin altı proteininden birisidir. RAP1 proteini TERF2IP geni tarafından kodlanmaktadır ve üç farklı alana sahiptir. N-terminal BRCT (BRCA1 C-terminali) alanı, fosforile peptidin tanınmasından sorumludur. C-terminal TRF2 alanı, TRF2 proteini ile etkileşime giren kısmı oluşturur. Bu kısım telomer korunmasında önemli olan homolojiye yönelik onarım için heterodimer oluşumundan sorumludur. Heterodimerin yokluğu telomer kısalmasına ve kromozom uç kısımlarının füzyonuna sebep olmaktadır. Myb alanı ise protein-protein etkileşimini sağlamaktadır. Bu alan tomurcuklanan mayalarda, DNA omurgasına yakın pozitif yüklü geniş bir yüzey sergiler. Bahsedilen elektrostatik özellik, tomurcuklanan mayalara telomerik DNA bağlama aktivitesi kazandırmaktadır. Memeli RAP1 proteininin Myb alanı ise yapısal olarak tomurcuklanan mayaların Myb alanlarına benzerlik göstermesine rağmen belirgin pozitif yüzey özelliği gösteremediğinden DNA bağlama aktivitesi yoktur. RAP1 proteini kromozom uçlarının korunması için gerekli olan TRF2 proteini ile telomerik DNA'ya bağlanabilmektedir. RAP1-TRF2 heterodimerinin telomerlerden silinmesi ATM'ye bağlı DNA hasar sinyali ve NHEJ yolağı aracılı uçtan uca füzyonlara yol açmaktadır. RAP1 protein inaktivasyonu, telomer kısalmasına, hiperpigmentasyona ve DNA hasar yanıtının artmasına sebep olmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, RAP1 genindeki mutasyonların kronik lenfositik lösemi ve ailesel melanoma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Amir vd., 2020; Bhari vd., 2021; Patel vd., 2015).

RAP1 proteininin, hem çekirdekte hem sitoplazmada kromozomların telomerik ve subtelomerik bölgeleri ile telomer-proksimal genlerin transkripsiy-

yonel baskılanması, gen ifadesinin düzenlenmesi gibi işlevlere sahip olduğu bilinmektedir. Tüm bunların yanı sıra, RAPI'nin NF-κB sinyal yolundaki düzenleyici rolüde bulunmaktadır. Senesens hücrelerinde RAPI ekspresyonunun artması NF-κB yolunu indüklemektedir. Bu durum, telomerleri kısaltarak yaşlanmayı başlatmaktadır (Mir vd., 2020).

SHELTERİN PROTEİNLERİ VE HASTALIKLAR

Memeli kromozomları özel bir protein kompleksi olan shelterini içerirler. Bu kompleks DNA hasarına karşı telomer uçlarını korumaktadır. Son yıllarda gerek kronik gerekse kronik olmayan birçok hastalıkta telomerlerin koruyucu kalkması shelterin proteinleri üzerine çalışmalar yapılmıştır.

Kanserle ilgili bir araştırmada yüksek TRF2 seviyelerinin onkogeneze katkıda bulunduğu ifade edilmiştir. TRF2 kanser hücrelerini yok eden doğal öldürücü hücreleri (NK), hücre dışı bir yolla inhibe eder. Azalmış TRF2 seviyeleri çeşitli insan kanserlerinde gözlenir. Düşük TRF2 dozu ile tümör hücrelerinin NK hücreler tarafından ortadan kaldırılması kolaylaşır. Bu sonuçlarla tutarlı olarak insan kolon kanserinin erken safhalarında azalan NK hücre düzeyi ile artmış TRF2 seviyeleri bulunmuştur. Bu bilgiler, tümör hücrelerinde dışsal ve NK hücrelerle düzenlenen TRF2 bağımlı bir yolu ortaya koyar (Biroccio vd., 2013). Farklı bir çalışmada, ailesel gliomalarda shelterin kompleks genlerinin germline mutasyonları incelenmiştir. Gliomalar, çeşitli tipleri olan genel beyin tümörleridir. Çalışmada, 55 aileden 90 kişinin tüm ekzon dizilimi kullanılmıştır. İki ailede shelterin kompleks proteinlerinden POT1'in mutasyonu tanımlanmıştır. POT1 mutasyonundan tüm aile üyeleri etkilenmiştir. Bu bulgular, gliomanın kökenini anlamak için önemlidir. Ayrıca glioma tanı ve tedavisine yardımcı olur (Bainbridge vd., 2015). Yapılan bir diğer çalışmada, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (NSCLC) TRF1'in nükleer lokalizasyon sinyallerinin analizi yapılmıştır. Çalışmada, TRF1 ekspresyon düzeylerinin NSCLC'de aşağı yönlü düzenlendiği gösterilmiştir. TRF1 lokalizasyonunun düzenlenmesi, fonksiyonu ve ekspresyonu için önemlidir. NSCLC'li 30 hasta çalışılmıştır. TRF1'in azalmış ekspresyonu NSCLC'li hastalarda nükleer lokalizasyon ve ekspresyon seviyelerinde farklılık yaratmamıştır (Jian vd., 2009). Bir diğer araştırmada, hepatoselüler karsinomada (HCC), telomer uzunluğu ve shelterin kompleks proteinleri çalışılmıştır. HCC'de stemness bağımlı belirteçlerin ekspresyonu uzun telomerler ve artan kopyalarla karakterize olduğu ifade edilmiştir. Artan TRF2, POT1, RAPI, TPP1 ve hTERT'in ekspresyonu HCC'lerde telomer uzunluğunun korunmasındaki rollerini açıklar. Uzun telomerler ve TRF2 ekspresyonu, HCC'lerde kötü prognoz ile etkilidir. Bu nedenle araş-

tırma önemli klinik çıkarımlara sahiptir (Kim vd., 2013). Literatür incelendiğinde sheltherin proteinleri ve kanser arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Sheltherin proteinlerinin herhangi birinin işlevlerindeki değişiklik istenmeyen DNA hasarına ve dolayısı ile yaşlanma ve ölüme yol açabilir. Sheltherin kompleksinin koruyucu özelliği kaybolursa telomerik bölgeler DNA hasarına maruz kalır. Genom bütünlüğü tehdit edilir. Bu çalışma, sheltherin kompleksine ait proteinlerde oluşan mutasyonların nasıl bir hastalığa yol açabileceğine ışık tutabilir. Sonuçta çeşitli mutasyonlar tümörrijenez ve kanser ilerlemesinde rol oynayabilir (Patel vd., 2015).

Yapılan bir çalışmada, lökosit telomer uzunluğu (RTL) ve tip 2 diyabet (T2DM) riski araştırılmıştır. T2DM'li kişilerde RTL ölçülmüştür. Düşük RTL ile T2DM olma riski arasında bağımsız bir ilişkili bulunmuştur. Kısa telomerlerin T2DM gelişmesindeki nedensel rolü belirlenmeye çalışılmıştır (Willeit vd., 2014). Diğer bir çalışmada ise ateroskleroz ve telomer uzunluğu incelenmiştir. Lokal telomer yıpranmasının, aterosklerotik lezyonlara mekanik bir destek sağladığı teorisi ortaya konulmuştur. Bu ikili arasında zayıf bir ilişki vardır. Bu teorinin desteklenebilmesi için ek genetik ve hayvan deneylerine ihtiyaç duyulmaktadır (De Meyer vd., 2018). Şizofreni hastalarında sheltherin protein düzeyleri araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre hastalık ve sheltherin alt üniteleri arasında bir ilişki bulunmuştur. Hastalık süresi arttıkça, TRF2 seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu durumun beyin hücrelerinde telomer kısalmasına bağlı olarak hücre yaşlanması ve hücre ölümü gibi süreçlerin tetiklenmesi ile olabileceği ileri sürülmüştür (Erşan vd., 2020).

Sheltherin kompleksinin yaşlanma ile ilişkisi bulunmaktadır. Hücre yaşlanırken morfolojik olarak değişikliklere uğramaktadır. Ayrıca metabolik olaylarda da bozulmalar olabilmektedir. Ancak bu hücreler metabolik olarak canlıdır. Telomerler, hücresel replikasyonda anahtar rol oynarlar. Telomerlerin kısalması hücrenin replikasyon yeteneğinin kaybolmasına yol açar. Hücre bölünmesinin azalması, hücrenin yaşlanması ve ölümünü getirir (Geyikli vd., 2007). Yapılan bir çalışmada, sheltherin kompleksinin kanser ve yaşlanma ile ilişkisi incelenmiştir. TRF1'in telomer uzunluğunun negatif düzenleyicisi olduğu ve POT1'inde telomeraz aktive edici faktör olduğu ileri sürülmüştür. Yaşlanma boyunca sheltherin proteinlerinin düzenlenmesi halen tam anlaşılammıştır. Yaş ile telomer uzunluğunun kısaldığı iyi bilinmektedir. Eğer telomer bağlı sheltherin kompleks seviyesi telomer uzunluğu ile orantılı ise sheltherin seviyesinin yaşlanma boyunca azalması beklenir. Azalan sheltherin miktarları hücre siklusu inhibisyonundan sorumlu olabilir. TRF1, TRF2, TIN2 gibi sheltherin kompleks alt birimlerinin mutasyonları insan sendromlarında

erken yaşlanma vakalarıyla bağlantılı olmuştur. Bütün bu bulgulardan, telomerik diziye bağlı shelterin proteinlerinin telomer uzunluğu için önemli olduğu vurgulanmaktadır (Martínez ve Blasco, 2010). Telomer biyolojisi, biyolojik yaşlanma ve hastalık süreçlerine katılmaktadır. Progenitör hücreler ve yaşlanan hücrelerin birikmesi organ fonksiyonundaki azalmayı açıklayabilir. Yaşlanma ve kısa telomer uzunluğu kanser, diyabet, ateroskleroz ve kalp yetmezliği gibi yaşla ilişkili olan hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Telomer biyolojisi yaşla ilgili hastalıklarda, yeni terapötik ve koruyucu stratejilerin geliştirilmesine yol açmaktadır. Örneğin telomeraz veya telomer uzunluğu organ disfonksiyonunda kök hücre terapileri için hedef olabilir (Oeseburg vd., 2010). TRF1, TRF2 ve TIN2 gibi shelterin proteinlerinin ifadesinin insan kanserlerinde değişmiş olarak bulunması, bu bileşenlerin terapötik hedefler olarak kullanılma olasılığını artırmaktadır (Martínez ve Blasco, 2010). Bu nedenle telomeraz, telomer uzunluğu ve shelterin kompleks bileşenleri bazı hastalıklarda araştırılması gereken parametrelerdir. Elde edilen bulgular hastalıktan korunma, erken teşhis ve tedavi için önemli olabilir.

SONUÇ

Telomerlerin koruyucu kalkanı shelterin kompleksi proteinleri altı alt birimden oluşan işlevsel bir komplekstir. Bileşenlerin telomer uzunluğu, telomerik DNA topolojisinin kontrolü ve telomeraz enzimi üzerine etkileri bulunmaktadır. Gelişen teknoloji ile tıp alanındaki ilerlemeler bu proteinlerle ilgili çalışmalara hız kazandırmıştır. Bilindiği üzere, canlılarda telomer uzunluğu ve yaşlanma çeşitli patolojilerle değişmektedir. Shelterin kompleksinin özel yapısı nedeniyle alt birimler hücre siklusu boyunca telomer uçlarında görev yapar. Telomeraz bir veya daha çok shelterin proteini ile etkileşim gösterdiğinde, enzim kromozom uçlarında artarak kısalan telomerleri uzatır. Bu işlem yaşlanma ve bazı diğer hastalıkların önlenmesini sağlamaktadır.

Klinisyenler ve bilim insanları shelterin kompleksi ve telomer biyolojisi ile ilgili çalışmaları birlikte yürütmeleri ve bunların sayılarını artırmaları gerekmektedir. Böylelikle insan sağlığını ilgilendiren yeni buluşlara adım atılabilir. Bu multidisipliner yaklaşım, hastalıklardan korunma ve tedavinin geliştirilmesinde etkili olacaktır. Telomer biyolojisi ve insan hastalıkları arasındaki ilişki daha iyi anlaşılacaktır. Sonuç olarak hücre ölümü, yaşlanması ve kanser gibi pek çok patolojinin daha iyi aydınlatılarak, çözüme gidilebilmesine katkı için shelterin proteinleri etkilerinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Amir, M., Khan, P., Queen, A., Dohare, R., Alajmi, M. F., Hussain, A., ... Hassan, M. I. 2020. "Structural features of nucleoprotein CST/shelterin complex involved in the telomere maintenance and its association with disease mutations". *Cells*, 9(2), 359.
- Bainbridge, M. N., Armstrong, G. N., Gramatges, M. M., Bertuch, A. A., Jhangiani, S. N., Doddapaneni, H., ... Liu, Y. 2015. "Germline mutations in shelterin complex genes are associated with familial glioma". *Journal of the National Cancer Institute*, 107(1), dju384.
- Bhari, V. K., Kumar, D., Kumar, S., Mishra, R. 2021. "Shelterin complex gene: prognosis and therapeutic vulnerability in cancer". *Biochemistry and biophysics reports*, 26, 100937.
- Bianchi, A., Smith, S., Chong, L., Elias, P., De Lange, T. 1997. "TRF1 is a dimer and bends telomeric DNA". *The EMBO journal*, 16(7), 1785-1794.
- Bilaud, T., Brun, C., Ancelin, K., Koering, C. E., Laroche, T., Gilson, E. 1997. "Telomeric localization of TRF2, a novel human telobox protein". *Nature genetics*, 17(2), 236-239.
- Biroccio, A., Cherfils-Vicini, J., Augereau, A., Pinte, S., Bauwens, S., Ye, J., ... Cervera, L. 2013. "TRF2 inhibits a cell-extrinsic pathway through which natural killer cells eliminate cancer cells". *Nature cell biology*, 15(7), 818-828.
- Blackburn, E. H., Epel, E. S., Lin, J. 2015. "Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection". *Science*, 350(6265), 1193-1198.
- Broccoli, D., Smogorzewska, A., Chong, L., de Lange, T. 1997. "Human telomeres contain two distinct Myb-related proteins, TRF1 and TRF2". *Nature genetics*, 17(2), 231-235.
- Chen, C., Gu, P., Wu, J., Chen, X., Niu, S., Sun, H., ... Shi, S. 2017. "Structural insights into POT1-TPP1 interaction and POT1 C-terminal mutations in human cancer". *Nature communications*, 8(1), 14929.
- De Meyer, T., Nawrot, T., Bekaert, S., De Buyzere, M. L., Rietzschel, E. R., Andrés, V. 2018. "Telomere length as cardiovascular aging biomarker: JACC review topic of the week". *Journal of the American College of Cardiology*, 72(7), 805-813.
- Doksani, Y., Wu, J. Y., de Lange, T., Zhuang, X. 2013. "Super-resolution fluorescence imaging of telomeres reveals TRF2-dependent T-loop formation". *Cell*, 155(2), 345-356.
- Erşan, S., Kurt, A., Ömer, N., Üniversitesi, H., Fakültesi, T., Biyokimya, T., ... Karşılaştırılması, B. 2020. "Şizofreni Hastalarında Shelterin Kompleksi

- Düzeylerinin Sağlıklı Bireylerle Karşılaştırılması”. *International Journal of Academic Medicine and Pharmacy*, 2, 254-260.
- Fernandes, S. G., Dsouza, R., Pandya, G., Kirtonia, A., Tergaonkar, V., Lee, S. Y., ... Khattar, E. 2020. “Role of telomeres and telomeric proteins in human malignancies and their therapeutic potential”. *Cancers*, 12(7), 1901.
- Garton, M., Laughton, C. 2013. “A comprehensive model for the recognition of human telomeres by TRF1”. *Journal of molecular biology*, 425(16), 2910-2921.
- Geyikli, İ., Bayıl, S., Çiçek, H., Yüksek, G. Ü. S. H. M., Okulu, G. 2007. “Yaşlanma ve telomeraz”. *Türk Klin Biyok Der*, 5(3), 111-115.
- Ghilain, C., Gilson, E., Giraud-Panis, M.-J. 2021. “Multifunctionality of the telomere-capping shelterin complex explained by variations in its protein composition”. *Cells*, 10(7), 1753.
- Greider, C. W., Blackburn, E. H. 1996. “Telomeres, telomerase and cancer”. *Scientific American*, 274(2), 92-97.
- Griffith, J. D., Comeau, L., Rosenfield, S., Stansel, R. M., Bianchi, A., Moss, H., De Lange, T. 1999. “Mammalian telomeres end in a large duplex loop”. *Cell*, 97(4), 503-514.
- He, H., Wang, Y., Guo, X., Ramchandani, S., Ma, J., Shen, M.-F., ... You, M. J. 2009. “Pot1b deletion and telomerase haploinsufficiency in mice initiate an ATR-dependent DNA damage response and elicit phenotypes resembling dyskeratosis congenita”. *Molecular and cellular biology*, 29(1), 229-240.
- Jian, H., Li, S., Lu-Ming, W., Su-Jun, J. 2009. “Analysis of the nuclear localization signal of TRF1 in non-small cell lung cancer”. *Biological Research*, 42(2), 217-222.
- Kaur, P., Barnes, R., Pan, H., Detwiler, A. C., Liu, M., Mahn, C., ... Piehler, J. 2021. “TIN2 is an architectural protein that facilitates TRF2-mediated trans-and cis-interactions on telomeric DNA”. *Nucleic Acids Research*, 49(22), 13000-13018.
- Kim, H., Yoo, J. E., Cho, J. Y., Oh, B.-K., Yoon, Y.-S., Han, H.-S., ... Kim, J. W. 2013. “Telomere length, TERT and shelterin complex proteins in hepatocellular carcinomas expressing “stemness”-related markers”. *Journal of hepatology*, 59(4), 746-752.
- Lei, M., Zaugg, A. J., Podell, E. R., Cech, T. R. 2005. “Switching human telomerase on and off with hPOT1 protein in vitro”. *Journal of Biological Chemistry*, 280(21), 20449-20456.
- Loayza, D., De Lange, T. 2003. “POT1 as a terminal transducer of TRF1 telomere length control”. *Nature*, 423(6943), 1013-1018.

- Louzon, M., Coeurdassier, M., Gimbert, F., Pauget, B., de Vaufléury, A. 2019. "Telomere dynamic in humans and animals: Review and perspectives in environmental toxicology". *Environment International*, *131*, 105025.
- Martínez, P., Blasco, M. A. 2010. "Role of shelterin in cancer and aging". *Aging cell*, *9*(5), 653-666.
- Mir, S. M., Samavarchi Tehrani, S., Goodarzi, G., Jamalpoor, Z., Asadi, J., Khelghati, N., ... Maniati, M. 2020. "Shelterin complex at telomeres: implications in ageing". *Clinical interventions in aging*, 827-839.
- O'Connor, M. S., Safari, A., Xin, H., Liu, D., Songyang, Z. 2006. "A critical role for TPP1 and TIN2 interaction in high-order telomeric complex assembly". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(32), 11874-11879.
- Oeseburg, H., de Boer, R. A., van Gilst, W. H., van der Harst, P. 2010. "Telomere biology in healthy aging and disease". *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, *459*, 259-268.
- Patel, T. N. V, Vasani, R., Gupta, D., Patel, J., Trivedi, M. 2015. "Shelterin proteins and cancer". *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *16*(8), 3085-3090.
- Rai, R., Zheng, H., He, H., Luo, Y., Multani, A., Carpenter, P. B., Chang, S. 2010. "The function of classical and alternative non-homologous end-joining pathways in the fusion of dysfunctional telomeres". *The EMBO journal*, *29*(15), 2598-2610.
- Sethi, I., Bhat, G. R., Singh, V., Kumar, R., Bhanwer, A. J. S., Bamezai, R. N. K., ... Rai, E. 2016. "Role of telomeres and associated maintenance genes in Type 2 Diabetes Mellitus: A review". *Diabetes research and clinical practice*, *122*, 92-100.
- Shay, J. W., Wright, W. E. 2019. "Telomeres and telomerase: three decades of progress". *Nature Reviews Genetics*, *20*(5), 299-309.
- Srinivas, N., Rachakonda, S., Kumar, R. 2020. "Telomeres and telomere length: a general overview". *Cancers*, *12*(3), 558.
- Stansel, R. M., De Lange, T., Griffith, J. D. 2001. "T-loop assembly in vitro involves binding of TRF2 near the 3' telomeric overhang". *The EMBO journal*, *20*(19), 5532-5540.
- Storchová, R., Palek, M., Palková, N., Veverka, P., Brom, T., Hofr, C., Macurek, L. 2023. "Phosphorylation of TRF2 promotes its interaction with TIN2 and regulates DNA damage response at telomeres". *Nucleic Acids Research*.
- Sullivan, L. B., Santos, J. H., Chandel, N. S. 2012. "Mitochondria and telomeres: the promiscuous roles of TIN2". *Molecular cell*, *47*(6), 823-824.

- Tian, Y., Wang, S., Jiao, F., Kong, Q., Liu, C., Wu, Y. 2019. "Telomere length: a potential biomarker for the risk and prognosis of stroke". *Frontiers in neurology*, *10*, 624.
- Wan, M., Qin, J., Songyang, Z., Liu, D. 2009. "OB fold-containing protein 1 (OBFC1), a human homolog of yeast Stn1, associates with TPP1 and is implicated in telomere length regulation". *Journal of Biological Chemistry*, *284*(39), 26725-26731.
- Wang, H., Ni, J., Guo, X., Zhou, T., Ma, X., Xue, J., Wang, X. 2018. "Shelterin differentially respond to oxidative stress induced by TiO₂-NPs and regulate telomere length in human hepatocytes and hepatocarcinoma cells in vitro". *Biochemical and biophysical research communications*, *503*(2), 697-702.
- Willeit, P., Raschenberger, J., Heydon, E. E., Tsimikas, S., Haun, M., Mayr, A., ... Willeit, J. 2014. "Leucocyte telomere length and risk of type 2 diabetes mellitus: new prospective cohort study and literature-based meta-analysis". *PloS one*, *9*(11), e112483.
- Xin, H., Liu, D., Songyang, Z. 2008. "The telosome/shelterin complex and its functions". *Genome biology*, *9*(9), 1-7.
- Ye, J. Z.-S., Hockemeyer, D., Krutchinsky, A. N., Loayza, D., Hooper, S. M., Chait, B. T., de Lange, T. 2004. "POT1-interacting protein PIP1: a telomere length regulator that recruits POT1 to the TIN2/TRF1 complex". *Genes & development*, *18*(14), 1649-1654.
- Yuan, F., Xu, C., Li, G., Tong, T. 2018. "Nucleolar TRF2 attenuated nucleolus stress-induced HCC cell-cycle arrest by altering rRNA synthesis". *Cell Death & Disease*, *9*(5), 518.

Recombinant DNA Technology in Medical Perspective-Genetic Engineering Applications

Ayşe Sebnem Erenler¹

Rauf Melekoglu²

Abstract

Recombinant DNA technology encompasses the precise regulation of target gene expression for therapeutic purposes. This technology employs a strategic approach involving gene products that hold promise for the treatment and prevention of various diseases. The utilization of target proteins enables the safe, cost-effective, and scalable production of therapeutics. The interdisciplinary collaboration among fields such as genetic engineering, gene therapy, and biotechnology further enriches this technology. Overcoming initial reservations, recombinant drugs have now gained widespread acceptance and rapid commercial approval. The extensive applications of recombinant DNA technology extend to bioremediation as well as the treatment of severe diseases through gene therapy and genetic modification techniques. This book chapter aims to provide an in-depth exploration of the diverse range of applications and rapidly evolving techniques within the field of recombinant DNA technology, with a specific focus on medical applications categorized by product types and targeted diseases.

Recombinant DNA Technology Basic Principles

Recombinant DNA technology encompasses the transfer of a specific DNA fragment, containing the target gene region, from one organism to another via a vector. Consequently, the recipient organism, altered through molecular cloning, is regarded as genetically modified. Transgenic host organisms receive foreign DNA originating from a distinct species. The manipulation of genes, including the introduction of mutations or the suppression of gene expression, using recombinant DNA vectors is referred to as gene targeting.

1 Malatya Turgut Ozal University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology,44210, Malatya, TÜRKİYE, serenler44@gmail.com, Orcid: 0000-0002-1786-5022

2 Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, 44280, Malatya, TÜRKİYE, rauf.melekoglu@inonu.edu.tr, Orcid: 0000-0001-7113-6691

Collectively, these principles fall within the domain of Genetic Engineering. Genetic engineering entails the modification of an organism's genotype by employing recombinant DNA technology to achieve desired genetic traits (Khan S, 2016).

Recombinant DNA technology involves the extraction of the desired DNA fragment from the host organism's cell and subsequent insertion into a vector, such as a phage or plasmid. These vectors facilitate the expression of the pertinent gene product within the recipient cell. The organism that receives the transfer of recombinant DNA is characterized as a genetically modified organism (GMO) (Fig 1).

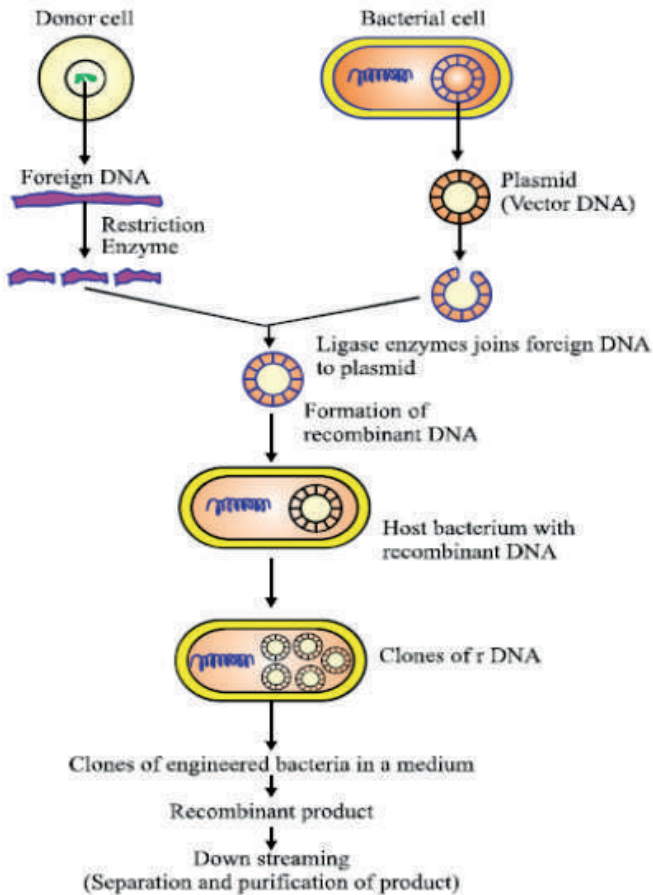


Figure 1. Recombinant DNA technology general process (Vedantu, 2023).

In the past century, the concept of controlling the expression of target genes through recombinant DNA technology seemed like a distant dream for improving disease traits. However, recent advancements in this field have yielded remarkable effects in advancing human life. This technology now enables the safe, cost-effective, and efficient production of essential proteins for health and nutrition purposes. It has the potential to address crucial aspects of human existence, including enhancing health, improving food resources, and bolstering resilience against adverse environmental influences (Lomedico PT, 1982). Global health concerns have become a daily focus due to multiple factors such as shifting Earth conditions, population growth, climate change, transportation density, the rapid spread of infectious diseases, the proliferation of toxic compounds, and their lasting impacts on human health. Recombinant DNA technology plays a pivotal role in improving health conditions through the development of novel vaccines, drugs, diagnostic kits, monitoring devices, and therapeutic approaches. Notable examples of genetic engineering in the health domain include the synthesis of synthetic human insulin and erythropoietin using genetically modified bacteria, as well as the creation of experimental mutant mice for research purposes (Galambos L, 1998). Recombinant DNA technology has opened up new avenues for innovation by genetically modifying microorganisms, animals, and plants to obtain medicinal substances. This approach has led to the production of a wide range of therapeutic products with immediate impact in medical genetics and biomedicine (Galambos L, 1998). Biotechnological drugs, which are predominantly recombinant in nature, target various diseases such as Kaposi's sarcoma, leukemia, colorectal cancer, kidney cancer, ovarian cancer, hereditary disorders (cystic fibrosis, familial hypercholesterolemia, Gaucher disease, hemophilia A, severe combined immunodeficiency disease, and Turner syndrome), as well as conditions like diabetic foot ulcers, diphtheria, genital warts, hepatitis B, hepatitis C, human growth hormone deficiency, and multiple sclerosis (Liu W, 2013). Our lives and health face significant risks due to water and food scarcity, general hygiene issues, uncontrolled microbial flora, emerging viral threats, and the proliferation of new, potentially deadly diseases. In this era where traditional health strategies fall short, the products and strategies derived from the fields of recombinant DNA technology, genetic engineering, and biotechnology offer new opportunities to safeguard general health (Liu W, 2013).

Gene therapy is a process wherein genetic material is transferred to a specific target cell with the aim of achieving a clinical benefit (Stribley JM, 2002). Through gene transfer techniques, introduced DNA sequences can

intervene in gene function, restore lost function, or initiate novel functions. Previously, gene therapy was primarily associated with the treatment of single-gene inherited disorders. However, it is now recognized that approximately 3,000 medical disorders are caused by alterations in a single gene (Sachs BP, 1993). The continuously expanding literature in the field of gene therapy, coupled with advancements in scientific understanding, holds promise for the treatment of numerous hereditary and chronic diseases. In contemporary times, as our knowledge deepens and technology progresses, there is growing recognition that the treatment of many of these conditions may indeed be feasible. This is particularly true in situations where suitable genes and target tissues can be readily identified, and an appropriate method for gene transfer is employed. These developments inspire optimism regarding the potential for effective interventions in the management and treatment of various hereditary and chronic diseases.

Gene therapy delivery comprises three distinct steps: administration, delivery, and expression (Sachs BP, 1993). Administration pertains to the introduction of DNA into the body, while delivery involves the translocation of genetic material from the site of application to the nucleus of the target cell. The bioavailability of the gene to the target cell, gene uptake, and intracellular trafficking influence the success of gene therapy delivery. Finally, expression entails the production of the therapeutic gene product within the cell (Ledley FD, 1999; Leiden JM. 1996). Effective gene therapy necessitates the combination of a suitable disease target with an appropriate gene delivery system, resulting in long-term therapeutic outcomes with minimal or no toxicity (Yaron Y,1997).

Recombinant DNA Technology and Gene Therapy

Recombinant DNA technology is a scientific discipline encompassing the process of introducing genes from one species into the DNA of a distinct organism (Fig 2). A significant breakthrough in the field of gene therapy was achieved through the Human Genome Project. Initiated by the National Human Genome Research Institute, which was established by the American National Institutes of Health (NIH) on October 1, 1989, the project aimed to comprehensively identify the approximately 30,000 genes encoded within the 46 human chromosomes (Stribley JM, 2002).

The continuous advancements in molecular biology technology, combined with an enhanced understanding of molecular intricacies, have revealed the substantial potential of gene therapy. Furthermore, the recognition that more than 40,000 known human diseases possess a genetic component amplifies

the significant role gene therapy can play in addressing complex medical conditions (Vile R, 1994).

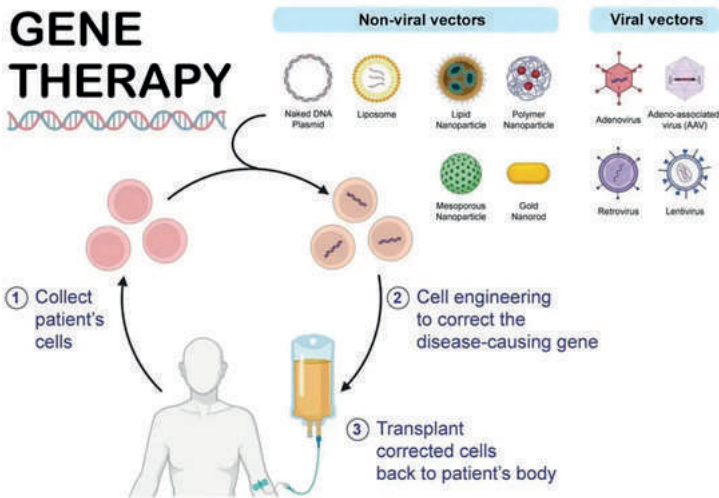


Figure 2. The concept of ex-vivo gene therapy (RSscience, 2023).

Current strategies for gene therapy

Given the vast array of human genetic diseases, a diverse range of gene therapy strategies is required, as a one-size-fits-all approach is not viable. Gene therapy holds potential for treating genetic disorders such as inborn errors of metabolism, cancer, and viral infections where a genetic cause has been identified. Consequently, prior to establishing a protocol, a thorough investigation into the biology of the target disease and the target cell population is essential (Lindsten JE, 1991).

The intended outcome or benefit of gene therapy protocols may vary, and can be categorized as either corrective or cytotoxic. Corrective gene therapy primarily focuses on inherited disorders wherein the genetic defect manifests in a specific cell type, aiming to transfer the necessary genes to rectify the genetic abnormality. On the other hand, cytotoxic gene therapy seeks to directly eliminate abnormal cells by producing toxic proteins. While originally conceived as a strategy to combat malignant tumors, cytotoxic gene therapy also applies to benign tumors. The therapeutic gene may encode a product that converts a non-toxic prodrug into a toxic chemical within the transfected cells, leading to the death of the targeted cell and surrounding bystander cells. Only cells that have received the gene are able to metabolize the drug, resulting in cell lysis (Morgan RA, 2006).

Promising genes for gene therapy often encode enzymes that act upon a prodrug, converting it into a toxic metabolite. These genes are frequently employed to induce cell death specifically in tumor cells, and thus, this approach is referred to as “suicide” gene therapy. In addition to the classification of gene therapy as corrective or cytotoxic, approaches can also be defined based on the desired duration of therapy. While gene therapy often appears to bring about a permanent alteration requiring stable function of both the cell and the transfected gene, transient gene expression is often sufficient. Examples of situations where transient gene expression is suitable include recombinant DNA vaccines or tumor immunotherapy, where long-term correction is not necessary (Patyar S, 2010). Recombinant DNA technology exhibits a wide range of applications in the treatment of diseases and the improvement of health conditions, encompassing various therapeutic approaches (Lam P, 2013).

Gene therapy

Gene therapy has emerged as an advanced and promising technique for the treatment and prevention of various diseases. Notably, it has made significant strides in the field of immunotherapy, with metastatic melanoma being recognized as the first successful study in this area. This milestone has played a pivotal role in establishing the effectiveness of gene therapy in this particular field. In the treatment of genetic diseases, gene therapy has been employed to increase the expression of specific proteins and combined with immunotherapy for therapeutic purposes (Restifo NP, 2012).

Cancer, a leading cause of mortality worldwide, is characterized by the uncontrolled and invasive growth of cells that can potentially spread to other parts of the body through the bloodstream and lymphatic system, known as metastasis. Primary treatment modalities for cancer include surgery, conventional chemotherapy, and radiotherapy. However, despite the high efficacy of these treatment approaches, they do not yield significant improvements in nearly half of cancer patients, highlighting the necessity for novel strategies in cancer treatment (Kershaw MH, 2013).

Significant advancements have been made in the field of gene therapy for hereditary diseases (Fig 3), with promising studies focusing on the treatment of hemophilia A (HA). HA is a bleeding disorder caused by mutations in the F8 gene, which encodes clotting factor VIII (FVIII). Current treatment options typically involve regular infusions of FVIII concentrates throughout a patient’s lifetime. However, alternative approaches utilizing viral gene

therapies that directly deliver F8 in vivo have shown early success, offering hope for improved treatment outcomes (Ginn SL, 2012).

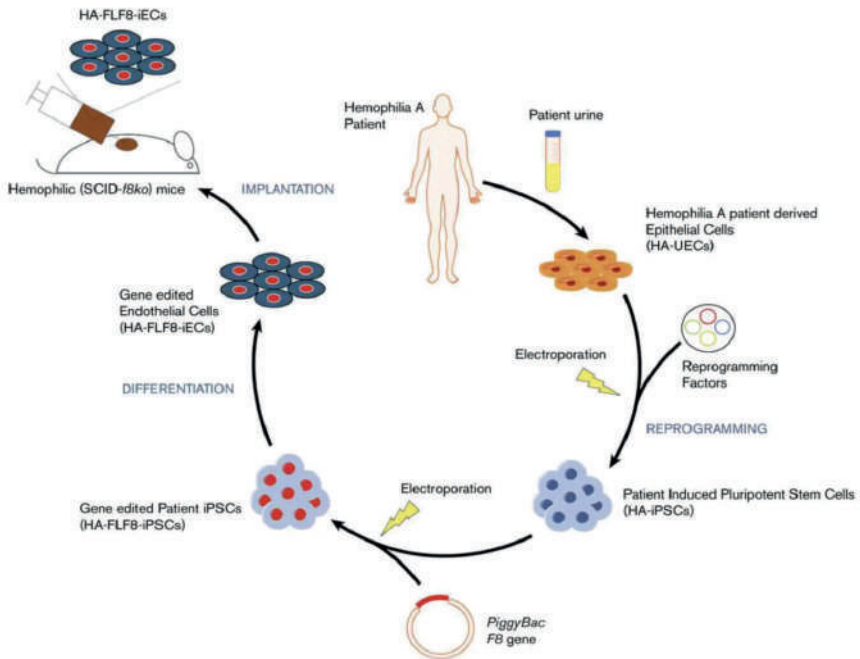


Figure 3. A research combining iPSC and ex vivo gene therapy to treat hemophilia (Ginn SL, 2012).

The importance of developing strategies in gene therapy and recombinant DNA studies cannot be overstated. However, it is worth acknowledging that these technologies are not easily accessible to everyone, primarily due to their high cost. Therefore, pioneering and advanced literature studies play a crucial role in advancing our understanding and application of these techniques. In the subsequent sections, innovative approaches in the field of health within the realm of gene therapy and recombinant DNA technology will be discussed, providing a broad overview without delving into intricate study details.

Immunotherapy-Recombinant Vaccines

Immunotherapy, specifically using recombinant vaccines, has emerged as an effective alternative approach in cancer treatment. This therapy involves the development of personalized recombinant cells or products designed to stimulate the immune system and overcome the tolerance induced by cancer

cells. The primary objective is to enhance antigen presentation, facilitate the migration of immune cells to lymphoid and tumor tissues, and impact effector cells. Examples of such studies include cancer vaccines, specifically engineered cytotoxic T cells, and immunocytokines (Mellman I, 2011).

The growing interest in gene therapy and the establishment of a solid literature in this field have enabled a more active role in cancer treatment (Moschella E, 2010). Successful identification of tumor-expressed antigens and associated vasculature, as well as guiding T cells to the appropriate targets prior to their transfer to patients, are key operative points in gene engineering (Fig 4). Consequently, uniquely designed gene-engineered T cells can be utilized for the immunotherapy of metastatic cancer (American Cancer Society, 2012).

Cancer cells often evade immune system detection, suppressing the survival and infiltration of T cells. However, such challenges can be addressed through recombinant DNA studies (22).

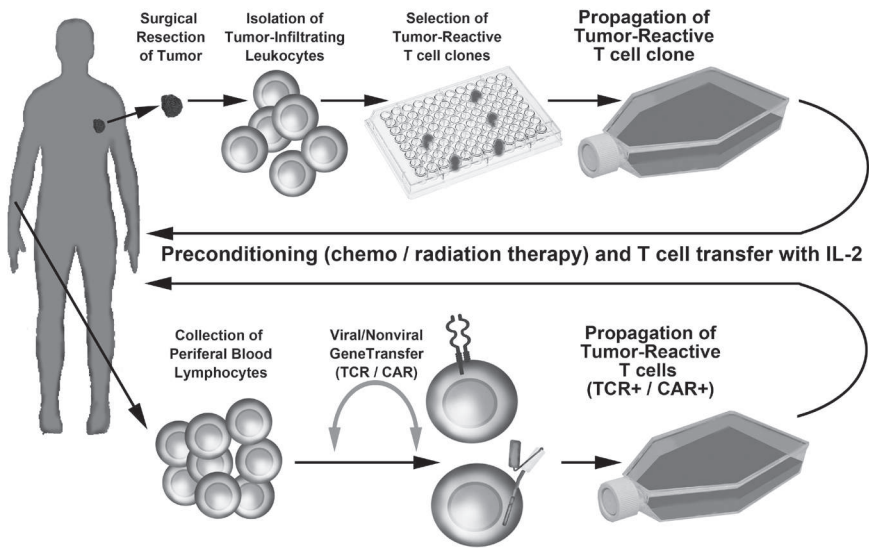


Figure 4. Clinical application of the T cell-mediated tumor immunotherapy. Diagram on the top depicts application of the Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs). Diagram on the bottom illustrates application of the genetically engineered (TCR and CAR-modified) T cells (Huynh G, 2013).

Genetic engineering processes hold promise for treating various types of cancer, including gynecological, skin, neurological, hematological malignancies, cardiovascular diseases, and even pediatric tumors. Approaches such as the addition of tumor suppressor genes to immunotherapy, oncolytic virotherapy, and gene-directed enzyme prodrug therapy have been explored. Notably, the tumor suppressor gene p53 has played a significant role in cancer treatment efforts. Combining p53 gene transfer with chemotherapy or radiotherapy has been shown to be effective (Coventry BJ, 2012).

The first recombinant drugs produced in this field were interferon- α 2a (IFN- α 2a) and interferon- α 2b (IFN- α 2b). These drugs were approved by the FDA in 1986 and are indicated for conditions such as hairy cell leukemia, Kaposi's sarcoma, chronic myeloid leukemia, malignant melanoma, and follicular lymphoma (the last two cancers are treated with IFN- α 2b only). They are produced from *Escherichia coli* strains. Although these drugs exhibit low response rates and can be toxic at high doses, they have shown favorable survival outcomes in a select group of patients with a predisposition to autoimmunity (Coventry BJ, 2012). Another recombinant drug approved by the FDA is interleukin-2, which is derived from *Escherichia coli* metabolism (Eriksson F, 2008). Interleukin-2 stimulates the production and expansion of T cells, and it is particularly effective in treating metastatic renal cell carcinoma and metastatic melanoma. It serves as an active immunotherapy agent when combined with cancer vaccines, as most vaccines aim to elicit or enhance an immune response against tumor-specific antigens through cytotoxic T lymphocytes (CTLs), which directly target and eliminate malignant cells (Eriksson F, 2008).

Recombinant Vaccines

The ideal target for cancer vaccines are Tumor-specific antigens (TSAs), which are essential for tumor formation and cancer progression. Tumor-associated antigens (TAAs) are not the right target because they can be found in tumors of the same histology as well as in tumors of different origin and even some normal cells and are not as effective as TSAs, triggering a weak immunological response (Eriksson F, 2008; Dillman RO, 2011).

Recombinant vaccines are produced in genetically engineered systems and are therapeutic agents with advantages such as being more specific, safer, more biocompatible, and anti-allergic than conventional products (Bele T, 2012). These vaccines include recombinant live (viral and/or bacterial) vector vaccines, nucleic acid (DNA and/or RNA replicon) vaccines, protein and peptide vaccines, viral-like particle (VLP) vaccines, whole-cell vaccines

(DC- or tumor cell-based)), edible vaccines, and combined approaches (eg, prime-boost vaccination) (Vergati M, 2010).

Cancer vaccines may also be based on single proteins or protein combinations, including heat shock proteins, peptides, anti-idiotype antibodies, and fusion proteins. The faster production, storage and transportation of these vaccines, whose costs vary with the target and technological infrastructure, are important advantages (Mäkelä PH, 2000).

Vector-based vaccines rely primarily on viruses, bacteria, or yeasts to introduce recombinant genes, such as genes expressing TAAs, cytokines, or costimulatory molecules, into APCs (Bolhassani A, 2009). This method stimulates APCs to produce an immune response against the tumor. There are advantages and disadvantages for each type of vector, but in general these vectors allow for the inclusion of all tumor antigen gene/fragments and infecting APCs (Fig 5). Commonly used major vectors include *Saccharomyces cerevisiae*, *Salmonella*, vacciniavirus, adenovirus. Some vectors may cause an immunological reaction against them, which can be eliminated by a detailed preliminary study (Palena C, 2006).

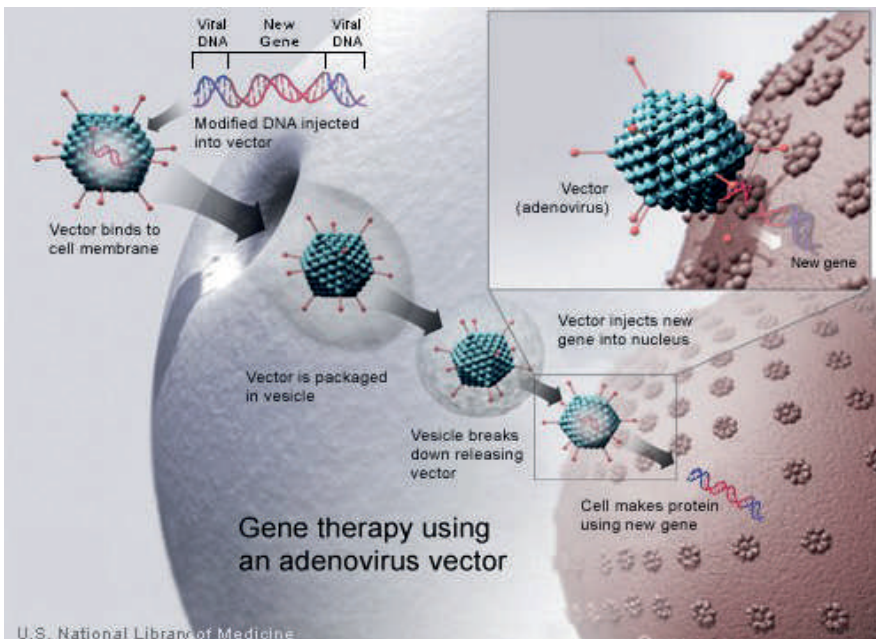


Figure 5. Gene therapy using an adenovirus vector
(National Library of Medicine, 2023).

DNA vaccines function by introducing DNA encoding protein antigens into immune cells using vectors. They have the disadvantage of low immunogenicity. However, they have important advantages, such as long-lasting transgene expression without the need for booster vaccinations, the activation of both cell-mediated and humoral immune responses, and lower production costs compared to other vaccine types (Gulley JL, 2010; Aldrich JE, 2010; Schlom J, 2012).

Cancer vaccines can be categorized as prophylactic vaccines, which prevent the transmission of cancer-causing viruses and the development of cancer in high-risk individuals, and therapeutic vaccines, which target existing cancer. An example of a successful prophylactic vaccine is the human papillomavirus (HPV) vaccine. The identification of etiological agents, such as the hepatitis B virus causing hepatocellular carcinoma, is a major focus in the development of these vaccines (Bharadwaj M, 2009; Bolhassani A, 2011).

Therapeutic vaccines aim to stimulate antigen-specific T cells and reprogram memory T cells. However, engineering therapeutic vaccines can encounter challenges, including incomplete knowledge of tumor pathophysiology and variations in immune responses to antigens (Palucka K, 2011; Mellman I, 2011).

Antibodies

Antibodies have emerged as powerful therapeutic agents in the treatment of cancer, inflammation, and infectious diseases, representing the next generation of therapeutic tools. While some antibodies enhance the immune system, others exert their effects independently of the immune response. The primary function of antibodies is to target specific components of cancer cells, halting their growth and inducing cell death (Aldrich JE, 2010).

Monoclonal antibodies (mAbs), a product of recombinant DNA technology, are the most well-known class of antibodies. Their successful utilization in cancer therapy exemplifies the potential of this approach in treating various types of cancer, even when employed in isolation from other immune system components (Dillman RO, 2003; Hansel TT, 2010).

Next-generation recombinant antibodies function similarly to naturally occurring immunoglobulins and serve as effective agents in treating cancer patients by mimicking the immune response mediated by antibodies (Bono JS, 2002). These antibodies target a range of proteins, including unique tumor neoantigens, epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular

endothelial growth factor (VEGF), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu), and specific antigens such as cytotoxic T-lymphocyte antigen (Reiter Y, 2001; Bono JS, 2002; Forero A, 2003). Notable clinical successes of recombinant humanized therapeutic antibodies have been observed in the improvement of overall survival and time to disease progression in the treatment of various human malignancies, including breast, colon, and hematological cancers (Zeng Y, 2018; Korpela H, 2021).

Recombinant immunotoxins

The combination of knowledge regarding the expression of antigens on cancer cells and the remarkable advancements in recombinant DNA technology and antibody engineering has led to the development of highly effective therapeutic agents known as recombinant immunotoxins. These immunotoxins consist of a potent protein toxin fused to a targeting fragment, such as a recombinant antibody fragment or growth factor. By binding to specific surface antigens present on cancer cells, these molecules induce cell death through the catalytic inhibition of protein synthesis.

Recombinant immunotoxins have been extensively investigated for their therapeutic potential against solid tumors and hematological malignancies. They have undergone rigorous characterization for their biological activity *in vitro* on tumor cell lines and *in vivo* in animal models of human tumor xenografts. Notably, recombinant immunotoxins have demonstrated remarkable efficacy both in laboratory settings and in animal models, particularly against malignant cancers that are resistant to conventional treatment modalities such as surgery, radiation, and chemotherapy (Bafati C, 2020).

Gene therapy-Genetic engineering Applications in Cardiovascular Diseases

Cardiovascular diseases, as the second leading cause of mortality after cancer, have become a priority area for genetic engineering applications. Among the thousands of inherited diseases identified, over 100 monogenic hereditary cardiovascular diseases have been identified to date (Ylä-Herttuala S, 2017). These cardiovascular diseases, such as Marfan syndrome and familial pulmonary hypertension, follow Mendelian genetic laws and are caused by mutations in single genes. Clinical trials and animal experiments have demonstrated the potential of gene editing technology in treating single-gene diseases. Applying gene editing technology to prevent and treat cardiovascular diseases, particularly congenital arterial diseases, has

become a focal point of current cardiovascular research and will shape future therapeutic approaches.

Heart failure, a group of diseases affecting 64.3 million individuals worldwide, exhibits increased incidence and prevalence with advancing age (Karakikes I, 2012). Preclinical studies have shown that cardiac gene therapy can be an effective treatment strategy (Ishikawa Y, 1994). The goal of gene therapy is to achieve adequate expression of the transferred therapeutic gene in the targeted organ. Additionally, current therapeutic agents have been utilized in heart failure treatment, targeting abnormalities in calcium processing, beta-adrenergic signaling, or promoting blood vessel growth through therapeutic angiogenesis. Another approach explored in gene therapy studies for coronary artery disease (CAD) is enhancing perfusion in hypoxic regions of the heart (Wirth T, 2013).

Common vectors employed in recombinant DNA technology include adenoviruses (which exhibit short gene expression times), adeno-associated viruses (AAV), lentiviruses, retroviruses, and plasmids (which allow for long gene expression times). Factors such as production conditions, safety, biocompatibility, non-toxicity, non-allergenicity, and ecological compatibility are crucial considerations when selecting a vector (Hedman M, 2009). In cardiac gene therapy, delivery can be achieved through intramyocardial injections or intravascular infusions. Intramyocardial injections can be performed via a transthoracic approach or an endovascular approach using a catheter. Intravascular infusions can be conducted antegradely via the coronary arteries or retrogradely via the coronary vessels. These newly developed methods are currently being applied in experimental animal models in preclinical studies.

Therapeutic angiogenesis

The human heart relies on terminal arteries for its blood supply. However, in chronic ischemic conditions, collateral arteries can develop to bypass occluded branches and provide blood flow to ischemic regions (Fig 6). Therapeutic angiogenesis aims to mimic and enhance this natural process of collateral formation, thereby improving blood supply to hibernating myocardium. Gene therapy offers advantages over direct protein-mediated approaches by providing local, long-lasting, and high-level expression of therapeutic agents

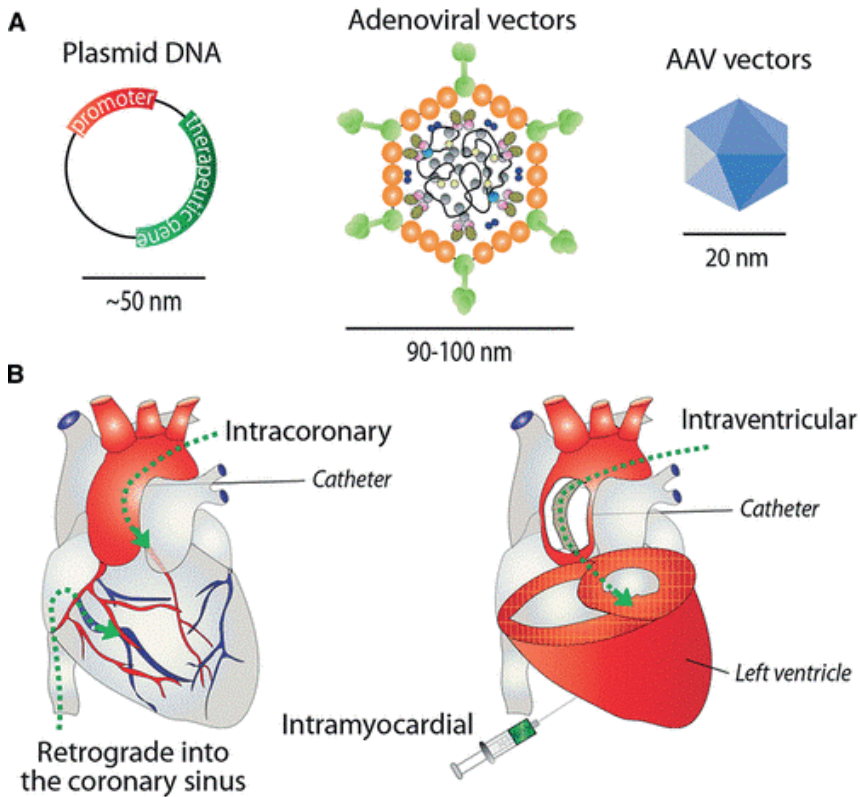


Figure 6. Delivery vehicles and routes for cardiac gene therapy (Cannatà A, 2020).

Initially, plasmids were the vectors of choice in gene therapy due to their low immunogenicity and reliable production process. However, their transfection efficiency in the heart is limited (Müller OJ, 2007; Rincon MY, 2015).

Adenoviruses and adeno-associated viruses (AAVs) have been the primary viral vectors used in cardiac clinical trials. Adenoviruses can efficiently transduce cardiomyocytes and have relatively short gene expression times, making them suitable for diseases that would benefit from the short-term effects of angiogenesis in clinical practice (Stolberg SG, 1999). However, the high rate of adenoviral gene transfer can elicit immune responses that may be harmful to the host (Rosengart TK, 2013). Various studies have reported the safety of using low doses of adenoviruses (Hedman M, 2009; Hartikainen J, 2017).

Heart failure etiology is not fully understood and poses challenges for pharmacological approaches. Therefore, gene therapy holds significant therapeutic potential in this field.

Potential uses of gene therapy in obstetrics

Gene therapy in obstetrics presents unique advantages compared to other fields. The opportunity for intrauterine treatment of fetal pathology, which encompasses congenital malformations and genetic diseases, is considered a remarkable advancement. Corrective genetic interventions during the antepartum period offer significant theoretical benefits over postpartum treatment of congenital diseases. Antepartum treatment has demonstrated high efficacy in severe conditions like Lesch-Nyhan syndrome and lipid storage diseases, whereas postpartum treatment typically provides only palliative care (Holzinger A, 1995).

Fetal gene therapy holds great promise in realizing the goal of a healthy generation. Advancements in technologies related to in vitro fertilization (IVF) and embryo transfer enable pre-implantation diagnosis of certain hereditary disorders. A comprehensive understanding of disease etiology allows for the identification of specific mutations that may impact the fetus and the extent to which they do so (Alexander H, 1988).

Fetal gene therapy not only stands out as the most intriguing approach within the field of gene therapy in healthcare, but also poses significant ethical considerations. The primary objective should be to conduct studies that adhere to ethical and moral values, with a focus on treating congenital malformations and genetic diseases rather than pursuing traits for so-called “designer babies.” In the context of genetic diseases, this therapy may involve the incorporation of hereditary artificial chromosomes through micromanipulation of the preimplantation embryo. Naturally, such approaches will bring about substantial changes in the concepts of the genome and fertility treatment. Germ-line gene therapy, which involves modifying the genome, can have individual, familial, and societal implications. Approaches lacking good intentions raise significant ethical concerns.

Mesenchymal stem cells (MSCs) have garnered considerable attention in the field of regenerative medicine and immunotherapy due to their unique properties. Among MSCs, amniotic fluid stem cells (AFS) have emerged as a particularly promising substrate for pioneering tissue engineering and cell replacement strategies in perinatal medicine. This is especially relevant in diseases such as birth asphyxia, preterm birth, and congenital abnormalities, where interventions can be performed during pregnancy, allowing for the

collection of amniotic fluid cell samples and subsequent research. Cultivating AFS *in vitro* during pregnancy enables their potential use in postnatal applications.

Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) and myelomeningocele (MMC) are debilitating conditions that lead to permanent neurological disabilities, and current treatment options are severely limited. However, experiments conducted on animal models of HIE and MMC, as well as human clinical trials, have demonstrated the beneficial effects of MSCs, including AFS, on the central nervous system through paracrine mechanisms. These findings suggest that autologous AFS therapy may hold promise as a viable treatment option for intractable neurologic diseases in the perinatal period, including HIE and MMC (Daigo O, 2018).

The unique properties of AFS, combined with the ability to access and culture these cells during pregnancy, offer a valuable opportunity to explore innovative therapeutic approaches. By harnessing the regenerative potential of AFS and their paracrine effects on the central nervous system, novel interventions can be developed to address the unmet medical needs of infants affected by HIE and MMC. Continued research and clinical investigations are crucial to further unravel the therapeutic potential of AFS in perinatal medicine and advance the field of regenerative medicine towards more effective and personalized treatments for neurologic conditions (Fig 7).

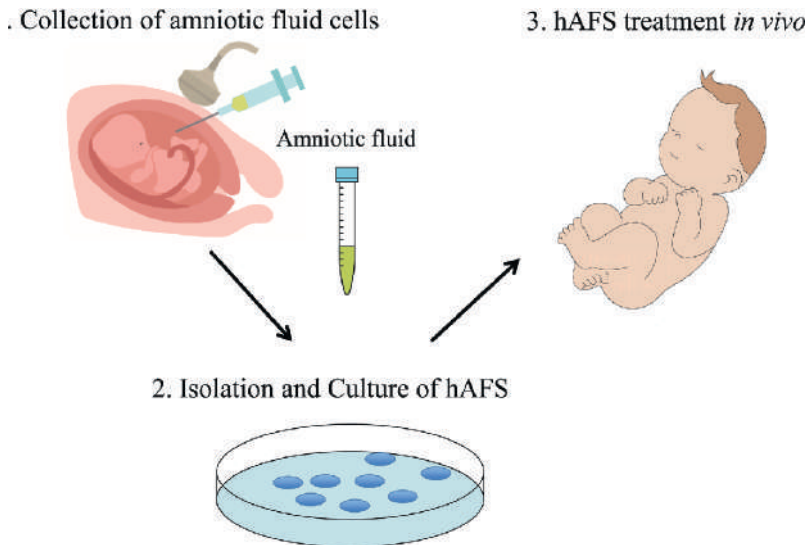


Figure 7. Autologous AFS therapy for perinatal disease (Daigo O, 2018).

Gynecological oncology and potential uses of gene therapy in gynecology

The fields of gynecology and gynecological oncology, which were traditionally focused on surgical interventions, have now emerged as pioneering areas in gene therapy research. Gynecological oncology, in particular, has shown great potential for gene therapy applications (Wivel NA, 1998). Various possibilities for gene therapy are being explored in this field, including immunotherapy, gene transfer for drug resistance, transfer of tumor suppressor genes to cancer cells, and cytotoxic gene therapy. Immunotherapy, exemplified by tumor “vaccines,” has been successfully applied in gynecological oncology, especially in the context of human papillomavirus (HPV)-associated cervical carcinomas (He Y, 1997).

The majority of gene therapy studies in gynecological oncology have focused on breast cancer and ovarian carcinoma. Breast cancer, the most common malignancy in women, affects a significant number of women in the USA and is responsible for 20% of female cancer-related deaths each year. Genetic studies have revealed the presence of specific oncogenes and loss of tumor suppressor genes, which contribute to reduced survival rates. These findings serve as the foundation for current gene therapy strategies in breast cancer (Giannios J, 1997).

Ovarian cancer, the leading cause of death among gynecological malignancies, is often diagnosed at an advanced stage with poor long-term survival rates. Gene therapy has shown promising results in the treatment of ovarian cancer (Fig 8). Animal studies employing cytotoxic gene therapy have provided important survival data, particularly in addressing chemotherapy resistance, a significant challenge in ovarian carcinoma treatment (Barnes MN, 1997). Consequently, ovarian carcinoma studies are among the most advanced in terms of human clinical trials in gene therapy.

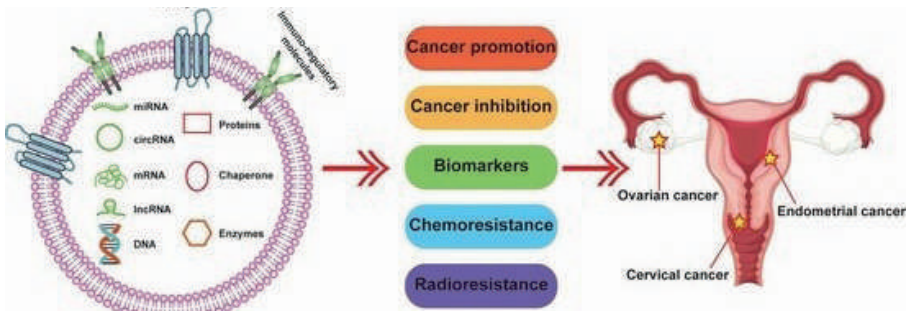


Figure 8. Application of extracellular vesicles in gynecologic cancer treatment (Renwen Z, 2022).

Similar approaches are being explored in the earlier stages of research for endometrial carcinoma. In vitro studies using human endometrial carcinoma cell lines have demonstrated successful application of the hsv-tk/ganciclovir protocol with the p53 adenoviral vector (Rosenfeld ME, 1996; Al-Hendy A, 2000), as well as positive results in an in vivo animal model (Vandier D, 2000). This approach involves the use of ganciclovir (GCV) in combination with the “cell suicide gene” HSV1-tk. Cells transfected with HSV1-tk undergo apoptosis upon exposure to GCV, leading to selective elimination of tumor cells (Kunishige I, 1999; Ramondetta L, 2000). GCV has already been approved by the FDA for antiviral therapy against cytomegalovirus infections.

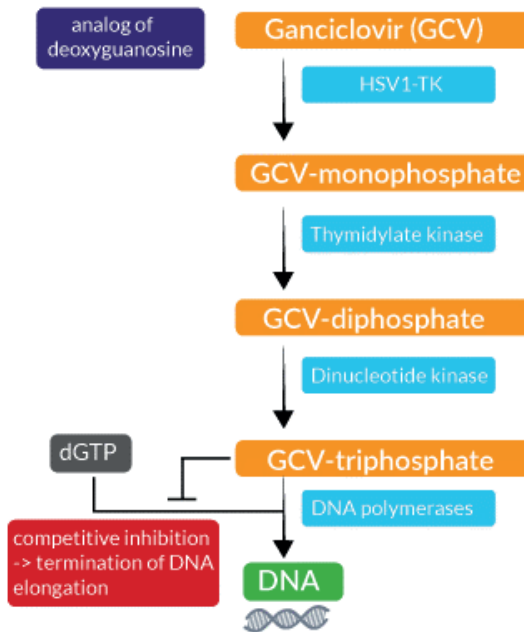


Figure 9. Mechanism of action of ganciclovir (Chang CM, 2013).

Gene therapy also holds potential for treating benign gynecological conditions. Uterine leiomyomas, benign tumors originating from uterine smooth muscle, affect more than 30% of women of reproductive age and often lead to menorrhagia and pelvic pressure symptoms (Fig 9). Gene therapy offers a non-surgical treatment approach for these tumors. Successful application of the hsv-tk/ganciclovir protocol has been reported in cytotoxic

gene therapy strategies aimed at shrinking uterine leiomyomas in vivo (Niu H, 1998).

Overall, the potential applications of gene therapy in gynecology, gynecological oncology, and obstetrics offer a range of strategies not only for malignant tumors but also for benign diseases. With advancements in gene therapy agents and strategies, these fields have the potential to revolutionize clinical practice and improve patient outcomes.

Conclusion

The disciplines of Biotechnology, Recombinant DNA technology, and Genetic Engineering hold immense therapeutic potential in the field of healthcare. However, it is essential to acknowledge the critical intersection of science and ethics in these areas. Technological advancements are influenced by an ethical framework that is shaped by the prevailing state of technology. While these technologies were initially developed with the primary goal of promoting general well-being in healthcare, they also carry the potential for unintended consequences that can adversely affect individuals and society. Therefore, it is imperative to thoroughly examine the ethical implications of proposed developments.

Technologies that prioritize the enhancement of general well-being in health deserve ethical recognition. However, it is important to be mindful of practices that may be driven solely by the desire to achieve treatment at any cost. For instance, the biotechnological treatment of infertility is a particularly contentious area that gives rise to numerous ethical dilemmas. Even in less controversial scenarios such as heart disease or cancer, advancements have created heightened expectations regarding the availability of treatments. Nonetheless, technology, in general, is built upon a strong ethical foundation.

In the face of doubts and concerns, it is not prudent to outright reject technology. Doing so would imply a level of contentment with the existing levels of hunger, disease, and deprivation. Instead, biotechnology and genetic engineering should strive to benefit human lives. Before addressing technical concerns, it is essential to answer the fundamental question of “Why should it be done?” (O’Mathúna DP, 2007). Many concerns surrounding technology are centered on technical and practical aspects. Therefore, it is crucial to differentiate between technological authority and technological necessity as the guiding principles in approaching these issues. Failure to do so may result in the unchecked pursuit of youthfulness, longevity, and perfection at the expense of public health, ultimately leading to genome

changes and unpredictable evolutionary shifts that may do more harm than good to humanity.

In conclusion, the disciplines of Biotechnology, Recombinant DNA technology, and Genetic Engineering possess significant therapeutic potential in healthcare. However, it is paramount to navigate the ethical landscape associated with these fields. Ethical considerations should guide the development and application of these technologies, ensuring that they serve the greater good and contribute to the well-being of individuals and society as a whole.

Referances

- Aldrich JF, Lowe DB, Shearer MH, Winn RE, Jumper CA, Kennedy RC. Vaccines and immunotherapeutics for the treatment of malignant disease. *Clin Dev Immunol.* 2010;2010:697158.
- Aldrich JF, Lowe DB, Shearer MH, Winn RE, Jumper CA, Kennedy RC. Vaccines and immunotherapeutics for the treatment of malignant disease. *Clin Dev Immunol.* 2010;2010:697158.
- Alexander H, Weber W. Micromanipulation of gametes and pre-implantation mammalian embryos—a review. *Zentralbl Gynakol.* 1988;110;745-749
- Al-Hendy A, Magliocco AM, Al-Tweigeri T, Braileanu G, Crellin N, Li H, *et al.* Ovarian cancer gene therapy: repeated treatment with thymidine kinase in an adenovirus vector and ganciclovir improves survival in a novel immunocompetent murine model. *Am J Obstet gynecol.* 2000;182:553-559
- Bafati C, Machado DB, Cislaghi B, Salman OM, Karanikolos M, McKee M, *et al.* 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.* 2020; 396: 1204– 22.
- Barnes MN, Deshane JS, Rosenfeld M, Siegal GP, Curiel DT, Alvarez RD. Gene therapy and ovarian cancer: a review. *Obstet Gynecol.* 1997;89:145-155.
- Bele T. Treating cancer with vaccine. *Webmed Central Immunotherapy.* 2012;3:1–7.
- Bharadwaj M, Hussain S, Nasare V, Das BC. HPV & HPV vaccination: issues in developing countries. *Indian J Med Res.* 2009;130:327–33.
- Bolhassani A, Mohit E, Rafati S. Different spectra of therapeutic vaccine development against HPV infections. *Hum Vaccin.* 2009;5:671–89.
- Bolhassani A, Safaiyan S, Rafati S. Improvement of different vaccine delivery systems for cancer therapy. *Mol Cancer.* 2011;10.
- Bono JS, Rowinsky EK. The ErbB receptor family: a therapeutic target for cancer. *Trends Mol Med.* 2002;8(Suppl):S19–26.
- Cannatà A, Hashim A, Sinagra G, Giacca M. Gene Therapy for the Heart Lessons Learned and Future Perspectives. *Circulation Research.* 2020;126:1394–14.
- Chang CM.** *In vitro* treatment with Ganciclovir restores the functionality of exhausted T cells from cancer patients. *Int. J. Gerontol.* 2013;7(3):171-6.
- Coventry BJ, Ashdown ML. The 20th anniversary of interleukin-2 therapy: bimodal role explaining longstanding random induction of complete clinical responses. *Cancer Manag Res.* 2012;4:215–21.
- Daigo O, Hirotaka M, Yushi A, Toshimitsu O, Fukutake M, Tadashi M, Kei M, Mamoru T. Human Amniotic Fluid Stem Cells: Therapeutic

Potential for Perinatal Patients with Intractable Neurological Disease. Keiko J. Med. 2018 Dec 26;67(4):57-66.

Dillman RO. Cancer immunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2011;26:1–64.

Dillman RO. Monoclonal antibody therapy. In: Oldham RK, Dillman RO ed(s). *Principles of Cancer Biotherapy.* 4th ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2003: 329-90.

Eriksson F. Tumor immunology. In: Eriksson F, ed. *Novel approaches for cancer immunotherapy.* Stockholm: Karolinska Institutet, 2008: 12.

Forero A, Lobuglio AF. History of antibody therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 2003;30.

Galambos L, Sturchio JL. Pharmaceutical firms and the transition to biotechnology: a study in strategic innovation. *Business History Review.* 1998;72(2):250–278.

Giannios J, Ioannidou-Mouzaka L. Molecular aspects of breast and ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1997;18:387-393.

Ginn SL, Alexander IE, Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012. *Journal of Gene Medicine.* 2013;15(2):65–77.

Gulley JL, Arlen PM, Hodge JW, Schlom J. Vaccines and Immunostimulants. In: Hong WK et al, eds. *Holland Frei Cancer Medicine.* 8th ed. Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House, 2010: 725-36.

Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:325–38.

Hartikainen J, Hassinen I, Hedman A, Kivelä A, Saraste A, Knuuti J, *et al.* Adenoviral intramyocardial VEGF-DDNDC gene transfer increases myocardial perfusion reserve in refractory angina patients: A phase I/IIa study with 1-year follow-up. *Eur Heart J.* 2017; 38: 2547– 2552.

He Y, Huang L. Growth inhibition of human papillomavirus 16 DNA-positive mouse tumor by antisense RNA transcribed from U6 promoter. *Cancer Res.* 1997;57:3993-3999.

Hedman M, Muona K, Hedman A, Kivelä A, Syväne M, Eränen J, *et al.* Eight-year safety follow-up of coronary artery disease patients after local intracoronary VEGF gene transfer. *Gene Ther.* 2009; 16: 629– 34.

Hedman M, Muona K, Hedman A, Kivelä A, Syväne M, Eränen J, *et al.* Eight-year safety follow-up of coronary artery disease patients after local intracoronary VEGF gene transfer. *Gene Ther.* 2009; 16: 629– 34.

Holzinger A, Trapnell BC, Weaver TE, Whitsett JA, Iwamoto HS. Intraamniotic administration of an adenoviral vector for gene transfer to fetal sheep and mouse tissues. *Pediatr Res.* 1995;38: 844-850.

- <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003013-pdf.pdf>.(2012).
- Huynh G. TD. Melanoma-From Early Detection to Treatment. 2013. DOI10.5772/50853. ISBN978-953-51-0961-7.
- Immunotherapy. American Cancer Society.
- Ishikawa Y, Sorota S, Kiuchi K, Shannon RP, Komamura K, Katsushika S, *et al*. Downregulation of adenylyl cyclase types V and VI mRNA levels in pacing- induced heart failure in dogs. *J Clin Invest*. 1994; 93: 2224– 9.
- Karakikes I, Hadri L, Rapti K, Ladage D, Ishikawa K, Tilemann L, *et al*. Concomitant intravenous nitroglycerin with intracoronary delivery of AAV1.SERCA2a enhances gene transfer in porcine hearts. *Mol Ther*. 2012; 20: 565– 71.
- Kershaw MH, Westwood JA, Darcy PK. Gene-engineered T cells for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(8):525–54
- Khan S, Ullah MW, Siddique R, Nabi G, Manan S, Muhammad Yousaf M, Hongwei H. , Role of Recombinant DNA Technology to Improve Life. *Int J Genomics*. 2016; 2016: 2405954.
- Korpela H, Järveläinen N, Siimes S, Lampela J, Airaksinen J, Valli K. Gene therapy for ischaemic heart disease and heart failure. *Journal of Internal medicine*, 2021;290(3):567-582.
- Kunishige I, Samejima Y, Shiki Y, Moriyama A, Meruelo D, Saji F, *et al*. Suicide gene therapy for human uterine adenocarcinoma cells using herpes simplex virus thymidine kinase. *Gynecol Oncol*. 1999;72: 16-25.
- Lam P, Khan G, Stripecke R, *et al*. The innovative evolution of cancer gene and cellular therapies. *Cancer Gene Therapy*. 2013;20(3):141–149.
- Ledley FD. Nonviral gene therapy: the promise of genes as pharmaceutical products. *Hum Gene Ther*. 1995;6:1129-1144.
- Leiden JM. Gene therapy promise, pitfalls, and prognosis. *N Engl J Med*.1996; 333: 871-873.
- Lindsten JE, Pettersson U. Etiology of human disease at the DNA level, Raven Press, New York. 1991; 143-189.
- Liu W, Yuan JS, Stewart CN, Jr. Advanced genetic tools for plant biotechnology. *Nature Reviews Genetics*. 2013;14(11):781–793.
- Lomedico PT. Use of recombinant DNA technology to program eukaryotic cells to synthesize rat proinsulin: a rapid expression assay for cloned genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1982;79(19):5798–5802.
- Mäkelä PH. Vaccines, coming of age after 200 years. *FEMS Microbiol Rev*. 2000;24:9–20.

- Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011;480:480–9.
- Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011;480:480–9.
- Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*. 2006;314(5796):126–129.
- Moschella F, Proietti E, Capone I, Belardelli F. Combination strategies for enhancing the efficacy of immunotherapy in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1194:169–78.
- Müller OJ, Katus HA, Bekerredjian R. Targeting the heart with gene therapy-optimized gene delivery methods. *Cardiovasc Res*. 2007; 73: 453– 62.
- NIH U.S. National Library of Medicine. 2023.
- Niu H, Simari RD, Zimmermann EM, Christman GM. Nonviral vector-mediated thymidine kinase gene transfer and ganciclovir treatment in leiomyoma cells. *Obstet Gynecol*. 1998;911:735-740.
- O'Mathúna DP. Bioethics and biotechnology. *Cytotechnology*. 2007;53(1-3): 113–119.
- Palena C, Abrams SI, Schlom J, Hodge JW. Cancer vaccines: preclinical studies and novel strategies. *Adv Cancer Res*. 2006;95:115–45.
- Palucka K, Ueno H, Banchereau J. Recent developments in cancer vaccines. *J Immunol*. 2011;186:1325–31.
- Patyar S, Joshi R, Byrav DS, Prakash A, Medhi B, Das BK. Bacteria in cancer therapy: a novel experimental strategy. *J Biomed Sci*. 2010;17:21.
- Ramondetta L, Mills GB, Burke TW, Wolf JK. Adenovirus-mediated expression of p53 or p21 in a papillary serous endometrial carcinoma cell line (SPEC-2) results in both growth inhibition and apoptotic cell death: potential application of gene therapy to endometrial cancer. *Clin Cancer Res*. 2000;6: 278-284.
- Reiter Y. Recombinant immunotoxins in targeted cancer cell therapy. *Adv Cancer Res*. 2001;81:93-124.
- Renwen Z, Yixing Z. Application of Extracellular Vesicles in Gynecologic Cancer Treatment. *Bioengineering* 2022;9:(12) 740.
- Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nature Reviews Immunology*. 2012;12(4):269–281.
- Rincon MY, VandenDriessche T, Chuah MK. Gene therapy for cardiovascular disease: Advances in vector development, targeting, and delivery for clinical translation. *Cardiovasc Res*. 2015; 108: 4– 20.

- Rosenfeld ME, Wang M, Siegal GP, Alvarez RD, Mikheeva G, Krasnykh V, *et al.* Adenoviral-mediated delivery of herpes simplex virus thymidine kinase results in tumor reduction and prolonged survival in a SCID mouse model of human ovarian carcinoma. *J Mol Med.* 1996;74: 455-462.
- Rosengart TK, Bishawi MM, Halbreiner MS, Fakhoury M, Finnin E, Hollmann C. *et al.* Long-term follow-up assessment of a phase I trial of angiogenic gene therapy using direct intramyocardial administration of an adenoviral vector expressing the VEGF121 cDNA for the treatment of diffuse coronary artery disease. *Hum Gene Ther.* 2013; 24: 203– 8.
- RScience. Gene Therapy: A Promising Biotechnology for the Treatment of Genetic Diseases and Cancers – Basic Introduction <https://rsscience.com/gene-therapy> (2023).
- Sachs BP, Korf B. The Human Genome Project: implications for the practicing obstetrician. *Obstet Gynecol.* 1993;81: 458-462.
- Schlom J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:599–613.
- Stolberg SG. The biotech death of Jesse Gelsinger. *NYT M.* 1999; 136–140: 149– 50.
- Stribley JM, Khurram SR, Hairong N, Christman GM. Gene therapy and reproductive medicine. *Fertility and Sterility.* 2002 ;2:645-657.
- Vandier D, Calvez V, Massade L, Gouyette A, Mickley L, Fojo T, *et al.* Transactivation of the metallothionein promoter in cisplatin-resistant cancer cells: a specific gene therapy strategy. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92: 642-647.
- Vedantu Web Site. Mention the role of vectors in recombinant DNA technology. <https://www.vedantu.com/question-answer/a-mention-the-role-of-vectors-in-recombinant-dna> (2023).
- Vergati M, Intrivici C, Huen NY, Schlom J, Tsang KY. Strategies for cancer vaccine development. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:1–14. doi: 10.1155/2010/596432.
- Vile R, Russell SJ . Gene transfer technologies for the gene therapy of cancer. *Gene Ther.* 1994;1;88-98.
- Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene.* 2013; 525: 162– 9.
- Wivel NA, Wilson JM. Methods of gene delivery. *Hematol Oncol Clin North Am,* 12 (1998), pp. 483-501.
- Yaron Y, Kramer RL, Johnson MP, Evans MI. Gene therapy. Is the future here yet? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997: 24;179-199.

- Ylä-Herttuala S, Bridges C, Katz MG, Korpisalo P. Angiogenic gene therapy in cardiovascular diseases: Dream or vision? *Eur Heart J*. 2017; 38: 1365– 71.
- Zeng Y, Li J, Li G, Huang S, Yu W, Zhang Y, et al. Correction of the marfan syndrome pathogenic *fbn1* mutation by base editing in human cells and heterozygous embryos. *Mol Ther*. 2018; 26:2631–7.

Güncel Beslenme Modelleri ve Kanser Gelişimi Üzerindeki Potansiyel Etkileri: Ortak Noktaları ve Farklı Yanları

Elif Büşra Topal¹
Taygun Dayı^{1, 2}

Özet

Tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alan kanser, yaşam tarzı alışkanlıkları ile oldukça yakından ilişkilidir. Özellikle beslenme alışkanlıklarının kanser gelişim riski üzerinde olumlu ve/veya olumsuz potansiyel bir çok ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Günümüz popüler beslenme modelleri arasında Akdeniz, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), Nordik diyetleri, vegan tarzı beslenme vb. yer almaktadır. Aynı zamanda, Batı tarzı beslenme alışkanlıklarına sahip kişi sayısı da yadsınamaz ölçüdedir. Bitkisel kaynak ağırlıklı beslenme modelleri olan Akdeniz, DASH ve Nordik diyetleri içerik açısından benzer olup, kanser gelişimi üzerindeki potansiyel olumlu etkileri de benzerdir. Vegan beslenme tarzı ise her ne kadar bitkisel kaynaklı besin ögesi ve bileşenlerinden zengin olsa da, uzun vadede hayvansal kaynaklı besinlerden elde edilecek olan besin ögesi ve bileşeni yetersizliklerine neden olabilmektedir. Diğer yandan, Batı tarzı yaşam ve beslenme alışkanlıkları kanser gelişim riskini arttırıcı potansiyel pek çok olumsuz etkiye sahiptir. Tüm bu potansiyel etki mekanizmaları ve konu ile alakalı çalışmalar bu kitap bölümünde yer almaktadır. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğu zaman, faydalı besin ögesi ve bileşeni içeriği ve tüm dünyada kabul görmüş, insanlığın soyut kültürel mirası olarak nitelendirilen Akdeniz diyetine uyumun, kanser başta olmak üzere bir çok kronik hastalık riskinde azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir.

Giriş

Kanser günümüzde halk sağlığını önemli ölçüde etkileyen sağlık problemlerinden biri olarak görülmektedir. Kansere prevalansı ve insidansı giderek artmakta ve toplum sağlığını tehdit etmektedir (Aras & Özer, 2021). Güncel

- 1 Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Lefkoşa-Kuzey Kıbrıs
- 2 Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Lefkoşa-Kuzey Kıbrıs

verilere göre, ölüm nedenlerine bakıldığında ikinci sırada yer almakta olan kanserin, 2040 yılında 28.9 milyon yeni vaka ile birlikte birinci sıraya yerleşeceği düşünülmektedir (Pekmezci & Başaran, 2021). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kanseri anormal hücreler kontrolsüz bir şekilde büyüdüğünde, vücudun hemen her organında veya dokusunda başlayabilen, normal sınırlarını aşarak vücudun bitişik kısımlarına istila eden ve/veya diğer organlara yayılabilen geniş bir hastalık grubu olarak tanımlamaktadır (DSÖ, 2022). Kanser insidansının ve mortalitesinin azaltılmasına yönelik faaliyetler kanserden korunma olarak tanımlanmaktadır. Kanserden korunmada pek çok faktör etkili olmakla birlikte, yaşam tarzı alışkanlıklarının önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Olumsuz etki gösterebilen yaşam tarzı alışkanlıkları kısaca; aşırı alkol, tütün kullanımı, sedanter yaşam tarzı, düzensiz ve hatalı beslenme alışkanlıkları vb. şeklinde özetlenmektedir (Kocamaz ve ark., 2019). Beslenme modellerindeki farklılıkların, evrensel kanser insidansı üzerinde etkileri olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre beslenme ile kanser insidans ve prognozu arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu bağlamda, beslenme bazı kanser türlerinin oluşumu için değiştirilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Mehra ve ark., 2017). Beslenmenin kanser üzerinde %10 ile %70'lik bir etkisi bulunmakla birlikte ortalama %35 etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Beslenme modeline göre kanser riski değişebilmektedir. Düzensiz ve yetersiz beslenme, inaktif yaşam, yanlış pişirme yöntemleri ile birlikte kanser riski artmakta ve beslenme modeline göre insan sağlığını etkilemektedir (Çevik & Pirinççi, 2017). Hızlı ağırlık kaybı sağlamak ve ince vücut algısının ortaya çıkması ile birlikte pek çok farklı diyet modeli oluşturulmuştur. Farklı diyet modellerinin kanserin gelişimi ve prognozu üzerinde olumlu ve/veya olumsuz etkilerinin bulunduğu düşünülmektedir. Günümüzde popüler beslenme modellerinden olan Akdeniz diyeti, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), Nordik diyeti, vegan ve batı tarzı beslenme alışkanlıklarının kanser insidans ve prognozunda farklı etkileri olduğu düşünülmektedir (Meltzer ve ark., 2019; Ercan & Arslan, 2013; O'Neill ve ark., 2016; Madigan & Karhu, 2018). Bu bakış açısı ile, bu kitap bölümünde bazı popüler beslenme modellerinin ortak ve farklı yanları ve kanser gelişimi üzerindeki potansiyel etkileri, güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Kanser

Fizyolojik bir bozukluk sonucunda hücre yapılarında farklılaşmalar meydana gelebilmektedir. Normal vücut fonksiyonunun sağlanamaması ile birlikte tümör olarak adlandırılan ve kontrolsüz büyüyen hücreler oluşmaktadır. Bu farklı yapıdaki hücreler orijin bölgede kalıp komşu doku ve organlara

yayılmıyor ise benign (iyi huylu) olarak adlandırılmakta ve genellikle bir tedavi gerektirmeksizin sadece takip gerektirmektedirler. Oluşan tümörün orijin aldığı bölgeden komşu doku ve organlara yayılabilmesi (metastaz) durumunda ise kanser olarak adlandırılan malign tümörleri oluşturmaktadırlar. Malign tümörler tedavi gerektiren ve mortalite riski değişken olmakla beraber yüksek olan hücrelerdir (Ünsal, 2018; Wang ve ark., 2018). Dünya genelinde kanser prevalansı giderek artmakta ve başlıca ölüm nedenlerinden biri sayılarak insan sağlığını tehdit etmektedir (Alptekin, 2017). DSÖ 2020 verilerine göre dünya çapında on milyon kişi kanser sebebi ile hayatını kaybetmiştir. Günümüzde en yaygın yeni kanser vakaları sırasıyla meme (2.26 milyon), akciğer (2.21 milyon) ve kolon ve rektum (1.93 milyon) kanseri olarak belirlenmiştir (DSÖ, 2020). Kansere bağlı ölümlerde ise ilk üç sırayı akciğer (1.8 milyon), karaciğer (916 bin) ve kolon ve rektum (830 bin) kanseri oluşturmaktadır (DSÖ, 2020). Bireysel etiyolojik sebebi bilinmemekte birlikte bazı faktörler kanser oluşum ve gelişimini destekleyebilmektedirler. Endojen ve eksojen faktörler, genetik yatkınlık, çevresel faktörler vb. kanser oluşumuna katkı sağlamakla birlikte çevresel faktörler genetik faktörlerden daha fazla kanser riskini arttırıcı etki göstermektedir. Kanser oluşumuna ve gelişimine katkıda bulunan faktörler değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler olarak ayrılmaktadır ve değiştirilebilir faktörlerin benign gelişimine katkısı %30-50'dir. Genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet, ırk ve bazı genetik hastalıklar vb. kanser için değiştirilemez risk faktörüdür. Sigara kullanımı, pasif içicilik, aşırı alkol tüketimi, ultraviyole (UV) ışınlarına ve radyasyona maruz kalmak, enfeksiyon, human papilloma virüs (HPV), hepatit B virüsü, hepatit C virüsü ve Epstein-Barr virüs gibi bazı virüslere maruziyet, fiziksel in-aktivite (sedanter yaşam), yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, mikrobiyota, obezite vb. değiştirilebilir risk faktörlerindedir (Olakowski & Buldak, 2022; Lewandowska ve ark., 2018; Dayı & Erge, 2020)

Kanser ve Beslenme

Beslenme ve kanser arasında potansiyel bir ilişki bulunmakla birlikte tek başına bir besinin koruyucu ve teröpatik mucizevi etkisi olmadığı bir gerçektir (Sapienza & Issa, 2016). Değişen yaşam koşulları ve beslenme alışkanlıklarının sonucu olarak, insanlar kanser oluşumu için daha fazla risk altındadır. Grosso ve ark., yaptıkları bir araştırmada hatalı beslenme alışkanlıklarının iyileştirilmesi ile beraber kansere yakalanma riskini %5-10 oranında azalabileceğini göstermişlerdir. (Grosso ve ark., 2017). Besin öğeleri hastalık gelişimi için doğrudan veya dolaylı rol oynamaktadırlar (Nasir ve ark., 2022). Kanserden korunmak için dengeli ve yeterli bir beslenme uygulanmalı ve ideal ağırlık korunmalıdır. Polifenol, karotenoid, diyet posası, folat, A,C,E

vitaminleri gibi öğelerden zengin olan sebze ve meyve tüketimi sağlanmalı ve diyetle doğal anti-oksidanlara yer verilmelidir. Yeterli tahıl tüketimi sağlanmalı ancak rafine tahıl kaynaklarından kaçınılmalı ve küf (aflotoksin) oluşumuna dikkat edilmelidir. Bunun yanı sıra salamura ve turşu gibi besinler sınırlandırılmalı ve tuz tüketimi azaltılmalıdır. Nitrit-nitrat ilave edilmiş salam, sosis vb. besinlerin tüketiminden kaçınılmalıdır (Mayne ve ark., 2016; Ünsal, 2018) Bu nedenle tüm bu ilkeleri içeren beslenme modellerinin yaşam tarzı olarak benimsenmesine gereksinim vardır.

Güncel Bazı Beslenme Modelleri

Akdeniz Diyeti

Akdeniz diyeti, Akdeniz havzasında yaşayan insanların kültürüne ve coğrafyasına uygun beslenme alışkanlıklarının oluşturdukları düzeni ifade etmektedir (Ditano-Vázquez ve ark., 2019). Geleneksel olarak Akdeniz diyeti mevsimine uygun ve yerel üretimli yüksek miktarda taze meyve ve sebze (özellikle yeşil yapraklı sebzeler), sızma zeytinyağı, baklagiller, tam tahıllar, sert kabuklu yemişler ve yağlı tohumlar, ılımlı miktarda süt ve süt ürünleri (genellikle peynir ve yoğurt), balık ve kümes hayvanları ve kırmızı şarap alımı, düşük miktarda rafine besinler, tatlı ve kırmızı et tüketimi ile karakterizedir. Akdeniz diyeti başta kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kanser, tip iki diyabet (T2DM), obezite vb. sağlık problemlerinde potansiyel yararlı etki göstermektedir (Tang ve ark., 2021; Guasch-Ferré & Willett, 2021). Akdeniz diyeti içeriğinde bulunan besinler nedeniyle çeşitli besin bileşenlerinden zengindir. Başlıca çoklu doymamış yağ asitleri (n-3; n-9), vitaminler, mineraller, anti-oksidanlar, karoten, diyet posası ve flavonoidler, terpenler, fitosteroller ve polifenoller gibi bazı bitkisel biyoaktif bileşikler sıralanabilmektedir (García-Montero ve ark., 2021; Mirabelli ve ark., 2020).

DASH Diyeti

DASH diyeti hipertansiyon prevalansının giderek artmasını engellemek amacı ile tıbbi beslenme tedavisi yaklaşımlarının dahil edildiği bir beslenme modelidir. Sürdürülebilir bir diyet modeli olan DASH diyeti genel olarak Akdeniz diyeti ile benzerlik göstermektedir. DASH yüksek miktarda taze sebze ve meyve, kurubaklagiller, yağlı tohumlar, kümes hayvanları ve balık, ılımlı miktarda sodyum ve yağsız süt ve süt ürünleri, düşük miktarda rafine karbonhidrat, işlenmiş et ürünleri içermektedir. Zengin sebze ve meyve tüketimi ve diğer beslenme ilkeleri sebebi ile diyet anti-oksidan, posa, mineral ve A, C, E vitaminleri, protein, magnezyum, potasyum ve kalsiyum açısından

zengin, trans yağ, doymuş yağ, sodyum ve nitratlardan fakirdir (Uzdil & Kaya, 2018; Wickman ve ark., 2021).

Nordik Diyeti

Nordik diyeti bir diğer adı ile Baltık denizi diyeti, Akdeniz diyeti ile benzerlik gösteren bitkisel beslenme tabanlı bir diğer beslenme modelidir. Bu beslenme düzeni İskandinav ülkelerinde (Grönland, Danimarka, Finlandiya, İzlanda, Norveç ve İsveç) yerel, taze ve mevsimine uygun besinlerin tüketimini arttırmak amacı ile araştırmacı diyetisyen ve hekimlerin multi-disipliner çalışması sonucunda oluşturulmuştur. Aynı zamanda, çevreye verilen zararın, yükün ve ithalatın azaltılması amaçlanmıştır. Kültürel, organik ve yerel gıdalardan zengin olan Nordik diyeti genel olarak taze sebze ve meyve (özellikle kabak, kök sebzeler, kırmızı orman meyveleri, armut ve elma), patates, doğadan toplanan mantarlar, tam tahıllar, kuruyemişler, kolza tohumu yağ, kurubaklagiller, az yağlı süt ve süt ürünleri, kümes hayvanlarından oluşmaktadır. Ayrıca, kırmızı et üretiminin doğaya verdiği zararı vurgulayarak kırmızı eti kısıtlayan bu beslenme modeli deniz ve göllerde yetişen balık ve kabuklu-kabuksuz deniz ürünleri tüketimini önermektedir. Özellikle yağlı balık (somon, ringa balığı ve uskumru) tüketimi Nordik diyetinin önemli bir parçasıdır. Akdeniz diyetinden ayrılmasına neden olan en önemli unsur Nordik diyetinin zeytinyağı yerine, bölgede yetişen bir bitkiden elde edilen kanola yağı tüketimini önermesidir (Krznařić ve ark., 2021; Ramezani-Jolfaie ve ark., 2020; Tokay ve ark., 2022). Nordik diyeti kırmızı et tüketimini sınırlayıp kurubaklagil, tam tahıl ve bitkisel besin tüketimini arttırmayı önererek doymuş yağ tüketimini azaltmakta, doymamış yağ, diyet posası, vitamin ve mineral tüketimini arttırmaktadır. Balık ve yenilebilir otlar diyetle n-3 yağ asitleri açısından katkı sağlamaktadır. Ve yine bitkisel besinlerden terpenoidler ve fitokimyasallar karşılanmaktadır. İskandinav ülkeleri için önemli besin kaynaklarından olan patates folat, B6 ve C vitamini, magnezyum ve potasyum alımını sağlamaktadır (Akkuş & Çalışkan, 2019).

Vegan Beslenme

Vegan beslenme genel olarak hayvansal kaynaklı ürünlerin diyetten çıkarılması olarak tanımlanmaktadır. Bu beslenme modelinde deniz ürünleri, et ve et ürünleri, süt ve süt ürünleri, hayvansal yağlar ve yumurta diyetten çıkarılmakta ve yerini zengin sebze, meyve, kurubaklagiller, yağlı tohumlar, kuruyemişler ve tahıllar almaktadır. Vegan beslenme bitkisel besin içeriğinden dolayı diyet posası, mineral, vitamin, fitokimyasallar, polifenoller, karotenoidler açısından oldukça zengindir. Vegan beslenme her ne kadar sürdürülebilir bir beslenme modeli olsa da dengeli ve yeterli beslenmenin

sağlanamadığı durumlarda protein, n-3 yağ asitleri, vitamin B12, demir, kalsiyum, çinko ve iyot gibi bazı besin öğelerinin eksiklikleri görülebilmektedir (Marrone ve ark., 2021; Sakkas & ark., 2020).

Batı Tarzı Beslenme

Batı tarzı beslenmenin kesin bir tanımı olmamakla birlikte günlük enerji alımının fazla olması, miktar olarak fazla ve sık besin tüketimi ile ifade edilmektedir. Batı tarzı beslenme başta obezite, insülin direnci, kronik inflamasyon, metabolik sendrom ve kanser olmak üzere birçok hastalık ile ilişkilidir. Bu beslenme modelinde karbonhidrat alımı rafine şeker içeren besinlerden, basit karbonhidrat olarak gözlemlenmektedir. Protein ihtiyacı işlenmiş et ve et ürünlerinden karşılanırken, özellikle beyaz et yerine kırmızı ve yağlı etler tercih edilmektedir. Günlük yağ ihtiyacı yüksek miktarda n-6, doymuş ve trans yağ ve düşük miktarda n-3 yağ asiti alımı ile karşılanmaktadır. Batı tarzı beslenme işlenmiş ürünler, paketlenmiş gıdalar, şekerli besinler ve içecekler, yağlı süt ve süt ürünleri, rafine tahıllar ve tuz tüketimi ile karakterizedir. Ayrıca, bu beslenme modelinde sebze ve meyve, kurubaklagil, tam tahıl ve kompleks karbonhidrat kaynaklarının alımı oldukça yetersizdir. Bu duruma bağlı olarak posa, n-3 yağ asitleri, vitamin ve mineral eksiklikleri görülebilmektedir (Malesza ve ark., 2021; López-Taboada ve ark., 2020; García-Montero ve ark., 2021).

Güncel Beslenme Modellerinin Besin Ögesi ve Bileşeni İçerikleri

Akdeniz Diyetinin İçeriği

Akdeniz diyeti diyet posası, flavonoidler, polifenoller, n-3, n-9 gibi doymamış yağ asitleri, fenolik asitler, karotenoidler ve tokoferoller ile karakterizedir. Aynı zamanda, Akdeniz diyeti ferulik asit, luteolin, resveratrol, oleuropein ve naringenin gibi fito-kimyasallardan zengindir. Buna ek olarak, vitaminlerden, A, C, E gibi anti-oksidan vitaminleri, D, K, folat, B6, niasin, B12 vitaminlerini ve minerallerden selenyum, çinko, bakır, magnezyum, kalsiyum, iyot, potasyum ve demiri içermektedir (Sawan ve ark., 2021; Siervo ve ark., 2021).

DASH Diyetinin İçeriği

Akdeniz diyeti ve DASH diyetinin besin ögesi içeriği benzerlik göstermektedir ancak DASH diyeti sodyum alımını daha keskin ilkeler kısıtlamakta ve kırmızı şaraptan resveratrol alımını kapsamamaktadır (Uzdil & Kaya, 2018; Wickman ve ark., 2021).

Nordik Diyetinin İçeriği

Akdeniz diyeti ve Nordik diyeti besin ögesi içeriği açısından benzerlik göstermekle birlikte aralarındaki en temel farklılık Nordik diyetinin zeytinyağı yerine kanola yağı önermesidir. Kolza (kanola) yağı düşük doymuş yağ, önemli ölçüde tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri (özellikle n-6), yüksek alfa linoleik asit (ALA), fitosterol ve tokoferol içermektedir. Zeytin yağından daha az fenolik bileşik içermesinin yanı sıra üretim metodu nedeni ile belirli fitosterollerin, tokoferollerin ve diğer biyoaktif bileşiklerin kayıpları oluşmaktadır (Krznicaric ve ark., 2021).

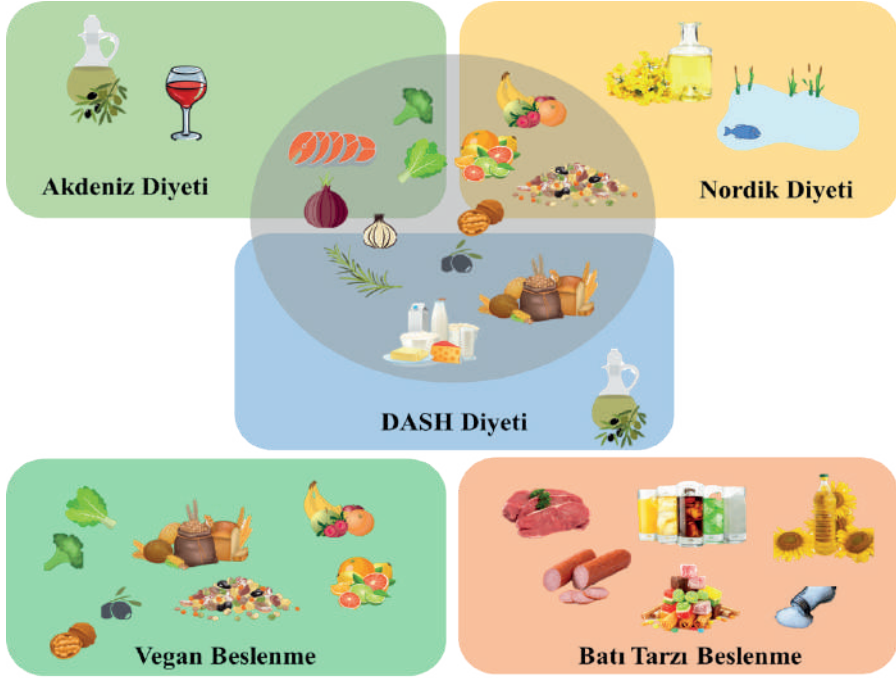
Vegan Beslenme Modelinin İçeriği

Vegan beslenme modelinin bitkisel besin ögesi içerikleri Akdeniz diyeti ile benzerlik göstermektedir. Ancak protein, n-3 yağ asitleri, D ve B12 vitaminleri, demir, kalsiyum, çinko ve iyot gibi bazı besin öğelerinin eksiklikleri görülebilmektedir. Bitkisel beslenme kaynaklı diyet posası alımının fazlalığı bazı besin öğelerinin emilimini azaltmaktadır (Gökçen ve ark., 2019).

Batı Tarzı Beslenme Modelinin İçeriği

Batı tarzı beslenme düşük diyet posası, n-3/n-6 oranı, kompleks karbonhidrat, yüksek doymuş yağ, trans yağ asitleri, basit karbonhidrat, tuz ve kanserojen (polisiklik aromatik hidrokarbonlar, Nitroz bileşikleri ve heterosiklik aromatik aminler) içermektedir (Koçak & Tek, 2021).

Şekil 1. Güncel Beslenme Modelleri ve Besin İlişkili İçerikleri [Yazarlar tarafından ‘Güncel Bazı Beslenme Modelleri’ anabaşlığı altında yer alan literatür bilgileri baz alınarak hazırlanmıştır.]



Popüler Beslenme Modellerinde Yer Alan Bazı Besin Öğeleri ve Bileşenlerinin Potansiyel Kanser İlişkisi

Diyet posası bağırsaklarda gaita hacmini arttırmakta, geçiş süresini kısaltmakta, defekasyon sıklığını arttırmakta ve bağırsak mukozasında karsinojen tutumunu azaltarak kanser riskini düşürmektedir (He ve ark, 2022) Aynı zamanda, bağırsak mikrobiyotasını geliştirmektedir ve kolondaki bakteriler tarafınan kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) üretimini arttırmaktadır. Encarnação ve ark.'ın yaptığı bir çalışmaya göre KZYA'ndan olan bütirat kanser hücrelerinin poliferasyonunu azaltmakta ve apoptoz/nekroz aktivitesini arttırmaktadır (Encarnação, ve ark, 2018). Kompleks karbonhidrat alımı farklı metabolik yollar ile kanser oluşum ve gelişim riskini azaltabilmektedir. Kompleks karbonhidrat tüketimi insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) fonksiyonunu etkilemekte ve buna bağlı olarak hücrelerin beslenmesi ve proliferasyonundan sorumlu insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-1) gereğinden fazla faaliyet göstermesini engellemekte ve hücre poliferasyonunu dolayısıyla tümör büyümesini inhibe edebilmektedir. Bir diğer etkisine bakıldığında zaman, sindirim sisteminde diyet posası gibi

etkiler göstermekte ve KZYA sentezini arttırmaktadır. Diyet posası ile bir diğer benzer özelliği kansorejenlere maruziyeti azaltmak ve hücre sağlığının korunmasına katkıda bulunmaktadır (Clemente-Suárez ve ark, 2022). Alınan karbonhidratın türü değişikçe sağlık üzerine etkileride değişmektedir. Düzenli ve ağırlıklı olarak basit karbonhidrat alımı ile birlikte insülin duyarlılığı azalmakta ve hiperglisemi oluşabilmektedir. Hiperglisemi ise hücre poliferasyonunu, inflamasyonu ve anjiyogenezini modüle edebilmektedir (Clemente-Suárez ve ark, 2022).

Kanser oluşum ve gelişim riskini düşürmekte pozitif etkisi olan bir diğer besin ögesi ise n-3 ve n-9 yağ asitleridir. Bu yağ asitleri anti-inflamatuar molekül oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Buna ek olarak, n-3 yağ asitleri, n-6 yağ asitleri tarafından desteklenen pro-inflamatuarlar sitokin salınımını inhibe ederek anti-inflamatuar özellik göstermektedir ve böylelikle kanserin temelinde yatan inflamasyon oluşumunu egellemektedir (Salar & Kuruüzüm-Uz, 2021). Anti-kanser ve anti-inflamatuar özellik gösteren n-9 yağ asitleri ise kontrolsüz hücre poliferasyonunu inhibe etmektedir ve tümör bakılayıcı genlerin aktivasyonuna katılmaktadır. Buna ek olarak, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu da azaltmakta ve anti-oksidan etki göstermektedir (Frag & Gad, 2022).

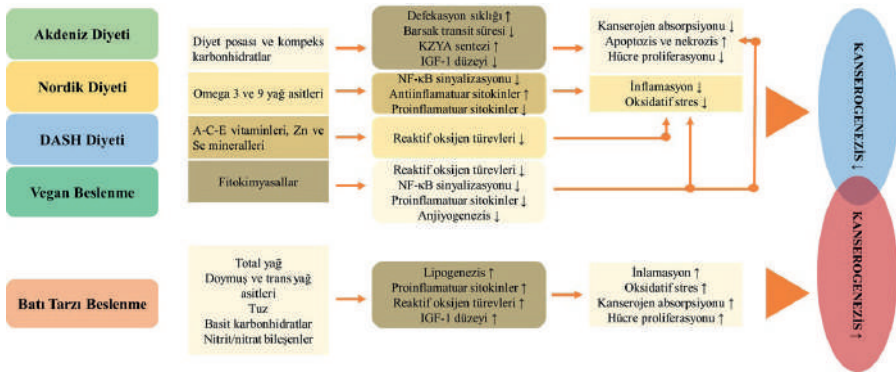
Anti-oksidan etkileri olan vitaminlerden A,C,E ve minerallerden çinko ve selenyum kanser oluşum ve gelişim riskini düşürmektedir. Serbest oksijen türlerinin düşürülmesinde ve oksidatif stresin azaltılmasında rol olarak kansere karşı koruyucu özellik göstermektedir (Arı ve ark, 2017).

Fitokimyasallar kanser riskinin düşürülmesinde ve önlenmesinde rol oynamaktadırlar. Buna ek olarak, fitokimyasallar anti-kanser, anti-oksidan ve anti-inflamatuar etki göstermektedirler. Fitokimyasallar anti-oksidan özelliklerini serbest radikallerin bağlanması, oksidatif stresin azaltılmasında ve metallerle şelat oluşturarak göstermektedir. Kanser hücre poliferasyonunu baskılayan enzimlerin aktivasyonunda yer almakta, tümör oluşumunu inhibe etmekte ve apoptozu desteklemektedirler (Demir & Akpınar, 2020). Özellikle Akdeniz diyeti, kırmızı şarap ve kırmızı meyve tüketimi ile alınan zengin resveratrol ve diğer polifenol içeriği ile anti-kanser ve anti-oksidan etki göstermekte ve tümör nekroz faktör α (TNF- α) ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) üretim ve aktivasyonunu düzenleyerek kansere karşı koruyucu rol oynayabilmektedir (Güneş & Tek, 2021).

Akdeniz diyetinin bir diğer kanser gelişim ve oluşumuna karşı koruyucu etkisi ise zeyinyağının içerdiği oleuropein, hidroksitirosol ve türevleri gibi fenolik bileşikler tarafından sağlanmaktadır. Bu bileşikler anti-kanser, anti-inf-

lamatuar, anti-oksidan ve anti-anjiyojenik etkiler göstermektedirler (Güneş & Tek, 2021). Beslenme içeriğinin yüksek miktarda doymuş ve trans yağ asitleri içermesi kanser gelişim ve oluşum riskini arttırabilmektedir. Düzenli ve ağırlıklı tüketim ile birlikte vücut homestazı bozulmaktadır. Artmış adi-poz doku, pro-inflamatuar stokin salınımını, oksidatif stresi, inflamasyonu, IGF-1 aktivitesini ve dolayısı ile proliferasyonu, tümör gelişimini ve metas-tazi destekleyebilmektedir. Bütün bu olayların varlığı ile birlikte karsinoge-nez oluşumu desteklenebilmektedir (Mentoor ve ark., 2019). Yüksek mik-tarda tuz ve sodyum tüketimi karsinoma oluşumunu destekleyebilmekte ve başta gastirik kanser olmak üzere kanser oluşum ve gelişim riskini arttırabil-mektedir (Shin ve ark, 2016). Son olarak tek başına kansorejen etki göster-memekle birlikte, nitrit/nitrat bileşenlerinin alımı kanser oluşum ve gelişim riskini arttırabilmektedir. Besinlerin pişirme ve sindirim aşamalarında farklı bileşenler ile reaksiyona girerek potansiyel kansorejen madde oluşumunu desteklemektedirler (Turp & Sucu, 2016).

Şekil 2 bahsi geçen potansiyel etki mekanizmalarını göstermektedir.



Şekil 2. Güncel Beslenme Modelleri ve Kanser Gelişimi Üzerindeki Potansiyel Etkileri [Yazarlar tarafından 'Popüler Beslenme Modellerinde Yer Alan Bazı Besin Öğeleri ve Bileşenlerinin Potansiyel Kanser İlişkisi' alt başlığında yer alan literatür bilgileri baz alınarak hazırlanmıştır.]

Güncel literatür farklı beslenme modellerinin kanser gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyen bir çok araştırma içermektedir. Konu ile ilgili bazı çalışmalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Konu ile ilgili bazı güncel çalışmalar

Beslenme modeli	Yöntemler	Sonuçlar	Referans
AKDENİZ DİYETİ	<p><i>Meta-analiz</i></p> <p>n: 2.130.753</p>	<p>1) Akdeniz diyetine uyum arttıkça genel kanser mortalitesi azalmaktadır.</p> <p>2) Akdeniz diyetine uyum arttıkça kolorektal kanser riski azalmaktadır.</p> <p>3) Akdeniz diyetine uyumun artması ile meme kanseri riskinde %6'lık düşüş gözlemlenmektedir.</p>	(Schwingshackl ve ark., 2017)
	<p><i>Vaka-kontrol çalışması</i></p> <p>n: Meme Ca tanısı almış 3034 kadın ve sağlıklı 3392 kadın</p> <p>Beslenme ile ilişkili materyal:</p> <p>-Akdeniz diyet skoru</p> <p>-Besin tüketim sıklığı</p>	<p>1) Akdeniz diyetine uyum arttıkça meme kanseri riski azalmaktadır.</p>	(Turati ve ark., 2018)
DASH DİYETİ	<p><i>Vaka-kontrol çalışması</i></p> <p>n: Meme Ca tanısı almış 477 ve sağlıklı 507 kadın</p> <p>Beslenme ile ilişkili materyal:</p> <p>-DASH diyeti uyum ölçeği</p> <p>-Besin tüketim sıklığı</p>	<p>1) DASH diyetine uyum arttıkça meme kanser riski azalmaktadır.</p> <p>2) DASH diyetine en yüksek uyum meme kanser riskinde %34 azalma ile ilişkilendirilmiştir.</p> <p>3) Pre-menopozal kadınlarda DASH diyetine uyum ile birlikte meme kanser riski %32, post-menopozal kadınlarda ise %38 daha düşük bulunmuştur.</p>	(Toorang ve ark., 2022)

Beslenme modeli	Yöntemler	Sonuçlar	Referans
Beslenme modeli	Yöntemler	Sonuçlar	Referans
DASH DİYETİ	<p><i>Meta-analiz</i></p> <p>[17 ilişkili çalışma incelenmiştir.]</p>	<p>1) DASH diyeti uyumu ile tüm kanser mortalitesinin azaldığı gözlemlenmiştir.</p> <p>2) DASH diyetine uyum arttıkça kolorektal kanser riski azalmaktadır.</p> <p>3) DASH diyeti ve endometrial ve meme kanseri arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir.</p> <p>4) Akciğer kanseri ve DASH uyumu arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir.</p> <p>5) DASH diyeti ekstrahepatik ve safra kesesi kanseri için koruyucu rol oynarken intrahepatik kanser için koruyucu olmadığı bildirilmiştir.</p>	(Mohsenpour ve ark., 2019)
NORDİK DİYETİ	<p><i>Vaka-kontrol çalışması</i></p> <p>n: Mesane kanseri tanısı almış 100 yetişkin ve 200 sağlıklı birey</p> <p>Beslenme ile ilişkili materyal: -İskandinav gıda indeksi</p>	<p>1) Nordik diyetine uyum arttıkça mesane kanser riski azalmaktadır.</p>	(Hajjar ve ark., 2022)

Beslenme modeli	Yöntemler	Sonuçlar	Referans
NORDİK DİYETİ & AKDENİZ DİYETİ	n: Kolorektal kanser tanısı almış 1200 hasta Beslenme ile ilişkili materyal: -Besin tüketim sıklığı -İskandinav gıda indeksi -Modifiye Akdeniz diyet skoru	1) Hem Akdeniz diyeti hem de Nordik diyetine yüksek uyumun daha düşük tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.	(Ratjen ve ark., 2017)
Beslenme modeli	Yöntemler	Sonuçlar	Referans
VEGAN BESLENME	<i>Meta-analiz çalışması</i> n: 3.059.009	1) Vegan beslenme ve diğer bitkisel tabanlı beslenme modelleri, sindirim sistemi kanserleri üzerinde koruyucu etki göstermektedirler.	(Dinu ve ark., 2022)
	n: 77.659 (380 kolon, 110 rektal Ca) Beslenme ile ilişkili materyal: -Besin tüketim sıklığı ölçeği	1) Vegan beslenme alışkanlıklarının yüksek diyet posası ve C vitamini içermesi nedeni ile kolorektal kanser için potansiyel koruyucu etki gösterebileceği vurgulanmıştır.	(Orlich, ve ark, 2015)

Beslenme modeli	Yöntemler	Sonuçlar	Referans
BATI TARZI BESLENME	<p><i>Meta-analiz çalışması</i></p> <p>n: 580.768 (3,401 Mesane Ca olgusu ve 577.367 sağlıklı birey)</p> <p>Beslenme ile ilişkili materyal: -Besin tüketim sıklığı ölççeği</p>	<p>1) Vakaların, vaka olmayanlara kıyasla batı tarzı beslenmeye daha yüksek bağlılık gösterdiği belirlenmiştir.</p> <p>2) Özellikle erkek katılımcılar için batı tarzı beslenmeye uyum arttıkça mesane kanser riski artmaktadır.</p>	(Dianatinasab ve ark, 2020)
BATI TARZI BESLENME & AKDENİZ DİYETİ	<p>n: 41,437 sağlıklı katılımcı</p> <p>Beslenme ile ilişkili materyal: -İspanya diyet öyküsü ölççeği -Batı tarzı beslenme ilkeleri ve Akdeniz tipi beslenme modeli ilkeleri kapsamında değerlendirme</p>	<p>1) Batı diyetine uyum arttıkça kolorektal kanser riski artmaktadır.</p> <p>2) Özellikle erkeklerde Akdeniz diyetine uyum arttıkça, distal kolon kanseri riski azalmıştır.</p>	(Castelló ve ark, 2022)

Sonuç

Günümüzde kanser oluşum, gelişim ve progresyonunu engellemek amaçlı tıbbi beslenme tedavileri uygulanmaktadır. Beslenmenin kanser üzerine etkileri bilinmekle birlikte, sağlığı korumak ve sürdürmek amaçlı farklı beslenme modelleri oluşturulmuş ve kanser çalışmalarına dahil edilmiştir. Kanser oluşum ve gelişim riskini azaltmak için uygulanması gereken potansiyel ilkeler dikkate alındığında Akdeniz diyeti bütün bu ilkeleri içerisinde barındırmaktadır. Kültürel bir miras olan Akdeniz diyeti besin içeriği nedeni ile kanser hücre oluşum ve gelişimini potansiyel olarak azaltmakta ve anti-oksidan, anti-anjiyojenik, anti-inflamatuar, anti-tümör etki göstermektedir. Sağlığın korunması ve geliştirilmesi adına Akdeniz diyeti ve Akdeniz tipi yaşam alışkanlık haline getirilmeli ve hayat boyu sürdürülmelidir.

Kaynakça

- Akkuş, Z. N., & Çalışkan, G. (2019). Nordik Diyeti ve Sağlık Etkileri. *Academic Studies on Natural and Health Sciences*, 475.
- Alptekin, İ. s. (2017). Anti-Kanser Etkiler Işığında D Vitamini ve Kanser. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2017(2), 70-74.
- Aras, H. K., & Özer, R. M. (2021, Nisan 4). Ketojenik Diyet Ve Kanser. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 11-19.
- Arı, M., Öğütlü, S., & Döğür, F. K. (2017). Kanser önlenmesinde antioksidanların rolü. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(2), 67-74.
- Castelló, A., Rodríguez-Barranco, M., Larrea, N. F., Jakszyn, P., Dorronsoro, A., Amiano, P., . . . Sánchez, M.-J. (2022). Adherence to the Western, Prudent and Mediterranean Dietary Patterns and Colorectal Cancer Risk: Findings from the Spanish Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Nutrients*, 14(15), 3085.
- Clemente-Suárez, V. J., Mielgo-Ayuso, J., Martín-Rodríguez, A., Ramos-Campo, D. J., Redondo-Flórez, L., & Tornero-Aguilera, J. E. (2022). The Burden of Carbohydrates in Health and Disease. *Nutrients*, 14(18), 3809.
- Çevik, B. A., & Pirinççi, E. (2017). Beslenme ve Kanser. *Fırat Tıp Dergisi*, 22(1), 1-7.
- Dayı, T., & Erge, S. (2020). Diyet Posasının ve Bağırsak Mikrobiyotasının Kolon Kanseri Riskine Etkileri. *Bes Diy Derg*, 48(1), 91-97.
- Demir, T., & Akpınar, Ö. (2020). Biological Activities of Phytochemicals in Plants. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 8(8), 1734-1746.
- Dianatinasab, M., Wesselius, A., Salehi-Abargouei, A., Yu, E. Y., Brinkman, M., Fararouei, M., . . . Zeegers, M. P. (2020). Adherence to a Western dietary pattern and risk of bladder cancer: A pooled analysis of 13 cohort studies of the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants international study. *International journal of cancer*, 147(12), 3394-3403.
- Dinu, M., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Sofi, F. (2022). The relationship between plant-based diet and risk of digestive system cancers: A meta-analysis based on 3,059,009 subjects. *Frontiers in Public Health*, 10, 1596.
- Ditano-Vázquez, P., Torres-Peña, J. D., Galeano-Valle, F., Pérez-Caballero, A. I., Demelo-Rodríguez, P., Lopez-Miranda, J., . . . Alvarez-Sala-Walther, L. A. (2019). The fluid aspect of the Mediterranean diet in the prevention and management of cardiovascular disease and diabetes: the role of

- polyphenol content in moderate consumption of wine and olive oil. *Nutrients*, 11(11), 2833.
- Encarnação, J. C., Pires, A. S., Amaral, R. A., Gonç alves, T. J., Laranjo, M., Casalta-Lopes, J. E., . . . Botelho, M. F. (2018). Butyrate, a dietary fiber derivative that improves irinotecan effect in colon cancer cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 56, 183-192.
- Ercan, A., & Arslan, S. (2013). G n m zdeki Moda Diyetlerin Enerji ve Besin  geleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 41(1), 50-57.
- Farag, M. A., & Gad, M. Z. (2022). Omega-9 fatty acids: potential roles in inflammation and cancer management. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 20(1), 1-11.
- García-Montero, C., Fraile-Martínez, O., G mez-Lahoz, A. M., Pekarek, L., Castellanos, A. J., Noguerales-Fraguas, E., . . . Ortega, M. A. (2021). Nutritional components in Western diet versus Mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay. Implications for health and disease. *Nutrients*, 13(2), 699.
- G kçen, M., Aksoy, Y. Ç., &  zcan, B. A. (2019). Vegan beslenme tarzına genel bakış. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 1(2), 50-54.
- Grosso, G., Bella, F., Godos, J., Sciacca, S., Rio, D. D., Ray, S., . . . Giovannucci, E. L. (2017). Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutrition reviews*, 75(6), 405-419.
- Guasch-Ferr , M., & Willett, W. C. (2021). The Mediterranean diet and health: A comprehensive overview. *Journal of internal medicine*, 290(3), 549-566.
- Güneş, B. D., & Tek, N. A. (2021). Meme kanserinden korunmada ve meme kanseri tedavisinde akdeniz diyetinin etkisi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(2), 442-454.
- Hajjar, M., Rezazadeh, A., Naja, F., Parizi, M. K., Jalali, S., & Rashidkhani, B. (2022). Association of the Healthy Nordic Food Index with risk of bladder cancer: a case-control study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 76(3), 482-486.
- He, Y., Wang, B., Wen, L., Wang, F., Yu, H., Chen, D., . . . Zhang, C. (2022). Effects of dietary fiber on human health. *Food Science and Human Wellness*, 11(1), 1-10.
- Koçak, T., & Tek, N. A. (2021). Prostat Kanseri Etiyoloji ve Tedavisinde Beslenmenin Rolü. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(3), 1247-1256.
- Kocamaz, D., Tuncer, A., Yamak, D., Sever,  ., & Yıldırım, M. (2019). Kanser ve Onkolojik Rehabilitasyon. *Zeugma Sağlık Araştırmaları Dergisi*, 1(1), 24-29.

- Krznarić, Ž., Karas, I., Kelečić, D. L., & Bender, D. V. (2021). The Mediterranean and Nordic Diet: A Review of Differences and Similarities of Two Sustainable, Health-Promoting Dietary Patterns. *Frontiers in Nutrition*(8), 339.
- Lewandowska, A. M., Rudzki, M., Rudzki, S., Lewandowski, T., & Laskowska, B. (2018). Environmental risk factors for cancer. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 26(1), 1-7.
- López-Taboada, I., González-Pardo, H., & Conejo, N. M. (2020). Western diet: implications for brain function and behavior. *Frontiers in Psychology*, 11, 564413.
- Madigan, M., & Karhu, E. (2018). The role of plant-based nutrition in cancer prevention. *Journal of Unexplored Medical Data*, 3(9).
- Malesza, I. J., Malesza, M., Walkowiak, J., Mussin, N., Walkowiak, D., Aringazina, R., . . . Mądry, E. (2021). High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: a narrative review. *Cells*, 10(11), 3164.
- Marrone, G., Guerriero, C., Palazzetti, D., Lido, P., Marolla, A., Daniele, F. D., & Noce, A. (2021). Vegan Diet Health Benefits in Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 13(3), 817.
- Mayne, S. T., Playdon, M. C., & Rock, C. L. (2016). Diet, nutrition, and cancer: past, present and future. *Nature reviews clinical oncology*, 13(8), 504-515.
- Mehra, K., Berkowitz, A., & Sanft, T. (2017). Diet, Physical Activity, and Body Weight in Cancer Survivorship. *Medical Clinics*, 101(6), 1151-1165.
- Meltzer, H. M., Brantsæter, A. L., Trolle, E., Eneroth, H., Fogelholm, M., Ydersbond, T. A., & Birgisdottir, B. E. (2019, September 14). Environmental Sustainability Perspectives of the Nordic Diet. *nutrient*, 11(2248), 1-18.
- Mentoor, I., Engelbrecht, A.-M., & Nell, T. (2019). Fatty acids: Adiposity and breast cancer chemotherapy, a bad synergy? *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 140, 18-33.
- Mirabelli, M., Chiefari, E., Arcidiacono, B., Corigliano, D. M., Brunetti, F. S., Maggisano, V., . . . Brunetti, A. (2020). Mediterranean diet nutrients to turn the tide against insulin resistance and related diseases. *Nutrients*, 12(4), 1066.
- Mohsenpour, M. A., Fallah-Moshkani, R., Ghiasvand, R., Khosravi-Boroujeni, H., Ahmadi, S. M., Brauer, P., & Salehi-Abargouei, A. (2019). Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) dietary pattern reduces the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Nutrition*, 6, 513-525.

- Nasir, A., Bullo, M. M., Ahmed, Z., Imtiaz, A., Yaqoob, E., Safdar, M., . . . Yaqoob, S. (2022). Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review. *60(8)*, 1375-1387.
- Olakowski, M., & Bułdak, Ł. (2022). Modifiable and non-modifiable risk factors for the development of non-hereditary pancreatic cancer. *Medicina*, *58(8)*, 978.
- O'Neill, A. M., Burrington, C. M., Gillaspie, E. A., Lynch, D. T., Horsman, M. J., & Greene, M. W. (2016). High-fat Western diet-induced obesity contributes. *Nutrition Research*, *36(12)*, 1325-1334.
- Orlich, M. J., Singh, P. N., Sabaté, J., Fan, J., Sveen, L., Bennett, H., . . . Fraser, G. E. (2015). Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA internal medicine*, *175(5)*, 767-776.
- Pekmezci, H., & Başaran, B. (2021). Kanser Hastalarının Beslenme Alışkanlıkları. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi*, *13(2)*, 386-95.
- Ramezani-Jolfaie, N., Mohammadi, M., & Salehi-Abargouei, A. (2020). Effects of a healthy Nordic diet on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, *25(5)*, 1141-1150.
- Ratjen, I., Schafmayer, C., Giuseppe, R. d., Waniek, S., Plachta-Danielczik, S., Koch, M., . . . Notes, W. L. (2017). Postdiagnostic Mediterranean and Healthy Nordic Dietary Patterns Are Inversely Associated with All-Cause Mortality in Long-Term Colorectal Cancer Survivors. *The Journal of nutrition*, *147(4)*, 636-644.
- Sakkas, H., Bozidis, P., Touzios, C., Kolios, D., Athanasiou, G., Athanasopoulou, E., . . . Gartzonika, C. (2020). Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina*, *56(2)*, 88.
- Salar, B., & Kuruüzüm-Uz, A. (2021). Omega Yağ Asitleri: Biyolojik Etkileri ve Bitkisel Kaynakları. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, *41(3)*, 194-209.
- Sapienza, C., & Issa, J.-P. (2016). Diet, nutrition, and cancer epigenetics. *Annual review of nutrition*, *36(2016)*, 665-81.
- Sawan, A., Sergio, D., Accardi, G., Aiello, A., Caruso, C., Duro, G., . . . Candore, G. (2021). Healthy ageing and Mediterranean diet: A focus on hormetic phytochemicals. *Mechanisms of Ageing and Development*, *200*, 111592.
- Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., c. g., & Hoffman, G. (2017). Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, *9(10)*, 1063.

- Shin, J.-Y., Kim, J., Choi, K. S., Suh, M., Park, B., & Jun, J. K. (2016). Relationship between salt preference and gastric cancer screening: an analysis of a nationwide survey in Korea. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 48(3), 1037-1044.
- Siervo, M., M.Shannon, O., J.Llewellyn, D., CM.Stephane, B., & Fontana, L. (2021). Mediterranean diet and cognitive function: From methodology to mechanisms of action. *Free Radical Biology and Medicine*, 176, 105-117.
- Tang, C., Wang, X., Qin, L.-Q., & Dong, J.-Y. (2021). Mediterranean diet and mortality in people with cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients*, 13(8), 2623.
- Tokay, A., Yılmaz, C., Bülbül, N., Boyraz, Ö., & Bölük, S. (2022). Sürdürülebilir Beslenme Modellerinden Akdeniz Diyetinin Sürdürülebilirlikteki Yeri. *TOĞÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 187-201.
- Toorang, F., Sasanfar, B., Esmailzadeh, A., & Zendehtdel, K. (2022). Adherence to the DASH Diet and Risk of Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 22(3), 244-251.
- Turati, F., Karioli, G., Bravi, F., Ferraroni, M., Serraino, D., Montella, M., . . . vecchia, v. l. (2018). Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk. *Nutrients*, 10(3), 326.
- Turp, G. Y., & Sucu, Ç. (2016). Et ürünlerinde nitrat ve nitrit kullanımına potansiyel alternatif yöntemler. *Celal Bayar University Journal of Science*, 12(2), 231-242.
- Uzdil, Z., & Kaya, P. S. (2018). DASH Diyeti ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Genel ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*, 1(3), 141-145.
- Ünsal, A. (2018). Kanserde Beslenme. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(1), 8-15.
- Wang, J.-J., Lei, K.-E., & Han, F. (2018). Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 22(12), 3855-3864.
- Wickman, B. E., Enkhmaa, B., Ridberg, R., Romero, E., Cadeiras, M., Meyers, E., & Steinberg, F. (2021). Dietary Management of Heart Failure: DASH Diet and Precision Nutrition Perspectives. *Nutrients*, 13(12), 4424.
- World Health Organization. (2020). Ekim 29, 2022 tarihinde World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> adresinden alındı
- World Health Organization. (2022). Kasım 12, 2022 tarihinde World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> adresinden alındı

Sağlık Bilimleri Araştırmaları: Temel Tıp-II

Health Science Research: Basic Medicine- II

Editör: Prof. Dr. Hülya Çiçek

 ÖZGÜR
YAYINLARI

