

Sağlık Bilimleri Araştırmaları Temel Tıp-III

Editör: Prof. Dr. Hülya Çiçek



 ÖZGÜR
YAYINLARI

Sağlık Bilimleri Araştırmaları: Temel Tıp-III

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-III

Health Science Research: Basic Medicine III

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): 978-975-447-762-7

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub248>



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-III*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub248>. 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/>



Önsöz

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

Preface

Dear readers;

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

Önsöz	iii
Preface	v

Bölüm 1

Acil Tıpta Liderlik: Türler, Modeller, Yaklaşımlar	1
<i>Can Cengiz</i>	

Bölüm 2

Atriyal Fibrilasyon Gelişmesinde Oksidatif Stresin Önemi	21
<i>Meral Ekim</i>	
<i>Hasan Ekim</i>	

Bölüm 3

Premature Ovarian Insufficiency (POI): A Current Overview of Diagnosis, Etiopathology, Epidemiology, Symptomatology, and Treatment Options	33
<i>Oya Korkmaz</i>	

Bölüm 4

Antimikrobiyal Peptitlere Yönelik Güncel Eğilimler; Nanotaşıyıcı Sistemeler ve Farmasötik Uygulamalar	81
<i>Ahmet Arif Kurt</i>	
<i>Bashar Ibrahim</i>	

Bölüm 5

Diyabetin Önlenmesinde ve Tedavisinde Akdeniz Diyetinin Rolü 113

Meral Ekim

Hasan Ekim

Bölüm 6

Kserostomi ile Yaşamak: Sorunlar ve Olası Çözümler 127

Melda Pelin Akkitap

Acil Tıpta Liderlik: Türler, Modeller, Yaklaşımlar

Can Cengiz¹

Özet

Hızla değişen toplumsal ve teknolojik gelişimlerle belirlenen çağımızda, dünya genelindeki kurumlar, örgütlenmeler ve hizmetler de yeniden yapılanmaktadır. Bu değişimin öncelikli unsuru, etkili liderliğin kurumsal başarıyı sağlama noktasındaki kilit rolünün tanınmasıdır. Çalışmamız, sağlık hizmetleri alanına odaklanarak özellikle acil tıp birimlerinde liderliğin ve liderlik eğitiminin önemini vurgulamaktadır.

Tıbbi uygulamalar giderek karmaşık ve dinamik hale geldikçe, başarılı liderliğe olan ihtiyaç görünür hale gelmiştir. Tıbbi liderler sadece ekiplerini yönlendirmekle kalmaz, aynı zamanda bir kurumun kültürüne katkıda bulunur; hasta bakımını, ekip üyelerinin memnuniyet ve genel performansını etkileyerek sağlık hizmetlerinin yapısını belirler. Acil servis üniteleri ve ekipleri genel sağlık hizmetleri bağlamında oynadıkları kritik rol ve kriz anlarına her zaman açık olmaları ile takım çalışmasını gerektiren en önemli birimlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Acil tıp birimlerinde etkili liderler, farklı liderlik tür ve modellerini bir arada kullanarak güven aşılar, sağlıklı iletişimi teşvik eder ve yüksek stresli senaryolar içerisinde ekip uyumunu kolaylaştırarak nihai olarak hizmetin kalitesini belirlerler.

Diğer taraftan özellikle acil tıp hizmetlerinde liderlik ve liderlerin rol ve önemine ilişkin bilimsel literatür kısıtlı kalmaktadır. Çalışmamız söz konusu kısıtlı literatür taranarak acil tıpta liderlik olgusunu; liderlik türleri, tıpta liderlik eğitiminin yapısı, olası sorunlar ve çözüm önerileri bağlamında irdelemektedir.

Anahtar Sözcükler: Acil tıpta liderlik, Sağlık hizmetlerinde ekip çalışması, Liderlik eğitimi, Sağlık iletişimi

1 Dr. Öğretim Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İletişim Fakültesi, Yeni Medya ve İletişim Bölümü, ORCID ID: 0000-0002-3938-9506, E-posta: cancengiz@beun.edu.tr

1. Giriş

20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren toplumsal yapı ve kurumlardaki değişimler, liderliği giderek ön plana çıkarmıştır. Liderlik olgusu, toplumsal alanda yaşanan tarihsel değişimlere ve gelişimlere kayıtsız kalmamış, geçtiğimiz yüzyılın başlarında sistemli hale gelen klasik yönetim anlayışı yerine, açık örgütlenmeye uygun bir liderlik anlayışı yerleşmiştir. Her geçen gün çeşitlilik arz eden lider(ler) ve liderlik, sosyal grup ya da kurumların varlığını devam ettirmesi için gerekli bir nitelik olarak ele alınmaktadır (Öztürk, 2016:15). Üstelik son çeyrek asır içerisinde liderlik; akademik ve mesleki tartışmalarda giderek artan bir şekilde ‘moda’ bir konu olarak varlığını sürdürmektedir. Diğer taraftan gerek liderliğin tanımı gerekse de iyi bir lider olmak için gereken nitelikler tartışılır olmaya devam etmektedir. Bu durumun en önemli sebeplerinden biri ise hiç kuşkusuz her grup ya da toplumsal yapı içerisinde liderliğin önemli bir bileşen olarak karşımıza çıkması ve söz konusu çeşitliliğin liderliğin tanım ve mahiyetini de etkilemekte oluşudur. Dolayısıyla liderlik tarih boyunca farklı zihniyetleri, ortamları ve eğilimleri yansıtan yaklaşımlar çerçevesinde son derece geniş bir araştırma kapsamı sunmaktadır. İlk etapta siyaset ya da yönetim bilimleri sınırları içerisinde ve görece kısıtlı bir çerçevede ortaya konulan liderlik araştırmaları zamanla takipçileri, paydaşları, amirleri, çalışma ortamını, kuruluşların iç yapılanmasını, kültürel özellik ve coğrafi farklılıkları da içerecek biçimde genişlemiştir (Lega vd. 2017:95).

Liderliğin zaman, mekân ve içerisinde var olduğu yapı(lar) bağlamında sergilediği değişim ve farklılaşmaya paralel olarak, kavram ile ilgili ortaya konulan tanımlar da çeşitlilik arz etmiştir. Nitekim neredeyse kavramı tanımlamaya çalışan kişi sayısı kadar liderlik tanımının bulunduğu söylenebilir (Chałupnik ve Atkins, 2020:2). Tanımların çeşitliliğine rağmen liderliğin genel olarak bir grubun ortak amaçlar kapsamında sevk ve idare edilmesi bağlamında tanımlandığı söylenebilir. Bu çerçevede lider ise insanların davranışlarını etkileme kapasitesine sahip, birlikte çalıştığı kişilerin istek ve ihtiyaçlarını zamanında sezen, yaratıcı bir özne olarak tanımlanabilir (Gündüz ve Karadağ, 2019: 428). Diğer taraftan liderlik geniş bir anlamlar kümesine, ilkeler bütününe, çeşitli niteliklere ve geniş bir uygulama sahasına işaret ettiği nispette, son derece kapsamlı bir terminolojinin hem önemli bir parçası, hem de belirleyicisidir. Liderlik literatürü incelendiğinde, kimi çalışmaların bilgi ve yetenekleri tespit etmeye yöneldiği, kimi çalışmaların ise ‘süreç’ merkezli bir yaklaşım sergilediği görülmektedir.

Genel olarak liderliğe yönelik araştırma ve literatürün altını çizdiği farklılaşmanın en önemlilerinden biri ise yönetici ile lider kavramları

arasındadır. Doğal sağduyu ya da gündelik düşünce açısından birbirinden kolaylıkla ayrı düşünülmeyen bu iki kavram, liderlik literatürü açısından tamamen farklı olgular olarak ele alınmaktadır. Bu bağlamda mevcut literatürde yönetim ya da yönetici, sınırları önbelirlenmiş kimi iş ve hedefleri gerçekleştirmekle ve bu bağlamda finansal kaynaklar da dahil olmak temel bileşenlerin idaresi ile tanımlanırken liderlik; vizyon, strateji, taktik, yeni hedefler belirleyebilme ve yenilikçilik gibi kavramlarla beraber ele alınmaktadır. Bu bağlamda mevcut literatürü takip ederek, bir kurum ya da grup içerisinde formel bir yöneticinin varlığının, liderin/liderliğin var olduğu anlamına gelmediği eklenmelidir.

Liderliğe yönelik terminoloji, literatür ve çalışmaların bazıları daha genelken, diğer bazıları ise belirli mesleklere veya disiplinlere özgü olma eğilimindedir (Lateef vd, 2018:74). Bu bağlamda liderliğin özellikle hızlı teşhis ve müdahalenin son derece önemli olduğu ve insan hayatını birebir ilgilendiren sağlık hizmetlerinde ve özellikle de acil tıp alanında ön plana çıkması kaçınılmaz olmaktadır. Genelde sağlık alanında, özeldde ise acil tıpta liderliğe ilişkin literatür taraması yaparak hazırladığımız derlemede, konu ile ilgili çalışmalardan hareketle acil tıpta liderliğin önemi, liderlik türleri ve eğitimi üzerinde durulacak, eksiklikler ve olası çözüm yolları üzerinde durulacaktır. Çalışmamızın amacı özellikle acil tıpta liderliğin ve liderlik eğitiminin önemine ve çağdaş gelişmeler ışığında güncel sorun alanlarına işaret etmektir.

2. Teori ve Pratikte Tıpta Liderlik/Tıbbi Liderlik

Büyük ölçüde bir insan hakkı olarak kabul edilen sağlık hizmetleri, seçim yapabilen ve yön belirleyebilen liderlere ihtiyaç duymaktadır (Lega vd. 2017:94). Gerek kimi popüler kültür ürünlerine gerekse de gündelik hayat içerisinde karşılaştığımız kimi pratiklere bakıldığında sağlık uzmanlarının doğal liderler olarak görünmeleri/temsili edilmeleri söz konusu durumun en önemli işaretlerinden biridir. İnsan sağlığını ve hayatını doğrudan ilgilendiren sağlık hizmetlerinde yaşanacak gecikme ya da sorunların çözümü bireysel ve toplumsal hayatımızın düzenli devamlılığı için şart gözükmektedir. Özellikle 2019 yılı sonundan itibaren yaşanan pandemi sürecinde, tıpta kriz yönetimi ve liderliğin önemi belirginleşmiştir. Diğer taraftan toplumsal ve teknolojik gelişmeler bağlamında sağlık sistemleri karmaşıklaştıkça, hizmet sunan profesyonellerin uyum gerekliliği artmakta, personelin işbirliği yapması ve faaliyetlerini de sorunsuz bir şekilde koordine etmesi gerekmektedir (Gündüz ve Karadağ, 2019: 428). Bu durum sağlık profesyonellerinin lider özellikleri sergilemesini neredeyse bir gereklilik haline getirmektedir.

Liderlik ve daha spesifik olarak tıbbi liderlik, bir kişinin profesyonel yaşamının her yönünü ve zorluklarını etkileme gücüne sahip bir potansiyeldir ve acil durumlarda daha belirgindir. Tıbbi liderlik, özellikle stres yükünün arttığı anlar ve acil durumlarda alınacak önlemler göz önünde bulundurulduğunda önemini giderek arttırmaktadır (Hershkovich vd., 2016:1). Diğer taraftan tıp eğitimi zamanla kendisini sürekli genişleyen bir bilgi birikimine uyarlarken, doktor/hekim liderliği alanı az gelişmiş olmaya devam etmektedir (Pronovost vd., 2009). Sağlık uzmanları ve çalışanları, hasta bakımına ilişkin tanı, tedavi ve hatta sağlık kurumunun idari yönlerine ilişkin eğitim almakta, ancak liderliği üstlenmenin teorik ve pratik yönlerinde yeterli eğitime ulaşamamaktadırlar. Pek çok tıp fakültesindeki eğitim müfredatı, organize bir liderlik eğitimini içermemektedir. Bu durum, sağlık çalışanlarının lider olarak oynaması gereken kritik rolün yeterince tanınmamasından kaynaklanmaktadır (Hershkovich vd., 2016:1).

Geleneksel tıp eğitimi ve pratiği, doktor-hasta ilişkisinde bireysel karar vermeye odaklanırken liderlik, olası sorunları daha yüksek bir düzeyde incelemeyi ve sistematik olarak görme becerisini gerektirir (Collins-Nakai, 2006). Oysaki tıpta liderlik, formel eğitimin değişmez bir parçası olmaktan ziyade, pratik içerisinde edinilen tecrübeye bağlı bir olgu olarak görülmeye devam etmektedir. Örneğin acil tıp hekimleri dâhil olmak üzere genel olarak hekimler, hasta bakımının tanısal, terapötik ve hatta idari yönlerinde eğitilirler, ancak liderliği üstlenmenin ve sunmanın teorik ve pratik yönlerinde ayrıntılı bir eğitim almazlar (Lateef vd, 2018:73). Hızlı ve doğru teşhis koymanın yanı sıra efektif kararlar almanın ve bu kararları uygulamanın son derece önemli olduğu acil tıp alanında söz konusu eğitim eksikliği daha yakıcı sonuçlara gebe olmaktadır. 2020 yılında Tüpesis ve çalışma arkadaşları tarafından 38 farklı ülkede ve 377 sağlık uzmanı arasında gerçekleştirilen anket sonuçları da söz konusu yargıyı güçlendirir niteliktedir.

İlgili anket çalışmasında yanıt verenlerin çoğu kendilerini acil tıp uzmanı (%81, 306/377) olarak tanımlarken, diğerleri kendilerini acil tıpta asistan hekim (%9,5, 36/377) ve acil tıp uzmanı olmayan hekim (%4,5, 17/377) olarak tanımlamıştır. Ankete katılanların büyük bir çoğunluğu, kurumlarında, eğitim programlarında veya profesyonel organizasyonlarında liderlik, yönetim veya yönetim ilkelerine odaklanan gelişmiş bir müfredatın eksikliğine işaret etmiştir. Yönetim ve liderlik yetkinliklerinin acil tıp eğitimine daha yoğun bir biçimde dâhil edilmesi konusunda birçok ülkede akademik çalışmalar yapılmaktadır (Tüpesis vd., 2020:1). Söz konusu çalışmanın liderlik eğitiminin, tıp eğitiminin tüm yönlerine resmi olarak entegre edilmesi gerekliliğini giderek daha açık hale getiren çalışmalardan sadece biri olduğu eklenmelidir.

Tıp eğitiminde liderliğe gereken önemin halen verilmediği söylenebilecekse de tıpta liderliğe ilişkin akademik araştırma ve yayınların, genel liderlik literatürü içerisinde ciddi bir yer kapladığı ve bu durumun her geçen gün belirginleştiği görülmektedir. Akademik literatürde söz konusu olgunun ne kadar önemli olduğunu belirlemeye çalıştığımız araştırmamızda Web of Science indeksinde taranmış makaleler içerisinde bir değerlendirmeye gidilmiştir. İndeks içerisinde yer alan makaleler içinde 'leadership' anahtar kelimesi 'tüm alanlarda' tarandığında karşımıza çıkan makaleler ilk olarak yönetim bilimleri disiplinine ait gözükmektedir. İşletme alanı liderlik anahtar kelimesinin tüm alanlarda fazla yer aldığı ikinci disiplin olurken, genel tıp alanı üçüncü sıradaki yeri ile dikkat çekmektedir. Liderlik anahtar kelimesinin sadece makale başlıklarında taranması ve alt disiplinlere dağıtılması halinde ise hemşirelik ve sağlık politikalarının yine ilk beş sıra içerisinde olduğu görülmektedir. Söz konusu bulgular ışığında, sağlık alanında liderlik olgusuna yönelik akademik ilginin gelişkin olduğu, ancak söz konusu literatürün yoğun olarak formel tıp eğitiminde liderliğin göz ardı edildiğine yönelik yargıyı desteklediği görülmektedir. Yukarıda da ifade etmeye çalıştığımız gibi liderlik eğitiminin eksikliği, olumsuz sonuçlarını en çok acil tıp alanında göstermeye yatkındır.

3. Acil Tıpta Liderlik ve Liderlik Türleri

Sağlık hizmetleri, işbirliği veya uyumlu takım/ekip çalışmasını gerektiren son derece karmaşık bir ortamda yürütülmektedir. Acil serviste hemşirelerin, doktorların, teknisyenlerin, sekreterlerin ve yöneticilerin, hastayla veya diğer paydaşlarla işbirliği yaparak olumlu sonuçlar elde etmek için çalışmaları gerekmektedir. Güvenli bir kültür, etkili bir takım yapısı, yetkilendirilmiş takım üyeleri ve sağlıklı iletişimin sonucudur. Bilindiği üzere sağlık hizmetlerinin yapısı, hastalarla ilişkiler ve hizmetlerin sunumu hızla değişmektedir (Jones ve Powers, 2013:199). Söz konusu değişimlere adapte olabilmek ise teori ve pratikte liderliğin işlerliğinin ekip çalışmasını destekleyecek bir biçimde geliştirilmesine bağlıdır.

Kurumsal yapılar ve teknolojinin katkısı ile hızlı bir değişim gösteren iş ve çalışma pratikleri giderek daha karmaşık hale geldikçe, organizasyonlarda etkili işleyişi sağlamak için verimli ekiplerin gerekliliği ortaya çıkmıştır. Nitekim sağlık sektörü de bu durumun istisnası değildir (Hughes vd, 2016:1266). Genelde sağlık sisteminin karmaşıklaşan yapısı ve her geçen gün daha da spesifik hale gelen işbölümü ve uzmanlaşma, sağlık hizmetlerinde uyumlu takım çalışmasının önemini arttırmaktadır. Diğer taraftan acil servis departmanları, genel sağlık hizmetleri bağlamında oynadıkları kritik rol ve kriz anlarına her zaman açık olmaları ile takım çalışmasını gerektiren

en önemli birimlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Ekip çalışmasının sağlıklı ve koordineli bir biçimde yürütülmesinin önemli unsurlarından biri olan liderlik de acil servislerde varlığı ve önemi yadsınamayacak bir özellik sergilemektedir.

Harper ve McCully'e göre (2007:286), yoğun bakım üniteleri ile birlikte acil tıp birimleri yüksek şiddetli öncelik sahibi ünitelerdir. Bu üniteler, genellikle hemen yoğun bakıma ihtiyaç duyan ve zaman zaman yüksek sayılara ulaşabilen hastaları tedavi ederler ve bu nedenle söz konusu birimlerin uzman ve çalışanları yüksek bir bilişsel donanım ve tecrübeye sahip olmalıdırlar. Hızlı karar verme, karar alma ve tedavi aşamaları yoğun bir konstrasyonun yanı sıra verimli bir ekip çalışmasını da gerektirmektedir.

Yüksek bilişsel ve hatta fiziksel yükü tanımlanan ünitelerde sağlık çalışanları, takım çalışması ve liderlik gibi konularda zorlu, stresli bir çalışma alanına sahiptirler. Sağlık çalışanları aldıkları eğitimin iş ortamına uygulanmasını engelleyebilecek çeşitli engellerle karşılaşabilmektedir. Söz konusu engeller karşısında, işle ilişkilendirilmiş bilgi, beceri ve yeteneklerin uygulanmasında zorluk yaşayabilirler. Örneğin, acil serviste görev yapan bir doktor, hasta ile nasıl iletişim kurulacağına dair görüş ve önerileri acil tıbbi teknisyenlerine aktarma bağlamında daha az zaman ve daha az bilişsel kaynağa sahiptir. Bu durumda özellikle acil tıp ünitelerinde ortaya çıkacak kriz anlarına yönelik olarak en sağlıklı hazırlık, zaten birbiri ile uyum içerisinde çalışan bir ekibin ve üzerinde anlaşılmiş liderlik pratiklerinin yürürlükte olmasıdır (Hughes vd, 2016:1273).

Acil servis ünitelerinin, tüm sağlık hizmetleri içerisinde ekip çalışmasını ve sağlıklı liderlik pratiklerini belki de çok daha fazla gerektirmesinin birden çok sebebi bulunmaktadır. Acil tıp, sağlık hizmetlerinin içerisinde yer aldığı farklı kimi özellikleri ile belli bir ayrışmanın alanıdır ve bu özellikler acil tıp ünitelerini de kendine özgü pratiklerin mecrası haline getirmektedir. Öncelikle acil servisin stabil bir özellik sergilemekten çok, sürekli değişiklikler gösteren bir mahiyette olduğu söylenebilir. Diğer birçok durum ve zorluğun yanı sıra, (Covid-19 pandemisinde karşılaştığımız üzere) ortaya çıkabilecek kriz anları, ilk olarak acil tıbbi müdahalenin koordinasyonunu gerektirmektedir. Dolayısıyla acil tıp üniteleri yirmi dört saat boyunca, sürekli değişen talep ve değişimlerle başa çıkmak için işgücünün düzenli olarak organize edilmesini gerektirmektedir.

Acil tıpta koşullar yaşamı tehdit edici, akut ve acil olabilir, bu nedenle hızlı ve doğru karar verme, verileri zamanında değerlendirme, yönetim ve uygun düzenlemeye hızla ulaşmak gerekmektedir. Örneğin solunum sıkıntısı olan bir hastanın ne zaman entübe edileceği ya da bir yenidoğanın gözetimi, klinik

karar verme becerileri ve yetenekleri ortaya çıkaran (acil) klinik olaylardan sadece bazılarıdır (Lateef vd, 2018:73). Diğer taraftan son on yılda küresel sağlığı ve sağlık sisteminin işleyişini etkileyen başlıca sorunlardan biri olarak kabul edilen yoğunluğun, özellikle acil servis için doğru, zamanında ve verimli hasta bakımını sınırlayan ana faktörlerden biri olarak tanımlandığı bilinmektedir. 1980'li yıllardan bu yana, hasta yoğunluğunun doğru, zamanında ve etkili hastane bakımını sınırlayan başlıca faktörlerden biri olduğu belirlenmiştir. Covid-19 pandemisi, zaten iyi bilinen ve uluslararası ilgi gören bu fenomenin vurgulanmasına katkıda bulunmuştur (Savioli vd., 2022:1).

Acil servislerde yoğunluğu ve hastanın başka ünitelere taşınmasını azaltabilecek makro düzeydeki stratejiler arasında şunlar bulunmaktadır: kabul sürecinin basitleştirilmesi, bir akış yönetimi merkezinin kurulması, ayakta tedavi ortamının yoğunlaştırılması, hastane içinde hastaların daha verimli bir şekilde transferine izin veren koordinasyon ve yardımın entegrasyonu, planlanmış olmayan işlerin ayakta tedaviye yönlendirilmesi, hastane acil durum planlarının geliştirilmesi, hastane içinde koordinasyon yardımı ve hasta rehberlik programlarının entegrasyonu, hastane servisleri arasında daha iyi iletişim. Anlaşabileceği üzere, daha birçok olgu gibi acil serviste hasta yoğunluğunun giderilmesi için de, ekip çalışması, koordinasyon ve sağlıklı bir iletişim şart gözükmektedir. Kabul sürecinin basitleştirilmesi ve akış yönetimi merkezi, hasta akışının ve taşınmanın daha iyi kontrolünü garanti edebilir ve sonuçta bekleme sürelerinin azaltılmasına, aşırı kalabalık bir acil servisin daha iyi bir şekilde örgütlenmesine izin verebilir. Acil servisin yükünü azaltmak için kullanılacak başka bir yaklaşım, sistemli ve bilinçli bir şekilde uygulanan tıbbî müdahale önceliklerini belirleme yani triyajdır. Diğer taraftan ters triyaj, tedaviye daha fazla ihtiyaç duymayan ve istikrarlı olan hastaneye yatırılmış hastaların belirlenme sürecini ifade eder ve bunlar düşük veya hiç risk taşımadan taburcu edilebilecek hastalardır (Savioli vd., 2022:9). Trijaj ya da ters triyajın işlerliği için genel sağlık pratiği ve kurumsal ilkeler dışında sağlıklı karar alma süreçleri ve liderlik ön plana çıkmaktadır.

Acil tıp ünitelerinde yaşanabilecek yoğunluk sağlık personeli üzerinde olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Söz konusu durum özellikle Covid-19 pandemisinde de sağlık sektörü ve hizmetlerini derinden etkilemiştir. Acil tıp, uzun yıllardır sağlık hizmetlerinde en yüksek tükenmişlik vakalarından biriyle karşı karşıya kalmış ve 2019 koronavirüs salgını sırasında hasta bakımının ön saflarında yer almak, bu önemli zorluğu odak noktası haline getirmiştir. Triyaj sürecinin belirlenmesinde tıbbi liderliğin önemi gibi, sağlık ekibinin gerektiğinde dinlendirilmesi ve yeniden motive edilmesi gerekmektedir. Sağlık personeli özellikle kriz anlarında kendi fiziksel ve

psikolojik güç ve sınırlarını sonuna kadar zorlamayı tercih edebilmektedir. Sağlık alanında ve özellikle de acil tıpta liderlik, ekibin motivasyonunu ve olası en yüksek çalışma ritmini talep ettiği kadar, dinlenme ve yeniden motivasyonu da hedeflemelidir. Lider, yukarıda sözünü ettiğimiz eğilime karşı çalışmalı ve ekibini dinlenmeye ve yeniden güç kazanmaya ikna edebilmelidir (Hershkovich vd., 2016:3).

Tıbbi liderlik için önemli bir nitelik, görev öncesinde ve daha da önemlisi görev sırasında ekip dayanıklılığını sürekli olarak güçlendirmektir. Düzensiz bir ortamda bu tür bir dayanıklılığı sağlamak, liderlerin ekibiyle sağlıklı iletişim kurmalarını, ihtiyaçları henüz ifade edilmeden önce anlamalarını ve ekip üyelerini etkin bir şekilde göreve yönlendirmelerini gerektirmektedir. Bu, tıbbi liderler için zorlayıcı olabilir çünkü ekiplerin ağır bir iş yükü altında çalıştıkları, zihinsel ve fiziksel strese maruz kaldıkları veya önemli risklerle karşı karşıya çalışıyor olmaları muhtemeldir. Liderler, ekiplerinin ortamını ve örgütsel davranışlarını anlamalı ve misyona olan bağlılıklarını inşa etmeleri ve güçlendirmeleri için onları motive etmek için sürekli çalışmalıdır. Öncelik; ihtiyaçların tanınması, organize eğitim ve yönlendirici ama yine de katılımcı olan enerjik bir vizyonla liderliğin gösterilmesi olmalıdır (Lateef vd, 2018:75).

Acil servislere gelen hastalar farklı özellikler sergilerler ve öngörülemezdir. Klinik liderlerinin yanı sıra yönetim ve idari liderlik için en son teknoloji ürünü ve etkili hizmeti oluşturup ortaya koymaya yönelik sağlam ve zorlu ortam da bu sebeplerden kaynaklanmaktadır (Lateef vd, 2018:74). Bu durumun yanı sıra birçok ortamda, acil müdahalenin kapsamı acil servisin sınırlarının ötesine bile geçebilir. Acil müdahalenin uzun vadeli kapsam ve sınırlılıkları hastane öncesi ortamı, acil servis aşamasından sonra bakımın sürekliliğini ve disiplinler arası ekipler ve bakıcılarla irtibat kurmayı içerebilir.

Net bir vizyon ve kurumsal değerlerle hareket etmek her lider için önemlidir. Bu becerilerin önemi, belirsizliğin ve zaman baskısının neredeyse son derece hızlı bir müdahale ihtiyacını vurguladığı acil durum senaryolarında yoğun bir şekilde artar. Üstelik liderlerin karar verme sürecinde misyon ve organizasyon değerlerini akıllarında tutmaları ve geri adım atmak cazip gelse bile değerlerine sadık kalmaları beklenir. Hekimlerin birincil odak noktası profesyonellik ve sağlık uygulamaları olduğu için, tıbbi liderlik bu zihniyeti daha stratejik düşünmeye, kurumsal düşünceyi sağlamlaştırmaya, vizyon geliştirmeye, bakış açılarını ortaklaştırmaya ve yeni hedefler belirlemeye yönelik olarak vizyonu değiştirmeyi gerektirir. Tıp uzmanlarını, çalıştıkları kuruluşun etkin işleyişine ve gelecekteki yönüne ve hedeflerine katkıda

bulunma sorumlulukları olduğunu anlamaları için eğitmek hayati önem taşımaktadır (Hershkovich vd., 2016:2).

Liderlik rolünün eksikliği hiçbir yerde acil durumlarda olduğu kadar belirgin değildir. Acil bir ortamda sağlık hizmetlerinin etkili bir şekilde yönetimi, rutinin özelliği olan düzenli hasta-doktor etkileşimlerinden önemli ölçüde daha karmaşıktır. Covid-19 salgını sırasında da tekrar anlaşıldığı üzere acil tıp disiplini, sağlık sisteminin neredeyse her yönü ile irtibatlı olması bakımından benzersizdir ve bu nedenle başarılı bir acil müdahale ortamı çok çeşitli idari ve liderlik becerileri gerektirmektedir. Üstelik tıbbi liderlik kurumsal bağları gerektirdiği kadar, dış çevrenin reorganizasyonunu da gerektirebilmektedir. Acil tıp hizmeti sağlayıcıları yalnızca klinik bakımın ön saflarında hizmet etmekle kalmaz, aynı zamanda onlardan genellikle kuruluşlara liderlik etmeleri, politika geliştirmeleri ve uygulamaları, hatta genel olarak halkla/hastalarla iletişim kurmaları beklenmektedir (Tupesius vd., 2020:9). Bu durum da acil tıpta liderliğin salt tıbbi eğitimin ötesinde bir teorik ve pratik zemini, yetenek ve yeterlilikleri gerektirdiği anlamına gelmektedir.

Acil durumlarda performans göstermek, birçok klinik hizmete göre daha yüksek bir karmaşıklık düzeyi sergiler ve tıbbi lideri, yeni bir ortamı analiz etme yeteneği, hızlı karar verme becerileri ve insanların etkin yönetimini gerektiren farklı, dolambaçlı, düzensiz bir çalışma alanına maruz bırakır. Acil durumlarda, ortamı düzenli bir şekilde analiz etme yeteneği, tıbbi durumlarda etkili liderliğin temel bir unsurudur. Güvenlik konularından ve yüksek düzeyde belirsizlikten etkilenen bu ortam liderin, çok sayıda farklı bilgiyi açıkça tanımlanmış, organize bir şekilde analiz etmesini gerektirir. Olası yoğunluk ve başka sebeplerden ötürü yaşanacak ve kimi zaman şiddete kadar varması mümkün olan dış çevre şartlarının kontrolü acil tıpta liderliği gerekli kılabilmektedir.

Acil durum yönetimi sırasında hem lider düzeyinde hem de bireysel düzeyde farklı türde kararlar gereklidir. Hastaneye yatış dinamikleri, profesyonel personelin iş yükü ve güvenlik düzeyi gibi birçoğu acil durum senaryolarında tıbbi lider için muhtemelen en karmaşık olanı 'olağandışı etik ikilemler'dir. Bu ikilemler, tedavi önceliklerini, triyaj değerlendirmelerini, artan yoğunlukla başa çıkmayı ve bireysel ihtiyaçlara göre değil hayatta kalma şansına göre kaynak tahsisini içerir. Tıbbi liderler, karar verebilmek ve ilgili eylemi gerçekleştirebilmek için bu karmaşık etik sorunlarla yüzleşmeye hazırlıklı olmalıdır (Hershkovich vd., 2016:3).

Acil tıp ünitelerini ve acil tıp liderlerini farklılaştıran bir diğer unsur ise, acil müdahalenin, özellikle küresel kriz ya da salgın anlarında farklı

kültürlere açık olma zorunluluğudur. Liderlik sadece liderin kendisiyle ilgili bir olgu olarak değerlendirilmemelidir. Sağlık ekipleri ve liderleri, bazen yabancı bir ortamda karşılaşılacak çalışma pratiklerindeki farklılıklar ve kişiler arası sağlam bağlantılar oluşturmak için zamanın olmaması gibi potansiyel engellerle karşılaşabilir. Genel olarak tıbbi liderlik, özelde ise acil tıpta liderlik başkalarıyla etkili bir şekilde çalışmak için kişisel iletişim ve müzakere niteliklerini geliştirmekle ilgilidir. Tıbbi liderler, yanlış iletişimi en aza indirerek ve iletişimi en üst düzeye çıkararak, ekipleri ile hastalar ve hatta kurumsal yönetim arasında araçlar haline gelebilmektedir. Nitekim özellikle kriz durumlarında tek başına çalışmak bir seçenek değildir, bu nedenle acil müdahalede işbirliği ve ekip çalışması hayati önem taşımaktadır.

Pickering ve çalışma arkadaşları (2021:2), acil durumlarda ekip uyumunu güçlendirmeye ve zihinsel yükü en aza indirmeye çalışırken, tıbbi liderler için birkaç farklı etki alanı belirlemiştir:

Kaos karşıtı etki: Düzensiz bir ortamda veya kaosta çalışan insanları yönetmenin ve motive etmenin en iyi yolu düzen yaratmak ve belirli rutinlere işlerlik kazandırmaktır. Tıbbi liderler, kimi kurumsal aktivite ve sembollerini kullanarak, katı bir program ve kurumsal disiplin altında çalışan ekiplerinin güçlü bir birlikteliğe ve hatta düzene sahip bir takıma dönüşümünü sağlamalıdır.

Büyük resim etkisi: Acil müdahaleye ihtiyaç duyan insanlara sağlık hizmeti vermenin ortaya çıkardığı önemli bir ikilem, personelle ne kadar bilgi paylaşılması gerektiği sorusundan kaynaklanmaktadır. Bilgi paylaşmak ve insanları genel tabloya maruz bırakmak stresle daha iyi baş etmelerine yardımcı olabilir, ancak bazen hayal kırıklığına neden olabilir ve ekibin zihinsel yükünü artırabilir. Hangi bilginin hangi şartlarda, kimlerle ve ne ölçüde paylaşılacağına kararı tıbbi liderler tarafından verilebilmelidir.

Dinlenme etkisi: Acil durumlarda tehlikede olan ve yardıma ihtiyacı olan kişilerle karşılaşıldığında, sağlık personeli günün her saati kendi kendilerine çalışır ve çabuk yorulur. Bu, insanların zamanla daha az verimli çalışmasına yol açabilir ve ruh sağlıklarını tehlikeye atabilir. Daha önce de ifade ettiğimiz gibi, özellikle acil tıpta liderliğin en önemli vasıflarından biri, ekip üyelerinin çalışma takviminin sağlıklı bir biçimde düzenlenmesidir.

Acil tıp; klinik, organizasyonel ve sağlık sistemleri liderliği için fırsatlarla dolu karmaşık liderlik talepleri olan bir disiplin olarak tanımlanabilir (Rixon vd, 2021:938). Nitekim acil tıpta liderlik, benzersiz özellikleri, sorunları ve hızla gelişen değişimlere ayak uydurma zorunluluğu ile diğer alanlarla karşılaştırıldığında daha zordur. Acil tıp liderliğinde başarılı olmak için

tek bir strateji yeterli değildir ve bu sebeple tek bir spesifik liderlik modeli tanımlanmış değildir. Diğer taraftan Lateef ve çalışma arkadaşları (2018:73), acil serviste tek başına veya kombinasyon halinde yaygın olarak kullanılan liderlik modellerini şu şekilde sıralamaktadır:

Yönlendirici liderlik: Yönlendirici liderlik, eğitim süreçlerine pratiğin içerisinde de yer veren, yönetsel bir liderlik tarzıdır. Bu liderlik tarzı, daha kıdemsiz ya da tecrübesiz personeli, yeni işe alınanları ve belki de acil serviste klinik olmayan tipteki personeli denetleyen liderler için uygundur. Bu nedenle beklenen belirli görevleri yerine getirirken daha fazla yönlendirme ve gözetime ihtiyaç duyan ekipler için söz konusu liderlik ciddi bir önem taşımaktadır.

Katılımcı liderlik: Tıp dışında ve özellikle siyasal süreç dâhilinde de ön plana çıkan katılımcı liderlik hedef belirleme, problem çözme veya günlük operasyonlarda personel ve meslektaşları ile birlikte çalışmayı içerir. Alınacak kararlara ekip üyelerinin de katılımı beklenmektedir ancak acil müdahale anında ve hızla harekete geçilmesi gerektiğinde nihai karar, genellikle lidere bırakılır.

Güçlendirici liderlik: Bu liderlik türü, personeli sürece dâhil etmeye ve güçlendirmeye ve onlara sürece katkıda bulunmak, alınan kararları gerçekleştirmek, yenilik yapmak vb. alanlarda öncelik vermeye açık bir liderlik tarzıdır. Bu tarzın gizli yetenekleri açığa çıkarabilmek gibi faydaları vardır ve bu şekilde yeni nesil liderlerin yetiştirilmesi de mümkündür. Bu liderlik tarzını uygulayan liderler genellikle personelin becerilerini ve yeteneklerini geliştirdiğini görmek isterler.

Dağıtılmış liderlik: Dağıtılmış liderlik, karar alma sürecinin ekip genelinde yayılmasına ve dağıtılmasına yardımcı olur. Örneğin, kurumsal düzeyde liderlik rolü biçilmiş bir doktor, ekip arkadaşlarından herhangi birine ya da birkaçına, belirli zorluklar veya konularla ilgili bir karar vermeleri için liderlik etme yetkisi verebilir. Bu liderlik türü nispeten küçük ekiplerin veya tek tek bireylerin belirli hedeflere nasıl ulaşılacağına karar vermelerine izin vermekle ilgilidir.

Diplomatik liderlik: Bu tarz, genellikle nispeten aynı eğitim ve yeteneklere sahip insanları veya ekipleri içerir ve müzakereyi, zorlukları ya da kimi çatışmaları çözmeyi içerir. Lider ekip içerisinde iletişim ve ilişkinin sürdürülmesi ve korunması gerektiğinin bilincindedir. Diplomatik liderlik, diğer liderlik türlerine göre daha dinamik ve etkileşimlidir. Ortak grup hedeflerine ulaşmak için birbirlerine liderlik etme yeteneğine sahip bireyler, gruplar ve ekipler arasındaki süreçlerin koordinasyonu diplomatik liderliğin en önemli amacıdır.

Hangi tür liderlik tarzının daha etkili olduğunu ve ne zaman hangi liderlik modelinin veya kombinasyonlarının kullanılacağını belirleyen birçok faktör bulunmaktadır. Deneyimli bir acil servis lideri; stratejik kararları ele almak, müzakere etmek ve planlamak için bu modelleri çeşitli kombinasyonlarda ve bir arada kullanabilmelidir. Farklı tür ve modellerde olduğu gibi, farklı özellik ve yeterliliklerle ilgili de literatürün çeşitlilik arz ettiği söylenebilir. Örneğin Thoma ve çalışma arkadaşları (2015: 108), Kanada'da acil tıp çalışanlarının liderlik yeterliliklerini şu şekilde tanımlanmıştır: standart klinik süreçlerle ilgili bir acil servisin işlevine dâhil olan ilkeleri tartışır, acil tıpla ilgili olarak hasta güvenliğini tanımlar, acil servisin güvenlikle ilgili olası sorunlarını analiz eder, acil servisin yönetim yapısını/organizasyonunu ve acil servisin işlevine uygun olarak acil servisin fiziksel tasarımıyla ilgili ilkeleri tanımlar, hasta şikâyetlerini yine hastalarla beraber ele almak için çatışmacı olmayan bir yaklaşıma sahiptir, bir değişikliği/yeni bir fikri teşvik etmek için iletişim araçlarını kullanma konusunda yeterlidir, medya ile krizleri tartışmak için bir yaklaşım geliştirir ve acil serviste optimum zaman yönetimi için stratejileri belirler.

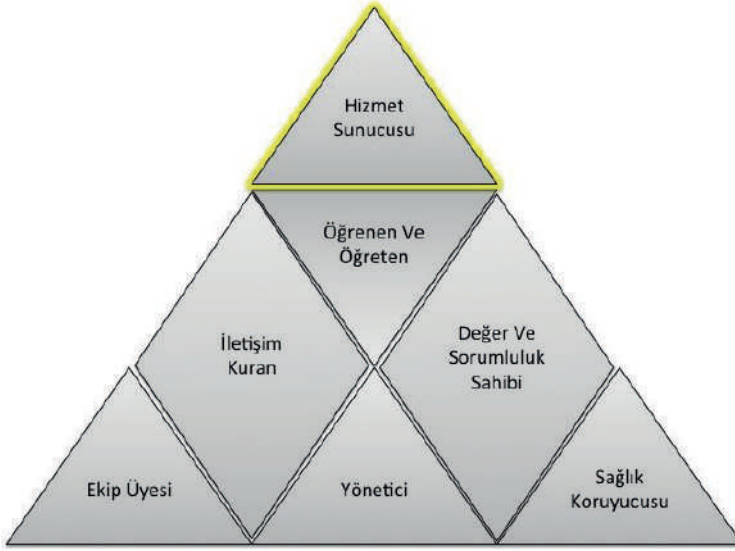
Genel olarak sağlık hizmetlerinde olduğu gibi ekip çalışması ve liderliğin 'hayati' bir öneme sahip olduğu acil tıp ünitelerinde, ilgili becerilerin nasıl kazanılacağı sıklıkla tartışılan bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum sağlık personelinin liderlik vasıfları kazanabilmesi için sistematik bir eğitime ihtiyaç duyup duymadığı noktasındaki tartışmalardan kaynaklanmaktadır. Sağlık hizmetlerine ilişkin formel eğitimde liderlik eğitiminin verilmesinin şart olduğunu savunanların yanı sıra, liderliğin eğitim ile değil ancak pratikte, tecrübe ile kazanabileceğini savunan görüşler de mevcuttur. Bir diğer taraftan ikinci görüş, her geçen gün eğitimin gerekliliğine yönelik ilk argümanın karşısında geri çekilmekte, henüz kısıtlı olan (acil) tıpta liderlik eğitimine ilişkin literatür genişlemekte ve çeşitlenmektedir.

4. Acil Tıpta Liderlik Eğitimi

Sağlık hizmetlerinde liderlik literatürü liderliğin nasıl araştırıldığı ve kavramsallaştırıldığı açısından kısıtlı ve çok parçalı olduğu için eleştirilmiştir. Sonuçta genel olarak tıbbi liderlik tablomuz pek okunaklı değildir ve farklı tıbbi uzmanlıklarda bu durum daha olumsuz bir tablo sunabilmektedir (Rixon vd, 2021:938). Söz konusu olumsuz tablo tıpta liderlik eğitimi açısından kısmen de olsa varlığını sürdürmektedir. Uzun yıllar boyunca çok sayıda tanımlama ve sınıflandırma anlayışı geliştirilmiş olsa da uygulanabilir liderlik eğitimi konusunda uzlaşmaya varılamamıştır (Chalupnik,2020:1).

(Acil) Tıpta liderlik eğitimine ilişkin henüz genel bir uzlaşmadan uzak olursa da, çeşitli ülkelerde konu ile ilgili teorik ve pratik çalışmalar

yapıldığı görülmektedir. Söz konusu çeşitlilik farklı ülke ve kültürlerin birbirlerini örnek alarak yeni müfredat ve uygulamalar geliştirmelerinin de önünü açmaktadır. Diğer taraftan spesifik olarak liderlik eğitiminin özellikle lisans eğitimi süresince, bu başlık altında verilmiyor oluşu, pek çok durumda liderliğin eğitim programlarının tabii bir parçası olduğu gerçeğini de değiştirmemektedir. Pek çok kamu kurumu ya da meslek örgütlenmesi oluşturdukları müfredat standartlarında, doğrudan olmasa da liderliğin önemine işaret eden programlar, yönergeler oluşturabilmektedir. Örneğin TUKMOS'un (Tıpta Uzmanlık Kurulu Müfredat Oluşturma ve Standart Belirleme Sistemi) 2021 yılında belirlediği Eğitim ve 7 Temel Yetkinlik başlıklı çalışma bu konudaki çabalara bir örnek olarak gösterilebilir. Söz konusu çalışmada Görsel 1'deki yedi temel yetkinlik belirlenmiş olup, tıp eğitiminin bu yetkinliklere uygun olarak hazırlanması öngörülmüştür:



Görsel 1: Tıpta Uzmanlık Kurulu Müfredat Oluşturma ve Standart Belirleme Sistemi, 7 Temel Yetkinlik (2021)

Müfredat ve standartlar bağlamında yedi temel yetkinlik dikkatle incelendiğinde, söz konusu yetkinliklerin ekip çalışması ve liderliğe referansta bulunduğu gözlemlenebilir. Her ne kadar yöneticilik ile liderlik aynı olgular olmasa da müfredat özelinde yöneticiliğin, ekibin ve iletişimin altının çizildiği görülmektedir. Diğer taraftan ilgili literatürde, kısıtlı da olsa acil servis ünitelerinde sağlıklı hizmet sağlanması için yapılan araştırma ve geliştirilen modellere rastlanabilmektedir. Örneğin Jones ve Powers (2013:196) tarafından Union Üniversitesi ve hastanesinde (ABD) gerçekleştirilen proje

kapsamında, acil servis çalışanlarına ekip çalışması ve liderlik başlığı altında bir eğitim verilmiştir. Dört hafta süren eğitimin sonunda ise acil servis çalışanlarına yönelik bir anket uygulanmıştır. Anket verileri ışığında yeniden düzenlenen eğitim modeli aşağıdaki başlıkları kapsamaktadır:

Takım yapısı: Ekibin kapsamı, büyüklüğü ve üyelik yapısı gibi temel konuları belirtir.

Durum izleme: Ekibin işleyişini desteklemek için bilgi ve anlayış elde etmek veya farkındalığı sürdürmek amacıyla aktif olarak tarama ve değerlendirme sürecini kapsar.

Karşılıklı destek: Sorumlulukları ve iş yükleri hakkında doğru bilgiye sahip olma yoluyla diğer ekip üyelerinin ihtiyaçlarını değerlendirme ve destekleme yeteneğini içerir.

Liderlik: Ekip üyelerinin eylemlerinin anlaşılmasını, bilgi değişikliklerinin paylaşılmasını ve takım üyelerinin gerekli kaynaklara sahip olmalarını sağlayarak takım üyelerinin faaliyetlerini koordine etme yeteneğine işaret eder.

İletişim: İlgili bilgilerin ekip üyeleri arasında açık ve doğru bir şekilde paylaşıldığı süreci tanımlar.

Yukarıda temel konu başlıklarını paylaştığımız eğitim modeli dikkatle incelendiğinde acil servis ünitelerinin sağlıklı işleyişi adına ortaya konulan çerçevenin ekip çalışması, iletişim yetenekleri ve liderlik üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Söz konusu çerçevenin ve ülkemizde de ilgili üniversite, kurum ve örgütlerin çalışmalarının daha sağlıklı bir liderlik eğitimi için bir örnek teşkil edebileceği söylenebilir. Diğer taraftan yukarıda da işaret etmeye çalıştığımız gibi, tıpta/tıbbi liderlik eğitiminin önündeki engellerden en önemlisi, liderliğin eğitim yolu ile kazanılamayacağına yönelik görüşlerdir. Bu bağlamda sıklıkla öne sürülen varsayımlardan bazıları şunlardır:

a. Bir acil servis çalışanı daha kıdemli ve tecrübeli hale geldikçe liderlik becerileri 'otomatik olarak' mevcut olacaktır.

b. Acil servis çalışanlarında liderlik becerileri ancak zamanla gelişecektir ve acil serviste ne kadar uzun süre çalışırlarsa, o kadar fazla liderlik becerisine sahip olacaklardır.

c. Liderlik sınırları belli, açık bir olgu olmaktan çok, açığa çıkmayı bekleyen bir içeriğe sahip yetenekler bütünüdür. Sağlık personelinin liderlik ile ilgili eğitmek için özel bir programa ihtiyaç olmadığı ve acil servis çalışanlarının gerektiğinde liderlik rolünü üstlenme yeteneğine sahip olduğu varsayılmaktadır.

d. Acil servis çalışanlarının arasında bilinçli olarak genç liderler yetiştirmeyi hedeflemeyen akademisyenler, daha genç meslektaşlarında aramaları gereken özelliklerin farkında olmayabilirler (Lateef vd, 2018:74).

Liderlik eğitiminin gerekliliği konusundaki farklı görüşler ile beraber, eğitimde var olan olası boşluk göz önünde bulundurulduğunda, tıp fakülteleri ve asistan/uzmanlık eğitim programları, mevcut müfredatta liderlik becerisi gelişimini hedeflemek durumundadır. İçerik, yalnızca etkili liderlik için kişisel ya da kişilerarası kapasiteye odaklanmak yerine, aynı zamanda sağlık hizmetlerinin geleceğine de odaklanmak durumundadır. Ek olarak, herhangi bir liderlik müfredatının geliştirilmesi, küresel sağlık hizmetleri sistemlerini anlamayı ve belirli bir coğrafya ya da kültürün benzersiz bağlamlarına ve mevcut kaynaklarına duyarlı olmayı gerektirecektir. Başarılı bir liderlik, klinik yeterliliklerin yanı sıra, iletişim yeteneklerinin ve hatta farklılıklara karşı duygusal zekânın önemini vurgulayan bir eğitime ihtiyaç duymaktadır. Nitekim Kanada Acil Servis Hekimleri Derneği'nin (CAEP) Liderlik Çalışma Grubunun, 2015 yılında düzenlendiği panelde, etkili bir lider olmanın temel kriterleri olarak öz-değerlendirmenin önemi vurgulanmıştır. Panel, son derece başarılı bir akademik kariyere sahip olan ve fakat zayıf iletişim becerileri ve sınırlı duygusal zekâ nedeniyle liderlikte başarısız olan kişilerin anekdotlarını da içermiştir (Sinclair vd., 2016:6). Bu durum tıpta liderlik olgusu bağlamında ilgili başka sorunlarla beraber düşünüldüğünde, pratikte, bilimsel literatürde ya da eğitimde liderliğin kat edeceği uzun bir mesafe olduğu söylenebilir.

5. Sonuç ve Öneriler

Yüksek performanslı sağlık hizmeti sistemi, yüksek düzeyde aidiyet duygusuna sahip liderler ve ekip üyeleri gerektirir. Acil durumlarda/kriz durumlarında liderlik, ihtiyaçların tanınmasını, organize öğrenmeyi ve temel becerilerden daha fazlasının uygulanmasını içermektedir. Bu ortamda lider rolünü üstlenen kişi, karmaşık/kaotik bir ortamı hızla analiz edebilmeli, nerede ve ne tür bir yardıma ihtiyaç duyulduğunu değerlendirebilmelidir. Böyle bir liderin hızlı bir şekilde bilgiye dayalı kararlar alması ve sürekli öz değerlendirme yapabilmesi, alışılmadık, hızla değişen koşullara uyum sağlayabilmesi gerekir. Acil durumlarda tedavinin başarısı ve tıbbi sonuçlar farklı, 'tıbbi olmayan parametreler'den etkilenebilir. Bu nedenle tıbbi liderlerimizin bakış açılarını genişletmeleri ve acil durum analizlerine sosyal, yasal, politik ve kültürel hususlar gibi diğer yönleri eklemeleri gerekmektedir (Hershkovich vd., 2016:2).

Tıp dünyası ve sağlık hizmetleri bağlamında ülkemizin önemli bir sorunu olan, sağlık personeline karşı, hasta ve hasta yakınları tarafından uygulanan

sözel ve fiziksel şiddet olgusu (Özcan ve Yavuz, 2017: 67), sağlık alanını ve tıbbi liderleri etkileyen olumsuz bir durum olarak tanımlanabilir. Tıbbi liderlerin çalışmamız boyunca atıfta bulunduğumuz tıbbi olmayan, olumsuz çevresel etkenlerle sağlıklı bir ekip çalışması ve iletişim becerisi ile mücadele etmesi gerekmektedir. Acil servis çalışanları ve uzmanları, acil servise özgü stres dolu, kaotik çalışma ortamının yanı sıra çeşitli önyargılar ve hatta suçlarla da mücadele etmek durumunda kalmaktadır. Diğer taraftan sağlık personeline ilişkin şiddet olgusu, sadece sağlık çalışanlarının beceri ve yeterliklerini aşan ve kapsamlı proje ve politikalarla giderilmesi gereken toplumsal bir problem olarak karşımızdadır.

Genel olarak sağlıkta özelde ise acil tıpta liderlik olgusu çerçevesinde dikkat çekmeye değer bir diğer konu başlığı ise cinsiyet eşitliği/eşitsizliğidir. Tıp fakülteleri ve acil tıp akademik bölümleri için ortaya konulan çeşitli ulusal raporlar, kadın çalışan ve uzmanların kıdemli kademelerde ve idari liderlik rollerinde orantısız yer aldıkları göstermektedir (Libby vd.,2019:350). Kadın hekimler akademik acil tıpta daha az liderlik rolüne sahiptir ve bu rolleri üstlendiklerinde, daha fazla klinik saat çalışmakta ve kimi ülkelerde erkek hekimlerden daha az ücret almaktadırlar (Wiler, 2021:286-292).

Acil tıpta liderlik tarz ve modellerinin uygulanmasında da cinsiyet faktörünün göz önünde bulundurulması yerinde olacaktır. 2018 yılında Linden ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir saha çalışmasında kadın asistanların, erkek asistanlara göre daha sık olarak yönlendirici veya otoriter bir liderlik tarzından rahatsızlık duydukları bulgulanmıştır. Kadın çalışanlar 'fazla' yönlendirici veya otoriter davranışlara karşı, aynı davranışa maruz kalan erkek meslektaşlarından daha farklı ve olumsuz bir tutum içerisindeyler (Linden, vd., 2018:164). Söz konusu eşitsizlikler toplumsal cinsiyet paradigması bağlamında, ancak önyargılarla kararlı mücadele içerisinde giderilebilecek ve tarihsel zemine sahip bir unsur olarak toplumun karşısındadır.

Bilindiği üzere kadınların güçlü konumlardan kasıtlı olarak dışlanmasını içeren birinci nesil toplumsal cinsiyet önyargısının aksine, ikinci nesil önyargı, kadınların ilerlemesinin önünde genellikle görünmeyen ve tanınmayan daha incelikli ve bazı durumlarda kasıtsız engeller içerir. İkinci nesil önyargı, kadınları zımnem dezavantajlı hale getirirken erkekleri öne çıkaran kültürel geleneklerden, iş uygulamalarından ve yerleşik yapılardan kaynaklanır (Hobgood vd., 2022:1658). Tıbbi liderlik alanında eşitlikçi politikaların başarısı söz konusu yerleşik yapılarla mücadeleyi gerektirmektedir.

Zorunlu olsun ya da olmasın uluslararası göç hareketlerinin yoğunluk kazanması, tıpta liderliğin kültürel farklılıklara karşı donanımlı ve duyarlı

olmasını gerektirmektedir. Yukarıda sıralamaya çalıştığımız tıbbi olmayan çevresel koşullardan biri olarak göç ve göçmenler, yine sadece sağlık sistemi içerisinde tıp dünyasının özel bir sorunu olarak değil, ulusal ve hatta küresel boyutları olan bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu ve benzer toplumsal konu ve sorunların tıp alanındaki yansımaları sadece sağlık çalışanlarını değil, genel sağlık politikasını da göz önünde bulundurarak çözülmesi gereken bir alana işaret etmektedir.

Günümüzde her alanda olduğu gibi ve hatta çok daha hızlı bir biçimde tıp alanında da etkilerini gösteren yapay zekâ teknolojilerinin gelişimi, tıpta liderlik başlığı altında irdelenmesi gereken bir başka konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Robotik, makine öğrenmesi ve benzer teknolojik alanların yanı sıra yapay zekâ uygulamaları, tıp dünyası tarafından güncel olarak takip edilmekte ve işlerlik kazanmaktadır. Söz konusu trend, son on yılda yapay zeka uygulamalarının keşif aşamasından klinik iş akışlarına entegrasyonu aşamasına doğru yönelmiş gözükmemektedir (Sandeep, 2022: 65). Sağlık alanında ve hızlı teşhis koyma ve karar almanın son derece önemli olduğu acil tıp ünitelerinde yapay zeka teknolojilerinin, lider davranışlarını ne yönde etkileyeceği üzerinde durulmaya değer bir konu olarak öne çıkmaktadır.

Covid-19 pandemisi sürecinde de şahitlik ettiğimiz üzere sağlık hizmetlerinde devamlılık ve başarıya ulaşmak için özellikle kriz anlarında ekip çalışması ve liderlik üzerinde daha ısrarlı durmak gerekmektedir. Genel sağlık politikamızın ve özellikle tıp eğitiminin genç lider adaylarının önünü açacak biçimde yeniden ele alınması ve liderliğe gereken önemin verilmesi gerekmektedir. Gerek eğitim bağlamında gerekse ünite ya da kliniklerin pratiğinde, farklı liderlik türlerinin de uygulanabildiği sağlıklı bir ekip çalışması son derece önemlidir. Literatürde ve pratikte konu ile ilgili eksikliklerin giderilmesi ve tıp alanı dışındaki faktörlerin de toplumsal sorumluluk ışığında değerlendirilerek, tıpta liderliğin daha detaylı irdelenmesi yerinde olacaktır.

Kaynakça

- Chalupnik, M. ve Atkins, S. (2020). "Everyone Happy With What Their Role Is?": A Pragmalinguistic Evaluation of Leadership Practices in Emergency Medicine Training, *Journal of Pragmatics*, 160, 80-96.
- Collins-Nakai R. (2006). Leadership in medicine. *Mcgill J Med.* 9(1):68-73.
- Gündüz S. ve Karadağ, S. (2019). Klinik Liderlikte Akademik Başarımın Etkilerinin Belirlenmesi. *Akademik Hassasiyetler*, 6(12). 427-444
- Harper, Kelle ve McCully, C. (2007). Acuity Systems Dialogue and Patient Classification System Essentials. *Nursing administration quarterly.* 31. 284-99.
- Hershkovich O, Gilad D, Zimlichman E, Kreiss Y. (2016). Effective medical leadership in times of emergency: a perspective. *Disaster Mil Med.* 6;2(4).
- Hobgood CD, Draucker C. Barriers, (2022). Challenges, and Solutions: What Can We Learn About Leadership in Academic Medicine From a Qualitative Study of Emergency Medicine Women Chairs? *Acad Med.* 97(11):1656-1664.
- Hughes AM, Gregory ME, Joseph DL, Sonesh SC, Marlow SL, Lacerenza CN, Benishek LE, King HB, Salas E. (2016). Saving lives: A meta-analysis of team training in healthcare. *J Appl Psychol.* 101(9):1266-304.
- Jones, F, Podila, P, Powers, C (2013). Creating a Culture of Safety in the Emergency Department: The Value of Teamwork Training. *The Journal of Nursing Administration*, 43(4), 194-200.
- Lateef F (2018). Grace Under Pressure: Leadership in Emergency Medicine. *J Emerg Trauma Shock.* Apr-Jun;11(2):73-79.
- Lega F, Prenestini A, Rosso M. (2017). Leadership research in healthcare: A realist review. *Health Serv Manage Res.* 30(2):94-104.
- Libby AM, Broderick KB, Zane RD. (2019). A Rising Tide Lifts All Boats: Professors and Leadership in an Academic Department of Emergency Medicine. *Acad Emerg Med.* 26(3):350-353.
- Linden JA, Breaud AH, Mathews J, McCabe KK, Schneider JI, Liu JH, Halpern LE, Barron RJ, Clyne B, Smith JL, Kauffman DE, Dempsey MS, Dechert TA, Mitchell PM (2018). The Intersection of Gender and Resuscitation Leadership Experience in Emergency Medicine Residents: A Qualitative Study. *AEM Educ Train.* 30;2(2):162-168.
- Özcan F ve Yavuz E. (2017). Türkiye’de Sağlık Çalışanları Şiddet Tehdidi Altında. *Jour Turk Fam Phy* 8(3): 66-74.
- Öztürk, R. (2016). 112 Acil Sağlık Hizmetlerinde Görev Yapan Acil Tıp Teknisyenleri ve Paramediklerin Yaşam Desteği Uygulamaları ile Öz Liderlik Düzeyleri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi Yüksek Lisans Tezi, T.C. Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul

- Pickering A, Patiño A, Garbern SC, Abu-Jubara D, Digenakis A, Rodigin A, Banks M, Herard K, Chamberlain S, DeVos EL. (2021). Building a virtual community of practice for medical students: The Global Emergency Medicine Student Leadership Program. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 29;2(6).
- Pronovost PJ, Miller MR, Wachter RM, Meyer GS. (2019). Perspective: Physician Leadership in Quality. *Acad Med*. 84(12):1651-1656.
- Rixon A, Wilson S, Judkins S, Bonning J, Skinner C, White P. (2021). Advancing leadership in Australasian emergency medicine: Taking stock and looking ahead. *Emerg Med Australas*. 33(5):938-940.
- Sandeep R. (2022). General. Artificial Intelligence in Healthcare: 2021 Year in Review. 69-98.
- Savioli, G.; Ceresa, I.E.; Gri, N.; Bavestrello Piccini, G.; Longhitano, Y.; Zanza, C.; Piccioni, A.; Esposito, C.; Ricevuti, G.; Bressan, M.A. (2022). Emergency Department Overcrowding: Understanding the Factors to Find Corresponding Solutions. *J. Pers. Med*. 12, 279
- Sinclair D, Worthington JR, Joubert G, Holroyd BR, Stempien J, Letovsky E, Rutledge T, LeBlanc C, Pitters C, McCallum A, Carr B, Gerace R, Stiell IG, Artz JD, Christenson J. (2016). CAEP 2015 Academic Symposium: Leadership within the emergency medicine academic community and beyond. *CJEM*.18(1),1-9.
- Thoma, B., Poitras, J., Penciner, R., Sherbino, J., Holroyd, B., & Woods, R. (2015). Administration and leadership competencies: Establishment of a national consensus for emergency medicine. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 17(2), 107-114.
- Tupesis JP, Lin J, Nicks B, Chiu A, Arbalaez C, Wai A, Jouriles N. (2020). Leadership Matters: Needs Assessment and Framework for the International Federation for Emergency Medicine Administrative Leadership Curriculum. *AEM Educ Train*. 30;5(3)
- Wiler JL, Wendel SK, Rounds K, McGowan B, Baird J. (2022). Salary disparities based on gender in academic emergency medicine leadership. *Acad Emerg Med*. 29(3):286-293.

Atriyal Fibrilasyon Gelişmesinde Oksidatif Stresin Önemi

Meral Ekim¹

Hasan Ekim²

Özet

En sık görülen kardiyak ritim bozukluğu olan atriyal fibrilasyon (AF), hızlı ventriküler yanıtı, diskoordine ve düzensiz supraventriküler bir aritmidir. AF olan hastalarda inme en önemli yan etkidir ve inmenin önlenmesi için çoğu durumda ömür boyu antikoagülan tedavi gerekir. Diğer AF komplikasyonları arasında kalp hastalığı (kardiyomyopati, ventriküler taşikardi) ve ikincil kalp yetersizliği vardır. AF'nin patofizyolojisi karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır, ancak klinik çalışmalar oksidatif stres belirteçleri ile AF arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin, AF etiolojisinde ve kalbin elektriksel ritminde önemli olduğu gösterilmiştir. Önemli sayıda kanıt, oksidatif stresin atriyal remodelling patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığını gösterdiğinden aritmi tedavisi için olası bir üst terapötik hedef olarak oksidatif stres düşünülebilir. Ancak, oksidatif stres ile AF ilişkisi hakkında geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

Giriş

En sık görülen kardiyak ritim bozukluğu olan atriyal fibrilasyon (AF), hızlı ventriküler yanıtı, diskoordine ve düzensiz supraventriküler bir aritmidir. AF'nin patofizyolojisi karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır, ancak birçok çalışma oksidatif stresin AF'nin bir aracısı olduğunu öne sürmektedir. Ayrıca, klinik çalışmalar oksidatif stres belirteçleri ile AF arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (1). AF sonucu atriyumda düzensiz yönde ilerleyen

-
- 1 Doç. Dr. <https://orcid.org/0000-0002-7146-5935>, Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, e-mail: meralekim@yahoo.com
 - 2 Prof. Dr. <https://orcid.org/0000-0002-7245-3872>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD e-mail: drhasanekim@yahoo.com

disorganize atriyal depolarizasyonlara yol açan elektriki dalgalanmalar olduğundan etkin bir atriyal kasılma oluşmaz (2). AF gelişiminde altta yatan çok çeşitli patofizyolojik mekanizmaların rolü vardır; ancak bu mekanizmaların çoğundan kardiyak remodeling sorumludur. Kardiyak remodeling, özellikle atriumdaki yapısal ve elektrikselle değişiklikler nedeniyle AF gelişmesine yol açar. Miyositlerdeki ve hücre dışı matristeki değişiklikler ve fibröz doku birikimi sonucu yapısal remodeling gelişmektedir. Taşikardi ve refrakter periyodun kısalması da elektrikselle remodeling gelişmesine neden olur (3).

Atriyal Fibrilasyon Gelişmesine Yol Açan Mekanizmalar

AF gelişimi için önerilen mekanizmalardan biri de atriyal duvar gerilimidir. Atriyal duvar gerilimi renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive eder ve duvar gerilimi nedeniyle anjiyotensin II ve dönüştürücü büyüme faktörü $\beta 1$ (TGFB1) seviyeleri artar. Anjiyotensin II, fibroblast proliferasyonuna yol açarak dokuda fibrozis oluşumuna neden olur, bu nedenle AF'de bulunan patoanatomik değişikliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (4). Atriyal kas kaybına yol açan atriyal fibrozis ve atriyum dilatasyonu AF'ye zemin hazırlar. AF'de sıklıkla atriyal fibrozis, azalmış atriyal kas kütle ve atriyal dilatasyonla karşılaşılır. Bu fizyopatolojik değişikliklerin çoğundan RAAS'ın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum AF'nin başlamasında ve elektrofizyolojik remodelling gelişmesinde önemli bir rol oynar. Atriyal miyositlerdeki hücre içi kalsiyum yüklenmesi, aksiyon potansiyeli süresini ve atriyal refrakter periyodu kısaltarak AF'nin gelişmesinde ve sürdürülmesinde rol oynar (5). Anjiyotensin II, sarkoplazmik retikulumdan spontan kalsiyum salınımını artırarak ve fibroblast proliferasyonunu tetikleyerek AF'nin gelişmesinde ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynar.

AF'nin yaygın olduğu durumlarda kompleman aracılı inflamasyonda rol oynadığı düşünülen C reaktif protein (CRP) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (6). İnflamasyon mikroorganizmaların veya toksinlerin sellüler yapılar hasar vermesinin engellenmesi ya da hasar nedeniyle oluşan nekrotik ve ölü dokuların uzaklaştırılması gayesiyle geliştirilmiş koruyucu bir cevap olup, kan damarları ve lökositlerin önemli görevleri olduğu karmaşık bir olaydır (7).

Başlıca Risk Faktörleri

AF gelişmesinde başlıca risk faktörleri arasında altta yatan kalp ve akciğer hastalığı, hipertansiyon, konjenital kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı, obezite ve obstrüktif uyku apnesi bulunmaktadır. Atriyal iskemi, inflamasyon, alkol ve madde kullanımı, hemodinamik stres,

nörolojik ve endokrin hastalıklar, genetik faktörler ve ileri yaş AF için tetikleyici faktörlerdir (3,8). Yaşlanma ve atriyum hastalıkları bağ dokusu elemanlarında ve skar dokusunda artışa neden olur. Fibrotik dokuda ileti yavaşladığından hücreler arasındaki etkileşim bozulur. Obezite, sedanter yaşam, sigara ve alkol kullanımı AF gelişmesinde modifiye edilebilen risk faktörleridir (3). Kardiyotorasik cerrahide AF gelişmesine yol açabilir. Nitekim AF, kardiyotorasik cerrahisi sonrası hastaları etkileyen en yaygın aritmidir ve artan inme ve ölüm riski ile ilişkilidir (9). İnme, kardiyojenik şok ve ventriküler disritmi gibi yaşamı riske sokan komplikasyonları tetikleyebileceğinden, postoperatif AF gelişmesi tolere edilebilen geçici bir komplikasyon olarak görülmemelidir (10).

AF Olan Hastaların Tedavisi

AF olan hastalarda inme en önemli yan etkidir ve inmenin önlenmesi için çoğu durumda ömür boyu antikoagülan tedavi gerekir (3). Yaşlılarda gelişen inmelerin dörtte birinden de AF sorumludur (11). Diğer AF komplikasyonları arasında kalp hastalığı (kardiyomyopati, ventriküler taşikardi) ve ikincil kalp yetersizliği vardır (8). Ayrıca, mitral stenozu ya da aort stenozu olan hastalarda AF gelişmesi akut akciğer ödemeine yol açabilir. Özellikle AF olan yaşlılarda kolaylıkla kalp yetersizliği gelişebilir. Ventrikül hızının süratli olması koroner arterlerin diyastolik doluşlarını da olumsuz yönde etkileyerek angina pektorisine yol açarak yaşam kalitesini bozabilir (11). Hızlı ventrikül yanıtı kronik AF olan hastalarda dilate kardiyomyopati gelişebileceğini akılda tutmalıyız. Ventrikül hızı kontrol altına alındığında sol ventrikül işlevinin de dramatik olarak düzeldiği gözlenebilir. Bu nedenle AF olan hastaların tedavisi ihmal edilmemelidir.

AF, etiyojisine katkıda bulunan çok sayıda (iskemik, metabolik, inflamatuvar, yapısal) mekanizma nedeniyle tedavisi zor bir hastalıktır (12). AF ile bağlantılı komplikasyonlardan kaçınmak için ventrikül hızı kontrol altına alınmalı, eşlik eden kardiyak hastalıklar tedavi edilmeli ve gereğinde antitrombotik profilaksi sürdürülmelidir. Tedavi metotları arasında kardiyoversiyon, ablasyon ve diğer girişimsel kardiyak prosedürler ile anti-aritmik ve anti-koagülan ilaç tedavisi bulunmaktadır (3). İlaç tedavisinde amaç ventrikül hızını normal düzeye gelmesini sağlamak, ritmi kontrol altına almak, AF nedeniyle gelişen staz nedeniyle oluşması muhtemel tromboembolik komplikasyonları önlemektir (2). Semptomatik AF atakları olan pek çok hastada aynı zamanda asemptomatik AF dönemleri de olabilmektedir. Prognoz açısından farklılık olmadığı için asemptomatik bile olsa AF mutlaka tedavi edilmelidir (11).

Çeşitli AF modellerinden ve klinik sunumlardan miyositlerin ortak elektrofizyolojik özellikleri olmasına rağmen, tüm hastaların aynı müdahalelere eşit yanıt vermesini beklemek gerçekçi değildir. Bu nedenle, inflamatuvar bir etiyojiye sahip AF'si olan hastalar, antiinflamatuvar tedavilere daha iyi yanıt verebilirken, kapak hastalığına sekonder genişlemiş atriümü olan hastalarda ameliyat gerekebilir. Bazıları ablasyona diğerlerinden daha iyi yanıt verebilir (12). Kateter ablasyonu uygulanmasında amaç, fokal deşarjların yayılmasını önlemek veya AF'nin re-entry devrelerini bloke etmek için kalpte skar dokusu oluşturmaktır. Gerek ilaç gerekse kateter ablasyonu ancak sınırlı bir başarılı elde edilmesinin başlıca nedeni AF gelişmesinde altta yatan fizyopatolojik mekanizmaların göz önüne alınmamasıdır (1).

Antikoagulan Tedavinin Önemi

Özellikle AF olan hastalarda ventrikül hızını ve ritmi ayarlamak önemlidir. Hız/ritm tedavisine antikoagulan tedavinin eklenmesiyle serebrovasküler olayların riski de önemli ölçüde azalmaktadır. AF olan hastalarda tromboembolik komplikasyonları önlemek amacıyla uzun süredir oral antikoagulan olarak varfarin sodyum (coumadin) kullanılmıştır. Son zamanlarda uygulanmaya başlayan yeni direkt oral antikoagulanlar (rivaroksaban, apikasaban, edoksaban ve dabigatran) varfarinin yerini almaya başladı. Yeni direkt oral antikoagulan ilaçların varfarine göre ilaç-gıda etkileşiminin daha az olması yaşlı hastalarda bir avantaj gibi görünse de son dönem böbrek yetmezliğinde yeni oral antikoagulanlar sakıncalıdır.

Yaşam Tarzı Değişikliklerinin Önemi

Yaşam tarzı, diyet ve risk faktörlerinin değiştirilmesi, tamamlayıcı ve umut verici bir yaklaşımdır (13). Kapsamında sızma zeytinyağı ve sağlığa yararlı çeşitli kuruyemişler bulunan Akdeniz diyetinin benimsenmesinin AF riskini azalttığı (14) ve AF olanlarda spontan olarak sinüs ritmine dönme olasılığını arttırdığı bildirilmiştir (15). Ayrıca, antioksidan bakımından zengin gıdaların olduğu Akdeniz diyetine uzun süreli uyum, kalp cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif AF insidansında azalma ile de ilişkilendirilmiştir (16).

D vitamininin direkt ve indirekt olarak kalbi koruyucu etkileri vardır. D vitamininin indirekt kardiyoprotektif etkileri belirli mekanizmalarla açıklanmaktadır. D vitamini kan basıncının düzenlenmesini sağlar ve renin aktivasyonunu engelleyerek kardiyak hipertrofiyi önler, matriks metaloproteinaz 2 (MMP2) ve MMP9 üretimini azaltarak vasküler kalsifikasyon oluşumunu engeller, glisemik kontrol sağlar (17). D vitamini eksikliğinin, TGFβ1 ekspresyonunda artışa neden olarak, atriyal fibrozisi ve iletim heterojenitesini arttırarak AF'ye yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir.

Tüm bunlar göz önüne alınırsa D vitamini eksikliğinin hipertansif hastalarda AF gelişme riskini katkısı muhtemeldir. Bundan dolayı güneşli havalarda açık havada egzersizler yapmak ve denizde yüzmek sağlığımız için ihmal edilmemelidir.

Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Rolü

DeneySEL ve klinik veriler, AF gelişimini ve devamını destekleyen elektrofizyolojik ve yapısal anormallikleri içeren atriyal remodelling gelişmesinde oksidatif stresin rolü olduğunu göstermiştir. Atriyal remodelling ve oksidatif stres arasındaki mekanik bağlantılar, altta yatan birkaç hastalık nedeniyle karmaşıktır ve koşullar bu yolları etkileyebilir. Bu nedenle, bu ortamda antioksidan müdahalelerin geliştirilmesi zor olmaya devam etmektedir. Klasik antioksidan bileşiklerin yanı sıra, antiinflamatuvar ve antioksidan dahil olmak üzere pleiotropik etkileri olan çeşitli ajanlar, değişken sonuçlarla deneySEL ve klinik ortamlarda test edilmiştir (18).

Hem AF hem de kalp yetmezliği, aşırı miktarda reaktif oksijen türleri (ROS) ile ilişkilidir. ROS, re-entry ve odak aktivitesine neden olabildiğinden aritmeye neden olabilir (19). Aktive polimorfonükleer nötrofillerden salınan bir enzim olan miyeloperoksidaz (MPO), AF gelişmesine yol açan atriyal fibrozis ve remodelling ile ilişkilendirilmiştir (20). MPO, çeşitli hücrelerde hücre içi sinyal kaskadlarını etkileyen ve pro-metaloproteinazların aktivasyonunu ve atriyal aritmilerle sonuçlanan atriyal kollajen birikimini ilerleten hipokloröz asit (HOCl) gibi reaktif türlerin oluşumunu katalize eder. HOCl, bakteri ve virüsler gibi ajanlara karşı savaşarak organizmayı koruyan lökositler tarafından üretilen zayıf bir asittir. DeneySEL olarak MPO eksikliği oluşturulan farelerin AF gelişmesinden korunduğu gözlemiştir (21). AF'li hastalarda, kontrol deneklerine kıyasla daha yüksek plazma MPO konsantrasyonlarına ve sağ atriyal dokuda daha büyük bir MPO yüküne sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, kalp ameliyatı geçiren hastalardan alınan sağ atriyal dokuları inceleyen yakın tarihli bir çalışma, monoamin oksidazın, glutatyon peroksidaz ile birlikte postoperatif AF ile ilişkili insan miyokardında önemli bir ROS kaynağı olduğunu göstermiştir (22).

Oksidatif stres, aşırı ROS üretiminin kardiyomiyositlerde, kardiyomiyosit eşleşmesinde ve hücre dışı matriste çeşitli iyonik akımları değiştirerek hem re-entry hem de odaksal aktiviteye neden olabileceği dikkate alındığında aritmojenik görünmektedir (19). Oksidatif stres biyobelirteçleri ile AF arasındaki neden-sonuç ilişkisi net değil ise de birkaç oksidatif stres biyobelirteçleri, AF gelişimi ve kalıcılığı, AF yükü ve ciddiyeti ve ayrıca AF nöksleri ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, hipertansiyon, konjestif kalp

yetmezliği, diyabet, obezite, artan epikardiyal yağ dokusu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi AF'ye zemin hazırlayan birkaç ilişkili durumun da artmış oksidatif stres ile ilişkili olduğu bir gerçektir (18).

Ekstrasellüler matrisin (ECM) biyofiziksel özellikleri, kalpteki aksiyon potansiyelinin yayılmasını etkileyebilen önemli faktörlerdir. Örneğin, miyokard enfarktüsü sonrası artmış miyokard fibrozisi ve skar dokusu oluşumunda görülen ECM'de artan kollajen birikimi, aksiyon potansiyelinin yayılmasına bir engel oluşturabilir ve yeniden girişe (re-entry) katkıda bulunabilir (23). Ek olarak, kollajen birikimi, miyositler arasındaki elektriksel bağlantıyı azaltabilir ve kalp bölgesinde kaynaktan-yayma etkisini azaltarak odaksal aktiviteleri kolaylaştırabilir (24). Fibroblastların çoğalması ve bunların miyofibroblastlara dönüşmesi, artan ektoptik aktivite yoluyla potansiyel olarak aritmojenik olan miyosit-fibroblast eşleşmesi ile ilişkili olabilir (25). Boşluk bağlantıları, elektriksel bir sinsityuma izin veren hücreler arasındaki iletim yollarını oluşturan kalbin tüm bölümlerindeki kanallardır ve boşluk bağlantı fonksiyonu miyositlerin elektriksel eşleşmesini etkileyen bir diğer önemli faktördür. Oksidatif stres boşluk bağlantı iletimini bozar (19).

AF Gelişme Mekanizması

Fokal taşikardiler ve re-entry hücresele düzeyde elektrofizyolojik ve moleküler değişiklikler ile karakterize olan AF'nin devamını sağlar. Atriyal hızın fazla olması hücre içi kalsiyum yüklenmesine o da kalsiyum akımının voltaj-bağımlı inaktivasyonuna yol açar. Kalsiyum akımında azalma atriyal aktivasyon potansiyel süresinde ve refrakterlikte azalmaya böylece AF devamına sebep olur. AF'nin devam etmesi elektriki ve anatomik değişiklikleri beraberinde getirerek AF'nin daha da kalıcı hal almasına neden olur (26).

AF'yi başlatan mekanizma pulmoner venlerde olduğu gibi yüksek hızda elektriki uyarılar çıkaran tek bir otomatik odak olabileceği gibi atriyum içindeki bir makro ya da mikro re-entran devre de olabilir (27). Başlıca AF odakları pulmoner venler, vena kava superior, Marshall ligamenti, krista terminalis, koroner sinüs, sol atriumun serbest arka duvarında yer alır. Hızlı atriyal odakların pulmoner venlerde bulunmaktadır. Histopatolojik tetkikler atriyal kas hücrelerinin pulmoner ven içerisine doğru yayıldığını göstermiştir (26). Pulmoner venin endotelinden sol atriyumun endokardına geçişte elektriki ve iyonik içerik bakımından farklı vasıflara sahip olan iki dokunun kesişimi AF gelişimine uygun ektoptik odak gelişimi için uygun bir yer oluşturmaktadır. Pulmoner ven aktivitesinin AF'da yalnız başlatıcı değil, sürdürücü etkisi de olduğu düşünülmektedir (27). Nitekim cerrahi

enasında uyguladığımız ablasyondan kronik AF'si olan kapak hastalarında olumlu sonuçlar almaktayız.

Atriyal remodelling, AF gelişimini ve devamını destekleyen elektrofizyolojik ve yapısal anormallikleri içerir. Deneysel ve klinik veriler, oksidatif stresin atriyal remodelling patofizyolojisinde rol oynadığını göstermektedir (13). Son deneysel kanıtlar, mitokondriyal ROS üretimine yol açan mitokondriyal disfonksiyonun, Ca²⁺ sızıntısını ve AF gelişimini kolaylaştıran ryanodin reseptörü oksidasyonunda rol oynadığını düşündürmüştür (28).

ROS, fibroblast proliferasyonunu ve tip I kollajen gen ekspresyonunu artırarak AF'nin bilinen bir nedeni olan fibrozisi artırır (29). Ayrıca, oksidatif stres Virchow triadlarının (staz, endotel hasarı ve hiperkoagülabilité) üç ögesini de etkilediğinden AF olgularında tromboembolizm patogenezinde önemli bir rolü muhtemeldir (1).

Oksidatif stres, aşırı miktarda ROS ile sonuçlanan üretim ve nötralizasyon arasındaki dengesizliği ifade eder ve hücrenin doğal antioksidan savunma mekanizmalarını aktive etmek, yararlanılabilecek başka bir potansiyel terapötik yaklaşım gibi görünmektedir (1). AF ortamında nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, ksantin oksidaz, nitrik oksit sentaz ayrışması, mitokondriyal işlev bozukluğu, miyeloperoksidaz ve monoamin oksidazı da kapsayan çeşitli reaktif oksijen türlerinin (ROS) kaynakları bildirilmiştir. NADPH oksidaz, atriyal oksidatif stresin önemli bir katkısını temsil eder. Hiperglisemi, hiperlipidemi, hipertansiyon ve artan plazma yağ asidi seviyeleri gibi çeşitli ilişkili durumlar, NADPH oksidaz aktivasyonuna yol açan anjiyotensin II seviyelerini artırır. Miyokardiyal NADPH oksidaz ve disfonksiyonel NOS'un, AF ortamında insan atriyal dokusunda süperoksit oluşumuna ve oksidatif hasara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (30). Bu bulgulara uygun olarak, atriyal NADPH aktivitesi kalp cerrahisinden sonra gelişen AF ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (31). Tüm ROS kaynakları arasında, mitokondri ve NADPH oksidaz enzimi, AF için en çekici terapötik hedefler gibi görünmektedir. NADPH oksidaz aktivitesinin AF'de arttığı gösterilmiştir (32). NADPH oksidaz, postoperatif AF gelişimi ile de ilişkilidir (32). Bu nedenle, NADPH oksidazın inhibisyonu, AF'nin birincil önlenmesi ve postoperatif AF için etkili bir tedavi olabilir (33). Miyokart hücrelerinin mitokondrileri kardiyak ROS'un ana kaynaklarıdır. Kalp hücrelerine ek olarak, AF sırasında kalbe toplanan makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler gibi enflamatuar hücreler, aritmiye neden olan aşırı ROS'un önemli kaynakları olabilir (1).

Oksidatif stres ve ROS klinik-deneysel araştırmalarda AF etiyojisinde ve kalbin elektriksel ritminde önemli olduğu gösterilmiştir (34). Oksidatif

stresin serum belirteçlerinin AF'li hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (35). İnsanda AF, antioksidan genlerin ifadesinde önemli bir azalmanın yanı sıra ROS ile ilgili beş genin ifadesinde önemli bir artışla ilişkilidir ve bu, AF'de prooksidasyon durumuna doğru bir kaymayı destekler (36). ROS yükselmesi, kardiyomiyositlerdeki birkaç iyonik akımı etkiler. ROS'un toplam ve geç Na⁺ akımı üzerindeki etkisi önemlidir ve aritmojenik olabilir (19).

ROS, geç Na⁺ akımı, L tipi Ca²⁺ akımı, SR'den Ca²⁺ sızıntısı ve NCX aktivitesindeki artışlarla tüm ana iyonik akımları etkileyebilir. ROS, tepe sodyum akımını ve SERCA aracılı SR Ca²⁺ alımını azaltır. Tüm bu değişikliklerin hücre içi Ca²⁺ seviyelerini artırması, aksiyon potansiyeli süresini uzatması, iletim hızını azaltması ve tetiklenen aktiviteyi ve yeniden girişi kolaylaştırması muhtemeldir (19).

Sonuç

Önemli sayıda kanıt, oksidatif stresin atriyal remodelling patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığını gösterdiğinden aritmi tedavisi için olası bir üst terapötik hedef olarak oksidatif stres düşünülebilir. Bununla birlikte, bu patolojik sürecin moleküler yolları karmaşıktır ve altta yatan farklı substratlara ve eşlik eden hastalıklara bağlıdır (18). Aşırı miktarda ROS'un kardiyomiyositlerdeki iyonik akımların birçoğunu, kardiyomiyosit eşleşmesini ve hücre dışı matrisin önemli öğelerini değiştirerek hem yeniden giriş hem de odak aktivitesine neden olabileceği gösterildiğinden AF gelişimin altında yatan yapısal ve kontraktıl değişiklikler oksidatif stresle ilişkili olması muhtemeldir (12). Ancak, deneysel araştırmalar, AF oluşumunda oksidatif stresin kritik bir rol oynadığını desteklemekteyse de antioksidanların kullanıldığı klinik araştırmalarda etkin bir terapötik sonuç alınamamıştır (1).

Günümüzde maalesef, aritmi için mevcut tedavilerin belirli sınırlamaları vardır. Aritmi tedavisi için yeni, etkili terapötik hedefler belirlemek için, aritmi oluşum mekanizmaları ve oksidatif stres ile AF ilişkisi hakkında geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Sovari AA, Dudley SC. Antioxidant therapy for atrial fibrillation: lost in translation? *Heart*. 2012;98:1615–1616.
2. Kırallı K. Atriyal Fibrilasyonun Tanımlanması. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2008, 1,4-6.
3. Çamcı G, Oğuz S, Atriyal fibrilasyon ve kanıta dayalı bakım, “Kardiyovasküler hastalıklar ve güncel kanıta dayalı bakım uygulamaları”, Gün, Meral, Editör, Türkiye klinikleri, Ankara, ss.33-39, 2022.
4. Demir M, Uyan U, Melek M. The effects of vitamin D deficiency on atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(1):98-103. doi: 10.1177/1076029612453762.
5. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):854-906.
6. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 suppl):1689-1996.
7. Şentürk, N. Kütanöz inflamasyon. *TURKDERM-Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 2013;47(1), 28-36.
8. nesheiwat Z, Goyal A, jagtap M. Atrial fibrillation. *treasure Island (FL): stat-Pearls [Internet]*; 2021.
9. Rodrigo R. Prevention of postoperative atrial fibrillation: novel and safe strategy based on the modulation of the antioxidant system. *Front Physiol*. 2012;3:93. doi: 10.3389/fphys.2012.00093. PMID: 22518106; PMCID: PMC3325031.
10. Özmen R, Güntürk İ, Tuncay A, Keleşoğlu Ş, Yazıcı C, Özocak O, et al. Postoperatif atriyal fibrilasyon gelişimini öngörmede albumin / globulin oranı erken prediktif bir belirteç olabilir mi? *Kocatepe Medical Journal*. 2022;23:107-114.
11. Adalet K. Yaşlılarda atriyal fibrilasyon. *Türk Kardiol Dern Ars* 2017;45(Suppl 5): 75-82.
12. Van Wagoner DR. Molecular basis of atrial fibrillation: a dream or a reality? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:667–669.
13. Korantzopoulos P, Letsas K, Fragakis N, Tse G, Liu T. Oxidative stress and atrial fibrillation: an update. *Free Radic Res*. 2018;52(11-12):1199-1209. doi: 10.1080/10715762.2018.1500696.

14. Martinez-Gonzalez MA, Toledo E, Aros F, et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial. *Circulation*. 2014;130:18–26.
15. Icerale S, Lucas LJ, Keast RS. Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory phenolic activities in extra virgin olive oil. *Curr Opin Biotechnol*. 2012;23:129–135.3-116.
16. Costanzo S, De Curtis A, di Niro V, et al. Postoperative atrial fibrillation and total dietary antioxidant capacity in patients undergoing cardiac surgery: The Polyphemus Observational Study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:1175–1182.e1.
17. Cardus A, Parisi E, Gallego C, Aldea M, Ferná'ndez E, Valdivielso JM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int*. 2006;69(8):1377-1384.
18. Korantzopoulos P, Letsas K, Fragakis N, Tse G, Liu T. Oxidative stress and atrial fibrillation: an update. *Free Radic Res*. 2018;52(11-12):1199-1209. doi: 10.1080/10715762.2018.1500696. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30003814.
19. Sovari AA. Cellular and Molecular Mechanisms of Arrhythmia by Oxidative Stress. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:9656078. doi: 10.1155/2016/9656078.
20. Friedrichs K, Baldus S, Klinke A. Fibrosis in atrial fibrillation – role of reactive species and MPO. *Front Physiol*. 2012;203:214.
21. Rudolph V, Andrié RP, Rudolph TK, Friedrichs K, Klinke A, Hirsch-Hoffmann B, et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med*. 2010 Apr;16(4):470-4. doi: 10.1038/nm.2124. Epub 2010 Mar 21. PMID: 20305660; PMCID: PMC2880896.
22. Anderson EJ, Efird JT, Davies SW, O'Neal WT, Darden TM, Thayne KA, et al. Monoamine oxidase is a major determinant of redox balance in human atrial myocardium and is associated with postoperative atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2014 Feb 26;3(1):e000713. doi: 10.1161/JAHA.113.000713. PMID: 24572256; PMCID: PMC3959694
23. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Wilde AA, Coronel R, Becker AE, Dingemans KP, van Hemel NM, Hauer RN. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*. 1988 Mar;77(3):589-606. doi: 10.1161/01.cir.77.3.589. PMID: 3342490.
24. Morita N, Sovari AA, Xie Y, Fishbein MC, Mandel WJ, Garfinkel A, et al. Increased susceptibility of aged hearts to ventricular fibrillation during oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Nov;297(5):H1594-605. doi: 10.1152/ajpheart.00579.2009.

25. Miragoli M, Salvarani N, Rohr S. Myofibroblasts induce ectopic activity in cardiac tissue. *Circ Res.* 2007 Oct 12;101(8):755-8.
26. Kırılmaz A. Atriyal Fibrilasyonun Fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2010;3(3).
27. Vural K. Atriyal Fibrilasyonun Mekanizması. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics.* 2008;1:7-16.
28. Xie W, Santulli G, Reiken SR, Yuan Q, Osborne BW, Chen BX, et al. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation. *Sci Rep.* 2015 Jul 14;5:11427. doi: 10.1038/srep11427. PMID: 26169582; PMCID: PMC4501003
29. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochem J.* 1990;265:659-65.
30. Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH, Zhang MH, Kattach H, Ratnatunga C, et al. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ Res.* 2005 Sep 30;97(7):629-36. doi: 10.1161/01.RES.0000183735.09871.61. Epub 2005 Aug 25. PMID: 16123335.
31. Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM, Casadei B. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 1;51(1):68-74. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.085. PMID: 18174039.
32. Dudley SC Jr, Hoch NE, McCann LA, Honeycutt C, Diamandopoulos L, Fukai T, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation.* 2005 Aug 30;112(9):1266-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538108. PMID: 16129811
33. Sovari AA, Morita N, Karagueuzian HS. Apocynin: a potent NADPH oxidase inhibitor for the management of atrial fibrillation. *Redox Rep.* 2008;13:242-5.
34. Hanikoğlu A, Vardar G, Delen E. Oksidatif Dengenin Bozulmasının Ateroskleroz Üzerine Etkisi. R. Akkaya, B. Akkaya (Ed.). 2022, Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar içinde (212-224). Ankara ; Bilgin Kültür Sanat Yayınları.
35. Ozaydin M, Peker O, Erdogan D, Kapan S, Turker Y, Varol E, Ozguner F, Dogan A, Ibrism E. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Eur Heart J.* 2008 Mar;29(5):625-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehn011. Epub 2008 Feb 8. PMID: 18263874.

36. Y. H. Kim, J. H. Lee, D. S. Lim et al., “Gene expression profiling of oxidative stress on atrial fibrillation in humans,” *Experimental and Molecular Medicine*, vol. 35, no. 5, pp. 336–349, 2003.

Premature Ovarian Insufficiency (POI): A Current Overview of Diagnosis, Etiopathology, Epidemiology, Symptomatology, and Treatment Options

Oya Korkmaz¹

Abstract

Premature Ovarian Insufficiency (POI) is a pathological condition characterized by the cessation of ovarian function prior to an individual attaining the age of 40 years. This syndrome is marked by elevated levels of gonadotropins and diminished levels of oestrogen, ultimately leading to infertility. According to guidelines provided by the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE), diagnostic criteria for this condition include increased follicle-stimulating hormone (FSH) levels exceeding 25 IU/l tested on two separate occasions with a four-week interval between each measurement, together with the presence of amenorrhea or oligomenorrhea for at least 4 months. The occurrence of POI has been associated with adverse effects such as reduced fertility, irregular menstrual cycles, failed pregnancies, and a reduction in overall health-related quality of life. The early decline in oestrogen puts women at increased risk of osteoporosis, hypertension, cardiovascular disease, weight gain, type 2 diabetes, cognitive disorders such as Parkinson's, depression, and Alzheimer's disease, and dementia. In this respect, it has important consequences that negatively affect women. However, genetic abnormalities, metabolic problems, autoimmunity, iatrogenic causes, infections, or environmental variables have been identified that contribute to the development of premature ovarian failure syndrome in some patients. The etiopathogenesis of the disease remains largely unknown in the majority of cases. This review aims to review the available literature, focusing on the diagnosis, clinical aspects, causes, symptoms, complications, and treatment of POI.

1 Department of Histology and Embryology, School of Medicine, Malatya Turgut Ozal University, Malatya, Turkey, e-mail: oya.korkmaz@ozal.edu.tr, Orcid: 0000-0003-2923-5869

1. Introduction

Premature Ovarian Insufficiency (POI) is a medical condition characterized by the depletion of follicles in the ovary, resulting in the loss of both reproductive and endocrine functions in women who are younger than 40 years of age (Welt, 2008; Jankowska, 2017). The term ‘primary’ ovarian failure was initially coined by Fuller Albright in 1942 (Anastasi, 1998). The terminology used to describe this phenomenon has been a topic of continuous academic discussion, incorporating various designations such as premature menopause, premature ovarian failure, and hypogonadotropic hypogonadism. However, it is important to note that in Europe, the commonly used nomenclature is “premature ovarian failure,” encompassing both spontaneous POI and secondary POI resulting from medical interventions such as chemotherapy, radiation, and surgery (ESHRE POI Guideline Development Group, 2015).

The condition is distinguished by a fast deterioration in ovarian function, an insufficiency of ovarian sex hormones that expedites the premature onset of menopause, and a reduction in ovarian reserve (Wesevich et al., 2020). These factors contribute to the occurrence of anomalies in the menstrual cycle, such as amenorrhoea and oligomenorrhoea. Additionally, they result in elevated levels of gonadotropins, deficiencies in sex steroids, as well as complications in pregnancy and infertility among women (Ebrahimi & Akbari Asbagh, 2011). Over an extended duration, the phenomenon known as POI has been linked to the occurrence of cardiovascular problems, heightened susceptibility to osteoporosis, and cognitive impairment (Webber et al., 2016; Machura et al., 2018; Ishizuka, 2021) (**Figure 1**). Additionally, it has been observed that POI is linked to premature death (Rocca et al., 2006).

POI has been found to result in psychological and physiological effects in women. In cases of POI, a decline in oestrogen production from the ovary leads to the manifestation of menopausal symptoms. These symptoms include vaginal symptoms, dyspareunia, vaginal dryness, hot flushes, night sweats, sleep disturbance, decreased libido, lack of energy, mood changes, reduced concentration, dry eyes, and altered urinary frequency (Lakhal et al., 2010). Not all women have these symptoms, and they are less prevalent in cases of primary amenorrhoea. This indicates that the symptoms are likely a result of oestrogen deprivation rather than oestrogen insufficiency (Kovanci et al., 2015). The symptoms associated with POI might exhibit temporary or intermittent patterns and may exhibit varying degrees of severity. The

observed differences can be attributed to fluctuations in ovarian activity that transpire after the spontaneous onset of POI.

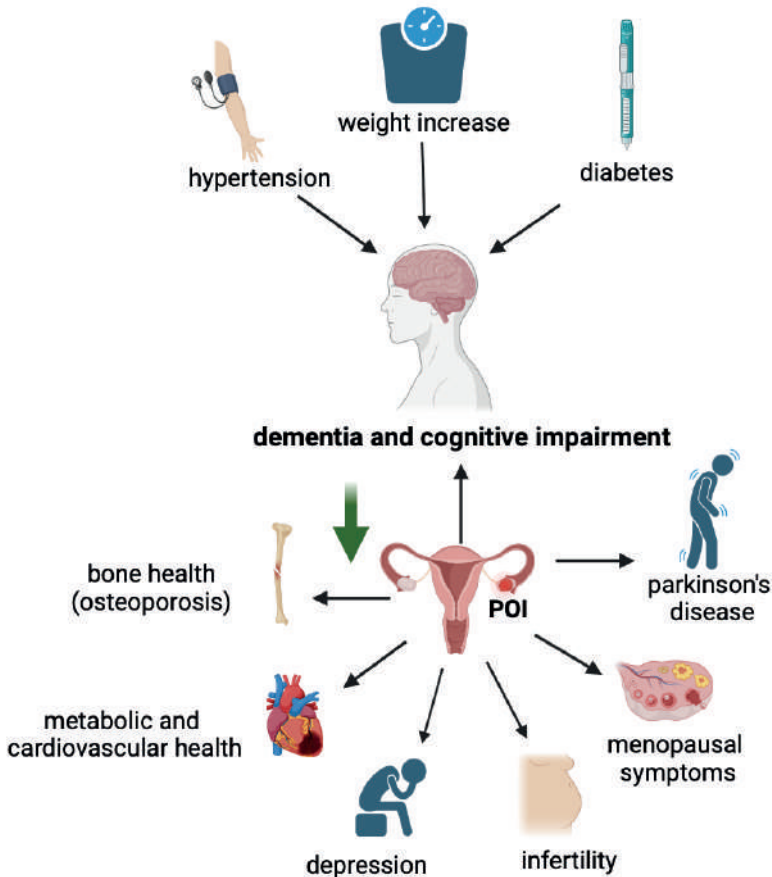


Figure 1. The potential hazards associated with the premature decrease in oestrogen levels

POI is distinguished by a diminished concentration of oestrogen, which manifests prior to the typical onset of menopause. The reduction of oestrogen levels is associated with an elevated susceptibility to several health conditions, including dementia, metabolic and cardiovascular problems, bone health (osteoporosis), depression, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and infertility. Cognitive deficits and dementia may also be precipitated by hypertension, weight gain, and midlife diabetes, conditions that frequently manifest in people experiencing menopause.

The presence of POI has been found to have a substantial negative impact on the health-related quality of life of affected patients. This is primarily

attributed to the heightened risk of cardiovascular complications, diminished bone mineral density resulting in the development of osteoporosis, atrophic alterations in the genitourinary system, as well as neurocognitive impairments such as dementia, Parkinson's, and Alzheimer's disease (Wesevich et al., 2020). The condition exerts a detrimental influence on the psychological well-being of patients, manifesting in adverse outcomes such as pregnancy failures and reduced pleasure in their sexual lives (**Figure 1**). Regrettably, there exists a dearth of information regarding the fundamental causes and effective treatment approaches for POI, despite its ability to significantly impact individuals' lives. It is imperative to have a comprehensive understanding of the contributing factors and difficulties associated with POI in order to grasp the profound physical and emotional ramifications experienced by young women diagnosed with this disorder. Hence, it is imperative to conduct further research on the regulation and maintenance of follicular quality and quantity within the ovaries to effectively manage female fertility. This chapter aims to review and discuss the current knowledge in this field, focusing on the diagnosis, clinical aspects, causes, symptoms, complications, and treatment of POI.

2. Clinical Aspects of Premature Ovarian Insufficiency (POI)

2.1. Definition, Diagnosis and Prevalence

POI is typically identified by the presence of amenorrhoea in women under the age of 40. This condition is further characterized by elevated levels of FSH in the pituitary gland and diminished levels of estradiol (E2) in the bloodstream. In order to diagnose patients with POI, it is necessary to monitor estradiol (E2) and serum FSH levels on at least two different occasions, with a time interval of more than four weeks. A diagnosis of POI is made when patients consistently exhibit elevated FSH levels exceeding 25 IU/L (Wesevich et al., 2020). While formerly labeled as premature ovarian failure (POF), it has been observed that certain patients exhibit residual ovarian function, which never results in pregnancy. Hence, the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the American Consensus meeting embraced the term POI (Welt, 2008). POI manifests in an estimated 1% of females who have not yet attained the age of 40. According to a research study conducted by the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), the prevalence of POI among women was found to be 1.1%. The investigation additionally assessed the frequency of POI within several ethnic cohorts, yielding the subsequent proportions: 1% for Caucasian females, 1.4% for African American individuals, 1.4% for

Hispanic individuals, 0.5% for Chinese individuals, and 0.1% for Japanese females. It is noteworthy to mention that the observed disparities in prevalence among different ethnic groups were determined to have statistical significance (Wesevich et al., 2020). According to Jankowska (2017), there is a higher prevalence of POI in nations characterized by a medium or poor human development index. Based on the findings of Allshouse et al. (2015), the occurrence rate of hyperandrogenism in women with secondary amenorrhoea is approximately 4-8%, but in cases of primary amenorrhoea, it ranges from 10-28%. The incidence rate exhibits variation according to age, with a rate of 1:100 cases observed at 40 years of age, 1:250 cases at 35 years of age, 1:1000 cases at 30 years of age, and 1:10,000 instances between the ages of 18 and 25. The incidence of POI has been found to be influenced by ethnicity, as indicated by epidemiological research conducted by Rebar (2009) and Rudnicka et al. (2018).

2.2. Clinical Presentation of POI

The clinical presentations observed in women diagnosed with POI exhibit significant variability, with symptoms that closely resemble those commonly linked with menopause. These factors encompass challenges in achieving pregnancy and the emergence of irregularities in the menstrual cycle following childbirth or the cessation of contraceptive methods. Additional investigation is merited in the event that a woman in good health encounters the cessation of menstrual cycles for a continuous duration of three months, since POI may be considered a plausible alternative diagnosis (Torrealday et al., 2017). Several often observed symptoms, including dyspareunia, hot flushes, night sweats, dry eyes, and reduced sexual desire, bear resemblance to those experienced during menopause or insufficient levels of oestrogen. Nevertheless, it is possible that women who are affected by primary amenorrhoea may not exhibit any symptoms related to hypoestrogenism. In some instances, females diagnosed with POI may exhibit certain physical characteristics commonly associated with Turner syndrome. These manifestations include diminished height, a neck with excess skin folds, shortened fourth and fifth metacarpal bones, a chest resembling a shield shape, an elbow with an increased carrying angle, ears positioned lower than average, and a hairline that is positioned lower than typical. Torrealday et al. (2017) have reported that Turner syndrome is the predominant hereditary cause of POI, characterized by clinical symptoms that are commonly encountered before the initiation of menarche.

Occasionally, familial disorders exhibiting atypical characteristics have been shown to be related to POI. Various phenotypic expressions can be

observed, encompassing dwarfism, auditory impairment, and neoplastic growths on the eyelids (Torrealday et al., 2017). POI has been found to be related to the clinical outcomes of several autoimmune illnesses, including thyroid and adrenal autoimmunity (Kovanci & Schutt, 2015). The aforementioned manifestations encompass irregular depigmentation of the skin, premature onset of grey hair, localized hair loss, candidiasis, and dystrophy of the nails. Additionally, it is possible for these women to exhibit symptoms associated with adrenal insufficiency, including orthostatic hypotension, salt cravings, hyperpigmentation, abdominal pain, anorexia, and alopecia in the axillary and groin regions. Significantly, there are indications of thyroid sickness, including exophthalmos, goiter, and alterations in heart rate. In the context of pelvic examination, it is frequently noticed that the ovaries cannot be palpated, accompanied by indications of atrophic vaginitis. However, it has also been shown that women who possess enough levels of oestrogen to sustain a healthy vaginal mucosa may exhibit this condition as well (Torrealday et al., 2017). Enlargement of the ovaries may be noted in some instances.

2.3. Histology of the Ovaries in POI

The differentiation between ovarian morphology and histology in individuals with POI and those with gonadal dysgenesis is possible. Gonadal dysgenesis is characterized by the depletion of ovarian follicles during embryogenesis or within the early years of postnatal development, resulting in the absence of follicles in the ovaries. Instead, the ovaries exhibit stroma that manifests as fibrous lines (Taylor et al., 2019). Conversely, women diagnosed with POI exhibit follicles within their ovaries; nevertheless, these follicles demonstrate resistance to elevated levels of gonadotropins. The histology of the ovaries exhibits variations based on the phenotypic manifestations of POI. Nevertheless, it is worth noting that the majority of antral follicles have histological abnormalities. These abnormalities manifest as atretic follicles, which can range from partial sloughing to the full lack of granulosa cells, as observed in the study conducted by Meduri et al. in 2007. A significant association has been seen between the presence of 15 or more follicles in the ovaries of people diagnosed with POI and the detectability of serum anti-Müllerian hormone (AMH) (Meduri et al., 2007; Yoon et al., 2013; Alvaro Mercadal et al., 2015). Although the sample numbers in each group were statistically inadequate, the findings revealed that women with 15 or more follicles exhibited a mean serum AMH level of 2.16 ng/ml. In contrast, women with no follicles and five or fewer follicles displayed mean serum AMH levels of 0.42 ng/ml and 0.33 ng/ml, respectively. The

utilisation of ultrasonography does not allow for the direct visualisation of ovarian follicles. However, the evaluation of serum AMH levels can serve as a means of identifying individuals with POI who may possess follicles with the potential for future growth (Yoon et al., 2013; Alvaro Mercadal et al., 2015). Massin et al. (2004) show that the assessment of ovarian histology in people with POI is a dependable method for evaluating the condition of follicles and the total ovarian reserve. The analysis of morphological changes in this specific condition can yield useful insights into the extent of follicular reserve dysfunction and growth, determine the specific kind of POI, and identify the root cause (Massin et al., 2004). Histological examinations have identified two separate phenotypes of POI: 1) people exhibiting small ovaries devoid of follicles, and 2) those with ovaries of typical dimensions but exhibiting inadequate follicular development. In the context of the follicular type, it is noteworthy that the ovaries retain a stroma and corpora albicantia, which are characterised by a collagen-rich connective tissue capsule encompassing an eosinophilic mass. It is important to highlight that despite the absence of atretic follicles and active primordial follicles, these structural elements persist. On the other hand, the follicular variant exhibits a substantial number of primordial follicles that are actively engaged in their developmental stage while lacking any follicles that have progressed to the growth stage. Occasionally, the presence of lymphoplasmacytic infiltration can be detected in the vicinity of the primordial follicles. In a study, Zhang et al. (2019) utilised light and transmission electron microscopy methodologies to examine the existence of dense connective tissue and multiple corpora albicantia within the ovaries of women who have been diagnosed with POI. Upon examination under light microscopy, the medulla, which is the inner region of the ovary, and the surrounding cortical region exhibit a fused appearance lacking clear delineation. The geographical distribution of fibrillar components and cells demonstrates heterogeneity. The application of transmission electron microscopy (TEM) demonstrates a significant presence of fibroblasts and collagen fibers within the ovarian stroma. In addition, it should be noted that the distribution of cells inside this compartment is not homogenous. Certain places have a higher accumulation of collagen, whereas others include a greater abundance of cellular materials (Zhang et al., 2019). Fibroblasts in the vicinity of the corpora albicanti have a notable abundance of cytoplasmic myofilaments. Ultrasound scans reveal that women diagnosed with POI present ovaries characterised by a coexistence of blood vessels and collagen, a reduced quantity of primordial follicles, and an irregular distribution of active fibroblasts (Haidar et al., 1994; Maclaran & Panay, 2011; Cox & Liu, 2014).

2.4. Pathophysiology of POI

The initial number of primordial follicles present at the time of birth ranges from 700,000 to 1 million. Over the course of the reproductive lifespan, this pool steadily diminishes due to the processes of atresia and folliculogenesis. By the age of 40, only a few thousand oocytes are typically left (Maclaran & Panay, 2015; Panay et al., 2020). POI can manifest through many causes, such as diminished peak follicle count, accelerated follicle depletion by apoptosis, or impaired folliculogenesis (Maclaran & Panay, 2015). Multiple exogenous factors, encompassing chemicals, recreational drugs, surgical interventions, and environmental influences, alongside endogenous factors like chromosomal abnormalities, genetic predisposition, congenital enzyme shortages, autoimmune disorders, and stress, possess the capability to launch these physiological processes (Huang et al., 2019). There is a prevailing belief that certain women may experience an accelerated aging phenomenon in relation to the occurrence of spontaneous POI. The inflammatory aging process is explained in a study piece, which posits that it holds significant implications for the pathophysiology of POI (Huang et al., 2019). The illness known as POI is characterised by its intricate and multifaceted nature, with its underlying causes still not comprehensively elucidated. POI can be categorised into two main types: primary and secondary. While many underlying factors contributing to POI have been found, the exact cause of this condition remains unknown in most cases, despite intensive research efforts.

3. Causes of Premature Ovarian Insufficiency (POI)

POI is commonly denoted as spontaneous or idiopathic POI due to the frequently incomplete establishment of its aetiology (Rudnicka et al., 2018). Fraison et al. (2019) believe that POI can be triggered by multiple underlying processes. These mechanisms include premature exhaustion of follicles, inhibition of follicular maturation, depletion of the oocyte pool, and resistant ovarian syndrome. The causes of POI that have been discovered as potentially implicated in these pathways can be classified into two main categories: hereditary causes and non-genetic causes. The aetiology of the condition includes genetic variables, such as genetic anomalies, as well as non-genetic ones, including infections, environmental factors, iatrogenic operations, autoimmune, and metabolic illnesses (Woad et al., 2006; Jiao et al., 2017; Rudnicka et al., 2018).

3.1. Genetic Factors in POI

Van Kasteren et al. (1999) reported that a notable finding was the presence of a familial history of early menopause, or POI, in around 30% of women

diagnosed with idiopathic POI. This finding suggests a potential hereditary cause for the condition. According to Jiao et al. (2012), the occurrence of primary amenorrhoea is associated with a karyotypic abnormality in 21% of cases, whereas secondary amenorrhoea is associated with a karyotypic abnormality in 11% of cases. In recent times, an increasing number of genetic mutations have been identified through the utilisation of whole genome sequencing techniques (Heddar et al., 2019). The genes that have been identified as involved primarily impact the X chromosome, although there are also instances of autosomal genetic variants playing a role, albeit less frequently. Gonadal growth and function can be influenced by various factors, including DNA replication and repair, meiosis, hormone regulation, immunological responses, and metabolic pathways (Tucker et al., 2016).

Problems with the X chromosome

- **Turner syndrome:** Turner syndrome is a chromosomal condition that is characterised by the absence or partial deletion of one X chromosome. It has an incidence rate of approximately 1 in 2500 births (Schlessinger et al., 2002). This condition can result from many genetic abnormalities, such as translocations, deletions, inversions, isochromosomes, and occasionally mosaicism. The occurrence of X inactivation arises when there is a deficiency of X-linked genes, resulting in the suppression of vital gene products linked to the X chromosome. However, certain X-related gene products manage to evade this inactivation process by the second X chromosome (Rossetti et al., 2017). In general, females are born with a standard number of primordial follicles, which undergo an accelerated phase of atresia (Singh & Carr, 1966). Certain individuals who identify as women and experience primary amenorrhoea, particularly those who possess Y material in their karyotype, may exhibit streak gonads. According to Castronovo et al. (2014), individuals who possess a mosaic X pattern in their genetic makeup have a higher probability of exhibiting diverse manifestations at different intervals following the onset of menarche. Individuals with this condition may exhibit various phenotypic characteristics, including but not limited to reduced height, lymphedema, a neck with excess skin folds, impaired vision, misalignment of the eyes, recurring middle ear infections, a palate with a high arch, nipples that are spaced farther apart than usual, a chest that appears shield-shaped, multiple pigmented skin lesions, an abnormal angle of the elbow joint, a shorter fourth metacarpal bone, and anomalies affecting the heart (such as coarctation) and the renal tract. The optimal approach for the management of women diagnosed with Turner syndrome is through the utilisation of multidisciplinary clinics. This is primarily due to the various pregnancy risks that these individuals may encounter, as well as the potential

for hearing and learning difficulties. Additionally, there is a likelihood of long-term health complications, including but not limited to diabetes, dyslipidemia, coronary artery disease, cerebrovascular disease, celiac disease, hypothyroidism, and hepatic dysfunction (Gravholt et al., 2017). According to Liu et al. (2014), gonadectomy is advised in cases where certain cells exhibit Y chromosomal material.

- ***Fragile X syndrome:*** The Fragile X mental retardation 1 gene (FMR1) harbours a mutation that is observed in around 1 in 250 women. This mutation results in modifications to the CGG trinucleotide repeat sequences situated in the 50 region of the X chromosome (Rousseau et al., 1955). The typical observation indicates a range of 5 to 45 repetitions. Males with a repetition rate of 200 experience the co-occurrence of intellectual impairment and autism. According to Sherman (2000), the presence of 55-200 repetitions, also known as permutations, is associated with a 20% likelihood of having POI. Additionally, the risk of ataxia seems to grow with age and affects 8-16% of individuals who carry these repeats. According to the American College of Obstetricians and Gynaecologists Committee on Genetics (2006), it is advisable to engage in genetic screening, which encompasses the evaluation of family members, as a means of averting intellectual disability in males. Additionally, this practice is particularly relevant for female family members who are contemplating oocyte preservation or engaging in pregnancy planning.

- ***Other X-linked and autosomal mutations:*** Less common aetiologies of POI encompass genetic aberrations on the X chromosome, specifically DIAPH2 and BMP-15, in addition to autosomal deficiencies in genes such as NOBOX, FSHR, LHR, GDF9, ESR1, POLG, CYP19A1, FOXL2, FSH, GALT, AIRE, NOGGIN, inhibin A, FOXO3, and steroidogenic factor 1. Certain uncommon mutations have been found to have a potential correlation with neurological, syndromic, and heightened cancer susceptibility, hence potentially contributing to the development of POI. Several syndromes, such as ataxia telangiectasia, Bloom, and Perrault, have been identified. Ataxia telangiectasia is characterised by telangiectasias, cerebellar degeneration, immunodeficiency, and oculomotor dysfunction. Bloom syndrome is characterised by individuals exhibiting reduced stature, prominent skin rashes, and accelerated ageing. Perrault syndrome is distinguished by the presence of sensorineural hearing impairment and ovarian dysgenesis (Rossetti et al., 2017). According to Rossetti et al. (2017), it is advisable to refer individuals with POI to a genetic counsellor for further evaluation of additional genetic tests when other phenotypic anomalies are present.

In certain instances, primary hypergonadotropic hypogonadism may arise due to genetic factors involving mutations in gonadotropin receptors. The existence of a non-functional variant of the LH gene and deficiencies in steroidogenic enzymes, specifically StAR mutation, CYP17, and aromatase, impede the production of estradiol, resulting in reduced oestrogen levels and increased FSH levels. This occurs despite the occurrence of some follicular expansion.

3.2. Non-Genetic Factors of POI

3.2.1. Autoimmune causes

The occurrence of spontaneous POI has been observed in individuals with autoimmune diseases, including, Type I diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis, Sjögren's syndrome, adrenal insufficiency, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, myasthenia gravis, celiac disease, alopecia, and rheumatoid arthritis. This association has been reported in approximately 4-30% of cases, according to a study conducted by La Marca et al. in 2010. Nevertheless, the available data does not provide evidence to support the hypothesis that inflammatory oocyte destruction is responsible for the observed clustering of autoimmune disorders with POI.

The presence of POI can be observed in individuals who have hereditary autoimmune illnesses, such as those linked to type I (AIRE mutation) and type II polyglandular autoimmune syndromes. Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type I (APS-I) commonly presents in children and is distinguished by the occurrence of adrenal insufficiency, Addison's disease, hypoparathyroidism, and chronic mucocutaneous candidiasis. Furthermore, it is important to highlight that approximately 15% of people afflicted by this disease also encounter premature ovarian insufficiency. The aetiology of this disorder can be attributed to genetic mutations that arise in the autoimmune regulatory gene AIRE, which is situated on chromosome 21. The occurrence of steroidogenic cell autoantibodies, which specifically target various endocrine and non-endocrine organs, has been observed to have a significant association with the onset of ovarian lymphocytic oophoritis in around 60% of individuals affected by this condition. Type II is commonly linked to autoimmune thyroid disease, adrenal insufficiency, type I diabetes mellitus, hypothyroidism/Graves' disease, and POI, with an incidence ranging from 3.6% to 10% (Schlessinger et al., 2002; Dittmar & Kahaly, 2003; La Marca et al., 2010).

A subset of women diagnosed with autoimmune POI exhibit the presence of adrenal or 21-hydroxylase autoantibodies, accounting for

roughly 4% of the total population of women affected by POI. The presence of these autoantibodies triggers an immunological response targeting ovarian tissue, which involves the activation of cytokines, B cells, and T cells. The immunological response under consideration is associated with the infiltration of lymphocytes and subsequent destruction of follicles, resulting in oophoritis (Hoek et al., 1997) and the early development of larger cystic ovaries. The occurrence of POI may precede the onset of adrenal insufficiency, making it advisable to refer individuals with adrenal antibodies to an endocrinologist (Bakalov et al., 2005; Silva et al., 2014).

3.2.2. Infectious causes

There exist two primary viruses that are under suspicion for their potential role in causing POI. One of the viruses associated with the condition known as mumps oophoritis is the epidemic parotitis virus. This viral infection has the potential to lead to complications such as ovarian failure, as documented by Morrison et al. in 1975. Nevertheless, the majority of women experience a restoration of normal gonadal function following their recovery. One such virus that has been identified is the human immunodeficiency virus (Tariq et al., 2016). This particular virus has been found to have detrimental effects on ovarian function, in addition to its impact on antiretroviral therapy. Previous studies have identified links between POI and many microbial or viral diseases, including varicella, tuberculosis, CMV, and malaria. However, the exact role of these infections in the development of POI is still not fully understood (Goswami et al., 2005; Kokcu, 2010).

3.2.3. Environmental factors

There is a wide array of toxic and environmental elements that have been empirically demonstrated to have an impact on fertility. These factors are commonly associated with systemic consequences that cannot be simply attributed to the depletion of the ovarian reserve. However, there are several factors that demonstrate a clear association with the reduction of the initial follicle reserve or the increase in the pace of follicle recruitment, both of which have substantial implications for the onset of POI. According to the findings of a meta-analysis conducted by Zhu et al. (2023), it is indicated that environmental contaminants and toxins could potentially contribute to the development of POI. The potential consequences for the ovaries might be profound, as they can manifest through various interconnected mechanisms. Several substances have been identified as potentially significant in various contexts. For instance, bisphenol A is commonly utilised in food packaging as a constituent of plastic. Additionally, polycyclic aromatic hydrocarbons,

polychlorinated biphenyls, pesticides, dioxins, genistein, and cigarette smoke have all been recognised as substances of potential importance (Vabre et al., 2017). Nevertheless, the available literature does not provide conclusive data regarding the impact of the environment on POI, with the exception of research specifically examining the effects of cigarette smoking (Willett et al., 1983; Ebrahimi et al., 2011; Vabre et al., 2017).

Animal studies have yielded empirical data regarding the impact of cigarette smoking on the reservoir of mammalian follicles (Jurisicova et al., 2007; Gannon et al., 2012). However, the results of human studies investigating the effect of smoking on primordial follicle populations have yielded inconsistent findings (Caserta et al., 2013; Peck et al., 2016). Nevertheless, a study conducted in Korea on a group of individuals with POI revealed a significant correlation between smoking and a heightened susceptibility to developing POI (Chang et al., 2007). Maternal smoking exposure has been linked to the activation of the aryl hydrocarbon receptor and consequent decrease in germ cell proliferation, as evidenced in the human foetal ovary. This phenomenon has significant consequences for germ cell loss, as it promotes apoptosis through downstream mechanisms (Mamsen et al., 2010; Anderson et al., 2014). However, further investigation including human participants is important to determine if the decline in the initial pool of primordial follicles, which is influenced by the activation of the aryl hydrocarbon receptor, is a direct consequence of exposure to constituents present in cigarette smoke.

Phthalates, which are frequently employed as plasticizers, possess hazardous properties and exhibit a tendency to leach into the surrounding environment (Hannon & Flaws, 2015). The study conducted by Muczynski et al. (2012) demonstrated the presence of modified lipid production in human foetal ovaries that were subjected to *in vitro* exposure to mono-(2-ethylhexyl) phthalate. Chen et al. (2012) demonstrated that the activation of the aryl hydrocarbon receptor by butyl benzyl phthalate, an additional phthalate compound, leads to a decrease in the vitality of granulosa cells. This adverse effect on granulosa cells has implications for the survival rates of follicles. The results of this study indicate that there is a correlation between exposure to phthalates and ovarian dysfunction, which in turn may lead to a decrease in fertility. Bisphenol A (BPA) is a prevalent hazardous substance that is readily accessible as a result of its utilisation in packaging materials and resin-based plastics. The impact of BPA on the ovaries is attributed to its structural resemblance to oestrogens, enabling it to interact with the oestrogen receptor alpha (Craig et al., 2011). BPA exposure has been extensively investigated in many animal studies, revealing a robust

association with follicle depletion. Notably, this impact has been consistently found irrespective of the timing of exposure, whether it occurred during the prenatal period, postnatal period, or in adulthood (Richardson et al., 2014). As a result, numerous countries have enacted restrictions on the usage of BPA based on evidence derived from animal studies, given the inconclusive nature of available human data about the reproductive impacts of BPA (Richardson et al., 2014; Mathew & Mahalingaiah, 2019). A study conducted on women experiencing infertility revealed that individuals with urinary BPA levels exceeding the average demonstrated a diminished ovarian reserve. Furthermore, a separate investigation conducted an analysis of the effects of in vitro fertilisation on women exhibiting excessive levels of BPA in their serum. The findings of this study revealed decreased pregnancy rates and increased susceptibility to miscarriage (Sugiura-Ogasawara et al., 2005; Kim et al., 2021).

3.2.4. Metabolic disorders

Metabolic diseases that might result in POI encompass 17-hydroxylase deficiency and galactosemia, as identified by Vabre et al. in 2017. The medical illness referred to as galactosemia is associated with a genetic mutation that takes place in the GALT gene, leading to reduced functionality of the galactose-1-phosphate uridylyltransferase enzyme. This enzyme plays a crucial role in the metabolism of galactose. POI is observed as a chronic consequence that manifests in over 90% of individuals diagnosed with galactosemia. Potential mechanisms that could contribute to the observed effects include the potential toxicity of metabolites derived from galactose as well as impaired glycosylation processes involving proteins and lipids within ovarian tissue over the course of an individual's lifespan. The emergence of POI, even in individuals who have adhered to dietary restrictions throughout their lives and were diagnosed with the condition shortly after birth, implies that the onset of toxicity may originate during the perinatal period (Fridovich-Keil et al., 2011). The condition known as 17-OH deficiency is classified within the category of abnormalities of sexual differentiation, which are typically observed in individuals with a 46 XY or 46 XX karyotype. The enzymatic deficit being discussed is linked to CYP17A1, an enzyme that exhibits both steroid 17 α -hydroxylase and 17-20-lyase functions. CYP17A1 has biological activity throughout the adrenal glands and gonads. The blockage of the synthesis of 19-carbon steroids, such as oestrogens, by the block, leads to the clinical manifestation of POI (Auchus, 2017).

3.2.5. Iatrogenic causes

Chemotherapeutics have been identified as a specific iatrogenic factor that is notably associated with alterations in the activation of primordial follicles and/or depletion of ovarian reserve. In conjunction with other variables such as surgical interventions, radiation therapy, and physical trauma to the ovary, these elements can also contribute to the onset and progression of POI. The iatrogenic disruption of gonadal tissue primarily occurs in individuals with cancer who have been subjected to radiation therapy or chemotherapeutic interventions. According to Larsen et al. (2003), the likelihood of experiencing POI as a result of oncologic treatment rises with age following puberty, as well as with the administration of high-dose chemotherapy regimens and the utilization of combined chemotherapy and radiation therapy. The impact of chemotherapy is contingent upon various factors, including the specific form of chemotherapy employed, the individual's prior ovarian reserve, the amount administered, and the age at which the treatment is received (Oktem & Oktay, 2007; Spears et al., 2019). According to Nguyen et al. (2019), cyclophosphamide, cisplatin, and doxorubicin are among the chemotherapeutic agents that are frequently implicated in cancer treatment. According to Chen et al. (2019), there is evidence suggesting that gonadotropin-releasing hormone analogues could potentially offer a degree of ovarian protection when administered alongside chemotherapy. However, it is important to note that the findings in this area are frequently inconclusive and contradictory. The administration of combination chemotherapy and the utilisation of alkylating drugs have demonstrated the highest degree of gonadotoxicity in both the paediatric and adult populations. Following administration of the alkylating drug cyclophosphamide, there is a 40% probability that women will experience POI. However, the precise cellular mechanisms responsible for the onset of early menopause in this context have yet to be fully elucidated (Cox & Liu, 2014). Lande et al. (2017) reported that the use of active metabolites of cyclophosphamide for the cultivation of human ovarian tissue sections leads to a decrease in the number of primordial follicles while concurrently promoting the development of follicles. Nevertheless, the concomitant *in vitro* administration of chemotherapeutic agents, namely bleomycin, vinblastine, adriamycin, and dacarbazine, resulted in a notable augmentation in the abundance of quiescent follicles within human ovarian tissue specimens (McLaughlin et al., 2017).

Lakhali et al. (2010) found a negative correlation between the use of antimetabolites, anthracyclins, and vinca alkaloids and the risk of a certain outcome. Guida et al. (2016) have shown a noteworthy

propensity for POI among women who receive anthracyclines and alkylating medications as part of their treatment regimen. Additionally, individuals who have received allogeneic stem cell transplants face an even higher risk, exceeding 90%. Based on the findings of Sklar et al. (2006), it has been observed that exposure to radiation doses as low as 1 Gy, which are frequently employed in the treatment of some pediatric malignancies, has the potential to induce the occurrence of POI. This can manifest either in the immediate proximity of the radiation source or as a result of external beam radiation. Larsen et al. (2003) reported that the occurrence of ovarian failure is significantly elevated when radiation doses exceed 9 Gy. Surgical procedures have the potential to contribute to the occurrence of POI, either through direct removal of the ovaries or as a consequence of pelvic surgeries that may lead to diminished blood supply to the gonads. In a study conducted by Somigliana et al. (2012), it was observed that the laparoscopic excision of bilateral endometriomas is associated with a 2.4% incidence of premature ovarian failure. Additionally, surgical intervention for ovarian endometriomas has been linked to a reduction in serum AMH levels and a decline in ovarian reserve. Uterine artery embolisation and torsions might potentially contribute to the need for pelvic surgery, which encompasses various procedures such as the treatment of ovarian cysts, endometriomas, and pelvic malignancies. Additionally, elective surgeries may be performed for those who are carriers of the genetic BRCA mutation.

Ben-Aharon and Shalgi (2012) have similarly ascribed damage to the vasculature of the ovarian cortex to the loss of primordial follicles. In each of the aforementioned situations, patients face a substantial likelihood of developing POI. However, the precise mechanism by which gonadotoxic treatment leads to this condition, whether it is through rapid activation or an elevation in follicular atresia, is to be definitively established (Nguyen et al., 2019). Typically, chemotherapeutic agents are designed to selectively affect cells that are actively dividing. The impact of these therapies on granulosa cells might vary depending on factors such as dosage, duration, and a specific treatment regimen. It has been seen that these treatments can lead to a substantial reduction in primordial follicles, as documented by Abir et al. in 2008.

Fertility preservation methods, such as the cryopreservation of ovarian tissue followed by transplantation or the use of assisted reproductive technology, have been employed for women who are undergoing chemotherapy. However, ongoing advancements are necessary to ensure the widespread efficacy of this procedure (Fisch & Abir, 2018; Donnez & Dolmans, 2021). A study conducted by Winship et al. (2018) has revealed

that dacarbazine, a chemotherapeutic agent, has been found to contribute to the depletion of primordial follicles in mice. This finding highlights the need for additional research to explore the potential effects of dacarbazine on ovarian reserve in human subjects.

4. Symptoms and Complications of Premature Ovarian Insufficiency (POI)

Females diagnosed with POI may exhibit characteristic menopausal symptoms, occasionally preceding the occurrence of anomalies in their menstrual cycles. Menstrual problems or infertility often manifest for an extended period of time prior to achieving the established diagnostic criteria. According to the ESHRE POI Guideline Development Group (2015), individuals with secondary amenorrhoea may encounter an abrupt start of amenorrhoea; however, alterations in the menstrual cycle such as oligomenorrhoea or polymenorrhoea may occur prior to the onset of amenorrhoea. While the shift is fundamentally irreversible, it is worth noting that transient remission is observed in numerous instances. According to Bidet et al. (2011), a study involving 358 patients diagnosed with idiopathic POI revealed that spontaneous remission of ovarian function was observed in 24% of all instances. Furthermore, it was shown that 88% of these cases experienced remission within one year following their initial diagnosis. In a separate investigation with a cohort of 507 individuals diagnosed with idiopathic POI, it was shown that 117 patients, constituting approximately 23% of the sample, exhibited indications of the restoration of ovarian functionality (Bachelot et al., 2017). The decrease in ovarian reserve has a continuous pattern rather than a progressive one. However, there is a lack of key biochemical indicators to evaluate the reservoir of surviving follicles in patients with POI.

The prevalence of maternal gestational age and age-related infertility is progressively rising, leading to a corresponding surge in the need for assisted reproductive technology. The phenomenon of postponing childbearing is prevalent in industrialised nations, leading to a significant number of women seeking infertility treatment after surpassing the ideal age for conception. As a result, a significant number of individuals exhibit a reduced ovarian response when subjected to conventional protocols for inducing ovulation. The Bologna criteria for poor ovarian response were published by ESHRE in 2011. These criteria consist of an antral follicle count of less than 5-7 follicles and AMH levels below 0.5-1.0 ng/mL. Furthermore, the presence of a track record of inadequate response (≤ 3 instances using standard stimulation protocols) and the advancement in age (over 40 years) are also regarded as

contributing variables in the identification of suboptimal ovarian response. Polycystic ovary syndrome (PCOS) may encompass diverse subpopulations and may serve as an initial manifestation of POI. Hence, in the event that a patient experiencing infertility falls within the aforementioned classification, it is advisable to consider the possibility of POI, particularly if the patient's age is below 40 years.

Gonadotropin-resistant ovary syndrome (ROS) is characterized by the occurrence of primary or secondary amenorrhoea, accompanied by the appropriate development of secondary sexual characteristics. This condition is associated with hypergonadotropinization and is commonly observed in patients with POI who possess FOXL2 mutations (Koninckx & Brosens, 1977; Meduri et al., 2010; Woo et al., 2019). The findings of Tang et al. (2021) indicate that histologic examination and ultrasound scanning reveal the presence of primary, secondary, preantral, and antral follicles. This phenomenon is also considered a potential progression towards the development of POI. Nevertheless, it is important to acknowledge that there exist well-documented occurrences of FSH receptor mutations that consistently demonstrate the distinctive pattern of ROS (Woo et al., 2019). Research findings indicate that individuals with POI experience a reduced life expectancy of around two years compared to individuals who undergo menopause after the age of 55. The elevated death rates are believed to be attributed to chronic health issues associated with cardiometabolic, skeletal, and cognitive well-being (Maclaran & Panay, 2015).

4.1. Vasomotor Symptoms and Psychological Impact of POI

According to a study conducted by Ishizuka et al. (2019), it was found that a significant proportion of patients with POI experienced hot flashes. Specifically, almost 66% of the POI patients included in the study reported experiencing hot flashes. It is worth noting that the majority of these hot flashes were seen to occur within a specific timeframe, namely between two years prior to the commencement of amenorrhoea and the year in which amenorrhoea commenced. While the age of 25 and above does not appear to be a significant determinant of the prevalence of hot flashes in women, individuals below the age of 25 tend to have these episodes with a lower frequency. Women who undergo surgical menopause commonly face a range of severe symptoms. These observations indicate that the symptoms in question are associated with the ageing process and are a result of a lack of oestrogen rather than a complete absence of oestrogen.

Sleep disturbances are commonly linked to vasomotor symptoms, which can have negative effects on mood, social engagement, occupational productivity, and overall health-related quality of life (Utian, 2005). The findings of a cross-sectional study conducted on a sample of perimenopausal women revealed that 49% of participants reported experiencing hot flashes, while 45% reported experiencing sleeplessness. According to Ishizuka et al. (2008), a significant proportion of individuals exhibited symptoms of depression, headache, and weariness, with prevalence rates of 50%, 38%, and 63%, respectively. The diagnosis of POI has notable implications for the patient. Numerous females encounter depression and/or diminished sexual desire as a result of physiological alterations, including a perceived decline in reproductive capacity and vaginal dryness (Graziottin & Basson, 2004; de Almeida et al., 2011).

4.2. Impact on Neuro-Psychology of POI

The existing body of data suggests a positive association between exposure to persistent organic pollutants and an increased susceptibility to developing dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neurological dysfunction, and impaired cognitive performance (Webber et al., 2016; Machura et al., 2018; Sochocka et al., 2023). The study conducted by Ryan et al. (2014) demonstrated a correlation between both iatrogenic and spontaneous POI and a heightened likelihood of cognitive impairment. The study findings indicate a notable increase of 30% in the likelihood of experiencing deterioration in psychomotor speed and overall cognitive function during a duration of seven years. The present study was conducted as a community-based cohort inquiry, encompassing a total of 4868 participants. In addition to its pivotal role in women's reproductive potential, oestrogen has numerous other significant effects on the human body. These effects encompass the elevation of HDL cholesterol, the reduction of LDL cholesterol, the induction of vasodilation, and the provision of protection against osteoporosis. The diminished levels of oestrogen in the early stages contribute to an increased susceptibility among women to several health conditions, including parkinsonism, depression, osteoporosis, cardiovascular disease, and cognitive impairment or dementia (Gilsanz et al., 2019; Yoo et al., 2020). Moreover, there is a correlation between premature menopause and several health conditions, such as hypertension, weight gain, and diabetes in middle age. These vascular risk factors have also been linked to cognitive decline and the development of dementia.

The oestrogen receptor network, which is a fundamental regulatory mechanism of the brain, plays a critical role in cognitive impairments. The

hippocampus, prefrontal cortex, amygdala, and posterior cingulate cortex are crucial regions involved in the processes of learning and memory. These regions have been found to possess significant oestrogen receptors, as highlighted in the study conducted by McEwen et al. in 2012. Oestrogen has a crucial role in facilitating the brain's ability to regulate brain energy metabolism within optimal temporal parameters, as observed in the ovarian-neural estrogen axis. Brinton et al. (2015) suggest that modifications in the presence of oestrogen or its receptor network, including β -receptors, possess the capacity to influence intracellular signalling, neuronal circuitry function, and energy availability inside brain neurons. Webber et al. (2016) state that the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) proposes the consideration of hormone replacement treatment, specifically the incorporation of oestrogen, as a strategy to alleviate the potential decline in cognitive function. Research has indicated that oestrogen replacement therapy can effectively alleviate depressive symptoms and various mood disorders. The present body of research pertaining to the beneficial effects of testosterone supplementation on quality of life, self-esteem, and mood in patients with POI remains inconclusive, as suggested by Machura et al. (2018).

The incidence of cognitive impairment or dementia is significantly increased when oophorectomy is conducted prior to the onset of menopause (Vearncombe & Pachana, 2009; Rocca et al., 2011; Rocca et al., 2012; Bove et al., 2014; Rocca & Henderson, 2014). The data presented in this study indicate that an early shortage of oestrogen has a significant effect on cognitive performance. Nevertheless, the primary source of data was derived from patients who had undergone oophorectomy. In addition, the levels of cortisol and its effectiveness in performing its functions significantly influence several components of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, as well as neurotransmitters such as serotonin and acetylcholine, neurotrophic factors, neuronal plasticity, and synaptic function. The aforementioned outcomes include stress-related problems, depressive symptoms, a sensation of burning and flushing, and cognitive deficits such as impairments in verbal memory and difficulties in presenting mnemonic goals (Lund et al., 2005; Weiser et al., 2008; Donner et al., 2009; Greendale et al., 2010). Hence, a significant association can be observed between cortisol levels, stress levels, and cognitive functioning, as evidenced by the research conducted by Karlamangla et al. (2005). According to the findings of a study conducted by Otte et al. (2005), there is a notable disparity in the impact of age on cortisol activity between women and men, with women exhibiting a much higher effect that is approximately three times stronger. Premature menopause

exerts direct and indirect effects on the central nervous system, manifesting in both transient and enduring manners. These effects have been elucidated to varying extents, with some aspects remaining to be fully explored.

4.3. Effects on Urogenital Symptoms of POI

A lack of oestrogen results in urogenital atrophy, which manifests in prevalent urogenital symptoms such as irritation, vaginal dryness, and itching (Portman & Gass, 2014). Extensive research has been conducted on the symptoms experienced by women throughout the menopausal transition, specifically focusing on individuals within the acceptable age range. However, there is a scarcity of studies examining the frequency and management of urogenital symptoms in patients with POI.

4.4. Effects on Cardiovascular Diseases of POI

Previous studies have indicated that individuals diagnosed with POI have a reduced lifespan, with cardiovascular disease being proposed as the primary contributing factor (Rocca et al., 2006; Shuster et al., 2010). Podfigurna-Stopa et al. (2016) have reported that there is evidence suggesting a correlation between the diagnosis of POI in women and the presence of certain risk factors related to the development of cardiovascular disease. These risk factors include an aberrant lipid profile, problems in insulin action, endothelial dysfunction, autonomic dysfunction, and metabolic syndrome. Individuals diagnosed with POI have been observed to exhibit a notable reduction in flow-mediated dilatation of the brachial artery, which is widely acknowledged as an indicator of endothelial function. Furthermore, research has demonstrated a reduction in the number of circulating endothelial progenitor cells, which is associated with a fall in blood oestrogen levels (Kalantaridou et al., 2004; Yorgun et al., 2013). According to a study conducted by Knauff et al. in 2008, individuals with POI exhibit elevated levels of carotid intima-media thickness and impaired left ventricular diastolic performance. Furthermore, Gulhan et al. (2012) conducted a study that showed that people diagnosed with POI exhibited a decrease in heart rate variability and a deterioration in baroreflex sensitivity in comparison to those without the aforementioned ailment.

Patients with POI have deviations in lipid profiles; nevertheless, the findings regarding individual lipoproteins present conflicting outcomes. According to Knauff et al. (2008), individuals diagnosed with POI exhibit elevated triglyceride levels and reduced levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in comparison to control subjects. Similarly, Ates et al. (2014) found that women with POI display heightened HDL cholesterol

and total cholesterol levels when compared to healthy control groups. The population under investigation had comparable levels of glucose, insulin, homeostasis assessment model-insulin resistance (HOMA-IR), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglycerides in comparison to the control group. However, there was a notable increase in the occurrence of metabolic syndrome within this population (Ates et al., 2014; Podfigurna-Stopa et al., 2016). On the contrary, previous studies have reported elevated levels of blood glucose, insulin, and HOMA-IR values in women with POI as compared to a control group (Kulaksizoglu et al., 2013; Podfigurna-Stopa et al., 2016).

While there is varying data about the lipid profile and insulin resistance indices in women with POI, it is apparent that there is a significant elevation in cardiovascular risk among this population (Podfigurna-Stopa et al., 2016). Specifically, the incidence of mortality due to ischemic heart disease exhibited an approximate 80% elevation in women experiencing POI in comparison to women who underwent menopause between the ages of 49 and 55 (Jacobsen et al., 1999; Podfigurna-Stopa et al., 2016).

4.5. Effect on Bone Mineral Density of POI

Numerous studies have provided compelling evidence to support the association between oestrogen insufficiency and osteoporosis in postmenopausal women (Schnatz, 2011). The initial discovery of a correlation between higher rates of fractures and a lack of estrogen in postmenopausal women was documented by Albright et al. in 1941 and later supported by Lana et al. in 2010. The presence of hypoestrogenism and hypoandrogenemia significantly influences the attainment of peak bone mass and bone mineral density status in young females (Meczekalski et al., 2010). Lana et al. (2010) conducted a study whereby they observed a positive link between serum FSH levels and the loss of bone mass in the spinal column and femoral neck among people diagnosed with spontaneous POI. Conversely, estradiol concentrations did not show a significant association with bone mass loss (Lana et al., 2010; Podfigurna-Stopa et al., 2016). Several investigations have documented a notable decline in bone mineral density among individuals with POI (Ratcliffe et al., 1992; Conway et al., 1996; Park et al., 1999; Popat et al., 2009; Bachelot et al., 2009). In their study, Uygur et al. (2005) observed a substantial decrease in both spinal bone and femoral neck bone mineral density among individuals with POI as compared to a control group. According to a study conducted by Popat et al. (2009), it was shown that individuals diagnosed with POI had a decreased level of bone mineral density in comparison to women who experience regular menstruation. This

study involved a total of 442 participants. According to a study conducted by Nelson et al. (2005), it was shown that 67% of individuals diagnosed with POI exhibited osteopenia. The study conducted by Leite-Silva et al. (2009) examined a cohort of 50 women diagnosed with POI. The results of their investigation revealed a significant reduction in bone mineral density in both the lumbar spine and femoral regions. The lumbar region of the spinal column had the greatest susceptibility to reduced bone mineral density. In general, the investigators noted that characteristics such as age, age at the onset of POI, and reproductive age demonstrated relationships with lumbar spine bone mineral density. The length of ovarian function in individuals with POI has been found to have a substantial association with whole-body bone mineral density (Podfigurna-Stopa et al., 2016; Bakhsh et al., 2015). The available data on fracture risk in patients with POI is minimal. Previous studies have conducted clinical trials to compare women in the normal-age menopausal group with those in the early menopausal group. These trials have revealed a relative risk of roughly 1.5 for fracture occurrence among women in the early menopause group (van Der Voort et al., 2003; Podfigurna-Stopa et al., 2016).

4.6. Association of POI with Type 2 Diabetes

The available data on alterations in insulin resistance indices among individuals diagnosed with POI present discrepancies, and the association between the age of menopause and the susceptibility to developing type 2 diabetes mellitus lacks a strong foundation in current academic research (Kulaksizoglu et al., 2013; Podfigurna-Stopa et al., 2016). According to a study conducted by Anagnostis et al. (2019), meta-analysis and a systematic review revealed that individuals with POI had a greater susceptibility to the development of type 2 diabetes mellitus in comparison to women experiencing menopause within the expected age range. The specific mechanisms underlying the association between POI and type 2 diabetes mellitus are incompletely comprehended at present. However, it is plausible that a reduced duration of exposure to naturally occurring oestrogens may contribute to the development of this condition. This is because endogenous oestrogens have a protective effect on the function of pancreatic beta cells and insulin resistance (Anagnostis et al., 2019). Estradiol is involved in the regulation of insulin synthesis and secretion, as well as the modification of beta-cell survival. This is achieved through its binding to the alpha receptor (ER α) on beta cells, which leads to the activation of extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2). Hence, individuals diagnosed with POI face an elevated susceptibility to the onset of type 2 diabetes mellitus, particularly

when accompanied by additional risk factors such as a positive familial background of type 2 diabetes mellitus or obesity. According to Anagnostis et al. (2019), it is advisable to prescribe a lifestyle intervention at an earlier stage for these women in comparison to the general population.

4.8. Effect on Reproductive Health of POI

Infertility is a significant and profound consequence frequently associated with POI, which can have a transformative impact on individuals' lives. In the majority of cases, a complete "failure" of the ovaries is not commonly observed. Instead, there is intermittent and unpredictable ovarian functioning that contributes to the loss of reproductive well-being. Around a quarter of women who are diagnosed with POI experience spontaneous ovulation, presenting a potential opportunity for natural conception in approximately 5% to 10% of affected individuals. According to Lambrinouadaki et al. (2021), the probability of conception is greatest within the initial year following diagnosis. Nevertheless, it is important to note that the occurrence of spontaneous pregnancies in women with POI remains improbable and infrequent, as indicated by studies conducted by Ben-Nagi and Panay (2014) and Panay and Anderson (2020). Despite extensive research on enhancing pregnancy rates among women attempting to conceive with their own eggs, whether through natural means or assisted reproductive technologies, there is still insufficient information to determine the most optimal treatment approach. This assertion is substantiated by a recent comprehensive analysis that investigates the incidence of pregnancy in women with POI, both under natural circumstances and with various therapeutic interventions. Fraison et al. (2019) conducted an evaluation that revealed a range of pregnancy rates reported in different research, spanning from 2.2% to 14.2%. Additionally, the average age of patients who successfully achieved pregnancy was determined to be 30 years. These findings show that young individuals with POI may retain good oocyte quality. Currently, there is ongoing research on several innovative therapeutic approaches, such as stem cell therapy, platelet-rich plasma, and primordial follicle stimulation. However, more study is needed to substantiate their effectiveness and ensure their safety (Panay & Anderson, 2020). At present, oocyte donation stands as the most effective therapeutic strategy for addressing infertility linked to POI, demonstrating success rates that range between 40% and 50% every menstrual cycle (Maclaran & Panay, 2015). Additional alternatives encompass embryo donation, the utilisation of a surrogate, and the process of adoption. It is crucial to offer comprehensive counseling to women who have been diagnosed with POI, which should include a complete discussion

of the available treatment options, success rates associated with each option, and the effectiveness of alternative approaches. This approach ensures that patients are equipped with the necessary knowledge to make well-informed decisions regarding their healthcare. In certain instances, individuals may opt to make a proactive life choice, such as abstaining from parenthood altogether (Maclaran & Panay, 2015).

5. Treatment of Premature Ovarian Insufficiency (POI)

In the aforementioned physical and psychological illnesses, it is imperative that treatment strategies prioritise the preservation of the patient's overall well-being. In the past, infertility therapy was commonly seen as having limited or negligible efficacy. In recent times, there have been reported endeavours to enhance reproductive outcomes in women diagnosed with POI. This section aims to provide a concise overview of current advancements in enhancing the welfare of patients with POI, as well as research conducted on fertility-related aspects in POI patients.

5.1. Hormone Replacement Therapy

The occurrence of vasomotor symptoms serves as a notable incentive for individuals diagnosed with POI to commence hormone replacement therapy. The study conducted by Absolom et al. (2008) provides evidence regarding the impact of hormone replacement therapy (HRT) in mitigating vasomotor symptoms in women with iatrogenic POI. According to a study conducted by Piccioni et al. in 2004, it was found that 66% of patients with POI who had chemotherapy and received HRT experienced a notable decrease in symptoms such as hot flushes, sleeplessness, and psychological and emotional alterations. The utilisation of HRT by women with POI was found to be associated with a lower prevalence of urogenital symptoms, including urinary frequency, vaginal dryness, irritation, and incontinence. This conclusion was drawn from several studies conducted by Nachtigall (1994), Bygdeman and Swahn (1996), Piccioni et al. (2004), and Madalinska et al. (2006), which examined the occurrence of these symptoms between HRT users and nonusers among women with POI.

Multiple studies have provided data supporting the notion that HRT has a mitigating effect on the detrimental effects of POI on bone health. This assertion is supported by the findings of Prior et al. (1997), Crofton et al. (2010), Kodama et al. (2012), Popat et al. (2014), and Cartwright et al. (2016). Several extensive, randomized trials have provided evidence that HRT has a positive impact on bone mineral density and decreases the likelihood of hip and vertebral fractures in women who have undergone

menopause (The Writing Group for the PEPI, 1996; Wells et al., 2002; Cauley et al., 2003). Research studies have demonstrated that oestrogen replacement therapy yields favourable outcomes in terms of bone mineral density among premenopausal women who have had oophorectomy. The study conducted by Lindsay et al. (1980) examined the effects of mestranol on bone loss and vertebral body height in a group of 58 post-oophorectomized women. The results indicated that mestranol was effective in reducing bone loss and resulted in a lesser reduction in vertebral body height. According to Prior et al. (1997), the use of oestrogen therapy was found to decrease the increase in bone resorption indicators subsequent to oophorectomy. In the context of cardiovascular health, the administration of HRT for a duration of 6 months resulted in a significant enhancement of flow-mediated dilation in the brachial artery, exhibiting a 2.4-fold increase. This improvement was comparable to the levels observed in individuals without any cardiovascular abnormalities (Goldmeier et al., 2013). Goldmeier et al. (2013) also reported the observation of intact endothelium-dependent vasodilation in females diagnosed with early ovarian insufficiency and receiving hormone replacement therapy. Several studies have demonstrated that the administration of combined HRT, specifically oestrogen and progesterone, has been associated with improvements in endothelial dysfunction among women with POI. Moreover, research has demonstrated that this particular therapeutic approach has the potential to reduce the likelihood of developing ischemic heart disease and mitigate the increased mortality rates linked to cardiovascular illness subsequent to bilateral oophorectomy (Bain et al., 1981; Kalantaridou et al., 2004; Lokkegaard et al., 2006; Rivera et al., 2009; Faubion et al., 2015). Therefore, HRT is advised as a suitable approach for addressing vasomotor and urogenital symptoms in women who have been diagnosed with POI. Additionally, it is advised to prioritise the preservation of bone health in order to mitigate the risk of developing osteoporosis. HRT has been observed to potentially play a significant role in the primary prevention of cardiovascular disease.

There has been a suggestion that HRT might possess neuroprotective properties. When administered during the perimenopausal phase, HRT may exhibit adverse effects and might elevate the likelihood of cognitive impairment in elderly women. The potential negative consequences seen by older women could potentially be associated with preexisting vascular or neurologic conditions or an elevated susceptibility to venous thromboembolism. Oral contraceptives that contain a pharmacologic dose rather than a physiologic dose, have been found to have negative effects on hemostatic factors and lipid profiles. Additionally, their use is associated

with an elevated risk of venous thromboembolism (Shumaker et al., 2004; Mendelsohn & Karas, 2007; Rocca et al., 2011; Rocca et al., 2014; Faubion et al., 2015). The findings of this study indicate that the initiation of HRT should be undertaken promptly following diagnosis.

There is a scarcity of empirical evidence pertaining to the effects of various progestins in HRT on women who have been diagnosed with POI. The available evidence suggests that micronized natural progesterone is the preferred option for physiologically postmenopausal older women. This choice is supported by its association with improved cardiovascular health and a potentially reduced risk of breast cancer. Additionally, micronized natural progesterone has demonstrated comparable effectiveness in protecting the endometrium, as indicated by studies conducted by The Writing Group for the PEPI in 1996, Mueck in 2012, and Davey in 2013. The implementation of continuous oestrogen replacement is considered advantageous in order to mitigate the occurrence of symptoms associated with oestrogen insufficiency. According to O'Donnell et al. (2012), women who are pursuing conception through oocyte donation necessitate cyclical regimens instead of continuous combination regimens in order to boost the active functioning of the endometrium. There is a possibility that this could result in a slightly increased susceptibility to hyperplasia or carcinoma of the endometrium, as indicated by studies conducted by Furness et al. (2012) and Morch et al. (2012). The duration of the cycle can be customised to suit individual needs, but it is generally recommended to limit it to a maximum of 12 weeks in order to safeguard the integrity of the endometrium. According to Furness et al. (2012), the utilisation of continuous, combined HRT has been found to decrease the likelihood of developing endometrial cancer among postmenopausal women and perhaps in women with POI. Progestins have the potential to be delivered via oral or transdermal routes. No comparative studies examining the various routes of delivery of progesterone for patients with POI have been found. Nevertheless, a theoretical framework has been suggested that suggests the comparable effectiveness of endometrial protection in both younger and older menopausal women, mirroring the observations reported in postmenopausal women without any pathological problems. According to Ewies and Alhaily (2012), when women choose a bleeding-free regimen, the use of a progestogen-secreting intrauterine device is an effective method for preventing endometrial hyperplasia. In summary, it is imperative to ensure that women diagnosed with POI are well educated about the necessity of HRT prior to reaching the typical age of menopause, unless there are specific contraindications. There is no evidence to suggest that it is associated with an elevated risk of developing breast

cancer. With the exception of women who have undergone a hysterectomy, it is recommended to provide progestogens in conjunction with oestrogen in order to save the endometrium. It is imperative to provide counselling to patients who exhibit lifestyle risk factors for venous thromboembolism, emphasising the significance of actively reducing these risks.

5.2. Infertility Treatment

The prevalence of POI among women who are actively wanting to conceive has witnessed a notable rise, primarily attributed to the growing prevalence of delayed marriage and/or childbearing in developed nations. POI is emerging as a significant clinical issue necessitating the implementation of infertility treatment. A cohort study comprising 358 individuals diagnosed with idiopathic POI revealed that a collective proportion of 24% of the cases exhibited spontaneous restoration of ovarian function. The remission status was ascertained based on the restoration of regular menstrual cycles and/or the normalisation of FSH levels. According to Bidet et al. (2011), the incidence of spontaneous pregnancy following diagnosis in these individuals was found to be 4.4%. In a cross-sectional study conducted by Bachelot et al. (2017), a total of 507 patients diagnosed with idiopathic POI were examined. The study findings revealed that within the cohort, 117 individuals (23%) experienced spontaneous resumption of ovarian function, while 18 individuals (3.6%) achieved spontaneous pregnancy. Moreover, according to Nelson et al. (1992), the pregnancy rate among patients with POI who underwent oestrogen replacement therapy was found to be 4.8% in observational studies. The overall pregnancy rate resulting from ovulation induction interventions in infertile patients with POI was found to be 6.3%. Several controlled studies have been conducted to compare the use of a gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) with a placebo in suppressing gonadotropins, but no significant difference in pregnancy rates was observed (Nelson et al., 1992; van Kasteren et al., 1995; van Kasteren & Schoemaker, 1999). Hence, the utilisation of oocyte donation has been acknowledged as the most rational therapeutic approach for addressing infertility among patients with POI (van Kasteren & Schoemaker, 1999; ESHRE POI Guideline Development Group, 2015).

The inability to have biological children continues to be a significant issue for women diagnosed with POI. Furthermore, it is important to note that certain cultures have strict prohibitions on oocyte donation. These women actively pursue and earnestly request any medical interventions that can enhance their prospects of becoming pregnant. Tartagni et al. and Badawy et al. conducted randomised studies to investigate the effects of

ovulation induction in patients with POI (Badawy et al., 2007; Tartagni et al., 2007). In a study conducted by Tartagni et al. (2007), a randomised trial was carried out with a cohort of 50 women diagnosed with POI. The participants were administered either ethinylestradiol or a placebo for a duration of 2 weeks prior to and during gonadotropin treatment. The primary objective of the study was to evaluate the impact of both interventions on ovulation, which served as the major end measure. Out of the cohort of 25 female individuals who were administered ethinylestradiol, a total of eight individuals experienced ovulation, and among them, four individuals successfully achieved conception. No instances of ovulation were seen among the 25 women in the placebo group. An observation was made during the administration of ethinylestradiol that women with FSH levels below 15 mIU/mL exhibited ovulation. The research undertaken by Badawy et al. (2007) encompassed a cohort of 58 individuals who had been clinically diagnosed with idiopathic POI. The individuals in question were receiving medical intervention involving the administration of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a) and gonadotropin therapy. The individuals involved in the study were randomised in a random manner to receive either dexamethasone or a placebo. This randomization was based on the assumption that certain patients might have an immunological cause for their POI. The occurrence of ovulation was seen in six out of twenty-nine women who received dexamethasone treatment, whereas only three out of twenty-nine women in the placebo group exhibited ovulation. The observed disparity has significance; however, it is important to use caution in drawing conclusions given the limited sample size of the study. The findings from the ESHRE POI Guideline Development Group substantiate the prevalence of follicular growth and probable ovulation among women diagnosed with POI, particularly when accompanied by a shorter duration of amenorrhoea. The recorded evidence regarding the potential beneficial effects of immunosuppression in patients with POI and probable autoimmune aetiology is limited to case reports (Ferrau et al., 2011; ESHRE POI Guideline Development Group, 2015).

There has been a notable rise in the number of patients experiencing POI following cancer therapy, which has subsequently led to an upsurge in the long-term survival rates among these individuals. The prevention of iatrogenic POI resulting from chemotherapy, radiation therapy, or surgical procedures is of utmost importance. The consideration of ovarian transposition and protection during radiotherapy and fertility-sparing surgery is recommended for young women receiving cancer treatment. The use of GnRH analogues during chemotherapy has been observed to

significantly reduce the likelihood of POI in adolescent and young adult cancer patients. However, it has not demonstrated protective benefits for fertility, as reported by Del Mastro et al. (2014) and Sun et al. (2014). The cryopreservation of embryos and mature oocytes has been widely accepted as a clinically established technique, demonstrating favourable outcomes in terms of pregnancy rates and live births, with success rates reported to be as high as 25% (Rodriguez-Wallber et al., 2012; Kasum et al., 2014). More recent techniques, such as the collection of immature oocytes for later maturation in a laboratory setting and the preservation of reproductive tissue through freezing, show great potential. However, it is important to note that these procedures are still in the experimental stage (Suzuki et al., 2012).

The study conducted by Check et al. (1990) reported the greatest rate of pregnancies among prior uncontrolled interventional investigations. The objective of this study was to utilise GnRH-a and oestrogen replacement therapy to inhibit the production of gonadotropins, followed by the administration of human menopausal gonadotropin (hMG) to induce stimulation. Nevertheless, a limited number of prior investigations have endeavoured to achieve extended ovulation induction using hMG or recombinant follicle-stimulating hormone (recFSH), while concurrently suppressing gonadotropin levels using GnRH-a and implementing oestrogen replacement across many menstrual cycles. Based on the findings of Gougeon (1986), it has been suggested that a longer duration of stimulation with hMG/recFSH, in combination with oestrogen replacement and GnRH-a therapy, may yield more effectiveness in stimulating follicle growth among individuals diagnosed with established POI. The extended duration of follicle development, progressing from the secondary-preantral to the preovulatory stage, is a result of this phenomenon. In the current context, the utilisation of ovulation induction via extended ovarian stimulation using high-dose hMG or recFSH, coupled with the suppression of gonadotropins through oestrogen replacement therapy using gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a), specifically by diminishing serum LH levels, holds promise for improving ovulation and augmenting the probability of attaining pregnancy in individuals diagnosed with POI. In a study conducted by Jiao (2017), it has been posited that women diagnosed with POI and exhibiting an aberrant karyotype may have diminished prospects of achieving conception from their own oocytes, in contrast to cases of POI resulting from non-genetic factors. Nevertheless, there is a limited amount of existing data regarding the reproductive effects of POI on individuals with atypical karyotypes.

Platelet-rich plasma (PRP), which refers to the plasma component of an individual's own blood with a significantly elevated platelet concentration (Sundman et al., 2011), has been employed in the field of regenerative medicine for the past ten years (Alsousou et al., 2013; Reurink et al., 2014; Liao et al., 2015; Leo et al., 2015). According to Nikolidakis and Jansen (2008), plasma is known to include a diverse range of growth factors that have been proposed to facilitate the processes of angiogenesis, regeneration, and cell proliferation. The aforementioned growth factors have been identified as significant contributors to the regulation of folliculogenesis inside the ovary (Kawamura et al., 2005; Nagashima et al., 2011; Chang et al., 2019). Several studies have demonstrated positive outcomes in infertile women with a low likelihood of achieving pregnancy, such as those with POI and poor ovarian response (Sills et al., 2018; Pantos et al., 2019; Sfakianoudis et al., 2019; Farimani et al., 2019; Cakiroglu et al., 2020).

In a study conducted by Reddy et al. (2008), a novel approach to stimulating dormant follicles was introduced. The experimental approach employed in this study was the *in vitro* cultivation of ovarian fragments, which were exposed to PI3K stimulators and PTEN inhibitors. Li et al. (2010) have proposed that ovarian fragmentation may induce ovarian follicle growth through its disruption of the ovarian Hippo signalling system. Kawamura et al. (2013) employed a combination of these two methodologies within an *in vitro* activation strategy for the purpose of addressing infertility in individuals with POI. Suzuki et al. (2015) have reported two instances of successful full-term births following *in vitro* activation in individuals diagnosed with established POI.

The occurrence of spontaneous stimulation of latent primordial follicles into the secondary stage has been documented in patients who exhibit an early inadequate ovarian response, or POI. To stimulate the development of secondary follicles, a method called lysis and prompt re-implantation of ovarian cortex tissue without tissue culture, also referred to as drug-free *in vitro* activation, can be utilised. According to the findings of Kawamura et al. (2020), a majority of the patients diagnosed with poor ovarian response exhibited a notable rise in the quantity of antral follicles during many growth cycles. These observations were made subsequent to drug-free *in vitro* activation and the administration of hMG and FSH treatments. Hence, the authors posited that these methodologies could potentially be applicable in the initial stages of the phenomenon of interest (Kawamura et al., 2020). It is imperative to conduct additional randomised, controlled trials in order to provide further support and evaluation for these novel methodologies.

This discovery has the potential to create novel opportunities for addressing infertility in individuals with POI.

6. Conclusion

Primary Ovarian Insufficiency (POI) is distinguished by the premature cessation of ovarian function, resulting in a persistent state of low oestrogen levels in women who are younger than 40 years old. This condition can occur either spontaneously or as a result of medical intervention. The issue of infertility resulting from POI is a significant concern in developed nations, mostly due to the reduction in ovarian reserve associated with advancing age and a trend towards delayed childbearing. POI continues to be a substantial medical issue that exerts a significant impact on the patient's quality of life and raises considerable concerns for many reasons. Women who have POI through either spontaneous or surgical means and subsequently reach menopause at an earlier age face a considerably higher chance of developing several chronic disorders, including cardiovascular, bone, cognitive, and other ailments, in comparison to women who undergo menopause at the average age of 51. In light of the significant health implications associated with this condition, it is imperative that POI be recognised as a matter of public health importance. This recognition would ensure that enough assistance and information are provided to women affected by POI while also facilitating the early identification of those who may be at risk of developing this condition. It is recommended that patients have annual follow-up evaluations, particularly focusing on their smoking history, maintenance of a healthy weight, and identification of any blood pressure anomalies. These factors are crucial for assessing cardiovascular health. The provision of suitable counselling, psychological support, and hormone replacement therapy (HRT) is crucial to the treatment of POI and should be made available to all women diagnosed with this condition. The identification of dependable biomarkers for the prognostication and diagnosis of POI, comprehension of the pathophysiology and genetic causation of POI, evaluation of the long-term effects of various HRT combinations on overall, psychological, and sexual well-being, and determination of the most effective dosage for hormone replacement are among the principal areas of research that warrant significant attention. This necessitates additional investigation through prospective randomised controlled trials. Subsequent investigations ought to prioritise domains characterised by limited comprehension or unresolved inquiries.

References

- Abir R, Ben-Haroush A, Felz C, Okon E, Raanani H, Orvieto R, Nitke S, Fisch B. Selection of patients before and after anticancer treatment for ovarian cryopreservation. *Hum Reprod.* 2008;23:869-77.
- Absolom K, Eiser C, Turner L, Ledger W, Ross R, Davies H, Coleman R, Hancock B, Snowden J, Greenfield D; Late Effects Group Sheffield. Ovarian failure following cancer treatment: current management and quality of life. *Hum Reprod.* 2008;23:2506-12.
- Albright F, Smith P, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis: its clinical features. *JAMA.* 1941;116:2465-74.
- Allshouse AA, Semple AL, Santoro NF. Evidence for prolonged and unique amenorrhea-related symptoms in women with premature ovarian failure/primary ovarian insufficiency. *Menopause.* 2015;22:166-74.
- Alsousou J, Ali A, Willett K, Harrison P. The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Platelets.* 2013;24:173-82.
- Alvaro Mercadal B, Imbert R, Demeestere I, Gervy C, De Leener A, Englert Y, Costagliola S, Delbaere A. AMH mutations with reduced in vitro bioactivity are related to premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2015;30:1196-202.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1483-5.
- Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P, Paschou SA, Potoupnis M, Kenanidis E, Tsiroidis E, Lambrinouadaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2019;180:41-50.
- Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril.* 1998;70:1-15.
- Anderson RA, McIlwain L, Coutts S, Kinnell HL, Fowler PA, Childs AJ. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by a component of cigarette smoke reduces germ cell proliferation in the human fetal ovary. *Mol Hum Reprod.* 2014;20:42-8.
- Ates S, Yesil G, Sevket O, Molla T, Yildiz S. Comparison of metabolic profile and abdominal fat distribution between karyotypically normal women with premature ovarian insufficiency and age-matched controls. *Maturitas.* 2014;79:306-10.
- Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165:71-8.
- Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, Dulon J, Leban M, Golmard JL, Polak M, Touraine P. Long-term outcome of ovarian function in women with

- intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86:223-8.
- Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, Badachi Y, Fortin A, Paniel B, Lecuru F, Lefrère-Belda MA, Constancis E, Thibault E, Meduri G, Guiochon-Mantel A, Misrahi M, Kuttenn F, Touraine P; POF-GIS Study Group. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:179-87.
- Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online*. 2007;15:215-9.
- Bain C, Willett W, Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, Speizer FE. Use of postmenopausal hormones and risk of myocardial infarction. *Circulation*. 1981;64:42-6.
- Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, Vanderhoof VH, Premkumar A, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Merino MJ, Nelson LM. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005;84:958-65.
- Bakhsh H, Dei M, Bucciattini S, Balzi D, Bruni V. Premature ovarian insufficiency in young girls: repercussions on uterine volume and bone mineral density. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31:65-9.
- Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reproduction*. 2012;144:153-63.
- Ben-Nagi J, Panay N. Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? *Climacteric*. 2014;17:242-6.
- Bidet M, Bachelot A, Bissage E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J, Coussieu C, Badachi Y, Touraine P. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3864-72.
- Bove R, Secor E, Chibnik LB, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA, De Jager PL. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology*. 2014;82:222-9.
- Brinton RD, Yao J, Yin F, Mack WJ, Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:393-405.
- Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996;23:259-63.
- Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, Karaosmanoglu O, Kopuk SY, Scott RT, Tiras B, Seli E. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:10211-22.

- Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3497-505.
- Caserta D, Bordi G, Di Segni N, D'Ambrosio A, Mallozzi M, Moscarini M. The influence of cigarette smoking on a population of infertile men and women. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:813-8.
- Castronovo C, Rossetti R, Rusconi D, Recalcati MP, Cacciatore C, Beccaria E, Calcaterra V, Invernizzi P, Larizza D, Finelli P, Persani L. Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2014;29:368-79.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290:1729-38.
- Chang HM, Wu HC, Sun ZG, Lian F, Leung PCK. Neurotrophins and glial cell line-derived neurotrophic factor in the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Hum Reprod Update.* 2019;25:224-42.
- Chang SH, Kim CS, Lee KS, Kim H, Yim SV, Lim YJ, Park SK. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause. *Maturitas.* 2007;58:19-30.
- Check JH, Nowroozi K, Chase JS, Nazari A, Shapse D, Vaze M. Ovulation induction and pregnancies in 100 consecutive women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril.* 1990;53:811-6.
- Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD008018.
- Chen HS, Chiang PH, Wang YC, Kao MC, Shieh TH, Tsai CE, Tsai EM. Benzyl butyl phthalate induces necrosis by AhR mediation of CYP1B1 expression in human granulosa cells. *Reprod Toxicol.* 2012;33:67-75.
- Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 1996;65:337-41.
- Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health.* 2014;6:235-43.
- Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction.* 2011;142:633-46.

- Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:707-14.
- Davey DA. HRT: some unresolved clinical issues in breast cancer, endometrial cancer and premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond)*. 2013;9:59-67.
- de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2011;18:262-6.
- Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, Levaggi A, Giraudi S, Lambertini M, D'Alonzo A, Canavese G, Pronzato P, Bruzzi P. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:675-83.
- Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2983-92.
- Donner N, Handa RJ. Estrogen receptor beta regulates the expression of tryptophan-hydroxylase 2 mRNA within serotonergic neurons of the rat dorsal raphe nuclei. *Neuroscience*. 2009;163:705-18.
- Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in men and women: Where are we in 2021? Are we rising to the challenge? *Fertil Steril*. 2021;115:1089-90.
- Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril*. 2011;5:54-65.
- The Writing Group for the PEPI. JAMA. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. 1996;276:1389-96.
- ESHRE POI Guideline Development Group. Management of women with premature ovarian insufficiency. *Guideline Eur Soc Hum Reprod Embryol* (2015), p.30.
- ESHRE POI Guideline Development Group. Management of women with premature ovarian insufficiency. *Guideline Eur Soc Hum Reprod Embryol* (2015), p.55.
- ESHRE POI Guideline Development Group. Management of women with premature ovarian insufficiency. *Guideline Eur Soc Hum Reprod Embryol* (2015), p.56-7.
- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE

- Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31:926-37.
- Ewies AA, Alfhaily F. Use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the prevention and treatment of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67:726-33.
- Farimani M, Heshmati S, Poorolajal J, Bahmanzadeh M. A report on three live births in women with poor ovarian response following intra-ovarian injection of platelet-rich plasma (PRP). *Mol Biol Rep.* 2019;46:1611-6.
- Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 2015;18:483-91.
- Ferraù F, Gangemi S, Vita G, Trimarchi F, Cannavò S. Pregnancy after azathioprine therapy for ulcerative colitis in a woman with autoimmune premature ovarian failure and Addison's disease: HLA haplotype characterization. *Fertil Steril.* 2011;95:2430.e15-7.
- Fisch B, Abir R. Female fertility preservation: past, present and future. *Reproduction.* 2018;156:F11-F27.
- Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2019;39:467-76.
- Fridovich-Keil JL, Gubbels CS, Spencer JB, Sanders RD, Land JA, Rubio-Gozalbo E. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34:357-66.
- Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012:CD000402.
- Gannon AM, Stämpfli MR, Foster WG. Cigarette smoke exposure leads to follicle loss via an alternative ovarian cell death pathway in a mouse model. *Toxicol Sci.* 2012;125:274-84.
- Gilsanz P, Lee C, Corrada MM, Kawas CH, Quesenberry CP Jr, Whitmer RA. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. *Neurology.* 2019;92:e2005-e2014.
- Goldmeier S, De Angelis K, Rabello Casali K, Vilodre C, Consolim-Colombo F, Belló Klein A, Plentz R, Spritzer P, Irigoyen MC. Cardiovascular autonomic dysfunction in primary ovarian insufficiency: clinical and experimental evidence. *Am J Transl Res.* 2013;6:91-101.
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update.* 2005;11:391-410.
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, Lin AE, Mauras N, Quigley CA, Rubin K, Sandberg DE, Sas TCJ, Silberbach M, Söderström-Anttila V, Stochholm K, van Alfen-van der Vel-

- den JA, Woelfle J, Backeljauw PF; International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177:G1-G70.
- Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause.* 2004;11:766-77.
- Greendale GA, Wight RG, Huang MH, Avis N, Gold EB, Joffe H, Seeman T, Vuge M, Karlamangla AS. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol.* 2010;171:1214-24.
- Gulhan I, Bozkaya G, Uyar I, Oztekin D, Pamuk BO, Dogan E. Serum lipid levels in women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2012;19:1231-4.
- Haidar MA, Baracat EC, Simões MJ, Focchi GR, Evêncio Neto J, de Lima GR. Premature ovarian failure: morphological and ultrastructural aspects. *Sao Paulo Med J.* 1994;112:534-8.
- Hannon PR, Flaws JA. The effects of phthalates on the ovary. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:8.
- Heddar A, Dessen P, Flatters D, Misrahi M. Novel STAG3 mutations in a Caucasian family with primary ovarian insufficiency. *Mol Genet Genomics.* 2019;294:1527-34.
- Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev.* 1997;18:107-34.
- Huang Y, Hu C, Ye H, Luo R, Fu X, Li X, Huang J, Chen W, Zheng Y. Inflamm-Aging: A New Mechanism Affecting Premature Ovarian Insufficiency. *J Immunol Res.* 2019;2019:8069898.
- Ishizuka B, Kudo Y, Tango T. Cross-sectional community survey of menopause symptoms among Japanese women. *Maturitas.* 2008;61:260-7.
- Ishizuka B, Matsui D, Chenga Z, Kimura M, Namba C, Furuya M, et al. *Endocrine Syndrome 3rd edition (III).* Ryoikibetsu Shokogun Shirizu No.3. 2019;3:143-52.
- Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:626924.
- Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol.* 1999;52:303-7.
- Jankowska K. Premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny.* 2017;16:51-6.
- Jiao X, Qin C, Li J, Qin Y, Gao X, Zhang B, Zhen X, Feng Y, Simpson JL, Chen ZJ. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2012;27:2201-7.

- Jiao X, Zhang H, Ke H, Zhang J, Cheng L, Liu Y, Qin Y, Chen ZJ. Premature Ovarian Insufficiency: Phenotypic Characterization Within Different Etiologies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:2281-90.
- Juriscova A, Taniuchi A, Li H, Shang Y, Antenos M, Detmar J, Xu J, Matikainen T, Benito Hernández A, Nunez G, Casper RF. Maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons diminishes murine ovarian reserve via induction of Harakiri. *J Clin Invest.* 2007;117:3971-8.
- Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, Paraskevaides EA, Sideris DA, Tsatsoulis A, Chrousos GP, Michailis LK. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3907-13.
- Karlamangla AS, Singer BH, Chodosh J, McEwen BS, Seeman TE. Urinary cortisol excretion as a predictor of incident cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2005;26 Suppl 1:80-4.
- Kasum M, Beketić-Orešković L, Peddi PF, Orešković S, Johnson RH. Fertility after breast cancer treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;173:13-8.
- Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, Ho CH, Kawamura N, Tamura M, Hashimoto S, Sugishita Y, Morimoto Y, Hosoi Y, Yoshioka N, Ishizuka B, Hsueh AJ. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:17474-9.
- Kawamura K, Ishizuka B, Hsueh AJW. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. *Reprod Biomed Online.* 2020;40:245-53.
- Kawamura K, Kawamura N, Mulders SM, Sollewijn Gelpke MD, Hsueh AJ. Ovarian brain-derived neurotrophic factor (BDNF) promotes the development of oocytes into preimplantation embryos. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:9206-11.
- Kim HK, Ko DH, Lee W, Kim KR, Chun S, Song J, Min WK. Body fluid concentrations of bisphenol A and their association with in vitro fertilization outcomes. *Hum Fertil (Camb).* 2021;24:199-207.
- Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, Eijkemans MJ, Valkenburg O, van Santbrink EJ, Fauser BC, van der Schouw YT. Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2008;15:919-23.
- Kodama M, Komura H, Kodama T, Nishio Y, Kimura T. Estrogen therapy initiated at an early age increases bone mineral density in Turner syndrome patients. *Endocr J.* 2012;59:153-9.
- Kokcu A. Premature ovarian failure from current perspective. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26:555-62.

- Koninckx PR, Brosens IA. The “gonadotropin-resistant ovary” syndrome as a cause of secondary amenorrhea and infertility. *Fertil Steril*. 1977;28:926-31.
- Kovanci E, Schutt AK. Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42:153-61.
- Kulaksizoglu M, Ipekci SH, Kebapcilar L, Kebapcilar AG, Korkmaz H, Akyurek E, Baldane S, Gonen MS. Risk factors for diabetes mellitus in women with primary ovarian insufficiency. *Biol Trace Elem Res*. 2013;154:313-20.
- La Marca A, Brozzetti A, Sighinolfi G, Marzotti S, Volpe A, Falorni A. Primary ovarian insufficiency: autoimmune causes. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22:277-82.
- Lakhal B, Braham R, Berguigua R, Bouali N, Zaouali M, Chaieb M, Veitia RA, Saad A, Elghezal H. Cytogenetic analyses of premature ovarian failure using karyotyping and interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) in a group of 1000 patients. *Clin Genet*. 2010;78:181-5.
- Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, Panay N. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021;147:53-63.
- Lana MB, Straminsky V, Onetto C, Amuchastegui JM, Blanco G, Galluzzo L, Provenzano S, Nolting M. What is really responsible for bone loss in spontaneous premature ovarian failure? A new enigma. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26:755-9.
- Lande Y, Fisch B, Tsur A, Farhi J, Prag-Rosenberg R, Ben-Haroush A, Kessler-Icekson G, Zahalka MA, Ludeman SM, Abir R. Short-term exposure of human ovarian follicles to cyclophosphamide metabolites seems to promote follicular activation in vitro. *Reprod Biomed Online*. 2017;34:104-14.
- Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5307-14.
- Leite-Silva P, Bedone A, Pinto-Neto AM, Costa JV, Costa-Paiva L. Factors associated with bone density in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280:177-81.
- Leo MS, Kumar AS, Kirit R, Konathan R, Sivamani RK. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14:315-23.
- Li J, Kawamura K, Cheng Y, Liu S, Klein C, Liu S, Duan EK, Hsueh AJ. Activation of dormant ovarian follicles to generate mature eggs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:10280-4.

- Liao HT, James IB, Marra KG, Rubin JP. The Effects of Platelet-Rich Plasma on Cell Proliferation and Adipogenic Potential of Adipose-Derived Stem Cells. *Tissue Eng Part A*. 2015;21:2714-22.
- Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet*. 1980;2:1151-4.
- Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, Liu A, Zhang D, Huang HF, Jin HM. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod*. 2014;29:1413-9.
- Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas*. 2006;53:226-33.
- Lund TD, Rovis T, Chung WC, Handa RJ. Novel actions of estrogen receptor-beta on anxiety-related behaviors. *Endocrinology*. 2005;146:797-807.
- Machura P, Grymowicz M, Rudnicka E, Pięta W, Calik-Ksepka A, Skórska J, Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency - hormone replacement therapy and management of long-term consequences. *Prz Menopauzalny*. 2018;17:135-8.
- Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond)*. 2015;11:169-82.
- Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2011;37:35-42.
- Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, Gaarenstroom KN, Mourits MJ, Verheijen RH, van Dorst EB, van der Putten H, van der Velden K, Boonstra H, Aaronson NK. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol*. 2006;24:3576-82.
- Mamsen LS, Lutterodt MC, Andersen EW, Skouby SO, Sørensen KP, Andersen CY, Byskov AG. Cigarette smoking during early pregnancy reduces the number of embryonic germ and somatic cells. *Hum Reprod*. 2010;25:2755-61.
- Massin N, Gougeon A, Meduri G, Thibaud E, Laborde K, Matuchansky C, Constancis E, Vacher-Lavenu MC, Paniel B, Zorn JR, Misrahi M, Kutten F, Touraine P. Significance of ovarian histology in the management of patients presenting a premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2004;19:2555-60.
- Mathew H, Mahalingaiah S. Do prenatal exposures pose a real threat to ovarian function? Bisphenol A as a case study. *Reproduction*. 2019;157:R143-R157.

- McEwen BS, Akama KT, Spencer-Segal JL, Milner TA, Waters EM. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behav Neurosci.* 2012;126:4-16.
- McLaughlin M, Kelsey TW, Wallace WH, Anderson RA, Telfer EE. Non-growing follicle density is increased following adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) chemotherapy in the adult human ovary. *Hum Reprod.* 2017;32:165-74.
- Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Genazzani AR. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26:652-7.
- Méduri G, Bachelot A, Duflos C, Bständig B, Poirot C, Genestie C, Veitia R, De Baere E, Touraine P. FOXL2 mutations lead to different ovarian phenotypes in BPES patients: Case Report. *Hum Reprod.* 2010;25:235-43.
- Méduri G, Massin N, Guibourdenche J, Bachelot A, Fiori O, Kuttann F, Misrahi M, Touraine P. Serum anti-Müllerian hormone expression in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2007;22:117-23.
- Mendelsohn ME, Karas RH. HRT and the young at heart. *N Engl J Med.* 2007;356:2639-41.
- Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, Kjaer SK, Lidegaard O. Hormone therapy and different ovarian cancers: a national cohort study. *Am J Epidemiol.* 2012;175:1234-42.
- Morrison JC, Givens JR, Wisner WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril.* 1975;26:655-9.
- Muczynski V, Lecureuil C, Messiaen S, Guerquin MJ, N'tumba-Byn T, Moison D, Hodroj W, Benjelloun H, Baijer J, Livera G, Frydman R, Benachi A, Habert R, Rouiller-Fabre V. Cellular and molecular effect of MEHP Involving LXR α in human fetal testis and ovary. *PLoS One.* 2012;7:e48266.
- Mueck AO. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric.* 2012;15 Suppl 1:11-7.
- Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril.* 1994;61:178-80.
- Nagashima T, Kim J, Li Q, Lydon JP, DeMayo FJ, Lyons KM, Matzuk MM. Connective tissue growth factor is required for normal follicle development and ovulation. *Mol Endocrinol.* 2011;25:1740-59.
- Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril.* 2005;83:1327-32.
- Nelson LM, Kimzey LM, White BJ, Merriam GR. Gonadotropin suppression for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure: a controlled trial. *Fertil Steril.* 1992;57:50-5.

- Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod.* 2019;25:433-44.
- Nikolidakis D, Jansen JA. The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Eng Part B Rev.* 2008;14:249-58.
- O'Donnell RL, Warner P, Lee RJ, Walker J, Bath LE, Kelnar CJ, Wallace WH, Critchley HO. Physiological sex steroid replacement in premature ovarian failure: randomized crossover trial of effect on uterine volume, endometrial thickness and blood flow, compared with a standard regimen. *Hum Reprod.* 2012;27:1130-8.
- Oktem O, Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer.* 2007;110:2222-9.
- Otte C, Hart S, Neylan TC, Marmar CR, Yaffe K, Mohr DC. A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30:80-91.
- Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, Wolfman W. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2020;23:426-46.
- Pantos K, Simopoulou M, Pantou A, Rapani A, Tsioulou P, Nitsos N, Syrkos S, Pappas A, Koutsilieris M, Sfakianoudis K. A Case Series on Natural Conceptions Resulting in Ongoing Pregnancies in Menopausal and Prematurely Menopausal Women Following Platelet-Rich Plasma Treatment. *Cell Transplant.* 2019;28:1333-40.
- Park KH, Lee SJ, Kim JY, Kim JY, Bai SW, Kim JW. A concomitant decrease in cortical and trabecular bone mass in isolated hypogonadotropic hypogonadism and gonadal dysgenesis. *Yonsei Med J.* 1999;40:444-9.
- Peck JD, Quaas AM, Craig LB, Soules MR, Klein NA, Hansen KR. Lifestyle factors associated with histologically derived human ovarian non-growing follicle count in reproductive age women. *Hum Reprod.* 2016;31:150-7.
- Piccioni P, Scirpa P, D'Emilio I, Sora F, Scarciglia M, Laurenti L, De Matteis S, Sica S, Leone G, Chiusolo P. Hormonal replacement therapy after stem cell transplantation. *Maturitas.* 2004;49:327-33.
- Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, Smolarczyk R, Katulski K, Czajkowski K, Meczekalski B. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:983-90.
- Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, Reynolds JC, Nelson LM. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3418-26.

- Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N, Troendle JF, Nelson LM. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2277-83.
- Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *J Sex Med.* 2014;11:2865-72.
- Prior JC, Vigna YM, Wark JD, Eyre DR, Lentle BC, Li DK, Ebeling PR, Atley L. Premenopausal ovariectomy-related bone loss: a randomized, double-blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1851-63.
- Ratcliffe MA, Lanham SA, Reid DM, Dawson AA. Bone mineral density (BMD) in patients with lymphoma: the effects of chemotherapy, intermittent corticosteroids and premature menopause. *Hematol Oncol.* 1992;10:181-7.
- Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2009;113:1355-63.
- Reddy P, Liu L, Adhikari D, Jagarlamudi K, Rajareddy S, Shen Y, Du C, Tang W, Hämäläinen T, Peng SL, Lan ZJ, Cooney AJ, Huhtaniemi I, Liu K. Oocyte-specific deletion of Pten causes premature activation of the primordial follicle pool. *Science.* 2008;319:611-3.
- Reurink G, Goudswaard GJ, Moen MH, Weir A, Verhaar JA, Bierma-Zeinstra SM, Maas M, Tol JL; Dutch Hamstring Injection Therapy (HIT) Study Investigators. Platelet-rich plasma injections in acute muscle injury. *N Engl J Med.* 2014;370:2546-7.
- Richardson MC, Guo M, Fauser BC, Macklon NS. Environmental and developmental origins of ovarian reserve. *Hum Reprod Update.* 2014;20:353-69.
- Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD Jr, Roger VL, Melton LJ 3rd, Rocca WA. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause.* 2009;16:15-23.
- Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7:821-8.
- Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT, Stewart EA. Hysterectomy, oophorectomy, estrogen, and the risk of dementia. *Neurodegener Dis.* 2012;10:175-8.
- Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;389:7-12.
- Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Res.* 2011;1379:188-98.

- Rocca WA, Henderson VW. Is there a link between gynecologic surgeries and Alzheimer disease? *Neurology*. 2014;82:196-7.
- Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Options on fertility preservation in female cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:354-61.
- Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet*. 2017;91:183-98.
- Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, Khandjian EW, Morgan K. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMRI gene--and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet*. 1995;57:1006-18.
- Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, Pięta W, Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency-aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny*. 2018;17:105-8.
- Ryan J, Scali J, Carrière I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, Ritchie K, Ancelin ML. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. *BJOG*. 2014;121:1729-39.
- Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, Mumm S, Percesepe A, Pellegrini M, Pilia G, Forabosco A. Genes and translocations involved in POE. *Am J Med Genet*. 2002;111:328-33.
- Schnatz PF. The 2010 North American Menopause Society position statement: Updates on screening, prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Conn Med*. 2011;75:485-7.
- Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Rapani A, Pantou A, Vaxevanoglou T, Kokkali G, Koutsilieris M, Pantos K. A Case Series on Platelet-Rich Plasma Revolutionary Management of Poor Responder Patients. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84:99-106.
- Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;97:189-94.
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291:2947-58.
- Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65:161-6.
- Sills ES, Rickers NS, Li X, Palermo GD. First data on in vitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluco-

- nate-activated autologous platelet rich plasma. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34:756-60.
- Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev.* 2014;13:427-30.
- Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec.* 1966;155:369-83.
- Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, Mulder J, Green D, Nicholson HS, Yasui Y, Robison LL. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:890-6.
- Sochocka M, Karska J, Pszczołowska M, Ochnik M, Fułek M, Fułek K, Kurpas D, Chojdak-Łukasiewicz J, Rosner-Tenerowicz A, Leszek J. Cognitive Decline in Early and Premature Menopause. *Int J Mol Sci.* 2023;24:6566.
- Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril.* 2012;98:1531-8.
- Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, Klinger FG. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update.* 2019;25:673-93.
- Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2005;20:2325-9.
- Sun X, Dongol S, Jiang J, Kong B. Protection of ovarian function by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *Int J Oncol.* 2014;44:1335-40.
- Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2011;39:2135-40.
- Suzuki N, Hashimoto S, Igarashi S, Takae S, Yamanaka M, Yamochi T, Takenoshita M, Hosoi Y, Morimoto Y, Ishizuka B. Assessment of long-term function of heterotopic transplants of vitrified ovarian tissue in cynomolgus monkeys. *Hum Reprod.* 2012;27:2420-9.
- Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, Morimoto Y, Kawamura K. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2015;30:608-15.
- Tang H, Liu Y, Fan Y, Li C. Therapeutic Effects of Low-Intensity Pulsed Ultrasound on Premature Ovarian Insufficiency. *Ultrasound Med Biol.* 2021;47:2377-87.

- Tariq S, Anderson J, Burns F, Delpech V, Gilson R, Sabin C. The menopause transition in women living with HIV: current evidence and future avenues of research. *J Virus Erad.* 2016;2:114-6.
- Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2007;87:858-61.
- Taylor HS, Pal L, Sell E. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. Lippincott Williams & Wilkins. 2019.
- The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA.* 1996;276:1389-96.
- Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. *F1000Res.* 2017;6:2069.
- Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, Touraine P, Sinclair AH. Premature Ovarian Insufficiency: New Perspectives on Genetic Cause and Phenotypic Spectrum. *Endocr Rev.* 2016;37:609-35.
- Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:47.
- Uygur D, Sengül O, Bayar D, Erdinç S, Batioğlu S, Mollamahmutoglu L. Bone loss in young women with premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;273:17-9.
- Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, Leandri RD. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health.* 2017;16:37.
- van Der Voort DJ, van Der Weijer PH, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older age. *Osteoporos Int.* 2003;14:525-30.
- van Kasteren YM, Hoek A, Schoemaker J. Ovulation induction in premature ovarian failure: a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril.* 1995;64:273-8.
- van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod.* 1999;14:2455-9.
- van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update.* 1999;5:483-92.
- Vearncombe KJ, Pachana NA. Is cognitive functioning detrimentally affected after early, induced menopause? *Menopause.* 2009;16:188-98.

- Weiser MJ, Wu TJ, Handa RJ. Estrogen receptor-beta agonist diarylpropionitrile: biological activities of R- and S-enantiomers on behavior and hormonal response to stress. *Endocrinology*. 2009;150:1817-25.
- Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson V, Henry D, O'Connell D, Cranney A; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23:529-39.
- Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:499-509.
- Wesevich V, Kellen AN, Pal L. Recent advances in understanding primary ovarian insufficiency. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-1101.
- Willett W, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B, Cramer D, Hennekens CH. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol*. 1983;117:651-8.
- Winship AL, Bakai M, Sarma U, Liew SH, Hutt KJ. Dacarbazine depletes the ovarian reserve in mice and depletion is enhanced with age. *Sci Rep*. 2018;8:6516.
- Woad KJ, Watkins WJ, Prendergast D, Shelling AN. The genetic basis of premature ovarian failure. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46:242-4.
- Woo I, Zhang Y, Hui H, Mor E. Resistant Ovary Syndrome Masquerading as Premature Ovarian Insufficiency. *J Clin Gynecol Obstet (JCGO)*. 2019; 8:111-3.
- Yoo JE, Shin DW, Han K, Kim D, Won HS, Lee J, Kim SY, Nam GE, Park HS. Female reproductive factors and the risk of dementia: a nationwide cohort study. *Eur J Neurol*. 2020;27:1448-58.
- Yoon SH, Choi YM, Hong MA, Kim JJ, Lee GH, Hwang KR, Moon SY. Association study of anti-Mullerian hormone and anti-Mullerian hormone type II receptor polymorphisms with idiopathic primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2013;28:3301-5.
- Yorgun H, Tokgözoğlu L, Canpolat U, Gürses KM, Bozdağ G, Yapıcı Z, Sahiner L, Kaya EB, Kabakçı G, Oto A, Tuncer M, Aytemir K. The cardiovascular effects of premature ovarian failure. *Int J Cardiol*. 2013;168:506-10.
- Zhang X, Han T, Yan L, Jiao X, Qin Y, Chen ZJ. Resumption of Ovarian Function After Ovarian Biopsy/Scratch in Patients With Premature Ovarian Insufficiency. *Reprod Sci*. 2019;26:207-13.
- Zhu X, Liu M, Dong R, Gao L, Hu J, Zhang X, Wu X, Fan B, Chen C, Xu W. Mechanism Exploration of Environmental Pollutants on Premature Ovarian Insufficiency: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2023. doi: 10.1007/s43032-023-01326-5. Epub ahead of print.

Antimikrobiyal Peptidlere Yönelik Güncel Eğilimler; Nanotaşıyıcı Sistemeler ve Farmasötik Uygulamalar

Ahmet Arif Kurt¹

Bashar Ibrahim²

Özet

Son yıllarda geleneksel antimikrobiyal direncin artması, özellikle çoklu dirençli bakteriler tarafından üretilenler olmak üzere ciddi bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek için yeni antibiyotik arayışlarını artırdı. Antimikrobiyal dirence (AMR) bağlı dünya çapındaki yüksek ölüm oranı, başta antibiyotikler olmak üzere yeni molekül arayışlarını ve ürün geliştirme çalışmalarını hızlandırmıştır. Bu bağlamda, antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), yeni terapötik ajanlar olarak kullanım için alternatif moleküller olarak mevcut antibiyotik tedavisiyle ilişkili AMP'lerin sinerjistik etkisi, AMR'nin üstesinden gelecek etkili yeni ilaçların üretilmesi için önemli sonuçlar getirebilir. AMP'lerin bakteri, mantar, parazit ve virüslere karşı geniş bir yelpazede önleyici etkileri vardır. Tüm canlı organizmalar tarafından yaygın olarak üretilen küçük biyoaktif proteinlerdir. Geniş spektrumlu antibakteriyel potansiyelleri immünomodülatör ve antitümör dahil diğer aktiviteleri nedeniyle, farmasötik endüstrisinin biyofarmasötik üretimi için büyük ilgi görmektedirler. AMP'lerin geliştirilmesi ve üretilmesi sürecinde uygulanan teknolojik platformlardan rekombinant DNA teknolojisi, bakteri ve maya hücrelerini ekspresyon konak sistemleri olarak kullanarak bu tür moleküllerin laboratuvar ölçeğinde ve büyük ölçekli ortamlarda üretilmesini sağlamıştır. Bu bölümde, mikrobiyal ekspresyon sistemleri ve ayrıca biyoişleme ve saflaştırma teknolojileri dahil olmak üzere AMP'lerin biyoişlemedeki son gelişmeleri, gelecekteki yönelimleri, nanotaşıyıcı sistemeler ve farmasötik

- 1 Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, ahmetkurt@sdu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-3490-0192
- 2 Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, basharibrahim@sdu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-3086-0995

uygulamalarını ele alacağız. Burada ayrıca bu alandaki başarılı vakaları açıklıyoruz ve AMP'lerin biyomühendisliği ile ilgili beklentileri ve zorlukları vurguluyoruz.

1. GİRİŞ

Antibiyotikler, bakterilerin büyümesini engelleyen veya öldüren anti-bakteriyel ilaçlardır. Patojenik bakterilerin tedavisinde genellikle yetkindir. Ancak antibiyotiklerin yanlış kullanımıyla ilaca dirençli bakteriler ortaya çıktığı için antibiyotikler sürekli olarak antibakteriyel güçlerini kaybediyor. Antibiyotiğe dirençli bakteriler dünya çapında geliyor ve daha önce bulaşıcı hastalıklardan milyonlarca kişinin hayatını kurtarmış olan antibiyotiklerin etkinliğini tehdit ediyor. Bu senaryo, hastanede kalış süresinin uzamasına, sağlık bakım maliyetlerinin ve ölüm riskinin artmasına neden olacağından önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Yeni etki mekanizmalarına sahip alternatif antimikrobiyal ajanların bulunması acil bir ihtiyaçtır. Her ne kadar bazı antibiyotikler bakterileri öldürmede hâlâ etkili olsa da, bunların kullanımının iyi ve kötü etkilerine ilişkin uzun vadeli endişeler hâlâ ciddiye alınmayı bekliyor. Endişe verici bir şekilde, bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu ölümlerin sayısı dramatik bir şekilde arttı ve bu da onu yaşamı tehdit eden hastalıkların önde gelen faktörlerinden biri haline getirdi. Bu sorun, mikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde büyük bir sorun olan dirençli enfeksiyon etkenlerinin ortaya çıkması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Mevcut antibiyotiklerin yerine geçecek başka maddelerin keşfedilmesi çabaları günümüze kadar devam etmekte ve araştırılmaktadır. Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), bakteri üremesini engelleyebilecek alternatif bileşenlerden biridir ve muhtemelen gelecekte antibiyotiklerin işlevinin yerini alacaktır (Fatsis-Kavalopoulos vd., 2022). Antimikrobiyal peptidler (AMP), mikroorganizmalara karşı inhibitör etkili bileşikler olup, prokaryotlardan insanlara kadar hemen hemen tüm canlılar tarafından doğal olarak üretilirler. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve β -laktamaza dirençli *Escherichia coli* (ESBL), birçok hastanede tekrarlayan bakteriyel suşlardır (Wall, 2019; Han vd., 2023). Günümüzde *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter* türleri gibi bakteriler de halihazırda mevcut ilaçlara karşı yüksek mikrobiyal direnç sergileyen hastane enfeksiyonlarından yaygın olarak sorumludur (Uddin vd. 2021; Denissen, 2022). Yukarıda bahsedilenler gibi çoklu dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkması, antimikrobiyal ilaçların insanlar ve diğer hayvanlar tarafından aşırı ve/veya yanlış kullanımından kaynaklanabilir. Sonuç olarak, bu patojenlerle savaşmak için yaygın olarak kullanılan birçok ilaç artık etkili değildir (Denissen vd.,

2022). 2014 yılında Lord Jim O'Neill ve ekibi, Birleşik Krallık hükümeti tarafından yaptırılan “Antimikrobiyal Direnç: Ulusların sağlığı ve zenginliği için bir krizle mücadele” (AMR İncelemesi) başlıklı bir inceleme yayınladı. İnceleme, antimikrobiyal direncin (AMR) 2050 yılına kadar yılda 10 milyon ölüme neden olabileceği tahmininde bulundu (Kraker vd., 2016; Uddin vd., 2021). Geleneksel antibiyotiklere alternatif bir tedavi olarak yeni, geniş spektrumlu ve düşük toksisiteli ilaçların geliştirilmesi oldukça arzu edilir. Hem akademi hem de endüstri, aday molekülleri araştırmak ve bulaşıcı hastalıklarla mücadele için yeni tedaviler üretmek için çalışmalar devam etmektedir (Murugaiyan vd., 2022; Denissen vd., 2022). Bu bağlamda, antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), dirençli mikroorganizmalarla mücadelede geleneksel terapötik bileşiklerin yerini almak veya tamamlamak için yeni bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır (Mba vd., 2022). Mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlar gibi çeşitli canlı organizmalar tarafından doğal olarak üretilirler ve ekzojen patojenlere karşı önemli bağışıklık sistemi bileşenleri görevi görürler (Denissen vd., 2022). Genel olarak, birkaç mikroorganizmaya karşı aktivite gösterirler ve bazı durumlarda, bir immünomodülatör veya antitümör olarak hareket etme dahil olmak üzere birden fazla işlevi yerine getirebilirler, bu nedenle rastgele moleküller olarak kabul edilirler (Kiki, 2023). Yeni AMP bazlı ilaçların geliştirilmesi, biyoteknolojik çalışmalar ve farmasötik değerlendirme için bu moleküllerin büyük miktarlarda elde edilmesini gerektirir (Roshanak vd., 2023). Son birkaç yılda, birkaç yeni teknoloji nedeniyle AMP'lerin endüstriyel ölçekte üretilmesinde dikkate değer gelişmeler olmuştur (Chaudhary vd., 2023). AMP'lerin birçok faydalı özelliğine rağmen uygulama sonrasında diğer proteinler ile bir araya gelerek inaktive olması, gastrointestinal sistem ve kanda proteazlar ile parçalanması, böbrek ve karaciğerlerden hızlı klirensi, yüksek toksisite ve immünojenite, düşük oral absorpsiyon, düşük metabolik stabilite, yüksek üretim maliyetleri gibi sebepler nedeni ile in vivo uygulamaların tamamen gerçekleşmemekte ve sadece çok az bir kısmı klinik uygulamalara geçebilmektedir (Makowski vd., 2019). Bu dezavantajların üstesinden gelmek için son yıllardaki çalışmalar, AMP'lerin nanotaşıyıcı sistemler ile formülasyonlarının hazırlanmasına odaklanmıştır. Nanoteknolojinin sağladığı bazı avantajlar, nano boyutlarda gerçekleşen olayların anlaşılması, nano taşıyıcı sistemlerin tasarımı, karakterizasyonu, üretimi ve uygulanmasıdır (Scioli Montoto vd., 2020). Hücre hattının seçimi ve geliştirilmesi, hücre kültürü parametrelerinin optimizasyonu ve besleme stratejilerinin kullanımı gibi akış yukarı biyo-işleme adımlarındaki yenilikler, büyük ölçekli üretimin nihai hedefine sahiptir (Xu vd., 2022; Park vd., 2021). Hücre hattı yapımında rekombinant sistemlerin uygulanması, AMP üretimi için verimli ve maliyetler açısından

uygundur (Roshanak vd., 2023). Bu rekombinant sistemler arasında, mikroorganizma konakçıları genellikle en çok kullanılanlardır, çünkü bunlar yüksek düzeyde sentez, modifikasyon ve heterolog AMP'lerin salgılanmasını sağlayan özelliklere sahiptir. Bu konaklar tarafından üretilen AMP'ler de dahil olmak üzere piyasada halihazırda çeşitli rekombinant proteinler mevcuttur (Chaudhary vd., 2023). *E. coli* bakterisi, genetik ve biyolojik süreçleri iyi bilindiğinden, hızlı büyüme oranı, yüksek verim ve basit akış yukarı süreci sergilediği için en yaygın kullanılan mikrobiyal hücre fabrikasıdır (Carreón-Rodríguez vd., 2023). Ayrıca, maya sistemleri arasında *Saccharomyces cerevisiae* en köklü olanıdır (Parapouli vd., 2020). Ekspresyon sistemini geliştiren bir sonraki adım, transforme edici klonları taramak ve seçmek için küçük ölçekli rekombinant proteinin üretilmesinden oluşur. Bu noktada, rekombinant AMP'nin ifadesini doğrudan etkilediklerinden yetiştirme koşullarının izlenmesi (Sıcaklık, pH, havalandırma, ortam bileşimi, indükleyicilerin konsantrasyonu, indüksiyon süresi) esastır (Carreón-Rodríguez vd., 2023). Sürecin sürdürülmesinde, biyofarmasötik olarak büyük ölçekli AMP'lerin üretimi için sürekli kültür gibi biyoreaktör sistemleri ve biyoproses stratejileri kullanılmaktadır (Park vd., 2021). Büyük ölçekli üretimin ardından, önemli bir amaç, hedef biyomolekülün geri kazanılması ve kültür ortamında bulunan yabancı maddelerin uzaklaştırılmasıdır (Chaudhary vd., 2023). Akış aşağı süreci olarak bilinen bu aşama, üretim süreçlerinde büyük hacimlerin işlenmesi ve ayrıca ilgili rekombinant biyomolekülün geri kazanılması için yeni teknolojilere sahiptir (Chaudhary vd., 2023). Filtrasyon, hücre biyokütlesini ortadan kaldırır, kültür ortamı netleştirmesini sağlar, afinite kromatografisi, belirli ayırma reçineleri kullanarak rekombinant proteini yakalar ve ilgili proteinler için yüksek derecede saflık sağlar (Chen vd., 2023). Özetle, bu bölüm biyofarmasötik üreten AMP'ler için yukarı ve akış aşağı süreçlerine yönelik yenilikçi yaklaşımları, nano taşıyıcı sistemeler ve farmasötik uygulamaları ele almaktadır. Uygun ekspresyon konaklarının seçimi, biyoproseslerin geliştirilmesi, biyoproseslerdeki son stratejiler, saflaştırma ile ilgili teknikler ve üretim esnekliğini ve nihai ürün kalitesini artırırken daha düşük üretim maliyetleri elde etmenin yolları burada açıklanmaktadır.

2. ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLERİN ÖZELLİKLERİ

AMP'ler, çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif bakteri, mantar, parazit ve virüs türlerine karşı etkili olan küçük biyoaktif proteinlerdir (Dini vd., 2022). Bu moleküller aynı zamanda konak savunma peptitleri olarak da bilinir (Kim vd., 2023). Mikrobisidal, bakteriyostatik ve sitolitik özellikte olan bu konak savunma peptitleri canlı organizmaların doğuştan gelen bağışıklık sisteminin

temel unsurlarıdır (Sinha ve Shukla 2019; Kim vd., 2023). AMP'ler, doğal bir bağışıklık sistemi sunmadıklarından, bitkiler ve böcekler için patojenik mikroorganizmalara karşı birincil savunma hattıdır (Browne vd. 2020). Örneğin bitki köklerinde gelişen *Paenibacillus polymyxa* bakterisi, *P. aeruginosa* veya *S. aureus* biyofilmlerini parçalayabilen antibiyotik polimiksini üretir (Jeong vd., 2019). AMP'ler, farklı dizilimlere, yapılara ve kaynaklara sahip, bileşim ve uzunluk bakımından son derece çeşitli olan evrimsel olarak korunmuş moleküllerdir, ancak bazı tipik özelliklere sahiptirler (Dini vd., 2022). AMP'lerin potansiyelini net bir şekilde tanımlayabilmek için AMP'lerin yapısının iyi bir şekilde aydınlatılması gerekmektedir. AMP'ler, amfipatik yapıya sahip 12-100 amino asit içeren nispeten kısa moleküllerdir. Bu peptitler yaygın olarak +2 ila +11 arasında değişen, lizin ve arginin kalıntıları gibi katyonik moleküller olarak nitelendirilen pozitif net yüke sahiptir (Getahun vd., 2022). Bu moleküller genellikle peptit dizisinde valin, lösin, izolösin, alanin, metionin, fenilalanin, tirozin ve triptofan gibi önemli miktarda hidrofobik kalıntıya sahiptir (Canepa vd., 2022).

AMP'lerin uygulanmasında nanopartiküller

Nanotaşıyıcı sistemlerin genel hedefi AMP'lerin enkapsülasyonunu sağlayarak tedavide etkinliği artırmak, yan etkileri en aza indirmek, kontrollü bir dozlama sağlamak, etki bölgesine doğrudan uygulama sağlamak ve toksisiteyi azaltmaktır. AMP'lerin kullanımında bu avantajların sağlanması için niozom, lipozom, katı lipid nanopartiküller, nanoemülsiyonlar, in situ formülasyonlar gibi her birinin keline özgü avantajları bulunan nanotaşıyıcı sistemler olarak araştırılmaya devam edilmektedir (Ryan vd., 2021). Farklı taşıyıcı sistemlerin gruplandırıldığı sağlamış olduğu avantajların ve kimyasal yapılarının belirtildiği tablo son 5 yıllık tablo gösterilmiştir.

3. EYLEM MEKANİZMALARI VE HEDEFLER

Genel olarak, bakteri hücre zarı ile ilk AMP etkileşimi, mikroorganizma zarının katyonik tortuları ve anyonik bileşenleri arasındaki hidrofobik ve elektrostatik etkileşimler yoluyla gerçekleşir. Negatif mikrobiyal yüzey yükü, fosfatidilgliserol, kardiyolipin veya fosfatidilserin gibi fosfolipid baş grupları tarafından sağlanabilir (Robertson vd., 2018). Ökaryotik membranlar, fosfatidiletanolamin, fosfatidilkolin ve sfingomyelin gibi zwitteriyonik fosfolipidlere sahiptir. Bu fosfolipidler, fizyolojik pH'da membran net yüküne katkıda bulunur. Zwitteriyonik fosfolipidlere ek olarak, zar boyunca kolesterol moleküllerinin varlığı da membran akışkanlığında ve esnekliğinde azalmaya katkıda bulunabilir ve bu da genellikle AMP aktivitesini azaltabilir (Canepa vd., 2022). Bu nedenle, AMP'ler genellikle terapötik kullanımları

için çekici bir özellik olan memeli hücreleri için toksik değildir (Browne vd., 2020). AMP'lerin etki mekanizması hala büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, negatif yüklü hücre bileşenleri ile pozitif yüklü AMP'ler arasındaki elektrostatik çekimin, güçlü etkileşim ve daha fazla hedef hücre zarlarının bozulması ile sonuçlanan ilk adım olarak önemli olduğu anlaşılmaktadır (Lei vd., 2019). İlk elektrostatik etkileşimlerden sonra, bakteri membran yüzeyinde kendiliğinden oluşan peptit birikimi, belirli konsantrasyonlara ulaştıktan sonra membran bütünlüğü kaybına ve hücre içi bileşen sızıntısına neden olabilir (Canepa vd., 2022). Ayrıca, genellikle bakteriyel sitoplazmik membran bütünlüğünün birçok şekilde bozulmasını içeren, yaygın olarak kabul edilen birkaç eylem modeli vardır. Bunlar arasında, diğerlerinin yanı sıra, barrel-stave gözenek, deterjan miselizasyonu, toroidal gözenek, düzensiz toroidal gözenek, membran inceltme/kalınlaşma yüklü lipid kümelenmesi, iki tabakalı olmayan ara oluşum, oksitlenmiş fosfolipid hedefleme, anyon taşıyıcı litik olmayan membran depolarizasyonu ve diğerleri yer alır (Getahun vd., 2022). Barrel-stave modelinde, AMP'ler, kendilerini zarlara dik bir şekilde yerleştiren silindirik demetler halinde kendi kendine organize olabilirler. Sulu gözenek lümen oluşumu, hidrofobik bölümlerin hidrofobik çift tabakanın iç kısmına doğru yönlendirilmesiyle meydana gelebilir. Gözenek, sitomembran geçirgenliğine, ozmotik dengesizliğe ve daha fazla hücre ölümüne neden olabilir (Hadjicharalambous vd., 2022). Toroidal modelde, gözenek oluşumu, AMP'ler kendilerini bakteriyel plazmatik membranlara dik olarak yerleştirdiğinde meydana gelir, bu mekanizma, barrel-stave modeline benzer bir mekanizmadır. Ancak bu modelde, polar olmayan AMP amino asit kalıntıları lipid baş gruplarıyla etkileşime girerek membran sapsmasına neden olur ve ayrıca torus gözenekleri oluşturur (Matthyssen vd., 2022; Kim vd., 2023). Diğer bir olasılık ise, polar fosfolipid başlarının hidrofilik amino asit etkileşimleri yoluyla, başlangıçtaki yırtılmış membranlarla miseller oluşur ve bu da sitomembran bozulmasına neden olur (Liu vd., 2022; Matthyssen vd., 2022). Ayrıca peptitler, proteinler ve karbonhidratlar da dahil olmak üzere çeşitli hedeflerle etkileşime girerek sadece yüzeyde değil hücre içinde de hareket edebilir (Robertson vd., 2018). AMP'ler, bakteri zarlarını destabilize etmeye ve yırtılmalarına (membran etkili peptitler) ek olarak, hücre bölünmesi, protein, nükleik asit ve hücre duvarı sentezi gibi normal hücresel süreçleri destabilize ederek membranı geçebilirler (Kim vd., 2023). Membran yıkımı yoluyla hareket eden AMP'ler, diğer AMP'lerle bağımsız veya sinerjistik olarak hareket etmenin yanı sıra, zarar görmeyen membranlar aracılığıyla da hareket edebilir (Canepa vd., 2022). Bununla birlikte, AMP'ler, antimikrobiyal aktivitelerinin ötesine geçen bir terapötik potansiyele sahiptir. Bazı AMP'ler ayrıca tümör hücrelerine karşı sitotoksik aktivite sergileyebilir

(Răileanu vd., 2023). Çoğu tümör hücresi, fosfatidilserin gibi moleküllerin aşırı anyonik ekspresyonu nedeniyle membran üzerinde yüzey negatif yüküne de sahiptir. Bu özellik katyonik AMP'ler ile etkileşime izin verir (Răileanu vd. 2023). AMP'ler ayrıca inflamatuvar yanıtları inhibe etme ve bağışıklık modülatörleri olarak hareket ederek bağışıklık sistemi hücrelerinin proliferasyonunu uyarma yeteneğine de sahiptir (Drayton vd., 2020). Makrofajların, nötrofillerin, eozinofillerin çoğalmasını, T lenfositlerin aktivasyonunu ve dendritik hücrelerin farklılaşmasını, proinflamatuvar sitokinleri indükleme veya modüle etme ve kemokinler, kemotaksi, apoptoza neden olma ve inflamatuvar yanıtı inhibe etmenin yanı sıra uyarma yeteneğine sahiptirler. Bu, bağışıklıkla ilgili hastalıklara karşı potansiyel terapötik moleküller olarak kullanımlarını destekler. AMP'ler bu nedenle birkaç hücre hedefi üzerinde hareket edebilir ve belirli durumlarda rastgele moleküller olarak kabul edilir (Zhang vd., 2021). Yıllar önce peptitlerin belirli bir fonksiyonla doğrudan ilişkili koşulsuz bir yapıya sahip olduğunu savunan varsayımın aksine, çoklu işlevler tek bir peptit yapısıyla ilişkilendirilebilir. AMP'lerin karışıklığı hakkında bilgi, antibiyotik geliştirme gibi çeşitli araştırma alanlarında zemin kazanmaktadır (Zhang vd., 2021). Bu nedenle, doğal AMP'ler, tek başına veya geleneksel ilaçlarla sinerji içinde hareket ederek yeni tedavilerin geliştirilmesi için alternatif bir yaklaşım olarak muazzam bir potansiyele sahiptir. Birkaç çalışma AMP'lerin terapötik etkinliğini zaten göstermiştir (Almeida vd., 2020; Xuan vd., 2023). Diğer bir önemli özellik ise, AMP'lerin evrimsel olarak korunmuş hücre zarı bileşenleri üzerinde hareket ettikleri için mikrobiyal direnç daha az duyarlı olmalarıdır (Getahun vd., 2022). AMP'ler antibiyotik adjuvanları için büyük bir potansiyele sahip gibi görünmektedir, bu da antibiyotik direnci oluşumunu azaltmayı veya önlemeyi mümkün kılar. AMP'ler ve antibiyotikler arasındaki sinerji, daha düşük dozlarda, bir ilacın toksisitesinde veya olumsuz yan etkilerinde bir azalma sağlayabilir (Browne vd., 2020). Daha az yaygın olmasına rağmen, amfibilerden izole edilen anyonik AMP maximin-H5 ve insan ekrin ter bezleri tarafından salgılanan dermcidin gibi bazı anyonik AMP'ler bildirilmiştir (Huan vd., 2020). Net negatif yükü 1 ila 7 arasında değişen negatif yüklü glutamik ve aspartik asit kalıntılarından oluşurlar. Tam olarak negatif yükü nedeniyle, etki şekli katyonik AMP'lerden farklıdır. Bununla birlikte, bazı anyonik AMP'ler bakteri hücre zarlarını bozabilir. Bu peptitler, hücre penetrasyonunu sağlayan negatif mikrobiyal membran bileşenleri ile katyonik tuz köprüleri oluşturmak için metal iyonlarını kullanma yeteneğine sahiptir. Sitoplazmaya ulaştıklarında ribozomlar gibi hücre içi bileşenlere bağlanabilir veya ribonükleaz aktivitesini inhibe ederek hücre ölümünü indükleyebilirler (Răileanu vd., 2023; Huan 2020; Kim vd., 2023).

4. SINIFLANDIRMA

AMP'ler yapısal yönlerine göre üç ana alt gruba ayrılabilir: α -sarmal, β -tabaka ve genişletilmiş peptitler (Lei vd., 2019; Kim vd., 2023). α -sarmal peptitler, bakteri zarlarıyla etkileşim içindeyken esnek bir amfipatik yapı halinde organize edilebilir (Jung vd., 2023). α -sarmal AMP'lerin örnekleri arasında magainin, temporins ve melittin bulunur (Raja vd., 2017). β -tabakalarındaki peptitler, korunan ve proteinaz bozunmasını en aza indiren disülfid bağları oluşturan sistein kalıntıları nedeniyle çözeltide daha fazla yapısal stabiliteye sahip olabilir. Bu sınıf, katelisin ailesinden protegrinler, defensinler ve taşılesinler gibi AMP'leri içerir (Robertson vd., 2018; Hadjicharalambous vd., 2022). Genişletilmiş peptitler, büyük oranda prolin ve glisin kalıntılarında oluşur ve belirli bir ikincil yapıya sahip değildir, ancak membranlarla temas ettiğinde genellikle amfipatik bir sarmal yapı oluştururlar (Jung vd., 2023). İndolisidin ve tritriptisin gibi prolin bakımından zengin kısa zincirli uzatılmış peptitler, memelilerden ve apidaesin gibi böceklerden izole edilebilir. Glisin açısından zengin genişletilmiş peptitler böceklerden izole edilebilir ve 8 ila 30 kDa arasında değişen boyutlara sahiptir (Răileanu vd., 2023).

5. AMP-NPLER'İN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ

5.1 İnorganik Nanosistemler

5.1.1 Metal nanopartiküller

Metal nanopartiküller nanoboyutlarda altın, gümüş ve bakır gibi pozitif yüklü metaller ile 0.1 ile 100 nm boyutlarında hazırlanmış nanotaşıyıcı sistemlerdir. Özellikle küçük boyutları, büyük kimyasal stabilite ve inertlikleri, geniş yüzey alanları ve sonuç olarak yüksek ilaç yükleme kapasitesi, düşük sitotoksikite ve biyouyumlulukları nedeniyle AMP'lerin hazırlanması için en çok kullanılan metal nanopartiküllerden birisi altın nanopartiküllerdir (AuNPs) (de Alteriis vd., 2018). Antimikrobiyal etkinliğin ortaya çıkmasındaki en önemli noktalardan bir tanesi hücre içerisine aktif bileşiğin taşınabilmesidir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, Lee ve ark. HeLa hücrelerine yalnızca DNA aptamerlerine (AuNP-Apt) konjuge edilmiş AuNP'ye yüklenen sentetik peptid HPA3PHis'in enkapsüle edilmesi durumunda nüfuz edebildiği göstermişlerdir (Lee vd., 2017). Bir diğer çalışmada çoklu ilaç direncine neden olan *Acinetobacter baumannii* insnalarda ölümcül enfeksiyonları üzerine etkileri incelenmiştir. Park ve ark. tarafından fareler üzerinde yapılan çalışmada, *Acinetobacter baumannii* ile enfekte edilmiştir. Ardından DNA aptamer işlevselleştirilmiş

altın nanopartiküllerine (AuNP-Apt) yüklenen bir antimikrobiyal peptidin (AMP) heksahistidin etiketli bir formu olan Lys AB2 P3-His'in intraperitoneal olarak uygulandığında organlardaki bakteri kolonizasyonunun ciddi oranda azaldığı ve bu farelerin hayatta kalma oranları ve süreleri artmıştır (Park vd., 2022).

5.1.2 Karbon nanotüpler

Karbon nanotüpler düşük yoğunluk, mükemmel mekanik mukavemet, iyi adsorbsiyon kapasitesi, elektriksel ve termal iletkenlik özellikleri nedeni ile ilaçların ve terapötik moleküllerin taşınmasında önemli rolleri vardır (Zarghami Dehaghani vd., 2022). Karbon nanotüpler oksidasyon, yıkıcı reaksiyon, gerilim ve ilaç direnci gibi problemlere karşı çeşitli avantajlar sağlarken hidrofobik doğası biyokapsüllenmeyi önlerken agregasyona enden olabilir (Zarrintaj vd., 2020). Karbon nanotüpler ile ilgili yapılan bir çalışmada antimikrobiyal özelliklere sahip indolicidin peptidlerini -COOH grupları ile fonksiyonelleştirdikleri karbon nanotüplerine EDC NHS protokolü kullanarak yüklemişlerdir. Serbest formülasyonlara göre karbon nanotüpler kullanılarak hazırlanan formülasyonlar 1000 kat daha az konsantrasyonda konakçı hücreleri bakterilere karşı koruyabildikleri sonucunu elde etmişlerdir (Sur vd., 2015).

5.2 Organik Nanosistemler

5.2.1 Polimer sistemler

5.2.1.1 Polimerler

Monor olarak adlandırılan temel yapıların bir araya gelmesi ile oluşan makro moleküler yapıları polimerler denilir. Polimerler elde edildikleri kaynaklara göre doğal olanlara selüloz, kitosan, sodyum alginat iken sentetik kaynaklardan elde edilenlere metil selüloz (ME), poli(lactid-ko- glikolide) (PLGA), polivinilalkol (PVA) ve polietilenglikol (PEG) örnek olarak verilebilir. Casciaro ve ark. yapmış oldukları çalışmada *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu kistik fibrozis (KF) hastalarının akciğer infeksiyonlarının tedavisi için Esc(1-21) ve Esc(1-21)-1c (Esc peptidler) PLGA nanopartiküllerine yüklenmiş ve yapay KF mukus ve simüle bakteriyel matriks tabakasına in vitro ortamda taşınmasının gerçekleştiği kanıtlanmıştır (Casciaro vd., 2019). İn vitro ve in vivo koşullarda *P. aeruginosa* büyümesi inhibe edilmiştir. Sonuç olarak PLGA nanopartiküllerinin MAPler'in akciğerlere ilaç taşınmasında potansiyel taşıyıcılar olduğu gösterilmiştir.

5.2.1.2 Hidrojeller

Hidrojeller, farklı etmenler (su, manyetik alan, ısı, vb.) ile temas ettiğinde şişme özelliğine sahip çapraz bağı polimerler olarak tanımlanabilir. Feng ve Ark. yapmış oldukları çalışmada yara iyileşmesi için RADA16(kendinden birleşebilen) bir peptid ile antibakteriyel peptid(AMP) birleşmesinden meydana gelen RA-Amp'ler üretmişler ve MGF E peptide içeren bir PNIPAM hidrojeli içerisine dahil ederek termal ve mekanik özelliklere sahip biyo uyumlu kompazit hidrojeller geliştirmişler(Feng vd., 2022). Bir diğer çalışmada Wei ve ark., kronik diyabet yaralarının iyileşmesi için AMPler ile enfalamasyonun düzenlen ve trombsit zengin plazma (PRP) ile kollejen birikimini ve fibroblast aktivitesini artırmışlardır. Bunun için okside dekstran (ODEX), Hyaluronik asit-AMP (HA-AMP) ve PRP hidrojellerini hazırlamışlardır. Sonuçta olarak *E.coli*, *S. aureus* ve *Pa.aeruginosa* ya karşı inhibisyon alanları gözlenmiş ve L929 hücrelerinin migrasyonları ve proliferasyonları başarılmıştır(Wei vd., 2021).

5.3 Lipid Bazlı Sistemler

5.3.1 Liposomlar

1965 yılında ilk kez Bengham ve ark. tarafından tanımlanan, veziküler nanotaşıyıcı sistemler olan liposomlar, kolesterol ve fosfolipidler meydana getirdiği bir veya daha fazla çift tabakadan oluşan tabakalar arasında hidrofobik bir alan ve iç kısmında hidrofilik bir alan bulunduran taşıyıcı sistemlerdir. Hemmingsen ve ark. Amp'lerin anti-biofilm aktivitesini değerlendirmek için 7e-SMAMP-lipsom (~280 nm) formülasyonlarını geliştirmişlerdir. Sonuçlara göre *S.aureus* ve *E. Coli* nin oluşturduğu biofilmlerin, 6.25µg/mL konsantrasyonda 7e-SMAMP-lipsom tarafından tamamen yok edilmesini gerçekleştirmiştir(Hemmingsen vd., 2023). Bir diğer çalışmada Javai ve ark., 12 aminoasitten meydana gelen, sentetik bir katyonik peptid olan Omigananile hazırladıkları liposomal jeller (72% enkasülasyon, 7.8% yükleme kapasitesi, 120nm boyut ve 17.2 mv Zeta potansiyeli) ile atopik dermatit ve psoriasis lezyonlarının azalmasını sağlamışlardır(Javia vd., 2022).

6. MİKROBİYAL HÜCRELERDE REKOMBİNANT AMP ÜRETİMİ

Bakteriyel ekspresyon sistemleri, yüksek düzeyde rekombinant molekül üretebilmeleri, hızlı çoğalma gösterebilmeleri ve basit bir ortam gereksinimine sahip olmaları nedeniyle heterolog gen ekspresyonu için en çok kullanılan tiptir. Bunlar arasında, Gram-negatif bakteri *E. coli*, rekombinant

peptitlerin gen ekspresyonunu yükseltmek için en yaygın olarak kullanılandır (Pouresmaeil vd., 2023). Bu bağlamda, Protein Veri Bankasında (PDB) depolanan proteinlerin ve peptitlerin ~%99'u *E. coli* ekspresyon sisteminde üretildi (Xuan vd., 2023). İdeal kültür koşulları altında, bakteri hücre sayısı her 20 dakikada bir pratik olarak iki katına çıkar ancak doğada bunun yalnızca her 15 saatte bir ikiye katlandığını tahmin edilmektedir (Gibson vd., 2018). Ek olarak, bu konak aynı zamanda yerleşik genetik ve ekspresyon protokolleri, ticari ekspresyon vektörlerinin geniş kullanılabilirliği ve maliyet etkinliği nedeniyle de çekicidir (Sinha ve Shukla 2019). Literatürde *E. coli* hücrelerinin rekombinant AMP ekspresyonu için kullanımı hakkında birkaç rapor vardır. Son zamanlarda, prolin-arginin açısından zengin katyonik peptit PR-39, ekspresyon seviyesini karşılaştırmayı amaçlayan *E. coli* BL21 (DE3) pLysS'de SUMO veya intein-kitin bağlama alanına (CBD) kaynaşmış olarak eksprese edildi. Füzyon protein konsantrasyonu ve tek aşamalı saflaştırma yöntemleri karşılaştırıldığında, benzer miktarlarda saf PR-39 geri kazanılmasına rağmen ($250 \mu\text{g L}^{-1}$ SUMO ve $280 \mu\text{g L}^{-1}$ intein) intein sistemi daha iyiydi (Azari vd., 2020). Ayrıca *E. coli* BL21'i (DE3) kullanan bir grup bilim insanı, *Bacillus amyloliquefaciens* tarafından üretilen lantibiyotik miracidia'yı (*Bacillus spp.* tarafından ribozomal olarak üretilen 20 amino asitten oluşan antimikrobiyal bir peptiddir) eksprese etmek için modüler bir sistem oluşturdu. Mersacidin, metisiline dirençli *S. aureus* dahil olmak üzere birçok Gram bakteri türüne karşı bakterisidal aktiviteye sahiptir (Vasait vd., 2023). Son yıllarda, *B. subtilis*, rekombinant AMP üretimi için *E. coli* ekspresyon sistemine alternatif olarak kullanılmıştır. *B. subtilis* endospor oluşturan Gram-negatif bir toprak bakterisidir ve endotoksin içermediği için genellikle güvenli (GRAS) olarak kabul edilir, bu nedenle su ürünleri yetiştiriciliği endüstrileri için bir üretim konakçısı olarak kullanılmıştır (Chen vd., 2023). Bu bakterinin en büyük avantajlarından biri, rekombinant peptidi (akış aşağı sürecini kolaylaştırarak) doğal olarak salgılama ve hücre ile ilişkili proteinlerin hidrolizini azaltma olasılığıdır. Ayrıca hedef molekülün tespit ve saflaştırma işlemlerini kolaylaştırır (Zhang vd., 2020). Ayrıca *B. subtilis*, lipopolisakkaritler (LPS) üretmediği için insanlarda ve hayvanlarda bazı dejeneratif bozuklukların önüne geçer (Pouresmaeil vd., 2023). Bakteri hücre bazlı ekspresyon sistemleri çoğunlukla rekombinant moleküllerin üretimi için kullanılsa da, katyonik peptitlerin bozulmasına daha yatkındırlar (Pinilla vd., 2022). Ek olarak, *E. coli* hücreleri, rekombinant AMP ekstraksiyonu ve saflaştırma sürecini engelleyen çözünmeyen protein agregatları tarafından oluşturulan inklüzyon cisimcikleri üretebilir (Pouresmaeil vd., 2023). Tasarlanmış *E. coli* sitoplazmada veya periplazma rekombinant peptidi ihraç ederek peri-plazmik disülfid bağı izomerazını (DsbC) eksprese etmesine

rağmen (Karyolaimos vd., 2021), bu bakteri diğer karmaşık translasyon sonrası modifikasyonları gerçekleştirmez (Roshanak vd., 2023). Bu nedenle, post-translasyonel modifikasyonlara ihtiyaç duyulan durumlarda, bu amaç için tasarlanmış mayalar veya bakteri suşları gibi başka sistemler seçilmelidir. Post-translasyonel modifikasyonlara ek olarak, mayalar doğru protein katlanmasını gerçekleştirebilir. Bununla birlikte, bir dezavantaj olarak hiperglikosillenmiş mekanizmalara ve büyüme hızını azaltan ve daha düşük bir rekombinant protein verimine neden olan aerobik fermentasyon ihtiyacına sahiptirler (Juturu ve Wu 2018). *S. cerevisiae* (ekmek mayası), hücre biyolojisi, genetiği ve biyokimyası iyi tanımlandığı için heterolog ekspresyon için model bir organizmadır (Pouresmaeil vd., 2023). Bu maya, bir grup bilim insanı tarafından gösterildiği gibi, rekombinant peptit üretimi için uygun bir ifade sistemidir (Li vd., 2022). *E. coli*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.* ve *Pasteurella sp.*'ye karşı aktivite gösteren nematod *Ascaris suum*'dan izole edilen pozitif yüklü a-sarmal bir peptit olan cecropin P1'i eksprese ettiler. Ek olarak, bu peptit ayrıca PRRSV NADC30 benzeri suşa karşı antiviral aktiviteye sahiptir (Li vd., 2022). Defensinler ayrıca *S. cerevisiae*'de başarıyla ifade edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, MET17 promotörünü kullanarak, *S. cerevisiae* hücrelerinde β -defensin-2'yi eksprese etti (Møller vd.,2017). Son yıllarda, *Pichia pastoris* mayası (*Komagataella phaffii* olarak yeniden sınıflandırılmıştır) disülfid köprüleri, O- ve N-glikosilasyon ve sinyal dizilerinin doğru bir şekilde işlenmiştir (Askri vd., 2022). Bir *Komagataella phaffii* sisteminde birkaç peptit ifade edilmiştir (Răileanu vd., 2023; Zhao vd., 2015; Zhang vd., 2018). Japon yengeci (*Tachypleus tridentatus*) hemositlerinden izole edilen ve bakteriyel lipopolisakariti inhibe eden katyonik bir peptit olan Tachyplesin I (TP-I), bu sistemde eksprese edildi. Başka bir örnek, immünomodülatör ve anti-inflamatuar hibrit peptit (IAHP) LL-37Ta1'in ifadesidir. Bu peptit, *Komagataella phaffii* hücrelerinde verimli bir şekilde üretildi ve bu hücrelerin rekombinant biyoaktif peptitler üretme yeteneklerini gösterdi (Pouresmaeil vd., 2023). İfade sisteminin seçimi rekombinant molekül özellikleri dikkate alınarak yapılmalı olsa da prokaryotik ve ökaryotik hücrelere dayalı sistemlerin hem güçlü hem de zayıf yönleri vardır. Dezavantajlar, rekombinant molekül üretimini artırmayı amaçlayan çoklu stratejilerle aşılabılır. Spesifik organizmalar veya tasarlanmış suşlar için kodon optimizasyonu, güçlü promotörlerin kullanımı ve multimerik AMP ekspresyonu, art arda veya daha yüksek moleküler kütleli bir proteine kaynaştırılarak, stabil ve yüksek düzeyde rekombinant üretime izin veren stratejilerdir (Liu vd., 2022).

7. HETEROLOG İFADE DÜZEYİNİ ARTIRMA STRATEJİLERİ

7.1. Hücre Hattı

Rekombinant protein üretimi için çeşitli *E. coli* türleri kullanılır. *E. coli* K12 ve BL21 (DE3) ve bunların türevlerinin çoğu, heterolog ekspresyon için en yaygın kullanılan konakçılardır (Pouresmaeil vd., 2023). *E. coli* BL21 (DE3) sisteminin bir avantajı olarak, eksojen protein bozulmasını önleyen, Lon proteazında bir eksikliğe sahiptir. Ek olarak, dış membran proteazı OmpT'yi kodlayan gen, *E. coli* BL21 (DE3) genomunda bulunmaz, bu da hücre dışı proteinlerin bozulmasını önler (Snappyan vd., 2021). BL21 suşunun bir başka avantajı, lac, tac, trc, ParaBAD, PrhaBAD, T5 ve T7 gibi RNA polimeraz promotörlerinin kontrolü altındaki genleri eksprese etmesidir (Du vd., 2021). BL21(DE3), insan tükürük proteini histatin 5'ten türetilen peptit P-113'ün veriminin 4 mg L⁻¹ bakteri süspansiyonu olduğu bir çalışmada gözlemlendiği gibi yüksek bir AMP ekspresyon seviyesi sağlanmıştır (Gan vd., 2021). Ayrıca, araştırmacılar, *B. subtilis* (WB800) suşunu bir rekombinant plazmit pHT-CI-CBF ile dönüştürerek, intein ile kaynaşmış yılan zehirinden (*Bungarus fasciatus*) izole edilmiş bir peptit olan katelisinidin-BF³'yi (CBF) eksprese ettiler (Liu vd., 2019). Veriler, salgılanan füzyon CBF verimi ~0,5 mg L⁻¹'e ulaştığından, intein ekspresyon sisteminin *B. subtilis*'te rekombinant proteinler üretmek için güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir (He vd., 2015). Salgı kapasitesine ek olarak, bu sistem biyofilm yüzeyinde açığa çıkan rekombinant moleküller üretmek için kullanılabilir. Bir çalışmada araştırmacılar *Echinococcus granulosus* parazitinden tropomiyozin ve paramiyozinden, sırasıyla EgTrp ve EgA31 peptitlerini üreten peptidik bölgeler seçtiler. Bu peptitleri doğrudan önemli bir matris proteini olan TsaA C-terminaline kaynaştırdılar (Liu vd., 2019). *B. subtilis* hücreleri, küçük bir Tütün mozaik virüsü (TEV) proteazı ve daha önce *Apis mellifera*'dan izole edilen ve daha sonra TEV ile kaynaştırılan abaccin'in iki cistron ekspresyon vektörü geninin eklenmesiyle genetik olarak modifiye edilmiştir (Li vd., 2017). *B. subtilis* hücrelerine dayalı bir ekspresyon sisteminin, enniatin molekülünün biyosentezini kodlayan bir ökaryotik ribozomal olmayan peptit sentetaz (esyn) genini eksprese edebildiği de gösterilmiştir (Zobel vd., 2015). Belirli gen transkripsiyonundan veya promotöründen sorumlu DNA bölgesi, rekombinant AMP üretimi için önemli bir bileşendir. Bazı ana bilgisayarların farklı türde destekleyicilerle uyumluluğu vardır. Şu anda ticari olarak temin edilebilen çok sayıda destekleyici bulunmaktadır. Promotörler (genlerin transkripsiyonunu başlatan, DNA'parçası) lac, tac, lacUV5 ve T5 de günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır ve yeni ve daha verimli

promotörlerin geliştirilmesine yönelik araştırmalar geliştirilmeye devam etmektedir. İndüklenebilir promotörler, *E. coli* $\sigma 70$ 'ın RNAP'ı tarafından tanınabilen kurucu faj promotörleri T5 (T5N25) ve A1'den (T7A1) geliştirilmiş ve türetilmiştir. Destekleyiciler sadece bazal ekspresyonu azaltmakla kalmamış, aynı zamanda rekombinant proteinin üretimini de arttırmıştır (Schuller vd., 2020). Bakteri sistemlerinde gen ekspresyon seviyelerini arttırmaya yönelik başka bir strateji, ikili promotörlerin kullanılmasıdır. İki ayrı ekspresyon kasetine sahip ökaryotik sistemlerin aksine, prokaryotik organizmalarda kullanılan ikili promotörler kimeriktir ve eksprese edilecek genin yukarısında, ardışık olarak yer alır (Parapouli vd., 2020). Optimize edilmiş bir çift promotör (PHpaII–PamyQ0) sistemi kullanan bir grup bilim insanı, *B. subtilis* (CTCCC M 2016536) suşunda β -CGTase, pullulanaz ve α -CGTase'nin artan hücre dışı ifadesini göstermiştir. Bu suş, srfC, spoIIAC, nprE, aprE ve amyE genlerini silmek için genetik olarak manipüle edilmiştir (Zhang vd., 2017). Mayalarda, kurucu ve indüklenebilir promotörlerin kullanımı yaygındır. Yapıcı promotörlerle karşılaştırıldığında, indüklenebilir promotörler daha fazla kullanılır, çünkü gen ekspresyonu üzerinde belirli bir kontrole izin verirler, bu da daha yüksek bir rekombinant peptit verimi ile sonuçlanır. Yapıcı TEF1 ve GPD promotörleri, *S. cerevisiae* ekspresyonu için en çok kullanılanlardır. ADH1, GAPDH, PGK1, TPI, ENO, PYK1 promotörleri katlanmış proteinlerin agregasyonuna neden olarak salgılanmalarını zorlaştırsalar da bir alternatif sunarlar (Du vd., 2021). Promotörlerin etkinliğini etkileyebilecek bir diğer faktör, halihazırda değerlendirilmekte olan polimorfizmdir (Kahraman vd., 2019). Güçlü promotörlerin kullanımı heterolog ekspresyon seviyelerini arttırabilse de rekombinant peptit ekspresyonunu arttırmak için kodon kullanımı optimizasyonu gibi alternatif stratejiler kullanılabilir. Kodon kullanım yanlılığı, organizmaların genomunda belirli kodonların diğerlerine göre mevcudiyetini ifade eder (Hanson ve Coller 2018), ve heterolog ifade için bir meydan okuma olabilir. Farklı türler, bir DNA dizisinde karşılık gelen tRNA ile pozitif olarak ilişkili bir kodon frekansına sahiptir ve bir hücredeki tRNA konsantrasyonu, protein transkripsiyon uzantısı için erişilebilir amino asitlerin sayısı için belirleyicidir (Fu vd., 2020). Kodon Optimizasyonu yaklaşımı, sentetik biyolojide ve metabolik ve hücrel mühendislik alanlarında, heterolog gen ekspresyon seviyelerini arttırmak için bir alternatif olarak kullanılmıştır. Başka bir deyişle, kodon optimizasyonu, gen ifadesinde çok önemli bir faktör olarak önerilmektedir, çünkü genetik mühendisliği teknikleri yoluyla eş anlamlı kodonların değiştirilmesinden oluşur, bu da artan protein up-regülasyonu ve RNA seviyeleri ile sonuçlanır. Kodon optimizasyonu, mRNA stabilitesine katkıda bulunmanın yanı sıra,

translasyon, uzama ve bozunma süreçlerini birbirine bağlayarak ribozom translokasyonunu da etkileyebilir (Alexaki vd., 2019). Heterolog gen ekspresyonundaki önemi nedeniyle, bilim adamları son yıllarda sentetik genlerin kodon optimizasyonunu kolaylaştıracak yeni araçlar geliştirdiler. Bu tür yaklaşımlar yapay zekanın kendi kendine öğrenme kapasitesini (Tian vd., 2017; Fu vd., 2020), hesaplama prosedürlerini (Chung ve Lee 2012) ve matematiksel algoritmaları (Taneda ve Asai 2020) araştırır.

7.2 Hibridizasyon

AMP'lerin hibridizasyonu, geliştirilmiş bir güvenlik profiline dönüşen değiştirilmiş fizikokimyasal özelliklere sahip yeni bir AMP oluşturmak için iki ayrı aktif doğal peptid fragmanını birleştirmesidir (Tall vd., 2023). Yeni bir hibrit AMP, güçlü antimikrobiyal aktivitesini korumak ve memeli hücrelerine karşı sitotoksik profili azaltmak amacıyla peptid H4'ü üreterek BMAP-27 ve OP-145 peptitlerinden a-sarmal parçalarını birleştirdi. Peptid H4, çok ilaca dirençli bakteri suşları dahil olmak üzere, hem Gram-negatif hem de Gram-pozitif bakterilerin geniş bir spektrumuna karşı 2.5–25 μM aralığında aktivite göstermiştir (Masdeh vd., 2023). Ayrıca, iki peptidin kombinasyonu, “ana” peptidin plazma zarı geçirgenliğini artırabilir. Hibrit peptitlerin potansiyel aktivite artışı değerlendirilmek için, membran geçirgen peptitlerin (parasin veya magainin 2) membran translokasyonlu peptitlerle (DesHDAP1 veya BF2) birleştirilmesiyle hibritler geliştirildi. Sonuçlar, ana geçirgenleştirici peptid N-terminaline yerleştirildiğinde ve iki ana peptidin dizileri arasında bir alanin ayırıcı eklenmesi yoluyla geçirgenleştirici aktivitenin arttığını göstermektedir (Wade vd., 2019). Hibrit AMP'ler ayrıca doğal olarak oluşan peptitlerle karşılaştırıldığında molekülün hem seçiciliğini hem de stabilitesini artırabilir (Yang vd., 2020). Biyoinformatik analiz yoluyla, 3.35 kDa hibrit magainin-taumatın (MT) peptidi tasarlanmış ve *E. coli* BL21 (DE3) hücrelerinde ifade edilmiştir. Rekombinant MT, sırasıyla 6,5, 20 ve 9 μM MIC'de *S. aureus*, *E. coli* DH5 α ve *B. subtilis*'e karşı inhibitör etki gösterdi (Tian vd., 2019). Bazı hibrit peptitleri, diğer ekspresyon sistemlerinin kullanılmasını gerektiren bakteri konakçılara karşı güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Bu bağlamda hibridize plantarisin E (PInE) ve plantarisin (PInF), tip IIb bakteriyosinlerden ~5 kDa EF-1 hibrit peptid geliştirilmiştir (Li vd., 2020). Bu peptid, *E. coli* hücrelerinin hücre zarı geçirgenliğini doğrudan indükleyebilir. *K. phaffii* konakçısında rekombinant EF-1'i eksprese ederek, %94,9 saflıkta 32,65 mg L-1 verim elde ettiler. Enterohemorajik *E. coli* (EHEC) (MIC $\frac{1}{4}$ 6.25 μM) ve *E. coli* K88 (MIC $\frac{1}{4}$ 3.125 μM) hücrelerine karşı bakterisidal aktiviteye ek olarak, rekombinant EF-1 hemolitik aktiviteye sahip değildir (Li vd., 2020) hibridizasyon

yaklaşımı bazı dezavantajların üstesinden gelmek için büyük bir potansiyele sahiptir ve yaygın olarak kullanılmaktadır (Agbale vd., 2019). Bu stratejilerin sınırlamaları olsa da tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanımları, tıbbi ve farmasötik açıdan ilgi çekici biyomoleküllerin üretiminde devrim yaratarak rekombinant AMP'lerin verimini artırabilir.

7.2.1 Toplu işlemler

Basit süresiz yığınlar, mikroorganizmanın fizyolojisi ve kinetik parametrelerinin incelenmesi için ilk biyo-işleme uygulamalarında faydalı olabilir. 24 ila 30 saat arasında süren bu faz sırasında, substratın eklenmesi, belirli bir hücre konsantrasyonuna ulaşana kadar veya işlem sırasında ilk substrat tamamen tüketilene kadar uzanan kültivasyonun başlangıcında gerçekleşir. İşlem sırasında başka bir substrat ilavesi olmadığı için hücre yoğunluğu ve verimi sınırlıdır. Diğer bir dezavantaj, bu aşamada konakçı mikroorganizma için toksik olabilen ve ilgilenilen ürünün elde edilmesinde bir sınırlamaya neden olabilen sekonder metabolitlerin birikiminin meydana gelebilmesidir (Amit vd., 2017; Elhamouly vd., 2022).

7.2.2 Besleme

Kesintili kesikli besleme işlemi, yüksek bir biyokütle konsantrasyonunun elde edilmesini sağlar ve ilgilenilen ürün, işlem süresinin uzatılması olasılığının yanı sıra seçilen substratın kesin miktarlarda kademeli olarak beslenmesinden kaynaklanır. Genel olarak, düşük bir substrat konsantrasyonu ile başlar ve tamamen tüketildiğinde, ideal seviyeyi aşmadan fermantasyon sürecini sürdürmek için daha fazla substrat eklenir. Ürün toplama işlemi yalnızca işlemin sonunda gerçekleşir ve işlem için iyi sterilizasyon koşulları sağlar (Ferrazzano vd., 2022). Bu yetiştirme stratejisi *E. coli*, *S. cerevisiae*, *B. subtilis* ve *K. phaffii* gibi birçok mikroorganizma için avantajlıdır (Kumar vd., 2023). Beslemeli toplu modda, substrat tüketiminin ve biyokütle birikiminin gerçekleşeceği basit bir yığın aşaması gerçekleştirilir (Christmann vd., 2023). İlk karbon kaynağı bittiğinde, rekombinant protein üretiminin gerçekleşeceği beslemeli topluyu değiştirilir. Genellikle kullanılan substratlar, ihtiyaç duyulan mineraller ve eser elementler ile birlikte karbon kaynağıdır (Malairuang vd., 2020). Sürekli ve üstel besleme teknikleri sırasında, substrat beslemesi, basit toplu biyoprosesten sonra sürekli olarak gerçekleştirilir. Sürekli besleme, tüm süreç boyunca sürekli bir oranda besin ilavesine dayanır. Üstel besleme, önceden tanımlanmış bir seviyede belirli büyüme hızının korunmasına izin verir. Hücrelerin hedef konsantrasyona ulaşması için gereken substrat miktarı önceden hesaplanabilir ve süreç boyunca substratlar sürekli olarak sağlanır (Malairuang vd., 2020). İşlem sırasında

besin eklenmesi nedeniyle, biyoreaktörün içinde hücre konsantrasyonunun seyrelmesine neden olan bir hacim artışı olur (D'Anjou ve Daugulis 2000). Geri besleme sistemde çözünmüş oksijen veya karbondioksit gibi dolaylı değişkenlerin izlenmesi veya metanol veya etanol gibi karbon kaynağının konsantrasyonu ile gerçekleşir (Malairuang vd., 2020). Bu nedenle, substrat tükenmesine bağlı bir metabolizma azalmasına işaret eden çözünmüş oksijen artış hızına göre darbeler yoluyla beslenme gerçekleştirilebilir (Christmann vd., 2023). Bir plektasin türevi olan peptit NZX, NZX üretimini artırmayı amaçlayan 5 L'lik bir biyoreaktörde *K. phaffii* (X-33) olarak ifade edildi. Glikoz üzerinde hücre büyümesinden sonra, NZW ekspresyonunun indüksiyonu, 120 saat boyunca metanol ile beslenen bir partide gerçekleştirildi. Sonuçlara göre elde edilen toplam biyokütle konsantrasyonu 268 g L⁻¹ ve salgılanan protein 2820 mg L⁻¹ idi. Rekombinant peptit, hem in vitro hem de in vivo deneylerde *Staphylococcus hyicus*'a karşı antimikrobiyal aktiviteye ek olarak yüksek stabilite ve düşük sitotoksosite gösterdi (Liu vd., 2020).

7.2.3 Sürekli işlemler

Kesintili beslemeli mod hakkında ilgili çalışmalar zaten yayınlanmış olsa da bunlar daha zaman alıcı olabilir. Sürekli mod, stabil kültür koşullarına izin verirken, kültür ortamındaki tüm hücreler için benzer bir fizyolojik durum sağlar ve bu nedenlerle fizyolojik veri elde etmek için en yaygın kullanılan stratejilerden biri olmuştur (Ferrazzano vd., 2022). Sürekli modda, sabit fazda sistem bakımı nedeniyle hedef bileşik büyük miktarlarda üretilebilir. Taze kültür ortamı biyoreaktöre eklenir ve kültürün bir kısmı sabit bir değerde sürekli olarak çıkarılır. Bu biyoproses, reaktör içindeki koşullar (substrat, hücre ve ürün konsantrasyonları) stabil olabileceğinden, bir kemostat (kimyasal ve statik ortam) olarak da bilinir (Elhamouly vd. 2022; Amit vd., 2017). PH değeri, oksijen oranı, çalışma hacmi ve besin kaynağı gibi diğer parametreler de sabit tutulur (Christmann vd., 2023). Sürekli işlemler, büyüme oranını uzun süreler boyunca orta ve sabit tutabilir, bu da yeni bir besiyeri hazırlama, kültürü kesintili bir proseste sterilize etme ve soğutmaya harcanan üretken olmayan zamandan kaçınarak daha yüksek ortalama verim üretir (Amit vd., 2017). Sürekli kültürlerle olan ilgi, mikrobiyal fizyoloji ve süreç geliştirme çalışmaları ile sınırlı değildir. Hücrelerin üretim durumlarında daha uzun süre kalmasına izin verdiği ve sonuç olarak maliyetler düşerken sürecin verimi önemli ölçüde arttığı için rekombinant proteinlerin üretimi için de büyük ilgi görmektedir (Khanal ve Lenhoff 2021; Sun vd., 2023). Bilimsel literatürde farklı mikroorganizmalarda rekombinant proteinler üretmek için sürekli işlemlerin çeşitli örnekleri bildirilmiştir. Ancak, sürekli süreçlerle ilgili bazı eksiklikler bunların ticarileştirilmesini sınırlı kılmaktadır (Rathore vd.,

2015; Sun vd., 2023). Bu biyoproses yönteminin sınırlamaları, hem uzun bir yetiştirme periyodu boyunca stabilite ve sterilite, hem de kısa vadede esneklik eksikliği (uzun uygulama periyotlarına duyulan ihtiyaçtan kaynaklanan), hücrelerin genetik yetersizliği ile bağlantılı olarak bazıları olarak belirtilebilir (Rathore vd., 2015; Sun vd., 2023). Esas olarak bu sorunlardan dolayı, özellikle yüksek talep gören biyofarmasötiklerin üretimi için rekombinant proteinlerin sürekli üretimi kullanılmaktadır. 1990'larda *S. cerevisiae*'de üretilen rekombinant insülin, mikroorganizmaların kullanıldığı sürekli bir endüstriyel rekombinasyon işleminin bilinen tek örneğidir (Madhavan vd., 2021).

7.3 AMP'lerin Saflaştırılması: Aşağı Yönde Süreç Geliştirme

Sonraki süreç, maliyetleri düşürmeyi amaçlayan rekombinant peptitlerin geri kazanılması ve saflaştırılmasından oluşur (Ferrazzano vd., 2022). Bu bağlamda, sonraki ilaç endüstrisinin saflaştırma tekniklerinde yenilikçi yaklaşımlar uygulanmıştır (Chaudhary vd., 2023). Bu teknikler üç farklı aşamaya ayrılır: (a) ilk geri kazanım ekstraksiyonu veya izolasyonu, (b) saflaştırma (c) belirli kirleticilerin uzaklaştırılması için cilalamasıdır (Chaudhary vd., 2023; Park vd., 2023). Birlikte ele alındığında, tüm bu adımlar terapötik peptitlerin aranmasını, üretilmesini ve uygulanmasını iyileştirir (Agyei vd., 2017).

7.4 Geri Kazanma

Geri kazanım aşamasında, endüstrilerde uygulanan en yaygın teknikler santrifüjleme, yüzeysel akışlı mikrofiltreleme (MF-TFF) veya derinlik filtrelemedir. Amaç, ilk saflaştırma adımlarından önce hücreleri, ince partikülleri, kolloidleri ve çözünür safsızlıkları uzaklaştırmaktır (Pieracci vd., 2018). Genel olarak, mayalar gibi organizmalar, rekombinant peptitleri hücre dışı boşluğa ihraç ederken, bakteriyel sistemlerde heterolog moleküller periplazmik aralığa gönderilir. Hücre dışı rekombinant peptidi geri kazanmak için, onu bir santrifüjleme veya ultrasantrifüjleme işlemi ile konsantre etmek gereklidir. Kromatografiye ek olarak, konsantrasyonlarını iyileştirmek için numunelerin çöktürülmesi de yapılabilir (Jozala vd., 2016). C veya N-terminal bölgesinde yer alan bir sinyal peptidinin varlığı, rekombinant peptidin hücre dışı (*K. phaffii*'de) veya periplazmik (*E. coli*'de) aralığa aktarılmasına izin verir (Weinacker vd., 2013). Periplazmik aralığa saflaştırılmış peptitler için hücreler parçalanmaya (sonikasyon, yüksek basınçlı homojenleştirici, değirmenlerden geçirme, vb.) tabi tutulur ve hücre kalıntılarını gidermek için berraklaştırma kullanılabilir. Bu nedenle berraklaştırılmış ürün, çöktürme ve/veya kromatografi kullanılarak saflaştırılır. Bazı durumlarda, periplazmik

boşlukta üretilen rekombinant peptitler, aktif olmayan inklüzyon cisimcikleri (IB'ler) olarak birikebilir, bu da peptitleri doğal konformasyonlarına yeniden katlamak için ekstra bir adım gerektirir (Ehgartner vd., 2017; Park vd., 2021).

7.5 Saflaştırma

Rekombinant peptit geri kazanımından sonraki adım, kromatografi teknikleriyle saflaştırma işlemidir (Park vd., 2021). Boyut dışlama kromatografisi, iyon değişim kromatografisi, düşük basınçlı hidrofobik etkileşim kromatografisi, ters akım dağılımı, bölme kromatografisi ve ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) gibi çeşitli kromatografi türleri vardır. Kromatografi teknikleri köklü süreçler olmasına rağmen, diğer saflaştırma yaklaşımlarıyla karşılaştırıldığında daha pahalıdır (Park vd., 2021). Bu sınırlamaların bazılarının üstesinden gelmek için, saflaştırma stratejisinin her bir vaka için değerlendirilmesi önemlidir ve belirli uygulamaya göre değişebilir (Murugaiyan vd., 2022). Bu bağlamda, kromatografi teknikleri kullanılarak birkaç AMP hali hazırda saflaştırılmıştır. Konak Savunma peptitleri (HDP'ler) 2 aşamalı yöntemle saflaştırıldı. *E. coli* suşu BL21 kullanılarak yüksek verimlerde rekombinant üretimden sonra, peptitler bir Ni-NTA Sepharose kolonu kullanılarak saflaştırıldı (Pinilla vd., 2022).

8. ENDÜSTRİYEL SÜREÇLERİN OPTİMİZASYONU

Son zamanlarda, yüksek verimli cihazlar, deney tasarımı ve proses analitik teknolojisi gibi endüstriyel süreci optimize etmek için farklı yöntemler kullanılmıştır. Yüksek verimli yöntemi, tarama, süreç geliştirme ve deneme olmak üzere ikiye ayrılır. Bu süreçler birlikte, küçük ölçekte testler yaparak, düşük laboratuvar alanı kullanımıyla oluşturulacak çok sayıda veri noktası üreterek ve zamandan tasarruf etmenin yanı sıra hızlı ve güvenilir bir şekilde veri elde etmeyi amaçlar (Silva vd., 2021). Tarama, 384 ve 1536 kuyulu mikrotitre plakaları kullanarak günde yüz binlerce veri noktası üretmekten sorumludur (Lyu vd., 2018). Diğer bir seçenek ise, çok az miktarda sıvı kullanan, hızlı analiz ile birden fazla veri noktası oluşturan ve böylece zaman ve laboratuvar alanını azaltan mikroakışkanlardır (Al-wdan vd., 2023). Taramanın amacı, sürecin optimizasyonu ve nihai ürünün aktif ve hızlı bir şekilde teslim edilmesidir (Shukla vd., 2017; Silva vd., 2021). Süreç geliştirme, sürecin daha iyi bir tasarımını ve anlaşılmasını sağlamak için karmaşık hesaplama araçlarını kullanır (Bhambure vd., 2011). Deneme, minyatürleştirme ve otomasyon sürecine genel bir bakış sağlayan ve biyofarmasötik endüstrisinde uygulanabilirliği sağlayan yüksek verimli yöntemi ve süreç geliştirme

birliğıdir (Silva vd., 2021; São Pedro vd., 2021). Bu bağlamda, bir grup bilim insanı iki farklı yöntemin (yüksek verimli süreçler ve akış aracılı sentez kombinasyonunu bildirdi. Yeni peptitler hakkında büyük miktarda bilgiyi hızla elde ettiler. *P. aeruginosa*'ya karşı potansiyelini test ettiler ve sonuçlar, en yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip peptidi tanımlamalarına izin verdi. İş akışı, biyomedikal uygulamalar için yeni antimikrobiyal ajanlar olarak peptit yapılarının keşfine ve optimizasyonuna katkıda bulunur (Judzewitsch vd., 2020). Hem difüzyon kendi kendine etkileşim parametrelerinin (kDa) hem de ozmotik ikinci viral katsayılarının (B22) uygunluğu, peptitlerin formülasyon agregasyon riskini araştırmayı amaçlayan yüksek verimli tarama kullanılarak araştırıldı. Bu çalışmada, termal stresin koloidal stabilite üzerindeki etkileri, ayrıca seçilen iki PH değerinde altı tamponlama sistemi, dört tonisite maddesi ve ortak bir koruyucu değerlendirilmiştir. Gliserol veya mannitol ile birleştirilmiş pH 4.5'te asetat ve süksinat tamponu, peptitlerin daha yüksek stabilitesini göstermiştir. Veriler, yüksek verimli yöntemlerinin, peptit bazlı sıvı formülasyonların erken gelişimi sırasında koloidal stabilitenin optimizasyonu hakkında önemli bilgiler gösterdiğini göstermektedir (Dauer vd., 2021). Tarama yöntemine ek olarak, deney tasarımı ayrıca deneyin izlenmesi ve kontrolü yoluyla biyoproseslerin optimize edilmesini sağlar. Deney tasarımı, çok sayıda değişkenin aynı anda değerlendirilmesini sağlar. Böylece, bu metodoloji, süreç hakkında maksimum bilgi elde eder, yüksek kaliteli bir ürün elde etmek için zaman ve finansal kaynaklardan tasarruf sağlar (Kasemiire vd., 2021). Bu metodoloji, *E. coli* BL21'de (DE3) AMP insan β -defensin 2 ekspresyon verimlerini optimize etmek için kullanıldı. Yazarlar, hücre yoğunluğu, sıcaklık, indüksiyon periyodu ve indükleyici konsantrasyonu gibi aşağıdaki değişkenleri değerlendirmek için 24 faktörlü deney tasarımını kullandılar. 19 farklı kombinasyona sahipler ve en iyi koşul, 37 °C ön indüksiyon sıcaklığı, 600 nm hücre yoğunluğu, 20 °C indüksiyon sıcaklığı ve 0.1 mM gen ekspresyon indükleyicisi idi. Araştırmacılar, bu koşulların HBD2 peptidini daha önce test edilenden daha yüksek oranda ürettiği sonucuna varmıştır (Corrales-García vd., 2020).

9. SONUÇ

Tedavisi zor enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümlerin dünya çapında artması, dünya sağlık otoriteleri arasında ciddi endişelere neden oldu. DSÖ bir süredir yeni ilaçların geliştirilmesi gerektiği konusunda uyarılarda bulunuyor. AMR'nin yayılması yeni bir olay değildir ancak yine de yeterli tedaviyi sağlayacak araç eksikliği mevcuttur (Luong vd., 2022). Antibiyotiklerin altın çağından bu yana, yeni moleküllere ilişkin herhangi bir rapor bulunmamaktadır ve MDR organizmalarının neden olduğu

enfeksiyonlarla mücadele edebilecek yeni antimikrobiyal madde sınıflarının acilen keşfedilmesi gerekmektedir. Antimikrobiyal peptitler, MDR ajanlarıyla mücadele edebilen yeni bir biyoaktif bileşik kaynağı olarak ortaya çıkarak büyük bir potansiyel göstermiştir. AMP'ler kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ve yıllar geçtikçe bazıları klinik deneyler için kabul edilmiş, diğerleri ise bazı tedavilerde kullanılmıştır. AMP'lerin düşük toksisiteyi teşvik ettiği ve bu moleküllerin yüksek özgüllüğü nedeniyle AMP'lere karşı direnç gelişiminin nadir olduğu bilinmektedir; bu, AMP'lerin AMR'lere karşı mücadelede güçlü bir silah olduğunu doğrulamaktadır (Luong vd., 2022). Öyle bile olsa, geleneksel antibiyotiklerde gözlemlendiği gibi patojenin birlikte evrimi AMP'lerde de meydana gelebilir, bu nedenle hazırlıklı olunması gerekir. Birçok bakterinin geleneksel antibiyotiklere direnç göstermesine neden olan seçici baskı, AMP tedavileri kullanılarak da gözlemlenebilir. AMP'lere direnç daha nadir olmasına rağmen bazı izolatlar bu tür bir direnç göstermiştir. İki veya daha fazla antibiyotiğin kullanıldığı kombinasyon tedavisi stratejisi klinik uygulamada yaygındır ancak riskler ve faydalar dikkatle tartışılmalıdır (Fatsis-Kavalopoulos vd., 2022). Antibiyotik kombinasyonu başarılı oldu ancak halihazırda çoklu ilaca dirençli olduğu kanıtlanmış klinik izolatlar mevcut. Geleneksel kombinasyon tedavisine (antibiyotikler arasında) ek olarak AMP-antibiyotik kombinasyonunun da olumlu etkileri rapor edilmiştir. Bu kombinasyonun temel avantajları enfeksiyonların neden olduğu yıllık maliyetleri azaltabilir ve aynı zamanda AMR ajanlarının ortaya çıkmasını da önleyebilir (Răileanu vd., 2023). Bu AMP-antibiyotik kombinasyonu, sahip olabileceği faydalar nedeniyle dikkat çekti. Son yıllarda AMP-antibiyotik kombinasyonlarından umut verici sonuçlar veren birçok çalışma rapor edilmiştir. Bu kombinasyonla yapılan çeşitli kavram kanıtlama çalışmaları standartlaştırılmış yöntemlere sahiptir. Ayrıca AMP kombinasyonlarındaki etki mekanizması ve sinerji mekanizmalarının belirlenmesini de kolaylaştırmışlardır. (Pizzolato-Cezar vd., 2019). Bununla birlikte, AMP-antibiyotik kombinasyonlarının olumlu etkisini gösteren sonuçlara rağmen, özellikle AMP'lerin geçirgenliği/stabilitesi ile ilgili olarak hala bazı zorluklarla karşılaşmaktadır (Pizzolato-Cezar vd., 2019). Biyoişleme teknolojisi, büyük ölçekte rekombinant terapötik AMP'ler geliştirmek için harika bir fırsattır. Bu moleküllerin karışıklığı, onları bir dizi bulaşıcı hastalığa karşı yeni biyofarmasötiklerin geliştirilmesinde umut verici alternatifler haline getiriyor. Mikroorganizmaların kullanımı ve farklı fermantasyon süreçleri, büyük ölçekli yüksek kaliteli AMP üretimine izin verir. Bu nedenle, biyolojik olarak aktif ve kararlı moleküller üretmek için proses koşullarının optimizasyonu son derece önemli görünmektedir. Promotörler ve kodon kullanım optimizasyonu, füzyon protein üretimi ve

AMP hibridizasyonu gibi hücre hattı mühendislikleri için farklı stratejiler uygulanabilir. AMP biyoişleminin genel optimizasyonu, bileşiklerin üretimi ve geri kazanılması için en iyi ifade sistemini ve koşulları arar. Ancak ideal bir üretim sisteminin olmadığı ve hepsinin avantaj ve dezavantajlarının olduğu vurgulanmalıdır. AMP'lerin fizikokimyasal özelliklerinin analizi, kararlı ve aktif moleküllerin yanı sıra büyük miktarlarda üretmek için en yararlı koşulları bulmak için esastır. Aynı, küçük veya büyük ölçekte rekombinant suş ekimi sırasında meydana gelir. Yetiştirme koşulları ve biyoproses stratejileri, rekombinant AMP'lerin ifadesini doğrudan etkilediklerinden dikkatli bir şekilde analiz edilmelidir. Bir AMP için üretildikten sonra uygun bir geri kazanım yönteminin seçimi de çok önemlidir, çünkü yüksek derecede saflık derecesine sahip AMP'lerin elde edilmesini sağlayabilir. Özetle, endüstriyel prosesler için optimizasyon yöntemleri bu alan için önemli gelişmelerdir. En iyi çalışma koşulları sayesinde, bu optimize edilmiş yöntemler üretim hızını arttırır ve hem yukarı hem de aşağı süreç geliştirmede maliyetleri düşürür. Bu tür iyileştirmeler önemlidir, çünkü AMP'leri yüksek miktarlarda ve saflıkta üretmemize izin verebilirler ve bunlar daha sonra ilaç endüstrisinde, araştırmalarda ve klinik öncesi ve klinik deneylerde uygulanacaktır.

10. KAYNAKÇA

1. Pizzolato-Cezar, LR, Okuda-Shinagawa, NM ve Machini, MT (2019). Combinatory Therapy Antimicrobial Peptide-Antibiotic to Minimize the Ongoing Rise of Resistance. *Front.Microbiol* 10:1703.
2. Wall S. (2019) Prevention of antibiotic resistance – an epidemiological scoping review to identify research categories and knowledge gaps. *Glob Health Action* 12: 1756191.
3. Răileanu M, Bacalum M (2023) Cancer Wars: Revenge of the AMPs (Antimicrobial Peptides), a New Strategy against Colorectal Cancer. *Toxins* 2023, 15, 459.
4. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, vd. (2021) Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health* 14: 1750–1766.
5. Denissen J, Rekneke B, Wosa-Reyneke M, vd. (2022) Prevalence of ESKAPE pathogens in the environment: Antibiotic resistance status, community-acquired infection and risk to human health. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 244 (2022) 114006
6. Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S (2016) Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med.* 2016 Nov; 13(11): e1002184.
7. Murugaiyan J, Kumar PA, Rao GS vd. (2022) Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial Resistance: Focus on Antibiotics. *Antibiotics* 11, 200.
8. Mba IE, Nweze EI (2022) Antimicrobial Peptides Therapy: An Emerging Alternative for Treating Drug-Resistant Bacteria. *Yale J Biol Med* 95(4): 445–463.
9. Kiki MJ (2023) Biopigments of Microbial Origin and Their Application in the Cosmetic Industry. *Cosmetics* 10(2), 47.
10. Roshanak S, Yarabb H, Shahidi F, vd. (2023) Effects of adding poly-histidine tag on stability, antimicrobial activity and safety of recombinant buforin I expressed in periplasmic space of *Escherichia coli*. *Scientific Reports* 13:5508.
11. Chaudhary S, Ali Z, Tehseen M, vd. (2023) Efficient in planta production of amidated antimicrobial peptides that are active against drug-resistant ESKAPE pathogens. *Nature Communications* 14:1464.
12. Xu J, Ou J, McHugh KP (2022) Upstream cell culture process characterization and in-process control strategy development at pandemic speed. *MABS* 14, 1, e2060724.

13. Park SY, Park CH, Choi DH, vd. (2021) Bioprocess digital twins of mammalian cell culture for advanced biomanufacturing. *Current Opinion in Chemical Engineering* 2021, 33:100702
14. Carreón-Rodríguez OE, Gosset G, Escalante A, vd. (2023) Glucose Transport in *Escherichia coli*: From Basics to Transport Engineering. *Microorganisms* 11, 1588.
15. Parapouli M, Vasileiadis A, Sofia Afendra A, vd. (2020) *Saccharomyces cerevisiae* and its industrial applications. *AIMS Microbiology*, 6 (1): 131.
16. Dini I, Biasi MG, Mancusi A (2022) An Overview of the Potentialities of Antimicrobial Peptides Derived from Natural Sources. *Antibiotics* 2022, 11(11), 1483
17. Chen J, Yu B, Cong H, vd. (2023) Recent development and application of membrane chromatography. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 415:45–65.
18. Ryan A, Patel P, O'Connor P M, vd. (2021). Pharmaceutical design of a delivery system for the bacteriocin lacticin 3147. *Drug Delivery and Translational Research*, 11(4), 1735-1751
19. Zarrintaj P, Ramsey J D, Samadi A, (2020) Poloxamer: A versatile tri-block copolymer for biomedical applications. *Acta Biomaterialia*, 110, 37-67.
20. Zarghami Dehaghani M, Yousefi F, Seidi F, vd. (2022). Dynamics of Antimicrobial Peptide Encapsulation in Carbon Nanotubes: The Role of Hydroxylation. *International Journal of Nanomedicine*, 17, 125-136.
21. Sinha R, Shukla P (2019) Antimicrobial peptides: recent insights on biotechnological interventions and future perspectives. *Protein Pept Lett* 26:79–87.
22. Kim J, Cho BH, Jang YS (2023) Understanding the Roles of Host Defense Peptides in Immune Modulation: From Antimicrobial Action to Potential as Adjuvants. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2023. 33(3): 288–298.
23. Browne K, Chakraborty S, Chen R vd. (2020) A new era of antibiotics: the clinical potential of antimicrobial peptides. *Int J Mol Sci* 21:7047.
24. Jeong H, Choi SK, Ryu CM, etal (2019) Chronicle of a Soil Bacterium: *Paenibacillus polymyxa* E681 as a Tiny Guardian of Plant and Human Health. *frontiers in Microbiology* 10: 467.
25. Matthyssen T, Li W, Holden JA (2022). The Potential of Modified and Multimeric Antimicrobial Peptide Materials as Superbug Killers. *Front. Chem.* 9:795433.
- 26 Canepa E, Relini A, Bochicchio D, vd. (2022) Amphiphilic Gold Nanoparticles: A Biomimetic Tool to Gain Mechanistic Insights into Peptide-Lipid Interactions. *Membranes* 2022, 12(7), 673

27. Lee B, Park J, Ryu M, vd. (2017) Antimicrobial peptide-loaded gold nanoparticle-DNA aptamer conjugates as highly effective antibacterial therapeutics against *Vibrio vulnificus*. *Scientific Reports*, 7(1): 1.
28. Lei J, Sun L, Huang S, vd. (2019) The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *Am J Transl Res*. 2019; 11(7): 3919–3931.
29. Getahun YA, Ali DA, Taye BW, vd. (2022) Multidrug-Resistant Microbial Therapy Using Antimicrobial Peptides and the CRISPR/Cas9 System. *Veterinary Medicine: Research and Reports* 2022;13 173–190.
30. Hadjicharalambous A, Bournakas N, Newman H, vd. (2022) Antimicrobial and Cell-Penetrating Peptides: Understanding Penetration for the Design of Novel Conjugate Antibiotics. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Nov; 11(11): 1636.
31. Liu H, Timko MP (2022) Improving Protein Quantity and Quality—The Next Level of Plant Molecular Farming. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb; 23(3): 1326.
32. Robertson NS, Spring DR (2018) Using Peptidomimetics and Constrained Peptides as Valuable Tools for Inhibiting Protein–Protein Interactions. *Molecules* 2018, 23(4), 959
33. Drayton M, Kizhakkedathu JN, Straus SK (2020) Towards robust delivery of antimicrobial peptides to combat bacterial resistance. *Molecules* 25:3048.
34. Zhang L, Wei D, Zhan N vd. (2020) Heterologous expression of the novel α -helical hybrid peptide PR-FO in *Bacillus subtilis*. *Bioprocess Biosyst Eng* 43:1619–1627.
35. ZZhan N, Zhang L, Yang H vd. (2021) Design and heterologous expression of a novel dimeric LL37 variant in *Pichia pastoris*. *Microb Cell Factories* 20:143.
36. Xuan J, Feng W, Wang J, vd. (2023) Antimicrobial peptides for combating drug-resistant bacterial infections. *Drug Resistance Updates* 68 (2023) 100954.
37. Almeida LHO, de Oliveira CFR, Rodrigues MS vd. (2020) Adepamycin: design, synthesis and biological properties of a new peptide with antimicrobial properties. *Arch Biochem Biophys* 691:108487.
38. Zhang OY, Yan ZB, Meng YM, vd. (2021) Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Military Med Res* 8:48.
39. Huan Y, Kong Q, Mou H, vd. (2020) Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Front. Microbiol.* 11:582779.
40. Jung B, Yun. H, Min HJ, vd. (2023) Discovery of structural and functional transition sites for membrane-penetrating activity of sheep myeloid antimicrobial peptide-18. *Sci Rep*. 2023; 13: 1238.

41. Raja Z, André S, Abbassi F vd. (2017) Insight into the mechanism of action of temporin-SHa, a new broad-spectrum antiparasitic and antibacterial agent. PLoS One 12: e0174024.
42. Casciaro B, d'Angelo I, Zhang X, vd. (2019). Poly (lactide- co-glycolide) Nanoparticles for Prolonged Therapeutic Efficacy of Esculentin-1'a-Derived Antimicrobial Peptides against *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection: In Vitro and in Vivo Studies. Biomacromolecules, 20(5), 1876-1888.
- 43 Park J, Shin E, Yeom J-H, vd. (2022). Gold nanoparticle-DNA aptamer-assisted delivery of antimicrobial peptide effectively inhibits *Acinetobacter baumannii* infection in mice. Journal of Microbiology, 60(1), 128-136.
- 44 Gibson B, Wilson DJ, Feil E, vd. (2018) The distribution of bacterial doubling times in the wild. Proc Biol Sci 13; 285(1880): 20180789.
45. Azari M, Asad S, Mehrnia MR (2020) Heterologous production of porcine derived antimicrobial peptide PR-39 in *Escherichia coli* using SUMO and intein fusion systems. Protein Expr Purif 169:105568.
46. Sur A, Pradhan B, Banerjee A, vd. (2015). Immune Activation Efficacy of Indolicidin Is Enhanced upon Conjugation with Carbon Nanotubes and Gold Nanoparticles. PLOS ONE, 10(4), e0123905.
47. Vasait R, Bhamare S, Jamdhade S, vd. (2023) Antibacterial compound of *Bacillus Amyloliquefaciens* and *Bacillus Siamensis*: screening, characterization, and evaluation. Int. J. Sec. Metabolite 10, 2, pp. 175-189.
48. Chen M, Lin N, Liu X, vd. (2023) A novel antimicrobial peptide screened by a *Bacillus subtilis* expression system, derived from *Larimichthys crocea* Ferritin H, exerting bactericidal and parasitocidal activities. Front. Immunol. 14:1168517
49. Pinilla RR, Lisowski L, Aris A, vd. (2022) The future of recombinant host defense peptides. Microb Cell Fact. 2022; 21: 267.
50. Karyolimos A, Gier JW vd. (2021) Strategies to Enhance Periplasmic Recombinant Protein Production Yields in *Escherichia coli*. Front. Bioeng. Biotechnol. 9:797334.
51. Juturu V, Wu JC (2018) Heterologous protein expression in *Pichia pastoris*: latest research progress and applications. Chembiochem 19:7–21.
52. Møller TSB, Hay J, Saxton MJ vd. (2017) Human β -defensin-2 production from *S. cerevisiae* using the repressible MET17 promoter. Microb Cell Factories 16:11
53. Li F, Chen Y, Qi Q, vd. (2022) Improving recombinant protein production by yeast through genome-scale modeling using proteome constraints. Nature Communications 13:2969.
54. Askri H, Akrouti I, Rourou S, vd. (2022) Production, purification, and characterization of recombinant rabies virus glycoprotein expressed in *PichiaPink™* yeast. Biotechnology Reports 35, e00736

55. Zhao H, Tang J, Cao L vd. (2015) Characterization of bioactive recombinant antimicrobial peptide parasin I fused with human lysozyme expressed in the yeast *Pichia pastoris* system. *Enzym Microb Technol* 77:61–67.
56. Zhang X, Jiang A, Qi B vd. (2018) Secretion expression of human neutrophil peptide 1 (HNP1) in *Pichia pastoris* and its functional analysis against antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*. *Appl Microbiol Biotechnol* 102:4817–4827.
57. Pouresmaeil M, Dargahlou SA (2023) Factors involved in heterologous expression of proteins in E. coli host. *Archives of Microbiology* 205:212.
58. Snapyan M, Robin S, Yeretssian G, vd. (2021) Cell-Free Protein Synthesis by Diversifying Bacterial Transcription Machinery. *BioTech* 10(4): 24.
59. Du F, Liu YQ, Xu YS, vd.. (2021). Regulating the T7 RNA polymerase expression in E. coli BL21 (DE3) to provide more host options for recombinant protein production. *Microb Cell Fact.* 2021; 20: 189.
60. Gan BH, Gaynord J, Rowe SM, vd. (2021) The multifaceted nature of antimicrobial peptides: current synthetic chemistry approaches and future directions. *Chem. Soc. Rev* 50, 7820-7880.
61. Liu Z, Zheng W, Ge C, vd. (2019) High-level extracellular production of recombinant nattokinase in *Bacillus subtilis* WB800 by multiple tandem promoters. *BMC Microbiol.* 2019; 19: 89.
62. He Q, Fu A, Li T (2015) Expression and one-step purification of the antimicrobial peptide cathelicidin-BF using the intein system in *Bacillus subtilis*. *J Ind Microbiol Biotechnol* 42: 647–653.
63. Li L, Mu L, Wang X vd. (2017) A novel expression vector for the secretion of abaecin in *Bacillus subtilis*. *Braz J Microbiol* 48:809–814.
64. Zobel S, Kumpfmüller J, Süßmuth RD, Schweder T (2015) *Bacillus subtilis* as heterologous host for the secretory production of the non-ribosomal cyclodepsipeptide enniatin. *Appl Microbiol Biotechnol* 99:681–691.
65. Schuller A, Cserjan-Puschmann M, Tauer C vd. (2020) *Escherichia coli* $\sigma 70$ promoters allow expression rate control at the cellular level in genome-integrated expression systems. *Microb Cell Factories* 19:58.
66. Kahraman R, Iplik ES, Cakmakoglu B (2019) Evaluation of TNF alpha G308A promoter gene polymorphism and serum TNF alpha levels in patients with inflammatory bowel disease in Turkish population. *Medicine Science* 2019;8(4):1006-10.
67. Hanson G, Collier J (2018) Codon optimality, bias and usage in translation and mRNA decay. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19:20–30.
68. Fu H, Liang Y, Zhong X vd. (2020) Codon optimization with deep learning to enhance protein expression. *Sci Rep* 10:17617.

69. Alexaki A, Hettiarachchi GK, Athey JC, vd. (2019) Effects of codon optimization on coagulation factor IX translation and structure: Implications for protein and gene therapies. *Sci Rep.* 2019; 9: 15449.
70. Tian J, Yan Y, Yue Q vd. (2017) Predicting synonymous codon usage and optimizing the heterologous gene for expression in *E. coli*. *Sci Rep* 7:9926.
71. Chung BKS, Lee DY (2012) Computational codon optimization of synthetic gene for protein expression. *BMC Syst Biol* 6:134.
72. Taneda A, Asai K (2020) COSMO: a dynamic programming algorithm for multicriteria codon optimization. *Comput Struct Biotechnol J* 18:1811–1818.
73. de Alteriis E, Maselli V, Falanga A, vd. (2018). Efficiency of gold nanoparticles coated with the antimicrobial peptide indolicidin against biofilm formation and development of *Candida* spp. Clinical isolates. *Infection and Drug Resistance*, 11, 915-925.
72. Tall YA, AL-Nassar B, Abualhajjaa A, vd. (2023) The design and functional characterization of a novel hybrid antimicrobial peptide from Esculentin-1a and melittin. *Pharmacia* 70(1): 161-170.
73. Masdeh MM, Laila SA, Haddad R, vd. (2023) The Antimicrobial Effect Against Multi-drug Resistant Bacteria of the SK4 Peptide: A Novel Hybrid Peptide of Cecropin-A and BMAP-27. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 24 (8): 1070- 1078.
74. Wade HM, Darling LEO, Elmore DE (2019) Hybrids made from antimicrobial peptides with different mechanisms of action show enhanced membrane permeabilization. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 1861:182980.
75. Yang Y, Wu D, Wang C vd. (2020) Hybridization with insect cecropin a (1–8) improve the stability and selectivity of naturally occurring peptides. *Int J Mol Sci* 21:1470.
76. Tian L, Zhang D, Su P vd. (2019) Design, recombinant expression, and antibacterial activity of a novel hybrid magainin–thanatin antimicrobial peptide. *Prep Biochem Biotechnol* 49:427–434.
77. Li Z, Cheng Q, Guo H vd. (2020) Expression of hybrid peptide EF-1 in *Pichia pastoris*, its purification, and antimicrobial characterization. *Molecules* 25:5538.
78. Agbale CM, Sarfo JK, Galyuon IK vd. (2019) Antimicrobial and antibiofilm activities of helical antimicrobial peptide sequences incorporating metal-binding motifs. *Biochemistry* 58:3802– 3812.
79. Elhamouly NA, Hewedy OA, Zaitoon A, vd. (2022) The hidden power of secondary metabolites in plant-fungi interactions and sustainable phytoremediation. *Front. Plant Sci.* 13:1044896.

80. Amit SK, Uddin M, Rahman R, vd. (2017) A review on mechanisms and commercial aspects of food preservation and processing. *Amit vd.. Agric & Food Secur* 6:5.
81. Ferrazzano L, Catani M, Cavazzini A, vd. (2022) Sustainability in peptide chemistry: current synthesis and purification technologies and future challenges. *Green Chem.*, 2022, 24, 975-1020
82. Kumar S, Tissopi T, Mutturi S, vd. (2023). The successful synthesis of industrial isomaltooligosaccharides lies in the use of transglycosylating α -glucosidases: A review. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications* 5, 100325.
83. Christmann J, Cao P, Becker J, vd. (2023) High-efficiency production of the antimicrobial peptide pediocin PA-1 in metabolically engineered *Corynebacterium glutamicum* using a microaerobic process at acidic pH and elevated levels of bivalent calcium ions. *Microb Cell Fact.* 2023; 22: 41.
84. Malairuang K, Krajang M, Sukna J, vd. (2020) High Cell Density Cultivation of *Saccharomyces cerevisiae* with Intensive Multiple Sequential Batches Together with a Novel Technique of Fed-Batch at Cell Level (FBC). *Processes* 2020, 8, 1321.
85. D'Anjou MC, Daugulis AJ (2000) Mixed-feed exponential feeding for fed-batch culture of recombinant methylotrophic yeast. *Biotechnol Lett* 22:341–346.
86. Liu H, Yang N, Mao R vd. (2020) A new high-yielding antimicrobial peptide NZX and its antibacterial activity against *Staphylococcus hyicus* in vitro/ vivo. *Appl Microbiol Biotechnol* 104:1555–1568.
87. Corrales-García LL, Serrano-Carreón L, Corzo G (2020) Improving the heterologous expression of human β -defensin 2 (HBD2) using an experimental design. *Protein Expr Purif* 167:105539.
88. Christmann J, Gao P, Becker J, vd. (2023) High-efficiency production of the antimicrobial peptide pediocin PA-1 in metabolically engineered *Corynebacterium glutamicum* using a microaerobic process at acidic pH and elevated levels of bivalent calcium ions. Christmann vd.. *Microbial Cell Factories* 22:41
89. Sun M, Gao AX, Liu X, vd. (2023) High-throughput process development from gene cloning to protein production. *Microbial Cell Factories* 22:182.
90. Khanal O, Lenhoff AM (2021) Developments and opportunities in continuous biopharmaceutical manufacturing. *MAbs* 13:1903664.
91. Rathore AS, Agarwal H, Sharma AK vd. (2015) Continuous processing for production of biopharmaceuticals. *Prep Biochem Biotechnol* 45:836–849.

92. Madhavan A, Arun KB, Sindhu R, vd. (2021) Customized yeast cell factories for biopharmaceuticals: from cell engineering to process scale up. Madhavan vd.. *Microb Cell Fact* 20:124.
93. Scioli Montoto S, Muraca G, Ruiz, M E (2020) Solid Lipid Nanoparticles for Drug Delivery: Pharmacological and Biopharmaceutical Aspects. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7, 587997.
94. Agyei D, Ahmed I, Akram Z vd. (2017) Protein and peptide biopharmaceuticals: an overview. *Protein Pept Lett* 24:94–101.
95. Pieracci JP, Armando JW, Westoby M, Thommes J (2018) Industry review of cell separation and product harvesting methods. In: *Biopharmaceutical processing*. Elsevier, Amsterdam, pp 165–206.
96. Jozala AF, Geraldes DC, Tundisi LL vd. (2016) Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification. *Braz J Microbiol* 47:51–63.
97. Weinacker D, Rabert C, Zepeda AB vd. (2013) Applications of recombinant *Pichia pastoris* in the healthcare industry. *Braz J Microbiol* 44:1043–1048.
98. Ehgartner D, Sagmeister P, Langemann T vd. (2017) A novel method to recover inclusion body protein from recombinant *E. coli* fed-batch processes based on phage Φ X174-derived lysis protein E. *Appl Microbiol Biotechnol* 101:5603–5614.
99. Murugaiyan J, Kumar PA, Rao Gs, vd. (2022). Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial Resistance: Focus on Antibiotics. *Antibiotics* 2022, 11, 200.
100. Pinilla RR, Lisowski L, Aris A, vd. (2022) The future of recombinant host defense peptides. Roca-Pinilla vd.. *Microbial Cell Factories* 21:267.
101. Silva TC, Eppink M, Ottens M (2021) Automation and miniaturization: enabling tools for fast, high-throughput process development in integrated continuous biomanufacturing. *J Chem Technol Biotechnol* jctb6792.
102. Lyu W, Deng Z, Sunkara LT, vd. (2018) High Throughput Screening for Natural Host Defense Peptide-Inducing Compounds as Novel Alternatives to Antibiotics. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 8:191.
103. Al-wdan OA, Sharallah OA, Abdelwahab NA, vd. (2023) Insights into microfabrication and implementation of microfluidics in pharmaceutical drug delivery and analysis. *OpenNano* 12 (2023) 100156.
104. Shukla AA, Rameez S, Wolfe LS, Oien N (2017) High-throughput process development for biopharmaceuticals. In: *Advances in biochemical engineering/biotechnology*. Springer Nature, Berlin, pp 401–441.
105. Bhambure R, Kumar K, Rathore AS (2011) High-throughput process development for biopharmaceutical drug substances. *Trends Biotechnol* 29:127–135. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2010.12.001>.

106. São Pedro MN, Silva TC, Patil R, Ottens M (2021) White paper on high-throughput process development for integrated continuous biomanufacturing. *Biotechnol Bioeng* 118:3275–3286.
107. Judzewitsch PR, Corrigan N, Trujillo F, vd. (2020) High-throughput process for the discovery of antimicrobial polymers and their upscaled production via flow polymerization. *Macromolecules* 53:631–639.
108. Dauer K, Pfeiffer-Marek S, Kamm W, Wagner KG (2021) Microwell plate-based dynamic light scattering as a high-throughput characterization tool in biopharmaceutical development. *Pharmaceutics* 13:172.
109. Kasemiire A, Avohou HT, De Bleye C vd. (2021) Design of experiments and design space approaches in the pharmaceutical bioprocess optimization. *Eur J Pharm Biopharm* 166:144–154.
110. Luong, HX, Ngan, HD, Thi Phuong, HB, Quoc, TN ve Tung, TT (2022) Multiple roles of ribosomal antimicrobial peptides in tackling global antimicrobial resistance. *R. Soc. Open Sci.* 9: 211583.
111. Fatsis-Kavalopoulos N, Roelofs L, Andersson DI (2022). Potential risks of treating bacterial infections with a combination of β -lactam and aminoglycoside antibiotics: A systematic quantification of antibiotic interactions in *E. coli* blood stream infection isolates. *EBioMedicine* 78, 103979.
112. Ahmad I, Nawaz N, Darwesh NM vd. (2018) Overcoming challenges for amplified expression of recombinant proteins using *Escherichia coli*. *Protein Expr Purif* 144:12–18.
113. Zhang K, Su L, Duan X vd. (2017) High-level extracellular protein production in *Bacillus subtilis* using an optimized dual-promoter expression system. *Microb Cell Factories* 16:32.
114. Makowski M., Silva Í C, Amaral C, vd. (2019) Advances in Lipid and Metal Nanoparticles for Antimicrobial Peptide Delivery. *Pharmaceutics*, 11(11): 11.
115. Han W, Camesano TA (2023) LL37-Derived Fragments Improve the Antibacterial Potential of Penicillin G and Ampicillin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics* 2023, 12(9), 1398.
116. Feng T, Wu H, Ma W, vd. (2022). An injectable thermosensitive hydrogel with a self-assembled peptide coupled with an antimicrobial peptide for enhanced wound healing. *Journal of Materials Chemistry B*, 10(32), 6143-6157.
117. Wei S, Xu P, Yao Z, vd. (2021). A composite hydrogel with co-delivery of antimicrobial peptides and platelet-rich plasma to enhance healing of infected wounds in diabetes. *Acta Biomaterialia*, 124, 205-218.
118. Hemmingsen L M, Giordani B, Paulsen M H, vd. (2023). Tailored anti-biofilm activity – Liposomal delivery for mimic of small antimicrobial peptide. *Biomaterials Advances*, 145, 213238.

119. Javia A, Misra A, Thakkar H (2022). Liposomes encapsulating novel antimicrobial peptide Omiganan: Characterization and its pharmacodynamic evaluation in atopic dermatitis and psoriasis mice model. *International Journal of Pharmaceutics*, 624, 122045.

Diyabetin Önlenmesinde ve Tedavisinde Akdeniz Diyetinin Rolü

Meral Ekim¹

Hasan Ekim²

Özet

Diabetes mellitus pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun azlığı veya etkisinin olmaması ya da hem algılanmasının hem de etkisinin birlikte bozulmasıyla oluşan ve glisemi seviyelerinin yüksekliğiyle seyreden metabolik bir hastalıktır.

Akdeniz'i çevreleyen ülkelerin geleneksel yiyecek ve içeceklerine dayalı bir beslenme modeli olan Akdeniz diyeti, son zamanlarda, dünya çapında en sağlıklı beslenme modellerinden biri olarak kabul edilmektedir. Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalıkları ve diyabeti önleyici etkisi olabileceği ve diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Akdeniz diyetinde bulunan endojen antioksidanlar, serbest radikallerin içeriğinde önemli bir azalmaya yol açar ve bu nedenle kronik hipergliseminin zararlı etkilerini önler veya azaltır. Akdeniz diyeti metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus ve ateroskleroz gelişimine karşı bir bariyer görevi görerek periferik dokularda insülin duyarlılığını ve vasküler seviyede endotel fonksiyonunu iyileştirebilen bir anti-enflamatuar ortamın oluşmasını destekleyebilir. Nitekim çok sayıda kanıt, Akdeniz diyetinin diyabette önemli kardiyometabolik faydaları olduğunu göstermektedir.

Sağlık için yararlı biyolojik çeşitliliğe sahip birçok besin unsuru içeren Akdeniz diyetinin, Akdeniz tipi yaşamla birlikte uygulanmasının diyabet dahil birçok kardiyovasküler hastalıkta yararlı olacağını düşünüyoruz.

-
- 1 Doç. Dr. <https://orcid.org/0000-0002-7146-5935>, Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, e-mail: meralekim@yahoo.com
 - 2 Prof. Dr. <https://orcid.org/0000-0002-7245-3872>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD e-mail: drhasanekim@yahoo.com

Giriş

Diabetes mellitus pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonununun azlığı veya etkisinin olmaması ya da hem algılanmasının hem de etkisinin birlikte bozulmasıyla oluşan ve glisemi seviyelerinin yüksekliğiyle seyreden bir grup kronik karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğunu kapsayan metabolik bir hastalıktır (1). Modern toplumda, yetersiz fiziksel aktivitenin eşlik ettiği kötü beslenme alışkanlıkları, obezite ve diabetes mellitus riski ile ilişkilidir. Sağlıklı yaşam tarzını ve diyeti teşvik etmek, yalnızca çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde faydalı olmakla kalmaz, aynı zamanda genel sağlığın korunmasında da önemlidir. Sağlıksız beslenmeden Akdeniz diyeti gibi sağlıklı beslenmeye geçiş, sağlıklı yaşam tarzının seçimi demektir (2). Akdeniz diyetinin tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) gelişme riskini azalttığı ve glisemik kontrolde önemli bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir (3). Nitekim Akdeniz diyetine bağlı kalanlarda glikasyonlu hemoglobin (HbA1c) düzeyinde düşme, kardiyovasküler ve koroner kalp hastalığı riskinde azalma ve diyabetik dislipidemide olumlu etkiler gözlenmiştir (3).

Akdeniz diyetine bağlılık aynı zamanda kilo kaybına neden olur ve sağlıklı bir kilonun sürdürülmesi diyabet tedavisi ve önlenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, farklı çalışmalardan toplanan kanıtlar, Akdeniz diyetinin, bağlılık düzeyine ve müdahale süresine bağlı olarak önemli kilo kaybıyla sonuçlandığını, T2DM gelişme riskini azalttığı ve glisemik kontrolde önemli bir iyileşme sağladığını göstermiştir (3). Son zamanlarda diyabet, kalp-damar hastalıkları ve metabolik sendrom gibi hastalıklara yakalanma riskini azalttığı tespit edilen Akdeniz diyetinin alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının önlenmesinde ve tedavisinde olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir (4). Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalıklarda ve diyabette faydasının yanı sıra, depresyon, bilişsel gerileme, nefrolitiazis ve hatta doğurganlık dahil olmak üzere birçok rahatsızlıkta yararlı olduğu bildirilmiştir (5).

Epidemiyolojik çalışmalar, diyetteki doymuş yağ içeriğinin artan diabetes mellitus riski ile doğrudan ilişkili olduğunu bildirmiştir (2). Prospektif epidemiyolojik çalışmalar da nişastalı yiyeceklerin, şekerle tatlandırılmış içeceklerin ve kırmızı et ve işlenmiş et ürünlerinin alımının azaltılması ve yüksek miktarda kepekli tahıl, sebze, meyve ve balık alımı ile karakterize edilen Akdeniz diyeti gibi diyet modellerinin T2DM başlamasını geciktirdiğini göstermiştir (6). Bundan dolayı, Akdeniz'i çevreleyen ülkelerin geleneksel yiyecek ve içeceklerine dayalı bir beslenme modeli olan Akdeniz diyeti, son zamanlarda, dünya çapında en sağlıklı beslenme modellerinden biri

olarak kabul edilmektedir ve başta diyabet olmak üzere kronik hastalıklarla mücadele etmek ve sağlıklı bir yaşam sürdürmek için önerilmektedir (7).

Diyabetin patofizyolojisi, sayısız zararlı moleküler süreci içerir. Belki de diyabetik ortamda hasarın kritik efektör kolu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) hiperglisemi kaynaklı aşırı üretimidir. Diğer birçok etkinin yanı sıra, ROS üretimi, hücre içi ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) yukarı regüle edilmesiyle sonuçlanır (8). AGE'ler tipik olarak yaşam boyunca insan vücudunda, çoğunlukla da yavaş metabolizmaya sahip dokularda yavaşça birikir (9). Diyabet, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı hastalıklarda bu süreç hızlanır (9). Diyabetiklerde yükselen AGE değerlerinin en azından kısmen diyabet ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonların nedeni olduğu gösterilmiştir (10,11). Gelişmiş glikasyon son ürünleri için reseptörler (RAGE'ler), enflamatuvar hücrelerde (T-lenfositler ve makrofajlar), endotel hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunur. AGE'lerin RAGE'lere bağlanması, makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasını, endotelden ROS oluşumunu, endotel ve makrofajların prokoagülan etkisini ve ayrıca hücre dışı matriks proteinlerinin birbirine bağlanmasını uyarır (9). Daha yüksek AGE değerlerine sahip hastalar aynı zamanda daha yüksek (HbA1c) değerlerine sahiptir (12). Kesitsel bir çalışma da farklı uzun süreli egzersiz rejimlerinin normal AGE birikim sürecini yavaşlatabileceğini göstermiştir (12,13).

T2DM olanlarda yaygın olabilen hiperglisemi, hücre içi oksidatif stresin artmasına ve ardından serbest radikallerin aşırı üretimine yol açar. Hiperglisemi ve insülin direnci, doku enflamasyonuna aracılık eden moleküllerin yanı sıra glikosilasyon son ürünleri ve proinflamatuvar sitokinlerin sentezini artırır (14). Akdeniz diyetinde bulunan endojen antioksidanlar, serbest radikallerin içeriğinde önemli bir azalmaya yol açar ve bu nedenle kronik hipergliseminin zararlı etkilerini önler veya azaltır (15).

Beslenmenin yanında Akdeniz diyetinin en önemli belki de faydalarını katlayan özelliği Akdeniz havzasında yaşayanların oluşturduğu stresten uzak yaşam tarzıdır. Akdeniz yaşam tarzı, televizyon karşısında tek başına hazır gıdaları yemenin aksine, insanları birbirleriyle sosyalleşmeye, sağlıklı ve taze yiyeceklerin tadını çıkarmaya teşvik eder. Akdeniz bölgesinin sakinleri, yüzlerce yıldır bu diyet modelini ve yaşam tarzını sürdürmüşlerdir (3).

Akdeniz diyeti diyabet ilişkisi

Akdeniz diyetinin dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden birisi olan diyabeti önleyici ve tedavi edici etkileri olduğunu çok sayıda araştırma

desteklemektedir. Bu etkiler, Akdeniz gıdalarının özel biyoaktif bileşimine bağlanmıştır (16).

Akdeniz beslenme düzeninin T2DM gelişimi üzerindeki etkisini inceleyen bir meta-analiz, Akdeniz diyetine daha fazla bağlılığın, T2DM geliştirme riskinin %23'e kadar azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (17). Diğer bir meta-analiz de Akdeniz diyetinin sadece glisemik kontrolü ve kilo kaybını iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda T2DM olan kişilerde lipid profilini ve kan basıncını iyileştirmede önemli bir rol oynadığını göstermiştir (18).

Diyabetik hastalarda Akdeniz diyetine uyum çok düşük olmasına rağmen, Akdeniz diyetine uyumu sürdürenlerde kardiyovasküler riskin daha düşük ve glisemi seviyesinin daha iyi kontrol edildiği gözlenmiştir (19). Dünya çapında en sağlıklı beslenme modellerinden biri olan Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalıkları ve diyabeti önleyici etkisi olabileceği ve diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Nitekim son yıllarda, Amerikan Diyabet Derneği (ADA), glisemik kontrol ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki yararlı etkileri nedeniyle Akdeniz diyetini diğer diyetlere göre güçlü bir şekilde savunmaktadır (1,20). Amerika Birleşik Devletleri'nde, meyve, sebze, kabuklu yemişler ve tohumların az; işlenmiş etlerin, trans yağların ve sodyumun yüksek olduğu diyetlerin obezite ve T2DM salgınından sorumlu olduğu düşünülmektedir (21). İyi yürütülen kohort çalışmalarından veya meta-analizden veya iyi yürütülen bir vaka kontrol çalışmasından elde edilen destekleyici kanıtlar sonucu Akdeniz diyetinin glisemik kontrolü ve kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirebileceği, kanıt B düzeyinde belirtilmektedir (22).

Akdeniz diyetinin T2DM olgularında sağladığı kardiyometabolik faydaların mekanizmaları henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Ancak, Akdeniz diyeti kapsamındaki besinlerin (lif, vitaminler, mineraller, antioksidanlar ve polifenoller) antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin rollerinin katkısı muhtemeldir (23). Akdeniz diyeti, akımın aracılık ettiği dilatasyonun artması ve intersellüler adezyon moleküllü-1 konsantrasyonlarının azalması sonucu dolaşımdaki inflamasyon belirteçlerini azaltabilir ve endotel fonksiyonunu iyileştirebilir (22).

Az yağlı bir diyete kıyasla Akdeniz diyetinin, insülin direnci ve glukoz metabolizmasının iyileştirilmesiyle ilişkili inflamatuvar belirteçleri düzeltmede (düşük CRP seviyeleri, daha yüksek adiponektin seviyeleri nedeniyle) sürekli bir etkisi olduğu bildirilmiştir (24).

Akdeniz diyetinin içeriği

Akdeniz diyeti Akdeniz havzasındaki ülkeler ve bölgelere göre değişim gösterdiğinden, bir dizi farklı tanımı vardır. Ancak genel olarak içeriğinde sebzeler, meyveler, baklagiller (fasulye gibi), kabuklu yemişler, tahıllar, balık ve doymamış yağları (zeytinyağı gibi) ihtiva eden gıdalar fazladır (25). Tam tahılları, meyveleri ve sebzeleri, baklagilleri ve zeytinyağından hazırlanan gıdaları kapsayan ağırlıklı olarak bitkisel orijinli gıdalar ile birlikte orta derecede balık ve kümes hayvanları tüketimi ve sınırlı et ve et ürünleri tüketimiyle karakterize olan, Akdeniz diyeti sağlığın iyileştirilmesiyle bağlantılı olan çeşitli gıdaların kombinasyonudur (26,27).

Akdeniz diyetinin kapsamındaki kuruyemişlerin, zeytinyağının, sebze ve meyvelerin sağlığımız için önemi büyüktür. Akdeniz diyetinin bir parçası olan kuruyemişler (fındık, ceviz, badem, yerfıstığı gibi) yağ oranı yüksek ve enerji açısından yoğun gıdalardır. Bununla birlikte, tokluğu artırmada temel faktörler olan yüksek protein ve lif içerirler (2). Bu ürünlerin tüketimi oksidatif stresi, inflamasyonu, LDL kolesterolü ve insülin direncini azaltır. Yüksek enerji yoğunluğu içeriğine rağmen bu kuruyemişlerin uzun vadede düzenli olarak tüketilmesi obezite ve diabetes mellitusun önlenmesinde faydalı olduğu bildirilmiştir (2).

Akdeniz diyetinin ayrılmaz bir parçası olan kuruyemiş ve kuru üzüm gibi kuru meyvelerin tüketimi, polifenollerin antioksidan ve antiinflamatuvar moleküller olarak merkezi bir rol oynadığı besin maddeleri ve biyoaktif fitokimyasallar açısından zengin bileşimleri sayesinde kardiyometabolik sağlığı destekler (28). Akdeniz diyetinde günlük atıştırılabilirler olarak önerilen kabuklu yemişler ve tohumlar, oksidatif stresi azaltır ve endotel fonksiyonunu iyileştirir, dolayısıyla lipit profilini iyileştirir ve insülin direncini azaltır (3). Randomize çalışmalar, kuruyemiş tüketiminin inflamasyonun ve oksidatif stres yükünün azaltılması, endotelial fonksiyon ve lipit durumunun yanı sıra insülin direncinde iyileşme ile ilişkili olduğunu kanıtlamıştır (29,30).

Akdeniz diyetinde bulunan hem kuruyemişler hem kuru meyveler, kolayca depolanabilen ve konsantre edilebilen besin kaynaklarıdır. Özellikle, belirli bir siyah üzüm türünden elde edilen Korint kuş üzümü, düşük ila orta derecede glisemik indekse sahiptir (31). Ayrıca mineraller, vitaminler, lif, flavonoidler ve fenolikler açısından da zenginlik ile karakterizedir (32).

Zeytinyağı doğal olarak polifenoller açısından zengindir ve araştırmalar, bu polifenollerin karbonhidratların sindirimini ve dolayısıyla emilimini engelleyerek, ardından karaciğerden kan şekeri iletimini azaltarak veya periferik kan şekeri alımını uyararak glikoz metabolizmasını benzersiz bir şekilde etkileyebileceğini düşündürmektedir (33). Antioksidatif özellikleri

nedeniyle, polifenoller AGE üretimini tüketebilir ve insülin duyarlılığında paralel bir iyileşme ile hiperinsülinemiye kademeli olarak normal seviyelere düşürerek glisemik yükte azalmalara yol açabilir (34).

Polifenoller, yalnızca bitkiler tarafından sentezlenen ve en az iki fenil halkası ve bir veya daha fazla hidroksil sübstitüenti ile karakterize edilen doğal bileşiklerdir. Polifenoller, bir veya daha fazla aromatik halka ile tipik bir moleküler yapıya sahiptir ve molekülde bir veya daha fazla çift bağ bulunur. Bu yapı, serbest radikalın kendisinde delokalizasyon olduğu için tüm sınıflar için bir antioksidan etkiyi garanti eder ve bunun sonucunda antioksidan aktivite ortaya çıkar (25). Bununla birlikte, polifenollerin genomik ve epigenomik bir etkisi de vardır. Polifenoller mikroRNA'ların ekspresyonunu modüle etmede epigenetik aktivite gösterirler ve bu açıdan mikroRNA'lar, insandaki polifenollerin etkisini incelemek için yararlı bir değerlendirme aracı olabilir (25). Polifenoller, özellikle flavonoidler ve metabolitleri, antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombotik özelliklerinden dolayı özellikle kardiyovasküler ve metabolik bozukluklarda pleiotropik sağlığı geliştirici etkiler gösterirler (35). Polifenoller genellikle onları içeren bitkilerin renkleriyle bağlantılıdır. Hemen hemen tüm bitki türlerinde ve bitkinin çeşitli kısımlarında, özellikle yapraklarda, meyvelerde ve köklerde bulunurlar. Naringenin, apigenin, kaempferol, hesperidin, ellagik Asit ve Oleuropein Akdeniz diyetinde bulunan başlıca polifenollerdir.

Oleuropein terimi, zeytin ağacının botanik adı olan *Olea europaea*'dan türetilmiştir. Oleuropein, bitkilerin sekonder metabolizması tarafından üretilen ve tüm zeytin dokularında bulunan glikosile edilmiş bir sekoiridoiddir. Oleuropein, bir glikoz birimine bir β -glikosidik bağ ile bağlanan 3,4-dihidroksifeniletanol (hidroksitirozol) ile bir elenolik asit esteridir. Oleuropein, zeytinin acı tadından sorumlu olan moleküldür ve olgunlaşmamış zeytinlerin yaprak, tohum, posa ve kabuklarında en yaygın bulunan fenolik bileşendir. Bol olmasına rağmen, bu bileşik meyve olgunlaşması sırasında hidrolize uğrayarak hidroksitirozol ve ester türevleri gibi diğer önemli bileşiklerin üretimine yol açar (25).

Özellikle tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri, Akdeniz diyetinde yüksek oranda bulunur ve zeytinyağında, kabuklu yemişlerde ve tohumlarda çeşitli şekillerde bulunabilir. Ayrıca, glikoz metabolizmasının rafine edilmesinde, insülin duyarlılığının ve lipid profilinin iyileştirilmesinde ve buna paralel olarak kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasında merkezi bir rol oynarlar (3).

Akdeniz diyeti, içeriğinde büyük miktarda hem çözünür hem de çözünmez lifler de bulunmaktadır (2). Sebze ve meyveler, kilo alma riskini azaltarak ve insülin

duyarlılığını artırarak T2DM önlenmesine katkısı olan lifler ve antioksidanlar açısından zengindir. Akdeniz diyeti, diyet ve kardiyovasküler sağlık arasındaki pozitif ilişkinin ilk örneklerinden birini temsil eder; hatta tohum ve zeytinyağının yanı sıra muhtemelen mevsiminde sıkça meyve ve sebze tüketimini içeren bir diyetin sağlık açısından önemli faydalar sağladığı gösterilmiş ve bu da sadece kalp damar hastalıklarını değil diyabeti de önlemektedir (25).

Akdeniz diyetinin bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkisi

İnsan mikrobiyomu, insan vücudunda ve çevresinde yaşayan bakteri, bakteriyofaj, mantar, protozoa ve virüslerden oluşan mikrobiyal genomların bir koleksiyonudur (36). Gastrointestinal sistemdeki bakteri türleri insan sağlığı için özel bir işleve sahiptir. Sindirimi, metabolizmayı, bağışıklık sistemini, bağırsak epitelinin bariyer fonksiyonlarını ve antibakteriyel kimyasal sentezi etkilerler. Beslenmede, mikrobiyom gıdanın enerji dengesini ve bölünmesini, lif sindirimini, vitamin ve mineral sentezini ve safra asidi metabolizmasını etkiler (36). Barsak mikrobiyotası, bağışıklık sistemi ile birlikte gelişir ve yaşamın ilk birkaç yılında olgunlaşır. Bu bakteriyel etki, doğal bağışıklık (spesifik olmayan bir bağışıklık şekli) ve adaptif bağışıklık (istilacı bir patojene spesifik bir yanıt) için gereklidir (37).

Diabetes mellitusu, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığını ve ateroskleroza da kapsayan kardiyometabolik hastalıklar ortak özelliklere ve nedenlere sahiptir. İnsülin direnci, kardiyometabolik hastalıkların bir risk faktörü ve özelliğidir ve bağırsak mikrobiyotasından türetilen plazma metabolitleri tarafından modüle edildiği öne sürülmüştür (38). Diyet, bağırsak mikrobiyotasının en önemli modülatörleri arasında yer almaktadır. Diyeti ayarlamakla bağırsak mikrobiyotası bileşiminin, kan basıncının ve dolaşımdaki trigliseritlerin modüle edilebileceği bildirilmiştir (38).

Pandemi döneminde Akdeniz diyetinin önemi

COVID-19 pandemisi, çeşitli klinik, zihinsel ve psikolojik komplikasyonlara yol açmış ve ulusal ve uluslararası düzeyde sağlık ve sosyal sistemleri sıkıntıya sokmuştur (39).

Kuru üzüm ve zeytin ürünleri gibi çeşitli Akdeniz gıdalarının potansiyel antimikrobiyal özellikleri üzerine devam eden araştırmalar, flavonoidlerin ve diğer polifenollerin koronavirüs enfeksiyonuna karşı koruyucu etkilerini aydınlatmaya yönelik mevcut araştırma çabaları bağlamında değerlendirilmiştir (40,41). Akdeniz diyetindeki flavonoidlerin antidiyabetik potansiyeli, insülin sekresyonunun ve/veya duyarlılığının düzenlenmesi, glikoz metabolizmasının düzenlenmesi ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi olmak üzere üç muhtemel mekanizma ile ilişkilidir. (16).

COVID-19 salgını, beslenme alışkanlıklarında ve beslenme davranışlarında hem bireysel hem de küresel olarak köklü bir değişikliğe yol açtı. Büyük bir İtalyan nüfus araştırması, COVID-19 karantinası sırasında incelenen deneklerin %35,8'inin daha az sağlıklı gıdalar tükettiğini ve %48,6'sının kilo aldığını bildirdi. Pandeminin merkez üssü olan Orta ve Kuzey İtalya'da Akdeniz diyetine daha fazla bağlılık gözlemlendi ve bu bölgelerde beden kitle indeksi de daha düşüktü (39). Yaşlı katılımcılar, 18-30 yaşları arasındakilere kıyasla Akdeniz diyetine daha az bağlılık bildirdiler. Ayrıca, İspanya'da yapılan bir araştırmaya göre, kadın cinsiyet, orta yaş ve daha yüksek eğitim düzeyi, evden çıkma yasağı uygulanırken Akdeniz diyetine daha fazla bağlılıkla ilişkilendirildi (42).

Akdeniz diyetine bağlılığın, kardiyovasküler hastalıklar ve COVID-19 enfeksiyonuna ve ilgili sonuçlara yatkınlık oluşturan diyabet gibi diğer kardiyometabolik bozukluklar üzerinde olumlu bir etkisi vardır (39). Yüksek antioksidan, antiinflamatuar ve potansiyel antimikrobiyal ve immünomodülatör özelliklere sahip Akdeniz diyeti, COVID-19 enfeksiyonların şiddetini azaltmak için umut vericidir. Bu nedenle, Akdeniz diyetinin ve/veya fındık, kuru meyveler ve zeytinyağı gibi bazı temel bileşenlerinin potansiyel olarak yararlı etkilerini araştırmak için daha fazla in vivo çalışmaya ve iyi tasarlanmış klinik deneylere ihtiyaç vardır (39).

Sonuç

Çok sayıda kanıt, Akdeniz diyetinin diyabette önemli kardiyometabolik faydaları olduğunu göstermektedir. Akdeniz diyetinin yüksek kaliteli içeriğinin, yani tam tahıllar, sağlıklı lipitler, doğal antioksidanlar ve lif bakımından zengin gıdalarının tüketiminin artması, proinflamatuar sitokinlerin üretimini azaltır ve antiinflamatuar sitokinlerin üretimini artırır (43). Bundan dolayı, Akdeniz diyeti metabolik sendrom, T2DM ve ateroskleroz gelişimine karşı bir bariyer görevi görerek periferik dokularda insülin duyarlılığını ve vasküler seviyede endotel fonksiyonunu iyileştirebilen bir anti-enflamatuar ortamın oluşmasını destekleyebilir (22).

Akdeniz diyeti ayrıca bağırsak bağırsıklık fonksiyonunu iyileştirir ve bağırsak sızıntısını ve endotoksemiye azaltır (44,45). Akdeniz diyeti, mikrobiyom çeşitliliğini olumlu yönde etkiler ve oksidatif stresi, LDL seviyelerini ve enflamasyonu düşürürken insülin duyarlılığını ve bağırsıklık fonksiyonunu iyileştirir (44). Sonuç olarak, sağlık için yararlı biyolojik çeşitliliğe sahip birçok besin unsuru içeren Akdeniz diyetinin, Akdeniz tipi yaşamla birlikte uygulanmasının diyabet dahil birçok kardiyovasküler hastalıkta yararlı olacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36 Suppl 1: S67-S74 [PMID: 23264425 DOI: 10.2337/dc13-S067]
2. Khemayanto H, Shi B. Role of Mediterranean diet in prevention and management of type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(20):3651-6. PMID: 25316244.
3. Milenkovic T, Bozhinovska N, Macut D, Bjekic-Macut J, Rahelic D, Velija Asimi Z, Burekovic A. Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Mellitus: A Perpetual Inspiration for the Scientific World. A Review. *Nutrients*. 2021;13(4):1307. doi: 10.3390/nu13041307. PMID: 33920947; PMCID: PMC8071242.
4. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013; 59(1):138-143.
5. Carlos, S.; La Fuente-Arrillaga, D.; Bes-Rastrollo, M.; Razquin, C.; Rico-Campà, A.; Martínez-González, M.A.; Ruiz-Canela, M. Mediterranean diet and health outcomes in the SUN cohort. *Nutrients* 2018, 10, 439.
6. AlAufi NS, Chan YM, Waly MI, Chin YS, Mohd Yusof BN, Ahmad N. Application of Mediterranean Diet in Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus: Motivations and Challenges. *Nutrients*. 2022;14(13):2777. doi: 10.3390/nu14132777. PMID: 35807957; PMCID: PMC9268986.
7. Dinu, M.; Pagliai, G.; Casini, A.; Sofi, F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2018, 72, 30–43.
8. Yao D, Brownlee M. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands. *Diabetes* 2010; 59: 249-255 [PMID: 19833897 DOI: 10.2337/db09-0801].
9. Hanssen NM, Beulens JW, van Dieren S, Scheijen JL, van der A DL, Spijkerman AM, van der Schouw YT, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Plasma advanced glycation end products are associated with incident cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes: a case-cohort study with a median follow-up of 10 years (EPIC-NL). *Diabetes* 2015; 64: 257-265 [PMID: 24848072 DOI: 10.2337/db13-1864]
10. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107: 1058-1070 [PMID: 21030723 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545]

11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54:1615-1625 [PMID: 15919781 DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615]
12. Li Z, Wang G, Zhu YJ, Li CG, Tang YZ, Jiang ZH, Yang M, Ni CL, Chen LM, Niu WY. The relationship between circulating irisin levels and tissues AGE accumulation in type 2 diabetes patients. *Biosci Rep* 2017; 37 [PMID: 28408433 DOI: 10.1042/BSR20170213]
13. Couppé C, Svensson RB, Grosset JF, Kovanen V, Nielsen RH, Olsen MR, Larsen JO, Praet SF, Skovgaard D, Hansen M, Aagaard P, Kjaer M, Magnusson SP. Life-long endurance running is associated with reduced glycation and mechanical stress in connective tissue. *Age (Dordr)* 2014; 36: 9665 [PMID: 24997017 DOI: 10.1007/s11357-014-9665-9]
14. Arslan K, Baş S. COVID-19 and diabetes- prevalence and prognosis: A single-center experience. *Turk J Diab Obes* 2021;2:180-185.
15. Fava, E; Gitau, R.; Griffin, B.A.; Gibson, G.R.; Tuohy, K.M.; Lovegrove, J.A. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int. J. Obes.* 2013, 37, 216–223.
16. Goulas V, Banegas-Luna AJ, Constantinou A, Pérez-Sánchez H, Barbouti A. Computation Screening of Multi-Target Antidiabetic Properties of Phytochemicals in Common Edible Mediterranean Plants. *Plants (Basel)*. 2022;11(13):1637. doi: 10.3390/plants11131637. PMID: 35807588; PMCID: PMC9269125.
17. Koloverou E, Esposito K, Giugliano D, Panagiotakos D. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism*. 2014 ;63(7):903-11. doi: 10.1016/j.metabol.2014.04.010. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24931280.
18. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, Yu X. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(11):1200-8. doi: 10.1038/ejcn.2014.243. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25369829.
19. Grahovac M, Kumric M, Vilovic M, Martinovic D, Kreso A, Ticinovic Kurir T, Vrdoljak J, Prizmic K, Božić J. Adherence to Mediterranean diet and advanced glycation endproducts in patients with diabetes. *World J Diabetes* 2021; 12(11): 1942-1956.
20. American Diabetes Association. (4) Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. *Diabetes Care* 2015; 38 Suppl: S20-S30 [PMID: 25537702 DOI: 10.2337/dc15-S007]

21. US Burden of Disease Collaborators, The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *J. Am. Med. Assoc.* 2013;310, 591–608.
22. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine.* 2017;56(1):27-32. doi: 10.1007/s12020-016-1018-2. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27395419.
23. P.C. Calder, N. Ahluwalia, F. Brouns et al., Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br. J. Nutr.* 2011;106(Suppl. 3), S5–S78.
24. M.I. Maiorino, G. Bellastella, M. Petrizzo, L. Scappaticcio, D. Giugliano, K. Esposito, Anti-inflammatory effect of mediterranean diet in type 2 diabetes is durable: 8-year follow-up of a controlled trial. *Diabetes Care* 2016;39, e44–e45.
25. Cannataro R, Fazio A, La Torre C, Caroleo MC, Cione E. Polyphenols in the Mediterranean Diet: From Dietary Sources to microRNA Modulation. *Antioxidants (Basel).* 2021 Feb 23;10(2):328. doi: 10.3390/antiox10020328. PMID: 33672251; PMCID: PMC7926722.
26. Yurtdaş G, Akbulut G, Baran M, Yılmaz C. The effects of Mediterranean diet on hepatic steatosis, oxidative stress, and inflammation in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Pediatr Obes.* 2022 Apr;17(4):e12872. doi: 10.1111/ijpo.12872. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34881510.
27. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34.
28. Alasalvar C, Salas-Salvadó J, Ros E. Bioactives and health benefits of nuts and dried fruits. *Food Chem.* 2020;314:126192.
29. Bulló M, Lamuela-Raventós R, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and oxidation: nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Curr Top Med Chem* 2011; 11: 1797-1810 [PMID: 21506929 DOI: 10.2174/156802611796235062]
30. Guasch-Ferré M, Liu X, Malik VS, Sun Q, Willett WC, Manson JE, Rexrode KM, Li Y, Hu FB, Bhupathiraju SN. Nut Consumption and Risk of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2519-2532 [PMID: 29145952 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.035]
31. Kanellos PT, Kaliora AC, Liaskos C, Tentolouris NK, Perrea D, Karathanos VT. A study of glycemic response to Corinthian raisins in healthy subjects and in type 2 diabetes mellitus patients. *Plant Foods Hum Nutr.* 2013;68(2):145–8.

32. Chiou A, Panagopoulou EA, Gatzali F, De Marchi S, Karathanos VT. Anthocyanins content and antioxidant capacity of Corinthian currants (*Vitis vinifera* L., var. *Apyrena*). *Food Chem.* 2014;146:157–65. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.09.062>.
33. Mazzochi, A.; Leone, L.; Agostoni, C.; Pali-Schöll, I. The secrets of the mediterranean diet. Does (only) olive oil matter? *Nutrients* 2019, 11, 2941.
34. Schwingshackl L, Lampousi AM, Portillo MP, Romaguera D, Hoffmann G, Boeing H. Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials. *Nutr Diabetes.* 2017;7(4):e262. doi: 10.1038/nutd.2017.12. PMID: 28394365; PMCID: PMC5436092.
35. Mozaffarian D, Wu JHY. Flavonoids, dairy foods, and cardiovascular and metabolic health: a review of emerging biologic pathways. *Circ Res.* 2018;122:369–84.
36. Hernández-Flores TJ, Pedraza-Brindis EJ, Cárdenas-Bedoya J, Ruíz-Carrillo JD, Méndez-Clemente AS, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutiérrez L. Role of Micronutrients and Gut Microbiota-Derived Metabolites in COVID-19 Recovery. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12324. doi: 10.3390/ijms232012324. PMID: 36293182; PMCID: PMC9604189.
37. Zong, X.; Fu, J.; Xu, B.; Wang, Y.; Jin, M. Bağırsak mikrobiyotası ve antimikrobiyal peptidler arasındaki etkileşim. *Animasyon Nutr.* 2020 , 6 , 389–396.
38. Attaye I, Warmbrunn MV, Boot ANAF, van der Wolk SC, Hutten BA, Daams JG, Herrema H, Nieuwdorp M. A Systematic Review and Meta-analysis of Dietary Interventions Modulating Gut Microbiota and Cardiometabolic Diseases-Striving for New Standards in Microbiome Studies. *Gastroenterology.* 2022;162(7):1911-1932.
39. Angelidi AM, Kokkinos A, Katechaki E, Ros E, Mantzoros CS. Mediterranean diet as a nutritional approach for COVID-19. *Metabolism.* 2021 Jan;114:154407. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154407.
40. Annunziata G, Sanduzzi Zamparelli M, Santoro C, Ciampaglia R, Stornaiuolo M, Tenore GC, et al. May polyphenols have a role against coronavirus infection? An overview of in vitro evidence. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:240 Published 2020 May 15 <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00240>.
41. Mendonca P, Soliman KFA. Flavonoids activation of the transcription factor Nrf2 as a hypothesis approach for the prevention and modulation of SARS-CoV-2 infection severity. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(8):659.
42. Rodríguez-Pérez C, Molina-Montes E, Verardo V, Artacho R, García-Villanova B, Guerra-Hernández EJ, et al. Changes in dietary behaviours

- during the COVID-19 outbreak confinement in the Spanish COVIDiet Study. *Nutrients*. 2020;12(6):1730. Published 2020 Jun 10 <https://doi.org/10.3390/nu12061730>.
43. K. Esposito, D. Giugliano, Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur. Heart. J.* 2006;27, 15–20.
 44. Nagpal R, Shively CA, Register TC, Craft S, Yadav H. Gut microbiome-Mediterranean diet interactions in improving host health. *F1000Res*. 2019;8:699. doi: 10.12688/f1000research.18992.1. PMID: 32704349; PMCID: PMC7359750.
 45. Lopez-Legarrea, P.; Fuller, N.R.; Zulet, M.A.; Martinez, J.A.; Caterson, I.D. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2014, 23, 360–368.

Kserostomi ile Yaşamak: Sorunlar ve Olası Çözümler

Melda Pelin Akkıtıp¹

Özet

Kserostomi, ilaç yan etkisi, baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapi, sistemik hastalıklar ve Sjögren sendromu gibi çeşitli durumlardan kaynaklanabilen subjektif ağız kuruluğu şikayetidir. Bu ağız kuruluğu şikayetine çoğunlukla tükürük bezi fonksiyonunda azalma eşlik eder ve buna bağlı hastalar çiğneme, yutma, konuşma, tat alma ve ağız hijyenini sağlamada zorluk yaşayabilmektedir. Kserostomili hastalara yaklaşım, tükürük bezi fonksiyonunun değerlendirilmesi, replasman tedavisi ve oral mukozal enfeksiyonların önlenmesini içermektedir. Sonuç olarak, kserostominin erken tanı ve tedavisi istenmeyen bu komplikasyonların önlenmesine ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde yardımcı olabilir. Bu bölümün amacı, kserostomili hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesine vurgu yaparak, kserostominin etiyojisi, belirtileri, tanısı ve tedavisi ile ilgili önemli bilgiler sağlamaktır.

Giriş

Kserostomi, subjektif ağız kuruluğu hissi olarak tanımlanır ve çoğunlukla tükürük akışının azalması sonucu meydana gelir. Toplumun yaklaşık %30'unda ve 65 yaş üzeri ve kadın hastalarda daha fazla gözlenmektedir (Mravak-Stipetić, 2012; Kumar ve ark., 2018; Jacob ve ark., 2022). Kserostominin etiyojisinde lokal veya sistemik birçok faktör etkili olmaktadır. Lokal faktörler arasında ilaç kullanımı, baş-boyun malignitelerinin tedavisinde uygulanan radyoterapi ve kemoterapi uygulamaları ile alkol, sigara ve kafein tüketimi gibi alışkanlıklar ve stres yer alırken, sistemik faktörler olarak endokrin bozukluklar ve hormonal değişiklikler, otoimmün hastalıklar,

1 Doktor Öğretim Üyesi, Biruni Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0001-7744-6615, makkitap@biruni.edu.tr.

enfeksiyöz ve granüloamatöz hastalıklar rol oynamaktadır (Barbe, 2018; Kapourani ve ark., 2022).

Kserostomi gözlenen hastalarda oral mukoza tükürük akışındaki değişikliğe bağlı olarak aftöz lezyonlara, mukozite ve enfeksiyonlara daha yatkın hale gelmektedir. Hastalar dil başta olmak üzere oral mukozanın genelinde ağrı ve yanma hissi ile konuşma, çiğneme ve yutkunmada güçlük ve tat kaybından şikayet ederler. Ayrıca, bu hastalarda diş çürüğü, fungal enfeksiyonlar, periodontal hastalıklar ve halitozis ile sıklıkla karşılaşmaktadır (Hemalatha ve ark., 2019; Kapourani ve ark., 2022; Sardellitti ve ark., 2023).

Kserostomi tanısı için öncelikli olarak hastanın anamnezi ve semptomları dikkatlice değerlendirilmeli ve elde edilen veriler yapılacak klinik muayene ve tükürük fonksiyon testleri ile desteklenmelidir. Ayrıca tanıya varmada hasta anketleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri de faydalı olabilmektedir (Afzelius ve ark., 2016; Khalid ve ark., 2021). Kserostomi tedavisinde ise semptomların iyileştirilmesi ve oral komplikasyonların önlenmesi için koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir. Tükürük bezinin azalan fonksiyonunun iyileştirilmesi ve tükürük akışını arttırmak için tükürük preparatları ve tükürük stimulanları ajanlar kullanılabilir (Pedersen ve ark., 2002; Kapourani ve ark., 2022). Bunların dışında lazer tedavisi, akupunktur, hiperbarik oksijen tedavisi, kök hücre, büyüme faktörü ile tedavi ve gen tedavisi gibi yeni yaklaşımlar da bulunmaktadır (Saleh ve ark., 2014; Nevens&Nuyts, 2016; Alevizos ve ark., 2017; Sherlock ve ark., 2018).

Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde; kserostominin erken tanı ve uygun tedavisi oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmesine ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasına yardımcı olabilir. Bu bölümde hekimlere kserostomili hastalara yönelik uygulayabilecekleri güncel tanı ve tedavi yaklaşımlarının anlatılması amaçlanmıştır.

1. Kserostomi

Tükürük, yaklaşık %98'u sudan oluşan ve geri kalan %2'i ise çeşitli elektrolitleri, münin mukopolisakaritleri ve glikoproteinlerinden oluşan mukusu, antiseptik bileşenleri ve enzimleri içeren bir vücut sıvısıdır (Amerongen ve ark., 2002; Pink ve ark., 2009). Tükürükteki tüm birleşenler ağız boşluğu başta olmak üzere tüm vücut sağlığının sürdürülmesinde ve korunmasında yardımcı olur ancak bunun için devamlı ve dengeli içerikte tükürük akışının olması gereklidir (Tablo 1).

Tablo 1. Tükürük bileşenleri ve görevleri (Amerongen ve ark. (2002), ve Pink ve ark. dan (2009) adapte edilmiştir).

Oral mukoza	Seyreltme ve temizleme	Su
	Koruma	Müsinler, Elektrolitler, Su
	Nemlendirme ve kayganlaştırma	PRP (Prolinden Zengin Protein), Müsinler, Su
	Konuşma	Müsinler, Su
Dişler	Remineralizasyon	PRP (Prolinden Zengin Protein), Staterin, Kalsiyum, Fosfat, Florür
	Deminerlizasyona karşı koruma	Müsinler, Kalsiyum, Fosfat
	Kayganlaştırma	PRP (Prolinden Zengin Protein), Müsinler, Su
	Tamponlama	Bikarbonat, Fosfat, PRP (Prolinden Zengin Protein), Florür
Gıda	Sindirim	Amilaz, Proteaz, Lipaz, Ribonükleaz, Müsinler, Su
	Tat alma	Çinko, Gustin (Karbonik Anhidraz), Su
	Bolus oluşumu ve yutkunma	Müsinler, Su
Mikroorganizma	Antiviral	Müsinler, Immunoglobulinler (Ig), Statinler, Sekretuar Lökosit Proteinaz İnhibitörü (SLPI)
	Antifungal	Müsinler, Immunoglobulinler (Ig), Histatinler, Kromogranin A
	Antibakteriyel	Müsinler, Histatinler, Siatinler, Laktoferrin, Aglutinin, Lizozim, Laktoperoksidaz, Kromogranin A, Kalprotektin, Von Ebner Bezleri Proteini (VEGh), Sekretuar Lökosit Proteinaz İnhibitörü (SLPI)

Sağlıklı bir bireyde tükürük günlük olarak 0.5-1.5 litre salgılanır. Bunun %90'ı majör tükürük bezlerinden (parotis, submandibular ve sublingual) geri kalan %10'u ise minör tükürük bezleri (labial, bukkal, lingual, palatinal ve glossopalatinal) tarafından salgılanmaktadır. Tükürük bezlerinden salgı otonom sinir sistemine bağlı parasempatik ve sempatik sinirlerin aracılığıyla kontrol edilmektedir. Parasempatik innervasyon tükürüğün daha akışkan

olmasına ve sempatik innervasyon ise tükürüğün daha fazla visköz/yapışkan kıvamda olmasına neden olur (Jacob ve ark., 2022; Diego ve ark., 2023).

Tükürük akışı uyarılmış ve/veya uyarılmamış tükürüğün birleşimi olarak tanımlanır ve uyarılmamış tükürük akış hızı 0,3-0,4 ml/dk, uyarılmış tükürük akış hızı ise 1,5-2,0 ml/dk olarak ifade edilir (Pedersen ve ark., 2002; Barbe, 2018). Uyarılmamış tükürük dinlenme halinde ve herhangi bir farmakolojik veya ekzojen uyaran olmaksızın kısa aralıklarla devamlı şekilde salgılanır ve film formunda oral kaviteyi kaplayarak oral dokuların nemlendirilmesini ve kayganlaştırılmasını sağlar. Uyaran stimülasyonuna cevaben refleks olarak salgılanan uyarılmış tükürük ise koku, tat alma ve çiğneme fonksiyonlarına yardımcı olmaktadır (Sardellitti ve ark., 2023). Uyarılmış tükürük akışının 0,5-0,7 ml/dk'dan ve uyarılmamış tükürük akışının 0,1 ml/dk'dan az olmaları durumunda meydana gelen tükürük akışındaki bu azalma hiposalivasyon olarak tanımlanmaktadır (Pedersen ve ark., 2002; Barbe, 2018). Ancak hiposalivasyon sonucunda kserostominin belirgin hale gelebilmesi için tükürük akışında %40-50 oranında azalma olması gerekmektedir (Dawes, 2004; Hemalatha ve ark., 2019; Sardellitti ve ark., 2023).

2. Kserostominin Nedenleri

Kserostomiye neden olan etkenler lokal ve sistemik faktörler olmak üzere sınıflandırılır ve bu faktörlerin bilinmesi hekime etkeni araştırmak için gereken testleri yapmak ve doğru teşhis ile uygun tedaviyi seçmede fayda sağlar (Kapourani ve ark., 2022).

2.1. Lokal Faktörler

2.1.1. İlaç Kullanımı

Günümüzde yaygın olarak kullanılan ilaçların çoğu yan etki olarak kserostomiye sebep olmaktadır. Etki mekanizması halen açıklanamamış olmasına rağmen, bu ilaçların çoğunlukla tükürük akışını azaltan antikolinergik etkiye sebep olması veya sıvı-elektrolit dengesini etkilenmesinden dolayı kserostomiye neden oldukları öne sürülmektedir (Akkaş ve ark., 2014; Barbe, 2018). Bu ilaçlar arasında antihipertansif ilaçlar, antihistaminikler, diüretikler, antispazmotik ajanlar, antikonvulsifler, antiemetikler, antidepresanlar, antipsikotikler, antiparkinson ilaçları, bronkodilatörler, dekonjestanlar, non-steroid antienflamatuvar analjezikler, narkotik analjezikler ve sedatif ajanlar en çok bilinen ilaçlardır (Pink ve ark., 2009; Kapourani ve ark., 2022; Diego ve ark., 2023). İlaça bağlı kserostomi genellikle geri dönüşümlü olsa da, ilerleyen yaşla birlikte eşlik eden hastalık sayısındaki artış çoklu ilaç kullanımının (polifarmasi) yangınlaşmasına ve kronik ağız kuruluğu

şikayetlerine neden olmaktadır (Barbe, 2018; Kapourani ve ark., 2022). Hastaların hekimin tavsiyesi olmadan ilaçları ve besin takviyelerini bilinçsiz ve düzensiz şekilde kullanması da kserojenik riski arttırabilmektedir (Barbe, 2018).

2.1.2. Radyoterapi ve Kemoterapi Uygulamaları

Baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi sonucu total radyasyon dozunun büyüklüğüne bağlı olarak tükürük bezi fonksiyonlarında değişiklikler meydana gelebilmektedir. Günlük dozun yaklaşık 2 Gy olduğu düşünülürse, bir hafta içerisinde yaklaşık 10 Gy alınması sonrası tükürük fonksiyonlarında yaklaşık %60-90 azalma gözlenir ve eğer alınan total doz 26 Gy'nin altında kalırsa bez fonksiyonları normal haline geri dönebilmektedir. Ancak radyoterapinin ilerleyen dönemlerinde total dozun 60 Gy'e ulaşması durumunda, dejeneratif değişikliğin ilerlemesi sonucu geç dönemde oluşan ağız kuruluğu ise geri dönüşümsüzdür, bunun nedeni bezin asinuslarının kayba uğraması ve kan akımındaki azalmaya bağlı bezde atrofi ve fibrozisin meydana gelmesidir (Reddy ve ark., 2001; Dirix ve ark., 2006; Messmer ark., 2011; Akkaş ve ark., 2014; Barbieri ve ark., 2020; Kapourani ve ark., 2022). Radyoterapi sırasında majör ve minör tükürük bezlerinin neredeyse tamamı etkilenir ancak şiddetli ağız kuruluğu şikayetlerinin başlıca nedeni tükürüğün yaklaşık %80'ini üreten parotis ve submandibular tükürük bezlerinin hasara uğramasıdır ve parotis bezi çok sayıda seröz asinusa sahip olduğu için en fazla hasar gören bezdir (Akkaş ve ark., 2014; Diego ve ark., 2023). Tedavinin ilk haftasında radyasyon alanındaki majör tükürük bezlerinin total kapasitelerinde yaklaşık %50-60 oranında bir düşüş gözlenir ve bu kayıp giderek %95'lere kadar ulaştığında tükürük akış hızının normalde olması gereken en düşük seviyesinin altına düşmesi sonucunda hastalarda şiddetli ağız kuruluğu şikayetleri ortaya çıkmaktadır (Reddy ve ark., 2001; Chambers ve ark., 2004; Akkaş ve ark., 2014).

Baş-boyun kanserlerinin tedavisinde etkili diğer bir yöntem ise kemoterapidir ve bu tedavi sırasında hastalara hem tümör hücrelerine hem de normal sağlıklı hücrelere karşı sitotoksik ve apoptozisi indükleyici etki gösteren antineoplastik ilaçlar verilmektedir (Barbieri ve ark., 2020; Nagarajan&Gunasekaran, 2021). Bu ilaçlar oral mukozadaki normal hücre döngüsünün bozulmasına neden olur ve bunun sonucunda doku sitotoksik etkilere karşı daha savunmasız hale gelerek hastalarda oral mukozit ve dişetinde kanama gibi durumlar ile kserostomi gözlenebilir (Barbieri ve ark., 2020). Yapılan çalışmalarda gemsitabin, doksorubisin, fluorourasil, paklitaksel, karboplatin ve sisplatin gibi ilaçlar kserostomi ile ilişkilendirilmiştir (Mravak-Stipetić, 2012; Barbieri ve ark., 2020).

Ancak bu durum geçici bir değişiklik olarak izlenmekte ve radyoterapinin aksine kemoterapide kserostomi çok yaygın bir komplikasyon olarak gösterilmemektedir (Nagarajan&Gunasekaran,2021).

2.1.3. Yaşam Tarzı ve Beslenme Alışkanlıkları

Günlük yeteri kadar su tüketilmemesi, susuzluğa neden olabilecek kafeinli, gazlı veya alkollü içecekler ile asitli, baharatlı ve kuru yiyeceklerin tüketilmesi, sigara kullanımı ve yoğun stres gibi yaşam tarzı ve alışkanlıkların varlığı hastalarda kserostomiye neden olabilmektedir (Mravak-Stipetić, 2012; Barbe, 2018; Jacob ve ark., 2022).

2.2. Sistemik Faktörler

2.2.1. Endokrin Hastalıklar ve Hormonal Değişiklikler

Diyabet hastalarında sıklıkla kserostomi şikayetleri gözlenmekte olup bu durum polidipsi ve poliüri, otonomik nöropatiler ve tükürük bezlerinin bazal membranında oluşan değişikliklere bağlı izlenebilmektedir (Mortazavi ve ark., 2014; Jacob ve ark., 2022; Kapourani ve ark., 2022). Ayrıca hiper/hipotiroidizm ve otoimmün tiroid hastalıkları gibi endokrin hastalıklar da kserostomiye yol açabilmektedir (Mravak-Stipetić, 2012; Mortazavi ve ark., 2014; Barbieri ve ark., 2020; Jacob ve ark., 2022).

Menopoz dönemindeki hormonal değişikliklerin tükürüğün içeriğini, tamponlama kapasitesini ve pH'ını değiştirebildiği ve dolayısıyla kserostomiye neden olabileceği bildirilmiştir. Bu durum menopozda gözlenen östrojen ve progesteron hormonlarındaki azalma göz önüne alındığında, oral mukoza hücrelerinde ve tükürük bezlerinde östrojen ve progesteron hormonlarına ait reseptörlerin bulunduğu ve bu azalmanın uyaran azlığına bağlı tükürük kalitesi ve miktarını etkileyebileceği şeklinde yorumlanmıştır (Suri&Suri, 2015; Foglio-Bonda ve ark., 2019).

2.2.2. Otoimmün Hastalıklar

Sjögren sendromu, epitelin ve özellikle lakrimal ve tükürük bezlerinin kronik enflamasyonu ve lenfositik infiltrasyonu ile karakterize otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır. Bu sendromun en yaygın belirtisi şiddetli kserostomi olup bunda tükürük bezlerindeki lenfositik infiltrasyon ve asinusların, boşaltım kanallarının, kılcal damarların fibrozisi etkili olmaktadır (Mravak-Stipetić, 2012, Mortazavi ve ark., 2014; Jacob ve ark., 2022). Sjögren sendromunun sistemik skleroz, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus ile beraber görülebilen sekonder formunda da hastalarda

sıklıkla kserostomi ile karşılaşmaktadır (Akkaş ve ark., 2014; Mortazavi ve ark., 2014; Jacob ve ark., 2022).

2.2.3. Enfeksiyöz Hastalıklar

İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) ile enfekte olmuş çoğunlukla genç olan hastalarda tükürük bezine yönelik lenfosit infiltrasyon ve özellikle parotis ve bazen da submandibular bezde meydana gelen büyümeye bağlı kserostomi şikayetleri gözlenebilmektedir (Nagarajan&Gunasekaran, 2021). Benzer şekilde hepatit C virüsü kaynaklı enfeksiyonlarda görülen tükürük bezindeki fonksiyon kaybı sonucu hastalarda kserostomi izlenebilmektedir (Azhar, 2018). Ayrıca, ağır akut solunum yolu sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsü ile enfekte olan koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) gözlenen bireylerin çoğunun kserostomi yaşadığı ve bu hastaların önemli bir bölümünün hayatlarında ilk kez bu enfeksiyonla birlikte kserostomi ile karşılaştığı rapor edilmiştir (Fantozzi ve ark., 2020).

2.2.4. Granümatöz Hastalıklar

Amiloidoz, sarkoidoz, tüberküloz ve nadir gözlenen Wegener granüloatozusu kserostomi ile ilişkili granümatöz hastalıklardır. Amiloidozda, tükürük bezlerinde amiloid adı verilen protein benzeri bir maddenin birikmesi sonucu glandüler yıkıma bağlı kserostomi gözlenir (Mortazavi ve ark., 2014; Nagarajan&Gunasekaran, 2021; Jacob ve ark., 2022). Sarkoidozda ise tükürük bezlerinin tutulumu nadir olsa da hastalıkla karakterize kazeifiye olmayan granülomların bezlerde birikmesi sonucu kserostomi ile karşılaşılabilir (Rao ve ark., 2008; Nagarajan&Gunasekaran, 2021; Jacob ve ark., 2022). Ayrıca tüberkülozda parotis bezinin kendisinin veya çevresindeki lenf düğümlerinin enfeksiyonu kserostomiye neden olabilmektedir (Kim ve ark., 2005; Tauro ve ark., 2011).

3. Kserostominin Bulguları

Kserostomili hastalarda sıklıkla boğaz ağrısı, konuşma, çiğneme ve yutkunmada güçlük, tat almada bozukluk, ağız kokusu ve ağızda yanma hissi gibi semptomlar gözlenmektedir (Mravak-Stipetić, 2012; Mortazavi ve ark., 2014; Jacob ve ark., 2022; Diego ve ark., 2023). Ayrıca bu hastalarda çürük, periodontal hastalıklar, kandidiyazis gibi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ile daha fazla karşılaşmaktadır (Barbe, 2018; Hemalatha ve ark., 2019).

3.1. Çürük, Diş Kaybı ve Çiğneme Güçlüğü

Kserostomi ile çürük ilişkisini inceleyen çalışmalar, kserostomi gözlenen hastalarda, kserostomisi olmayanlara göre daha fazla çürük tespit edildiğini

göstermektedir (Ikebe ve ark., 2011; Tonetti ve ark., 2017). Artan çürük riskinin muhtemelen daha fazla diş çekimine yol açacak olması çiğneme fonksiyonlarında azalmaya da neden olabilmektedir (Tonetti ve ark., 2017; Barbe, 2018; Hemalatha ve ark., 2019). Ayrıca çiğneme ile birlikte uyarılan tükürük sekresyonunun varlığı düşünüldüğünde, azalan çiğneme fonksiyonuna bağlı tükürük akışında da azalma olacağı öne sürülmektedir (Ikebe ve ark., 2011).

3.2. Konuşma ve Yutma Güçlüğü

Tükürük miktarındaki azalma sonucu meydana gelen ağız kuruluğu kişinin konuşmasını ve yutmasını güçleştirmektedir (Samnieng ve ark., 2012; Barbe, 2018). Konuşmanın kişinin hem günlük iletişimde hem de sosyal ilişkilerinde önemli yeri olduğu düşünüldüğünde, kserostomiye bağlı konuşma becerisindeki azalmanın kişinin günlük refah ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki yaratabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Barbe, 2018). Ayrıca ileri derecede kserostomi varlığında oluşabilecek yutmadaki güçlük, kişinin yetersiz beslenmesine ve bununla ilişkili ciddi problemlere neden olabilmektedir (Samnieng ve ark., 2012; Barbe, 2018).

3.3. Tat Değişikliği ve Kaybı

Kserostomi yaşayan hastalar genellikle ağızda kuru ve yapışkan bir histen şikayet etmektedir. Bunun nedeni tükürük bezindeki fonksiyon kaybı sonucunda seröz tükürük akışının yerini daha kalın ve visköz kıvamdaki sekresyona bırakmasıdır (Villa ve ark., 2015; Barbe, 2018; Nagarajan&Gunasekaran, 2021; Kapourani ve ark., 2022). Bu değişiklik özellikle dil ve damak yüzeyindeki kemoreseptörlerin tatları algılamasını zorlaştırarak kemoreseptörleri termal, kimyasal ve mekanik uyarılara karşı daha az duyarlı hale getirmektedir. İlerleyen süreçte tat tomurcukları zamanla atrofiye olur ve sonuç olarak tat alma kapasitesi önemli ölçüde düşer (Chambers ve ark., 2004; Akkaş ve ark., 2014).

3.4. Ağız Kokusu (Halitosis)

Kserostominin ağız kokusu ile ilişkisi hakkında literatürde farklı sonuçlar bildirildiği görülmektedir (Koshimune ve ark., 2003; Barbe ve ark., 2017). Kserostomi hisseden hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hiposalivasyon ile ağız kokusu şikayeti görülme oranı ve şiddeti arasında net bir ilişki gösterilememiştir (Barbe ve ark., 2017). Diğer bir çalışmada ise hiposalivasyonun bazı uçucu kükürt bileşiklerinin oluşumunu tetikleyerek ağız kokusuna neden olabileceği bildirilmiştir (Koshimune ve ark., 2003).

3.5. Ağızda Yanma Hissi

Kserostomi yaşayan hastalar kimi zaman ağızda yanma hissetmelerine rağmen iki semptom arasındaki bağlantı çalışmalarda farklı şekilde ifade edilmektedir. Ağızda yanma hissi eğer genç hastalarda gözleniyorsa ağız kuruluşuna bağlı olabileceği ancak yaşlı hastalarda bildirilen yanma hissinin ağız kuruluşu dışında psikojenik etkenlere de bağlı gözlenebileceği öne sürülmüştür (Bergdahl, 2000; Pajukoski ve ark., 2001). Bu açıdan ağızda yanma şikayetine yönelik uygulanacak terapötik bir yaklaşımda, ağız kuruluşunun kesin etken olarak gösterilememesi nedeniyle etken olabilecek irritan veya psikojenik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (Barbe, 2018).

4. Kserostomi Tanısında Kullanılan Yöntemler

Kserostomi çoğunlukla hiposalivasyonun bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Hiposalivasyonda tükürük akışındaki azalma objektif olarak gözlenebilir ancak kserostomi hastanın kendince deneyimlediği ve ifade ettiği ağız kuruluşu hissi olup subjektif bir durumdur. Bu açıdan kserostomiye neden olan etkenin belirlenmesi için subjektif ve objektif değerlendirme yöntemleri bulunmaktadır. Subjektif değerlendirmede hastanın şikayeti ve semptomları, anamnez bilgileri ve hasta anketleri yardımcı olabilmektedir. Klinik muayene, tükürük sekresyonu ve olası işlev bozukluğunun değerlendirildiği tükürük testleri ile patolojilerin teşhisine yardımcı radyografiler objektif değerlendirmede kullanılabilir (Mravak-Stipetić, 2012; Jacob ve ark., 2022; Kapourani ve ark., 2022).

4.1. Subjektif Değerlendirme

4.1.1. Hasta Şikayeti ve Anamnez Alınması

Kserostomide öncelikle hastanın şikayeti ve semptomları değerlendirilmelidir (Khalid ve ark., 2021). Ağızda genel olarak kuru ve yapışkan hissin olması, özellikle kuru gıdaları tüketirken sık su içme ihtiyacı ve eşlik eden yutkunmada güçlük gibi belirtiler çoğunlukla tükürük akışında azalma olduğunu ve kserostominin hiposalivasyona bağlı olabileceğini düşündürmektedir (Villa ve ark., 2015; Kapourani ve ark., 2022). Ayrıca hiposalivasyon kaynaklı kserostomi hisseden ve protez kullanan hastalarda sıklıkla protez tutuculuğunun zayıf olduğu ve çiğnemede güçlük gibi şikayetlerle karşılaşmaktadır (Barbieri ve ark., 2020; Khalid ve ark., 2021; Nagarajan&Gunasekaran, 2021).

Detaylı bir anamnezin, daha herhangi bir fiziksel muayene veya test yapılmamış olmasına rağmen hastalığın teşhisinde çok faydalı olabileceği

bilinmektedir. Hiposalivasyona bağlı kserostomi teşhisinde sistemik hastalıklar ve ilaç kullanımının sorgulanması oldukça önemlidir. Anamnez sırasında özellikle ilacın kullanım nedeni, alınan doz ve kullanım şekli mutlaka sorulmalı ve çok sayıda ilaç kullanımının kserostomiye arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Khalid ve ark., 2021; Kapourani ve ark., 2022; Diego ve ark., 2023).

4.1.2. Hasta Anketleri

Kserostominin değerlendirilmesi için yapılan anketlerde ağız kuruluğu şikayetinin varlığı, varsa ne zamandır olduğu ve günlük hayatta hastanın yaşadığı problemler hakkında sorular yöneltilmektedir. Özellikle tükürük akışını değerlendirmek için tükürük örneği toplanmasının mümkün olamayacağı hastalarda bu anketler semptomların değerlendirilmesinde önemli ölçüde kolaylık sağlamaktadır. Ancak anketten elde edilen yanıtlar hastanın tamamen kendi öngörüsüne kalmış bir deneyimi içerdiği için kimi zaman kserostominin doğruluğunu birebir yansıtmayabilir. Bu nedenle kserostominin değerlendirilmesinde sadece anket verileri ile sınırlı kalınmamalı ve hastanın diğer semptomları hakkında da bilgi alınmalıdır (Khalid ve ark., 2021; Diego ve ark., 2023) (Tablo 2).

Tablo 2. Kserostominin değerlendirilmesinde kullanılan hasta anketleri (Villa ve ark. dan (2015) adapte edilmiştir).

Anket	Soru	Cevap/Skor
Fox Anketi	1) Ağızınızdaki tükürük miktarı çok mu az, çok mu, yoksa hiç mi farketmiyorsunuz?	Evet/Hayır
	2) Yutma güçlüğü yaşıyor musunuz?	
	3) Yemek yerken ağızınızın kurduğunu hissediyor musunuz?	
	4) Kuru yiyecekleri yutarken su içme ihtiyacı duyuyor musunuz?	
Kserostomi Envanteri	1) Ağızımda kuruluk his var	Asla= 1 puan Nadiren= 2 puan Bazen=3 puan Sıklıkla=4 puan Çok sık=5 puan
	2) Kuru gıdaları yemekte zorluk çekiyorum	
	3) Geceleri su içmek için kalkıyorum	
	4) Yemek yerken ağızım kuruyor	
	5) Yiyecekleri yutmaya yardımcı olması için su içiyorum	
	6) Ağız kuruluğunu hafifletmek için şeker veya pastil emiyorum	
	7) Bazı yiyecekleri yutmakta güçlük çekiyorum	
	8) Yüzümde cilt kuruluğu var	
	9) Gözlerimde kuruluk hissi var	
	10) Dudaklarımda kuruluk hissi var	
	11) Burnumun içinde kuruluk hissi var	

Kısaltılmış Kserostomi Envanteri	1) Yemek yerken ağzım kuruyor	Asla = 1 puan Bazen = 2 puan Her zaman = 3 puan
	2) Ağzımın kuruduğunu hissediyorum	
	3) Kuru gıdaları yemekte zorluk çekiyorum	
	4) Bazı yiyecekleri yutmakta güçlük çekiyorum	
	5) Dudaklarımda kuruluk hissi var	
Görsel Analog Ölçeği (VAS)	1) Kuruluktan dolayı konuşmada yaşadığımız zorluğu değerlendirin	I-----I 0 (mm) - 100
	2) Kuruluk nedeniyle yaşadığımız yutkunma güçlüğüne değerlendirin	
	3) Ağzımızda ne kadar tükürük olduğunu değerlendirin	
	4) Ağzımızdaki kuruluğu değerlendirin	
	5) Boğazımızdaki kuruluğu değerlendirin	
	6) Dudaklarımızın kuruluğunu değerlendirin	
	7) Dilinizin kuruluğunu değerlendirin	
	8) Susuzluk seviyenizi değerlendirin	

4.1.2.1. Fox Anketi

Fox anketi ağız kuruluğu ile ilgili kişinin deneyimlerini içeren 9 maddeden oluşmaktadır. Özellikle anketteki 4 maddede hiposalivasyon kaynaklı kserostominin varlığı araştırılır ve bu dört maddeden herhangi birine olumlu yanıt veren hastalar “kserostomik hastalar” olarak nitelendirilir. Bunların dışında azalmış tükürük sekresyonunun varlığı, kuru gıdaların tüketilmesi sırasında su içme ihtiyacı ve yutmada güçlük olup olmadığını belirlemek için sorular yönetilmektedir (Fox ve ark., 1987) (Tablo 2).

4.1.2.2. Kserostomi Envanteri

Kserostomi Envanteri, kronik seyreden kserostominin şiddetinin ölçüldüğü 11 maddeli bir ankettir. Bu ankette hastalara ağız kuruluğu ile ilgili deneyimleri ve eşlik eden sorunlar hakkında sorular sorulmaktadır. Hastadan cevaplarını 1’den (hiçbir zaman) 5’e (çok sık) skorlaması istenir ve elde edilen skor ne kadar yükselirse hastanın yaşam kalitesinde bir o kadar düşüş olduğunu gösterir (Thomson ve ark., 1999). Ancak bu ankette özellikle yüz derisi, burun ve gözlerle ilgili soruların gereksiz ve uzun görülmesi nedeniyle hızlı sonuç elde edilemediği düşünülerek Kısaltılmış Kserostomi Envanteri oluşturulmuştur (Thomson ve ark., 2011). Bu ankette sorular 5 maddeye ve skorlama 1 (asla), 2 (bazen) ve 3 (her zaman) şeklinde olmak üzere en aza indirilmiştir. Kserostomi Envanteri, kserostominin değerlendirilmesinde

daha objektife yakın veriler sunması nedeniyle geçerli ve güvenilir bir anket olarak kabul edilmektedir (Thomson ve ark., 2011) (Tablo 2).

4.1.2.3. Görsel Analog Ölçeği (VAS)

Görsel Analog Ölçeği (VAS), kserostomiye neden olan etkenin klinik açıdan değerlendirilebilmesi için geliştirilen 8 maddelik bir ölçektir. 100 mm'lik bir yatay çizginin üzerinde hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak işaretlemesi istenir. Bu ölçekte hiposalivasyonun varlığı ve buna bağlı gelişebilecek fonksiyon kaybı incelenmektedir. Ayrıca bu ölçek tedavi sonrasında hastanın kserostomi ve fonksiyon kaybına yönelik şikayetlerinde düzelme olup olmadığını değerlendirilmesine de yardımcı olabilir. Ancak kimi zaman elde edilen sonuçların tükürük akışındaki normal değerlere göre tutarsız olabildiği bildirilmiştir (Pai ve ark., 2001) (Tablo 2).

4.2. Objektif Değerlendirme

4.2.1. Klinik Muayene

Klinik muayene hiposalivasyona bağlı kserostominin tanısını koymada objektif veriler sunabilmektedir. Hiposalivasyon varlığında mukoza kuru ve yapışkandır ve tükürük tel tel uzayan veya köpüksü kıvamda gözlenir. Tükürük bezlerinin palpasyonunda tükürük akışı neredeyse hiç izlenmez ve ağız tabanında birikmesi gereken tükürük rezervuarı çok az gözlenir. Diş çürükleri çoğunlukla servikal bölge veya rampant ya da radyasyon çürüğü şeklinde dişlerin kesici kenarları ve tüberkül tepelerinde gözlenebilmektedir. Diş çürüğü dışında dişeti iltihabına da sıklıkla rastlanmaktadır. Oral mukozada ağız kuruluğuna bağlı kandida suşlarının çoğalması ile fungal enfeksiyonlar izlenebilmektedir. Ayrıca mukoza daha hassas olduğu için oral aftöz ülserasyonlar sık oluşur. Dudaklarda kuruluğa bağlı çatlamlar ve dudak köşelerinde fissür görüntüsünde anguler keilitis gözlenebilir. Dilde papillaların silindiği parlak kırmızı görüntü ile karakterize atrofik glossit çoğunlukla izlenir. Bunların dışında, Sjögren sendromu ve HIV enfeksiyonu gibi sistemik hastalıklarda parotis bezleri ve nadiren submandibular bezlerde şişme gözlenebilmektedir (Mravak-Stipetić, 2012; Villa ve ark., 2015; Jacob ve ark., 2022; Kapourani ve ark., 2022; Diego ve ark., 2023).

4.2.2. Tükürük Testleri

Sialometri, tükürük bezi işlevini ve tükürük hacminin değerlendirilmesi için en yaygın kullanılan tükürük testidir. Bu testte belirli bir zaman aralığında üretilen tükürük miktarının ölçülmesi sonucu tükürük akış

hızlarının dinlenme sırasında 0,1 ml/dk veya stimülasyon sonucu 0,7 ml/dk altında olması durumunda hiposalivasyon olduğu kabul edilir (Barbieri ve ark., 2020; Jacob ve ark., 2022; Kapourani ve ark., 2022). Modifiye Schirmer testi ve Saxon testi tükürük akış hızlarını ölçmek için kullanılan diğer testlerdir ve hiposalivasyon için sınır değerler sialometri ile benzerlik göstermektedir (Chen ve ark., 2005; Falcão ve ark., 2013). Ancak tükürük testlerinin bunama, felç veya hastalık nedeniyle oral disfonksiyon yaşayan bireylerde kullanımı mümkün değildir (Diego ve ark., 2023).

4.2.3. Radyografik Görüntüleme

Radyografiler tükürük bezinde fonksiyon kaybına neden olabilecek tükürük bezi enfeksiyonu, tükürük bezi taşı veya bezde var olan anormal durumların tespitinde faydalı olabilmektedir. Sialografi, sintigrafi, ultrasonografi, magnetik rezonans görüntüleme ve 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi bu amaçla kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bunların dışında tek başına bilgisayarlı tomografi çoğunlukla sert dokuların görüntülenmesinde tercih edilmesine karşın tükürük bezlerindeki kistik patolojilerin tespiti için kullanılabilir (Khalid ve ark., 2021; Diego ve ark., 2023).

4.2.3.1. Sialografi

Sialografi, tükürük kanallarının tüm yapısını göstererek tükürük bezinde taş veya tümör varlığı nedeniyle kanalların seyrinde oluşan değişikliklerin tespit edilmesini sağlar (Hasson ve ark., 2010; Khalid ve ark., 2021; Jacob ve ark., 2022). Sialografi kserostomiye neden olabilecek etkenlerin tespitinde değerli ve güvenilir sonuçlar vermesine karşın kontrast madde alerjisi ve kontrast maddenin enjeksiyonu nedeniyle invaziv bir işlem olması ve hastanın maruz kaldığı radyasyon nedeniyle birtakım dezavantajlara sahiptir (Hasson ve ark., 2010; Afzelius ve ark., 2016; Khalid ve ark., 2021).

4.2.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, su içeren yapıları görselleştirme ve saptama yeteneği sayesinde tükürük bezi parankimindeki patolojik durumların ve duktal anomalilerin teşhis edilmesine yardımcı olur. Böylece kserostomiye neden olan etkenin daha iyi anlaşılması için bez anatomisini en küçük ayrıntısına kadar ortaya çıkarabilmektedir (Khalid ve ark., 2021). Ayrıca yapılan bir çalışmada, kontrast madde olarak tükürüğün kullanıldığı manyetik rezonans sialografisi ile kserostomiye neden olan etkenin belirlenmesine yönelik olumlu sonuçların elde edildiği bildirilmiştir (Katsura ve ark., 2020).

4.2.3.3. *Ultrasonografi*

Ultrasonografi, kserostomi gibi semptomlarda tükürük bezlerinin duktal ve parankimal morfolojisindeki anormal durumları incelemek için kullanılmaktadır. Özellikle tükürük bezi taşlarının saptanmasında sialografiye kıyasla daha sık tercih edilmektedir (Afzelius ve ark., 2016; Khalid ve ark., 2021). Ayrıca manyetik rezonans görüntülemenin pahalı ve hassas bir görüntüleme olması nedeniyle ultrasonografi tükürük bezinin boyutunu ölçerken ve bezdeki iltihaplanmayı değerlendirirken daha çok kullanılmaktadır (Mortazavi ve ark., 2016; Diego ve ark., 2023). Ultrasonografi invazif olmaması, iyonize radyasyon içermemesi ve düşük maliyetli olması açısından basit ve güvenilir bir yöntem olmasına karşın belirgin değişiklikler dışında hafif derecedeki parankimal doku varyasyonlarının tespitinde yetersiz kalabilmektedir (Mortazavi ve ark., 2016; Martire ve ark., 2018; Khalid ve ark., 2021).

4.2.3.4. *Sintigrafi*

Sintigrafi, kserostomiye yönelik tükürük bezindeki işlev bozukluğunun şiddetini değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu görüntüleme tekniği yalnızca tükürük birikiminin ve salgılanmasının yorumlanmasına yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda kantitatif analiz için de bilgi sağlar. Sintigrafide radyonüklid olarak kullanılan ^{99m}Teknesyum perteknetatın intravenöz verilmesi sonrası bu maddenin tükürük bezleri tarafından alınan ve bu maddenin bezden salgılanan miktarı değerlendirilmektedir (Barbieri ve ark., 2020; Khalid ve ark., 2021). Sintigrafiden elde edilen sonuçlar Schall sınıflamasına göre değerlendirilmekte olup bu sınıflamaya göre radyonüklid enjekte edildikten sonra bezin bu maddeyi almasına yönelik olan aktivitesine karşılık gelen tükürük bezinin işlevi dört derecede gruplandırılmıştır; 1. derece normaldir ve 4. derece ise toplam işlev kaybını veya alımın eksik olduğunu gösterir (Vinagre ve ark., 2009; Khalid ve ark., 2021). Ancak yapılan değerlendirme gözlemciye bağlı olduğu için yanlış yorumlanma ihtimalinin olması ve yüksek maliyetli bir görüntüleme yöntemi olması nedeniyle dezavantaj yaratmaktadır (Barbieri ve ark., 2020; Khalid ve ark., 2021).

4.2.3.5. *F18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi*

F18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi, dokunun metabolik aktivitesi hakkında bilgi verebilmesi nedeniyle özellikle baş-boyun kanserli hastalarda radyoterapi sonrası bezin fonksiyonu ile ilgili bilgi vermektedir (van Dijk ve ark., 2018; Khalid ve ark.,

2021). 11C-metiyonin Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi ise yüksek doz radyoterapi sonrasında 11C-metiyoninin metabolik klirensini göstererek tükürük akışı ile ilgili önemli bir biyobelirteç olarak görev alır (Atif ve ark., 2020; Khalid ve ark., 2021).

5. Kserostomi Tedavisinde Yaklaşımlar

Kserostomiye yönelik yaklaşımlarda semptomları tedavi ederek yaşam kalitesini iyileştirmek, kaybedilen fonksiyonları geri kazandırmak ve hiposalivasyona bağlı olası sonuçları önlemek ve varsa bunları düzeltmek amaçlanmaktadır (Barbieri ve ark., 2020; Diego ve ark., 2023).

5.1. Koruyucu Önlemler

Kserostominin tedavisinde öncelikli olarak hastanın kserostomiye neden olabilecek yaşam tarzı ve alışkanlarının değiştirilmesi önemlidir (Barbe, 2018; Hemalatha ve ark., 2019). Sıvı alımının artırılması, ağrıya, mukozal tahrişe ve dişlerde demineralizasyona yol açabilecek kuru, asitli ve baharatlı gıdalar ve gazlı içecekler ile alkol, sigara ve kafein tüketiminden uzak durulması ve mümkünse stresin azaltılması hastaya öğütlenmelidir (Mravak-Stipetić, 2012; Falcão ve ark., 2013; Barbe, 2018; Jacob ve ark., 2022).

Kserostomili hastalarda çürük, dişeti iltihabı ve kandidiyazis gibi enfeksiyonlara yatkınlığın kontrol altında alınabilmesi için hastalar düzenli olarak her 3-4 ayda bir hekime kontrol randevusuna gelmelidir. Ağız bakım davranışları ve motivasyonu konusunda hastalar bilgilendirmeli ve hastaya çürüğün önlenmesine yardımcı florürlü jel veya vernik uygulaması yapılmalı ve florür içerikli diş macunu ve gargaraların kullanılması tavsiye edilmelidir (Barbe, 2018; Jacob ve ark., 2022; Kapourani ve ark., 2022). Dişeti iltihabının önlenmesinde antimikrobiyal gargaraların kullanımı önerilebilir ve mantar enfeksiyonlarına karşı antifungal gargara veya merhemler reçete edilebilmektedir (Hemalatha ve ark., 2019).

Kserostomiye neden olabilecek kontrollü olmayan sistemik hastalıklar hekim kontrolüne alınmalıdır. Kserostominin nedeni kullanılan ilacın kendisi, dozu veya çoklu ilaç kullanımı ise ilacın dozunun ve kullanılan ilaç sayısının azaltılması veya daha az kserojenik yan etkiye sahip ilaçla değiştirilmesi gerekebilmektedir. Bu açıdan tedavide yapılacak herhangi bir değişikliğe hastalığın tedavisinden sorumlu hekim ile konsültasyon yapılarak karar verilmelidir (Villa ve ark., 2015; Barbe, 2018; Jacob ve ark., 2022).

5.2. Tükürük Stimulantı Ajanlar

Tükürük stimulantları veya sialogog ajanlar, tükürük bezinin işlevini destekleyen ve böylece tükürük akışını artırıcı görev gören ajanlardır. Bu ajanlar mekanik, gustatör ve farmakolojik stimulantlar olarak sınıflandırılmaktadır (Barbieri ve ark., 2020).

5.2.1. Mekanik ve Gustatör Stimulantlar

Tükürük bezi fonksiyonu azalmış hastalara şekersiz veya ksilitol, sorbitol gibi antimikrobiyal bileşen içerikli sakızları çiğnemesi sıklıkla önerilmektedir (Barbieri ve ark., 2020; Jacob ve ark., 2022). Sakız çiğnenmesi ile oluşan mekanik etki sonucu tükürük akışı artarak tükürüğün tamponlama kapasitesi artar ve böylece tükürük ve biyofilmin pH'nın artması ile ortamdaki pH dengesi sağlanmış olur. Ancak dişsiz veya protez tutuculuğunda problemi olan, temporomandibular disfonksiyona sahip veya sakız bileşenlerine karşı intoleransı olan kişilere sakız çiğnemesi tavsiye edilmemelidir (Barbieri ve ark., 2020).

Tükürüğün gustatör yol ile uyarılması ise elma ve armut gibi turunçgillerin veya bikarbonat çözeltilerinin, limon damlatılmış su, papatya çayı, tuzlu su veya hidrojen peroksit içeren su gibi sıvıların tüketilmesi ile sağlanabilmektedir. Bunların dışında C vitamini tabletlerinin emilmesi de benzer etki yaratabilmektedir. Ancak limonlu su ve C vitamini tableti kullanımının ağzı ve mide mukozasını irrite ederek hastayı rahatsız edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Barbieri ve ark., 2020).

5.2.2. Farmakolojik Stimulantlar

Farmakolojik stimulantlar olarak pilokarpin, sevimelin, betanekol, bromheksin, nizatın ve anethol gibi pek çok sayıda ilaç bulunmaktadır (Nagarajan&Gunasekaran, 2021; Jacob ve ark., 2022; Diego ve ark., 2023). Ancak bu ilaçlar arasında sadece pilokarpin ve sevimelin Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kserostomide kullanım için onaylanmıştır (Sasportas ve ark., 2013; Barbieri ve ark., 2020). Pilokarpin muskarinik etkili parasempatometik özellikli bir ilaç olup sevimelin ise muskarinik reseptörlere karşı yüksek affinite göstererek etki göstermektedir. Pilokarpin için Sjögren sendromu ve radyoterapi ile gelişen kserostomi semptomlarının tedavisinde; sevimelin için ise özellikle Sjögren sendromunda görülen kserostominin iyileştirilmesinde başarı olduğu bildirilmiştir (LeVeque ve ark., 1993; Sasportas ve ark., 2013). Kısa süreli etkisi olan bu ilaçlar için pilokarpinin 5 mg ve sevimelinin 30 mg olacak şekilde günde 3 defa ve en az 3 ay kullanılması önerilmektedir (Braga ve ark., 2009; Barbieri ve ark., 2020; Jacob ve ark., 2022). Ancak bu ilaçlar aşırı terleme, bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, bronkospazm,

karın ağrısı, bulantı ve kusma, ishal, sık idrara çıkma ve görme bozukluğu gibi yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (Sasportas ve ark., 2013; Barbieri ve ark., 2020). Ayrıca bu ilaçlar, antidepresan ilaçlar veya klozapin gibi parasempatomimetik ilaçlar ile birlikte kullanıldığında antikolinergik etkiyi antogonize edebilir ve beta-adrenerjik ilaçlarla birlikte alınırlarsa kardiyak problemlere sebep olabilir (Mravak-Stipetić, 2012; Jacob ve ark., 2022). Bu nedenle astım, kronik obstrüktif pulmoner hastalık (KOAH), kalp yetmezliği, epilepsi, hipertiroidizm, glokom, gastrik ülser ve parkinson hastalarında bu ilaçların kullanılması kontraendikedir (Villa ve ark., 2015; Barbieri ve ark., 2020; Jacob ve ark., 2022).

5.3. Tükürük Preparatları

Tükürük preparatları, tükürük bezi fonksiyonu zarar görmüş hastalarda ağız ortamının nemlendirip daha kaygan hale getirilmesine yardımcı olmaktadır. Bu preparatlar, tükürük kıvamında veya sekresyonunda değişikliğe neden olmaksızın normal tükürüğün fiziksel ve kimyasal özelliklerini birebir taklit ederek etki gösterirler (Hemalatha ve ark., 2019; Barbieri ve ark., 2020; Jacob ve ark., 2022; Solarska&Żylicz, 2023). Tükürük preparatları sıvı, sprey, jel, krem, gargara, sakız ve diş macunu gibi farklı formlarda bulunmaktadır. Şiddetli kserostomi olgularında gün boyu sıvı formdaki ajanların ve gece ise jel formundaki ajanların kullanılması daha uygun olabilmektedir (Kapourani ve ark., 2022). Ayrıca kısa süreli etkileri nedeniyle bu ajanlar hastanın ihtiyacına ve kserostominin şiddetine göre yemeklerden evvel ve gece yatmadan önce kullanılmalıdır (Barbieri ve ark., 2020).

5.4. Antioksidan Ajanlar

Antioksidan ajanların kullanılması özellikle radyasyona bağlı oluşan oksidatif stresin kserostomiye neden olması açısından oldukça önem taşımaktadır (Sardellitti ve ark., 2023). Yapılan bir çalışmada koenzim Q-10'un elektrondan zengin formu olan ubikinolun oksidatif strese karşı tükürük bezinin sekretuar fonksiyonlarını korumada etkili olduğu rapor edilmiştir (Ushikoshi-Nakayama ve ark., 2019). Ayrıca vitamin-e (alfatokoferol) kullanımının tükürükteki pH ve amilaz enzimi aktivitesi gibi önemli tükürük parametrelerinde olumlu etki gösterdiği ve kserostomiye azaltabildiği gösterilmiştir (Chitra&Shyamala Devi, 2008). Bunların dışında doğal bir karotenoid olan likopenin, serum lipid peroksidasyonunu ve düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunu azaltmada oldukça başarılı olduğu ve kserostomiye gidermede etkili olabileceği öne sürülmüştür (Garrido ve ark., 2013).

5.5. Sitoprotektif Ajanlar

Sitoprotektif ajanlar, serbest radikal üretimini ve oksidatif stresin neden olduğu zararlı etkiyi azaltarak teröpatik etkinliği bozmaksızın kemoterapi ajanlarına ve radyoterapiye karşı dokuların korunmasını sağlar (Sasportas ve ark., 2013; Barbieri ve ark., 2020). Amifostin, güçlü sitoprotektif bir ajan olup önerilen doz her seanstan 15 ila 30 dakika önce 3 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde günde bir kez 200 mg/m²'dir (Sasportas ve ark., 2013; Alevizos ve ark., 2017; Barbieri ve ark., 2020; Jacob ve ark., 2022). Ancak amifostinin yüksek maliyeti ve bulantı, kusma, hipotansiyon ve alerjik reaksiyonlar gibi sık görülen yan etkileri nedeniyle kserostomide kullanımı yaygınlaşmamıştır (Alevizos ve ark., 2017; Barbieri ve ark., 2020; Solarska&Żylicz, 2023). Diğer bir ajan tempol ise selektif radyoprotektif özellikte olup sistemik (intravenöz veya subkutan) veya topikal (gargara veya jel) olarak radyoterapiden 5-10 dakika önce uygulanabilmektedir. Ancak kserostomiye önlemek için tempol kullanımına ilişkin halen klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Jensen ve ark., 2010; Barbieri ve ark., 2020).

5.6. Düşük Doz Lazer Tedavisi

Düşük doz lazer tedavisi (904 nm), hücrel metabolizmanın biyomodülasyonuna yardımcı olduğu ve mutajenik ve fototermal etkiler olmaksızın analjezik ve antienflamatuvar etki gösterebildiği için çeşitli hastalıklar ve komplikasyonların tedavisinde kullanılabilir (Barbieri ve ark., 2020; Solarska&Żylicz, 2023). Düşük doz lazer tedavisinin rezervuar tükürük üretimini artırabileceği veya bezin rejenerasyonunu sağlayarak kserostomiye azaltabileceğini öne süren çalışmalara karşın (Palma ve ark., 2017; Ribeiro ve ark., 2021), diğer çalışmalar kserostomiye iyileştirmesi açısından önemli bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (Saleh ve ark., 2014; Fidelix ve ark., 2018). Ayrıca, lazer tedavisinin rezidüel tümör hücrelerinde büyüme ve metastaz yapma ihtimali düşünüldüğünde onkoloji hastalarında kullanımından endişe duyulmaktadır (Myakishev-Rempel ve ark., 2012). Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde; düşük doz lazer tedavisinin kserostominin tedavisindeki etkinliğini gösteren daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (Solarska&Żylicz, 2023).

5.7. Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)

Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonunun (TENS), sekretomotor lifleri parotis bezine taşıyan aurikulotemporal siniri uyarak tükürük sekresyonunu arttırabildiği öne sürülmüştür (Salimi ve ark., 2021; Jacob ve ark., 2022). Baş-boyun kanserli kserostomik hastalarda TENS ile tükürük bezlerinin uyarılması sonucu tükürüğün üretilmesine fayda sağladığı

gösterilmiştir (Salimi ve ark., 2021). Ancak, TENS'in kserostominin tedavisinde başarısını inceleyen daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Solarska&Żylicz, 2023).

5.8. Tükürük Pili

Tükürük pili, nöroelektrostimülasyon yoluyla tükürük salgısını arttırabilen cihazlardır. Birinci nesil üretilen piller, oral mukoza üzerine günlük birkaç dakika boyunca yerleştirilen bir probdan oluşur. İkinci nesil, ağız koruyucusuna benzeyen, özel yapım, çıkarılabilir bir ağız içi apareyi olarak üretilmiştir. Üçüncü nesil ise dental implanta benzemekte ve uzaktan kumandalı olarak kontrol edilebilmektedir (Rao ve ark., 2019; Jacob ve ark., 2022).

5.9. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Hiperbarik oksijen tedavisi anjiyogenezi, rejenerasyonu, revaskularizasyonu, kök hücre üretimini ve kollajen sentezini uyararak radyasyona maruz kalan dokularda oksijen gerilimini artırır ve böylece tükürük akışının normale dönmesine yardımcı olur. Hiperbarik oksijen tedavisinin kserostomi tedavisinde olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Sherlock ve ark., 2018). Ancak hiperbarik oda sayısının sınırlı olması veya birçok ülkede bu tesislerin hiç bulunmaması yöntemin bu amaçla kullanımını kısıtlamaktadır (Solarska&Żylicz, 2023).

5.10. Akupunktur

Akupunktur, sempatik ve parasempatik sinir sistemini tetikleyerek tükürük bezlerinden nöropeptit salgılanmasını uyarır ve böylece asinüslerde artan kan akışı tükürük salgısının artmasına yardımcı olur (Tariq ve ark., 2015; Barbieri ve ark., 2020). Akupunktur noktaları, her iki kulak ve işaret parmaklarının radyal kısmını içerir ve tedavi haftada üç ila dört kez ve ardından aylık olarak planlanır ve en az altı ay devam eder (Tariq ve ark., 2015; Jacob ve ark., 2022). Ancak akupunturun kanser hastalarında kserostomi tedavisindeki etkinliğini inceleyen sistematik bir derlemede tükürük akış hızına etkisi bakımından akupunktur ve sahte akupunktur uygulamaları arasında belirgin bir fark gözlenmediği ve etkinin akupunturun kendisinden değil, plasebo etkisinden kaynaklanıyor olabileceği varsayılmıştır (Ni ve ark., 2020). Akupunktur ve kserostomi arasındaki ilişki hakkında çok az bilgi ve yüksek kaliteli çalışma bulunması nedeniyle hastalarda rutin olarak kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Diego ve ark., 2023; Solarska&Żylicz, 2023).

5.11. Kök Hücre Tedavisi

Tükürük bezine transplante edilen kök hücrelerinin doku homeostazını ve tükürük akışındaki azalmayı düzelterek kserostominin kontrol altına alınabileceği öne sürülmektedir (Tariq ve ark., 2015; Nevens&Nuyts, 2016; Barbieri ve ark., 2020). Özellikle radyasyona maruz kalan hasar görmüş tükürük bezlerinin kök hücre tedavisi ile kurtarılacağı ve bunda kullanılan kemik iliği kök hücrelerinin asiner benzeri hücrelere farklılaşabilmesinin etkili olduğu bildirilmiştir (Nevens&Nuyts, 2016). Bunun için kök hücrelerin antineoplastik tedaviden önce toplanması ve tedaviden sonra etkilenen tükürük bezlerine nakledilmesi gerekmektedir (Tariq ve ark., 2015; Nevens&Nuyts, 2016; Barbieri ve ark., 2020). Yapılan bir çalışmada mezenkimal kök hücre (MKH) enjekte edilen submandibular tükürük bezinde plasebo olarak kullanılan salin solüsyonuna kıyasla tükürük akışında önemli ölçüde artış olduğu rapor edilmiştir (Grønhøj ve ark., 2017). Başka bir çalışmada ise insanların tükürük bezlerinde de bulunan ve c-kit+ olarak adlandırılan yeni bir hücre popülasyonunun antineoplastik tedavi gören kemirgenlerin radyasyondan etkilenen tükürük bezlerinin fonksiyonlarını ve morfolojisini yeniden eski haline getirebildiği gösterilmiş olmasına rağmen tedavide başarısını gösterecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Alevizos ve ark., 2017).

5.12. Gen Tedavisi

Gen tedavisi, var olan hücresel işlev bozukluğunu düzeltmek veya yeni bir hücresel işlevi uyarabilmek için belirli hücrelere işlevsel bir genin eklenmesidir. Gen tedavisi özellikle antineoplastik tedavi gören tükürük bezleri hasar görmüş hastalarda tükürük bezindeki işlev bozukluğunu düzeltebilmek, terapötik proteinleri üretebilmek ve kserostomiye tedavi edebilmek için alternatif ve umut verici bir yaklaşım olarak görülmektedir (Tariq ve ark., 2015; Barbieri ve ark., 2020). Ancak bu amaçla insanlarda rutin klinik kullanıma hazır bir gen tedavisinin hiçbir oral uygulaması bulunmamakta olup daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Alevizos ve ark., 2017; Barbieri ve ark., 2020).

5.13. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri ile tedavinin kserostomide etkili bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve keratinosit büyüme faktörü (KGF) uygulanması sonucu tükürük asiner hücrelerinin ve kök hücrelerinin apoptozusunun baskılanarak hücrelerin korunduğu ve kök hücrelerin büyümesinin hızlandığı ve hatta sayılarının arttığı bildirilmiştir (Alevizos ve ark., 2017). Ancak FDA

tarafından diyabet ve amiotrofik lateral skleroz gibi bazı hastalıklarda IGF-1 enjeksiyonu onaylanmamaktadır. Ayrıca büyüme faktörlerinin kserostominin tedavisinde kullanımına ilişkin ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Alevizos ve ark., 2017; Barbieri ve ark., 2020).

5.14. Tükürük Bezi Nakli

Baş-boyun radyoterapisinden önce eğer tükürük bezinin tamamı radyasyon alanı içerisinde kalıyorsa tükürük bezinin cerrahi olarak başka bir bölgeye nakledilmesi bezin korunmasında yardımcı olabilir. Örneğin; submandibular bezi radyasyonun etkilerinden korumak için bezin submental bölgeye veya önkol gibi uzak bir bölgeye geçici olarak nakledilerek kserostominin önlenebileceği düşünülmektedir (Mravak-Stipetić, 2012; Sood ve ark., 2014; Barbieri ve ark., 2020; Jacob ve ark., 2022). Ancak bu teknik invaziv bir prosedür olması, yeterli süre, altyapı ve uzman hekime ihtiyacın olunması nedeniyle dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca bu prosedürün kemoterapi hastalarındaki antineoplastik ilaçların sistemik etkilerine karşı faydalı olamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır (Barbieri ve ark., 2020).

SONUÇ

Kserostomili hastalarda genel refah ve konforun yeniden kazanılması ve fonksiyonel kaybın iyileştirebilmesi için kserostomiye neden olan etkenin doğru bir şekilde tespit edilmesi ve hastaya en uygun önleyici ve tedavi edici yaklaşımda bulunulması gerekmektedir. Bu açıdan sağlık çalışanlarının kserostominin etiyojisi, tanıya varmada kullanabileceği yöntemler, ilişkili komplikasyonlar ve bunların yönetimi konusunda güncel ve kapsamlı bilgiye sahip olması oldukça önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Afzelius P, Nielsen MY, Ewertsen C, Bloch KP. Imaging of the major salivary glands. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(1):1-10.
- Akkaş İ, Toptaş O, Özcan F. Ağz kuruluğu. *Acta Odontol Turc*. 2014;31(1):54-60.
- Alevizos I, Zheng C, Cotrim AP, Liu S, McCullagh L, Billings ME, Goldsmith CM, Tandon M, Helmerhorst EJ, Catalán MA, Danielides SJ, Perez P, Nikolov NP, Chiorini JA, Melvin JE, Oppenheim FG, Illei GG, Baum BJ. Late responses to adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 gene for radiation-induced salivary hypofunction. *Gene Ther*. 2017;24(3):176-186.
- Amerongen AV, Veerman EC. Saliva--the defender of the oral cavity. *Oral Dis*. 2002;8(1):12-22.
- Atif S, Wahab NA, Ghafoor S, Saeed MQ, Ahmad A. Salivary and imaging-based biomarkers of radiation therapy-induced xerostomia. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(3):938-942.
- Azhar J. Clinical evaluation of xerostomia in patients infected with chronic hepatitis c virus. *PODJ*. 2018;34.
- Barbe AG, Deutscher DHC, Derman SHM, Hellmich M, Noack MJ. Subjective and objective halitosis among patients with Parkinson's disease. *Gerodontology*. 2017;34(4):460-468.
- Barbe AG. Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. *Drugs Aging*. 2018;35(10):877-885.
- Barbieri T, Costa KC, Guerra LFC. Current alternatives in the prevention and treatment of xerostomia in cancer therapy. *RGO, Rev Gaúch Odontol*. 2020;68:e20200016.
- Baum BJ, Alevizos I, Chiorini JA, Cotrim AP, Zheng C. Advances in salivary gland gene therapy - oral and systemic implications. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(10):1443-1454.
- Bergdahl M. Salivary flow and oral complaints in adult dental patients. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000;28(1):59-66.
- Braga MA, Tarzia O, Bergamaschi CC, Santos FA, Andrade ED, Groppo FC. Comparison of the effects of pilocarpine and cevimeline on salivary flow. *Int J Dent Hyg*. 2009;7(2):126-130.
- Chambers MS, Garden AS, Kies MS, Martin JW. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management. *Head Neck*. 2004;26(9):796-807.
- Chen A, Wai Y, Lee L, Lake S, Woo SB. Using the modified Schirmer test to measure mouth dryness: a preliminary study. *J Am Dent Assoc*. 2005;136(2):164-70; quiz 229-30.

- Chitra S, Shyamala Devi CS. Effects of radiation and alpha-tocopherol on saliva flow rate, amylase activity, total protein and electrolyte levels in oral cavity cancer. *Indian J Dent Res.* 2008;19(3):213-218.
- Dawes C. How much saliva is enough for avoidance of xerostomia? *Caries Res.* 2004;38(3):236-240.
- Diego ATO, Miguel ORV, Patricia GP. Xerostomia: Etiology, diagnosis, prevalence, and treatment literature review. *International Journal of Applied Dental Sciences.* 2023;9(1):75-79.
- Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer.* 2006;107(11):2525-2534.
- Falcão DP, da Mota LM, Pires AL, Bezerra AC. Sialometry: aspects of clinical interest. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(6):525-531.
- Fantozzi PJ, Pampena E, Di Vanna D, Pellegrino E, Corbi D, Mammucari S, Alessi F, Pampena R, Bertazzoni G, Minisola S, Mastroianni CM, Polimeni A, Romeo U, Villa A. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(6):102721.
- Fidelix T, Czapkowski A, Azjen S, Andriolo A, Neto PH, Trevisani V. Low-level laser therapy for xerostomia in primary Sjögren's syndrome: a randomized trial. *Clin Rheumatol.* 2018;37(3):729-736.
- Foglio-Bonda PL, Rocchetti V, Nardella A, Fantinato M, Sandhu K, Foglio-Bonda A. Salivary pH and flow rate in menopausal women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(3):918-922.
- Fox PC, Busch KA, Baum BJ. Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *J Am Dent Assoc.* 1987;115(4):581-584.
- Garrido M, González-Flores D, Marchena AM, Prior E, García-Parra J, Barriga C, Rodríguez Moratinos AB. A lycopene-enriched virgin olive oil enhances antioxidant status in humans. *J Sci Food Agric.* 2013;93(8):1820-1826.
- Grønhoj C, Jensen DH, Glovinski PV, Jensen SB, Bardow A, Oliveri RS, Specht L, Thomsen C, Darkner S, Kiss K, Fischer-Nielsen A, von Buchwald C. First-in-man mesenchymal stem cells for radiation-induced xerostomia (MESRIX): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):108.
- Hasson O. Modern sialography for screening of salivary gland obstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2):276-280.
- Hemalatha VT, Julius A, Kishore Kumar SP, Periyasamy TT, Mani Sundar N. Xerostomia: a current update for practitioners. *Journal: Drug Invention Today.* 2019;12(3):388-392.
- Ikebe K, Matsuda K, Kagawa R, Enoki K, Yoshida M, Maeda Y, Nokubi T. Association of masticatory performance with age, gender, number of teeth,

- occlusal force and salivary flow in Japanese older adults: is ageing a risk factor for masticatory dysfunction? *Arch Oral Biol.* 2011;56(10):991-996.
- Jacob LE, Krishnan M, Mathew A, Mathew AL, Baby TK, Krishnan A. Xerostomia - A Comprehensive Review with a Focus on Mid-Life Health. *J Midlife Health.* 2022;13(2):100-106.
- Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NN, Mello AL, Muniz LV, Murdoch-Kinch CA, Nair RG, Napeñas JJ, Nogueira-Rodrigues A, Saunders D, Stirling B, von Bültzingslöwen I, Weikel DS, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section; Oral Care Study Group; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1061-1079.
- Kapourani A, Kontogiannopoulos KN, Manioudaki AE, Pouloupoulos AK, Tsalikis L, Assimopoulou AN, Barmpalexis P. A Review on Xerostomia and Its Various Management Strategies: The Role of Advanced Polymeric Materials in the Treatment Approaches. *Polymers (Basel).* 2022;14(5):850.
- Katsura K, Funayama S, Ito K, Nohno K, Kaneko N, Takamura M, Soga M, Kobayashi T, Hayashi T. Radiological imaging features of the salivary glands in xerostomia induced by an immune checkpoint inhibitor. *Oral Radiol.* 2021;37(3):531-536.
- Khalid A, Elahi S, Qurban A, Atif S. Xerostomia diagnosis - A narrative review. *J Pak Dent Assoc.* 2021;31(1):49-54.
- Kim YH, Jeong WJ, Jung KY, Sung MW, Kim KH, Kim CS. Diagnosis of major salivary gland tuberculosis: experience of eight cases and review of the literature. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(12):1318-1322.
- Koshimune S, Awano S, Gohara K, Kurihara E, Ansai T, Takehara T. Low salivary flow and volatile sulfur compounds in mouth air. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96(1):38-41.
- Kumar S, Gupta P. Clinical implications of xerostomia in geriatric population. *Int J Contemp Med Res.* 2018;5:C25-29.
- LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW, Gallagher SC, Muscopolat CC. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol.* 1993;11(6):1124-31.
- Martire MV, Santiago ML, Cazenave T, Gutierrez M. Latest Advances in Ultrasound Assessment of Salivary Glands in Sjögren Syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2018;24(4):218-223.

- Messmer MB, Thomsen A, Kirste S, Becker G, Momm F. Xerostomia after radiotherapy in the head & neck area: long-term observations. *Radiother Oncol.* 2011;98(1):48-50.
- Mortazavi H, Baharvand M, Movahhedian A, Mohammadi M, Khodadoustan A. Xerostomia due to systemic disease: a review of 20 conditions and mechanisms. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(4):503-510.
- Mortazavi S, Imanimoghaddam M, Davachi B, Pakfetrat A, Alimohammadi M. Evaluation of magnetic resonance sialography and ultrasonography findings in salivary glands of patients with xerostomia. *Cumhur Dent J.* 2016;19.
- Mravak-Stipetić M. Xerostomia – Diagnosis and treatment. *Med Sci.* 2012;38:69-91.
- Myakishev-Rempel M, Stadler I, Brondon P, Axe DR, Friedman M, Nardia FB, Lanzafame R. A preliminary study of the safety of red light phototherapy of tissues harboring cancer. *Photomed Laser Surg.* 2012;30(9):551-558.
- Nagarajan H, Gunasekaran T. Xerostomia diagnosis and management. *Int J Community Dent.* 2021;9:70-73.
- Nevens D, Nuyts S. The role of stem cells in the prevention and treatment of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer Med.* 2016;5(6):1147-1153.
- Ni X, Tian T, Chen D, Liu L, Li X, Li F, Liang F, Zhao L. Acupuncture for Radiation-Induced Xerostomia in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther.* 2020 J;19:1534735420980825.
- Pai S, Ghezzi EM, Ship JA. Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91(3):311-316.
- Pajukoski H, Meurman JH, Halonen P, Sulkava R. Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92(6):641-9.
- Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci.* 2017;32(4):827-832.
- Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis.* 2002;8(3):117-129.
- Pink R, Simek J, Vondrakova J, Faber E, Michl P, Pazdera J, Indrak K. Saliva as a diagnostic medium. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009;153(2):103-110.

- Rao RS, Akula R, Satyanarayana TSV, Indugu V. Recent Advances of Pacemakers in Treatment of Xerostomia: A Systematic Review. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2019;9(4):311-315.
- Rao V, Curran J, Blair EA, Sweiss NJ. Salivary glands sarcoidosis. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;19:234-236.
- Reddy SP, Leman CR, Marks JE, Emami B. Parotid-sparing irradiation for cancer of the oral cavity: maintenance of oral nutrition and body weight by preserving parotid function. *Am J Clin Oncol.* 2001;24(4):341-346.
- Ribeiro LN, Lima MH, Carvalho AT, Albuquerque RF, Leão JC, Silva IH. Evaluation of the salivary function of patients in treatment with radiotherapy for head and neck cancer submitted to photobiomodulation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;26(1):e14-e20.
- Saleh J, Figueiredo MAZ, Cherubini K, Braga-Filho A, Salum FG. Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: a pilot study. *Photomedicine Laser Surg.* 2014;32(10):546-552.
- Salimi F, Saavedra F, Andrews B, FitzGerald J, Winter SC. Trans-cutaneous electrical nerve stimulation to treat dry mouth (xerostomia) following radiotherapy for head and neck cancer. A systematic review. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;63:102146.
- Samnieng P, Ueno M, Shinada K, Zaitso T, Wright FA, Kawaguchi Y. Association of hyposalivation with oral function, nutrition and oral health in community-dwelling elderly Thai. *Community Dent Health.* 2012;29(1):117-123.
- Sardellitti L, Bortone A, Filigheddu E, Serralutzu F, Milia EP. Xerostomia: From Pharmacological Treatments to Traditional Medicine-An Overview on the Possible Clinical Management and Prevention Using Systemic Approaches. *Curr Oncol.* 2023;30(5):4412-4426.
- Sasportas LS, Hosford DN, Sodini MA, Waters DJ, Zambricki EA, Barral JK, Graves EE, Brinton TJ, Yock PG, Le QT, Sirjani D. Cost-effectiveness landscape analysis of treatments addressing xerostomia in patients receiving head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(1):e37-51.
- Sherlock S, Way M, Tabah A. Hyperbaric oxygen treatment for the management of radiation-induced xerostomia. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018;62(6):841-846.
- Solarska A, Zbigniew Żylicz Z. Treatment of dry mouth (xerostomia). *Palliative Medicine in Practice.* 2023;17(1):39-47.
- Sood AJ, Fox NF, O'Connell BP, Lovelace TL, Nguyen SA, Sharma AK, Hornig JD, Day TA. Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2014;50(2):77-83.

- Suri V, Suri V. Menopause and oral health. *J Midlife Health*. 2014;5(3):115-120.
- Tariq A, Jamshaid M, Majeed I. Xerostomia: post radiation management strategies. *Int J Pharmac Res Allied Sci*. 2015;4(3):35-47.
- Tauro LE, George C, Kamath A, Swethadri G, Gatty R. Primary tuberculosis of submandibular salivary gland. *J Glob Infect Dis*. 2011;3(1):82-85.
- Thomson WM, van der Putten GJ, de Baat C, Ikebe K, Matsuda K, Enoki K, Hopcraft MS, Ling GY. Shortening the xerostomia inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112(3):322-327.
- Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health*. 1999;16(1):12-17.
- Ushikoshi-Nakayama R, Ryo K, Yamazaki T, Kaneko M, Sugano T, Ito Y, Matsumoto N, Saito I. Effect of gummy candy containing ubiquinol on secretion of saliva: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group comparative study and an in vitro study. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214495.
- van Dijk LV, Noordzij W, Brouwer CL, Boellaard R, Burgerhof JGM, Langendijk JA, Sijtsema NM, Steenbakkers RJHM. ¹⁸F-FDG PET image biomarkers improve prediction of late radiation-induced xerostomia. *Radiother Oncol*. 2018;126(1):89-95.
- Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;11:45-51.
- Vinagre F, Santos MJ, Prata A, da Silva JC, Santos AI. Assessment of salivary gland function in Sjögren's syndrome: the role of salivary gland scintigraphy. *Autoimmun Rev*. 2009;8(8):672-676.

Sağlık Bilimleri Araştırmaları Temel Tıp-III

Editör:

Prof. Dr. Hülya Çiçek

 ÖZGÜR
YAYINLARI

ISBN 978-975-447-762-7

9 789754 477627