

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-II

Editör: Dr. Enes Karaman

 ÖZGÜR
YAYINLARI

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-II

Editör

Dr. Enes Karaman



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.ozgur yayinlari.com

✉ info@ozgur yayinlari.com

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-II

International Research in Health Sciences-II

Editör: Dr. Enes Karaman

Language: Turkish

Publication Date: 2023

Interior desing by Yeter Yeşilyurt

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): 978-975-447-592-0

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub74>

OPEN ACCESS



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:

Karaman E., (2023). *Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-II*

Özgür Publications. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub74>. 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.ozgur yayinlari.com/>

 **ÖZGÜR**
YAYINLARI

İçindekiler

Bölüm 1

Ekinokok Enfeksiyonlarında Vertebral Tutulumlar	1
Ali Akar - Süleyman Kaan Öner - Sevil Alkan	

Bölüm 2

Anormal Uterin Kanamalarda Yaklaşım	11
Ayşe Dişli Gürler	

Bölüm 3

Potansiyel Toksik Elementler (PTE'LER)	19
Seydi Ahmet Şengül	

Bölüm 4

Sağlık Hizmetleri ve Eczacılıkta Empati	55
Elif Ulutaş Deniz Tuğba Güven	

Bölüm 5

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri ve Tedavide Kullanım Alanları	65
Betül Kaya - Sema Metin - Rümeyşa Korkmaz - Esmenur Şimşek	

Bölüm 6

Diş Protez Hijyeni ve Bakımı	79
Ufuk Kesmez - Didem Özkal Eminoğlu	

Bölüm 7

- İlköğretim Kurumlarında Görev Yapan Öğretmenlerin Vücut Farkındalık Düzeylerinin İş Motivasyonu ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi** 87
Hasan Can Sögüt - Sanem Şener

Bölüm 8

- Ajtasyon ve Acil Serviste Yönetimi** 111
Günay Yıldız - Fatih Selvi - Cihan Bedel - Ökkeş Zortuk

Bölüm 9

- Güncel Bilgiler Işığında Sistinozis Hastalığı** 119
Kader Zeybek Aydoğan - İsmail Baloğlu

Bölüm 10

- Yeme Bozuklukları Etiyolojisine Genetik ve Çevre Faktörleri Etkisi** 129
Zehra Seznur Kasar

Bölüm 11

- Tüberküloz Tedavisinde İlaç Direnci ve Tedavi Rejiminde Umut Vadeden Yeni İlaçlar** 149
Figen Orhan

Ekinokok Enfeksiyonlarında Vertebral Tutulumlar

Ali Akar¹

Süleyman Kaan Öner²

Sevil Alkan³

Özet

Ekinokok enfeksiyonlarında iskelet sistemi tutulumu nadirdir. İskelet tutulumu genellikle enfeksiyonun hematogen yayılımından sonra sekonder yayılıma bağlıdır. Vertebral kolon, kotlar, pelvis ve kafatası en sık tutulan bölgelerdir. Vertebral tutulum tüm olguların %1'inde görülen nadir bir tutulumdur. Karakteristik belirti veya semptomları yoktur. Tercih edilen tedavi cerrahi olup, cerrahi tedavinin mümkün olmadığı ve cerrahi tedaviye ek olarak medikal tedavi düzenlenir.

GİRİŞ

Echinococcus cinsi parazitler tenya cinsinden bir helmint olup, kist hidatik (KH) hastalığına neden olur. En sık (%90) karaciğer tutulumuna neden olmak üzere birçok farklı organ veya dokuyu tutabilir (1). *Echinococcus* cinsinin dört türü vardır: *E. granulosus*, *E. alveolaris* (multilocularis), *E. voegeli* ve *E. oligarthrus* (2,3). Sadece *E. alveolaris* ve *E. granulosus* insan enfeksiyonları için önemlidir ve sık görülür (2). *E. granulosus* en sık etkindir, *E. alveolaris* enfeksiyonları daha nadirdir (4). Ancak alveolar ekinokokkoz daha infiltratif bir hastalık oluşturur. Primer lezyon tipik olarak karaciğerde lokalizedir. Hastalık malign ve infiltratif özellik gösterir (5). Moleküler çalışmalara ve DNA dizilimine dayalı olarak, *E. granulosus* 10 farklı genotip (G1 ila G10) halinde sınıflandırılmıştır (6).

Echinococcus cinsi parazitler yaşam döngüsünü tamamlamak için insanı ara konak olarak kullanır. Yetişkin *E. granulosus* köpeklerin, kurtların, tilki-

1 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, aliakar73@gmail.com, Orcid: 0000-0002-6567-6218

2 Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, skaanoner@gmail.com, Orcid: 0000-0002-4333-0582

3 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı s-ewil@hotmail.com, Orcid: 0000-0003-1944-2477

lerin diğer etoburların bağırsaklarında bulunur (5). Yumurtalar bu hayvanların dışkıları ile etrafa saçılır. İnsan enfeksiyonu bu yumurtalar yanlışlıkla yutulduğunda veya canlı parazit yumurtaları ile kontamine olmuş gıdaların/suların tüketilmesinden sonra ortaya çıkar (7,8). Parazit embriyoları yumurtalardan çıkıp, bağırsak mukozasını geçer ve portal ven ile dolaşımına girer. Karaciğer ve akciğer tarafından filtrelenmediklerinde beyin, böbrekler, kemikler ve diğer dokuları içerecek şekilde genel dolaşıma taşınırlar (7).

Ekinokok enfeksiyonları; Doğu Afrika, Güney Amerika, Orta Asya, Orta Doğu, Akdeniz ve kuzey Kanada'da endemiktir (9). İki komşu ülke, Türkiye ve İran, Orta Doğu'daki KH'in iki ana odağı olarak kabul edilmektedir (5,10). Ülkemizde ise İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde daha sık görülmektedir. Bununla birlikte, enfekte kişilerin göçünün bir sonucu olarak, endemik olmayan bölgelerde vakalar meydana gelir ve gerçek teşhis dikkate alınmadığı için teşhis genellikle gecikir. Bu özellikle daha nadir formlar için geçerlidir. Güney Amerika'da *E. oligarthrus* veya *E. vogeli*'ye (polikistik KH hastalığı) bağlı birkaç enfeksiyon vakası da bildirilmiştir (3).

KH'te iskelet sistemi tutulumu nadirdir, tüm KH tutulumlarının %0,8-4 arasında değiştiği düşünülmektedir ve sıklıkla klinik ve radyolojik tanısal problem olarak ortaya çıkar (2,11). Yumurtalar vakaların %70'inde karaciğerde, %20'sinde akciğerde süzülür ve böylece sadece %10'u genel dolaşıma girer (12).

Bu çalışmada mevcut literatürün *Echinococcus* cinsi parazitlere bağlı gelişen vertebral tutulumlarının gözden geçirilmesi amaçlandı.

A. Kemik tutulumları

Ekinokok enfeksiyonlarında iskelet tutulumu genellikle etkenin hematojen yayılımından sonra sekonder yayılıma bağlıdır (12-28). Vertebral kolon, kotlar, pelvis ve kafatası en sık tutulan bölgelerdir (2,13). Kemik tutulumu nadirdir (%0,2-4), vakaların neredeyse yarısında vertebral tutulur (14,15). Primer kemik tutulumu çok nadirdir ve hastaların çoğunda ekstraspingal ekinokokkoz öyküsü de vardır. Kemik ekinokokkozu genellikle yetişkinlerde görülür (11).

A.1 Vertebral tutulum

Echinococcus cinsi parazitlere bağlı vertebral tutulum, spinal KH olarak da bilinir. Tüm olguların yaklaşık %1'inde görülen nadir bir tutulumdur (16). Spinal KH'in genel insidansı çok düşüktür ve yanlış veya geç teşhis edilmesi ve atlanması daha olasıdır. Bu nedenle cerrahlar spinal KH konusunda yeterli bilgiye sahip olmalıdır (17).

Spinal KH anatomik ve radyolojik olarak paraspinal (paravertebral), vertebral ve intraspinal olarak sınıflandırılabilir; intraspinal lezyonlar ayrıca ekstradural, intradural ekstramedüller veya intradural intramedüller olarak ayrılabilir veya enfeksiyon yoluna göre, yani birincil veya ikincil hastalık olarak sınıflandırılabilir (18). Intradural KH'lar çok nadir oranda görünmektedir.

Ekstraspinal KH öyküsü olan hastalarda spinal KH'nin eş zamanlı primer enfeksiyondan mı (primer enfeksiyonda eş zamanlı olarak edinilen spinal ve ekstraspinal enfeksiyon) kaynaklandığını, ekstraspinal KH'nin sekonder hematojen yayılmadan mı kaynaklandığını yoksa yeni bir ekzojen enfeksiyon mu oluşturduğunu söylemek zordur. Tapia ve meslektaşları (19), osseöz KH'nin muhtemelen çocukluk çağında edinildiğini ve 40 yıldan fazla bir süre boyunca bile klinik olarak latent kaldığını ve tipik olarak yetişkinlerde ortaya çıktığını belirtmiştir (19). Zheng ve meslektaşları ise spinal KH'in lokal nüksünün ameliyattan 29 yıl sonrasına kadar ortaya çıktığı bildirilmiştir (20). Primer spinal KH enfeksiyonunu, sekonder hematojen yayılmadan ayırt etmek mümkün değildir. Ekzojen reinfeksiyonu kanıtlamanın tek yolu, primer ve sekonder enfeksiyon bölgesinin genotiplendirilmesini gerektirmektedir. Ancak 2013' te yayınlanan bir metaanalize dahil edilen spinal KH vakalarının hiçbirinde parazitin genetik karakterizasyonu rapor edilmemiştir (21).

Vertebra tutulumu genellikle karın, göğüs boşluğu veya pelvisten doğrudan yayılım sonucu ortaya çıkar ve çoğunlukla vertebranın dorsal bölgesini etkiler. Omurgada; torakal bölgede (%45–50), lomber bölgede (%37), servikal bölgede (%5,5) ve sakral bölgede (%20–39) oranında görülmektedir (21,22-38). Kist sayısı ile ilgili olarak 467 spinal KH vakasının 243'ü için veri mevcut olup, vakaların 56'sında (%23) tek bir kist, 187'sinde (%77) birden fazla kist olduğu bildirilmiştir (21). Bu çalışmada, daha önce ekstraspinal KH cerrahisi öyküsü olan spinal KH olguları esas olarak pulmoner KH için ameliyat edilmiş olduğu ve bu vakaların torakal vertebra tutulumunun istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (21). Yaygın algının aksine, primer spinal KH sekonder spinal CE'den daha sık görülmektedir (21).

Dört yüz altmış yedi spinal KH vakasının dahil edildiği bir metaanaliz çalışmasında (21) genel ortanca yaş 35 yıl olarak saptanmıştır. Bu çalışmada vertebral KH olgularının %56,9'unun erkek cinsiyette olduğu saptanmıştır (21). 111 vakayı kapsayan 38 Türkçe yayının meta analizinde de benzer cinsiyet dağılımı (%65,8 erkek) saptanmıştır (22).

Sami ve ark. (23) 24 olguluk serilerinde standart röntgenlerde kemik lezyonları sık olduğunu, 10 olguda lizis, üç olguda vertebral deformasyon, beş olguda kot invazyonu ve iki olguda paravertebral koleksiyon olduğunu ve bu lezyonların ağırlıklı olarak torakal seviyede yerleştiğini bildirmiştir (23).

Vertebral KH hastalığı, çoğunlukla birden fazla kist şeklinde, ekstradural olarak ortaya çıkar (24,25). İntradural ekstramedüller kistler son derece nadirdir ve vertebra gövdesi tutulumu vakaların yaklaşık %0,5-2'sinde görülür (24-27). İntramedüller KH ise bu hastalığın en nadir görülen formudur ve sadece birkaç vaka raporunda bildirilmiştir (28). İntradural-ekstramedüller kistlerin büyümesi eksantriktir ve dural çuval boyunca en az direnç çizgisini takip eder. Ekstradural KH ile karşılaştırıldığında, intradural KH daha sık olarak tek bir kistle sınırlıdır ve enfeksiyonun daha genç yaşta ortaya çıktığı görülmektedir, bu da büyük olasılıkla kord basısına bağlı nörolojik semptomların daha erken ortaya çıkmasıyla açıklanmaktadır (21,39).

Vertebra gövdesini tutan vakaların yaklaşık %50'sinde spinal kanal da tutulur, ancak hastalık periost ve ligamentlerin altına yayıldığı için intervertebral diskler korunur. Kist çok yavaş olarak, ayda 7 mm hızla büyür ve genişleme ve mekanik kompresyon yoluyla kemik yıkımına yol açarak besleyici damarların iskemisine neden olarak kemik nekrozuna, sekestrasyon oluşumuna ve osteoklast proliferasyonuna yol açar (30).

Sakral bölgedeki KH, anterior sakral meningeseli taklit edebilir. Vertebra'nın duraya uzanımı olmayan tamamen ventral, ekstradural KH de bildirilmiştir (36).

Spinal KH'de intervertebral disk tutulumu genellikle nadirdir ve kistler periost ve ligamentlerin altında yayılma eğiliminde olduğundan diskler genellikle etkilenmeden kalır (40,41). Disk tutulumunun, uzun süreli hastalıkta geniş vertebral yıkımı takiben geç bir özellik olduğu düşünülmektedir. Neumayr ve arkadaşlarının metaanaliz çalışmasında (21) incelenen vakalar arasında sadece 22'sinde (%9,6) disk tutulumu olduğu bildirilmiştir (21). Bu vakaların 12'sinin, hastalığın ileri evrelerine işaret eden toplam 42 majör cerrahi prosedür geçiren 13 hastayı içeren tek bir çalışmadan bildirilmiş olması dikkat çekicidir (42). Kemik tutulumu olmaksızın iki bitişik intervertebral diski infiltre eden paravertebral KH ile ilgili bir vaka raporu yayınlanmıştır (43).

B. Klinik bulgular

Bu hastalığın karakteristik belirti veya semptomları yoktur (25,26). Hastalık genellikle bir komplikasyon (örn. parapleji veya patolojik kırık) oluşana kadar sessizdir (13).

Spinal KH'de en yaygın klinik bulgu non spesifik ağrıdır (%59,2-75), ardından nörolojik kayıp gelmektedir (%37-50) (36,37). Radikülopati ve miyelopatiye bağlı nörolojik kayıplar genellikle hastalığın ileri aşamalarında gelişmektedir.

Ancak klinik bulgular nonspesifik olabilir ve kistin konumuna göre değişebilir. Klinik semptomların süresi akutuzan uzun süreli başlangıca kadar değişebilir. Bunlar en sık sırt ağrısı, paraparezi, radikülopati, parapleji, sfinkter bozukluğu, mesane disfonksiyonu gibi semptomlar olabilir (21,33). Parapleji %26 oranında görülür (33).

C. Tanı

Birçok vaka intraoperatif olarak teşhis edilir. Ameliyat öncesi tanı, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmayan radyolojik bulgulara ve serolojik testlere dayanmaktadır. Özellikle KH hastalığının endemik olduğu koyun yetiştirme bölgelerinde yaşayan veya bu bölgelere seyahat eden hastalarda tanı için yüksek şüphe indeksi gereklidir (14). ELISA ve Western Blot, karaciğer hastalığında ekinokokkal antikor tespiti için %80-100 duyarlılık ve %88-96 özgüllük ile en sık kullanılan serolojik testlerdir. Ancak serolojik testlerin spinal ekinokokkoz olgularındaki duyarlılığı %25 ve özgüllüğü ise %56 oranındadır.

Spinal KH'in yanlış tanısını azaltmanın bir başka yolu da bu hastalığının görüntüleme bulgularını tam olarak anlamaktır. Kemik lezyonlarının en yaygın radyolojik özelliği, multiloküler kistlerin ve reaktif sklerozun bir kombinasyonudur (18). Ancak açıkça ayırt edici bir radyolojik bulgu yoktur. Direk grafi bulguları spesifik değildir, ancak tipik olarak güve yeneği, osteolitik yapıda kemik yıkımı ve tek veya birden fazla seviyede yumuşak doku kitlesi gösterebilir (33).

Bilgisayarlı tomografi (BT) vertebral kemik erozyonunu ve lezyonun boyutunu daha etkili bir şekilde gösterir. Varsa omurga deformitesi de en iyi BT taramasında gösterilir. "Çift kat arkuat kalsifikasyon" olarak gösterilen kalsifikasyon, ekinokok teşhisinde yardımcı olabilir (18).

Spinal KH'den şüphelenildiğinde, değerlendirme için Magnetik rezonans (MR) görüntüleme ilk tercihtir. T2 görüntüleri genellikle yuvarlak veya oval şekilli ve net sınırları olan hiperintens kistler gösterirken, kist septasyonları "tekerlek benzeri" yapılar olarak görülür ve yavru kistlerin varlığı "rozet benzeri" veya petek benzeri" ile yapılar olarak görüntü verir (18-20). MR görüntüleme "üzüm salkımı" görünümünü, spinal KH'in tipik görüntüleme

göstergesidir (17). Düz radyografiler vertebra gövdelerinin çökmesi ve intervertebral disk boşluklarının daralmasını gösterebilir (27).

Vertebral kolonun litik bulguları için malign metastaz, tüberküloz ve osteomyelitte ayırıcı tanıda düşünülmalıdır (28).

D. Tedavi

Tercih edilen tedavi yöntemi cerrahidir. Medikal tedavi (albendazol tek başına veya prazikuantel ile kombinasyon halinde) adjuvan tedavi olarak veya ameliyatın mümkün olmadığı durumlarda kullanılır (14). Ameliyat sırasında kistler yırtılmadan çıkarılmalı ve tekrarlama riskini azaltmak için ameliyat bölgesi hipertonic salin solüsyonu ile yıkanmalıdır (23).

Spinal KH'te total spondilektomi, spinal KH'i iyileştirmeyi mümkün kılar, ancak antiparaziter ilaç tedavisi de multimodal tedaviye tamamlayıcı tedavidir. Spinal KH'in tercih edilen tedavisi, etkilenen vertebranın cerrahi olarak çıkarılması ve posterior stabilizasyon ile postoperatif adjuvan kemoterapidir (16,17). Spinal KH hastalarının ömür boyu antiparaziter ilaç tedavisi ve takibini öneren araştırmacılar mevcuttur (17).

E. Komplikasyonlar

Prognoz, özellikle vertebral tutulumda genellikle kötüdür: çoğu hasta nörolojik sekel bırakır, mortalite ve komplikasyon oranı yüksektir ve patolojik dokuyu radikal bir şekilde çıkarmak genellikle imkansız olduğundan birçok vakada tekrar eder (14,17). Spinal KH'de subtotal vertebrektomi postoperatif nüks için bir risk faktörüdür (17). Tam bir iyileşme oldukça istisnai bir durumdur. En iyi tedavi, hastalığın ülke çapında aktif olarak önlenmesidir (29).

Sonuç olarak, tanı ve tedavideki önemli ilerlemelere rağmen, parazitin vertebral tutulumu konusu birçok yönü tam olarak anlaşılammıştır. Spinal KH öncelikle torako-lomber omurgayı etkiler. Spinal KH'de etkilenen vertebral seviyenin, ekstrapinal KH için cerrahi yüküsü olan ve olmayan hastalarda farklılık gösterdiği görülmektedir. Ekstrapinal KH için geçirilmiş cerrahi, torasik vertebra tutulumu ile daha sık ilişkili görünmektedir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde, sık sırt ağrısı, paraparezi, radikülopati, parapleji, sfinkter bozukluğu, mesane disfonksiyonu gibi semptomları olan hastalarda vertebral KH birçok hastalığın ayırıcı tanısında yer almalıdır.

Kaynaklar

- Talu U, Bozan ME, Temelli Y. Echinococcus alveolaris osteomyeliti: Olgu sunumu. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 2000; 34(2): 198-203.
- Schnepfenheim M, Jerosch J. Echinococcosis granulosa/cystica of the tibia. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2003;123(2-3):107-11.
- D'Alessandro A. Polycystic echinococcosis in tropical America: Echinococcus vogeli and E. oligarthrus. *Acta Trop*. 1997;67(1-2):43-65.
- Şimşek S, Hattapoğlu S. Intramuscular hydatid cyst in the lower extremity: report of three cases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e02552021.
- Wilson JF, Rausch RL. Alveolar hydatid disease: a review of clinical features of 33 indigenous cases of Echinococcus multilocularis infection in Alaskan Eskimos. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:1340- 55. 8.
- Barazesh A, Sarkari B, Shahabi S, Halidi AG, Ekici A, Aydemir S, Mahami-Oskouei M. 2020. Genetic diversity of Echinococcus granulosus isolated from humans: a comparative study in two cystic echinococcosis endemic areas, Turkey and Iran. *Biomed Res Int* 2020:3054195–3054197.
- Belzunegui J, Maíz O, López L, Plazaola I, González C, Figueroa M. Hydatid disease of bone with adjacent joint involvement. A radiological follow-up of 12 years. *Br J Rheumatol*. 1997;36(1):133-5.
- Melis M, Marongiu L, Scintu F, Pisano M, Capra F, Zorcolo L, et al. Primary hydatid cysts of psoas muscle. *Anz J Surg*. 2002;72(6):443–445.
- Sapkas G, Stathakopoulos D, Babis G, Tsarouchas J. Hydatid disease of bones and joints. *Acta Orthop Scand*.1998; 69:89–94
- Durgun C, Alkan S, Durgun M, Dindar Demiray EK. Türkiye'den Kist Hidatik Konusunda Yapılmış Yayınların Analizi. *Black Sea Journal of Health Science*. 2022; 5(1): 45-49.
- Polat P, Kantarci M, Alper F, Suma S, Koruyucu MB, Okur A. Hydatid disease from head to toe. *Radiographics*. 2003;23(2):475-94; quiz 536-7.
- Kissling R, Tan KG. Echinococcus cysticus im Knochen. *Fortschr Röntgenstr* .1994;141:470–471.
- Steinmetz S, Raclou G, Stern R, Dominguez D, Al-Mayahi M, Schibler M, Lew D, Hoffmeyer P, Uçkay I. Treatment challenges associated with bone echinococcosis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:821–826.
- Papanikolaou A. Osseous hydatid disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(3):233-8.
- Alkan Çeviker S, Yüksel C, Şener A, Önder T, Metineren MH, Özel Ç, Akgöl ÖS. Spinal Kist Hidatik: Nadir Bir Olgu Sunumu. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2022;46:78-81.

- Herrera A, Martínez AA, Rodríguez J. Spinal hydatidosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(21):2439-44.
- Zhang T, Ma LH, Liu H, Li SK. Incurable and refractory spinal cystic echinococcosis: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(33):10337-10344.
- Sioutis S, Reppas L, Bekos A, Soulioti E, Saranteas T, Koulalis D, Sappas G, Mavrogenis AF. Echinococcosis of the spine. *EFORT Open Reviews*. 2021;6(4):288–296.
- Tapia E O, Vidal T A, Bellolio J E, Roa S J C. Hidatidosis ósea: Reporte de 5 casos y revisión de la literatura [Bone hydatidosis: report of five patients and review of the literature]. *Rev Med Chil*. 2010;138(11):1414-21.
- Zheng XF, Sheng WB. Osteolytic expansile lesions in lumbosacral hydatid disease. *Spine J*. 2011;11(11):1076-7.
- Neumayr A, Tamarozzi F, Goblirsch S, Blum J, Brunetti E. Spinal cystic echinococcosis--a systematic analysis and review of the literature: part 1. Epidemiology and anatomy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):e2450.
- Altınörs N, Bavbek M, Caner HH, Erdogan B. Central nervous system hydatidosis in Turkey: a cooperative study and literature survey analysis of 458 cases. *J Neurosurg*. 2000;93(1):1-8.
- Sami A, Elazhari A, Ouboukhlik A, Elkamar A, Jiddane M, Boucetta M. Hydatidose vertébro-médullaire. Etude de 24 cas [Hydatid cyst of the spine and spinal cord. Study of 24 cases]. *Neurochirurgie*. 1996;42(6):281-7.
- Teke M, Göçmez C, Hamidi C, Gündüz E, Göya C, Çetinçakmak MG, Hattapoğlu S, Durmaz MS. Imaging features of cerebral and spinal cystic echinococcosis. *Radiol Med*. 2015;120:458–465
- Song XH, Ding LW, Wen H. Bone hydatid disease. *Postgrad Med J*. 2007;83:536–542.
- Zalaquett E, Menias C, Garrido F, Vargas M, Olivares JF, Campos D, Pinochet N, Luna A, Dahiya N, Huete Á. Imaging of Hydatid Disease with a Focus on Extrahepatic Involvement. *Radiographics*. 2017;37:901–923.
- Kadioglu H, Malcok UA, Sengul G, Aydin İH. Alveolar hydatid disease of the spine causing paraplegia. *Neurosciences (Riyadh)* 2005;10:180–2.
- Saul D, Seitz MT, Weiser L, Oberthür S, Roch J, Bremmer F, Perske C, Viezens L, Schmisch S, Lehmann W. Of Cestodes and Men: Surgical Treatment of a Spinal Hydatid Cyst. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2020;81(1):86-90.
- Güneş M, Akdemir H, Tuğcu B, Günaldi O, Gümüçs E, Akpınar A. Multiple intradural spinal hydatid disease: a case report and review of literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(9):E346–E350.

- Singh S, Sardhara J, Singh AK, Srivastava AK, Bhaisora KS, Das KK, et al. Spinal intradural hydatid cyst causing arachnoiditis: a rare etiology of cauda equina syndrome. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2016;7(4):282–284.
- Dagtekin A, Koseoglu A, Kara E, Karabag H, Avci E, Torun F, Bagdatoglu C. Unusual location of hydatid cysts in pediatric patients. *Pediatr Neurosurg*. 2009;45(5):379–383.
- Midyat L, Gökçe S, Onder A, Ozdemir Y, Mursalov G, Mir S. A very rare cause of childhood paraparesis: primary intradural extramedullary spinal hydatid cyst. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(8):754–755.
- Padayachy LC, Ozek MM. Hydatid disease of the brain and spine. *Childs Nerv Syst*. 2022;1:1–8.
- Sharma A, Kashyap V, Abraham J, Kurian S. Intradural hydatid cysts of the spinal cord. *Surg Neurol*. 1981;16:235–237.
- Secer HI, Anik I, Celik E, Daneyemez MK, Gonul E. Spinal hydatid cyst mimicking arachnoid cyst on magnetic resonance imaging. *J Spinal Cord Med*. 2008;31(1):106–108.
- Dogan I, Kahilogullari G, Guner E, Unlu A. A rare and unexpected clinical progress and location on a primary extradural spinal hydatid cyst in a pediatric patient: a case report. *Childs Nerv Syst*. 2015;8:1407–1411.
- Gezercan Y, Ökten AI, Çavuş G, Açık V, Bilgin E. Spinal Hydatid Cyst Disease. *World Neurosurg*. 2017;108:407–417.
- Monge-Maillo B, Olmedo Samperio M, Pérez-Molina JA, Norman F, Mejía CR, Tojeiro SC, López-Vélez R. Osseous cystic echinococcosis: A case series study at a referral unit in Spain. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13:e0007006.
- Kaen A, Lagares A, Perez-Nuñez A, Rivas JJ, Ramos A, Lobato RD. Intradural extramedullary spinal hydatidosis: case report. *Neurocirugia (Astur)*. 2009;20(3):282-7.
- Baysefer A, Gönül E, Canakçi Z, Erdoğan E, Aydoğan N, Kayali H. Hydatid disease of the spine. *Spinal Cord*. 1996;34(5):297-300.
- Tsitouridis I, Dimitriadis AS. CT and MRI in vertebral hydatid disease. *Eur Radiol*. 1997;7(8):1207-10.
- Karray S, Zlitni M, Fowles JV, Zouari O, Slimane N, Kassab MT, Rosset P. Vertebral hydatidosis and paraplegia. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72(1):84-8.
- Karantanas AH, Paterakis K, Karavelis A. Intervertebral disk hydatid cysts: MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(6):1739-40.

Anormal Uterin Kanamalarda Yaklaşım

Ayşe Dişli Gürler¹

Özet

Uterin kanamalar, menarş döneminden menapozal döneme kadar, gebelik dönemleri hariç, hormon etkisi altında olan endometriumun organizasyonu ile belli periyotlarda olması beklenen kanamalardır. Anormal uterin kanama (AUK) olarak adlandırılan kanamalar ise miktar ve sıklık açısından düzensiz seyreden kanamalara denir. AUK reproduktif zamanlarda daha az görülürken, perimenapozal zamanlarda daha sık görülmektedir. AUK şikayeti olan bir hastada, kanama sebebine yönelik patolojilerin değerlendirilmesi gerekir. Altta yatan patolojinin tanısının koyulması, tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir. Değerlendirme sonucu, kanama nedeni olarak bir patolojiye rastlanmazsa medikal tedavi seçenekleri tercih edilebilir. Hormonal veya hormonal olmayan medikal tedavilere cevap beklendiği şekilde gelişmezse, cerrahi tedavi seçenekleri de denenebilir. Cerrahi yaklaşım hastanın durumuna göre törepatik küretaj, endometrial ablasyon, histerektomi gibi seçeneklerdir. Histerektomi prosedürü uygulanan hastaların % 20'si medikal tedaviye yeterli yanıt alınamayan uterin kanama endikasyonu ile yapılmaktadır. Menorajiye yönelik tedavi gören kadınların % 80'inde anatomik bir patoloji bulunmamaktadır; bu nedenle histerektomi yapılan kadınların üçte birinde uterus anatomik olarak normal bulunmuştur. Medikal tedavinin, uygulanan cerrahi tedavileri ve dolayısıyla bu cerrahilere sekonder gelişen komplikasyonları önlemede önem kazanmaktadır. Histopatolojik örneklemenin sonucuna göre bir takip ve tedavi şeması belirlenir.

ANORMAL UTERİN KANAMA

Kadınların reproduktif döneminde, uterus kavitesinden kaynaklanan, miktarı, meydana gelme sıklığı ve süresi açısından normalden farklı seyreden vajinal kanamalara anorma uterin kanama adı verilir (1,2). Ani gelişen, yoğun kanamalarla seyreden, müdahale gerektirecek kadar fazla miktarda kanama görülen durumlara akut anormal uterin kanama adı verilir. Anormal uterin kanamalar 6 ay ve üzerinde görülme eğilimindeyse kronik olarak değerlendirilir (3,4).

1 Acıbadem Kayseri Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ayseadisligurur@icloud.com, Orcid No: 0000-0001-6581-584X

FIGO-AUK SINIFLANDIRMASI

2018’ de güncellenen FIGO AUK sınıflandırması iki sistem şeklinde oluşturuldu (5,6,7). Bu sınıflamanın 1. sistemine göre, ardarda seyreden iki menstrüel siklus aralığının 24 ila 38 gün arasında olması, menstrüel siklusun 8 gün ve altında sürmesi normal olarak sınıflandırıldı. Sınıflamanın 2. sisteminde ise bu anormal uterin kanamaların muhtemel nedenleri sıralandı. Sistem 2’ de PALM-COEIN kısaltmaları kullanılmaktadır (1).

P Polip

A Adenomyozis

L Leiomyom

M Malignite ve hiperplazi

C Koagülopati

O Ovulatuvar disfonksiyon

E Endometrial

I İatrojenik

N Sınıflandırılmamış

Polip, adenomyozis, leiomyom, malignite ve hiperplaziler görüntülemelerle veya yapılacak histopatolojik değerlendirmelerle ortaya koyulabilir.

POLİP

Uterus endometrial kavitesinin bez ve stroma yapısından kaynaklanan epitel proliferasyonudur. Ultrasonografik olarak değerlendirildiğinde, menstrual dönem özellikleri de göz önünde bulundurularak endometriyumun kalınlık ve düzensizliğinden şüphe edilmesi durumunda, sonografi yapılarak tanı koyulabilir. Sonografi, poliklinik şartlarında, muayene masasında, uterin kavitenin salin infüzyonu ile şişirilerek, ultrasonografik görüntülemenin tekrarlanması işlemidir. Sonografinin yanı sıra ofis histereskopi işlemiyle de polip tanısı koyulabilir. Ofis histeroskopinin, sonografiye üstünlüğü işlem sırasında örnekleme izin vermesidir. Endometrial örneklemenin gerekli olduğu durumlarda, tanısız amaçlı ofis histereskopi tercih edilmelidir. Histopatolojik olarak polip tanısı alan hastalarda örnekleme total eksizyon şeklinde yapılmamışsa tedavi olarak histereskopik rezeksiyon uygulanır (8).

ADENOMYOZİS

Uterus endometrium, myometrium ve en dış tabaka olarak serozadan oluşur. En iç tabaka olan endometiumu oluşturan bez ve stromal yapıların, myometriumu oluşumuna da katılması durumuna adenomyozis denir. Ultrasonografik muayene sırasında görüntüsel olarak adenomyozisten şüphe edilebilse de kesin tanısı histopatolojik olduğundan postoperatif olarak tanı alır. Adenomyozisten şüphe edilen anormal uterin kanamalı hastalarda tedavi histerektomidir. Hasta için fertilitte isteği veya başka nedenlerle uterus koruyucu tedavi tercih edilmesi gereken durumlarda hormonal tedavi yaklaşımları (oral kontraseptifler, progestinler, GnRH agonistleri, progesteronlu RİA) denenebilir (3).

LEİOMYOMA

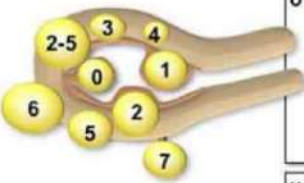
En sık görüle iyi huylu uterus tümörleridir. Uterusun myometrium tabakasında yeralan düz kas yapısından kaynaklanırlar. İnsidental olarak veya semptomatik hale gelerek tanı alabilirler. Yerleşim yeri olarak farklılık gösterebilirler (Tablo 1). Kanamaya neden olan ve semptom veren türleri en çok submukozal olarak adlandırılan endometriumla ilişkili leiomyomlardır. Myomlar kanama, karında ele gelen şişlik, sık idrara çıkma, kabızlık, ağrı gibi bir çok semptom gösterebilirler. Kesin tedavileri cerrahidir. Cerrahinin şekli ve zamanı gibi prosedürler belirlenirken myomun özellikleri kadar (myomun yeri, büyüklüğü, görüntüsel özellikleri, endometrial kaviteyle ilişkisi), hastanın fertilitte isteği, yaşı, sosyal durumu da önem arz etmektedir (2).

Leiomyom tanısıyla cerrahi tedavi uygulanan hastaların histopatolojik tanımları leiomyosarkom olarak sonuçlanabilir. Leiomyomlarla aynı muayene özelliklerine sahiptirler. İntraoperatif frozen değerlendirilmesi tanı koydurmaz. Mitoz özelliklerine göre histopatolojik tanı alırlar. Bazı çalışmalar son dönemlerde leiomyoma tanısıyla cerrahi tedavi yapılan hastalarda leiomyosarkom tanı sıklığının arttığını ifade etmektedir. Postmenapozal dönemde semptomatik olan ve hızlı büyüme eğiliminde olan leiomyomlar için leiomyosarkom açısından dikkatli olunmalıdır (8).

Leiomyomlarda cerrahi seçeneğin olası olmadığı durumlarda, medikal tedaviler de denenebilir. Cerrahi tedavi seçeneğinin olmadığı durumlarda semptomları gidermek için hormonal tedavi seçeneklerine başvurulur. Bu tedaviler parenteral uygulanan Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) agonistleri ve oral olarak günlük kullanılan Östrojen-Progesteron üretimini kontrol eden hormonları baskılayıcı tedavi (Noretisteron 0,5 mg, Estradiol 1 mg, Relugolix 40 mg) seçenekleridir (4)

Leiomyomlar için başka bir tedavi seçeneği de minimal invaziv tedavilerdir. Uterin arter embolizasyonu, yüksek frekanslı ultrasonografi ile termoblasyon tedavisi, radyofrekans yöntemiyle myom ablasyonu bu tedavilerden bazılarıdır. Uterin arter embolizasyonu uygulanacak hastaların fertilizasyon beklentisi olmaması önemlidir. Radyofrekans tekniğinde ise uygulamanın laparoskopik veya histeroskopik uygulanması gerekir (8).

Tablo 1: Uterin leiomyoma FIGO sınıflandırması

FIGO SINIFLAMA			
Leiomyoma subclassification system 	SM - Submucosal	0	Pedunculated intracavitary
		1	<50% intramural
		2	≥50% intramural
	O - Other	3	Contacts endometrium; 100% intramural
		4	Intramural
		5	Subserosal ≥50% intramural
		6	Subserosal <50% intramural
		7	Subserosal pedunculated
8		Other (specify e.g. cervical, parasitic)	
Hybrid leiomyomas (impact both endometrium and serosa)	Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship to the serosa. One example is below		
	2-5	Submucosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.	

MALİGNİTE VE HİPERPLAZİ

Anormal uterin kanama şikayeti ile gelen, özellikle endometriyal hiperplazi tespit edilen hastalarda, malignite şüphesine karşın endometriyal örnekleme önem arz etmektedir. Mevcut obezite, anovulasyon öyküsü, östrojen hormonu kullanımı, tamoksifen kullanımı progesteron tarafından karşılanmamış östrojen maruziyeti anlamına geldiğinden malignite riskini artırır. Yaşla birlikte de malignite riski artabilir. Postmenapozal endometriyal hiperplazide ve karşılanmamış östrojen maruziyeti durumlarında endometriyal örnekleme mutlaka yapılmalıdır. Bazı yayınlar BMI > 30 kg/m² olan hastalarda malignite gelişme olasılığının 4 kat arttığını bildirmiştir (10).

KOAGULOPATİ

Koagulopati meydana getiren hematolojik bir takım hastalıklar (en sık von Willebrand hastalığı) anormal uterin kanama nedeni olabilirler. Genelde koagülopati nedenli anormal uterin kanamalar premenarş döneminde karşımıza gelse de, bazı hastalarda ileri yaşta bulgu verebilirler. İlk değerlendirme tam kan sayımı ile yapılarak, hematoloji yönlendirmesi yapılması gerekir (2). Hemostaz bozukluğu tespit edilen hastalara gerekli tedaviler başlandığında anormal uterin kanamanın da önüne geçilebilir.

ANOVULASYON

Normal ovulasyon düzeninin bozulduğu durumlardır. Bu durum endometriyumun karşılanmamış östrojen maruziyeti anlamına gelir. Endometriyumda bu maruziyet neticesinde hiperplazi gelişir. Premenarş ve perimenapozal dönemde hipotalamus-hipofiz-over aksında ki değişikliklere bağlı olarak anovulasyon sıkça görülmekle birlikte, polikistikover hastalığı, obezite, stres, ağır egzersiz, hiperprolaktinemi ve hipotiroidizm de diğer anovulasyon nedenleri arasında yer alır (11).

İYATROJENİK

Anormal uterin kanamalar, kullanılan bir takım tedavilere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu tedaviler bazen anormal uterin kanama nedenlerine yönelik uygulanan medikal tedaviler, bazen de kontrasepsiyon nedeniyle başlanan tedaviler olabilirler. Levonorgestrelli rahim içi araç, bakırlı veya alaşımli rahim içi araç, dolaşımdaki gonadal hormon seviyelerini etkileyen antiepileptikler ve tüberküloz tedavileri, antikoagülanlar, dopamin üzrine etkili antidepresanlar, fenotiazinler iyatrojenik anormal uterin kanama yapan tedavilerin bazılarıdır. Anormal uterin kanamalı hastalarda sorgulanmaları gerekir (1).

SINIFLANDIRILMAMIŞ AUK NEDENLERİ

Geçirilmiş sezaryen cerrahisi sonrası uterusun insizyon hattında oluşan endometriyum defektine bağlı (istmosel, niş) bağlı olarak anormal uterin kanama gelişebilir. Az görülmesine karşı arteriovenöz malformasyonlar da sınıflandırılmamış anormal uterin kanama nedenleri arasında sayılabilir (3).

ANORMAL UTERİN KANAMAYA YAKLAŞIM

Akut anormal uterin kanamalı hasta klinik olarak ivedilikle değerlendirilmelidir. Hemodinamik açıdan stabil olduğundan emin olunmalı, hemodinamisi bozuk hastalarda ilk yaklaşım nu açıdan olmalıdır. Periferik veya santral katater yardımıyla kan transfüzyonu, pıhtılaşma faktörleri replasmanı, hid-

rasyon sağlanmalıdır. Kanamayı kontrol altına almakta bir diğer önemli faktördür. Hastanın öyküsü etiyolojiye varmak açısından dikkatle alınmalıdır. Uygun hastalarda vajinal muayene mutlaka yapılmalıdır. Anamnez ve muayene, uygun laboratuvar ve görüntüleme teknikleri eklenmelidir. En önemli görüntüleme tekniklerinden biri ultrasonografik değerlendirmedir (2).

Hastanın 45 yaş üzeri olması, kanamanın kronik olması, ultrasonografide endometrial düzensizlik izlenmesi, tedaviye dirençli anormal uterin kanama öyküsü, tamoksifen kullanım öyküsü, Lynch veya Cowden sendromu varlığı, polikistikover görüntüsü, anovulatuvar siklus durumlarında endometrial örnekleme mutlaka yapılmalıdır (8).

KAYNAKÇA

1. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Nisan 2011;113(1):3-13.
2. Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Aged Women [Internet]. [a.yer 18 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.acog.org/en/clinical/clinicalguidance/practice-bulletin/articles/2012/07/diagnosis-of-abnormal-uterine-bleeding-inreproductive-aged-women>
3. Hysterectomy [Internet]. [a.yer 18 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.acog.org/en/womens-health/faqs/hysterectomy>
4. Abnormal Uterine Bleeding [Internet]. [a.yer 18 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.acog.org/en/womens-health/faqs/abnormal-uterine-bleeding>
5. Munro MG, Lukes AS, Abnormal Uterine Bleeding and Underlying Hemostatic Disorders Consensus Group. Abnormal uterine bleeding and underlying hemostatic disorders: report of a consensus process. *Fertil Steril*. Kasım 2005;84(5):1335-7.
6. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Nisan 2017;40:3-22.
7. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Aralık 2018;143(3):393-408.
8. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Heavy Menstrual Bleeding [Internet]. London: RCOG Press; 2007 [a.yer 25 Ağustos 2022]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56536/>
9. Singh SS, Belland L. Contemporary management of uterine fibroids: focus on emerging medical treatments. *Curr Med Res Opin*. 02 Ocak 2015;31(1):1-12.
10. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JMD, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 01 Kasım 2016;215(5):598.e1-598.e8.
11. Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, vd. The FIGO 46 ovulatory disorders classification system. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. [a.yer 22 Ağustos 2022];n/a(n/a). Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijgo.14331>

Potansiyel Toksik Elementler (PTE'LER)

Seydi Ahmet Şengül¹

Özet

Ağır metal ve iz element olarak bilinen PTE'ler çevrede yaygın olarak bulunan maddelerdir. Hem doğal (ana kayaların ve cevher yataklarının ayrışma ve erozyonu) hem de antropojenik faaliyetler (madencilik, tarım, endüstriyel vb.) yoluyla salınımı çevrede konsantrasyonlarının artmasına neden olmaktadır. PTE'ler organizmanın normal fonksiyonu için gerekli olan ancak önerilen güvenli seviyelerin üzerinde toksik olabilen esansiyel elementler (Cu, Fe, Se vb.) ve eser seviyelerde bile sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olabilen esansiyel olmayan elementler (Al, As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb vb.) olmak üzere ikiye gruba ayrılırlar. Esansiyel olmayan PTE'ler canlılar için toksik olmaları, çevrede kalıcı olmaları ve biyobirikimli yapıları nedeniyle son derece tehlikeli maddeler olarak kabul edilir. Bu nedenle PTE'lerle kontamine gıda maddelerinin tüketimi yoluyla ortaya çıkan sağlık riskleri küresel endişelere neden olmaktadır. Hızlı kentleşme ve endüstriyel ve tarımsal faaliyetlerin sürdürüldüğü bölgelerde gıdalarda yüksek seviyelerde PTE bulunabilir. Diyetle PTE'lere uzun süreli maruziyetin sağlık üzerinde önemli endişelere yol açabileceği bildirilmiştir. Bu elementlere maruziyet, depresyon, mental bozukluklar, Alzheimer, hipertansiyon, kanser ve çoklu organ hasarı gibi ciddi rahatsızlıklara neden olabilir. Bu nedenle, PTE'lere bağlı sağlık riski değerlendirmesi yapmak için, gıda zincirindeki konsantrasyonlarına ilişkin gerekli bilgileri toplamak önem arz etmektedir.

Ağır metal ve iz element olarak bilinen PTE'ler çevrede yaygın olarak bulunan maddelerdir (Rahimi ve ark. 2021). Hem doğal (ana kayaların ve cevher yataklarının ayrışma ve erozyonu) hem de antropojenik faaliyetler (madencilik, tarım, endüstriyel vb.) yoluyla salınımı çevrede konsantrasyonlarının artmasına neden olmaktadır (Atamaleki ve ark. 2020, Rehman ve ark. 2018). PTE'ler organizmanın normal fonksiyonu için gerekli olan ancak önerilen güvenli seviyelerin üzerinde toksik olabilen esansiyel elementler (Cu, Fe, Se vb.) ve eser seviyelerde bile sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olabilen esansiyel olmayan elementler (Al, As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb vb.) olmak üzere

1 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, seydiahmetsengul@mku.edu.tr, Orcid: 0000-0003-4335-4477

re ikiye gruba ayrılırlar (Pipoyan ve ark. 2022). Esansiyel olmayan PTE'ler canlılar için toksik olmaları, çevrede kalıcı olmaları ve biyobirikimli yapıları nedeniyle son derece tehlikeli maddeler olarak kabul edilir (Ullah ve ark. 2017). Bu nedenle PTE'lerle kontamine gıda maddelerinin tüketimi yoluyla ortaya çıkan sağlık riskleri küresel endişelere neden olmaktadır (Atamaleki ve ark. 2020). Hızlı kentleşme ve endüstriyel ve tarımsal faaliyetlerin sürdürüldüğü bölgelerde gıdalarda yüksek seviyelerde PTE bulunabilir. Diyetle PTE'lere uzun süreli maruziyetin sağlık üzerinde önemli endişelere yol açabileceği bildirilmiştir (Kamal ve ark. 2022). Bu elementlere maruziyet, depresyon, mental bozukluklar, Alzheimer, hipertansiyon, kanser ve çoklu organ hasarı gibi ciddi rahatsızlıklara neden olabilir. Bu nedenle, PTE'lere bağlı sağlık riski değerlendirmesi yapmak için, gıda zincirindeki konsantrasyonlarına ilişkin gerekli bilgileri toplamak önem arz etmektedir (Atamaleki ve ark. 2020).

1. Alüminyum (Al)

Al, organizmada işlevi olmayan ve beyinde birikebilen nörotoksik bir metaldir (Hardisson ve ark. 2017). Esas olarak beyin dokusunda oksidatif stres nedeniyle nörotoksik etkiler oluşturur. Al'nin Alzheimer hastalığı, Parkinson, multipl skleroz gibi diğer ciddi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Squadrone ve ark. 2021). Akut ensefalopati, kısa süreli Al maruziyeti sonucunda ortaya çıkan en önemli semptomdur (Liaquat ve ark. 2019). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) (1987), Al üretimi sırasında meydana gelen belirli maruziyetlerin insanlarda kansere neden olduğunu göstermek için yeterli kanıt olduğunu kabul etmiştir. Bu nedenle Al insanlar için Grup 1 kanserojen olarak sınıflandırılmıştır.

1.1. Toksikokinetik

Al'ye genel popülasyon için ana maruziyet oral olmak üzere, inhalasyon ve çok az miktarda deri yoluyla da gerçekleşebilir (ATSDR 2008). Oral yolla alınan Al'nin emilimi, alınan miktara kıyasla genellikle düşüktür (Igbokwe ve ark. 2019). Ağzından alınan Al'nin yaklaşık %0.1-0.6'sı emilir (ATSDR 2008). Suyla alımından Al'nin absorpsiyonu gıdalarla alımından (yaklaşık 3 kat) daha yüksektir (Igbokwe ve ark. 2019).

Oral yolla alınan Al'nin gastrointestinal sistemden emilimi bireysel farklılıklar, yaş, organik asitlerin varlığı (sitrat, laktat vb.), ortamın pH'sı, mide içeriği ve Al bileşiğinin formu gibi faktörlerden etkilenir. pH seviyesi düşüktüğe Al'nin absorpsiyonu artar. Al, gastrointestinal sistem tarafından düşük oranda (yaklaşık %0.1-0.3 oranında) emilir ve bağırsağın üst kesimlerinde

pH seviyesi düşük olduğu için (özellikle duodenumda) emilimi daha yüksektir (Hardisson ve ark. 2017, Igbokwe ve ark. 2019).

Emildikten sonra kana geçen Al'nin yaklaşık olarak %90'ı transferrine bağlı olarak taşınırken, geri kalanı kandaki albümin ve sitrata bağlı olarak bulunur (Igbokwe ve ark. 2019). Al, emildikten sonra tüm dokulara dağılır ve özellikle de kemik ve akciğer dokularında birikir (ATSDR 2008, EFSA 2008). Al'nin toplam vücut yükünün yaklaşık %50'si iskelette ve %25'i akciğerlerdedir. Merkezi sinir sistemi (MSS) ve kemik, Al'nin ana hedef organlarıdır. Genel olarak, Al önemli ölçüde biyolojik olarak birikmez. Oral yolla alınarak emilen Al esas olarak idrarla ve daha az oranda safra ile atılırken emilmeyen Al ise dışkı yoluyla atılır (ATSDR 2008).

1.2. Tedavi

Al intoksikasyonunun tedavisinde deferroksamin ve Al'nin organ ve dokulardaki konsantrasyonunu azaltan, fekal ve üriner atılımını artıran malik asit gibi şelatörler kullanılabilir (Igbokwe ve ark. 2019).

2. Arsenik (As)

As doğada elemental (0), gaz (-3), organik (+3) ve inorganik (+5) olmak üzere dört formda bulunur (Rağbetli 2009). Toksisitesi kimyasal formuna ve değerliliğine bağlıdır (Kochare ve Tamir 2015). İnorganik As toksik iken, organik As bileşikleri toksik değildir (Ratnaïke 2003). As kaynaklı toksisitelerin çoğu inorganik As'ye maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir (ATSDR 2007). Bu toksisite sülfhidrilli protein ve enzim grupları ile etkileşime girme ve çeşitli biyokimyasal reaksiyonlarda fosforu ikame etme yeteneğinden ileri gelir (Tchounwou ve ark. 2004). As'nin üç değerlikli formu, beş değerlikli formundan 60 kat daha toksiktir (Ratnaïke 2003). As, Toksik Maddeler ve Hastalık Kayıt Ajansı'nın (ATSDR) (2019) tehlikeli maddeler öncelik listesinde en toksik madde olarak I. sırada yer almaktadır. As ve inorganik As bileşikleri IARC (2012) tarafından Grup 1 kanserojen bir madde olarak tanımlanmış olup kanserin en önemli çevresel nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

2.1. Toksikokinetik

As vücuda As^{+3} (arsenit) ve As^{+5} (arsenat) şeklinde girer (Sattar ve ark. 2016). Hücre zarını daha kolay geçtiğinden dolayı üç değerlikli As, beş değerlikli As'ye göre vücutta daha fazla miktarlarda bulunur (Flora 2016). As'nin absorpsiyonu kimyasal formuna bağlıdır (ATSDR 2007). İnorganik As'nin %80'inden fazlası gastrointestinal kanaldan emilir (Rebello ve Caldas

2016). Emilen inorganik As, daha az toksik olan ana metabolitleri monometilarsenik asit (MMA^V) ve dimetilarsenik asiti (DMA^V) oluşturmak için karaciğerde başlıca metabolik yolu olan hepatik biyometilasyon tepkimelelerine maruz kalır ve alınan dozun yaklaşık olarak %50'si 3-5 gün içerisinde idrar yoluyla atılır (Ratnaik 2003). Maruz kalma şekline bağlı olarak emilen As'nin biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık olarak 4 gündür (Sattar ve ark. 2016).

2.2. Etki Mekanizması

As, oksidasyon durumlarına bağlı olarak iki temel mekanizma aracılığıyla hücreleri etkiler. Birinci mekanizma çoğu etkileşimde rol oynayan enzimlere sülfhidril gruplarını bağlayarak ve ikincisi de kreps döngüsünde ara maddelerin sentezinde rol alan lipoatın tüketilmesi yoluyla meydana gelir (Sharma ve ark. 2014). As, tiyol ve sülfhidril grupları ile bağlandıktan sonra özellikle hücre solunum, glutatyon (GSH) metabolizması, hücre enerji yollarında, DNA'nın replikasyonu ve onarımında rol alan 200'e kadar enzimi inaktive eder (Hong ve ark. 2014, Ratnaik 2003). Lipoatın tüketilmesi, kreps döngüsünün inhibisyonuna ve sonucunda ATP tükenmesine bağlı olarak oksidatif fosforilasyona neden olur (Sharma ve ark. 2014). As^{+3} , GSH ve sisteinden zengin proteinler gibi sülfhidril bileşiklerine yüksek affinite ile bağlanırken, As^{+5} sülfhidril gruplarına bağlanmaz. As^{+5} , anaerobik koşullar altında esas olarak kanda ve karaciğerde üç değerlikli forma indirgenerek hücrelerde yer alan GSH ve diğer tiyol gruplarına bağlanırlar (Watanabe ve Hirano 2013).

2.3. Klinik Belirtiler

As toksisitesi, akut veya kronik olmak üzere iki şekilde görülür (Jaishankar ve ark. 2014). Akut As zehirlenmesi, akut paralitik sendrom ve akut gastrointestinal sendrom olmak üzere iki klinik formda ortaya çıkar. Akut paralitik sendrom, kardiyovasküler kollaps, hemorajik nekroz ile sonuçlanan vazodilatasyonun neden olduğu MSS depresyonu ve ani ölüm ile karakterizedir. Akut gastrointestinal sendrom ise ağız kuruluğu, dudakların yanması, şiddetli kusma ve sonucunda hematemez ile karakterizedir (Abernathy ve ark. 2003). Akut As zehirlenmesinin erken semptomlarından birisi nefes sarımsak benzeri kokmasıdır (Watanabe ve Hirano 2013). Ayrıca hipotansiyon ve taşikardi de yaygın erken belirtileridir (Graeme ve ark. 1998).

Kronik As toksisitesinde nefes darlığı, öksürük, bronşit gibi solunum problemleri, hipertansiyon, anemi, lökopeni, trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar, melanozis, lökomelanözis, Bowen hastalığı gibi cilt rahatsızlıkları görülebilir (Rahman ve ark. 2009). Pigmentasyon ve keratoz,

kronik As toksisitesini gösteren spesifik deri lezyonlarıdır (Jaishankar ve ark. 2014). Epidemiyolojik çalışmalar, hiperkeratoz, ateroskleroz, diyabet ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) gibi hastalıkların kronik As maruziyeti ile arasında güçlü bir ilişki olduğunu da göstermektedir (Mandal 2017). Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (USEPA) tarafından içme sularında 01/23/2006 tarihinden itibaren As için belirlenen limit, uzun süreli (kronik) arseniğe maruz kalma riskini azaltmak için 50 ppb'den 10 ppb'ye düşürülmüştür (USEPA 2001, USEPA 2020).

2.4. Tedavi

Tedavi, maruziyet kaynağından uzaklaştırma, dekontaminasyon, destekleyici tedavi ve şelasyon tedavisinden oluşur. İdrarın alkalileştirilmesi, kırmızı kan hücrelerinin yıkım ürünlerinin renal tubullerde birikmesini önleyebilir. Suda çözünen kompleksler oluşturup idrar ve dışkı ile kolay atılabilir forma sokmak için şelatlayıcı maddeler kullanılmalıdır. Bu amaçla 2,3-dimerkaptosüksinik asit (DMSA, süccimer) veya 2,3-dimerkaptopropan-1-sülfonat (DMPS) kullanılabilir. British anti-Lewisite (BAL), yıllarca As toksisitesini tedavi etmek için tercih edilen bir maddedir. Ancak son zamanlarda BALın beyindeki As miktarını arttırdığı bildirilmiştir (Graeme ve ark. 1998).

3. Bakır (Cu)

Cu, enerji veya antioksidan metabolizmasında yer alan spesifik enzimler ve elektron taşıma proteinleri için bir kofaktör rolü oynadığından, bilinen tüm canlı organizmalar için temel bir elementtir (Yasotha ve ark. 2021). Ancak bu temel elementin tavsiye edilen seviyelerinin üzerindeki miktarlara maruz kalınması baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı, ishal, karaciğer sirozu, böbrek hasarı, bağışıklığın zayıflaması ve üreme fonksiyonlarında bozukluk gibi olumsuz etkilere yol açabilir (Al Sidawi ve ark. 2021, Yasotha ve ark. 2021). Cu'nun Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif bozuklukların patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir (Gaetke ve Chow 2003). USEPA Cu'yu, kanser etkisi olmayan Grup D olarak sınıflandırmıştır (USEPA IRIS 1988).

3.1. Toksikokinetik

Oral yolla alınan Cu'nun yaklaşık %30-50'si iyonik Cu olarak ince bağırsağın proksimal kısmından emilirken, çok küçük miktarlarda mideden emilir (ASTDR 2004, Fuentealba ve Aburto 2003, Gaetke ve Chow 2003). Cu, enterositlerden geçtikten sonra, taşıyıcı proteinlere (ağırlıklı olarak albumin), peptidlere ve aminoasitlere bağlanarak portal dolaşıma girer ve daha

az miktarda böbreğe girerek karaciğere taşınır (Fuentelba ve Aburto 2003, ATSDR 2004).

Karaciğer, Cu'nun büyük bir kısmının metalotiyoneine (MT) bağlı olduğu Cu birikiminin ana bölgesidir (Barceloux ve Donald Barceloux 1999). Karaciğere ulaştıktan sonra hepatositler tarafından hızla alınır. Hepatosit, hem Cu atılımında hem de sistemik Cu homeostazının kontrolünde önemli rol oynar (de Romana ve ark. 2011). Karaciğerden salınan Cu daha sonra dokulara taşınması için seruloplazmine bağlı olarak plazmaya yeniden girer (ATSDR 2004, Gaetke ve Chow 2003). Plazmada yaklaşık %60-95'i seruloplazmine bağlanırken, geri kalanı albümin ile kompleksler oluşturur. Cu-albümin kompleksi, serumdaki Cu'nun toksikolojik aktif (serbest) kısmını temsil eder (Barceloux ve Donald Barceloux 1999). Cu, seruloplazmin yoluyla karaciğerden diğer dokulara taşınır. Ana atılım yolu safradır (ATSDR 2004).

3.2. Klinik Belirtiler

Akut Cu zehirlenmesinde, karın ağrısı, ishal, iştahsızlık, dışkıda koyu yeşilimsi görünümlü mukoza, dehidrasyon ve şok ile karakterize şiddetli gastroenteritis gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Kronik Cu zehirlenmesinin aşırı Cu alımıyla veya düşük molibden, kükürt, çinko, kalsiyum alımından veya karaciğer hasarından sonra ortaya çıkması daha olasıdır. Kronik Cu zehirlenmesiyle bağlantılı olarak fotosensitizasyon meydana gelebilir. Etkilenen hayvanlarda depresyon, uyuşukluk, halsizlik, rumen durgunluğu, iştahsızlık, nefes darlığı, hemoglobüri ve sarılık gibi belirtiler yer alır. Hastalıklı hayvanlar genellikle 1-2 gün içinde ölür. Erken ölümlerden karaciğer yetmezliği sorumludur (Gupta 2018). Kronik Cu toksisitesi öncelikle karaciğeri etkiler, çünkü kana girdikten sonra Cu birikiminin ana bölgesidir (Gaetke ve Chow 2003). Cu tozuna maruziyet, solunum yollarını tahriş ederek öksürük, hapşırma, burun akıntısı, pulmoner fibröz ve nazal mukozada artmış damarlanmaya yol açar (ATSDR 2004).

3.3. Zehirliliği

Ruminantlar, diğer türlere göre Cu'ya karşı daha hassastır (ATSDR 2004). Bu farklılıklar esas olarak safrada Cu atılım kapasitesi ve Cu'nun hepatik hücre içerisinde bağlanma şekli ile ilgilidir. Ruminantlar Cu için çok sınırlı bir safra atılımına sahip olup gereksinimlerin üzerinde diyetle alındığında, karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda birikmeye başlayıp toksik etki gösterirken, diğer türler büyük ölçüde safra atılımına sahip olup gereksinimlerinin yaklaşık iki katı verilinceye kadar karaciğerde birikmeye başlamaz. Ruminantların MT sentezi için çok sınırlı bir kapasitesi vardır ve yalnızca

küçük bir oranda Cu güvenli bir şekilde depolanabilir. MT doygunluğa ulaştığında, Cu çekirdekte ve sitozolde serbest iyonlar olarak birikmeye başlar ve oksidatif hasara yol açar. Ancak, diğer türlerde Cu'nun çoğu (% 80'e kadar) MT'ye bağlı karaciğer hücresinde güvenli bir şekilde depolanır (EFSA 2016).

3.4. Tedavi

3 hafta boyunca oral yolla günlük 100 mg amonyum molibdat ve 1 g sodyum tiyosülfat verilebilir. Cu atılımını arttırmak için hastalığın erken evrelerinde penisilamin ve kalsiyum versenat uygulaması yapılabilir. Hemolitik kriz sırasında kırmızı kan hücrelerindeki oksidatif hasarı azaltması amacıyla C vitamini kullanılabilir. Cu emilimini azaltmak için rasyona çinko asetat takviyesi yararlı olabilir (Gupta 2018).

4. Cıva (Hg)

Hg, hem doğal kaynaklardan hem de antropojenik olarak çevreye salınan, canlılar üzerinde olumsuz etkilere sahip olan ve her yerde bulunan toksik bir elementtir (Llop ve ark. 2015, Wu ve ark. 2016). Çevrede her yerde bulunduğundan, insanlar, bitkiler ve hayvanların Hg maruziyetinden kaçınması mümkün değildir (Tchounwou ve ark. 2004). Doğada elemental cıva (Hg^0) (metalik cıva ya da cıva buharı olarak ta bilinir), inorganik cıva ve organik cıva bileşikleri (metilcıva (MeHg), etilcıva, fenilcıva) gibi çeşitli formlarda bulunur ve her form farklı fizikokimyasal özelliklere ve toksisite profiline sahiptir (Holmes ve ark. 2009). Hg^0 ve MeHg, nörotoksik iken, inorganik cıva tuzları ise nefrotoksiktir (Carocci ve ark. 2014).

Çevrede bulunan Hg, daha çok Hg^0 ve inorganik cıva bileşikleri halindedir (ATSDR 1999). MeHg, suda yaşayan anaerobik sülfat indirgeyici bakteriler tarafından inorganik cıvanın biyometilasyonu sonucu meydana gelir (Carocci ve ark. 2014). Besin zincirinde biriken Hg formu MeHg olup inorganik cıva besin zincirinde hiçbir şekilde birikmez (ATSDR 1999). İnorganik cıva için belirlenen geçici tolere edilebilir haftalık alım (PTWI) değeri 4 $\mu g/kg$ iken, MeHg için bu değer 1.6 $\mu g/kg$ kadardır (JECFA 2011). Hg^0 ve inorganik cıva bileşikleri, IARC (1993) tarafından insanlar için kanserojen olarak belirtilmeyen Grup 3 olarak sınıflandırılırken, MeHg bileşikleri ise insanlar için kanserojen olması olası Grup 2B olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca Hg, ATSDR'nin (2019) tehlikeli maddeler öncelik listesinde en toksik 3. madde olarak yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (2008) tarafından içme sularında total Hg için belirlenen maksimum limit 1 $\mu g/L$ iken, inorganik cıva için bu değer 6 $\mu g/L$ olarak belirlenmiştir. USEPA (2018)

tarafından inorganik cıva için içme sularında belirlenen maksimum limit ise $2 \mu\text{g}/\text{L}$ dir.

4.1. Toksikokinetik

Hg^0 'ın birincil absorpsiyon yolu, pulmoner alveolar membranlardan kolay bir şekilde geçerek dolaşıma giren, kırmızı kan hücreleri, karaciğer ve beyin de dahil olduğu birçok dokuya dağılan buharın solunmasıdır (Clifton 2007). Solunan cıva buharının yaklaşık olarak %80'i akciğerlerden kolayca emilir, hızla kana yayılır ve vücudun tüm organlarına dağılır (Park ve Zheng 2012). Buhar yoluyla kana bu hızlı difüzyonun nedeni, Hg^0 'ın yüksüz, yağda kolay çözünen bir yapıya sahip olmasından kaynaklanır (Clifton 2007). Oral yolla alınan Hg^0 'ın gastrointestinal kanaldan emilimi oldukça zayıftır (Counter ve Buchanan 2004, Park ve Zheng 2012). Gastrointestinal kanaldan düşük oranda emiliminden dolayı Hg^0 'ın yutulmasından sonra herhangi önemli bir toksikolojik etki görülmemiştir. Hg^0 yüksek oranda lipofilik olduğundan vücuda hızla dağılır. Böylece kan-beyin bariyeri ve plasenta bariyerinin yanı sıra hücrel ve hücre içi organel membranlarının lipid katmanlarını da geçebilir (Park ve Zheng 2012). Hg^0 esas olarak dışkı ve idrarla inorganik form halinde atılır (Holmes ve ark. 2009).

İnorganik cıva yutulduktan sonra esas olarak duodenumdan zayıf bir şekilde emilir (Meadows-Oliver 2012). Genellikle plazmada serbest formda bulunur (Rebelo ve Caldas 2016). Düşük lipofilik özellikleri nedeniyle kan-beyin bariyeri ve plasenta bariyerini kolaylıkla geçemezler (Holmes ve ark. 2009). İnorganik cıva bileşiklerinin ana hedef organı böbreklerdir (Park ve Zheng 2012). İnorganik cıva vücut dokularında metillenemez ancak gastrointestinal mikroorganizmalar tarafından MeHg^+ 'ye dönüştürülürler (Counter ve Buchanan 2004). İnorganik cıva esas olarak idrar ve dışkı yoluyla (yüksek maruziyette idrarla atılım baskın) atılırken daha az oranda nefes, ter, tükürük ve süt yoluyla da atılabilir (Holmes ve ark. 2009).

Oral maruziyet, MeHg için esas yoldur (Risher ve ark. 2002). MeHg ile kontamine gıdaların yenilmesinin ardından, yaklaşık olarak %95 oranında gastrointestinal kanaldan emilir (Clifton 2007). Lipofilik yapıda olduğundan tüm vücuda dağılım gösterir (Counter ve Buchanan 2004). Absorbe edilen MeHg , hepatik portal ven aracılığıyla karaciğere gider. Karaciğerde, GSH yoluyla konjuge safraya salgılanır ve daha sonra safradaki düşük molekül ağırlıklı protein olmayan sülfhidril gruplarına bağlanıp hepatik portal ven aracılığıyla kan dolaşımına girerek safra tuzları halinde duodenuma geçmesi için safra kesesi ya da safra kanallarına atılır. Bağırsak duvarı yoluyla yeniden emilerek enterohepatik sıklusa uğrar (Risher ve ark. 2002). MeHg , bağırsak

mikroflorası tarafından gastrointestinal lumen içerisinde inorganik forma dönüştürülür ve böylece yeniden emilim azalır ve dışkı ile atılım oranı artar (ATSDR 1999). Oluşan inorganik form, ağırlıklı olarak MSS'de birikim gösterir (Carocci ve ark. 2014). Emilen MeHg daha sonra GSH ve sistein protein gruplarına kovalent bağlarla bağlanarak yaklaşık %10'u beyne girer, %5'i ise kanda kalır ve geri kalanı vücudun diğer kesimlerine dağılmaktadır (Meadows-Oliver 2012, Rice ve ark. 2014). MeHg, yaklaşık %90 oranında dışkıyla ve yaklaşık %10 kadarı da idrar yoluyla vücut yükünün %1'i oranında inorganik formda atılırken yine inorganik formda eser oranda nefes, ter, tükürük ve süt yoluyla da atılır (Holmes ve ark. 2009, Rice ve ark. 2014).

4.2. Klinik Belirtiler

Cıva buharına yüksek düzeylerde akut maruziyet hafıza kaybı, aşırı duyarlılık, refleks kaybı gibi sinirsel belirtilere, akut tubuler nekroz ve akut böbrek yetmezliğinin dahil olduğu böbrek hasarı, akut nekrotizan bronşitisin dahil olduğu pulmoner sistem hasarı ve hatta ölüme neden olabilir (Clifton 2007, Park ve Zheng 2012). Kronik maruziyette toksik etkilerin görüldüğü ana hedef organlar beyin ve böbreklerdir. Hg⁰ zehirlenmesinin en erken nörolojik belirtisi tremordur. Semptomlar arasında baş ağrısı, uykusuzluk, halüsinasyonlar, stomatitis, gingivitis, periferik nöropati, otonom disfonksiyon, aşırı terleme ve ataksi yer alır. Kronik Hg⁰ maruziyetinde, Hg⁰, bağışıklık sistemini etkileyerek alerji ve otoimmünite gelişimine neden olabilecek enfeksiyon, kanser ve immün bozukluğa karşı direncin azalmasına neden olur (Park ve Zheng 2012).

Hg tuzları, aşırı derecede koroziv ve iritan etkili olup yüksek düzeylerde akut maruziyeti, gastrointestinal sistemde koroziv hasar nedeniyle şiddetli gastrointestinal semptomlar, ağız mukozasında koyulaşma ve stomatitis, göğüs ağrısı ve böbrek fonksiyonlarının bozulması gibi semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Ciltte dermatit ve koroziv yanıklar, tırnak renklerinin solması ve mukoz membranların korozyonuna neden olabilir. Ana hedef organı böbrek olduğu için kronik semptomları arasında hematüri ve anüri ile şiddetli vakalarda nefritik sendroma dönüşebilen poliüri ve proteinüri yer alır (Park ve Zheng 2012).

MeHg'nin neden olduğu nörotoksisitede rol oynayan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır, ancak kalsiyum ve glutamat homeostazisinde bozukluk ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine bağlı olarak gelişen oksidatif stresin nörotoksisite üzerinde rol oynadığı tahmin edilmektedir (Rebelo ve Caldas 2016). Yaşamın erken dönemlerinde geri dönüşü olmayan nörotoksik etkilere sebep olması nedeniyle en büyük endişe kaynağıdır (Llop ve ark.

2015). Bilinen bir teratojen olan MeHg'nin, hem plasenta hem de kan-beyin bariyerini geçme yeteneği sayesinde, beyin ve beyincikte nöronal ve glial hücre kaybı oluşturarak ciddi nörolojik hasarlara sebep olur (Clifton 2007). MeHg'ye yüksek düzeyde maruziyet sonucunda sağırılık, körlük, serebral palsy, zeka geriliği ve felçler oluşabilir. Düşük maruziyet seviyelerinde ise öğrenme ve dikkat eksikliği gibi nörogelişimsel bozukluklar görülebilir (Counter ve Buchanan 2004).

MeHg zehirlenmesi, Minamata hastalığı olarak da tanımlanır (Clifton 2007). Minamata hastalığı (MeHg Zehirlenmesi) ilk olarak 1953-1956 yılları arasında Japonya'nın Kumamoto Eyaleti, Minamata Körfezi çevresinde ortaya çıkmıştır. 1959 yılında, Japonya Kumamoto Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden bir grup araştırmacı, hastalığın Minamata Körfezi'nden büyük miktarda MeHg ile kontamine olmuş balık ve kabuklu deniz ürünlerinin yenilmesinden kaynaklandığını ortaya koymuşlardır. Klinik belirti ve semptomları arasında, ekstremitelerin distal kısmında duyuusal bozukluk, ataksi, görme alanlarının bilateral konstrikt daralması, yürüme ve konuşma bozukluğu, kas güçsüzlüğü, tat ve koku kaybı, titreme, anormal göz hareketleri, işitme kaybı ve mental bozukluklar yer almaktadır (Eto 2000).

4.3. Tedavi

Tedavi; dekontaminasyon, destekleyici tedavi ve şelasyon adımlarını kapsar. Ciltteki Hg bileşiklerini uzaklaştırmak için su ve sabun kullanılmalıdır. Hg zehirlenmesinde formuna bakılmaksızın şelasyon tedavisi yapılmalıdır. Şelatör olarak, Dimerkaprol (MeHg zehirlenmelerinde beyin seviyelerini arttırdığı ve MSS semptomlarını şiddetlendirdiği için kontrendikedir), D-penisilamin, MeHg zehirlenmesinde kan ve beyin Hg seviyelerini düşürüp idrar ve dışkı ile atılımı arttırdığı için N-asetil-D, L-penisilamin, doku düzeylerini düşürüp organik ve inorganik cıva atılımını arttırdığı, eritrositler ve hepatositler tarafından MeHg'nin alımını neredeyse tamamen inhibe ettiği için DMSA, Hg buharı ve inorganik cıva tuzlarıyla zehirlenmelerde DMPS ve L-sistein kullanılabilir (Graeme ve ark. 1998). Diyete selenyum ve vitamin E takviyesi, Hg toksisitesine karşı bir miktar koruma sağladığı da bildirilmiştir (Bampidis ve ark. 2013). Selenyum, dokuda daha az toksik olan bir seleno-Hg kompleksi oluşturarak Hg'nin bazı olumsuz etkilerini engeller (Houston 2011).

5. Demir (Fe)

Temel bir iz element olan Fe, çeşitli metabolik reaksiyonlarda katalizör olarak yer alır. Hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar ve diğer proteinle-

rin bir bileşeni olarak oksijenin taşınması, depolanması ve kullanılmasında önemli bir rol oynar (Meshref ve ark. 2014).

5.1. Toksikokinetik

Fe diyetle ya hem Fe (hayvansal dokularda hemoglobin ve miyoglobinden gelen ferröz Fe) ya da hem olmayan Fe (ağırlıklı olarak ferrik oksitler ve tuzlar, ferritin ve laktoferrin) olmak üzere iki formda bulunur ve her ikisi de bağırsak epitelinde kullanılabilir (Anderson ve ark. 2009, Shander ve ark. 2009). Diyetteki hem olmayan Fe'nin çoğu ferrik formdadır ve kullanılmadan önce ilk olarak enterositlerin lümen yüzeyinde bulunan duodenal sitokrom b (Dcytb) tarafından ferrik formdan (Fe^{+3}) ferröz forma (Fe^{+2}) indirgenir (Anderson ve ark. 2009, EFSA 2015a, Shander ve ark. 2009). Dcytb, bu kimyasal indirgemede rol oynayan bir transmembran ferriredüktazdır (Ghio 2009).

Fe emilimi esas olarak duodenumda gerçekleşir (EFSA 2015a). Ferröz Fe daha sonra divalent metal transporter 1 (DMT1) aracılığıyla duodenal enterositlerin apikal membranı boyunca içine aktararak bağırsak lümeninden emilir (Ghio 2009, Shander ve ark. 2009). Ferröz Fe ferrik Fe'den daha iyi emilir (Albretsen 2006). Emilimi takiben bir miktar ferröz Fe enterositlerin içinde ferritin olarak depolanır, ancak Fe vücut için gerekiyorsa bazolateral membran boyunca kan dolaşımına taşınır (Ghio 2009, Shander ve ark. 2009). Geri kalan kısım, enterosit hücre membranında Fe-oksidad hefaestin tarafından ferrik Fe'ye oksitlenir (Shander ve ark. 2009). Enterositlerden plazmaya salınan Fe, ferritin ve transferrin ile kompleksler oluşturur (Albretsen 2006, Shander ve ark. 2009). Hücre dışı boşlukta ve sistemik dolaşımdaki Fe'nin ana taşıyıcısı transferrindir (EFSA 2015a). Transferrin ile kompleks halindeki Fe, vücuttaki Fe depolama yerlerine özellikle de Fe'nin kırmızı kan hücrelerinin üretimine katkıda bulunduğu kemik iliğine taşınır (Albretsen 2006, Brissot ve ark. 2012). Transferrine bağlı Fe'nin yaklaşık %80'i hemoglobin sentezi için kullanılır (EFSA 2015a). Transferrin-Fe kompleksi, portal sistem yoluyla karaciğere gelerek burada hepatositler ve makrofajlar üzerindeki transferrin reseptörlerine bağlanır (Shander ve ark. 2009). Karaciğer, Fe için sistemik gereksinimlerin sensörü ve Fe'nin bağırsaktan emiliminin ve periferik organlara ve dokulara dağılımının düzenleyicisi olarak işlev görüp fazla Fe'nin ferritin ve hemosiderin olarak depolandığı önemli bir Fe depolama organıdır (EFSA 2015a, Kohgo ve ark. 2008). Hepatositler, diğer hücrelere kıyasla daha fazla Fe alma özelliğine sahiptirler (Tenenbein 2001). Vücuttaki Fe'nin yaklaşık %20-30'u hepatositlerde ve retikuloendotelial makrofajlarda, ağırlıklı olarak eritroblastlarda hem sentezi için ferritin ve onun bozunma ürünü olan hemosiderin olarak depolanır (Papanikolaou ve

Pantopoulos 2005, Shander ve ark. 2009). Dalak retikuloendotelyal makrofajlar, yaşlanmış kırmızı kan hücrelerinden Fe'yi geri dönüştürür. Hepatik hormon hepsidin, ferroportinin stabilitesini düzenleyerek bu hücrelerden Fe çıkışını düzenler. Hepsidinin hepatositler tarafından sentezi ve salgılanması, vücuttaki Fe seviyelerinin yanı sıra, inflammasyon, ER stresi, eritropoez ve hipoksi gibi dolaylı olarak Fe metabolizmasını etkileyen durumlardan etkilenir (Pantopoulos ve ark. 2012). Hücrelere giriş, transferrine bağlı Fe'nin reseptör aracılı endositozu ile gerçekleşir (Tenenbein 2001).

Fe metabolizmasının benzersiz bir özelliği ise neredeyse tamamen Fe atılımının olmamasıdır (Albretsen 2006). Vücuttan Fe'nin atılması için aktif bir mekanizma olmadığından progresif bir vücut Fe birikimi kolayca meydana gelir (Kohgo ve ark. 2008). Aşırı Fe dozlarından sonra bile Fe kaybı önemli oranda artmaz. Fe kaybının çoğu memelilerde fizyolojik olarak gastrointestinal hücrelerin kaybı ve menstrual kan kaybıyla ortaya çıkar (Albretsen 2006).

5.2. Klinik Belirtiler

Yüksek düzeylerde Fe alımının birincil etkisi olarak gastrointestinal sistem bozuklukları ortaya çıkar (NRC 2005). Aşırı dozda Fe alımından sonra kusma, diyare ve gastrointestinal kanama ve ülserasyon gibi bozukluklar görülürken birkaç gün içerisinde bu durum şok, metabolik asidoz, karaciğer sirozu, pıhtılaşma bozuklukları, hipotansiyon, kardiyovasküler kollaps, böbrek yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilir. Ayrıca ileriki safhalarda letarji, hepatik ensefalopati, koma, nöbet ve tremor gibi MSS bozuklukları da gelişebilir (Albretsen 2006, Goyer ve Clarkson 1996).

Fe, elektron taşıma zincirine müdahale ederek oksidatif fosforilasyonu bozar (Albretsen 2006). Oksidatif fosforilasyonun serbest Fe tarafından bozulması nedeniyle, ferröz Fe, hidrojen iyonlarını açığa çıkaran ferrik Fe'ye dönüşür ve böylece metabolik asidoz şekillenir (Jaishankar ve ark. 2014). Oluşan metabolik asidoz ve karaciğer hasarı sonucunda uyuşukluk, tremorlar, nöbetler ve koma gibi MSS bozuklukları oluşabilir (Albretsen 2006). MSS fonksiyonları için temel bir element olan Fe'nin, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Friedreich ataksisi ve diğer bozukluklar gibi nörolojik hastalıklarda dejenerasyona uğrayan beyin bölgelerinde sıklıkla biriktiği bildirilmiştir (Sipe ve ark. 2002). Serbest Fe, laktik asit birikiminin neden olduğu sistemik metabolik asidozun yanı sıra serotonin ve histamin salınımını uyularak şoka yol açar (Albretsen 2006).

5.3. Tedavi

Yüksek dozlarda Fe alan hayvanlarda gastrointestinal dekontaminasyon yapılmalıdır. Bu amaçla kusabilen hayvanların kusturulması (%3'lük hidrojen peroksit) ve mide lavajı fayda sağlar. Asit-baz dengesini yeniden sağlamak ve şoku engellemek için sıvı-elektrolit tedavisi uygulanmalıdır. Vücuttaki aşırı Fe için tercih edilen şelatör olan deferoksamin serum Fe konsantrasyonlarını düşürmede etkili olan tek şelatördür (Albretsen 2006).

6. Kadmiyum (Cd)

Hem doğal süreçler (volkanik emisyonlar ve kayaların ayrışması gibi) hem de antropojenik faaliyetler, çevrenin ve dolayısıyla besin zincirinin Cd tarafından kontaminasyonuna katkıda bulunmaktadır (EFSA 2009). Havadaki Cd'nin atmosferik birikimi ve Cd içeren gübrelerin ve kanalizasyon atıklarının çiftlik arazisine uygulanması, toprakların kontaminasyonuna ve insan ve hayvan tüketimi için yetiştirilen ürünler tarafından Cd'nin yüksek oranda alınmasına neden olurlar. Toprakdan bitkiye transfer oranlarının yüksek olması nedeniyle diyet, çevresel Cd'ye maruziyetin ana kaynağıdır (Sarkar ve ark. 2013). Çevrede yaygın olarak görüldüğü için hayvan yemlerinin Cd ile kontaminasyonu tamamen önlenemez (EFSA 2004). Avrupa Birliği Komisyon Yönetmeliği (2002) ve Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Yemlerde İstenmeyen Maddeler Hakkında Tebliğe (2014) göre nem içeriği %12 olan tam yemlerde Cd için kabul edilebilir mevcut sınır sığırlar için 1 mg/kg olarak belirlenmiştir. WHO (2017) tarafından içme sularında ise Cd için maksimum izin verilebilir konsantrasyon değeri 3 µg/L'dir. USEPA (2018), Ulusal Birinci İçme Suyu Yönetmeliğinde belirtilen Cd için içme suyundaki maksimum kontaminant seviyesini 5 µg/L olarak belirlemiştir.

Cd, çoklu organ toksisitesi ve uzun biyolojik yarı ömrü nedeniyle çevredeki en toksik elementlerden biri olarak kabul edilir (Lane ve ark. 2015). Gıda Katkı Maddeleri FAO/WHO Ortak Uzmanlar Komitesi (JECFA) (2010), gıdalarda Cd için PTWI değerini 7 µg/kg olarak belirlemiştir. Cd ve bileşikleri, IARC (2012) tarafından insanlar için kanserojen olarak belirtilen Grup 1 kanserojen olarak sınıflandırılmıştır.

6.1. Toksikokinetik

Cd'ye maruziyet kimyasal formuna bakılmaksızın inhalasyon, oral ve dermal yollarla gerçekleşir. Ancak emilim, esas olarak oral ve inhalasyon maruziyet yoluyla gerçekleşir (ATSDR 2012a). Maruz kaldıktan sonra emilen Cd miktarı, vücuda giriş yoluna bağlı olarak değişir. Yutulan Cd'nin yaklaşık

%3-10 kadarı gastrointestinal kanaldan emilirken, solunan Cd'nin %50'si emilir (Joseph 2009).

Gastrointestinal sistemden Cd'nin vücuda girişi, kendine özgü bir taşıma mekanizması yoluyla gerçekleşmeyip kalsiyum da dahil olmak üzere diğer elementlerin taşıma mekanizmalarını kullanarak gerçekleşir (Lane ve ark. 2015). Cd iyonları, enterositlerin sırasıyla bazolateral ve apikal membranlarında bulunan DMT1 ve metal taşıyıcı protein 1 (MTP1) gibi taşıyıcılar tarafından bağırsağa alınır. Bağırsaklardan kalsiyum emilimine aracılık eden kanal benzeri kalsiyum taşıyıcısı (CaT1) da, Cd'nin emilim ve dağılımında rol oynar. Enterositlere alınan Cd, sistein bakımından zengin bir protein olan MT salınımını indükler. MT, Cd'yi bağlama yeteneği sayesinde Cd'nin etkili hücre içi detoksifikatörüdür. Bu durum, Cd maruziyetinden sonra enterositlerde MT tarafından Cd'nin tutulmasını sağlar ve böylece sistemik dolaşıma girebilecek olan Cd miktarı azalır. Bununla birlikte MT, dokuda Cd tutulmasında rol oynayarak vücutta Cd'nin uzun biyolojik yarı ömründen sorumludur (Arroyo ve ark. 2012, Jancic ve Stosic 2014, Kurowska ve Bal 2010). Bağırsaklardan emilen Cd'nin çoğu öncelikle karaciğere portal dolaşım yoluyla, esas olarak da albümine bağlı olarak gönderilir ve burada sinüzoidal kılcal damarlardan hepatositlere alınır (Arroyo ve ark. 2012). Hepatositlere Cd alımı, DMT1, ZIP8 ve ZIP14 gibi sinüzoidal membran taşıyıcıları tarafından sağlanır. Daha sonra Cd, onu bağlayan ve hücrede onun toksik etkilerini tamponlayan MT sentezini indükler (Rani ve ark. 2013). Cd'nin tiyol ligandlarına yüksek affinite ile bağlanmayı tercih etmesine rağmen, bu proteinler tarafından bağlanmasının sebebi, kan dolaşımında tiyol ligandlarının düşük oranda mevcut olmasıdır. Bu bağlanma, Cd iyonlarının karaciğere kolay ve hızlı bir şekilde taşınmasını sağlar (Kurowska ve Bal 2010).

MT, karaciğerde biriken Cd ile hepatik sitozolde birleşerek kadmiyum-metalloprotein kompleksi (CdMT) komplekslerini oluşturur ve onu inert hale getirir. Oluşan CdMT kompleksi, karaciğerden kan dolaşımına salınarak doku ve organlara dağılım gösterir (Rani ve ark. 2013, Sarkar ve ark. 2013).

Cd dağılımının en önemli özelliği, plazmadaki tüm Cd'nin proteinlere veya diğer moleküllere bağlı olmasıdır. Dolaşımdaki Cd, ya MT gibi spesifik metal bağlama proteinlerine sıkıca bağlanabilir ya da albümin, aminoasitler veya GSH ve sistein gibi düşük molekül ağırlıklı sülfhidril proteinleri ile bağlantılı olabilir (Rani ve ark. 2013). Cd daha sonra esas olarak GSH'ye bağlı olarak safra ile atılır ya da CdMT olarak plazmaya salınır. Yeniden dağılım karaciğerden gerçekleşir (EFSA 2009). Maruziyet yoluna bakılmaksızın emiliminden sonra, Cd vücutta geniş çapta dağılım gösterir (ATSDR 2012a).

Cd'yi depolayan organlar arasında testis, dalak, kalp, akciğerler, timus, tükrük bezleri, epididimis ve prostat yer alır ancak vücutta bulunan Cd'nin yaklaşık %50'si yüksek MT konsantrasyonlarına sahip olmaları nedeniyle karaciğer ve böbreklerde depolanır (Joseph 2009). Emilen Cd'nin atılımı çok yavaş bir şekilde esas olarak idrar ve dışkı yoluyla gerçekleşir (ATSDR 2012a). Emilen Cd'nin vücuttan zayıf atılımı, kanda, böbreklerde, karaciğer ve diğer organlarda aşırı birikimi nedeniyle 15-30 yıl kadar uzun bir biyolojik yarılanma ömrüne sahiptir (Jancic ve Stosic 2014).

6.2. Klinik Belirtiler

Akut Cd toksisitesi şiddetli karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, baş ağrısı, baş dönmesi, göğüs ağrısı, bilinç kaybı, pnömoni ve akut akciğer ödemi ile karakterize olup 24 saat içerisinde veya karaciğer ve böbrek hasarını takiben 1-2 hafta sonra ölüme yol açar (Hossein-Khannazer ve ark. 2019, Pan ve ark. 2010).

Cd böbreklerdeki D vitamini metabolizmasını bozarak bağırsaklardan kalsiyum emilimini ve kolajen metabolizmasını etkiler ve sonucunda osteomalazi veya osteoporoz gibi bozukluklar ortaya çıkabilir (ATSDR 2012a, Bernhofs 2013). Kemik korteksinde incelmeye, trabeküler kemik kaybı, epifiz kırıkdağında osteosit sayısında azalma ve iskelet deformiteleri sonucunda kemik kırılmalarına yol açar (Rafati Rahimzadeh ve ark. 2017). Cd'nin osteoblastik aktiviteyi engellemesi kemikteki mineral yoğunluğunun azalmasına ve kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olur (ATSDR 2012a).

Cd'nin insanlarda en sık görülen kronik toksik etkisi, proksimal tubuler nekroz ve proteinüri ile karakterize olan kronik nefropatidir (Waalkes 2003). Şiddetli Cd maruziyeti, glikozüri, aminoasidüri, hiperfosfatüri, hiperkalsiüri, poliüri gibi komplikasyonlar ile karakterize nefrotoksositeye neden olur ve glomeruler filtrasyon hızını azaltır (Rafati Rahimzadeh ve ark. 2017).

Endokrin bozucu bir madde olarak bilinen Cd, erkeklerde testiküler ödem, kanama ve nekroz, spermatogenez bozukluğu ve kısırlığa neden olurken dişilerde hormon düzeylerinde dengesizlik, oogenez bozukluğu, ektopik gebelik veya abortlara neden olabilir (Kurowska ve Bal 2010, Rani ve ark. 2013). İntoksikasyon, hafıza kaybı, koku alma disfonksiyonu, dikkat eksikliği, Parkinson, Alzheimer ve Huntington hastalıkları gibi nörodejeneratif bozukluklara da neden olabilir (Rafati Rahimzadeh ve ark. 2017).

6.3. Tedavi

Cd'nin yutulmasından sonra kusturulmasının sağlanması önerilse de, konsantre Cd solüsyonları kostik olabileceğinden özefagus hasarı meydana

gelebilir. Gastrointestinal sistemden eliminasyonu arttırmak için sorbitol veya magnezyum sülfat gibi katartiklerin uygulanması tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte, emilmemiş Cd'nin bağlanması için aktif kömürün uygulanması da etkili olabilir. DMSA gibi Cd'yi kenetleyen ve Cd yükünü azaltan bazı bileşiklerin ağızdan uygulanması, Cd'ye akut oral maruziyetin ardından emilimini azaltmaktadır (ATDSR 2012a).

7. Krom (Cr)

Cr, endüstriyel alanda yaygın olarak kullanılan ve insanlarda ciddi sağlık etkilerine neden olabilen bir elementtir. Çevrede esas olarak altı değerlikli Cr (Cr (VI)) ve üç değerlikli Cr (Cr (III)) olmak üzere iki formda mevcuttur (Wang ve ark. 2017). Çevrenin Cr, özellikle de Cr (VI) ile kontaminasyonu, son yıllarda en büyük endişe kaynağı haline gelmiştir (Jaishankar ve ark. 2014). Cr toksisitesi, esas olarak Cr (VI) ile ilişkilidir (Pechova ve Pavlata 2007). Cr (VI)'nın Cr (III)'e göre daha yüksek toksik etkiye sahip olması, daha yüksek redoks potansiyeline sahip olması ve hücrelere girme yeteneğinden kaynaklanır (ATSDR 2012b). IARC (1987), Cr (VI)'yı insanlar için kanserojen olarak sınıflandırırken (Grup 1), metalik Cr ve Cr (III) bileşikleri insanlar için kanser etkisi olmayan Grup 3 olarak sınıflandırılmıştır.

7.1. Toksikokinetik

Genel popülasyon için, gıda, Cr maruziyetinin başlıca kaynağıdır (EFSA 2014). Ancak solunum yoluyla maruz kalınan Cr'nin emilimi, gastrointestinal sistemden daha yüksektir. Oral yolla alınan Cr'nin ana emilim yeri jejunumdur (ATSDR 2012b). Cr (III), maruziyet yoluna bakılmaksızın zayıf bir şekilde absorbe edilirken Cr (VI) daha kolay bir şekilde absorbe edilir (Ray ve Ray 2009). Çünkü kromat olarak bilinen aktif Cr (VI) formu, yapısal olarak sülfata benzer ve bu nedenle, sülfat taşıyıcıları tarafından kırmızı kan hücreleri de dahil olmak üzere hücre zarlarına kolayca nüfuz eder (Achmad ve ark. 2017).

Cr (VI) spesifik olmayan anyon kanallarından kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla hücrelere girerken, Cr (III) pasif difüzyon veya fagositoz yoluyla girebilir (Gad 2014, Shekhawat ve ark. 2015). Tüm hücre türleri Cr (VI)'yı alabilir ve Cr (III)'e indirgeyebilir (McLean ve ark. 2012). Cr (VI) hücrelere alındığında, GSH ve sistein gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyoller ve askorbat gibi antioksidanlar yoluyla son ürün olarak Cr (III)'e indirgenir (McLean ve ark. 2012, Shekhawat ve ark. 2015, Wang ve ark. 2017). Karaciğer, böbrek, dalak ve kemik diğer organlara kıyasla daha fazla Cr konsantrasyonuna sahiptir (Shekhawat ve ark. 2015). Cr (III)'ün büyük bir kısmı

idrarla atılırken, Cr (VI)'nın çoğunun vücutta kalması aralarındaki önemli bir farktır (Achmad ve ark. 2017).

7.2. Klinik Belirtiler

İnsanlarda Cr (VI)'nın akut oral maruziyeti, karın ağrısı, gastrointestinal ülserasyon, kanama ve nekroz, kusma ve kanlı ishal dahil olmak üzere mideyle ilgili olumsuz etkilere neden olur (ATSDR 2012b). Cr (VI) ile oluşan akut zehirlenmede, böbrek yetmezliği ile karakterize akut renal tübüler nekroz oluşabilir (Pechova ve Pavlata 2007). Ayrıca, kemik oluşumunu etkileyen güçlü bir teratojendir (Gad 2014). Kronik maruziyet, testis ve epididimal fonksiyonları bozarak, sperm kalitesinde azaltarak ve yumurtalıklarda atrofik değişikliklere sebep olarak fertilitte üzerinde olumsuz etkilere yol açar (Żarczyńska ve Krzebietke 2020).

Cr (VI) bileşiklerinin dermal temasına bağlı maruziyeti, alerjik kontakt dermatitis, dermal nekroz ve dermal korozyona neden olurken inhale edilmesi nazal irrtiasyon ve ülserasyonu, nazal septum perforasyonu ve kulak zarının delinmesi, astım, bronşit, pnömoni, karaciğer ve larinks inflamasyonu ve bronkojenik karsinom insidansının artmasına neden olur (EFSA 2014, Shadreck ve Mugadza 2013). Gıda yoluyla aşırı Cr alımı ciddi olumsuz etkilere neden olduğundan tolere edilebilir üst alım seviyesi oluşturulmamıştır (IOM 2001).

8. Kurşun (Pb)

Pb en toksik ağır metallere biri olup artan kentleşme ve sanayileşme nedeniyle gıda kaynaklarındaki düzeyi günden güne artmaktadır (Ismail ve ark. 2017). Besin zincirine kolayca girebilmesi, herhangi bir biyolojik işleme hizmet etmemesi ve kümülatif özellikte olmasından dolayı insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri açısından en çok endişeye neden olan elementler arasında olduğu kabul edilir (Ataro ve ark. 2008). Pb toksisitesi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur (Mitra ve ark. 2017). En düşük kan seviyelerinde bile ciddi yan etkilerle ilişkili olduğundan, Pb için herhangi bir minimum risk seviyesi (MRL) değeri belirlenmemiştir (ATSDR 2020). En önemli toksik etkisi MSS üzerine olup özellikle de çocuklarda zihinsel ve davranış bozuklukları, öğrenme yeteneğinde azalma gibi olumsuz durumlara sebep olabilir (Çakır ve Yarsan 2021). Çocukların daha duyarlı olması ve tek besin kaynaklarının süt olması sebebiyle Türk Gıda Kodeksi (TGK) Gıda Maddelerindeki Bulaşanların Maksimum Limitleri Hakkında Tebliğinde (2008) belirtilen çiğ sütte Pb için belirlenen maksimum kalıntı limiti 0.02 mg/kg'dır. Ayrıca halk sağlığını korumak ve

içme suyundaki Pb'ye maruziyeti azaltmak için 1991 yılında USEPA (2019) tarafından Kurşun ve Bakır Kuralı'nı (LCR) oluşturmuştur. Bu kurala göre içme sularındaki Pb ve Cu'nun maksimum seviyeleri sırasıyla 0.015 mg/L ve 1.3 mg/L olarak belirlenmiştir.

Pb, ATSDR'nin (2019) tehlikeli maddeler öncelik listesinde 2. toksik madde olarak yer almaktadır.

Pb hem organik hem de inorganik formlarda bulunur (Bampidis ve ark. 2013). İnorganik Pb bileşikleri, IARC (2006) tarafından insanlar için kanserojen olma olasılığı yüksek Grup 2A olarak sınıflandırılmıştır.

8.1. Toksikokinetik

Pb, vücuda sindirim, solunum ve deri yoluyla girer (Papanikolaou ve ark. 2005). Pb'nin gastrointestinal sistemden emilmesi, konakçı özellikleri, yaş, fizyolojik durum, beslenme durumu ve yutulan maddenin fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır (Bampidis ve ark. 2013, Patrick 2006, Tchounwou ve ark. 2012). Pb'nin gastrointestinal sistemden emilim oranı gençlerde (%40-50) yetişkinlere göre (%3-10) daha yüksektir (ATSDR 2020). Yüksek emilim oranına sahip olmalarından dolayı gençler Pb zehirlenmesine yetişkinlere göre daha duyarlıdır (Bampidis ve ark. 2013). Pb'nin çocuklardaki toksisitesinin yetişkinlere göre daha fazla olmasının diğer bir nedeni ise dokularının daha yumuşak olmasıdır (Wani ve ark. 2015). Yumuşak dokuların daha fazla Pb'yi emmesi nedeniyle yetişkinlerde, vücuttaki toplam Pb miktarının yaklaşık %94'ü kemiklerde ve dişlerde bulunurken, bu oran çocuklarda yaklaşık %73 kadardır (ATSDR 2020, Wani ve ark. 2015). Bu sebeple iskelet sistemi vücuttaki birincil Pb deposu olarak görev görür (Mitra ve ark. 2017).

Pb'nin vücuttaki ilk dağılımı, dokulara giden kan akışına bağlıdır (Papanikolaou ve ark. 2005). Solunan Pb'nin yaklaşık olarak %35-40 kadar akciğerlerde birikir ve bu oranın %50'si kadar emilerek sistemik dolaşıma girer (Boskabady ve ark. 2018). Dolaşımdaki Pb'nin yaklaşık %99'u eritrositlere bağlanır ve geri kalanı ise plazma ve serumda bulunur (Boskabady ve ark. 2018, Papanikolaou ve ark. 2005). Karaciğerin yumuşak dokulardaki en yüksek Pb deposu olduğu ve onu böbreğin takip ettiği bilinmektedir (Omobowale ve ark. 2014).

Pb, fosfat ile oldukça kararlı kompleksler oluşturur (Pb'nin %95'inden fazlası iskelet sisteminde çözünmez fosfat olarak birikir) ve kalsiyumun yerini alarak kemik büyümesi ve yeniden şekillenme sırasında meydana gelen normal mineralizasyon sürecinde kemikte birikir (ATSDR 2020, Papanikolaou ve ark. 2005). Pb ile kontamine yemlerle beslenen süt ineklerinin vü-

çudu, Pb'ye karşı biyolojik bir filtre görevi görür ve alınan Pb'nin süt yerine kemik dokusuna geçişi sağlanır (Ziarati ve ark. 2018). Pb'ye maruz kalma durumu hali hazırda kesilse bile, özellikle gebelik, emzirme ve osteoporoz gibi fizyolojik veya patolojik kemik demineralizasyonu dönemlerinde Pb, iskeletten kademeli olarak kan dolaşımına geri salınır (Bampidis ve ark. 2013). Pb mobilizasyonu ve kemiklerde depolanması yaş, ırk, gebelik, doz, maruziyet yolu gibi birçok faktöre bağlıdır (Assi ve ark. 2016). Pb'nin farklı kemik bölgelerinde depolanması yaşa bağlı bir durumdur (Patrick 2006). Kemik içinde Pb'nin kortikal kemik ve trabeküler kemik olmak üzere iki ana depolama alanı vardır (Sharma ve ark. 2014). Bebeklik ve çocukluk dönemlerinde Pb, yeniden şekillenen en aktif bölge olduğu için trabeküler kemikte, yetişkinlerde ise hem trabeküler hem de kortikal kemikte depolanır. Yetişkinler tarafından Pb yükünün çoğu kortikal kemik ve dişlerde depolanmasına rağmen trabeküler kemikte kısmen değişken depolanır ve emilmenin yanı sıra difüzyon yoluyla da kan dolaşımı ve yumuşak dokulara geri salınır (Patrick 2006).

Maruziyet yoluna bakılmaksızın emilen Pb, oldukça yavaş bir şekilde esas olarak idrar ve dışkı yoluyla vücuttan atılır; ter, tükürük, saç ve tırnaklar, anne sütü ve seminal sıvılar diğer atılım yollarıdır (ATSDR 2020, Papanikolaou ve ark. 2005). İnorganik Pb metabolize edilemez ve değişmeden idrarla atılır (Boskabady ve ark. 2018). Pb'nin biyolojik yarı ömrü kanda 30-60 gün arasındayken kemiklerde ise yaklaşık olarak 27 yıl kadardır (El-Bassiony ve ark. 2016, Sharma ve ark. 2014).

8.2. Toksik Etkileri

Pb, vücutta birçok organ üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Ancak, Pb için en kritik hedef organ, özellikle gelişmekte olan beyin olmak üzere MSS'dir (Bampidis ve ark. 2013). Pb'nin nörotoksik etkilerinin en önemli nedenlerinden birisi, kalsiyumla rekabet etmesi ve onun etkilerini taklit etmesidir (Patrick 2006).

Pb, hem akut hem de kronik intoksikasyona neden olan nörotoksik bir madde olarak kabul edilir (El-Bassiony ve ark. 2016). Akut maruz kalma durumunda iştahsızlık, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, uykusuzluk, dikkat dağınıklığı, sinirlilik, hafıza kaybı, donukluk, artrit ve halüsinasyon gibi belirtiler meydana gelir (Jaishankar ve ark. 2014, Tchounwou ve ark. 2012). Pb zehirlenmesinin en önemli belirtisi akut ensefalopatidir ve semptomları arasında kusma, ataksi, nöbet, papilödem, bilinç kaybı ve koma yer almaktadır (Papanikolaou ve ark. 2005). Gastrointestinal etkiler arasında abdominal kolik ve ağrı, mide bulantısı, kusma, ishal ve kabızlık bulunur (ATSDR 2020). Kronik maruziyet durumunda psikoz, disleksi (öğrenme güçlüğü),

kısa süreli hafıza ve konsantrasyon kaybı, depresyon, agresif davranışlar, koordinasyon bozukluğu, ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma, konuşma bozukluğu, anksiyete, yorgunluk, kilo kaybı, hiperaktivite, felç, kas güçsüzlüğü, uyku problemleri gibi bozukluklar ve ölüm meydana gelebilir (Jaisankar ve ark. 2014, Wani ve ark. 2015). Kronik maruziyet durumlarında genellikle yüksek konsantrasyonlarda Pb'nin hedef dokusu kemik doku olup sonrasında böbreklerde birikir (Wani ve ark. 2015).

Pb'nin hematolojik sistem üzerinde iki ana toksik etkisi vardır; birincisi eritrosit ömrünün kısalması, ikincisi hemoglobin biyosentezinin azalmasıdır (Sharma ve ark. 2014). Bu durum, anemi ve hemoglobini ile karakterize edilen akut hemolitik krizin ortaya çıkmasına neden olur (ATSDR 2020). Kadınlarda Pb toksisitesi daha çok kısırlık, erken yaşta menopoz başlangıcı, premature membran rupturu, gebelik hipertansiyonu, preeklampsiya, erken doğum veya abort şeklinde kendini gösterir (Assi ve ark. 2016, ATSDR 2020). Erkeklerde ise sperm bozuklukları, azalmış libido, anormal spermatogenez, anormal prostatik fonksiyonlar, üreme hormonlarının serum konsantrasyonlarında olası değişiklikler ve kısırlık gibi durumlar görülebilir (Assi ve ark. 2016, ATSDR 2020, Wani ve ark. 2015).

8.3. Tedavi

Pb emilimini azaltmak için en önemli müdahale, maruziyet kaynağının belirlenmesi ve ortadan kaldırılmasıdır. Şelatlayıcı ajanların tümü inorganik Pb'yi bağlayarak vücuttan atılımını artırır (ATSDR 2020). Tedavisinde intramusküler dimerkaprol, oral süccimer (2,3-meso-dimerkaptosüksinik asit) ve intravenöz kalsiyum disodyum EDTA (CaNa₂-EDTA) tuzları kullanılabilir (Wani ve ark. 2015). Kalsiyum ve fosfor takviyeleri, Pb'ye maruz kalma sona erdiğinde Pb'nin iskeletten salınımını geciktirir (Bampidis ve ark. 2013). Hasar özellikle sinir sistemi hücreleri ve dokusunda meydana geldiği için tedavi başarılı olmayabilir. Pb'nin dokularda birikimi tiamin tarafından azaltılabilir (Assi ve ark. 2016).

9. Nikel (Ni)

Ni, vücutta birçok sistem üzerinde olumsuz etkiye neden olan potansiyel toksik elementtir. Maruz kalma yoluna bağlı olarak sistemik, immünolojik, nörolojik, üreme sistemi bozuklukları ve kanser gibi sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. En yaygın olumsuz etkisi alerjik deri reaksiyonlarıdır (Das ve Buchner 2007). Ni bileşikleri, IARC (1990) tarafından insanlar için kanserojen olarak belirtilen Grup I olarak sınıflandırılmıştır.

9.1. Toksikokinetik

Ni'ye maruziyet oral, inhalasyon ve deri yoluyla gerçekleşir (Sivulka 2005). Ni'nin oral yoldan alınması, sistemik emilim ve toksisitesi için en uygun maruz kalma yoludur (Buxton ve ark. 2019). Gıda, Ni'ye maruz kalmanın ana kaynağıdır (ATSDR 2005). Gastrointestinal sistemden Ni'nin absorpsiyonu, kimyasal forma ve dolayısıyla Ni bileşiğinin çözünürlüğüne bağlıdır (EFSA 2020). Suda çözünür Ni bileşikleri, zayıf şekilde çözünen Ni bileşiklerinden daha fazla oranda oral emilime sahiptir (Buxton ve ark. 2019).

Ni, plazmada albümin ve histidine bağlı veya nikeloplazmin olarak adlandırılan bir plazma metalloproteinine bağlı olarak kanda taşınır (Das ve Buchner 2007). Fe alımında gerekli olan kalsiyum kanalları ve iki değerlikli katyon taşıyıcıları (DMT1) aracılığıyla hücrelere taşınır (Zambelli ve ark. 2016). Ni, metal iyonları taşıma sistemleri yoluyla alım, lipofilik Ni bileşiklerin membrandan difüzyonu ve fagositoz olmak üzere üç farklı mekanizma aracılığıyla hücrelere girebilir (EFSA 2015b). Ni emildikten sonra organizmada geniş çapta dağılım gösterir (EFSA 2020). En yüksek Ni konsantrasyonları akciğer, böbrek, kemik, karaciğer, beyin ve endokrin bezlerde bulunur (Duda-Chodak ve Blaszczyk 2008). Ni, kümülatif bir toksik madde değildir ve emilen metalin çoğu hızlı bir şekilde atılır (Das ve Buchner 2007). Gastrointestinal sistemden emilen Ni, maruziyet yoluna veya formula bakılmaksızın idrarla atılırken, emilmemiş olanlar ise dışkı yoluyla atılır (ATSDR 2005, Sivulka 2005).

9.2. Klinik Belirtiler

Akut toksisite, Ni'nin soluma veya gastrointestinal sistem yoluyla emiliminden kaynaklanır (Cameron ve ark. 2011). Akut maruziyetten sonra en çok görülen etkiler gastrointestinal (kusma, ishal ve kramplar) ve nörolojik (baş dönmesi, baş ağrısı ve yorgunluk) semptomlardır (EFSA 2015c). En ciddi toksik etkiler Ni'nin inhalasyonu sonucu ortaya çıkar (Das ve Buchner 2007). Çözünür Ni'nin inhalasyonu, burun ve sinüslerde tahrişe neden olur ve ayrıca koku alma duyusunun kaybolmasına ve nazal septumun delinmesine neden olabilir (Attar 2020). Ni'nin solunması ayrıca akciğer, burun boşluğu ve paranazal sinüs kanserine neden olabilir (Duda-Chodak ve Blaszczyk 2008).

Ni sadece bir alerjen değil aynı zamanda potansiyel bir immunotoksik ajan olup; iki tip immunolojik etkiye neden olur (Das ve Buchner 2007, Zambelli ve ark. 2016). Bunlardan ilki, cilt teması yoluyla ortaya çıkan ve insanlarda Ni toksisitesinin en yaygın formu olan ciltte Ni'ye maruz kalma

sonucunda temas bölgesinde eritem, vezikül oluşumu, kaşıntı ile karakterize alerjik kontakt dermatittir (Blanuša ve ark. 2005, Zambelli ve ark. 2016). En yaygın reaksiyon, temas bölgesinde deri döküntüsüdür (ATSDR 2005). İkincisi ise, genellikle gıda alımından kaynaklanan ve ekzematöz reaksiyonların yanı sıra baş ağrısı, halsizlik, ishal, ateş ve artralji olarak ortaya çıkan sistemik kontakt dermatittir (Zambelli ve ark. 2016).

9.3. Tedavi

Ni zehirlenmesi için önerilen şelasyon tedavisi sodyum dietilkarboditioattır (DDTC) (Blanuša ve ark. 2005).

10. Selenyum (Se)

Se, insan ve hayvanlar için önemli bir elementtir, ancak yüksek miktarlarda maruziyeti toksik etkilere neden olmaktadır (Al-Othman ve ark. 2012).

10.1. Toksikokinetik

Se bileşikleri genellikle gastrointestinal sistemden (yüksek oranda duodenumdan ve az miktarda mideden) kolaylıkla emilir (ATSDR 2003). Se'nin kimyasal formu, emilimi büyük ölçüde etkileyen bir faktör olmasından dolayı Se'nin organik formları, inorganik formlardan daha iyi emilir (Davis ve Hall 2017). Emilen Se'nin büyük bir kısmı Se depolama organı olarak kabul edilen karaciğere yönlendirilir. Karaciğerde biriken Se'nin bir kısmı, aşırı miktarda alınması durumunda safra yoluyla atılır (Mehdi ve Dufrasne 2016). Vücuda alınan Se'nin çoğu kısa süre içerisinde (genellikle 24 saat) vücudu hızlı bir şekilde terk eder. Esas olarak vücuttan idrar ve dışkı (emilmeyen Se) yoluyla atılır (ATSDR 2003).

10.2. Klinik Belirtiler

Yüksek miktarlarda Se'nin vücuda alınmasından sonra, özellikle organizmada sülfür konsantrasyonunun düşük olduğu durumda, Se'nin sülfür ile benzerliğinden dolayı Se ve sülfür arasında rekabetçi bir ilişki olması ve Se'nin sülfürün yerini kolaylıkla alması sebebiyle vücuttaki biyokimyasal reaksiyonları engelleyerek doku ve organlarda hasara neden olur (ATSDR 2003, Lv ve ark. 2021).

Aşırı Se alımı selenozis adı verilen toksisiteye neden olabilir (Al-Othman ve ark. 2012). Hayvanlarda selenozis kör sendeleme olarak bilinen akut selenozis ve alkali hastalığı olarak adlandırılan kronik selenozis olmak üzere iki klinik biçimde ortaya çıkar (Żarczyńska ve ark. 2013).

Akut selenozisin başlangıcında, hayvanın belirsiz bir yürüyüşle kısa bir mesafe yürümesi ve daha sonra durması, başı eğik ve kulakları sarkık şekilde karakteristik bir duruşa geçmesi tipiktir (Davis ve ark. 2000). Kör sendelemede hayvan daireler çizerek dolaşır ve sürünün gerisinde kalır. Genellikle hafif bir görme bozukluğu mevcuttur ancak ilerleyen safhada körlük daha belirgin bir hale gelir. Son aşamasında çeşitli derecede felç ve karın ağrısı mevcuttur ve ölüm genellikle solunum yetmezliğinden kaynaklanmaktadır (ATSDR 2003).

Uzun süre boyunca düşük dozlarda Se alımının neden olduğu kümülatif toksisite olarak adlandırılan kronik selenozis, yorgunluk, donukluk, depresyon, nefeste sarımsak kokusu, anemi, yem tüketiminin azalması, kilo kaybı, kıl dökülmesi, toynak çürümesi, eklem sertliği, eklem ve kemiklerde aşınma, büyümenin gerilemesi ve karaciğer sirozu ile karakterizedir (Fordyce 2012, Lv ve ark. 2021, Źarczyńska ve ark. 2013). Alkali hastalığı olarak adlandırılan kronik selenozis, düşük oranda Se seviyelerine sahip selenifer bölgelerde yetiştirilen tahıl ve ot tüketimi ile ilişkili olup 5-40 mg/kg oranında Se ihtiva eden selenifer yemlerin uzun süre tüketilmesi sonucunda ortaya çıkar (Davis ve ark. 2000, Davis ve Hall 2017, Fordyce 2012). Kronik Se toksisitesi semptomları arasında sığırlarda sıklıkla koroner bandın şişmesi, kaba kıl örtüsü, aşırı uzamış ve deforme olmuş toynaklar, tırnakların çatlaması ve hatta sıyrılması, tırnak duvarının tamamen kaybolması, toynak duvarının ayrılması, topallık ve döl verimi kaybı da yer almaktadır (Davis ve ark. 2000, Davis ve Hall 2017). Se ve bileşikleri, IARC (1987) tarafından insanlarda kansere yol açmadığını olmadığını belirten Grup 3 olarak sınıflandırılmıştır.

10.3. Se Biriktirici Özelliklerine Göre Bitkiler

Se içeren ve Se indikatörü olarak bilinen bitkiler selenofilik olarak adlandırılır (Źarczyńska ve ark. 2013). Obligat indikatör bitkiler hayatta kalmaları için yüksek miktarda Se'ye ihtiyaç duyan (*Astragalus* spp., *Oenopsis* spp., *Stanleya pinnata* ve *Xylorrhiza* spp.), kuru ağırlık bazında 3000-10000 ppm düzeyinde Se depolayabilen ve Se bakımından zengin topraklarda bulunan bitkileri tanımlar. Fakültatif Se biriktirici bitkiler, hayatta kalmaları için Se'ye ihtiyaç duymazlar ama olduğunda yüksek konsantrasyonlarda Se biriktirebilirler. Ayrıca, milyonda birkaç yüz ila birkaç bin oranında Se depolayabilirler. Aynı toprakta büyüyen ve biriktirici olmayan bitkiler ise milyonda 10 ila 100 oranında Se içerebilirler (Davis ve Hall 2017).

10.4. Tedavi

Se toksikasyonunun en etkili tedavisi aşırı maruziyeti önlemektir. Hayvanlarda Se'nin uzaklaştırılması ve şelasyonunun spesifik bir mekanizması

yoktur. Bu nedenle hem akut hem de kronik Se zehirlenmesi için ilk tedavi destekleyici tedavidir. Se'ye maruz kaldıktan sonra yüksek dozlarda E vitamininin kullanılması dokulardaki potansiyel serbest radikal hasarını azaltmaktadır. Se'nin safra yoluyla eliminasyonunu sağlamak amacıyla 50-100 ppm dozunda arsalinik asit kullanılabilir. Hayvan diyetlerindeki yüksek proteinli yemlerin kronik selenozis tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (Davis ve Hall 2017).

KAYNAKLAR

1. **Abernathy CO, Thomas DJ, Calderon RL.** Health Effects and Risk Assessment of Arsenic. *The Journal of Nutrition*, **2003**, 133(5):1536S-1538S.
2. **Achmad RT, Budiawan, Auerkari EI.** Effects of Chromium on Human Body. *Annu Res Rev Biol*, **2017**, 13(2):1-8.
3. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Aluminum. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.pdf>. **2008**. Erişim tarihi: 12.09.2021.
4. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Arsenic. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>. **2007**. Erişim tarihi:10.10.2021.
5. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Cadmium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>. **2012a**. Erişim tarihi:03.10.2021.
6. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Chromium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.pdf>. **2012b**. Erişim tarihi: 04.10.2021.
7. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Copper. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp132.pdf>. **2004**. Erişim tarihi: 12.10.2021.
8. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Lead. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>. **2020**. Erişim tarihi: 10.10.2021.
9. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Mercury. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>. **1999**. Erişim tarihi: 25.09.2021.
10. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Nickel. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf>. **2005**. Erişim tarihi: 09.10.2021.
11. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Selenium. U.S. Department of Health and Human

- Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp92.pdf>. 2003. Erişim tarihi: 04.10.2021.
12. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)**. Toxicological Profiles, Substance Priority List. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html#2019spl>. 2019. Erişim tarihi:20.07.2021.
 13. **Al Sidawi R, Ghambashidze G, Urushadze T, Ploeger A**. Heavy Metal Levels in Milk and Cheese Produced in the Kvemo Kartli Region, Georgia. *Foods*, 2021, 10(2234):1-20.
 14. **Albretsen J**. The toxicity of iron, an essential element. *Veterinary Medicine*, 2006, 101(2):82-90.
 15. **Al-Othman AM, Al-Othman ZA, El-Desoky GE, Aboul-Soud MAM, Habila MA ve ark**. Daily intake of selenium and concentrations in blood of residents of Riyadh City, Saudi Arabia. *Environmental Geochemistry and Health*, 2012, 34(4):417-431.
 16. **Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD**. Iron absorption and metabolism. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2009, 25:129-135.
 17. **Arroyo VS, Flores KM, Ortiz LB, Gómez-Quiroz LE, Gutiérrez-Ruiz MC**. Liver and Cadmium Toxicity. *J Drug Metab Toxicol*, 2012, S5(001):1-7.
 18. **Assi MA, Hezmee MNM, Haron AW, Sabri MYM, Rajion MA**. The detrimental effects of lead on human and animal health. *Veterinary World*, 2016, 9(6):660-671.
 19. **Atamaleki A, Sadani M, Raoofi A, Miri A, Bajestani SG ve ark**. The concentration of potentially toxic elements (PTEs) in eggs: A global systematic review, meta-analysis and probabilistic health risk assessment. *Trends in Food Science & Technology*, 2020, 95:1-9.
 20. **Ataro A, McCrindle RI, Botha BM, McCrindle CME, Ndibewu PP**. Quantification of trace elements in raw cow's milk by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). *Food Chemistry*, 2008, 111:243-248.
 21. **Attar T**. A mini-review on importance and role of trace elements in the human organism. *Chemical Review and Letters*, 2020, 3:117-130.
 22. **Bampidis VA, Nistor E, Nitas D**. Arsenic, Cadmium, Lead and Mercury as Undesirable Substances in Animal Feeds. *Scientific Papers: Animal Science and Biotechnologies*, 2013, 46(1):17-22.
 23. **Barceloux DG, Barceloux D**. Copper. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 1999, 37(2):217-230.
 24. **Bernhoft RA**. Cadmium Toxicity and Treatment. *The ScientificWorld Journal*, 2013, 2013:1-7.

25. **Blanuša M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K.** Chelators as Antidotes of Metal Toxicity: Therapeutic and Experimental Aspects. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12(23):2771-2794.
26. **Boskabady M, Marefati N, Farkhondeh T, Shakeri F, Farshbaf A ve ark.** The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. *Environment International*, 2018, 120:404-420.
27. **Brissot P, Ropert M, Lan CL, Loréal O.** Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2012, 1820(3):403-410.
28. **Buxton S, Garman E, Heim KE, Lyons-Darden T, Schlekot CE ve ark.** Concise Review of Nickel Human Health Toxicology and Ecotoxicology. *Inorganics*, 2019, 7(89):1-38.
29. **Cameron KS, Buchner V, Tchounwou PB.** Exploring the Molecular Mechanisms of Nickel-Induced Genotoxicity and Carcinogenicity: A Literature Review. *Reviews on Environmental Health*, 2011, 26(2):81-92.
30. **Carocci A, Rovito N, Sinicropi MS, Genchi G.** Mercury Toxicity and Neurodegenerative Effects. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 2014, 229:1-18.
31. **Clifton JC.** Mercury Exposure and Public Health. *Pediatric Clinics of North America*, 2007, 54(2):237-269.
32. **Counter SA, Buchanan LH.** Mercury exposure in children: a review. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2004, 198(2):209-230.
33. **Çakır EO, Yarsan E.** Türkiye'nin farklı bölgelerinden toplanan süt örneklerinde bazı metal düzeyleri. *Etilik Vet Mikrobiyol Derg*, 2021; 32(1):50-62.
34. **Das KK, Buchner V.** Effect of Nickel Exposure on Peripheral Tissues: Role of Oxidative Stress in Toxicity and Possible Protection by Ascorbic Acid. *Reviews on Environmental Health*, 2007, 22(2):133-149.
35. **Davis JG, Steffens TJ, Engle TE, Mallow KL, Cotton SE.** Diagnosing Selenium Toxicity. Colorado State University Cooperative Extension, 2000, Natural Resources Series No:6.109:1-4.
36. **Davis TZ, Hall JO.** Selenium. *Reproductive and Developmental Toxicology*, 2017, 595-605.
37. **de Romana DL, Olivares M, Uauy R, Araya M.** Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2011, 25(1):3-13.
38. **Duda-Chodak A, Blaszczyk U.** THE IMPACT OF NICKEL ON HUMAN HEALTH. *J. Elementol.*, 2008, 13(4):685-696.

39. **El-Bassiony TA, Amin WE, Ahmed EO.** Impact of heavy metal contamination on milk and underground water of the New Valley, Egypt. *IOSR Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology*, **2016**, 10(8):23-29.
40. **Eto K.** Minamata disease. *Neuropathology*, **2000**, 20:S14-S19.
41. **European Commission (EC).** Directive 2002/32/EC of the European Parliament and of the Council of 7 May 2002 on undesirable substances in animal feed. *Official Journal of the European Union*, **2002**, 140:1-22.
42. **European Food Safety Authority (EFSA).** Cadmium in food. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain, *The EFSA Journal*, **2009**, 980:1-139.
43. **European Food Safety Authority (EFSA).** Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to cadmium as undesirable substance in animal feed. *The EFSA Journal*, **2004**, 72:1-24.
44. **European Food Safety Authority (EFSA).** Revision of the currently authorised maximum copper content in complete feed. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), *EFSA Journal*, **2016**, 14(8):1-100.
45. **European Food Safety Authority (EFSA).** Safety of aluminium from dietary intake. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC), *The EFSA Journal*, **2008**, 754:1-34.
46. **European Food Safety Authority (EFSA).** Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Parma, Italy, *EFSA Journal*, **2015a**, 13(10):1-115.
47. **European Food Safety Authority (EFSA).** Scientific Opinion on the risks to animal and public health and the environment related to the presence of nickel in feed. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Parma, Italy, *EFSA Journal*, **2015b**, 13(4):1-76.
48. **European Food Safety Authority (EFSA).** Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Parma, Italy, *EFSA Journal*, **2015c**, 13(2):1-202.
49. **European Food Safety Authority (EFSA).** Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Parma, Italy, *EFSA Journal*, **2014**, 12(3):1-261.

50. **European Food Safety Authority (EFSA).** Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), *EFSA Journal*, **2020**, 18(11):1-101.
51. **Flora SJS.** Arsenic and dichlorvos: Possible interaction between two environmental contaminants. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **2016**, 35:43-60.
52. **Fordyce FM.** Selenium Deficiency and Toxicity in the Environment. *Essentials of Medical Geology*, **2012**, 375-416.
53. **Fuentealba IC, Aburto EM.** Animal models of copper-associated liver disease. *Comparative Hepatology*, **2003**, 2(5):1-12.
54. **Gad SC.** Chromium. *Encyclopedia of Toxicology*, **2014**, 1:952-954.
55. **Gaetke LM, Chow CK.** Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology*, **2003**, 189:147-163.
56. **Ghio AJ.** Disruption of iron homeostasis and lung disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- General Subjects*, **2009**, 1790(7):731-739.
57. **Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı (GTHB).** YEMLERDE İSTENMEYEN MADDELER HAKKINDA TEBLİĞ. Resmi Gazete, 19/04/2014-28977, Tebliğ No: 2014/11. Erişim: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/04/20140419-18.htm>. **2014**. Erişim tarihi:01.10.2021.
58. **Goyer RA, Clarkson TW.** *Casarett & Doull's Essentials of Toxicology*. 2nd Ed., McGraw-Hill, New York, **1996**, Toxic effects of metals, 811-867.
59. **Graeme KA, Pollack CV.** Heavy Metal Toxicity, Part I: Arsenic and Mercury. *The Journal of Emergency Medicine*, **1998**, 16(1):45-56.
60. **Gupta RK.** A review of copper poisoning in animals: Sheep, goat and cattle. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*, **2018**, 3(5):1-4.
61. **Hardisson A, Revert C, González-Weller D, Gutiérrez A, Paz S ve ark.** Aluminium Exposure Through the Diet. *Journal of Food Science and Nutrition*, **2017**, 3(1):1-10.
62. **Holmes P, James KAE, Levy LS.** Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health? *Science of the Total Environment*, **2009**, 408(2):171-182.
63. **Hong YS, Song KH, Chung JY.** Health Effects of Chronic Arsenic Exposure. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, **2014**, 47(5):245-252.
64. **Hosseini-Khannazer N, Azizi G, Eslami S, Alhassan Mohammed H, Fayyaz F ve ark.** The effects of cadmium exposure in the induction of inflammation. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **2019**, 42(1):1-8.

65. **Houston MC.** Role of Mercury Toxicity in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Stroke. *The Journal of Clinical Hypertension*, **2011**, 13(8):621-627.
66. **Igbokwe IO, Igbenagu E, Igbokwe NA.** Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdisciplinary Toxicology*, **2019**, 12(2):45-70.
67. **Institute of Medicine (IOM).** Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academies Press, Washington, **2001**, 1-773.
68. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs. Lyon, France, **1987**, 1(42):1-440.
69. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. A Review of Human Carcinogens, Lyon, France, **2012**, 100C:1-469.
70. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Inorganic and Organic Lead Compounds. Lyon, France, **2006**, 87:1-473.
71. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. Lyon, France, **1993**, 58:239-345.
72. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Chromium, Nickel and Welding. Lyon, France, **1990**, 49:257-445.
73. **Ismail A, Riaz M, Akhtar S, Farooq A, Shahzad MA ve ark.** Intake of Heavy Metals Through Milk and Toxicity Assessment. *Pakistan Journal of Zoology*, **2017**, 49(4):1413-1419.
74. **Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN.** Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, **2014**, 7(2):60-72.
75. **Jancic SA, Stosic BZ.** Cadmium Effects on the Thyroid Gland. *Endocrine Disruptors*, **2014**, 94:391-425.
76. **Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).** Evaluation of certain contaminants in food: Seventy-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, Rome, Italy, **2011**, No:959.

77. **Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).** Evaluation of certain food additives and contaminants: Seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, Geneva, Switzerland, **2010**, No:960.
78. **Joseph P.** Mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **2009**, 238(3):272-279.
79. **Kamal GM, Rehmani MN, Iqbal SZ, Uddin J, Nazir S ve ark.** The determination of potentially toxic elements (PTEs) in milk from the Southern Cities of Punjab, Pakistan: A health risk assessment study. *Journal of Food Composition and Analysis*, **2022**, 108(104446):1-7.
80. **Kochare T, Tamir B.** Assessment of Dairy Feeds for Heavy Metals. *American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences (ASRJETS)*, **2015**, 11(1):20-31.
81. **Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J.** Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International Journal of Hematology*, **2008**, 88(1):7-15.
82. **Kurowska E, Bal W.** Recent Advances in Molecular Toxicology of Cadmium and Nickel. *Advances in Molecular Toxicology*, **2010**, 4:85-126.
83. **Lane EA, Canty MJ, More SJ.** Cadmium exposure and consequence for the health and productivity of farmed ruminants. *Research in Veterinary Science*, **2015**, 101:132-139.
84. **Liaquat L, Sadir S, Batool Z, Tabassum S, Shahzad S ve ark.** Acute aluminum chloride toxicity revisited: Study on DNA damage and histopathological, biochemical and neurochemical alterations in rat brain. *Life Sciences*, **2019**, 217:202-211.
85. **Llop S, Ballester F, Broberg K.** Effect of Gene-Mercury Interactions on Mercury Toxicokinetics and Neurotoxicity. *Current Environmental Health Reports*, **2015**, 2(2):179-194.
86. **Lv Q, Liang X, Nong K, Gong Z, Qin T ve ark.** Advances in Research on the Toxicological Effects of Selenium. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, **2021**, 106(5):715-726.
87. **Mandal P.** An insight of environmental contamination of arsenic on animal health. *Emerging Contaminants*, **2017**, 3(1):17-22.
88. **McLean JE, McNeill LS, Edwards MA, Parks JL.** Hexavalent chromium review, part 1: Health effects, regulations, and analysis. *Journal-American Water Works Association*, **2012**, 104(6):E348-E357.
89. **Meadows-Oliver M.** Environmental Toxicants: Lead and Mercury. *Journal of Pediatric Health Care*, **2012**, 26(3):213-215.
90. **Mehdi Y, DufRASne I.** Selenium in Cattle: A Review. *Molecules*, **2016**, 21(545):1-14.

91. Meshref AMS, Moselhy WA, Hassan NEHY. Heavy metals and trace elements levels in milk and milk products. *Food Measure*, **2014**, 8:381-388.
92. Mitra P, Sharma S, Purohit P, Sharma P. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **2017**, 54(7-8):506-528.
93. National Research Council (NRC). *Mineral Tolerance of Animals*. 2nd. Ed., National Academies Press, Washington, **2005**, 1-496.
94. Omobowale TO, Oyagbemi AA, Akinrinde AS, Saba AB, Daramola OT ve ark. Failure of recovery from lead induced hepatotoxicity and disruption of erythrocyte antioxidant defence system in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **2014**, 37(3):1202-1211.
95. Pan J, Plant JA, Voulvoulis N, Oates CJ, Ihlenfeld C. Cadmium levels in Europe: implications for human health. *Environmental Geochemistry and Health*, **2010**, 32(1):1-12.
96. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of Mammalian Iron Homeostasis. *Biochemistry*, **2012**, 51(29):5705-5724.
97. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **2005**, 202:199-211.
98. Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis AM. Lead toxicity update. A brief review. *Med Sci Monit*, **2005**, 11(10):RA329-RA336.
99. Park JD, Zheng W. Human Exposure and Health Effects of Inorganic and Elemental Mercury. *Journal of Preventive Medicine & Public Health*, **2012**, 45(6):344-352.
100. Patrick L. Lead Toxicity, A Review of the Literature. Part I: Exposure, Evaluation, and Treatment. *Altern Med Rev*, **2006**, 11(1):2-22.
101. Pechova A, Pavlata L. Chromium as an essential nutrient: a review. *Veterinarni Medicina*, **2007**, 52(1):1-18.
102. Pipoyan D, Hovhannisyan A, Beglaryan M, Mantovani A. Risk assessment of potentially toxic trace elements via consumption of dairy products sold in the city of Yerevan, Armenia. *Food and Chemical Toxicology*, **2022**, 163(112922):1-7.
103. Rafati Rahimzadeh M, Rafati Rahimzadeh M, Kazemi S, Moghadamnia AA. Cadmium toxicity and treatment: An update. *Caspian J Intern Med*, **2017**, 8(3):135-145.
104. Rağbetli C. İçme sularındaki tehlike: Arsenik. *İklim Değişikliği ve Çevre*, **2009**, 2:6-12.

105. **Rahimi A, Talebi Ghane E, Mehri E.** Concentration of potentially toxic elements (PTEs) in milk and its product: a systematic review and meta-analysis and health risk assessment study. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, **2021**, 1-15.
106. **Rahman MM, Ng JC, Naidu R.** Chronic exposure of arsenic via drinking water and its adverse health impacts on humans. *Environmental Geochemistry and Health*, **2009**, 31:189-200.
107. **Rani A, Kumar A, Lal A, Pant M.** Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review. *International Journal of Environmental Health Research*, **2013**, 24(4):378-399.
108. **Ratnaik RN.** Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgraduate Medical Journal*, **2003**, 79(933):391-396.
109. **Ray SA, Ray MK.** Bioremediation Of Heavy Metal Toxicity-With Special Reference To Chromium. *Al Ameen J Med Sci*, **2009**, 2(2):57-63.
110. **Rebello FM, Caldas ED.** Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environmental Research*, **2016**, 151:671-688.
111. **Rehman UU, Khan S, Muhammad S.** Associations of potentially toxic elements (PTEs) in drinking water and human biomarkers: a case study from five districts of Pakistan. *Environmental Science and Pollution Research*, **2018**, 25:27912–27923.
112. **Rice KM, Walker EM, Wu M, Gillette C, Blough ER.** Environmental Mercury and Its Toxic Effects. *Journal of Preventive Medicine & Public Health*, **2014**, 47(2):74-83.
113. **Risher JE, Murray HE, Prince GR.** Organic mercury compounds: human exposure and its relevance to public health. *Toxicology and Industrial Health*, **2002**; 18(3):109-160.
114. **Sarkar A, Ravindran G, Krishnamurthy V.** A brief review on the effect of cadmium toxicity: from cellular to organ level. *International Journal of Bio-Technology and Research*, **2013**, 3(1):17-36.
115. **Sattar A, Xie S, Hafeez MA, Wang X, Hussain HI ve ark.** Metabolism and toxicity of arsenicals in mammals. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **2016**, 48:214-224.
116. **Shadreck M, Mugadza T.** Chromium, an essential nutrient and pollutant: A review. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, **2013**, 7(9):310-317.
117. **Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT.** Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sanguinis*, **2009**, 97(3):185-197.

118. **Sharma B, Singh S, Siddiqi NJ.** Biomedical Implications of Heavy Metals Induced Imbalances in Redox Systems. *BioMed Research International*, 2014, 2014:1-26.
119. **Shekhawat K, Chatterjee S, Joshi B.** Chromium Toxicity and its Health Hazards. *International Journal of Advanced Research*, 2015, 3(7):167-172.
120. **Sipe JC, LeeP, Beutler E.** Brain Iron Metabolism and Neurodegenerative Disorders. *Developmental Neuroscience*, 2002, 24:188-196.
121. **Sivulka DJ.** Assessment of respiratory carcinogenicity associated with exposure to metallic nickel: A review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2005, 43(2):117-133.
122. **Squadrone S, Brizio P, Griglione A, Falsetti S, Curcio A ve ark.** Aluminium occurrence in plant feed from Northwestern Italy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2021, 68(126850):1-5.
123. **Tchounwou PB, Centeno JA, Patlolla AK.** Arsenic toxicity, mutagenesis, and carcinogenesis- a health risk assessment and management approach. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2004, 255:47-55.
124. **Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ.** Heavy Metals Toxicity and the Environment. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*, 2012, 101:133-164.
125. **Tenenbein M.** Hepatotoxicity in Acute Iron Poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 2001, 39(7):721-726.
126. **Türk Gıda Kodeksi (TGK).** Gıda Maddelerindeki Bulaşanların Maksimum Limitleri Hakkında Tebliğ. Resmi Gazete, 17/05/2008-26879, Tebliğ No:2008/26. Erişim: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2008/05/20080517-7.htm>. 2008. Erişim tarihi:14.09.2021.
127. **U.S. Environmental Protection Agency (USEPA).** Drinking Water Arsenic Rule History. Erişim: <https://www.epa.gov/dwreginfo/drinking-water-arsenic-rule-history>. 2020. Erişim tarihi: 05.10.2021.
128. **U.S. Environmental Protection Agency (USEPA).** Drinking Water Standard for Arsenic. Erişim: <http://nepis.epa.gov/Exe/ZyPdf.cgi?Dockey=20001XXC.txt>. 2001. Erişim tarihi:05.10.2021.
129. **U.S. Environmental Protection Agency (USEPA).** Drinking Water Standards and Health Advisories. Erişim:<https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-03/documents/dwtable2018.pdf>. 2018. Erişim tarihi:17.09.2021.
130. **U.S. Environmental Protection Agency (USEPA).** National primary drinking water regulations: Proposed lead and copper rule revisions. *Federal Register*, 40 CFR Part 141-142, 2019, 84(219):61684-61774.

131. U.S. Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System (USEPA IRIS). Copper. Erişim: https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance_nmbr=368. 1988. Erişim tarihi:20.08.2021.
132. Ullah Z, Naz A, Saddique U, Khan A, Shah W ve ark. Potentially toxic elements concentrations and human health risk assessment of food crops in Bajaur Agency, Pakistan. *Environmental Earth Sciences*, 2017, 76(482):1-8.
133. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis. *Mutation Research*, 2003, 533:107-120.
134. Wang Y, Su H, Gu Y, Song X, Zhao J. Carcinogenicity of chromium and chemoprevention: a brief update. *OncoTargets and Therapy*, 2017, 10:4065-4079.
135. Wani AL, Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: a review. *Interdisciplinary Toxicology*, 2015, 8(2):55-64.
136. Watanabe T, Hirano S. Metabolism of arsenic and its toxicological relevance. *Archives of Toxicology*, 2013, 87(6):969-979.
137. World Health Organization (WHO). *Guidelines for Drinking-water Quality*. 3rd. Ed., World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2008, Chapter 12, Chemical fact sheets, 296-460f.
138. World Health Organization (WHO). *Guidelines for Drinking-water Quality*. 4th. Ed., World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2017, Chapter 12, Chemical fact sheets, 307-442.
139. Wu X, Cobbina SJ, Mao G, Xu H, Zhang Z ve ark. A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment. *Environmental Science and Pollution Research*, 2016, 23(9):8244-8259.
140. Yasotha A, Sylvain Dabade D, Singh VP, Sivakumar T. Risk assessment of heavy metals in milk from cows reared around industrial areas in India. *Environ Geochem Health*, 2021, 43:1799-1815.
141. Zambelli B, Uversky V, Ciurli S. Nickel impact on human health: an intrinsic disorder perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 2016, 1864(12):1714-1731.
142. Żarczyńska K, Krzebietke SJ. The effect of chromium on ruminant health. *Journal of Elementology*, 2020, 25(3):893-903.
143. Żarczyńska K, Sobiech P, Radwińska J, Rekawek W. Effects of selenium on animal health. *J. Elem.*, 2013, 18:329-340.
144. Ziarati P, Shir Khan F, Mostafidi M, Zahedi MT. An Overview of the Heavy Metal Contamination in Milk and Dairy Products. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, 2018, 2(7):8-21.

Sağlık Hizmetleri ve Eczacılıkta Empati

Elif Ulutaş Deniz¹

Tuğba Güven²

Özet

Günümüzde kabul görmüş empati tanımını Rogers şu şekilde yapmıştır: *“Bireyin kendisini karşısındaki insanın yerine koyup, onun duygu, düşünce, algı ve hissettiklerini doğru olarak anlaması ve bu durumu ona iletmesi süreci”*dir. Bireylerin güveni esas alan ilişkilerinde empati yardımcı bir rol üstlenir. Karşısındaki bireyin empati yaptığını ve kendisini anlamak için çabaladığını gören birey kendisini daha rahat ve iyi hissetmektedir. Empatiden uzak olan bir bireyin yaşamı anlamakta güçlük çekmesi ve insan ilişkilerinde sorun yaşaması muhtemeldir. Yaşama ve olaylara diğer insanların penceresinden de bakmadığı için kendi bakış açısına takılı kalabileceği ve diğer bireylere karşı hoşgörülü olmasını engelleyeceği bilinmektedir. İnsan ilişkilerinde hoşgörü arttıkça fikir çatışması olasılığı da o denli azalacaktır. Sağlık hizmeti, temelinde empati, etkili iletişim, özveri, şefkat ve merhametin bulunduğu bir alandır. Dolayısıyla, bütün sağlık çalışanlarının bu kavramlara uygun hareket etmesi gerekmektedir. Kendisini hastalara ve sağlık sektörüne bütünüyle adanmış bir sağlık çalışanı çalışma arkadaşları tarafından da daha çok benimsenmektedir. Günümüzde toplumun eğitim seviyesinin yükselmesiyle beraber artan kaliteli sağlık hizmetleri isteği, sağlık çalışanları arasındaki rekabeti de beraberinde getirmektedir. Sağlık sorunlarını, hasta ve yakınlarının kaygıları daha ciddi boyuta atlayarak öfkeye dönüşebilmektedir. Empati sağlık alanının vazgeçilmez unsurlarından biri olmasına rağmen, yapılan araştırmalarda sağlık çalışanlarının yeterince empati kuramadıkları dolayısıyla da hastalara yeterince yardımcı olamadıkları belirtilmektedir. Birçok sağlık danışanına negatif bir tutum sergileyen hasta ile yaşanan çatışmada olaya bütüncül şekilde bakılarak değerlendirme yapılması gerektiği belirtilmektedir. Eğer yapılan değerlendirme ve uzlaşma isteğine hasta olumlu bakıyorsa iletişim de kolaylaşacaktır ve sağlık çalışanı da hastayı daha iyi anlayıp empati kurabilecektir. Eczacılar da halkın en yakın sağlık danışmanıdır ve sağlık sektörünün de vazgeçilmez bir parçasıdır. Hastanın tedavisinde ilaçların nasıl kullanılacağı, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-besin etkileşimleri gibi

1 Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı, elif.ulutas@atauni.edu.tr, Orcid: 0000-0001-7257-9224

2 Defne Eczanesi, Muğla

konularda uzman olarak görev yapmaktadırlar. Eczacının bilgilerini hastaya aktarırken kendini karşısındaki kişinin yerine koyması ve eğitim ve kültür seviyesini göz önünde bulundurarak bilgi aktarımında bulunması gerektiği vurgulanmaktadır.

Empati Kavramı

Günümüzde kabul görmüş empati tanımını Rogers şu şekilde yapmıştır: *“Bireyin kendisini karşısındaki insanın yerine koyup, onun duygu, düşünce, algı ve hissettiklerini doğru olarak anlaması ve bu durumu ona iletmesi süreci”*dir (Rogers, 2007). Bu tanım ise dört boyuttan oluşmaktadır: Duygusal boyut, moral boyut, bilişsel boyut, davranışsal boyut. Duygusal boyut; karşısındaki kişinin duygularını hayal aracılığıyla derinden hissetmek anlamına gelmektedir. Davranış kuralları bütününe ele alan ahlaki boyutu ise hisleri anlamlı kılabilmek adına kişiye gerekli olan içsel güçtür. Bilişsel boyut; kişilerin hislerini anlamlandırabilme yeteneğini ve birtakım becerileri hedef almaktadır. Davranışsal boyutsa; istişare edebilme yetisi, aktif dinleme ve iletişim becerilerini kapsamaktadır. Empatideki temel unsurlar “olaylara karşımızdaki bakış açısıyla bakmak”, “karşımızdaki kişinin duygu ve düşüncelerini anlamak” ve “anladığımızı karşımızdaki insana gösterebilmek” olarak üç ana başlıkta ele alınmaktadır (Yiğitbaş, Deveci, Açık, Ozan, & Oğuzöncül, 2013). Empati, iletişimin temel unsurlarındandır. İletişimin etkin olabilmesi için bireylerin birbirlerini anlaması ve anladıkları doğrultusunda dönütte bulunmaları gerekmektedir. Anlaşıldığını hisseden birey kendisine değer verildiğini hissetmekte ve böylece kişinin herhangi bir sorununu dile getirirken daha rahat olmasını ve bu da iletişimde duygu ve düşünceleri açıkça ifade edebilmesini sağlamaktadır (Pişkin, 1989). Empati kavramı kişinin sosyal hayata uyuncunu arttırmak için ortaya çıkmış bir yetidir (Bora & Baysan, 2009). Empati eksikliği bazı hastalıkların habercisi olabilmektedir. Mesela, otizm ve Asperger sendromuna sahip bazı hastalarda ileri derecede empati bozukluğu saptanmıştır (Dziobek et al., 2008). Aynı zamanda da antisosyal kişilik bozukluğu ve duygusal empati bozukluğu ile yakın ilişkide olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (Blair, 2005).

Empati Kavramı Öğeleri

Rogers’ın yaptığı tanım empatiyi üç öge altında toplamıştır. Öncelikle birey hayata karşısındaki kişinin penceresinden bakmayı öğrenmelidir. Yani empati kuracak olan kişi karşısındaki kişinin fenomenolojik (görüngü) alanına girmelidir. Görüngü sahasından kasıt şudur: Her bireyin farklı görüngü sahasının varlığı ve tüm bireylerin hem şahsını hem de etrafını spesifik biçimde yorumlamasıdır. Bireyin bu yorumlaması tamamıyla kendine has-

tır. Bahsedilen kavramdan yola çıkarak, bir bireyin karşısındaki bireyi bütünüyle anlaması için hayatı karşısındakinin penceresinden değerlendirmeli, hadiseleri de aynı doğrultuda değerlendirmeye çalışmalıdır. Bunun için de empati kurulacak olan bireyin rolüne girilmelidir. Empati, bireyin iç dünyasından arınarak karşısındaki bireyin iç dünyasına dahil olmasını gerektirir (Ashworth & Lucas, 2000).

İkinci olarak gerçek anlamda empati kurulabilmesi için, bireyin karşısındaki insanın duygu ve düşüncelerini doğru anlaması şarttır. Empatinin ana iki unsuru olduğu bilinmektedir: bilişsel ve duygusal unsurlardır. Bilişsel nitelik; karşısındaki rolüne girerek ne düşündüğünün anlaşılmasını amaçlarken; karşısındaki bireyin duygularını bütünüyle hissetmek ise duygusal niteliklidir.

Empati tanımında yer alan diğer unsur bireyin beyinde kavramlandığı anlayışı etrafındaki bireylere de iletmesi sürecidir. Birey karşısındaki bireyin duygu ve fikirlerini anlamasına rağmen anladıklarını karşısındaki kişiye iletmezse iletişim tam anlamıyla sağlanamamaktadır. Yapılan araştırmalarda, bireylerin beyinlerinde anlamlandırdıkları ile empati anlayışıyla karşındakilere aktardıkları incelendiğinde; ikisi arasında çok büyük farklılık olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak birey karşısındaki insanın düşünceleri doğru anladığını düşünse bile ifade etmekte zorlanıp doğru şekilde ifade edemeyebileceği saptanmıştır (Özbek, 2005).

Empatinin Tarihçesi

Empati kavramı Yunanca *empathia* kelimesinden gelmektedir. Empati ilk kez 1897 senesinde Theodor Lipps aracılığıyla Almanca “*Einfühlung*” kelimesinin tercümesi yapıldığında kullanılmıştır. Lipps, *Einfühlung*’u şu şekilde tanımlanmıştır: “*Bir insanın kendisini karşısındaki bir nesneye yansıtmayı, kendini onun içinde hissetmesi ve bu yolla o nesneyi içine alarak/özümseyerek anlaması sürecidir*”. Almanca’da empati kavramından ilk kez Aristo’nun *Rhetoric* isimli kitabında bahsedilmiştir. Empati ve sempati kavramları sıkça karıştırılmaktadır. Sempati (*sympathia*) sözcüğündeki “*sym*” ön eki beraber veya birlikte olarak tanımlanmaktadır. Bu karmaşaya sebep olan nedenlerden bir diğeri ise empatinin de hissetmek ile bağdaştırılarak kullanılmasıdır. Empati tanımının tarihçesine bakıldığında aslında ilk kez epistemoloji ve estetik (güzel duygu) için yapıldığı görülmektedir. Estetik açıdan, nesnelere zihinde algılanması esnasında gözlemleyen kişinin hislerinin ve fikirlerinin direkt yansımaları; epistemolojik olarak sanatkar ve ozanların amaçlarına erişme aracı olarak kullanılmıştır (Eagles & Wolitzky, 1999). Empati kavramı birinci olarak görsel sanatlarda yer alan güzel duygu hayatını tanımlamak için kullanılmıştır. Psikoloji alanında ise empati kavramı 1897 yılında ilk ola-

rak Lipps aracılığıyla anlamlandırılmıştır: Almanca einföhlung olan kelime, “bir nesneyi incelerken, gözlemlerken kişinin kendini nesneye yansıtması ve nesne ile arasında bir özdeşim kurması durumu” olarak tanımlanmıştır.” (Ersoy & Köşger, 2016). Zaman geçtikçe empati kavramının çok boyutlu olduğu saptanmıştır (Eisenberg & Morris, 2001). Güncel olan, empatinin bilişsel ve duygusal olarak iki ana unsurdan oluştuğunu savunan yaklaşımdır (Berthoz et al., 2006). Bireyin empati yeteneğine sahip olabilmesi için öncelikle karşısındaki bireyle kendisinin farkını ve aynı zamanda da karşısındaki bireyin duygu halini anlayarak bilişsel düzeyde farkını kavrayabilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Philippot, Feldman, & Coats, 2003).

Empatinin İletişimdeki Yeri

İletişim en temel tanımıyla bilgi alışverişidir (Dökmen, 2004). Canlılar, yaşamlarını sürdürebilmek için iletişim halinde olmak zorundadırlar. Ancak varlıkların gereksinim gördüğü iletişimin bireylerin hayatındaki anlamı çok daha farklıdır. Birey devam ettirdiği iletişimi araştırmak hem de ilerletmek fırsatına sahiptir bu da onu öteki canlılardan ayırır. Diğer varlıklar kendi aralarında kendilerince güzel ve etkili iletişim halinde olduklarını düşünebilirler fakat varlıklar aleminde sadece bireyler bir başkasının kimliğine bürünüp birbirleri arasında empati yapabilme yeteneğine sahiptir. Bu durum beraberinde empatik anlayışa sahip olmayı gerektirmektedir. Empatik sezgi kavramını hayatında oturabilen bireyler insan ilişkilerinde çatışma halinde olmadan iletişimi sürdürme eğilimindedir (Ersoy & Köşger, 2016).

Sosyal yaşam kapsamında bireyler kendilerini etkileyen dolaylı veya dolaysız yoldan birçok iletişime dahil olabilmektedir. Tüm bunlar insan yaşamının sürekliliğinde büyük rol oynayan unsurlardandır. İnsan yaşamı iletişim olmadan anlamsızdır. Bireyin kurduğu iletişimde “derinlik” boyutu iletişimin kalitesini belirlemede önemli bir unsurdur. İletişimde ilişkilere derinlik katan ana unsur ise empati kurma becerisidir. Empati sayesinde kurulan iletişimin kalitesi ve insanlar arasındaki dayanışma artacak, çatışmalar azalacaktır. Tüm bunların sonucunda da iki birey arasında güzel bir köprü kurulur. Bireylerin güveni esas alan ilişkilerinde empati yardımcı bir rol üstlenir. Karşısındaki bireyin empati yaptığını ve kendisini anlamak için çabaladığını gören birey kendisini daha rahat ve iyi hissetmektedir. Empatiden uzak olan bir bireyin yaşamı anlamakta güçlük çekmesi ve insan ilişkilerinde sorun yaşaması muhtemeldir. Yaşama ve olaylara diğer insanların penceresinden de bakmadığı için kendi bakış açısına takılı kalabileceği ve diğer bireylere karşı hoşgörülü olmasını engelleyeceği bilinmektedir. İnsan ilişkilerinde hoşgörü arttıkça fikir çatışması olasılığı da o denli azalacaktır (Özbek, 2004).

Sağlık Hizmetleri ve Empati

Birey, toplumun en küçük yapıtaşıdır. İyi bir sağlık hizmetinin de temelinde hasta ve hasta memnuniyeti yer almaktadır. Karşılıklı empati hem sağlık çalışanı hem de hasta açısından çok kıymetlidir. Sağlık hizmetleri yardımseverlikle yakın ilişki içerisinde ve empati de bu ilişkideki değerli kavramlardandır. Bireye empati kurularak yaklaşıldığında bu kişinin tedavi sürecinin de olumlu ilerlemesine yardımcı olduğu bilinmektedir. Yani iyi bir sağlık hizmetinin en önemli unsurlarından biri empati kurma yeteneğine sahip sağlık çalışanlarıdır (Yıldız & Yusuf, 2017).

Hizmet kalitesiyle ilgili yapılan çalışmalar, hizmet kalitesini meydana getiren unsurları beş ana başlıkta toplamıştır. Bu başlıklar: fiziksel varlıklar, güvenilirlik, yanıt verme, güven ve empatidir. (Yazgan, 2009). Empati, sağlık çalışanı ve hasta arasındaki iletişimin en temel basamağıdır. Hastanın anlaşıldığını hissetmesi sağlık çalışanına duyduğu güveni arttıran bir unsurdur. Sağlık çalışanı yardımseverlik ve empati becerilerince zengin oldukça iyi bir sağlık hizmeti için sağlam bir temel oluşturulmaktadır (Dökmen, 1987). Sağlık sektöründe empati, iletişimin temel unsurlardan sayılmaktadır. Ancak, yapılan araştırmalarda meslek grupları arasında ve meslek grupları-hasta arasında yeterli düzeyde empati kurulamadığı, bunun sonucunda da yeteri kadar hastalara yardımcı olamadıkları tespit edilmiştir (Şen, Yılmaz, Ünüvar, & Demirkaya, 2012). Birçok sağlık çalışanı, hastanın olumsuz davranışı sonrası ilk olarak sağlık çalışanının tavrının sorgulanmasını ve her koşulda sağlık çalışanından iyi bir dönüt beklentisini gerçekçi bulmamaktadır. Ayrıca bu tarz davranışına devam eden hasta ile empati kurmanın sağlık çalışanı için de zor bir durum olduğu belirtilmektedir (Özbek, 2004). Kısacası inanışlar ve pratikteki yansımaları empatiyle uyum göstermemektedir. Sağlık çalışanı nasıl hastadan anlayış bekliyorsa aynı şekilde anlayış göstermesi, hem sağlık çalışanlarının hem de hastaların karşısındaki insanın koşullarını, sıkıntılarını göz önünde bulundurmaları gerektiği bildirilmektedir (Şen et al., 2012).

Empatinin Sağlık Hizmetlerine Katkısı

Empati sağlık alanının vazgeçilmez unsurlarından biri olmasına rağmen, yapılan araştırmalarda sağlık çalışanlarının yeterince empati kuramadıkları dolayısıyla da hastalara yeterince yardımcı olamadıkları belirtilmektedir. Birçok sağlık danışanınınca negatif bir tutum sergileyen hasta ile yaşanan çatışmada olaya bütüncül şekilde bakılarak değerlendirme yapılması gerektiği belirtilmektedir. Eğer yapılan değerlendirme ve uzlaşma isteğine hasta olumlu bakıyorsa iletişim de kolaylaşacaktır ve sağlık çalışanı da hastayı daha iyi anlayıp empati kurabilecektir. Hastanın ekonomik bir sorunu veya iç dünyasındaki birtakım

sorunlar sonucunda hırçınlaşmış olabileceği vurgulanmaktadır. Hastalığın başlı başına bir stres unsuru olabileceği ve hastada ölüm korkusu, gerginlik, öfke gibi duyguların gözlenebileceği belirtilmektedir. Özellikle kronik hastalıklarda hastanın ümitsizliğe kapılması sıkça görülebilmektedir. Bu tip durumlarda, hastanın sağlık çalışanına güven duyması ve tedavi süresince iletişimin etkin bir şekilde kurulması ve karşılıklı empati bu tarz sorunları minimuma indirebilmektedir. Aynı şekilde sağlık çalışanları da tecrübeleri doğrultusunda hasta psikolojisini daha iyi anlamaya çalışmalı ve karşılaşacağı başka bir olumsuzlukta bunları da göz önünde bulundurmalıdır. Bu şekilde hastanın psikolojisini daha iyi anlayacağı için olaylara hastanın penceresinden bakıp empati yapabilecektir. Aslında önemli olan çatışma veya olumsuzluk yaşansa bile orta yol bulunarak çözülmesi ve sonrasında da bireylerin yaşadığı bu olumsuzluklardan ders çıkarabilmesidir. Böylece empati anlayışı bireylerin yaşamına gerçek şekilde dahil olabilmektedir. Empatinin hakim olduğu sağlık hizmeti hastanın aldığı hizmetten hoşnut olması ile birlikte moral-motivasyon olarak hastaya birçok olumlu getiri sağlamaktadır (Yılmaz & Özkan, 2009). Empatinin yerinde ve zamanında kurulması, hastaya bakımında, problemlerin tanımlanmasında çözüm aşamasında ve sonuç aşamasında uzlaştırıcı aynı zamanda da sürecin çabuk neticelenmesini sağlamada bir etkidir (Özyazıcıoğlu, Aydınoglu, & Aytakin, 2009). Hastanın sağlık hizmetinden memnuniyetini, sağlık çalışanına güvenini, tedaviye uyumunu ve sonucunda da hekim hasta ilişkisini geliştirdiği bilinmektedir (Şen et al., 2012).

Sağlık hizmeti, temelinde empati, etkili iletişim, özveri, şefkat ve merhametin bulunduğu bir alandır. Dolayısıyla, bütün sağlık çalışanlarının bu kavramlara uygun hareket etmesi gerekmektedir. Kendisini hastalara ve sağlık sektörüne bütünüyle adanmış bir sağlık çalışanı çalışma arkadaşları tarafından da daha çok benimsenmektedir (Aslan & Özata, 2011). Günümüzde toplumun eğitim seviyesinin yükselmesiyle beraber artan kaliteli sağlık hizmetleri isteği, sağlık çalışanları arasındaki rekabeti de beraberinde getirmektedir. Sağlık sorunlarını, hasta ve yakınlarının kaygıları daha ciddi boyuta atlayarak öfkeye dönüşebilmektedir (Topcu, Erdur-Baker, & Çapa-Aydın, 2010). Sağlık çalışanlarının öfkeyi nasıl değerlendirdiklerine göre sağlık hizmetinin kalitesi şekillenmektedir. Sağlık çalışanlarının empatik eğilimleri ve saldırganlık içgüdüsünü bastırma yetenekleri bu noktada çok önemlidir. Hasta ve yakınlarından gelen nefret duygusuna karşı gerçekten soğukkanlı kalabilmek sağduyu gerektiren ve de yüksek oranda empati yapabilme yeteneğine sahip olmayı gerektirmektedir. Eğer kişi de öfkesine hakim olamayan ve en ufak şeyde tahrik olup atağa geçebilecek yapıda bir insansa maalesef istenmeyen sonuçlar çıkabilmektedir. Çağımızın sorunu olan sağlıkta şiddetin sebepleri arasında, insanların yaşamlarını empatiden yoksun geçirmesinden ve karşı-

sındaki insanın içinde bulunduğu zorlu şartları düşünmemesi yer almaktadır (Gini, Albiero, Benelli, & Altoe, 2007).

Eczacılık Sektöründe Empatinin Sağlık Hizmetlerine Katkısı

Eczacılar, halkın en yakın sağlık danışmanıdır ve sağlık sektörünün de vazgeçilmez bir parçasıdır. Hastanın tedavisinde ilaçların nasıl kullanılacağı, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-besin etkileşimleri gibi konularda uzman olarak görev yapmaktadırlar. Eczacının bilgilerini hastaya aktarırken kendini karşısındaki kişinin yerine koyması ve eğitim ve kültür seviyesini göz önünde bulundurarak bilgi aktarımında bulunması gerektiği vurgulanmaktadır (Hoffman, 2001). Eczacının verdiği bilgiler eğer hasta tarafından tam olarak algılanamazsa tedavi sürecinin yanlış ilerleyebileceği bilinmektedir. İletişimin ön planda olduğu söz konusu meslekte, eczacının empati yeteneğine sahip olmasının sağlık sektörüne katkısı yadsınamaz (Hogan, 1969). Anlaşıldığını, ilgilenildiğini gören hasta eczacıya daha çok güvenecektir, kendini özel hissettiği için sıkıntılarını daha rahat dile getirebilecektir. En yakın sağlık danışmanı olan eczacının bu yetkinliklere sahip olması sağlık sektörünün gelişimine büyük katkı sağlayacağı bilinmektedir (Berger, 1984).

Ciddi olmayan sağlık problemlerinde, tedavi sürecinde hasta bilgi almak için ilk tercihinin eczaneden yana kullanmaktadır. Eczacı da bu süreçte karşısındaki hastanın eğitim-kültür seviyesine bağlı olarak iletişim kurmalıdır, kendisini karşısındaki hastanın yerine koyabilmelidir. Karşısındaki kişinin kimliğine bürünerek hastanın duygularını, davranışlarını anlayışla karşılayabilmelidir. Eğer hastanın ciddi bir sağlık problemi varsa, sınırlı ve gergin olabileceği unutulmamalıdır. Hasta, sağlığı konusunda endişeli de olabilir ve eczacının aktardığını anlamakta güçlük de çekebilir. Böyle durumlarda eczacı hastayı telkin etmekten kaçınmamalı ve aktardığı bilgilerin hasta tarafından anlaşıldığına emin olana dek bilgileri tekrarlamalıdır. Örneğin, kullanımı zor bir ilaç veya önemli yan etkilere sahip bir ilaç hakkında hastaya bilgi verilmesi gerekiyorsa, mutlaka hasta tarafından anlaşıldığı teyit edilmelidir, mümkünse hasta tarafından verilen bilgilerin tekrarlanması sağlanmalıdır. Bu kadar ilgi gören, anlaşıldığını hisseden hastanın eczacısına güven duyması da kaçınılmazdır. Aynı şekilde de hastanın eczacısına karşı empati kurması gereken durumlar da olabilmektedir. İnsanın içinde olduğu her işte aksaklıklar görülebilmektedir. Hasta da bunu anlayışla karşılamalıdır (Gülpınar, 2018). Tüm bunlar sağlandığında hasta-eczacı arasında sağlam bir empati kurulmuş olacaktır.

Kaynakça

- Ashworth, P., & Lucas, U. (2000). Achieving empathy and engagement: A practical approach to the design, conduct and reporting of phenomenographic research. *Studies in higher Education*, 25(3), 295-308.
- Aslan, Ş., & Özata, M. (2011). Sağlık Çalışanlarında Hizmetkâr Liderlik: Dennis-Winston ve Dennis-Bocernea Hizmetkâr Liderlik Ölçeklerinin Geçerlik ve Güvenirlik Araştırması. *Journal of Management & Economics*, 18(1).
- Berger, D. M. (1984). On the way to empathic understanding. *American Journal of Psychotherapy*, 38(1), 111-120.
- Berthoz, A., Jorland, G., Callaghan, P., Morissey, J., Decety, J., Duan, C., . . . Gonnella, J. (2006). The development and validation of the basic empathy scale. *Journal of adolescence*, 29,589-611.
- Blair, R. J. R. (2005). Responding to the emotions of others: Dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Consciousness and cognition*, 14(4), 698-718.
- Bora, E., & Baysan, L. (2009). Empati Ölçeği-Türkçe Formunun Üniversite Öğrencilerinde Psikometrik Özellikleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 19(1).
- Dökmen, Ü. (1987). Empati Kurma Becerisi İle Sosyometrik Statü Arasındaki İlişki. *Ankara University Journal of Faculty of Educational Sciences (JFES)*, 20(1), 183-207.
- Dökmen, Ü. (2004). İletişim Çatışmaları ve Empati. *İstanbul: Sistem Yayıncılık ve Mat. Sanayi Ticaret AŞ.*
- Dziobek, I., Rogers, K., Fleck, S., Bahnemann, M., Heekeren, H. R., Wolf, O. T., & Convit, A. (2008). Dissociation of cognitive and emotional empathy in adults with Asperger syndrome using the Multifaceted Empathy Test (MET). *Journal of autism and developmental disorders*, 38(3), 464-473.
- Eagles, M., & Wolitzky, D. (1999). Empathy: A Psychoanalytic Prespective. In: Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Eisenberg, N., & Morris, A. S. (2001). The origins and social significance of empathy-related responding. A review of empathy and moral development: implications for caring and justice by ML Hoffman. *Social Justice Research*, 14(1), 95-120.
- Ersoy, E., & Köşger, F. (2016). Empati: Tanımı ve Önemi/empathy: Definition and its importance. *Osmangazi tıp dergisi*, 38(2), 9-17.
- Gini, G., Albiero, P., Benelli, B., & Altoe, G. (2007). Does empathy predict adolescents' bullying and defending behavior? *Aggressive Behavior: Official Journal of the International Society for Research on Aggression*, 33(5), 467-476.

- Gülpınar, G. (2018). Eczacılık Fakültelerine Yönelik İletişim Becerileri Eğitim Programı Geliştirme Çalışması: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğrencileri ile Simülasyon Uygulaması. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi.
- Hoffman, M. L. (2001). *Empathy and moral development: Implications for caring and justice*: Cambridge University Press.
- Hogan, R. (1969). Development of an empathy scale. *Journal of consulting and clinical psychology*, 33(3), 307.
- Özbek, M. (2005). *İnsan ilişkilerinde empatinin yeri ve önemi*. Paper presented at the Journal of Social Policy Conferences.
- Özbek, M. F. (2004). Toplumsal yaşamda empati. *Akademik Bakış Uluslararası Hakemli Sosyal Bilimler E-Dergisi*, 1, 1-16.
- Özyazıcıoğlu, N., Aydınoğlu, N., & AYTEKİN, G. (2009). Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin Empatik ve Problem Çözme Becerilerinin İncelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(3), 46-53.
- Philippot, P., Feldman, R. S., & Coats, E. J. (2003). The role of nonverbal behavior in clinical settings: Introduction and overview.
- Pişkin, M. (1989). Empati, Kaygı ve Çatışma Eğilimi Arasındaki İlişki. *Ankara University Journal of Faculty of Educational Sciences (JFES)*, 22(2), 775-784.
- Rogers, C. R. (2007). The necessary and sufficient conditions of therapeutic personality change. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training*, 44(3)(3), 240-248.
- Şen, H. T., Yılmaz, F. T., Ünüvar, Ö. P., & Demirkaya, F. (2012). Birinci basamak sağlık hizmetlerinde görev yapan sağlık çalışanlarının empatik beceri düzeyleri. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 3(1), 6-12.
- Topcu, Ç., Erdur-Baker, Ö., & Çapa-Aydın, Y. (2010). Temel Empati Ölçeği Türkçe Uyarlaması: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması Turkish Adaptation of Basic Empathy Scale: Validity and Reliability Study. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi*, 4(34), 174-182.
- Yazgan, M. (2009). Sağlık işletmelerinde hizmet kalitesinin sağlık hizmeti sunan ve sağlık hizmeti alan taraflarca değerlendirilmesi (Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi).
- Yiğitbaş, Ç., Deveci, S. E., Açıık, Y., Ozan, A. T., & Oğuzöncül, A. F. (2013). Sağlık Eğitimi Alan bir grup öğrencinin empatik eğilim ve becerisi. *SDU Journal of Health Science Institute/SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1).
- Yıldız, B., & Yusuf, B. (2017). Empati Eğitim Programının Empatik Eğilim Düzeyi Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi: Sağlık Meslek Lisesi Örneği. *Journal of International Social Research*, 10(52).

Yılmaz, E., & Özkan, S. (2009). Hemşirelik öğrencilerinin empatik beceri ve iletişim beceri düzeyleri ile bireysel özellikleri arasındaki ilişki. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, 25(1), 37-50.

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri ve Tedavide Kullanım Alanları

Betül Kaya¹

Sema Metin²

Rümeysa Korkmaz³

Esmenur Şimşek⁴

Özet

Karbonik anhidraz (KA) enzimleri hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda yaygın olarak bulunan ve çinko içeren metalloenzimlerdir. İnsanda hücresel yerleşimleri ve biyofiziksel özellikleri büyük ölçüde farklılık gösteren 16 tane KA izoformu bulunmaktadır. Bunlar: KA-I, II, III, IV, V (VA ve VB), VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV'dir. KA enzimleri karbondioksitin bikarbonat ve hidrojen iyonlarına reversibl dönüşümünü katalize ederler. Asit-baz dengesi, karbondioksit homeostazisi, üreojenez, glukoneojenez ve lipojeniz gibi biyokimyasal reaksiyonlar, kemik rezorpsiyonu, kalsifikasyon, seminal sıvının düzenlenmesi, tümörjenisite, elektrolit sekresyonu gibi önemli fizyolojik süreçlerde yer alırlar. Organizmadaki önemli rollerinden dolayı KA enzimleri glokom, epilepsi, uyku apnesi, obezite, osteoporoz, yüksek irtifa hastalığı, nöropatik ağrı ve kanser gibi pek çok hastalık için terapötik hedeflerdir. Bu çalışmada karbonik anhidraz enzimlerinin özelliklerinden, organizmadaki fizyolojik rollerinden ve tedavide kullanıldıkları hastalıklardan bahsedilmiştir.

1. Karbonik Anhidraz Enzimi

Karbonik anhidraz (KA), vücudun çeşitli bölgelerinde pH ve sıvı dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan bir enzimdir (1). Bu enzim ailesi, 8 farklı familyaya ayrılmaktadır (α , β , γ , δ , ζ , η , θ , ve ι). α -KA memelilerde, β -KA

1 Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, betul.kaya@beun.edu.tr, Orcid: 0000-0002-1713-9485

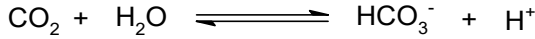
2 Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, metinnsema@gmail.com, Orcid: 0000-0002-1713-9485

3 Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, korkmazrumeysa846@gmail.com, Orcid: 0000-0002-1713-9485

4 Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, simsekmanur.68@gmail.com, Orcid: 0000-0002-1713-9485

bitkilerde ve bazı prokaryotlarda bulunurken γ -KA sadece arkebakterilerde, δ -, ζ - ve η -KA ise sınırlı mikroalg ve parazit türlerinde bulunmaktadır (2). KA'ların aktif merkezinde bir metal iyonu bulunmaktadır. Aktif bölgedeki metal iyonu çift yüklü kation formundadır. Bu metal iyonu çoğunlukla çinkodur (Zn^{+2}) ancak kadmiyum (Cd^{+2}), kobalt (Co^{+2}), demir (Fe^{+2}) ve mangan (Mn^{+2}) da olabilmektedir (3). Tüm insan KA'ları aktif bölgesinde üç histidin kalıntısı ve bir su molekülü/hidroksit iyonu ile koordine Zn^{+2} içeren α -KA'dır. (4) Omurgalılarda bulunan α -KA'nın günümüzde 16 farklı izoformu tespit edilmiştir. KA izoformları hücre altı lokalizasyonlarda farklılık göstermek üzere; KA-I, II, III, IV, V (VA ve VB), VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV şeklinde sıralanmaktadır. (5)

İçerdiği aminoasit ve aktif merkezlerindeki farklılıklara rağmen tüm KA'lar aynı reaksiyonu katalizlemektedir. KA enzimi, organizmada karbondioksit (CO_2) molekülü ve bikarbonat (HCO_3^-) iyonunun karşılıklı dönüşümünü (Şekil 1) katalizleyen ve yapısında çinko (Zn^{+2}) içeren bir metalloenzimdir. Organizmada bu dönüşüm nonenzimatik bir şekilde gerçekleşmekte fakat oldukça yavaş ilerlemektedir.



Şekil 1. KA enzimi tarafından katalizlenen reaksiyon (3)

KA'ların varlığı ilk önce teorik olarak tahmin edilmiştir. Nonenzimatik dönüşüm yavaş ilerlediğinden bilim insanları organizmanın etkin işleyişi için bu reaksiyonun bir katalizör tarafından yürütülmesi gerektiğini öne sürmüştür. Katalizör etkisiyle akciğerlerde karbondioksit ve bikarbonat dönüşümünün daha hızlı bir şekilde ilerleyebileceği düşünülerek katalizörün keşfi için hayvan eritrositlerine yoğunlaşmıştır. 1933 yılında iki araştırma grubu birbirinden bağımsız olarak KA enzimini eritrositlerde keşfedip saflaştırılmasını gerçekleştirmiştir. (3)

2. Karbonik Anhidraz Enzimlerinin Fizyolojik Önemi

KA göz merceği, kornea ve retinada bulunmaktadır. KA gözde aköz humor salgılanmasında önemli olan sodyum iyonuna aktif transportu için uygun bir pH ortamı sağlar. Karbonik anhidraz inhibisyonu bikarbonat üretimini azaltmakta ve göz içi basıncını düşürmektedir. (1)

KA, sinir sisteminde de birçok fonksiyona sahiptir. Beyinde oligodendrositlerde ve glial hücrelerde bulunmaktadır. Koroid pleksusta beyin omurilik sıvısı üretimine katkı sağlamaktadır. KA'nın aktivasyonu, hafıza ile ilgili nöral yapılarıdaki bikarbonat seviyelerini hızla arttırmaktadır. KA, sinaptik reseptör

kanallarına bikarbonat akışını düzenleyerek sinir ağı yoluyla sinyallerin transferini sağlamaktadır (1)

KA, kan ve kaslarda karbondioksit (CO_2) taşınmasında görev almaktadır. Karbondioksit 3 farklı formda taşınmaktadır. Bu formlar; fiziksel olarak çözülmüş halde, bikarbamat veya karbamat formlarıdır. Hücrelerde oluşan karbondioksit, kana geçtiği zaman eritrositler içinde KA enziminin etkisiyle bikarbonat iyonuna dönüştürülür. Kan akciğerlere geldiğinde ise bikarbonat iyonları eritrositler içinde tekrar su ve karbondioksite dönüştürülür ve ventilasyon yoluyla vücuttan ayrılmaktadır. (1)

KA'lar, böbreğin çoğu segmentinde eksprese edilmektedir. Asid/baz homeostaz dengesinin sağlanması, bikarbonatın rezorpsiyonu ve amonyum çıkışı gibi önemli fizyolojik olaylarda yer alır. KA-II ve KA-IV insan ve tavşan böbreklerinde baskındır. Glomerulusta filtrelenen bikarbonat iyonunun büyük kısmı proksimal tübülde geri emilir ve buradan peritübüler kapillere geri döner. Bu mekanizma, normal plazma bikarbonat konsantrasyonunun litre başına yaklaşık 25 mmol'de sabit tutmasını sağlar. Plazma konsantrasyonu bu seviyenin altına düştüğünde, bikarbonat atılmaz ve filtrelenen tüm bikarbonat kana geri emilir. Plazma bikarbonat iyonu litre başına 27 mmol'ün üzerine çıktığında, idrarda artan miktarlarda bikarbonat ortaya çıkar. Proksimal tübül hücrelerinin fırça kenarları, KA enzimi açısından zengindir. Bu enzim, karbondioksit ve sudan karbonik asit (H_2CO_3) oluşumunu kolaylaştırır ve oluşan karbonik asit daha sonra hidrojen ve bikarbonat iyonlarına dönüşür. (1)

KA-I, çeşitli dokularda yaygın olarak bulunur, retinal ve serebral ödem gibi bazı patolojik durumlarda rol oynamaktadır. (6) KA-II de çok sayıda dokuda bulunur ve glokom, epilepsi, ödem, yüksek irtifa hastalığı ve böbrek bozuklukları gibi birçok hastalığın tedavisinde terapötik bir hedeftir. (7) KA-III oksidatif stres ile bağlantılıdır ve çeşitli enflamatuvar hastalıklarla (miyastenia gravis ve romatoid artrit gibi) ilişkilidir. (8)

KA-IV göz iç basıncını düzenlenmesinde görev alır. Glokom, inme ve retinitis pigmentosa hastalıkları ile ilişkili bir izoformdur. (9) KA-VA ve KA-VB izoformları obezite ile ilişkili izoformlardır. (10) KA-VI izoformu, tükürük bezlerinde ve burun, lakrimal, von Ebner ve meme bezleri gibi diğer salgı bezlerinde eksprese edilir. Ağız içi homeostazını sağlamak ve tükürükte uygun pH seviyelerini korumak için gereklidir. KA-VI izoformunun inhibisyonu, tat kaybına veya bazen tat algısında düzensizliklere neden olmaktadır. (11)

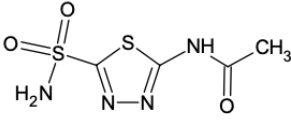
KA-VII beyin omurilik sıvısı üretiminde rol oynar ve epilepsi tedavisinde hedeflenmektedir. (12) KA-IX ise renal hücreli karsinomada yüksek oranda eksprese edilmektedir. Bu enzimin böbrekte, idrarı asitleştirme ve bikarbonat geri emiliminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. KA-IX hipoksik tümörlerin teşhisi için bir belirteçtir ve bu tümörlerin metastazında rol oynamaktadır. Bu nedenle KA-IX izoformu hipoksik tümör büyümesi ve metastazının önlenmesinde önemli bir hedefdir. (13) KA-XIII, üreme dokuları ve organlarında, timusta, ince bağırsakta, dalakta, prostatta, kolonda yaygın olarak dağılmış olarak bulunur. KA-XIII izoformu kontraseptif ajanlar geliştirmek için hedeflenmektedir. (14)

3. Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Tedavide Kullanım Alanları

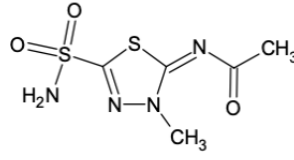
3.1. Glokom

Glokom, görme kaybına yol açan, yüksek göz içi basıncı ile karakterize kronik, progresif ve dejeneratif bir göz hastalığıdır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, KA izoformlarının göz içi basıncı düşürerek glokomu kontrol etmek için uygun ve etkili hedefler olduklarını ortaya koymuştur. Çalışmalar, sodyum bikarbonatın (NaHCO_3^-)'ın aköz hümörün ana bileşeni olduğunu ve karbonik anhidraz enziminin humor aközün salgılanmasında uyarıcı etkisini göstermiştir. (15)

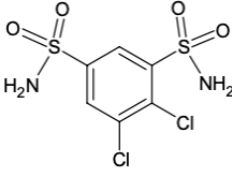
Çeşitli araştırmalar, insan gözünde KA-I, KA-II ve KA-IV izoformlarının yaygın şekilde bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu izoformlar, göz içi basıncının düzenleyen aköz hümör sekresyonunda önemli rol oynamaktadır. asetazolamid, metazolamid, diklorfenamid ve etokszolamid gibi güçlü KAİ'ler, glokom tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır.



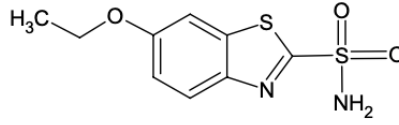
Asetazolamid



Metazolamid

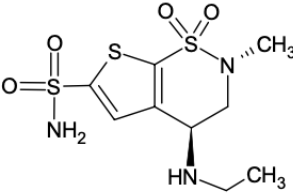


Diklorfenamid

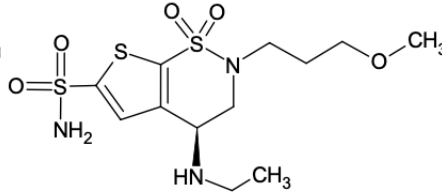


Etokszolamid

Sistemik KAİ'ler göz ile aynı zamanda diğer dokulardaki KA enzimlerini de inhibe ettiğinden ötürü ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma, kilo kaybı, depresyon, halsizlik, gastrik irritasyon, libido azalması gibi yan etkilere sebep olmaktadır. Bu nedenle suda çözünür topikal KAİ'ler geliştirilmiştir. Bu amaçla, dorzolamid ve brinzolamid klinikte kullanılmaya başlanmış ve sistemik olarak kullanılan KAİ'lere kıyasla daha az yan etkiyle göz içi basıncı etkili bir şekilde düşürülmüştür. (16,17)



Dorzolamid



Brinzolamid

3.2. Yüksek İrtifa Hastalığı

Yüksek irtifa hastalığı, irtifa arttıkça oksijen miktarının azalmasına bağlı olarak hipokseminin gelişmesiyle ortaya çıkan, yüksek rakımda bulunan kişilerde sık gözlenen bir hastalıktır. Semptomları arasında baş ağrısı, anoreksi, baş dönmesi, uykusuzluk, mide bulantısı, kusma, nefes darlığı, periferik ödem ve retinal kanama yer almaktadır. Pulmoner veya beyin ödemi gibi ciddi vakalar da gözlenebilmektedir. (18)

KA enzimlerinin yüksek irtifa hastalığının tedavisi için terapötik bir hedef olabileceği gösterilmiştir. KA-IV'ün inhibisyonu, arteriyel oksijenasyonu

arttırır ve ventilasyonu uyarır. Burtscher ve arkadaşları yüksek irtifaya çıkmadan önce alınan düşük doz asetazolamidin sistemik kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir. (19) Ayrıca, asetazolamid yüksek irtifada solunumu düzenleyerek uyku kalitesini iyileştirmektedir. (20)

3.3. Osteoporoz

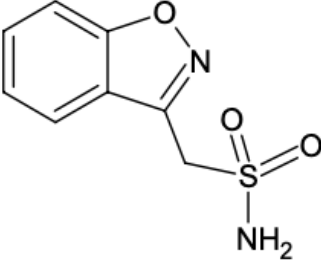
KA-II osteoklastlarda bol miktarda eksprese edilmektedir. KA-II osteoklast sitoplazmasında karbondioksitin hidratasyonunu kataliz ederek, hidrojen iyonu (H^+) açığa çıkarmaktadır. Meydana gelen H^+ , ATP bağımlı proton pompası ile veziküllerin içine iletilir ve kalsiyumun mobilizasyonu sağlanmaktadır. Riuhonen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KAİ'ların düşük konsantrasyonda sıçan osteoklast kültürlerinde osteoklast sayısını ve kemik rezorpsiyon aktivitesini arttırdığı gözlenmiştir. (21)

3.4. Obezite

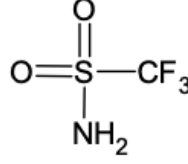
Obezite, genel bir ifadeyle vücutta yağ dokusunun normalden fazla olmasıdır. KA'lar obezite tedavisi için güçlü terapötik bir hedefler olarak ortaya çıkmaktadır. Antiepileptik bir ilaç olan topiramatin yan etki olarak obez hastalarda kilo kaybına neden olması sonucunda topiramatin KA -II, VA, VB, VI, VII, XII ve XIII enzimlerini inhibe ettiği belirlenmiştir. Bunun sonucunda KAİ'ler obezite tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. (22)

KA-VA ve KA-VB izoformları, yalnızca mitokondride eksprese edilmekte ve üreojenez, glukoneojenez ve lipojeniz gibi çeşitli metabolik süreçlerde aktif olarak rol oynamaktadır. KA-II izoformu da, lipojenizde çok önemli bir rol oynamaktadır (23). Bu nedenle, KA-II, KA-VA ve KA-VB izoformları obezite tedavisinde hedeflenmektedir.

Çeşitli çalışmalarda elde edilen veriler, KA-II, KA-VA ve KA-VB'yi etkili bir şekilde inhibe eden ve bir güçlü KAİ olan zonisamidin obeziteye karşı terapötik potansiyele sahip olduğunu doğrulamaktadır. (24) Ayrıca, triflorometansülfonamidin (TFM), KA enzimlerini inhibe ederek lipojenizi önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. (25)



Zonisamid



Triflorometansülfonamid (TMF)

3.5. Serebral İskemi ve Kardiyak Disfonksiyon

Serebral iskemide, ciddi sakatlıklara veya ölümlere neden olabilen küresel bir sağlık sorunudur. Beyne yetersiz kan akışı, zayıf oksijen iletimine, beyin dokusu hasarına veya iskemik inmeyi başlatabilen serebral hipoksiye yol açmaktadır. İskemik hastalar bilinç kaybı, koordinasyon bozukluğu, körlük, disfazi ve vücut zayıflığı gibi semptomlarla karşılaşmaktadırlar. Araştırmalar, serebral iskemide KA inhibisyonunun potansiyel bir terapötik rolü olduğunu desteklemektedir. KA'ların asetazolamid tarafından inhibisyonu, serebral iskemide hastalarında serebral kan akışını arttırmaktadır. Guo ve arkadaşları KA'nın asetazolamid tarafından inhibisyonunun, beyin ödemi, nöronal ölümü ve intraserebral kanamadan sonra oluşan nörolojik defektleri azalttığını göstermiştir. (26) Amani ve arkadaşları, asetazolamidin inmel hastalarda hemorajik inmeyi tedavi etmede etkili olduğunu, tedavi edilen hastalarda Rankin skalasını ve ölüm oranını azalttığını göstermişlerdir. (27)

3.6. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı, somatosensoriyel sinir sisteminin hasarından kaynaklanır ve parestezi, karıncalanma, iğnelenme hissi ile karakterizedir. Nöropatik ağrının tedavisi için, antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri ve norepinefrin), antikonvulsanlar (gabapentin, pregabalin ve topiramid), opioidler, tramadol, kapsaisin ve zonisamid) gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların yan etkilerinin yüksek olması ve tedavi başarısının düşük olması, tedavi için yeni hedeflerin aranmasına neden olmuştur.

KA enzimi aktivitesi sonucu ortaya çıkan bikarbonat iyonu, γ -aminobütrik asit (GABA) gibi birçok nörotransmitterin fizyolojik fonksiyonları ile yakından ilişkilidir.

Periferik sinir hasarının, nörona özgü potasyum klorür (K^+Cl^-) ko-transporterindeki (KCC2) bir azalma yoluyla spinal GABA-erjik ağları inhibe ettiği gösterilmiştir ve bu süreç nöropatik allodininin ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir.

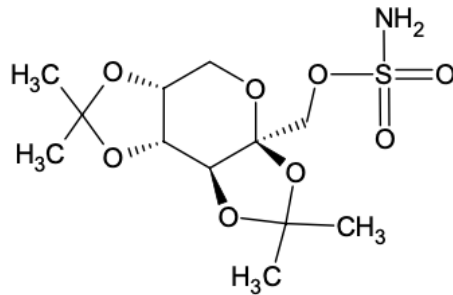
KA inhibitörleri (KAİ'ler), analjezik etkiler göstererek GABAA reseptörlerinin bikarbonata bağlı depolarizasyonunu azaltır. Asetazolamid, metazolamid, topiramamat ve zonisamid gibi klinik olarak kullanılan birçok ilacın nöropatik ağrıyı gidermek için etkili olduğu bildirilmiştir. (28).

3.7. Epilepsi

Epilepsi kompleks ve çok sayıda reseptörün, iyon kanalının ve enzimin rol aldığı, spontan ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Memeli beyinde KA-II, KA-IV, KA-VA, KA-VII, KA-XII ve KA-XIV izoformları bulunmaktadır. KA-II genellikle oligodendrositler, koroid pleksus ve astrositler eksprese edilir ve epilepsi dahil olmak üzere beyinin birçok patofizyolojisinde yer alır. (29)

KA-VII korteks, hipokampus ve talamusta yaygın olarak eksprese edilir ve eksitör GABA-erjik iletimi desteklemektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar KA-VII'nin GABAA reseptörlerinin aktivasyonu ile febril nöbetlerin tetiklenmesinde kilit bir rol oynadığını göstermiştir. (30)

Asetazolamidin epilepsi tedavisi için kullanıldığı onlarca yıldır bilinmektedir. Asetazolamid, dirençli epilepsilerde miyoklonik, parsiyel, absans ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde halen kullanılmaktadır. Ayrıca son dönemlerde epilepsi tedavisinde zonisamid, metazolamid ve topiramamat gibi güçlü KAİ'lerden de yararlanılmaktadır. (31,32)



Topiramamat

3.8. Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesi (OUA), uyku sırasında faringeal hava yolunun tekrarlayan tıkanması ile karakterize bir hastalıktır. OUA, insanları yetersiz uyku ile yaşamak mecburiyetinde bırakmaktadır. Bu da biliş bozukluğu, depresyon, metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalık gibi diğer bazı bozuklukların gelişimine sebep olabilmektedir. KA izoformlarının uyku apnesi için potansiyel bir terapötik hedef olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

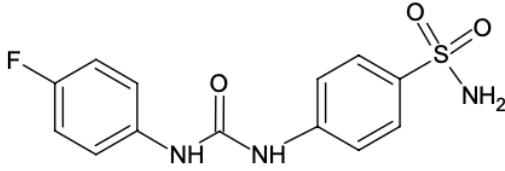
KA-I inhibitörü olan asetazolamid, yüksek irtifada uyku apnesinin tedavisi için kullanılmıştır. KA'nın inhibisyonu, OUA hastalarında apne-hipopne indeksini (AHI) önemli ölçüde azaltmıştır. KA inhibisyonunun ventilasyonu uyarabilmesinin renal sistem yoluyla olduğu düşünülmektedir. Asetazolamid, karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek metabolik asidoz oluşturur ve solunum uyarısını artırır. Ayrıca eritrositlerde ve vasküler endotelde KA'nın inhibisyonu da ventilasyonu desteklemektedir. Hedner ve arkadaşlarının OUA hastalarıyla yürüttüğü bir çalışmada KAİ olan zonisamidin OUA hastalarında uyku bozukluklarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (33).

3.9.Kanser

Hipoksi sonucunda tümör hücrelerinde glikozun oksidatif fosforilasyonu bozulur ve bu durum laktik asit oluşumuna yol açmaktadır. Laktik asit oluşumu ile düşen pH seviyesi tümörün ilerlemesini daha da destekleyen bir ortam oluşturmaktadır. KA enzimleri aktivasyonu sonucu tümör mikroçevresinin asidifikasyonu daha da artar ve tümör metastazı kolaylaşmaktadır. (34)

Serviks, beyin, akciğer, kolon, meme ve mesane kanserlerinde KA-IX'nın yüksek oranda eksprese edildiği belirlenmiştir. KA-IX'a benzer şekilde, çeşitli tümör tiplerinde KA-XII'nin aşırı ekspresyonu görülmüştür. KA-IX ve KA-XII kanserle ilişkili KA izoformları olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, KA-IX ve KA-XII'nin kanser tedavisi için terapötik hedefler olduğunu göstermiştir. (35)

Son yıllarda, çeşitli sülfonamid, sülfamat ve kumarin türevleri KA-IX/KAXII inhibitörü olarak farklı kanser türlerine karşı *in vivo* olarak test edilmiştir ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. (36-38) Bu bileşiklerden biri olan SLC-0111'in, KA-IX/KA-XII enzimlerini güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. SLC-0111, hipoksik ve metastatik kanser tedavisi için Faz II aşamasındadır. Bu nedenle KA-IX/KA-XII inhibisyonu, metastatik tümörlerin tedavisi için önemli bir terapötik hedef olarak ortaya çıkmaktadır. (39)



SLC-0111

3.10. Diğer Hastalıklar

1970' den beri KA'ların peptik ülser üzerindeki etkisi araştırılmaktadır. Yapılan bir çalışma, asetazolamid ve diğer sülfonamid yapıları KA'ların peptik ülser tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir, ancak diğer organlardaki KA izoformlarının inhibisyonu çok sayıda yan etkiye sebep olmuştur. KA'ların peptik ülserden sorumlu bakteriyel patojen *Helicobacter pylori*'de bulunan ve patojenin hayatta kalması için gerekli olan KA izoformunu inhibe ederek peptik ülserleri kontrol ettiği bulunmuştur. (40)

KA enzimlerinin koroid pleksusta beyin-omurilik sıvısı (BOS) üretiminde önemli rolü bulunmaktadır. Bu nedenle KA inhibisyonu sonucunda BOS sekresyonunu önemli ölçüde azaltılabilmesi nedeniyle hidrosefali için olası bir ilaç hedefi olarak da incelenmiş, sitostatiklerin asetazolamid ile kombinasyonu, bu amaçla kullanılmıştır. (41)

KA'lar diüretik etkileri ile konjestif kalp yetmezliği, böbrek bozukluğu, karaciğer yetmezliği ile ilişkili ödem ve diabetes insipidus gibi çeşitli hastalıkları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Asetazolamid, etoksazolamid, diklorfenamid ve metazolamid gibi KA'lar, ilaca bağlı ödemin yanı sıra konjestif kalp yetmezliğinin neden olduğu ödemin tedavisinde hala kullanılmaktadır.

Ayrıca KA'nın asetazolamid tarafından inhibisyonu, ailevi hemiplejik migren, hipo ve hiperkalemik periyodik inme, ataksi ve tardif diskinezi gibi çok sayıda nörolojik/nöromusküler bozukluğun tedavisi için kullanılmıştır. Bu araştırmalar, terapötik etkilerinin KA inhibisyonundan sonra ortaya çıkan metabolik asidoza bağlı olabileceğini göstermektedir. KA inhibisyonunun, Parkinson hastalığına bağlı tremorun tedavisinde kullanılması önerilmiştir. Asetazolamid gibi KA'nın tek başına veya levodopa, benzodiazepinler ve diğer ajanlarla kombinasyon halinde Parkinson hastalığına karşı etkili olduğu bulunmuştur fakat bu tedavi anlayışı ile ilgili veriler henüz sınırlıdır (10).

Kaynakça

1. Agarwal T, Singla RK, Garg A. Carbonic anhydrases and their physiological roles. International Conference on Multidisciplinary Sciences 5th Edition, Duluth, USA, 2019.
2. Aggarwal M, Boone CD, Kondeti B, McKenna R. Structural annotation of human carbonic anhydrases. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 28(2): 267-277,2013
3. KUPRIYANOVA, E.; PRONINA, N.; LOS, D. Carbonic anhydrase—A universal enzyme of the carbon-based life. Photosynthetica, 2017, 55.1: 3-19.
4. Clare, B.W., Supuran, C.T. (2006). A perspective on quantitative structure-activity relationships and carbonic anhydrase inhibitors. Expert Opin Drug Metab Toxicol., 2:113-137
5. Guler, O. O., Capasso, C. and Supuran, C. T., 2016. A Magnificent Enzyme Superfamily: Carbonic Anhydrases, Their Purification and Characterization. J. Enzym. Inhib. Med. Chem., 31(5): 689-694.
6. Gao BB, Clermont A, Rook S, et al. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. Nat Med. 2007;13:181-188.
7. Supuran CT. Diuretics: from classical carbonic anhydrase inhibitors to novel applications of the sulfonamides. Curr Pharm Des. 2008;14:641-648.
8. Du AL, Ren HM, Lu CZ, Tu JL, Xu CF, Sun YA. Carbonic anhydrase III is insufficient in muscles of myasthenia gravis patients. Autoimmunity. 2009;42:209-215.
9. Datta R, Waheed A, Bonapace G, Shah GN, Sly WS. Pathogenesis of retinitis pigmentosa associated with apoptosis-inducing mutations in carbonic anhydrase IV. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106:3437-3442.
10. De Simone G, Supuran CT. Antiobesity carbonic anhydrase inhibitors. Curr Top Med Chem. 2007;7:879-884
11. Hassan, M. I., Shajee, B., Waheed, A., Ahmad, F, & Sly, W. S. (2013). Structure, function and applications of carbonic anhydrase isozymes. Bioorganic & medicinal chemistry, 21(6), 1570-1582.
12. De Simone G, Scozzafava A, Supuran CT. Which carbonic anhydrases are targeted by the antiepileptic sulfonamides and sulfamates? Chem Biol Drug Des. 2009;74:317-321
13. De Simone G, Supuran CT. Carbonic anhydrase IX: biochemical and crystallographic characterization of a novel antitumor target. Biochim Biophys Acta. 2010;1804:404-409.

14. Lehtonen J, Shen B, Vihinen M, et al. Characterization of CA XIII, a novel member of the carbonic anhydrase isozyme family. *J Biol Chem.* 2004;279:2719-2727.
15. Shahidullah M, To CH, Pelis, Delamere RM, NA. Studies on bicarbonate transporters and carbonic anhydrase in porcine nonpigmented ciliary epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:1791-1800
16. Mishra CB, Tiwari M, Supuran CT. Progress in the development of human carbonic anhydrase inhibitors and their pharmacological applications: Where are we today?. *Medicinal Research Reviews,* 40(6): 2485-2565, 2020.
17. Scozzafava A, Menabuoni L, Mincione F, Briganti F, Mincione G, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors. Synthesis of water-soluble, topically effective, intraocular pressure-lower in aromatic/heterocyclic sulfonamides containing cationic or anionic moieties: is the tail more important than the ring? *J Med Chem.* 1999;42:2641-2650.
18. Porcelli MJ, Gugelchuk GM. A trek to the top: a review of acute mountain sickness. *J Am Osteopath Assoc.* 1995;95: 718-720
19. Burtscher M, Gatterer H, Faulhaber M, Burtscher J. Acetazolamide pre-treatment before ascending to high altitudes: when to start? *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:4378-4383.
20. Ainslie PN, Lucas SJ, Burgess KR. Breathing and sleep at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;188:233-256.
21. Riihonen, R., Supuran, C. T., Parkkila, S., Pastorekova, S., Väänänen, H. K., & Laitala-Leinonen, T. (2007). Membrane-bound carbonic anhydrases in osteoclasts. *Bone,* 40(4), 1021-1031.
22. De Simone G, Supuran CT. Antiobesity carbonic anhydrase inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 2007;7:879-884.
23. Dodgson SJ. Inhibition of mitochondrial carbonic anhydrase: a discrepancy examined. *J Appl Physiol.* 1987;63: 2134-2141.
24. Kim CS. Zonisamide effective for weight loss in women. *J Fam Pract.* 2003;52:600-601.
25. Lynch CJ, Fox H, Hazen SA, Stanley BA, Dodgson S, Lanoue KE. Role of hepatic carbonic anhydrase in de novo lipogenesis. *Biochem J.* 1995;310:197-202.
26. Guo F, Hua a, Wang J, Keep RE, Xi G. Inhibition of carbonic anhydrase reduces brain injury after intracerebral haemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2012;3:130-137.
27. Abbasi V, Salimi M, Amani F. The effect of acetazolamide on intracerebral hemorrhage in stoke patients. *Int J Adv Med.* 2017;4:148-151.

28. Asiedu MN, Mejia GL, Hübner CA, Kaila K, Price TJ. Inhibition of carbonic anhydrase augments GABAA receptor-mediated analgesia via a spinal mechanism of action. *J Pain*. 2014;15:395-406
29. Parkkila S. An overview of the distribution and function of carbonic anhydrase in mammals. In: Chegwiddden R, ed. *The Carbonic Anhydrases: New Horizons*. Basel: Birkhauser Verlag; 2000:79-93.
30. Ruusuvauro E, Li H, Huttu K, et al. Carbonic anhydrase isoform VII acts as a molecular switch in the development of synchronous gammafrequency firing of hippocampal CA1 pyramidal cells. *J Neurosci*. 2004;24:2699-2707
31. Reiss WG, Oles KS. Acetazolamide in the treatment of seizures. *Ann Pharmacother*. 1996;30:514-519. 144.
32. Masereel B, Rolin S, Abbate E, Scozzafava A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors: anticonvulsant sulfonamides incorporating valproyl and other lipophilic moieties. *J Med Chem*. 2002;45:312-320.
33. Eskandari D, Zou D, Karimi M, Stenlöf K, Grote L, Hedner J. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 2014;44:140-149.
34. Brahimi-Horn MC, Pouysségur J. Hypoxia in cancer cell metabolism and pH regulation. *Essays Biochem*. 2007;43:165-178.
35. Parkkila S, Parkkila AK, Saarnio J, et al. Expression of the membrane-associated carbonic anhydrase isozyme XII in the human kidney and renal tumors. *J Histochem Cytochem*. 2000;48:1601-1608.
36. Köhler K, Hillebrecht A, Schulze Wischeler J, et al. Saccharin inhibits carbonic anhydrases: possible explanation for its unpleasant metallic after taste. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2007;46:7697-7699.
37. Innocenti A, Vullo D, Scozzafava A, Casey JR, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors. Interaction of isozymes I, II, IV, V, and IX with carboxylates. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005;15:573-578. 76.
38. Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors as emerging agents for the treatment and imaging of hypoxic tumors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27:963-970.
39. Lou Y, McDonald PC, Oloumi A, et al. Targeting tumor hypoxia: suppression of breast tumor growth and metastasis by novel carbonic anhydrase IX inhibitors. *Cancer Res*. 2011;71:3364-3376.
40. Abbasi V, Salimi M, Amani F. The effect of acetazolamide on intracerebral hemorrhage in stroke patients. *Int J Adv Med*. 2017;4:148-151
41. Maren TH. Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition. *Physiol Rev*. 1967;47:595-781

Diş Protez Hijyeni ve Bakımı

Ufuk Kesmez¹

Didem Özkal Eminoğlu²

Özet

Temiz olmayan protezler, onları kullanan kişi için hem estetik hem de sağlık açısından bir sorun teşkil eder. Diş hekimliği personelinin, hastalara uygun şekilde talimat verebilmeleri için protezleri temizlemek ve onları hijyenik bir durumda tutmak için mevcut olan çeşitli teknikler ve malzemeler hakkında çalışma bilgisine sahip olmalıdır. Tek başına, diş macunu ile veya tek başına fırçalama, protez plağını kontrol etmek için yetersizdir. Seyreltik bir ağartma solüsyonunda veya ticari efervesan ürünlerden birinde bir saatten az bekletme, protezleri temizlemek için etkili araçlardır. Ultrasonikle daha etkilidir ancak yaygın olarak kullanılmaz. Mikrodalga işlemi ve havayla kurutma, organizmaları etkili bir şekilde öldürür ancak antijenik tahriş edici maddeleri yok etmeyebilir. Protezin yüzeyine silikon polimerin günlük olarak uygulanması bakteriyel adezyona müdahale, protez temizleme teknolojisinde umut verici yeni bir gelişmedir.

Yaşlanan nüfustaki artış, hareketli protez kullanması gereken kişi sayısının artmasıyla sonuçlanmıştır. Akrilik protezin mikro gözenekli yüzeyleri, fiziksel olarak savunmasız bir hastanın sağlığını tehdit edebilecek mikroorganizmalar için uygun ortam hazırlar. Hareketli protezlerin hijyeni ve bakımı, sağlık, estetik ve kokusuz bir protez için çok önemlidir.

Protez hijyenini sağlamak için hastalar; mekanik, kimyasal veya mekanik ve kimyasal bakım yöntemlerini kullanmaktadırlar. Fırçalama, protez dezenfeksiyonunda etkisiz bir yöntemdir. Sodyumhipoklorit (çamaşır suyu) veya sirke, protez temizliği için satılan ticari, efervesan ürünler kadar etkilidir. Yeni bir protez temizleyici, temizleme işleminin son adımı olarak protez dişler için koruyucu bir tabaka sağlayan silikon polimer içerir. Bu tabaka, bir sonraki temizliğe kadar gün boyunca birikintilerin takma dişe yapışmasını en aza indirmeye yardımcı olur.

1 Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, ukesmez25@gmail.com, Orcid: 0009-0009-9016-1150

2 Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, didem.ozkal@atauni.edu.tr, Orcid: 0000-0001-9406-3368

Diş hekimleri, protez hastalarına sunulan hizmeti en üst düzeye çıkarmak için protez temizleme yöntemleri hakkında güncel bilgiye sahip olmalıdır.

Hareketli protezler, total diş kayıplarının tedavisi için kullanılan en yaygın yöntemdir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinler arasında toplam diş kaybı prevalansı azalmaya devam etse de, nüfus kaymaları hareketli protezlere yönelik talepler getirmiştir.¹ Hareketli protez tedavisinin temel bir bileşeni, protez hijyeni hakkında hasta eğitimidir. Dişlerin bir kısmının veya çoğunun yetişkinliğe kadar korunması, 20. yüzyılın ikinci yarısında giderek daha yaygın hale geldi.² Nüfusun yaşlanmasıyla yetişkin popülasyonda diş kaybının artması beklenir, çünkü diş kaybına yol açan faktörler -diş çürüğü, periodontal desteğin kaybı, dentoalveolar travma öyküsü, diş bakımı öyküsü- zamanla artarak devam eder. Bu nedenle dişsizlik oranı yaşla beraber artar. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki dişsiz kişilerin %70'inden fazlası 65 yaşın üzerindedir.³ Ancak ilerleyen yıllarla birlikte artan diş kaybının derecesi azalmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1957'de yetmiş beş yaşın üzerindeki yetişkinlerin üçte ikisinden fazlası tamamen dişsizdi, ancak 1993'te New England'da 75 yaşın üzerindeki Amerikalıların %40'ından daha azı tüm dişlerini kaybetmişti.⁴

Dişsiz ağızdaki hareketli protezlerin ve mukozal dokuların bakımı, özellikle yaşlı kişilerde genel sağlık durumu için önemli olabilir. Mukozal inflamasyona, yeme bozukluğuna neden olan kirli protezler, hastalığa yatkın yaşlı bir birey üzerinde sağlıklı bir kişiye göre daha yıkıcı bir etkiye sahip olabilir.

Basitçe ifade etmek gerekirse, protezlerin bakımı ve temizliği, ileri yaştaki protez hastalarında estetik kaygıdan daha önemlidir. Bu amaçla hareketli protezleri temiz tutmak için yaygın olarak kullanılan yöntemlerin gözden geçirilmesi, karşılaştırılması ve güncellenmesi gereklidir.

Protez Debrisi

Doğal veya sentetik olsun, ağız boşluğundaki her yüzey yaklaşık 30 dakika içinde 0.5-1.5 μ kalınlığında tükürük glikoproteini ve "pelikül" olarak adlandırılan immünooglobulin çökeltisi ile kaplanır.^{7,8,9} Pelikül, sırasıyla, oral artıkların (müsin, gıda parçacıkları ve pul pul dökülmüş epitel hücreleri gibi) ve mikroorganizmaların (bakteri ve mantarlar) kolayca yapıştığı bir substrat sağlar.

Bazı bakteri ve mantarlar, ağız ortamındaki sükröz ve glikoz gibi maddeleri, altında gelişip daha fazla çoğalabilecekleri koruyucu bir plak örtüsüne dönüştürür.¹⁰

Bu süreç, tükürük akışı -hastalık nedeniyle veya daha yaygın olarak ilaçların bir yan etkisi olarak -bozulduğunda görülür. Tükürük miktarının yeterli olmaması, mikroorganizmaların aktivitesine ve çoğalmasına karşı koymak için daha az antimikrobiyal etkiye neden olur.¹¹

Pürüzlü veya düzensiz yüzeye sahip protezler mikroorganizmalar ve debris birikimine neden olur. Yüzey düzensizlikleri, yüzey alanındaki genişleme; dil veya diğer orofasiyal kasların hareketleri ile kolayca temizlenmeyen nişlerin sayısında bir artışa neden olur. Bu, metakrilat resinden imal edilen protezler söz konusu olduğunda daha da önem kazanır. Dışa doğru pürüzsüz bir görünümüne rağmen, bu protezler mikroskobik büyütme altında bakıldığında çukurlu bir yüzeye sahiptir.¹² Bunun nedeni, protezin işlenmesi sırasında polimerize olmayan monomerdan kabarcık oluşumudur. İstenmeyen birikintilerdeki artış, benzer şekilde, protez yüzeyine kimyasal olarak polimerize edilmiş astarlarda da görülür.

Protez plağı ile en sık ilişkili olan mantar organizmaları, *Candida* cinsindedir. Bu funguslar, protez diş kullananların çoğunun tükürüğünde bulunur ve metakrilat resine tutunma eğilimi gösterir.¹³ *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, alpha strep., beta-strep., Group D strep. ve çeşitli gram negatifler dahil olmak üzere protez diş plağında çok sayıda zararsız ve patojen bakteri çeşidi görülmüştür.¹⁴ Ağız kokusuyla bağlantılı uçucu kükürt bileşikler salıyan fusobakteri türlerinin protez diş plağında yoğun olarak bulunduğu tespit edilmiştir.¹⁵

Proteze yapışmış olan oral depositler ve mikroorganizmalar istenmeyen etkilere neden olur. Bunlardan birincisi proteze adheze olan birikintiler estetik sorunlara ve ağız kokusuna sebep olur. Duyusal reseptörlerin yaşadığı konaklama süreci nedeniyle, kirli bir protezi olan kişi muhtemelen protezin hoş olmayan kokusundan ve tadından habersizdir, ancak Gustatory deneyleri, kötü protez hijyeni yüzünden tat ve koku algısında bozulmayı doğruladı.¹⁶

İkincisi, kirli protezlerin neden olduğu mikrobiyal popülasyonun artmasıyla ortaya çıkan sorunlardır. Protez plağı, dişlerdeki birikintiler gibi, iyice ve düzenli olarak çıkarılmazsa kalsifiye olabilir. Protez plağı, özellikle sınırlı tükürük akışı olan kişilerde, enfeksiyöz oral materyal olarak görülür.¹⁷ Birikintilerdeki metabolik yan ürünler ve ekzotoksinler, ağız dokularını tahriş edebilir.¹⁸ Dişlerde olduğu gibi, calculus daha fazla plak birikimi için daha da iyi bir yüzeye neden olur. Calculus ayrıca tütün, çay, kahve, bazı ilaçlar (özellikle demir takviyeleri) ve bir çok yiyecek ile kolayca boyanır.

Oral Debrisin Temizlenmesi

Debrisin protezlerden temizlenmesi için hastalara genellikle iki ana yaklaşım önerilir. Protezler mekanik, kimyasal veya bunların bir kombinasyonu ile temizlenebilir.

Protez diş temizliği için en yaygın mekanik yöntem, sıcak veya soğuk su varlığında bir fırçanın kullanılmasıdır. Bu amaçla özel olarak tasarlanmış ve satılan fırçalar vardır.

Diş fırçaları kaba debrisin temizlenmesinde etkilidir. Hastalar, protezin düşüp zara görme olasılığını en aza indirmek için her zaman bu tür temizliği bir havlu üzerinde veya biraz suyun olduğu bir lavabo üzerinde gerçekleştirmeleri için uyarılmalıdır.¹⁹

Protez temizliğine yönelik nadir kullanılan ancak kıyaslanamayacak kadar daha çok etkili bir mekanik yaklaşım, ultrasonik temizleyicinin kullanılmasıdır. Gwinnett ve meslektaşları, ultrasonik temizleyici kullanarak; su dolu bir kapta, çeşitli antiseptik ve deterjan banyolarında protezlerin daha etkili bir şekilde dezenfekte edildiğini gösterdiler.²⁰ Buna karşılık, mikrobiyolojik tahliller ve mikroskopik görüntüler, protez fırçasının sadece su ile kullanımının adeziv mikroorganizmaların büyük bir oranını ortadan kaldırmada etkisiz olduğunu göstermektedir.^{13,21} Küçük ultrasonik temizleyicilerin hem profesyonel hem de amatör bilgi eksikliği ve maliyeti (bir kutu temizleme tableti ile karşılaştırıldığında) nedeniyle kullanımı son derece sınırlıdır. Ultrasonik temizlik, daha çok huzurevi veya hastane gibi ortamlarda kullanılabilir. Hastaların protezleri temizlik çözümleri bulunan plastik torbalara yerleştirilir ve ultrasonik dalgalar kullanılır. Bu teknik, etkili temizlik ve enfeksiyon kontrolünü sağlayacaktır.

Hareketli protezlerin temizlenmesi için kimyasal yöntemler; evde yapılmış çözüme batırma, ticari bir çözüme batırma ve mikrodalga radyasyon içerir. En yaygın ev tipi çözelti, musluk suyunda 1:10 seyreltilmiş çamaşır suyudur (sodyum hipoklorit). Bu konsantrasyon, adeziv mikroorganizmaları öldürmek için yeterlidir, ancak calculus birikmesine ve pasa neden olabilir.¹⁴ Bir fincan seyreltilmiş Sodyumhipoklorit çözeltisine bir çay kaşığı kireç önleyici bulaşık makinesi deterjanı ("Calgon" ®) ilavesi, calculus ve onunla ilişkili lekeleri engellemek için bir yöntem olarak gösterilmiştir.²² Çamaşır suyunun dezavantajı, günde 10 dakikadan fazla temas etmesiyle hareketli parsiyel protezlerin metalik elemanlarında inatçı siyah lekeler oluşturmalarıdır.¹⁰

Basson ve arkadaşları tarafından değerlendirilen sirke (asetik asit solüsyonu) kullanımı, çamaşır sulu solüsyondan daha az etkili olmasına rağmen adeziv mikroorganizmaları öldürmede etkili görülmüştür.²³ Sirkenin, seyrel-

tilmiş çamaşır suyuna göre bir avantajı, sirkeye batırıldıktan sonra yetersiz durulmanın mukozal hasara yol açmamasıdır.

Her iki çözeltilinin de hoş bir kokusu yoktur. Sonuç olarak, bazı hastalar, daha arzu edilen kokuları, tatları ve üreticilerinin antibakteriyel iddiaları nedeniyle protezlerini belirli gargara ürünlerine batırmayı tercih etmektedir. Ağız gargaralarının aktif bileşenlerinin protezdeki mikroorganizmalara karşı etkinliği bildirilmemiştir ve akrilik resin, gargaranın tadının alınmasını engellemiştir.

Protezlerin antifungal süspansiyona batırılması, protez stomatitinin tedavisinde ampirik olarak önerilmiştir. Banting ve arkadaşları, 1:100.000'lik nistatin süspansiyonunun %10'luk seyreltisi, protez yüzeyindeki organizmaları azaltmada damıtılmış sudan daha etkili olmadığını bularak, protez temizliğine yönelik bu oldukça pahalı yaklaşımın hiçbir temeli olmadığını ortaya koydu.²⁴

Protez diş temizliğinde çoğunlukla, efervesan bir ticari protez diş temizleme ürünü kullanılıyor. Sektör tahminleri, protez dişi olan kişilerin yaklaşık %80'inin bu ürünlerden birini en az haftada bir kullandığı yönündedir. Spesifik içerik maddeleri ve oranları değişir, ancak baskın ticari formülasyonlar oksitleyici (genellikle bir alkalın perborat), efervesan (perborat ve/veya karbonat) ve şelatlayıcı (EDTA) bileşikleri içerir. Ayrıca deterjan, renk ve koku ajanları da kullanılır. Formülasyonlar gece boyunca kullanıldıklarında bir protezi esasen sterilize etmede etkilidir; çözeltide 10 ila 20 dakikalık beklemesi çoğu organizmayı %99 öldürme oranına ulaşırlar. McCabe ve arkadaşları, alkalın peroksit çözeltilerinin etkilerinin, 50°C sıcaklıkta su kullanılarak arttırıldığını bildirdi.²⁵

Bununla birlikte, alkalın peroksit çözeltileri, bazı astar malzemeleriyle uyumlu olmayabilir ve hastalar, protez bekletme süresini en aza indirmeleri konusunda uyarılmalıdır.²⁶ Protezlerdeki koruyucu müsin birikintilerini parçalamak için tasarlanmış proteolitik enzim içeren temizlik maddeleri bazı araştırmalarda yer almıştır.²⁷ Ancak Nakamoto ve meslektaşları, Candida'ya karşı etkinliklerinin alkalın peroksit bileşiklerinin etkisinden daha düşük olduğu sonucuna vardılar.²⁸

Yakın zamanda tanıtılan ticari protez diş temizleyicinin bir bileşeni, ağız bakterilerinin yapışmadığı silikon polimerdir. Yeni bileşen protez solüsyondan çıkarıldığında ince bir tabaka (0.1-0.8 mg) protezin tüm yüzeylerini kaplar. Tabaka durulanmayacak veya silinmeyecek, ancak gün içinde yavaş yavaş kaybolacaktır. Tüm insan ve hayvan denemeleri, malzemenin inert olduğunu ve alınan hacmin, belirlenen maksimum günlük dozun iki kat altın-

da olduğunu göstermiştir. ²⁹ Protez temizleme ürününe silikon polimerin eklenmesi, protez bakımına yeni ve hoş bir yaklaşımın sinyalini verir; “Ağız hastalıklarının önlenmesi” fikri, doğal dişler kaybolduğunda da önemlidir.

Webb ve meslektaşları, protez akrilik resini dezenfekte etmek için mikrodalga radyasyonun kullanımını araştırdılar.³⁰ Yöntemin protez dişlerdeki mikroorganizmaların sayısını önemli ölçüde azaltmada etkili olduğunu bulmuşlardır, ancak radyasyona maruz kaldıktan sonra hala mevcut olan cansız mikroorganizmalar ve bunların yan ürünleri, istenmeyen bir konakçı tepkisine neden olabilir. Bu nedenle, mikrodalga kullanımından önce ultrasonla veya tam fırçalama gibi bazı debridman yöntemleri uygulanmalıdır.

Kimyasal dezenfeksiyon yöntemlerinin çoğu, organizmaların ağızdaki oksijen gerilim seviyelerinden daha yüksek oksijen gerilim seviyelerine maruz bırakılmasıyla gerçekleştirilir. Bu aynı zamanda bir protezin gece boyunca havayla kurumasını sağlayarak, birçok bakteri türünün de etkili bir şekilde öldürülmesiyle gerçekleştirilebilir.³¹ Havayla kurutma, iki nedenden dolayı protez temizleme tekniği olarak yaygın değildir; İlk olarak, temiz olmayan bir protezin sadece kurutulması, mikrobiyal yüzey antijenlerini ve ekzotoksinleri uzaklaştırmada başarısız olsa bile yapışık materyalin her zamankinden daha sıkı bir şekilde yapışmasına neden olacaktır. Bu nedenle, mikrodalga radyasyon gibi hava ile kurutma işleminden önce protez yüzeyinin mekanik debridmanı yapılmalıdır. İkincisi, akrilikten yapılan protez dişin havayla kurutulmasının konturlarını bozacağı söylenmiştir. Fakat bu doğru olmayan bir inanıştır. Aslında, çok eski ve artık modası geçmiş akrilik formülasyonlar üzerine yapılan eski çalışmalardan elde bilgiler sınırlıdır.

Sonuç olarak, temiz olmayan protezler, onları kullanan kişi için hem estetik hem de sağlık açısından bir sorun teşkil eder. Diş hekimliği personelinin, hastalara uygun şekilde talimat verebilmeleri için protezleri temizlemek ve onları hijyenik bir durumda tutmak için mevcut olan çeşitli teknikler ve malzemeler hakkında çalışma bilgisine sahip olmalıdır. Tek başına, diş macunu ile veya tek başına fırçalama, protez plağını kontrol etmek için yetersizdir. Seyreltik bir ağartma solüsyonunda veya ticari efervesan ürünlerden birinde bir saatten az bekletme, protezleri temizlemek için etkili araçlardır. Ultrasonikle daha etkilidir ancak yaygın olarak kullanılmaz. Mikrodalga işlemi ve havayla kurutma, organizmaları etkili bir şekilde öldürür ancak antijenik tahriş edici maddeleri yok etmeyebilir. Protezin yüzeyine silikon polimerin günlük olarak uygulanması bakteriyel adezyona müdahale, protez temizleme teknolojisinde umut verici yeni bir gelişmedir.

Referanslar

1. Douglass CW, Gammon MD, Atwood DA. Need and effective demand for prosthodontic treatment. *J Prosthet Dent* 1988 59:94.
2. Ettinger RL. Managing and treating the atrophic mandible. *J Am Dent Assoc.* 1993 124 234.
3. Miller AJ, Brunelle JA, Carlos JP et al. Oral health of United States adults: the national survey of oral health In U.S. employed adults and seniors: 1985-86. National findings. National Institutes of Health 1987. Publication NIH-87-2868.
4. Douglass CW, Jette AM, Fox CH et al. Oral health status of the elderly In New England. *J Gerontol: Med Sci* 1993 48:M39.
5. Berkey DB, Berg RG, Ettinger RL, Mersel A, Mann J. The old-old dental patient: the challenge of clinical decision-making. [Review] [37 refs] *Journal of the American Dental Association.* 127(3):321-32, 1996.
6. Gordon SR. Older adults: demographics and need for quality care. [Review] [32 refs] *Journal of Prosthetic Dentistry.* 61(6):737-41, 1989.
7. Skjorland KK, Rykke M, Sonju T. Rate of pellicle formation in vivo. *acta Odontol Scand* 1995 53:358.
8. Carlen A, Borjesson AC, Nikdel K, et al. Composition of pellicles formed in vivo on tooth surfaces in different parts of the dentition, and in vitro on hydroxyapatite. *Caries Res* (1998) 32:447.
9. Amaechi BT, Higham SM, Edgar WM, et al. Thickness of acquired salivary pellicle as a determinant of the sites of dental erosion. *J Dent Res* 1999 78:1821.
10. Abelson DC. Denture plaque and denture cleansers: review of the literature. *Gerodontology* 1985 1:202.
11. Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Amer Dent Assoc* 1989, 119:298.
12. Kulak Y, Arikan A, Albak S et al. Scanning electron microscopic examination of different cleaners: surface contaminant removal from dentures. *J Oral Rehabil* 1997 24:209.
13. Shay, K.; Renner, R.P.; and Truhlar, M.R. Oropharyngeal candidosis in the older patient. *J. Amer. Geriatr. Soc.*, 1997; 45:863-870.
14. Saunders TR, Guillory VL, Gregoire ST et al. The effect of bioburden on in-depth disinfection of denture base acrylic resin. *CDA Journal* 1998 26:846.
15. Chan ECS, Iogovaz, I, Silbo R, et al. Comparison of two popular methods for removal and killing of bacteria from dentures. *J Canad Dent Assoc* 1991 57:937.

16. Hyde RJ, Feller RP, Sharon IM. Tongue brushing, dentifrice, and age effects on taste and smell. *Journal of Dental Research*. 60(10):1730-4, 1981.
17. Loesche WJ, Bromberg J, Terpenning MS, Bretz WA, Dominguez BL, Grossman NS, Langmore SE. Xerostomia, xerogenic medications and food avoidances in selected geriatric groups. *Journal of the American Geriatrics Society*. 43(4):401-7, 1995.
18. Tarbet WJ. Denture plaque: quiet destroyer. *J Prosthet Dent* 1982 48:647.
19. Jagger DC, Harrison A. Denture cleansing—the best approach. *Br Dent J* 1995 178:413.
20. Gwinnett AJ and Caputo L. The effectiveness of ultrasonic denture cleaning: a scanning electron microscope study. *J Prosthet Dent* 1983 50:20.
21. Dills SS, Olshan AM, Goldner S et al. Comparison of the antimicrobial capability of an abrasive paste and chemical-soak denture cleaners. *J Prosthet Dent* 1988 60:467.
22. Glass RT, Belobraydic KA. The dilemma of denture contamination. *Okla Dental Assoc J* 1990, 81(2):30.
23. Basson NJ, Quick AN, Thomas CJ. Household products as sanitising agents in denture cleansing. *J Dent Assoc S Africa* 1992 47:437.
24. Banting DW, Greenhorn PA, McMinn JG. Effectiveness of a topical antifungal regimen for the treatment of oral candidiasis in older, chronically ill, institutionalized, adults. *J Canad Dent Assoc* 1995 61:199
25. McCabe JE, Murray ID, Kelly PJ. The efficacy of denture cleansers. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 1995 3:203.
26. Davenport JC, Wilson HJ, Spence D. The compatibility of soft lining materials with immersion denture cleansers. *Br Dent J* 1986 161:13.
27. Odman PA. The effectiveness of an enzyme-containing denture cleanser. *Quint Int* 1992 23:187.
28. Nakamoto K, Tamamoto M, Hamada T. Evaluation of denture cleansers with and without enzymes against *Candida albicans*. *J Prosthet Dent* 1991 66:792.
29. Goffin G. Efficacy of New Denture Cleansing System. *Int Dent Rev* 1998 2:7.
30. Webb BC, Thomas CJ, Harty DW, et al. Effectiveness of two methods of denture sterilization. *J Oral Rehabil* 1998 25:416.
31. Stafford GD, Arendorf T, Huggett R. The effect of overnight drying and water Immersion on candidal colonization and properties of complete dentures. *J Dent* 1986 14:52.

İlköğretim Kurumlarında Görev Yapan Öğretmenlerin Vücut Farkındalık Düzeylerinin İş Motivasyonu ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

Hasan Can Söğüt¹

Sanem Şener²

Özet

İstanbul ilinde Nisan-Eylül 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilen bu çalışmada, ilköğretimde öğretmenlik yapanların vücut farkındalığı, iş motivasyonu ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamıştır. Yaş aralığı 25-40 arasında olan 109 gönüllü öğretmen çalışmaya katılmıştır. Çalışmaya dahil edilen öğretmenlerin vücut farkındalığı Vücut Farkındalığı Anketi(VFA) ile, iş motivasyonları İş Motivasyonu Ölçeği(İMÖ) ile, yaşam kaliteleri Nottingham Sağlık Profili (NHP) ile ve postür durumları New York Postür Analizi Yöntemi(NYPAY) ile değerlendirildi. Çalışmada, öğretmenlerin vücut farkındalığı, iş motivasyonu ve yaşam kalitesi ölçekleri online olarak, postür analizi ise gözlem yöntemi ile aynı fizyoterapist tarafından objektif bir şekilde yapıldı. Katılımcıların yaş ortalaması $28,76 \pm 5,34$ yıl idi. VFA ile içsel motivasyon ($p=0,001$), VFA ile dışsal motivasyon($p=0,018$), VFA ile yaşam kalitesi alt başlıklarından fizikse aktivite($p=0,001$), enerji ($p=0,024$) arasında ve VFA ile NYPAY ($p=0,021$) arasında anlamlı ve pozitif yönde ilişki bulundu ($p<0.05$). VFA ile NHP alt başlıklarından ağrı, emosyonel durum, uyku, sosyal izolasyon ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Sonuç olarak; vücut farkındalığı yüksek olan kişilerde iş motivasyonları yüksek,

GİRİŞ

Vücut farkındalığı, insanın kendisine dair duygusal ve fiziksel farkındalığını ifade eder. Bu farkındalık, bedenin hareketlerinden, kasların gerilim durumundan ve zihinsel süreçlerden kaynaklanır. Ayrıca duygusal öğeler de bu

1 Uzm. Fzt., İstanbul Arel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, soguthasancan@gmail.com, Orcid: 0000-0001-5183-6711

2 Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, sanemsener@yahoo.com, Orcid: 0000-0003-1664-1016

farkındalığın bir parçasıdır. Vücut farkındalığı, dikkat, analitik düşünme, yorumlama, bakış açıları, koşullu şartlanmalar, anılar ve karşılıklı etkileşimlerin subjektif yönünü içerir. (Roxendal, 1985; Pimlott-Kubiak vd, 2003; Mehling vd, 2011).

Fizyoterapistler, vücut farkındalığını kullanarak hastaların fiziksel ve duygusal durumunu değerlendirirler. Bu değerlendirme sonucunda, vücut farkındalığı teknikleri kullanılarak hastaların fonksiyonel ve davranışsal olarak vücutlarını anlamaları, sistemler arasındaki ilişkileri kavramaları ve optimal durumda çalışmalarını hedeflenir.

Vücut farkındalık tedavileri, hastaların vücut deneyimlerine dayanarak kas gerilimleri, postür, pulmoner sistemler ve denge koordinasyonunu optimize etmeye odaklanır. Bu tedaviler, özellikle kronik ağrı, stres, kaygı, depresyon gibi psikolojik sorunların tedavisinde de kullanılabilir. Fizyoterapistler, hastaların vücut farkındalığını arttırmak için çeşitli teknikler kullanır, örneğin nefes egzersizleri, yoga, meditasyon, kas gevşeme teknikleri gibi. Bu teknikler, hastaların zihin ve beden arasındaki bağlantıyı güçlendirir, stresi azaltır ve genel sağlık durumunu iyileştirir. (Gyllensten vd, 2010).

Öğretmenler, eğitim sisteminin en kritik bileşenleridir ve vücut farkındalıkları, iş motivasyonları ve yaşam kaliteleri gibi yüksek standartlara sahip olmaları, öğrencilerin yanı sıra toplumun tamamına fayda sağlar. Öğretmenler, bir topluluk olarak sınıfın koordinasyonunu ve yönetimini sağlama sorumluluğunu üstlenirler. Ayrıca, öğrencilerin öğrenme ihtiyaçlarını karşılayacak en uygun şartları sağlamak için çaba gösterirler. Eğitim sisteminin başarısı, öğretmenlerin iş motivasyonları, yaşam kaliteleri ve fiziksel aktivite düzeyleri gibi birçok faktöre bağlıdır. (Arı vd, 2000).

Literatür incelemelerimizde vücut farkındalık durumlarının bozulmasının yaşam kalitesi, psikolojik ve fiziksel durum üzerinde olumsuz sonuçlar bulunduğu (Erden vd, 2013). Biz de bu çalışmaları göz önünde bulundurarak, öğretmenlerin çalışma koşulları, çalışma postürleri, yöneticiler ve iş arkadaşları ile ilişkileri, maddi getirileri, fiziksel aktivite düzeyleri, iş motivasyonları, yaşam kalitelerini detaylı bir şekilde inceledik.

Öğretmenlerin eğitim ve öğretim sorumlulukları dışında, idari kadro, öğrenci ve veliler ile iletişimde olması dolayısıyla çok fazla psikolojik faktör öğretmenleri etkilemektedir (Öztürk ve Uzunkol, 2013). Bu faktörlerden birisi de öğretmenlerin iş motivasyonudur. Çünkü öğretmenlerin motivasyonu yüksek ise yaşam kaliteleri ve dolayısıyla mesleki istek ve verimleri artmaktadır (Ceyhan, 2002). Yaşam kalitesini sürekli olarak arttırabilmek için içsel ve dışsal motivasyon öğelerini dikkate alarak, çalışma ortamlarında daha

verimli olabilecekleri sağlıklı, huzurlu, mutlu bir ortam sağlanmalıdır(Taş, 2005).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vücut Farkındalığı

Vücut farkındalığı, fiziksel ve duygusal bilincin bir bileşenidir. Bu kavram, insanların vücutları hakkında bilgi sahibi olmalarını, pozisyon bilincini, kinestezi duygusunu ve mental koşulları içermektedir. Ayrıca, fiziksel aktiviteler ve egzersizler için kişilerin duygusal durumlarını da içermektedir. (Roxendal, 1985; Pimlott ve diğerleri, 2003).

Vücut farkındalığı; kişinin bedeninde meydana gelen olağan veya olağan dışı süreçlerin farkındalığını inceleyen bir kavramdır. Vücuttaki biyolojik ve emosyonel göstergeleri anlatabilme yeteneği de denilebilir (Karaca, 2017). Vücudun mobil veya immobil olması önemsenmeksizin vücuda yöneltilmiş dikkati kapsar. Solunum ve kinestezi, denge ve koordinasyon entegrasyonu ile ilişkili olan hem sensoriyel hem de motor girdilerin farkındalığını ifade eder (Gyllensten AL ve diğerleri, 2010).

Vücut farkındalığını ölçmenin temel amacı, duygusal faktörlerle beden farkındalığını ve genel olarak fonksiyon bozukluklarını tanımlamak ve yapılan tedavinin sonuçlarını değerlendirmek için farklı ölçeklerdeki parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisini belirlemektir. Aynı zamanda fizyoterapist hastanın idrak seviyesini değerlendirme ve tedavide holistik bir yöntem uygulama olanağı sağlamaktadır (Seedat ve diğerleri, 2005; Price ve Thompson, 2007).

2.1.1. Vücut Farkındalığının Alt Komponentleri

Vücut farkındalığının temelini oluşturan sistemler, vestibüler sistem, proprioseptif ve interoseptif sistemler olarak söylenebilir. Hareket ile oluşan bilgiler ile çevresel faktörlerden gelen bilgiler değerlendirilerek, vücudun mental farkındalık ile uyumlu bir şekilde çalışması ve proprioseptif farkındalığın gelişmesi, vücut farkındalığının artması ile sağlanır (Gyllensten AL ve diğerleri, 2010).

Bireylerin vücut farkındalıklarını tanımlayabilmek için interoseptif, proprioseptif, eksteroseptif ve vestibüler gibi birçok sensoriyel girdiyi kolektif olarak incelemeliyiz.farkındalığımızı sağlayan bu girdilerin iletiminde oluşan aksaklıklar vücut farkındalığımızın azalmasına yol açabilmektedir (Durlık ve diğerleri, 2014).

2.1.2 Vücut Farkındalığı ve Nöranatomisi

Afferent ve efferent lifler proprioseptif reseptörlerden iletilen bilgileri MSS'deki proprioepsiyon merkezine iletmekten sorumludurlar.

Nöral lifler duysal ve genel sınıflandırma olmak üzere 2' ye ayrılmıştır. Genel sınıflandırmada lifler A ve C lifleri olarak 2 ana gruba ve A lifleri de kendi içerisinde α , β , γ 12 ve δ alt gruplarına ayrılır.

Bu lifler sayesinde vücuttan iletilen bilgiler serebral kortekse 2 sistem ile götürülür: Dorsal kolumnal medial lemniskal sistem ve anterolateral sistem. bu yollar ile gelen bilgiler sinaptik uyarım ya da inhibisyonla üst merkezlerce sonlandırılabilir ya da güçlendirilebilir. Böylece bu yollardan fazla bilgi gelse dahi engellenebilir. Serebelluma gelen bilgiler ise serebroserebellar, spinoserebellar ve vestibüloserebellar yolları ile gelir. Serebelluma gelen tüm bilgiler serebellumun üç derin nükleusundan fastigial, interpositus ve dentat nükleus birine uğrayıp ve sonra kortekse gider (Shumway-Cook, 2018).

2.2 İş Motivasyonu

Genel olarak iş motivasyonunun en yaygın tanımı, kişileri belirli bir hedefe ulaşabilmek için harekete geçiren, teşvik eden, başarılı olması için çabalamasını sağlayan ve kişilerin içlerinde hissettiği güçtür (Düren, 2000).

Motivasyon, öğretmenlik mesleği için temel faktördür. Öğretmenlerin motivasyon kaynaklarını araştıran bir çalışmada, öğretmen motivasyonunun karmaşıklığı ve bu motivasyonun öğrencilerin akademik başarılarına etkileri ve aidiyetleri arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. Bu sebeple öğretmenlerin motivasyon yükseklikleri sadece kendileri için değil öğrenciler için de faydalı olacağı söylenebilir (Hoy, 2008).

Marx ve Tombaugh'a (1967) göre ise motivasyon, eğitim sistemindeki temel sorunlardan biridir. Bu sebeple, okul ve eğitim yöneticilerinin ilgilenmesi gereken en temel konulardan biri motivasyondur. Öğretmen motivasyonunun yüksek olması, bu motivasyon seviyesi korunmalı ve doğru bir şekilde yönetilmelidir.

2.3. Yaşam Kalitesi

Dünya sağlık örgütü (WHO) tanımlamasına göre yaşam kalitesi; kişinin hayatını sürdürdüğü ortamdaki değer yargıları ve bireysel amaçları, standartları ve özel ilgi alanları doğrultusunda, yaşamda kendi durumunu algılama biçimidir. Yaşam kalitesi düzeyi kişilerin mevcut şahsi durumları, yaşantısının

daki problemlere karşı koyma biçimi, inandığı değerler, duygusal, sosyal ve kültürel durumuna bağlıdır (World Health Organization, 2001).

Yaşamın tüm alanlarını ele alan ve inceleyen bir olgu olan yaşam kalitesi kavramı, modern yaşantı ile birlikte toplumun eğitim seviyesi yükseldikçe gündeme gelmektedir. Yaşam kalitesi kolektif bir kavram olup bir çok bilim alanında çalışmalara konu olmuştur. bu sebeple birden çok tanımı bulunmaktadır (Tosun, 2013).

Yaşam kalitesinin içinde barındırdığı faktörler, kişilerin fiziksel ve psikolojik durumları, aile ve arkadaşlarıyla sosyal ilişkileri, çevre ile olan etkileşimleri ve inançlarıdır (The Whoqol Group, 1998). Yaşam kalitesi genel bir kavram olmakla birlikte içerisinde adalet, sağlık, eğitim ve toplumsal yaşama uyum sağlamak gibi öğeleri içerir. Ülkelerin kalkınma düzeylerinin göstergesi olarak yaşam kalitesi düzeyi önemli bir veridir (MESS, 2008).

Yaşam kalitesi 1973 yılından itibaren sağlık ile ilgili çalışmalarda da sıklıkla kullanılmaktadır (Yüksel, 2007)

Günümüzde yaşam süresinin ve kronik hastalıkların artması ile birlikte yaşam kalitesi kavramının önemi daha çok anlaşılmıştır. Çünkü hastalıkların kronik olması sebebiyle mental ve fiziksel kısıtlılıklar kişilerin günlük yaşam aktivitelerini sınırlandırmaktadır. Aynı zamanda bu kişilerin sosyal aktiviteleri ve sağlık algıları da azalmaktadır (Kotlarla, 2008)

2.4. Postür Analizi

Postür, vücuttaki bölümlerin her birinin, vücudun tümüne göre optimal ve segment olarak en uygun yerleşimidir. diğer bir deyişle, harekette eklemlerin mobilizasyonu ve birleşimi de denilebilir. Vücut stabilizatör, fiksator ve sinerjist kaslar yardımıyla stabilite ve dolayısıyla düzgün bir duruş kazanır. Postür, dinamik ve statik olmak üzere ikiye ayrılır. hareketsiz yani statik postür uzanma, oturma veya ayaktaki pozisyonlardaki postürdür. Yani yer çekimine karşı korunan vücut pozisyonudur. dinamik postür ise hareketle beraber oluşan postürdür. Yani mobilizasyon ile birlikte değişen koşullara uyum gerektiren postürdür.

Postürü etkileyen bir çok alt komponent sayılabilir. Bunların bazıları; cinsiyet, boy, kilo, vücut tipi (endomorf, ekzomorf, endomorf), ayakkabı kullanımı, psikolojik ve ekonomik durum, kondisyon düzeyi, meslek olarak söylenebilir (Öken, 2011; Giacoma, 2008).

Postür için afferent uyarılar gerekmektedir. Bu bilgiler gözler, semisirküler kanallar, ayak tabanı baroreseptörler, dermatolojik reseptörler olarak sayılabilir. Semisirküler kanallar sayesinde kinestetik bilgiler geniştir. Mobi-

lizasyonun farkında olmak ve hareketlerin yönünün belirlenmesine olanak sağlar. Bütün afferent bilgiler MSS'de korteks, serebellum, nükleus ruber, vestibüler sistem ve proprioseptif yollar gibi merkezlerde bir araya getirilip değerlendirilir (Saadet, 2003).

Hastaların değerlendirilmesi için postür analizi yöntemi kullanılmaktadır. Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte bilgisayar destekli programlar sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra görsel analizlerde, çekül, postür tabloları, simetrigraf gibi ölçüm yöntemleri kullanılabilir (Ecerkale, 2006).

Postür iyi (standart) ve kötü postür olmak üzere ikiye ayrılır. Buna anterior, posterior ve lateral kontrol ile karar verilir. Bu kontrolde bir hayali çizgi belirlenir. Bu çizgi vücudu simetrik bir şekilde tam ortadan bölerse postür iyi ve vücut dengeli kabul edilir (Hallal, 2012).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı, ilköğretim düzeyinde eğitim veren devlet kurumlarında görev yapan öğretmenlerin vücut farkındalık düzeylerinin iş motivasyonu ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

3.3. Araştırmanın Evren ve Örneklem Seçimi

Araştırmanın evreni Nisan 2022-Eylül 2022 tarihleri arasında İstanbul ilinde bulunan devlet okullarında olan fakat idari olarak herhangi bir görevi bulunmayan 109 öğretmenden oluşmaktadır. Çalışmanın örneklemini ise İstanbul ili Avcılar ve Esenyurt ilçelerindeki 4 ilköğretim kurumunda eğitim veren 54 kadın 55 erkek olmak üzere toplamda 109 gönüllü öğretmen olarak belirlendi.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

25-40 yaş arasında olmak, Çalışmaya katılmayı kabul etmek, Katılımcının, meslek hayatında aktif olarak en az 1 yıl görev yapmış olması, Katılımcının, görev aldığı okulda en az 6 ay çalışmış olması, Katılımcının, çalışmayı olumsuz etkileyecek herhangi bir nörolojik ya da ortopedik bir hastalığının olmaması, Katılımcının, idari kadroda görevli olmaması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

Katılımcının hamile olması, Katılımcının postürünü etkileyecek herhangi bir durum olması, Katılımcının 1 yıldan az görev yapmış olması

3.6. Değerlendirme Ölçütleri, Veri Toplama Araçları

Araştırmaya katılan öğretmenlerin öncelikle Sosyodemografik Bilgi Formu ile demografik verileri alındı. Sonrasında Vücut Farkındalık Anketi, İş Motivasyonu Anketi, Nottingham Sağlık Profili Anketi ve New York Postür Değerlendirme Testi

3.8. Veri Toplama Araçlarının Uygulanması

Bu tanımlayıcı kesitsel çalışmaya Nisan 2022-Eylül 2022 tarihleri arasında İstanbul ili Avcılar ve Esenyurt ilçelerindeki 4 ilköğretim kurumunda görev yapan 54 kadın 55 erkek olmak üzere toplamda 109 gönüllü katılımcı dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan katılımcıların vücut farkındalıkları Vücut Farkındalığı Anketi (VFA) ile, iş motivasyonları İş Motivasyonu Ölçeği ile, yaşam kaliteleri Nottingham Sağlık Profili(NHP) anketi ile anket formları şeklinde online olarak, postür değerlendirmeleri ise New York Postür Analiz yöntemi (NYPAY) kullanılarak yüz yüze ve gözlem yöntemi ile değerlendirildi. Tüm testlerin değerlendirmesi aynı fizyoterapist tarafından yapıldı.

3.9. Verilerin Analizi/İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışma için Vatansever ÖM (2018) ve Kirişçi MH (2019) çalışmaları referans alındığında 0,30 etki büyüklüğü, $\alpha=0,05$ ve %85 güçte; Pearson korelasyon analizi için çalışmaya alınması gereken minimum denek sayısı 96'dır. Hesaplanan örneklem genişliği çalışmada kullanılacak diğer hipotez testleri için de geçerlidir. Söz konusu hesaplama G-Power 3.1.9.7. paket programında yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Katılımcıların Demografik Özellikleri

İlköğretim kurumlarında görev yapan öğretmenler ile yaptığımız bu çalışmaya, yaşları 25-40 arasında olan 54'i (%49,55) kadın ve 55'i (%50,45) erkek olmak üzere toplam 109 gönüllü öğretmen katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması $28,76 \pm 5,34$ olarak bulunmuştur. Erkeklerin beden kitle indeksleri $24,23 \pm 4,12$ iken kadınların beden kitle indeksleri $22,54 \pm 5,42$ 'dir. Mesleki deneyimleri $5,21 \pm 4,33$ sene ve beden kitle indeksleri ise $24,36 \pm 6,20$ 'dir. Öğretmenlerin 66 (%60.56)'si sigara kullanmazken 43 (%39.44)'i kullanmaktadır. Eğitim düzeyleri %90.82 (99 kişi) lisans, %9.18 (10 kişi) yüksek lisans olarak belirlenmiştir. (Tablo 1.1).

Tablo 1.1 Çalışmaya Katılan Öğretmenlerin Demografik Verileri

	$\bar{x} \pm s$	Medyan	Min - Maks
Yaş	28,76 ± 5,34	27,82	25 - 40
Bki	24,36 ± 6,20	22,32	18,61 – 35,02
Mesleki Deneyim	5,21 ± 4,33	3,91	1 - 17
Sigara	Evet	43(%39.44)	
	Hayır	66(%60.56)	
Cinsiyet	Erkek	55(%50,45)	
	Kadın	54(%49,55)	
Eğitim Durumu	Lisans	99(%90.82)	
	Yüksek Lisans	10(%9.18)	

*Mann Whitney U test, n: katılımcı sayısı , BKİ: Beden Kitle İndeksi, cm:santimetre, kg:kilogram, %:oran

4.2. Katılımcıların Anket ve Değerlendirme Sonuçları

Katılımcıların anket ve değerlendirme sonuçları aşağıdaki gibidir (Tablo 1.2).

Tablo:1.2: Anket ve Değerlendirme Sonuçları

	$\bar{x} \pm s$	Medyan	Min - Maks
Yaş	28,76 ± 5,34	27,82	25 - 40
BKİ	24,36 ± 6,20	22,32	18,61 – 35,02
Mesleki Deneyim	5,21 ± 4,33	3,91	1 - 17
VFA	90,24± 27,42	98,11	22 – 126
İş Motivasyonu	$\bar{x} \pm s$	Medyan	Min - Maks
İçsel Motivasyon	3,96 ± 1,48	4,31	1 - 5
Dışsal Motivasyon	3,28 ± 0,94	3,36	1,00 – 4,93
Yaşam Kalitesi	$\bar{x} \pm s$	Medyan	Min - Maks
Ağrı	17,24 ± 22,47	0	0 - 100

	$\bar{x} \pm s$	Medyan	Min - Maks
Duygusal Reaksiyon	28,47 ± 26,44	26,73	0 - 100
Uyku	22,41 ± 23,46	10,44	0 - 100
Sosyal İzolasyon	19,21 ± 9,11	14,71	0 - 100
Fiziksel Aktivite	35,00 ± 13,88	11,35	0 - 79,91
Enerji	36,56 ± 31,13	24,12	0 - 100

*Mann Whitney U test, BKİ: Beden Kitle İndeksi, VFA: Vücut Farkındalık Anketi

4.3. Eğitim Düzeylerinin Karşılaştırılması

Katılımcılar lisans düzeyinde eğitimi olan 99 (%90.82) kişi ve yüksek lisans düzeyinde eğitimi olan 10 (%9.18) kişidir (Tablo 1.3).

Lisans mezunu olan öğretmenlerin vücut farkındalık anketi varyansı 61,16 ± 32,21 iken, yüksek lisans mezunu olan öğretmenlerin 82,37 ± 28,16'dır. Lisans ve yüksek lisans mezunu öğretmenlerin eğitim grupları arasında VFA bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,011). Bakıldığında yüksek lisans mezunlarında ilgili değer daha yüksektir.

Tablo 1.3: Öğretmenlerin Eğitim Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Lisans	Yüksek Lisans	p
Yaş	28,56 ± 6,13	33,20 ± 5,50	0,064*
	28 (25 - 40)	31,80 (25 - 38)	
BKI	23,88 ± 3,92	25,15 ± 4,32	0,631*
	23,94(15,84-37,23)	24,56(17,75-9,22)	
Mesleki Deneyim	5,69 ± 4,73	7,24 ± 3,88	0,319*
	4 (1 - 20)	6 (2 - 12)	
VFA	61,16 ± 32,81	82,37 ± 28,16	0,024*
	56 (33 - 114)	82 (23 - 126)	
İş Motivasyonu	Lisans	Yüksek Lisans	p
İçsel Motivasyon	4,00 ± 1,05	4,56 ± 0,91	0,716*
	4,26 (1 - 5)	4,24 (1,89 - 5,00)	

Dışsal Motivasyon	3,92 ± 0,32 3,25 (2 – 4,90)	3,14 ± 0,71 3,55 (1,61 – 4,48)	0,149*
Yaşam Kalitesi	Lisans	Yüksek Lisans	p
Ağrı	19,88 ± 26,60 20 (0 - 100)	7,14 ± 15,41 15,26 (0 – 38,19)	0,809*
Duygusal Reaksiyon	26,56 ± 30,40 25,12 (0 - 100)	15,92 ± 11,91 3,88 (0 - 100)	0,216*
Uyku	27,36 ± 22,23 10,61 (0 - 100)	12,26 ± 22,34 19,57 (0 – 62,11)	0,809*
Sosyal İzolasyon	23,15 ± 33,32 23,23 (0 - 100)	8,32 ± 24,93 0 (0 – 64,4)	0,567*
Fiziksel Aktivite	23,31 ± 16,15 11,20 (0 – 79,91)	5,41 ± 9,93 6,15 (0 – 17,54)	0,215*
Enerji	24,22 ± 17,65 35 (0 - 100)	7,98 ± 11,61 0 (0 – 63,20)	0,095*
NYPAY	69,40 ± 7,92 63 (39 - 84)	67,00 ± 5,42 63 (17 - 68)	0,391*

*Mann Whitney U test, VEA: Vücut Farkındalık Anketi, NYPAY: New York Postür Analizi Yöntemi, BKİ: Beden Kitle İndeksi

	Yaş	Bki	Mesleki deneyim	VFA	İçsel	Dışsal	Ağrı	Duygu Reaksiyon	Uyku	Sosyal İzolasyon	Fiziksel Aktivite	Enerji
Yaş	-											
Bki	r=0,070 p=113	-										
Mesleki deneyim	r=0,722 p=0,001	r=0,132 p=0,077	-									
VFA	r=-0,124 p=0,156	r=-0,041 p=0,590	r=0,018 p=0,942	-								
İçsel Motivasyon	r=0,213 p=0,167	r=-0,029 p=0,771	r=0,290 p=0,234	r=0,625 p=0,001	-							
Dışsal Motivasyon	r=0,211 p=0,029	r=-0,130 p=0,168	r=0,088 p=0,158	r=0,125 p=0,018	r=0,571 p=0,001	-						
Ağrı	r=-0,041 p=0,853	r=0,214 p=0,079	r=-0,067 p=0,311	r=-0,072 p=0,426	r=-0,096 p=0,332	r=-0,155 p=0,102	-					

	Yaş	Bki	Mesteki deneyim	VEA	İçsel	Dışsal	Ağrı	Duygu Reaksiyon	Uyku	Sosyal İzolasyon	Fiziksel Aktivite	Enerji
Duygu Reaksiyon	r=-0,051	r=0,041	r=-0,030	r=-0,192	r=-0,681	r=-0,435	r=0,402					
	p=0,571	p=0,781	p=0,169	p=0,032	p=0,002	p=0,001	p=0,001					
Uyku	r=0,041	r=0,044	r=0,046	r=-0,624	r=-0,264	r=-0,264	r=0,368	r=0,708				
	p=0,992	p=0,771	p=0,793	p=0,128	p=0,137	p=0,011	p=0,001	p=0,001				
Sosyal İzolasyon	r=-0,011	r=0,031	r=0,612	r=-0,230	r=-0,163	r=-0,289	r=0,222	r=0,793	r=0,573			
	p=0,429	p=0,661	p=0,191	p=0,233	p=0,042	p=0,003	p=0,242	p=0,001	p=0,001			
Fiziksel Aktivite	r=-0,021	r=0,023	r=-0,022	r=0,790	r=-0,149	r=-0,193	r=0,512	r=0,623	r=0,368	r=0,189		
	p=0,808	p=0,210	p=0,677	p=0,001	p=0,154	p=0,098	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,020		
Enerji	r=-0,145	r=0,616	r=-0,005	r=0,721	r=-0,063	r=-0,187	r=0,402	r=0,468	r=0,589	r=0,457	r=0,223	
	p=0,380	p=0,167	p=0,963	p=0,024	p=0,436	p=0,031	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001	
NYPAY	r=0,137	r=-0,019	r=0,281	r=0,022	r=0,004	r=-0,068	r=-0,468	r=-0,069	r=-0,088	r=-0,366	r=-0,112	r=-0,056
	p=0,427	p=0,661	p=0,022	p=0,021	p=0,958	p=0,389	p=0,293	p=0,391	p=0,428	p=0,003	p=0,099	p=0,401

Korelasyon Analizi

TARTIŞMA

Bir ülkenin en temel amaçlarından birisi o ülkedeki donanımlı insan gücünü yetiştirmek ve milletine vatandaşlık eğitimini öğretmektir. Bunun sağlanabilmesi için ülkedeki ilgili sistemler, yetiştireceği insanları, mevcut eğitim felsefesi doğrultusunda belirleyerek eğitim sistemini bu amaç doğrultusunda şekillendirmelidirler. Bu konu ülkelerin en çok üzerinde durması gereken konu olmakla birlikte ana özne olan öğretmenleri de fazlasıyla önemsemek gerekir (Battal, 2003).

Araştırma için literatür taraması yaptığımızda; ülkemizde öğretmenlerin vücut farkındalıklarını inceleyen çalışmaların sayıca az olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin henüz vücut farkındalığının öneminin yeterince anlaşılamamış olması, Türkçe geçerlilik ve güvenilirliklerinin bilimsel literatür bakımından yeni sayılabilecek (2017) bir tarihte yapılması olarak düşünülmüştür. Vücut farkındalığı kavramı ile ilgili çalışmaların sınırlı olması da araştırmamızın önemini ortaya koymaktadır. İlköğretim kurumlarında görev yapan öğretmenler ile yaptığımız bu çalışmada vücut farkındalığının iş motivasyonu, yaşam kalitesi ve postür durumu üzerine etkisi inceleyerek yorumlamaya çalıştık.

5.1. Vücut Farkındalığı

Literatüre baktığımızda genel olarak vücut farkındalık düzeyi ile kişilerin cinsiyeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Pimlott-Kubiak S. ve Sedat S. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada beden farkındalıkları ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.809$). Bir başka çalışmada ise cinsiyete göre vücut farkındalık skoru değerlendirilip, çalışmada anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (Akdeniz, 2017). Bizim çalışmamızda ise erkeklerin vücut farkındalık anketi skorları $86,42 \pm 24,44$ ve kadınların vücut farkındalık anketi skorları $88,63 \pm 25,42$ olarak bulunup; aralarında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,316$; $p>0,05$). Bu bakımdan literatürle uyumluluk göstermektedir.

Stephens (2009) yapmış olduğu çalışmasında 68-89 yaşlarındaki bireylerin vücut farkındalıklarının SF-36 yaşam kalitesi ölçeği (fiziksel ve ruhsal iyilik alt başlıkları) ile arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuştur. 2013 senesinde ülkemizde Erden ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada herhangi bir hastalığı bulunmayan 20-40 yaş arası 100 sağlıklı katılımcıyı değerlendirmiştir. Katılımcıların vücut farkındalıklarının ağrı, emosyonel durum ve yaşam kalitesi ile olan ilişkilerini incelemiş ve bu çalışma sonucunda hastaların ağrı ve vücut farkındalıkları arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise öğretmenlerde NHP yaşam kalitesi ölçe-

ğine göre yaşam kaliteleri düzeyi yüksek çıkmıştır. Ölçeğin alt başlıklarından ağrı, sosyal izolasyon, fiziksel aktivite düzeyleri çok yüksek; emosyonel durum, uyku ve enerji düzeyleri yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda vücut farkındalığı ile yaşam kalitesini karşılaştırdığımız zaman vücut farkındalığı yüksek olan öğretmenler fiziksel olarak aktif($r=0,790$ $p=0,001$) ve enerji düzeyleri ($r=0,721$ $p=0,021$) de yüksek olarak bulundu. Aynı zamanda vücut farkındalığının NHP alt başlıklarından ağrı, emosyonel durum, uyku, sosyal izolasyon ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda vücut farkındalığı yüksek olan kişilerin postürlerinin daha iyi olduğu sonucu bulundu. Bunu genel olarak egzersiz veya fiziksel aktivite yapan öğretmenlerin edindikleri doğru postür alışkanlıklarıyla ilişkilendirebiliriz. Vatansever ve arkadaşları(2018) yapmış oldukları çalışmada sedanter kişilerde vücut farkındalığının artırılması ile postür durumlarında iyileşme olduğunu bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada ise vücut farkındalığının artması ile lateral ve posterior postür analizi ile total analiz puanları yükselmiştir (Watson, 1993).

5.2. İş Motivasyonu

Öğretmenlerin iş motivasyonlarının yüksek olması doğrudan ve dolaylı olarak bir çok faktörü beraberinde etkiler. Öğrencilere rol model olmaları ve dolayısıyla öğrencilerin her türlü kazanımları, bireylerin iş birliklerini, ve genel olarak okul kalitesini dahi etkilemesi bunlardan birkaçıdır. Literatürdeki çalışmalar da bunu destekler niteliktedir (Baleghizadeh ve Gordani, 2012; Cenkseven ve Sarı, 2009; Karakaya-Çiçek ve Çoruk, 2017). Bu nedenle öğretmenlerin iş motivasyon düzeyi ne kadar yüksek ise, sınıflarına coşkuyla giren, mesleki gelişimi için çaba harcayan, inovatif ve donanımlı öğretmenler de okullarda mevcudiyetini koruyacaktır. Çalışmamızda bulduğumuz iş motivasyonu ve yaşam kalitesinin arasında pozitif korelasyon olması da bu sonucu desteklemektedir.

Kurt (2013) ilköğretim ve ortaokulda görev yapan öğretmenlerle yaptığı çalışmada cinsiyet faktörünün anlamlılık üzerinde bir etkisinin olmadığını bulmuştur. Arlı (2007), Kocabey (2007) ve Ergen (2009) ilköğretim öğretmenleri ile yapmış oldukları çalışmada benzer sonuca ulaşmışlardır. Literatürdeki diğer bulgulara bakıldığında, Barlı, Bilgili, Çelik ve Bayrakçeken'in (2005) öğretmenlerin iş motivasyonunun cinsiyete göre incelenmesindeki bulgular kadın öğretmenler lehine anlamlı farklardır. Fakat diğer çalışmalar incelendiğinde çoğunlukla cinsiyetler arasında anlamlı farklar bulunmadığı söylenmiştir (Can, 2015; Çevik ve Köse, 2017; Ertürk, 2016; Recepoğlu, 2013). Handayani'nin Endonezya'da yapmış olduğu çalışmada ise erkek öğretmenlerin iş motivasyonlarının dışsal alt boyutunun bayan öğretmenle-

re kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (Handayani, 2016). Bizim çalışmamızda motivasyon ve cinsiyet ilişkisini incelediğimizde erkek veya kadınlar arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde bulgularımız ile uyumayan sonuçlar bulunmuş olsa da birçok çalışmanın bulgularıyla örtüşmektedir. Bu farklılıkları kültürel, çevresel ve eğitim sisteminin farklılıkları olarak düşünmek ile birlikte araştırmaların daha geniş örneklemeler ile daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi literatür için faydalı olacağını düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda, katılımcıların içsel motivasyonlarının çok yüksek, genel iş motivasyonlarının yüksek ve dışsal motivasyonlarının ise orta düzeyde olduğu bulunmuştur. Koçak'a (2002) ve Polat'a (2010)'a göre, öğretmenler içsel motivasyonlarının dışsal motivasyona kıyasla daha yüksek olmalarını tercih etmektedirler. Ertürk'ün araştırma sonucuna göre (2014), öğretmenlerin içsel motivasyonuna yönelik algıların $X = 4,03$ olup bu algı "yüksek" düzeyde; dışsal motivasyon algıların $X = 3,00$ olup, bu algı "orta" düzeydedir. Dündar (2007) ise çalışmasında etki düzeyi açısından içsel motivasyon araçlarının öğretmenlerin motivasyonu üzerindeki etkisinin dışsal motivasyon araçlarına göre daha yüksek olduğunu bulmuştur.

Öğretmenlerin dışsal motivasyonunun içsel motivasyona göre düşük çıkmasının sebebi olarak, yönetim kadrosunun dışsal motivasyon ile alakalı herhangi bir çabasının olmaması olarak düşünülebilir (Şimşek ve diğerleri, 2003). İçsel motivasyonlarının daha yüksek olması ise, yaptıkları işin öneminin farkında olmaları, okul yöneticilerinden yeterli ilgi ve alakayı görmeleri, işlerinde yetki sahibi olmaları, kendilerini başarılı görmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Öğretmenlerin kendilerini okulda önemli, değerli bir çalışan görmeleri içsel motivasyon durumlarını arttırmayı sağlayabilir (Silah, 2001). Bunlar da içsel motivasyon algılarının yüksek olmasında etkili olmuş olabilir. Bizim çalışmamızın bulguları da bu bulgular ile paralellik göstermektedir.

5.3. Yaşam Kalitesi

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) yaşam kalitesini tanımlarken; kişilerin hayatlarını sürdürdükleri coğrafi, kültürel, sosyal değerler sistemini temel alır. Dolayısıyla yaşam kalitesini kişilerin beklentileri ve standartlarını göz önünde bulundurdıklarında hayatta nasıl bir pozisyonda olduklarını algılamaları şeklinde tanımlamıştır. Özetle yaşam kalitesi için biyolojik, psikolojik, ve sosyal olarak tam bir iyilik halinde olmak denilebilir. DSÖ yaşam kalitesini oldukça önemsemekle birlikte ölçme ve değerlendirme için anketler, ölçekler geliştirmiştir (WHOQOL-BREF, 1998). Son yıllarda bilimsel çalışmalar da dahil olmak üzere yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan anketler, testler, ölçekler hayatın bir çok kısmında, farklı meslekler, farklı yaşlar, iş verenler, çalışanlar,

öğretmenler, öğrenciler gibi pek çok branş tarafından kullanılmaktadır. Yaşam çok yönlü ve aynı zamanda bir bütün olması sebebiyle yaşam kalitesinin yükseltilmesi ile motivasyonun pozitif bir ilişki içinde olduğu, dolayısıyla kişinin çalıştığı işteki veriminin, mevcut potansiyelinin, odaklanmanın, aldığı zevkin ve başarısının arttığını gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır (Ge Y, 2019; Solis, 2019). Yaşam kalitesinin alt komponentlerinden olan emosyonel, psikolojik durum ve vücut ağırlığı birbiriyle bağlantılı iki öğedir. bunu hipotalamus aracılığıyla yapar. Kaymaz ve ark. ergen bireylerde beden kitle indeksinin vücut farkındalığına ve strese etkisini araştıran bir çalışma yapmıştır. Bu çalışma sonucunda BKİ ve farkındalık arasında herhangi bir ilişki bulamamıştır (Kaymaz, 2016). Bizim çalışmamızda total beden kitle indeksi $24,36 \pm 6,20$ olarak bulundu. Erkeklerin beden kitle indeksi $25,62 \pm 2,20$ iken kadınların $22,18 \pm 4,24$ 'dü. Erkek öğretmenlerin BKİ değerleri kadınlara göre yüksekti ve BKİ değerleri arasında anlamlı bir ilişki vardı. çalışmamızda vücut farkındalığı ile beden kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki olmaması yukarıdaki çalışma ile paralellik göstermektedir.

Yaptığımız analizlerde öğretmenlerin yaşam kalitesi ile içsel ve dışsal motivasyon düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Bunun neticesinde yaşam kalitesinin motivasyon düzeyi ile arasında dinamik bir ilişki olduğu söylenebilir. Yani bu iki kavramdan herhangi birinin yükselmesinin diğerinin yükselmesi anlamına geleceğini söyleyebiliriz. Öğretmenlerin çalıştıkları okulların gerek fiziki gerek sosyal koşullarından hoşnut olmaları onları motivasyonlarını ve çalışma isteklerini pozitif yönde etkileyecektir. Okulun idari kadrosu, öğrencilerle ilişkiler, öğretmenlerin birbirleri ile olan ilişkileri, mesleklerine duydukları ilgi gibi öncüller de yaşam kalitesine dolayısıyla motivasyon düzeylerine pozitif etki eder. Kaliteli okullar hem öğretmen hem öğrenci için çok büyük önem taşımaktadır. Kaliteli okullar öğretmenin inovasyonunu geliştiren, mesleki coşkusunu arttıran, velilerin hayallerini ve umutlarını büyüten, öğrencilerin okulu sevmelerini sağlayan, devamsızlıkları önleyen ve öğretmen, öğrencinin yaşam kalitesini arttıran yerlerdir (Leonard, 2002). Erdem (2010) de okullardaki demokratik düzenin, öğretmenler ve diğer çalışanlar arasında oluşacak sosyal bütünleşmenin, okullarda yaratılacak güvenli, sağlıklı, pozitif çalışma şartlarının vb. öğretmenlerde 'bağlanmanın ötesinde bir bağlılık' oluşturabileceğini belirtmektedir (Erdem, 2010). Bu sayılan önermelerin, yaşam kalitesi ve iş motivasyonu arasındaki ilişkinin son derece doğal sonuçları olduğu söylenebilir. Nitekim aralarındaki korelasyon bulgusunun pozitif olması da bu sonucu desteklemektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya katılan öğretmenlerin vücut farkındalıkları VFA ile değerlendirildi ve sonuçlar genel olarak iyi düzeyde bulundu. Sonucun iyi olmasının sebebinin, katılımcıların eğitilmiş, genç ve sağlıklı olmaları olarak düşünüldü.
2. Katılımcıların iş motivasyonunun alt başlıklarından içsel motivasyonlarının çok yüksek, genel iş motivasyonlarının yüksek ve dışsal motivasyonlarının ise orta düzeyde olduğu bulundu.
3. Katılımcıların yaşam kalitelerinde ise ağrı, sosyal izolasyon, fiziksel aktivite düzeyleri çok yüksek; emosyonel durum, uyku ve enerji düzeyleri yüksek bulundu.
4. Çalışmamızda kullandığımız anketlerden vücut farkındalığı, iş motivasyonu, yaşam kalitesi ve postür analizinde cinsiyet değişkenine göre bir farklılık görülmedi.
5. Çalışmamızda, vücut farkındalığı yüksek olan öğretmenlerin fiziksel olarak daha aktif ve enerji düzeylerinin daha yüksek olduğu bulundu. Vücut farkındalığı ile NHP alt başlıklarından ağrı, emosyonel durum, uyku, sosyal izolasyon ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
6. Vücut farkındalığı ve iş motivasyonu arasında, pozitif korelasyon bulundu. İçsel motivasyonun ilişkisi dışsal motivasyona göre daha kuvvetli bulundu. İçsel motivasyonun daha yüksek olmasının sebebi, öğretmenlerin mesleklerinin önemini farkında olmaları, yapmış oldukları işlerde yetki sahibi olmaları, başarılı olduklarını düşünmeleri olarak düşünüldü.
7. Katılımcıların postür puanları yaptığımız testlerde çok yüksek bulundu. Bunun sebebinin, katılımcıların yaşlarının genç olması ve postürlerini etkileyecek herhangi bir rahatsızlıklarının olmaması olarak düşünüldü.

Bu çalışma ile vücut farkındalığının, iş motivasyonu, yaşam kalitesi üzerine olumlu etkisinin olduğu, nüanslar ile birlikte bir kez daha gösterilmiş oldu. Özellikle içsel motivasyona, fiziksel aktivite ve enerji seviyesine, postüre olan olumlu etkisi, vücut farkındalığının önemini bir kere daha göstermiş oldu.

Çalışmamızda cinsiyet dağılımlarının çok yakın olması, güç analizinde bulunan sayıdan daha fazla katılımcı ile çalışılması, kontrollü bir çalışma olması çalışmamızın kuvvetli yönleridir. Aynı zamanda katılımcıların eğitim, yaş ve diğer özelliklerinin yakın olması, tek fizyoterapistin tüm işlemleri yapması çalışmanın objektifliğini güçlendirmiştir.

KAYNAKÇA

- ABUDAMDEH, S., & CSIKSZENTMIHALYI, M. (2009). Intrinsic and Extrinsic Motivational Orientations in the Competitive Context: An Examination of Person-Situation Interactions. *Journal of Personality*, Vol.77, No:5,, 1615-1635.
- Ağca, V., & Ertan, H. (2008). Duygusal bağlılık içsel motivasyon ilişkisi: Antalya'da beş yıldızlı otellerde bir inceleme. *Afyon Kocatepe Üniversitesi İ.İ.B.F. Dergisi*, 110, 135-156.
- Akbaba, S. (2006). Eğitimde motivasyon. *Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Dergisi*, (13), 344-361
- Akdeniz B. Yoga yapan bireylerin cinsel doyumlarının, beden farkındalıklarının ve yaşam memnuniyetlerinin değerlendirilmesi [Bilim Uzmanlığı Tezi]. *İşık Üniversitesi, İstanbul*; 2017.
- ARI, Ramazan ve SABAN, Ahmet. Sınıf Yönetimi. Konya: Mikro Dizgi. 2000
- Arlı, D. (2007) İlköğretim okulu yöneticilerinin yönetim biçimlerinin bazı değişkenler açısından incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi) Ege Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İzmir.
- Azarfam AAY. Diz Osteoartriti olan hastalarda sanal gerçeklik uygulaması ve kinezyolojik bantlamanın propriosepsiyon üzerinde etkinliği ve kıyaslaması. Ankara: Hacettepe Uni; 2013.
- Baleghizadeh, S., & Gordani, Y. (2012). Motivation and quality of work life among secondary school EFL teachers. *Australian Journal of Teacher Education*, 37(7). <http://dx.doi.org/10.14221/ajte.2012v37n7.8>.
- Baloh RW, Kerber K. Baloh and Honrubia's clinical neurophysiology of the vestibular system: Oxford university press; 2011;1:4-11
- Barlı, Ö., Bilgili, B., Çelik, S., & Bayrakçeken, S. (2005). İlköğretim okul öğretmenlerinin motivasyonları: Farklılıkların ve sorunların araştırılması. *Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 5(1), 391- 417.
- Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam Kalitesi ve Sağlık Sonuçlarını Değerlendirme Ölçütleri. 2005;20(1):55-63.
- Battal, N. (2003). Cumhuriyet Üniversitesi'nin Açılışında Yaptığı Konuşma, Eğitimde Yansımalar: VII Çağdaş Eğitim Sistemlerinde Öğretmen Yetiştirme Sempozyumu, Cumhuriyet Üniversitesi Kültür Merkezi Sivas, ss.13-14.
- Can, S. (2015). Factors motivating teachers working at elementary and secondary schools. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 174, 3087 – 3093.
- Cenkseven, F., & Sarı, M. (2009). Öğretmenlerde özne iyi olmanın yordayıcıları olarak okul yaşam kalitesi ve tükenmişlik. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri Dergisi*, 9(3), 1223-1236.

- Ceylan, C. (2002). Yönetmel ve organizasyonel açıdan koçluk yaklaşımı ve bir uygulama, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Bursa.
- Craig, A.D., How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature reviews neuroscience*, 2002. 3(8): p. 655-666.
- Çevik, A. & Köse A. (2017). Öğretmenlerin okul kültürü algıları ile motivasyonları arasındaki ilişkinin incelemesi. *İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi*, 6(2), 996-1014.
- Dissart J.-C and Deller S.C., 2000. Quality of Life in the Planning Literature, *Journal of Planning Literature*, 15, 1.
- Doll, H.A.(1993). Criterion Validation of the Nottingham Health Profile: Patient Views of Surgery for Bening prostatic Hypertrophy. *Socail Science and Medicine*. 37(1):115-122.
- Duncan, S. J., Winston, G. P., Koepp, M. J., & Ourselin, S. (2016). Brain Imaging in the Assessment for Epilepsy Surgery. *The Lancet Neurology*, 420-433.
- Durlık C, Cardini F, Tsakiris M. Being watched: the effect of social self-focus on interoceptive and exteroceptive somatosensory perception. *Consciousness and Cognition*. 2014;25:42-50
- Dünder, S., Özutku, H., & Taşpınar, F. (2007). İçsel ve dışsal motivasyon araçlarının işgörenlerin motivasyonu üzerindeki etkisi: Ampirik bir inceleme. *Gazi Üniversitesi Ticaret ve Turizm Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2, 105-119.
- Düren, A. Z. (2000). 2000'li yıllarda yönetim. İstanbul: Alfa Yayınları.
- Ecerkale Ö. Postür analizinde symmetrigrاف ile orthoröntgenogram sonuçlarının değerlendirilmesi (tez). İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
- Emamvirdi, R., Asl, N. H., & Colakoglu, F. F. (2016). Health-related quality of life with regard to smoking, consumption of alcohol, and sports participation. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(7).
- Erdem, M. (2010). Öğretmen algılarına göre liselerde iş yaşam kalitesi ve örgütsel bağlılıkla ilişkisi. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi*, 16(4), 511-536.
- Erden A, Altuğ F, Cavlak U. Sağlıklı kişilerde vücut farkındalık durumu ile ağrı, emosyonel durum ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Journal of Kartal Training Research Hospital/Kartal Eğitim ve Arastırma Hastanesi Tip Dergisi*. 2013;24(3).
- Ergen, Y. (2009). İlköğretim okulu müdürlerinin öğretim liderlik davranışlarının öğretmenlerin motivasyonu üzerindeki etkisi. *Yayımlanmamış Yüksek*

Lisans Tezi. Celal Bayar Üniversitesi , Sosyal Bilimler Enstitüsü ,İlköğretim Anabilim Dalı. Manisa

- Ertaş N. (2015). "Turn Over Intentions and Work Motivations of Millennial Employees in Federal Service". *Public Personnel Management* 44/3 (2015) 401-423.
- Ertürk, R. (2014). Öğretmenlerin iş motivasyonları il örgütsel bağlılıkları arasındaki ilişki (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi) Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Bolu.
- Ertürk, R. (2016). Öğretmenlerin iş motivasyonları. *Eğitim Kuram ve Uygulama Araştırmaları Dergisi*, 2(3), 01-15.
- Evcil Türksever, N., 2001. Türkiye’de Büyük Şehir Alanlarında Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesine Yönelik Bir Yöntem Denemesi, Doktora Tezi, İ.T.Ü. Fen bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Ge Y, Xin S, Luan D, et al. Gao Q. Association of physical activity, sedentary time, and sleep duration on the health-related quality of life of college students in Northeast China. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):124.
- Giacoma D, Giacoma D, and Springer "Atlas of Functional Shoulder Anatomy. "Milan, Italy: 300-305, 2008
- Giri, P. A., Baviskar, M. P., & Phalke, D. B. (2013). Study of sleep habits and sleep problems among medical students of pravara institute of medical sciences loni, Western maharashtra, India. *Annals of medical and health sciences research*, 3(1), 51-54.
- Guyton AC, JE H. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia E, editor. Pennsylvania,: Elsevier Saunders Company; 2006. 471- 82 p.
- Gyllensten AL, Hui-Chan CW, Tsang WW. Stability limits, single-leg jump, and body awareness in older Tai Chi practitioners. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2010;91(2):215-20.
- Gyllensten AL, Skär L, Miller M, Gard G. Embodied identity—A deeper understanding of body awareness. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2010;26(7):439-46.
- Hagert E. Proprioception of the wrist joint: a review of current concepts and possible implications on the rehabilitation of the wrist. *J Hand Ther* 2010;23(1):2-17.
- Hallal P, Andersen L, and Bull F, "Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects,": 247–257, 2012.
- Handayani, T. R. D. (2016). Teacher motivation based on gender, Tenure and Level of Education. *The New Educational Review*, 1, 199-207.
- Hillier, S., Immink, M., & Thewlis, D. (2015). Assessing Proprioception: A Systematic Review of Possibilities. *Neurorehabil Neural Repair*, 29(10), 933-949.

- Hoy, A. W.(2008). What motivates teachers? Important work on a complex question. *Learning and Instruction*, 18 (5), 492-498.
- International Classification of Functioning, Disability, and Health. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2001.
- JENKINSON, C., ET AL (1998). NHP:An Analysis of its Sensitivity in Differentiating İllness Groups. *Social Science and Medicine*. 27(12):1411-1414
- Kao, Y. H., Celestin, M. D., Yu, Q., Moody-Thomas, S., Jones-Winn, K., & Tseng, T. S. (2019). Racial and Income Disparities in Health Related Quality of Life among Smokers with a Quit Attempt in Louisiana. *Medicina*, 55(2), 48.
- Karaca S. (2017). Vücut farkındalığı anketinin türkçe uyarlaması: geçerlik ve güvenilirlik çalışması, (Yüksek Lisans Tezi) . Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Muğla.
- Karakaya-Çiçek, H., Çoruk, A. (2017). İlköğretim okullarında görev yapan öğretmenlerin okul yaşam kalitesi algıları ile iş doyumu algıları arasındaki ilişki. *Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi Dergisi*, 31, 750-761, DOI: <http://dx.doi.org/10.14582/DUZGEF1838>.
- Kaymaz N, Düzçeker Y, Uzun ME, Aylanç H, Baştürk M, Yıldırım Ş. Influence of body mass index on mindfulness awareness and coping methods for stress in adolescents. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 2016.
- Kim, Tracy. (2000). Intrinsic motivation. *Teachers Net Gazette*, 1, 6-8.
- Kocabey, A. (2007). İlköğretim öğretmenlerinin uyguladıkları yönetim stratejilerinin bazı bireysel değişkenler açısından İncelenmesi (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi) Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eskişehir.
- Koçak, Y. (2002). İlköğretim okullarında öğretmen motivasyonu (Keçiören ilçesi örneği) (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi) Gazi Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Kotlarla, S. (2008). Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Personelinin Yaşam Kalitesinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
- Kurt, B. (2013). İlkokul ve ortaokul yöneticilerinin öğretim liderliği davranışlarının öğretmen motivasyonuna etkisi (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi) Marmara Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Leonard, C. A. R. (2002). Quality of school life and attendance in primary schools. (Yayınlanmamış doktora tezi). University of Newcastle, Faculty of Education and Arts, Australia.
- LOCKE, E. A., & LATHAM, G. P. (2002). Building a Practically Useful Theory of Goal Setting and Task Motivation. *American Psychologist*, 705-717.

- Marx, M. H. ve Tombaugh, T. N. (1967). *Motivation*. San Francisco: Candler.
- McRoberts LB, Cloud RM, Black CM. Evaluation of the New York Posture Rating chart for assessing changes in postural alignment in a garment study. *00(0):1-16, 2013*
- Mehling WE, Wrubel J, Daubenmier JJ, Price CJ, Kerr CE, Silow T, et al. Body Awareness: a phenomenological inquiry into the common ground of mind-body therapies. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine. 2011;6(1):1.*
- MESS, (Metal İş Sanayicileri Sendikası) (2008). www.mess.org.tr/html/haberler/htm/yasam08.pdf
- Miller Lynn C.; Murphy, Richard; Buss, Arnold H., *Consciousness of body: Private and public, Journal of Personality and Social Psychology, 1981;41(2):397- 406.*
- Öken Ö. Postür. In: Beyazova M, Kutsal YG, editors. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011. p. 243-57.
- Öztürk, E. ve Uzunkol, E. (2013). İlkokul öğretmeni motivasyon ölçeğinin psikometrik özellikleri. *Eğitimde Kuram ve Uygulama, 9(4), 421-435.*
- Pimlott-Kubiak S, Cortina LM. Gender, victimization, and outcomes: reconceptualizing risk. *J Consult Clin Psychol 2003;71(3):528-39*
- Polat, S. (2010). Okul öncesi yöneticilerinin kullandıkları yönetsel güç kaynaklarına ilişkin öğretmen algıları ile öğretmen motivasyonu arasındaki ilişki (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi) Yeditepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Price CJ, Thompson EA. Measuring dimensions of body connection: body awareness and bodily dissociation. *J Altern Complement Med 2007;13(9):945-53*
- Recepoglu, E. (2013). Öğretmenlerin iş motivasyonlarının farklı değişkenler açısından incelenmesi. *Kastamonu Eğitim Dergisi, 21(2), 575-588.*
- Roxendal G. *Body awareness therapy and the body awareness scale: treatment and evaluation in psychiatric physiotherapy*. Doctoral Theses, University of Gothenburg: 1985.
- Saadet O, Demirel H, Sade A. *Tedavi Hareketlerinde Temel Değerlendirme Prensipleri*. HÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu Yayınları, Ankara. 2003.
- Seedat S, Stein DJ, Carey PD. Post-traumatic stress disorder in women: epidemiological and treatment issues. *CNS Drugs 2005;19(5):411-27.*
- Sherrington, C., *The integrative action of the nervous system*. 1952: CUP Archive.
- Shields SA, Mallory ME, Simon A. The Body Awareness Questionnaire: Reliability and Validity. *J Pers Assess. 1989;53(4):802-15.*

- Shumway-Cook A, Woollacott MH. Motor kontrolün fizyolojisi (çeviri N. Atalay Güzel, Z.Tuna). Motor kontrol araştırmanın klinik uygulamaya aktarılması. Güçlü Gündüz A, Bilgin S, Öksüz Ç, Ertekin Ö, İyigün G (editörler). Hipokrat Yayınevi 2018; 44-79
- Silah, M. (2001). Eğitim örgütlerinde hizmetin niteliğini arttırmak için personelin ödüllendirilmesi. Cumhuriyet Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi, 1(2), 95-109.
- Solis AC, Lotufo-Neto FBraz. Predictors of quality of life in Brazilian medical students: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatry. 2019;41(6):556-67.
- Stephens J. Feldenkrais method: background, research, and orthopedic case studies. Orthopaedic Physical Therapy Clinics of North America 2000;9(3):375-94.
- Şimşek, M. Ş., Akgemci, T. ve Çelik, A. (2003). Davranış bilimlerine giriş ve örgütlerde davranış (3. Baskı). Konya: Adım Ofset.
- Taş, S. (2005). Sınıf öğretmenlerinin motivasyonunu etkileyen faktörler, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Konya.
- The Whoqol Group. (1998) The World Health Organization Quality Of Life Assessment (WHOQOL) Development And General Psychometric Properties. Soc Sci Med (46)1569-85.
- Tosun, E. K. (2013). Yaşam kalitesi ekseninde şekillenen alternatif bir kentsel yaşam modeli: Yavaş kentleşme hareketi. Uludağ Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi.
- Valenzuela-Moguillansky, C., A. Reyes-Reyes, and M.I. Gaete, Exteroceptive and interoceptive body-self awareness in fibromyalgia patients. Frontiers in human neuroscience, 2017. 11: p. 117.
- Watson DH, Trott PH. Cervical headache: an investigation of natural head posture and upper cervical flexor muscle performance. Cephalalgia 13(4): 272-284, 1993.
- Woodhull A, Maltrud K, Mello B. Alignment of the human body in standing. European journal of applied physiology and occupational physiology. 1985;54(1):109-15.
- Yüçetürk, E. E., "Türkiye'de İş Yaşam Kalitesini ve Verimliliği Azaltan Gizli Bir Sendrom: Yıldırma (Mobbing)", İktisat, İşletme ve Finans Dergisi, Vol. 20, No. 231, (Haziran, 2005), 97-108.
- Yüksel, S.(2007). Tıp 1 ve Tıp 2 Diyabetik Hastaların Uyku Kalitesi, Anksiyete, Depresyon ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyon.

Ajıtasyon ve Acil Serviste Yönetimi

Günay Yıldız¹ - Fatih Selvi²

Cihan Bedel³ - Ökkeş Zortuk⁴

Özet

Ajıtasyon, bir davranış şekli olarak karşımıza çıkar ve birçok farklı klinik durum ile birlikte görülebilir. Şiddetli bir huzursuzluk ve eşlik eden sinirlilik durumu ile kendini gösterir. Bu hasta grupları, psikiyatri servislerinde, acil servislerde ve hastaların uzun süre takip edildiği birimlerde gözlenmektedir. Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tanımına göre zihinsel bir sıkıntı ile gelişen aşırı huzursuzluk durumu ve içsel bir gerginlik ile gözlenen motor aktivitelerin gelişmesi ile görüldüğü belirtilmiştir (1,2). Saldırganlık meydana getirebilecek bir çok neden içermekte ve bu hasta grubunda da saldırganlık görülebilmektedir. Geleneksel olarak hastaların kısıtlanması, tecrit edilmesi veya sakinleştirmek için antipsikotik ilaç kullanımı gözlenmektedir. Sıklıkla bu hasta grubunda zorlayıcı yöntemler görmeden durumu hafifletme olasılığı düşüktür. İntihar girişimleri veya bunu düşündürecek hareketlerin varlığı da saldırganlık olarak kabul edilir ve yönetim protokolleri uygulanır (3).

AKUT AJİTASYON

Acil serviste karşımıza çıkan ve hastaların kesin sayısı bilinmese de Birleşik Devletler 'de yıllık 1,7 milyon kişide gözleendiği öngörülen bir durumdur (4). Acil serviste gözlenen ajıtasyon durumundaki hastalar için uygun tedavi gerçekleştirilmesi için önerilerde bulunulmuştur (5):

- Hasta gelmeden başlayan ve hastaya hizmet verilirken devam eden bir güvenlik koridoru oluşturulmalıdır.
- Hasta ile etkili iletişim kurarak, telkinle gerilim azaltılmaya çalışılmalıdır.

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, gnyyldz78@hotmail.com, Orcid: 0000-0002-2722-0674

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, drfatihselvi@gmail.com, Orcid: 0000-0002-9701-9714

3 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, cihanbedel32@gmail.com, Orcid: 0000-0002-3823-2929

4 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği,

- Organik neden varlığı araştırılmalı ve altta yatan neden tedavi edilmelidir.
- Hastanın kendisine ve çevresine zarar vermesi durumunda, bu zararı önlemek amacıyla kısıtlama kullanılmalıdır.
- İlaç seçiminde en olası tanıyı ve oral yolla alınabilecek ajanları kullanmaya özen gösterin.
- Alkol toksisitesi gözlenmeye durumlarda ilk tercih olarak ikinci kuşak antipsikotik ilaçları kullanın.

Patofizyoloji

Spesifik bir grup oluşturmayan, ilgisiz davranışların bir araya geldiği bir klinik durumdur. Epizodik doğası nedeniyle ve belirgin bir klinik özelliğinin olmaması nedeniyle farklı nörotransmitterler ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Birden fazla nörotransmitterin etkin rol oynaması nedeniyle saldırganlık güdüsünün tetiklendiği öngörülmektedir. Dopaminerjik ve noradrenerjik salınımda azalma, serotonin ve GABA salınımda artış gözlenmektedir. Serotonin 5-HT'nin saldırganlık üzerine etkili olduğunun gösterilmesiyle bu teori desteklenmiş oldu. Özellikle psikozda olmayan bireylerde kullanılan litiumun serotonerjik aktivitesiyle saldırganlık dürtüsünü kontrol altına aldığı gösterilmiştir (3, 6).

Tedavi

Hekim-hasta işbirliğinin tedavide ön plana çıktığı ve acil servis işleyişinde hasta ve personeller için kesintiye sebebiyet verecek durumlardan birisidir. Ajitasyonun üst durumlarına geçen hastalarda saldırganlık ve şiddet eğilimi artmaktadır. Erken dönemde tedavi etmek önemlidir. Bu süreçte tedavi edilmeyen hastalar, onlara bakan hemşireler için tehlike oluşturabilir. 2011 yılında acil servis hemşireleri üzerinde yapılan bir çalışmada, hemşirelerin yarısının son 7 gün içerisinde fiziksel veya sözlü bir istismar ile karşı karşıya kaldıkları saptanmıştır (7).

Hastaların ajitasyon derecesinin değerlendirilmesi tedavinin ve hastaya yapılacak olan yaklaşımın belirlenmesinde önemli bir yol haritası olarak kullanılır. Ajitasyon ölçekleri bu konuda yardımcı olur. Bu alandaki mevcut ölçeklerin birbirine üstünlüğü henüz belirlenmemiştir (8).

Hastaların var olan ajitasyonlarının kontrolünde kullanılacak sedasyonun da takibi önemlidir. Sedasyonun düzeyini belirlemede “Sedasyon Değerlendirme Aracı” kullanılmaktadır. Hasta ile gerçekleştirilen sözlü iletişim sonrasında veya hastaya uygulanan oral medikal tedaviler sonrasında sakinleşmesi

sağlanmayan yani +2/+3 düzeylerinde sedasyonu bulunan hastalarda parenteral tedavi planlaması yapılmalıdır (9).

Tablo 1: Sedasyon Değerlendirme Aracı

Puan	Hastanın yanıtı	Hastanın Konuşması
+3	Saldırgan ve kontrolden çıkmış	Sürekli yüksek patlayıcı konuşma
+2	Endişe seviyesi yüksek	Yüksek sesli patlayıcı konuşmaları olan hasta
+1	Endişeli ve huzursuz	Konuşkan
0	Uyanık ve işbirlikçi	Normal iletişim
-1	Uyuyor ve sözel uyarılarla uyanıyor	Karışık ve yavaşlamış konuşma
-2	Fiziksel uyarılara yanıt	Birkaç kelimeli cümleler
-3	Yanıtsız	Konuşma yok

Hastalara bir başka yaklaşım şekli de “Endişelenme Gösterisi” ‘dir. Sürekli sözel gerilimin azaltılması gereken ve tedavi olmak istemeyen hastalar için, görülebilir bir alanda (odanın kapısında) duran güvenlik görevlileri ve personel ile iletişim kurulur. Acil servislerde hasta başında ilaç uygulaması yapılırken güvenlik bulunması bu uygulamanın bir başka şeklidir (10).

Farmakolojik Ajanlar

Hastanın kendisine veya çevresine zarar verme riski göstermesi veya davranışlarında bu riskin belirlenmesi durumunda rıza aranmaksızın hastaya intramusküler veya intravasküler tedavi uygulaması yapılabilir (11).

Kullanılabilecek ilaçlar (12):

- Haloperidol; demansla ilişkili psikozda kullanılır. QT aralığını uzatır, motor yan etkiler meydana getirir. Tek başına kullanımı yeterli olmaz, intravasküler olarak kullanılır (13).
- Ketamin: prosedürel sedasyon için kullanılan bir ilaçtır. eksite deliryum ve diğer antipsikotiklere refrakter yanıtı hastalarda kullanılabilir. 4-5 mg/kg intramusküler veya 1-2 mg/kg intravasküler kullanımı önerilmekte de olsa doz yanıtı hakkında net bir çalışma mevcut değildir (14) .

- Olanzapin: 10 mg 1. dozdan 2 saat sonra 2. doz ve ardında 4 saat sonra tekrarlanabilir. Maksimum 30 mg kullanılabilir. Yaşlı hastalarda doz düşürülerek kullanılır ve yarılanma ömrü 21-54 saat arasındadır.
- Risperidone: 1-6 mg/gün ile günlük veya günde iki kez verilebilir. Yarılanma ömrü 20 saattir.

Kısıtlamalar

Hastalara uygulanan kısıtlamalar hem hukuki olarak hem de etik olarak üzerinde tartışmalar içeren konudur. Mümkün olduğu sürece eğitilmiş bir kolluk kuvveti ile birlikte gerçekleştirilmelidir. Yalnızca sözlü gerilimin görüldüğü hastalarda uygulanmamalıdır. Kısıtlanmış hastalar hem personel hem de hasta için zapt etme yöntemleri sırasında yaralanmalara sebebiyet verebilir. Kısıtlama uygulamaları acil servisteki kaynakların orantısız dağılımına neden olabilir ve hasta takibi işlevini olumsuz etkileyen bir çalışmadır. Ayrıca hastaların acil serviste kalış sürelerini de uzattığı gösterilmiştir (15, 16).

Sözlü Gerilimin Kontrolü

Hastalarda görülen sözlü gerilimin kontrolü için kullanılacak ilkeler (17):

- Kişinin alanına saygı gösterin
- Kışkırtıcı davranış ve sözlerden uzak durun
- Sözlü iletişim kurun, açık olun
- Kısa ve öz konuşmalar yapın
- Hastaya karşı istek ve duygularını tanımlayıcı olun
- Hastanın size aktardıklarını yakından dinleyin
- Hastanın fikirlerine geri bildirimde bulunun
- Net sınırlar çizip ilkelerinizi belirtin, şartlarını açıklayın
- İyimser bir tutumla yaklaşın ve seçenekler sunun
- Hasta ve personelden durum hakkında bilgi alın

Prognoz ve Komplikasyonlar

Prognoz, ajitasyonun altında yatan nedene bağlı şekillenmektedir. Stresi sınırlamak, iyileştirilmiş uyku kalitesi, ihtiyaçları karşılamak genellikle daha iyi prognostik sonuçlara yol açabilir. Önleyici stratejiler bu nedenle sonuçları iyileştirmede yardımcı olabilir. Ajitasyonun psikiyatrik ve tıbbi nedenleri sık-

lıkla ilaçlara yanıt verir. Uzun vadeli görünüm etyolojiye bağlı olarak değişir (3).

Hastanın ve personelin yaralanma riski yüksektir. Gözlenebilecek diğer komplikasyonlar ise düşme veya ilaç yan etkileridir (3).

Kaynaklar

- Mitolo M, Tonon C, La Morgia C, Testa C, Carelli V, Lodi R. Effects of Light Treatment on Sleep, Cognition, Mood, and Behavior in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(5-6):371-384. doi: 10.1159/000494921. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30537760.
- Urner M, Ferreyro BL, Douflé G, Mehta S. Supportive Care of Patients on Mechanical Ventilation. *Respir Care*. 2018 Dec;63(12):1567-1574. doi: 10.4187/respcare.06651. PMID: 30467227.
- Siddiqui W, Gupta V, Huecker MR. Agitation. 2022 Sep 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29630205.
- Sachs GS. A review of agitation in mental illness: burden of illness and underlying pathology. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 10:5-12. PMID: 16965190.
- Index. (2017). In S. Zeller, K. Nordstrom, & M. Wilson (Eds.), *The Diagnosis and Management of Agitation* (pp. 271-281). Cambridge: Cambridge University Press.
- Sheard MH, Marini JL, Bridges CI, Wagner E. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry*. 1976 Dec;133(12):1409-13. doi: 10.1176/ajp.133.12.1409. PMID: 984241.
- [https://www.ena.org/practice-research/research/Documents/ENAEEDVSR-report November2011.pdf](https://www.ena.org/practice-research/research/Documents/ENAEEDVSR-report%20November2011.pdf). (Emergency Nurses Association, Institute for Emergency Nursing Research: Emergency department violence surveillance study. 2011.) Accessed 27.01.2023
- Calow N, Lewis A, Showen S, Hall N. Literature Synthesis: Patient Aggression Risk Assessment Tools in the Emergency Department. *J Emerg Nurs*. 2016 Jan;42(1):19-24. doi: 10.1016/j.jen.2015.01.023. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25817006.
- Calver LA, Stokes B, Isbister GK. Sedation assessment tool to score acute behavioural disturbance in the emergency department. *Emerg Med Australas*. 2011 Dec;23(6):732-40. doi: 10.1111/j.1742-6723.2011.01484.x. Epub 2011 Aug 30. PMID: 22151672.
- Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies 2005. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract*. 2005 Nov;11 Suppl 1:5-108; quiz 110-2. doi: 10.1097/00131746-200511001-00002. PMID: 16319571.
- Pepper D, Wilson MP: The ethics of agitation: when is an agitated patient decisionally capable? In: Zeller SL, Nordstrom K, Wilson MP, eds. *The*

Diagnosis and Management of Agitation. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2017.

- Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, Feifel D. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project Beta psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med.* 2012 Feb;13(1):26-34. doi: 10.5811/westjem.2011.9.6866. PMID: 22461918; PMCID: PMC3298219.
- Ostinelli EG, Brooke-Powney MJ, Li X, Adams CE. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 31;7(7):CD009377. doi: 10.1002/14651858.CD009377.pub3. PMID: 28758203; PMCID: PMC6483410.
- American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on the Adult Psychiatric Patient; Nazarian DJ, Broder JS, Thiessen MEW, Wilson MP, Zun LS, Brown MD. Clinical Policy: Critical Issues in the Diagnosis and Management of the Adult Psychiatric Patient in the Emergency Department. *Ann Emerg Med.* 2017 Apr;69(4):480-498. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.01.036. PMID: 28335913.
- Weiss AP, Chang G, Rauch SL, Smallwood JA, Schechter M, Kosowsky J, Hazen E, Haimovici F, Gitlin DE, Finn CT, Orav EJ. Patient- and practice-related determinants of emergency department length of stay for patients with psychiatric illness. *Ann Emerg Med.* 2012 Aug;60(2):162-71.e5. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.01.037. Epub 2012 May 2. PMID: 22555337.
- Currier GW, Walsh P, Lawrence D. Physical restraints in the emergency department and attendance at subsequent outpatient psychiatric treatment. *J Psychiatr Pract.* 2011 Nov;17(6):387-93. doi: 10.1097/01.pra.0000407961.42228.75. PMID: 22108395.
- Richmond JS, Berlin JS, Fishkind AB, Holloman GH Jr, Zeller SL, Wilson MP, Rifai MA, Ng AT. Verbal De-escalation of the Agitated Patient: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA De-escalation Workgroup. *West J Emerg Med.* 2012 Feb;13(1):17-25. doi: 10.5811/westjem.2011.9.6864. PMID: 22461917; PMCID: PMC3298202.

Güncel Bilgiler Işığında Sistinozis Hastalığı

Kader Zeybek Aydoğan¹

İsmail Baloğlu²

Özet

Sistinozis retiküloendotelial sistem, lökositler ve fibroblastlarda anormal sistin birikimiyle karakterize kalıtsal bir hastalıktır. CTNS genindeki mutasyonlardan kaynaklanmakta olup otozomal resesif kalıtılmaktadır. Sistin birikimi sonucunda Fanconi sendromu, kronik renal yetmezlik, büyüme geriliği, kornea ile konjunktivada sistin kristali birikimi gibi bozukluklar görülebilir. Hastalığın takip ve tedavisi için kesinleşmiş bir kılavuz bulunmamakta ve yaklaşımlar merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir. Daha önceleri sıklıkla pediatrik nefrologlar tarafından takip edilen hastaların tıbbi gelişmeler neticesinde yaşam süreleri ve kaliteleri artmıştır. Bu nedenle erişkin hekimlerinde bu hastalığı tanınması ve yönetiminde aktif rol oynaması gerekmektedir.

GİRİŞ

Tıp literatüründe ilk olarak 1903 yılında Abderhalden (İsviçreli biyokimyacı, fizyolog) tarafından tanımlanan sistinoz hastalığı, sistin birikiminin neden olduğu bir lizozomal depo hastalığı olarak sınıflandırılır ve lizozomal depo hastalığı bozuklukları grubuna ait belgelenmiş ilk genetik hastalıktır. Hastalığın sistematik tanımı Hollandalı patolog George Lignac (1891-1954) tarafından yapılmıştır. Nadir bir genetik hastalık olan sistinozis, bir DNA lizozomal sistin taşıyıcısı olan sistinozisi kodlayan kromozom 17'deki CTNS genindeki bir mutasyondan kaynaklanır ve sistin, spesifik bir taşıyıcının olmaması nedeniyle taşınamaz ve lizozomlarda birikir ve zamanla tüm organları etkiler ve onlara zarar verir.

Epidemiyoloji

Nefropatik sistinoz olarak da adlandırılan infantil sistinoz, sistinozun en yaygın şeklidir ve her 100.000 ila 200.000 çocuktan 1'ini etkilediği tahmin

- 1 Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, kzaydogan@gmail.com, Orcid: 0000-0002-9331-9349
- 2 Konya Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi, i_baloglu@hotmail.com, Orcid: 0000-0002-8751-5490

edilmektedir. Fransa'daki Brittany veya Kanada'daki Saguenay-Lac-Saint-Jean, Quebec gibi bazı bölgelerde daha yüksek bir insidans kaydedilmiştir. Ayrıca otozomal resesif geçiş nedeniyle akraba evliliğinin yaygın olduğu bölgelerde (Türkiye, Orta Doğu, Kuzey Afrika) daha sık görülmektedir.

Genetik

Sistinozis otozomal resesif bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu CTNS geni 17. kromozom üzerindedir ve ilk olarak 1998 yılında tanımlanmıştır. CTNS geni toplam 12 ekzondan oluşur ve 23 kb genomik DNA taşır. Bu gen, 367 amino asitli sistinosin proteinini kodlar. Bu proteinin 7 transmembran alanı vardır. Sistinozise neden olan bu gende 200'den fazla mutasyon (delesyon, insersiyon, saçmalık, yanlış anlam ve birleşme yeri) tanımlanmıştır. Bu gendeki en yaygın mutasyon, 57257 baz çiftinin silinmesidir. Bu delesyon, CTNS geninin ilk dokuz ekzonunu ve ekzon 10'un bir kısmını içerir. Bu delesyon, Kuzey Avrupa kökenli sistinozisli hastaların yarısından fazlasından sorumludur. Bu mutasyonun dışında, W138X ve G339R'nin Fransız Kanadalılar ve Güneydoğu Ontario'daki Amish topluluğunda da kurucu mutasyonlar olduğu bulundu. Çoklu gözlemler, aynı genin hastalığın tüm formlarında rol oynadığını göstermektedir. Belirli bir ailede hem infantil hem de juvenil formlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle genetik heterojenliğin olmadığı ve klinik semptomlardaki farklılıkların tek bir gende meydana gelen varyantlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Patogenez

Sistin; molekül ağırlığı 240 Da olan iki "sistein" molekülünün (HS-CH₂-CH(NH₃⁺)COO⁻) bir disülfid bağı ile bağlanması sonucu oluşur. Sistein, asit hidrolazlar tarafından protein hidrolizinin bir sonucu olarak oluşan, lizozomlarda yüksek oranda çözünür bir moleküldür. Sistein oluşuktan sonra sistin molekülüne oksitlenir. Serbest sistin normalde lizozomal zardan sitozole taşınır ve burada sisteine dönüştürüldükten sonra yeniden kullanılır. Sistinozda sistin, lizozomal zar boyunca sistin taşıyan protein olan sistinosini kodlayan gendeki bir kusur nedeniyle lizozomların içinde birikir. Sistin az çözünür ve konsantrasyonu arttıkça kristaller oluşturur. Lizozomlarda sistin kristallerinin sürekli birikmesi nedeniyle lizozomlar parçalanır. Bu bozunma sonucunda hidrolitik enzimler sitoplazmaya salınır ve hücre hasarı başlar. Bu hücreler zamanla fibröz doku ile değiştirilir.

Bununla birlikte, hastalığın patofizyolojisindeki tek olay sistin kristali ile ilişkili hücre hasarı değildir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, sistin birikiminin apoptozu uyardığı ve sistinosin kaybının diğer endolizozomal

olmayan yolları aktive ettiği ve endojen enflamasyonları uyardığı gösterilmiştir. Hücresel sistin birikimine ek olarak, enerji tükmesi, oksidatif stres, lizozomal genişleme, transkripsiyon faktörü EB (TFEB), bir lizozomal transkripsiyon faktörü ve “memeli hedef rapamisin kompleksi I” (mTORC1) mekanizmalarının da rol oynadığı düşünölmektedir. Bu patofizyolojik mekanizmalar sonucunda vücuttaki hemen hemen tüm organlarda (kornea, konjonktiva, karaciğer, dalak, böbrek, bağırsaklar, pankreas, lenf düğümleri, tiroid bezi vb.) sistin kristalleri birikir. Bu kristaller altıgen veya dikdörtgen şeklindedir ve polarize ışık altında çift kırılmalı göröünür.

Hastalığın morbiditesini belirleyen ana organ tutulumu böbreklerdir. Böbreklerdeki ilk değişiklikler böbrek tübüllerinde meydana gelir. Biriken sistin tarafından protein kinaz deltasının sisteinilasyonu, sistin yüklü renal proksimal tübüller hücrenin apoptozunu artırarak tübüller işlev bozukluğuna neden olur. Ek olarak, proksimal tübüller hücrelerde in vitro sistin birikimi, ATP tükmesi ve Na⁺ bağımlı taşıyıcıların inhibisyonu ile ilişkilidir. Bunun sonucunda tübüller daralır ve kuğu boynu deformitesi gelişir. Bunu interstisyel nefrit, endotelyal glomeröler proliferasyon, nekroz ve hyalinizasyon takip eder. Sistin kristalleri interstisyel boşlukta göröölür, ancak nadiren böbrek glomeröllerinde göröölür.

Klinik ve laboratuvar bulguları

Hastalığın başlangıç yaşı ve böbrek tutulumunun ciddiyetine göre üç klinik form tanımlanmıştır.

- İnfantil Sistinoz

Hastaların çoğu (%95) bu gruba aittir. Nefropatik infantil sistinozisli hastalar doğumda klinik olarak tamamen normaldir. Bulgular zamanla organlarda sistin kristallerinin birikmesi ile gelişir. Etkilenen bebekler tipik olarak üç ila altı aylıkken renal tübüller disfonksiyonla ilgili belirti ve semptomlar gösterirler. İlk bulgular; büyüme geriliği ve renal Fanconi sendromu bulgularıdır. Sistinoza bağlı Renal Fanconi sendromu temel olarak bir proksimal tübül defektidir. Fanconi sendromunda bikarbonat ve elektrolit kaybına bağlı olarak asidoz, hipokalemi, hiponatremi, hipofosfatemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi göröölabilir. Yaşamın ilk birkaç haftasında asemptomatik proteinüri göröölürken, ilerleyen aylarda glukozüri, fosfatüri ve idrar bikarbonat kayıpları göröölabilir. Bu, proksimal tübüldeki pompaların sitozin disfonksiyonuna farklı duyarlılığı ile açıklanmaktadır. Bu nedenle hayatın ilk aylarında sistinozis tanısı atanabilir. Bununla birlikte, hasta altı aylık olduğuunda renal Fanconi sendromu genellikle tamamen yerleşmiştir. Elektrolit ve mineral kayıplarının yanı sıra poliüri, tekrarlayan dehidratasyon atakları

ve polidipsi görülebilen diğer bulgulardır. İdrarla fosfat ve kalsiyum kaybı, alkalik fosfataz düzeylerinde artışa ve raşitizme (frontal kabartı, raşitik testis, genu varum/valgum) yol açar. Hipokalsemi bazı hastalarda ağrılı tetani ataklarına ve hatta nöbetlere neden olur. Hipokalsemi ve asidoz sekonder hipertiroidizme neden olarak kemik rezorpsiyonunu hızlandırır.

Böbrek fonksiyon testleri genellikle beş yaşına kadar normaldir ve kreatinin nadiren 1 mg/dl'nin üzerine çıkar. Erken çocukluk dönemine doğru ilerledikçe böbrek fonksiyon testlerinde bozulma belirginleşir. Tübül kayıplar, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ilerleyici bir düşüş nedeniyle altı yaşından sonra kademeli olarak daha az belirgin hale gelir. Tedavi edilmeyen hastalar genellikle 10 yaşına kadar son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ulaşır.

Sistinozisli pediatrik hastaların boy, kilo ve baş çevresi doğumda normaldir. Takipte boy ve kilo persentilleri 6-12 ay civarında azalmaya başlar. Büyüme geriliği genellikle ilk bulgudur. Bir yaşına gelindiğinde, boy yüzdesi yüzde 3'e düşer ve tedavi olmaksızın normalin yüzde 50-60'ında kalır. Büyüme geriliğinin nedenleri arasında hipofosfatemik raşitizm, asidoz, beslenme yetersizliği, kemikte sistin depolanmasına bağlı metabolik kemik hastalığı sayılabilir. Sistinozlu çocuklar genellikle iştahsızdır ve tuzlu ve acı yiyecekler tüketme eğilimindedir. Polidipsi, iştahsızlık, mide bulantısı ve kusmaya katkıda bulunan başka bir faktördür. Ortalama yetişkin boyu erkeklerde tipik olarak sadece 136,5 cm ve kadınlarda 124 cm' dir.

Tüm sistinoz hastalarında korneal sistin birikimi ilk ekstrarenal bulgudur. Çocukluk çağında blefarospazm ve fotofobiye neden olur. Doğumda sistin kristalleri yoktur. Genellikle 12. aydan sonra ortaya çıkmaya başlar ve 18. ayda tüm hastalarda görülür. Adolesanlarda yüzeysel punktat ve filamenter keratopati sık görülürken, erişkin hastalarda bant keratopati, periferik kornea neovaskülarizasyonu ve iris kalınlaşmasına bağlı posterior sineşi daha sık görülür. Retinopati, hastaların %10-15'inde retina körlüğüne yol açabilir.

Sistin kristalleri ile büyümüş Kupffer hücrelerinden kaynaklanan hepatomegali hastaların yüzde 40'ında görülür ve 15 yaşına kadar gelişir. Karaciğer fonksiyon testleri genellikle etkilenmese de portal hipertansiyon gelişebilir. Portal hipertansiyon, kırmızı pulpada genişlemiş hücreler ile splenomegaliye yol açar. Sistinotik hastalarda kristal birikimine bağlı birçok endokrinopati görülebilir. Özellikle tiroid ve pankreas fonksiyon testleri yakından izlenmelidir. Sistinozisli çocuklar genellikle normal bir bilişsel işleve sahiptir, ancak merkezi sinir sistemi belirtileri de görülebilir. Bu bulgular hipotoni, titreme, konuşmada gecikme, kaba/ince motor becerilerde azalma, idiyopatik intrak-

raniyal hipertansiyon, nörobilişsel işlev bozukluğu, davranış sorunları ve ensefalopatidir.

- Geç başlangıçlı (juvenil) form

Hastaların yaklaşık %5'ine geç çocukluk veya ergenlik döneminde teşhis konur ve ilk semptomlar tipik olarak sekiz yaşında ortaya çıkar. Hastalar hafif renal Fanconi sendromundan nefrotik sendroma kadar geniş bir yelpazede klinik bulgularla başvurabilir. Genellikle 15 yaşından sonra ortaya çıkan SDBH' na hastalar yavaş ilerler. Genellikle ciddi büyüme geriliği görülmez ve böbrek dışı bulgular daha az görülür.

- Erişkin (iyi huylu, oküler) formu

Erişkin sistinozis, gözde ve kemik iliğinde sistin kristallerinin varlığı ile karakterizedir. Hastalar, göz doktoru tarafından korneal kristal birikintilerinin gözlemlenmesiyle teşhis edilen fotofobiden muzdarip olabilir. Böbrekler ve diğer organlar genellikle korunur. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda bu hastaların böbrek fonksiyon testlerinin yakından takip edilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Teşhis

Sistinozis hastalığında tedaviye erken başlanması hastalığın prognozu üzerinde oldukça önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle erken teşhis çok önemlidir. Sistinozis için üç temel tanı yöntemi vardır. Altın standart tanı yöntemi lökosit sistin düzeyi ölçümüdür. Teşhis için oldukça hassas ve kesin olan bu yöntem Oshima ve ark. 1974 yılında tanımlanmıştır. Günümüzde Oshima ve arkadaşlarının tarif ettiği yöntemden farklı olarak "yüksek performanslı sıvı kromatografisi" (HPLC) veya "sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi" (LC-MS/MS) ile ölçümler yapılmaktadır. Nefropatik sistinozlu hastalarda lökositlerdeki serbest sistin içeriği normal değerlerin yaklaşık 10 ila 50 katıdır. Lökosit sistin seviyesi; Yeni teşhis sistinozlu hastalarda 3-20 nmol/yarım-sistin/mg protein, sistinozisi olmayan kişilerde <0.2 nmol/yarım-sistin/mg ve heterozigot CTNS taşıyıcılarında <1 nmol/yarım-sistin/mg ile sonuçlanır.

Tanıda kullanılan ikinci yol ise CTNS gen mutasyonlarının moleküler yöntemlerle saptanmasıdır. Hastaların yaklaşık %5'inde, klasik CTNS gen dizilimi ile hiçbir mutasyon saptanamaz. Bunun nedeni, mutasyonun derin intronik bölgede veya "promoter" bölgede olmasıdır. Teşhis için kullanılan üçüncü yol kornea sistin kristallerinin gösterilmesidir. Diğer iki yönteme göre daha ucuz olan bir yöntemdir. Deneyimli bir göz doktoru, gözdeki sis-

tin kristallerini belirleyebilir. Gözdeki sistin kristalleri genellikle bir yaşından sonra ortaya çıkar ve 18 aylıkken tüm hastalarda bulunur.

Tedavi

Sistinozis hastalığının tedavisini iki kısımda incelemek mümkündür. Birinci bölüm renal Fanconi sendromu ve böbrek dışı bulgular için uygulanan semptomatik tedavilerden, ikinci bölüm ise sistin düzeylerinin azaltılmasını hedefleyen spesifik tedavilerden oluşmaktadır.

- Semptomatik tedavi

Semptomatik tedavinin amacı, yeterli sıvı-elektrolit replasmanının sağlanması, beslenme desteğinin sağlanması, raşitizm gelişiminin önlenmesi ve gerekli hormon replasmanının sağlanması olarak özetlenebilir. Büyüme geriliğini önlemek için yüksek kalorili bir diyet önerilmelidir. Belirgin anoreksisi olan hastalarda nazogastrik sonda ile beslenme desteği verilebilir. Hastalarda poliüri olduğu için suya erişim kesinlikle kısıtlanmamalıdır. Elektrolit takviyesi için oral sodyum, potasyum, fosfor, sodyum bikarbonat veya sodyum/potasyum sitrat kullanılabilir. Plazma bikarbonat konsantrasyonunun azaltılmış tübüler geri emilim kapasitesinin üzerine çıkarılması, eksojen bikarbonatın hızlı idrarla atılmasına neden olduğundan, bazı hastalar günde 10 ila 15 mEq/kg bikarbonata ihtiyaç duyar. Devam eden kayıpları telafi etmek için tüm bu takviyelerin düzenli olarak verilmesi gerekir.

Aktif D vitamini erken çocukluk döneminden itibaren başlanabilir. Poliüri ve polidipsi çok belirgin ise indometazin verilebilir. Tübüler su, sodyum ve potasyum kayıpları, günde 1 ila 3 mg/kg dozlarda indometazin ile büyük ölçüde azaltılabilir. İndometasin tedavisi ayrıca iştahı ve büyümeyi de iyileştirir. Bu ilacın sistinotik hastalarda kullanımı konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, nispeten güvenli ve genç hastalarda iyi tolere edildiği görülmektedir. Dehidrasyon durumunda veya böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa kesilmelidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile birlikte reçete edilmemelidir. Ayrıca bu tedaviye başlandığında böbrek fonksiyon testleri yakından izlenmelidir. Düşük kan ve kas karnitin seviyeleri nedeniyle tartışmalı olsa da karnitin replasmanı başlatılabilir. Proteinüri için tedavi seçeneği bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür.

- Sistinin azaltılması

Şu anda sistinoz tedavisinde hedefe yönelik tek tedavi sisteamin (beta-merkaptotetilamin) tedavisidir. Günümüzde en sık kullanılan sisteamin preparatı sisteamin bitartratıdır. Sisteamin uygulaması, hücre içi sistin içeriğini azaltarak hastalığı doğrudan tedavi eder. Sisteamin hücreye girer ve lizo-

zomlarda yoğunlaşır ve burada sistein ile reaksiyona girerek hem sisteinden hem de lizozomlardan ayrılabilen bir sistein-sisteamin kompleksi oluşturur.

Tedavi, SDBH'nın gelişimini ve böbrek dışı komplikasyonlarını önler veya geciktirir. Erken dönemde başlanması halinde sistinozis hastalarında büyüme geriliğini önlediği gösterilmiştir. Bu nedenle hastada tanı konulduktan sonra erken dönemde sisteamin tedavisine başlanması ve ömür boyu kullanılması önerilir. İnfantil nefropatik sistinozis tedavisinde sisteamin tedavisine ilk bir yıl içinde başlanması, kesintisiz olarak devam edilmesi ve intralkosit sistin tedavisinin < 1 nmol/yarım-sistin/mg düzeyinde tutulması önerilir. Son yıllarda ilaç doz hesabı için vücut yüzey alanının kullanılması önerilmiştir. Hedef dozun $1,3$ g/m²/gün (maksimum $1,95$ g/m²/gün) olarak hesaplanması gerektiği bildirilmiştir. İlaı aldıktan sonraki 6 saat içinde lökosit sistin seviyesi düzeldiği için her 6 saatte bir ilaç verilir. Son yıllarda günde dört kez verilen klasik sisteamin bitartrat dışında günde iki kez kullanılan bir sisteamin preparatı da bulunmaktadır. Bu yeni enterik kaplı preparasyon ince bağırsakta açılır ve daha uzun süreli bir plazma konsantrasyonu sağlar. Günde dört kez kullanılan sisteamin bitartrattan daha az etkili olmadığı gösterilmiştir.

Ancak oral sisteamin tedavisinin renal Fanconi sendromu, erkek kısırlığı ve korneal sistin birikimi üzerine etkisi yoktur. Bu nedenle korneal sistin birikimini önlemek için gün içinde sık sık sisteamin içeren göz damlaları kullanılması önerilir.

İlaç alımıyla ilişkili en önemli yan etkiler mide bulantısı, kusma, epigastrik ağrı ve artan gastrik asit sekresyonudur. Bu nedenle ilaca başlarken hedef dozun altında bir dozla başlanır ve doz kademeli olarak artırılır. Gerekirse proton pompası inhibitörü de verilmelidir. Gastrik hipersekresyon dışında, diğer yan etkiler arasında hipertermi, uyuşukluk, ntropeni, nöbetler ve alerjik döküntü bulunur. Bu yan etkiler genellikle geri dönüşümlüdür. Yüksek doz sisteamin tedavisi alan hastalarda (> 1.95 g/m²/gün) dirseklerde deri çizgileri, kemik ağrısı, miyalji ve endotelyal proliferatif lezyonlar bildirilmiştir. İlaça yanıt değerlendirilirken lökosit sistin düzeyi izlenir. Sistin kristalleri, lenfositlerden ziyade polimorfonükleer lökositlerde birikir. Bu nedenle, lenfositler yerine polimorfonükleer lökositler izole edilir. Ancak polimorfonükleer lökosit ömrünün çok kısa olması (yaklaşık 12 saat), çok miktarda kan gerektirmesi ve teknik zorluklar nedeniyle bu yöntem her yerde uygulanamamaktadır.

Böbrek nakli

Sistinozisli hastalarda böbrek transplantasyonunun uzun dönem sonuçları mükemmeldir. Sistin interstisyel hücrelerde birikmesine rağmen, sistine bağlı greft disfonksiyonu beklenmez. Böbrek nakli sonrası en kısa sürede sisteamin tedavisi verilmelidir. Bununla birlikte, böbrek naklinden sonra ekstrarenal sistinoz nedeniyle uzun süreli morbidite riski devam etmektedir.

Sonuç olarak, hastalığın yönetimi için fikir birliği ve kılavuzlar henüz mevcut değildir ve bu nedenle mevcut yönetim, bireysel deneyime, vaka raporlarına ve vaka serilerine dayanmaktadır. Önceleri sıklıkla pediatrik nefrologlar tarafından takip edilen sistinozis tıbbi ve bilimsel gelişmeler neticesinde artık erişkin hekimlerinde rol alması gereken bir hastalık olmuştur.

Kaynaklar

- Hult M, Darin N, von Döbeln U, Månsson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr* 2014; 103:1258.
- Cherqui S, Courtoy PJ. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(2):115-31.
- Chiavérini C, Kang HY, Sillard L, Berard E, Niaudet P, Guest G, et al. In vivo reflectance confocal microscopy of the skin: a noninvasive means of assessing body cystine accumulation in infantile cystinosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(4):e111-6.
- Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000; 58:925.
- Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002; 347:111.
- Prencipe G, Caiello I, Cherqui S, Whisenant T, Petrini S, Emma F, et al. Inflammasome activation by cystine crystals: implications for the pathogenesis of cystinosis. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(6):1163-9.
- Brodin Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in lateadolescents and adults. *Kidney Int* 2012;81:179-89.
- Chol M, Nevo N, Cherqui S, et al. Glutathione precursors replenish decreased glutathione pool in cystinotic cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 324:231.
- Thoene JG. A review of the role of enhanced apoptosis in the pathophysiology of cystinosis. *Mol Genet Metab* 2007; 92:292.
- Rupar CA, Matsell D, Surry S, Siu V. A G339R mutation in the CTNS gene is a common cause of nephropathic cystinosis in the south western Ontario Amish Mennonite population. *J Med Genet* 2001;38(9):615-6.
- Topaloglu R, Vilboux T, Coskun T, Ozaltin F, Tinloy B, Gunay-Aygun M, et al. Genetic basis of cystinosis in Turkish patients: a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2012;27(1): 115-21.
- Topaloglu R, Gülhan B, İnözü M, Canpolat N, Yılmaz A, Noyan A, et al. The clinical and mutational spectrum of Turkish patients with cystinosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017.
- Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, Noël LH, Goujon JM, Chadeaux-Vecemans B, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):27-35.
- Besouw MT, Bowker R, Dutertre JP, Emma F, Gahl WA, Greco M, et al. Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. *J Pediatr* 2011;159(6):1004-11.

Yeme Bozuklukları Etiyolojisine Genetik ve Çevre Faktörleri Etkisi

Zehra Seznur Kasar¹

Özet

Yeme bozuklukları (YB), karmaşık biyolojik, psikolojik ve sosyal problemlere dayanan ciddi psikiyatrik hastalıklardır. YB, son 50 yılda artış göstererek dünya çapında üzerinde en çok araştırılan ve çalışma yapılan hastalıklardan biri haline gelmiştir. YB'nin etiyojisi, günümüzde tam olarak netlik kazanmamış olsa da yapılan çalışmalar kişinin yaşamını etkileyen birden fazla faktörün bir araya gelerek etiyojisinde rol aldığını göstermektedir. Etiyojisinde genetik faktörler, çevresel faktörler (prenatal dönem ya da çocukluk çağında stresörlere maruz kalma), nörobiyolojik işleyişteki bozukluklar, psikolojik ve sosyo-kültürel çevre etkileri olmak üzere birden fazla faktör önemli rol oynar. Son yıllarda genetik faktörlerin, YB etiyojisine ne derecede katkıda bulunduğuna dair çalışmalar hız kazanmıştır. Araştırmalardan elde edilen veriler, çevresel faktörlerin etkisi sonucu genlerde epigenetik değişiklikler meydana gelebileceğini göstermiştir. Epigenetik süreçler, çevresel faktörlerin etkisiyle esas DNA diziliminin bir değişiklik olmaksızın DNA metilasyonu ile gen ifadelerinde modifikasyonlar yapabilir. Kalıtsal olan bu değişiklikler yaşamın çeşitli dönemlerinde ortaya çıkabilirler ve reversibile özelliğe sahiptirler. DNA metilasyonu, DNA'nın belirli bölgelerine özellikle guanin ve sitozinin bulunduğu gen bölgesi olan CpG adacıklarına DNA-Metil-Transferaz (DNMT) enzimleri aracılığıyla metil grubu (-CH₃) bağlanmasıdır. DNA metilasyon miktarı çok önemli olup gereğinden çok olursa hipermetilasyon, daha az gerçekleşmesi durumuna ise hipometilasyon adı verilir. DNA metilasyon çalışmaları, birçok hastalığın oluşum mekanizmasının anlaşılmasına yardımcı olur. Bu çalışmalar, genetik olarak YB'ye yatkın olan bireylerde bu sürecin nasıl başladığı ve devam ettiğini ayrıntılı olarak açıklamaya yardımcı olabilir. Ayrıca genetik ve epigenetik araştırmalardaki son gelişmeler, YB'nin psikiyatrik, metabolik ve immünolojik bileşenlerle etkileşimlerini inceleme imkanı sunmaktadır. Bu derlemede genetik ve çevresel faktörlerin YB etiyojisi üzerine etkisini araştıran en son çalışmaları gözden geçirmek amaçlanmıştır.

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Nazilli Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, zehra.kasar@adu.edu.tr, Orcid: 0000-0001-9226-0659

GİRİŞ

Yeme bozuklukları (YB), karmaşık biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan ciddi klinik ve beslenme komplikasyonlarının eşlik ettiği psikiyatrik hastalıklardır. YB’de yeme davranışı insan yaşamını etkileyecek derecede çok az ya da çok fazla yemek şeklinde değişir. Yaşam kalitesini düşüren, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olan YB’nin, son 50 yılda artış göstermesiyle günümüzde dünya çapında en çok araştırılan ve tartışılan hastalıklardan biri haline gelmiştir. Bu sebeple kişilerin yeme alışkanlıkları genel sağlık değerlendirilmesinin bir parametresi olarak sorgulanmalıdır. YB’ye neden olan vücut imajı kaygıları cinsler arasında farklılık gösterebilir. Örneğin erkekler daha çok vücut kas kitlesini geliştirmeye odaklanırken, kadınlar daha çok kilo vermeye odaklanabilir (1).

DSM-5, beslenme ve yeme bozukluğunu; anoreksiya nervoza (AN), bulimia nervoza (BN), tıknırcasına yeme bozukluğu (TYB), kaçınan-kısıtlayıcı yeme bozukluğu (KKYB), pika, ruminasyon bozukluğu (RB) ile tanımlanmış diğer bir beslenme ve yeme bozukluğu ile tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu olmak üzere sekiz ana başlık altında toplamıştır(2).

AN, yoğun bir kilo alma korkusu ve/veya bozulmuş vücut imaj algısı nedeniyle, şiddetli gıda alım kısıtlaması, istemli aşırı kilo kaybı ile karakterize ciddi bilişsel ve emosyonel bozukluktur. Kilo alma ve vücut şekli ile ilgili endişeler AN’yi, KKYB’den ayırır (3,4). AN’de genellikle yetersiz beslenme, kilo kaybı ve kusma nedeniyle tüm gastrointestinal sistemi etkileyen komplikasyonlar görülür (5). İsmi Yunanca kökenli “öküz gibi acıkmak” anlamına gelen Bulimia’dan alan BN, zaman zaman tekrarlayan aşırı yeme epizodları ve kilo alımını önlemek için telafi edici davranışlar (kusma, aşırı egzersiz vb.) ile karakterizedir. Bu davranışlar, kilo, vücut şekli veya görünümüyle ilgili olumsuz öz değerlendirme nedeniyledir. BN’de kişinin vücut ağırlığı normal veya normalin üstünde olabilir (6). TYB, telafi edici davranış (kusma, hiç yememe vb.) şekli olmaksızın belirli bir zaman diliminde çoğu kişinin yiyebileceğinden çok daha fazla ve çok daha hızlı yeme atakları ile karakterizedir (7). Hem BN hem de TYB’de sıklıkla obezite (% 30-45) ve obezite’ye eşlik eden metabolik bozukluklar görülmektedir (8,9). KKYB, çocuk ya da ergenlerde çeşitli sebeplerden dolayı yemeden kaçınma veya kısıtlı gıda alımı sonucu beslenme yetersizlikleri, kilo kaybı, yavaşlayan büyüme ile karakterize psikososyal bozukluktur. Besinlere ve yemek yemeye genel ilgi eksikliği, gıda seçiciliği üzerine aşırı hassasiyet, telafi edici davranışların olumsuz sonuçlarından korkma sonucunda ortaya çıkabilir (10). Pika’nın kelime anlamı “saksığan” olup, bu kuşa benzer şekilde gıda dışı ürünlerle beslenmeden dolayı bu YB’ye “Pika” ismi verilmiştir. Bir ay veya daha uzun bir süre boyunca

besleyici olmayan veya gıda dışı maddeleri yemek YB olarak tanımlanır. Bu YB'yi maddenin tadı, can sıkıntısı, merak veya psikolojik sorunlar tetikleyebilir (11). RB (geri çıkarma-geviş getirme), tekrarlayıcı Şekilde, zorlama olmaksızın, yenen gıdaların regürjite olarak ağza geri gelmesi ve sonrasında ya ağzdan atılması ya da yeniden ığnenerek yutulmasıdır (12).

YB'nin tanımlanabilir nedenleri, bariz semptomları, öngörülebilir sonuçları olan, yaş, cinsiyet, etnik kökenden bağımsız olarak insanları etkileyen ve tedaviye yanıt verebilen ruhsal bozukluklar olduğunu bilinmektedir. Ancak günümüzde YB'nin tedavisi ve yönetimi konusunda hala bazı belirsizlikler mevcuttur. Bu sebeple YB altında yatan mekanizmaların aydınlatılması amacıyla daha fazla insan ve hayvan modelleri üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

YEME BOZUKLUKLARININ ETİYOLOJİSİ

YB'nin etiyojisi günümüzde tam olarak netlik kazanmamış olsa da yapılan çalışmalar kişinin yaşamını etkileyen birden fazla faktörün bir araya gelerek etiyojisinde rol aldığını göstermektedir. Bunlar, genetik faktörler (emosyonel regülasyon, ödöl duyarlılığı, enerji metabolizmasını ve iştah Őekillendiren durumlar), nörobiyolojik faktörler (nörokimyasal dengesizlik ve yolaklardaki ileti bozukluğu) psikolojik faktörler, (prenatal dönem, çocukluk ağı ya da daha sonraki yaşamda stresörlere maruz kalma) ve sosyal evre etkileri olarak dört ana başlık altında toplanabilir (13).

Yemek yeme tutumu ile psikolojik semptomlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan Yeme Tutum Testi-26 (YTT-26), Duke Sağlığı Profili ve sosyodemografik soruları içeren anket formu Őeklindeki alışma 338 lise öğrencinin katılımıyla gerçekleştirilmiş. Elde edilen veriler sonucunda bozulmuş yeme tutumu olan öğrencilerin mental sağlık skoru, benlik saygısı skoru anlamlı olarak daha düşük iken anksiyete skoru, depresyon skorunun da anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (14). Unal ve ark. (15) Eskişehir iline bağlı Sivrihisar ilçesindeki (n=625) kadın, (n=345) erkek lise öğrencileri arasında anket Şeklinde yaptıkları başka bir çalışma da YB ile anksiyete arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. YB altında yatan ile psikolojik faktörlerin etkisini araştıran başka bir çalışma da adölesan dönemdeki 1.615 kadın ile 1.048 erkek olgunun yeme tutum testi verilerinin istatistiksel sonuçları ailesel faktörlerin, benlik saygısı, obsesif kompulsif semptomların, depresyon belirtilerinin ve bozulmuş beden algısının YB üzerinde tetikleyici etkisini göstermiştir. Ayrıca her iki cinste depresyonun YB üzerinde güçlü bir predispozan unsur olduğu sonucu elde edilmiştir (16).

Yao ve ark. (17) İsviçre popülasyonunun ait kayıtlı verilere dayanarak yaptıkları çalışmada, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile AN ve BN başta olmak üzere diğer YB arasındaki genetik ilişkiyi kapsamlı şekilde araştırmıştır. Çalışmaya DEHB ve YB olan 108.443 olgu ile DEHB ve YB olmayan 3.441.675 olgu dahil edilmiştir. Genetik yatkınlığı incelemek için popülasyon, öz kardeşler, anne ayrı kardeşler, baba ayrı kardeşler ve kuzenler olmak üzere akrabalık derecelerine göre gruplandırılmış. Elde edilen veriler DEHB olan bireylerde YB tutulma riskinin akrabalık derecesiyle birlikte arttığını dolayısıyla DEHB ile YB arasında güçlü genetik korelasyonu ortaya koymuştur. Yine Yao ve ark. (18) randomize olarak 1970 ve 2005 yılları arasında İsviçre’de doğan AN ve BN tanısı almış öz kız kardeşler ile anneleri üvey kız kardeşler arasında (N=782.938) gerçekleştirdikleri başka bir çalışmada YB üzerine genetik ve çevresel faktörlerin etkisini araştırmayı amaçlamış. Elde ettikleri istatistiksel veriler sonucunda AN kalıtım oranını %43, BN kalıtım oranını %41 olarak saptamışlar geri kalan oranı ise çevresel faktörler ile açıklamışlardır. Böylece AN ve BN’de genetik ve çevresel faktörlerin etkisinin benzer olduğu sonucunu elde etmişler ayrıca her iki YB için genetik çalışmaların gerekliliğine işaret etmişlerdir.

Son yıllarda giderek artan epigenetik araştırmalar da prenatal stresler, çocukluk ve ergenlik dönemindeki çevresel faktörlerin genetik kodları değiştirerek YB etiolojisinde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Genetik ve epigenetik araştırmalardaki son gelişmeler, YB’nin psikiyatrik, metabolik ve immünolojik bileşenlerle etkileşimlerini inceleme imkanı sunmaktadır. Bu çalışmaların ışığında YB’ye genetik yatkınlığı olan bireylerde bu sürecin nasıl başladığı ve devam ettiği ayrıntılı olarak anlaşılabilir.

Genetik Faktörler

Yapılan son çalışmalar, genetik faktörlerin YB’nin gelişme riskinin yaklaşık % 50-80’ini oluşturduğunu (19) ve YB’nin altında yatan nörobiyolojik faktörlere katkı sağladığını göstermiştir (20). AN, BN ve TYB’nin aileden geçen kalıtsal psikiyatrik rahatsızlıklar oldukları açıktır. Yapılan çalışmalar AN’nin görülme sıklığının birinci dereceden kadın akrabalarda önemli ölçüde daha yaygın olduğunu göstermiştir. Biyolojik olarak kardeş olan ve olmayan yaşları 14-24 arasında değişen kız çocukları arasında yapılan, yeme düzeyleri ve vücut imajı kaygılarının incelendiği çalışmada, biyolojik olarak kardeş olan kız çocukların benzer yeme davranışlarına sahip oldukları saptanmıştır (21). Daha da ikna edici bir şekilde, monozigotik ve dizigotik ikizler arasında yapılan çalışmalarda, sırasıyla AN için %76-%32, BN için %83-%32 ve TYB için %39- %39 şeklinde kalıtsallık oranı tespit edilmiştir (22).

Benzer şekilde klinik verilere göre AN yakalanma riski, genetik yatkınlığı olan bireylerin ailesel strese maruz kalmaları durumunda artmaktadır(23). İkiizlerle yapılan alışmalar, AN için 0.28 ile 0.74 arasında değişen kalıtsallık tahminleri vermiştir (24).

BN'nin genetik epidemiyolojisi hakkında AN'den çok daha az şey bilinmesine rağmen ailesinde BN bulunan bireylerde, özellikle BN görülme riski daha fazla olduğu tespit edilmiştir. BN'nin genetik geçiş ihtimalinin yaklaşık olarak 0.60 olduğu tahmin edilmektedir (25, 26). Hem AN hem de BN de genetik geçiş riski yüksek olsa da ikiizler arasında BN görülme olasılığı AN'den daha yüksektir (27).

TYB da AN ve BN gibi ailesel geçişli ve kalıtsaldır. İkiizler arasında kalıtım riski 0.39 ile 0.45 arasındadır (28).Obezite ve TYB arasında genetik olarak orta derecede (0.34) ilişkili bulunmaktadır (29).Günümüzde DSM-5'in belirlediği YB'nin çoğuyla ailesel ya da ikiizler arasında genetik geçiş riski araştırmaları yapılmamıştır.

Geçmişte, hastalıkların veya bozuklukların kalıtsallığını araştırmak için aile veya ikiiz çalışmaları yapılarak dolaylı olarak tahmini sonuçlar elde edilebiliyordu (30). şimdi ise kalıtsallığı genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından(*Genome Wide Association Studies-GWAS*) elde edilen verilerle doğrudan tahmin etmek mümkün (31, 32).Son yıllarda YB'de genetik yatkınlığı tespit etmek için Psikiyatrik Genomik Konsorsiyumu (Psychiatric Genomics Consortium-PGC) tarafından gerçekleştirilen prospektif ve geniş popülasyonları içine alan genom çapı ilişkilendirme alışmaları (GWAS) hız kazanmıştır.

PGC'nin, Avrupa kökenli bireylerden oluşan YB ve Madde Kullanım Bozuklukları alışma grupları arasında gerçekleştirdikleri ortak alışma YB ile madde kullanımı arasındaki genetik ilişkiyi GWAS'dan elde edilen verilerle ortaya koymuş ve ayrıca bozuk fenotipleri tespit etmişlerdir. Fenotip başına örneklem büyüklüğü ~2400 ila ~537 000 kişi arasında değişen çalışmada YB ve madde kullanımına bağlı fenotipler arasındaki tek nükleotid polimorfizmine (SNP) dayalı genetik korelasyonlar incelenmiştir. İstatistiksel veriler doğrultusunda alkol bağımlılığı, esrar kullanımına başlama ve esrar bağımlılığı ile AN ve tıkanıracasına yeme atakları ile karakterize AN arasında pozitif genetik korelasyon olduğu, sigara içme alışkanlığı ile tıkanıracasına yeme ile karakterize AN arasında negatif korelasyon olduğu sonucunu elde etmişlerdir. Bu sonuç AN alt tipleri arasında genetik yapıdaki potansiyel farklılıkları ortaya koymaktadır (33).

Önümüzdeki yıllarda özellikle AN, BN ve TYB üzerine yapılan GWAS çalışmalarından önemli bulguların elde edilmesi beklenmektedir. Ancak diğer YB tiplerinin de kapsamlı genetik yatkınlık riski araştırmalarına ihtiyacı vardır. Böylece bu çalışmalar sayesinde YB'ye yatkınlığın saptanması, önlenmesi ve doğrudan tedavisine katkı sağlanabilmesi mümkün olacaktır.

Çevre Faktörleri

Genler, yaşam boyunca (prenatal, çocukluk ve sonraki yaşam) meydana gelen çeşitli çevresel faktörlerden etkilenebilir. Pek çok psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi YB'de degenetik özelliklerin, çevre faktörler tarafından tetiklenmesiyle oluşan epigenetik değişiklikler sonucunda ortaya çıkması yüksek bir olasılıktır. Daha önce belirttiğimiz gibi, farklı ortamlarda yaşayan ikizler üzerinde yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin YB üzerinde güçlü etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada çevre etkisi ile stres altına giren fareler, AN'ye benzer beslenme şekli sergileyerek besin alımında kısıtlılığa gitmişlerdir (34). Benzer şekilde klinik veriler, genetik olarak yatkınlığı olup ailesel strese maruz kalan bireylerde AN görülme riskinin arttığını göstermektedir. Gebelikte fiziksel-ruhsal şiddete maruz kalma, çocukluk çağında geçirilen travmalar, ailevi sorunlar, tacize uğrama ve kalori kısıtlanmasına yönelik sosyal teşvik gibi çevresel faktörlerin AN'yi tetiklediği öne sürülmüştür (35).

Prenatal Çevre Faktörü

II. Dünya Savaşı esnasında gıda kısıtlılığı sebebiyle aç kalan annelerden doğan Hollandalı çocuklar üzerinde yapılan ünlü çalışma; kardeşler arasında DNA yapıları karşılaştırıldığında büyümeyi ve metabolizmayı düzenleyen genlerde DNA metilasyonu gerçekleştiğini, fiziksel yapı ile emosyonel regülasyonun değiştiğini göstermiştir (36). Benzer şekilde yapılan çalışmalarda gebelik sırasında karşılaşılan maternal depresyonun hippocampal glukokortikoid reseptör geninde (NR3C1) daha fazla hipokampal DNA metilasyonuna ve azalmış NR3C1 ekspresyonuna neden olduğu saptanmıştır. Bu durum yavruların stres reaktivitesini olumsuz yönde etkilemiştir (37,38).

Prospektif başka bir araştırma, gebeliğin üçüncü trimesterinde (27-40 hafta arası) çok şiddetli hava koşullarından dolayı (*1998 Quebec Buz Fırtınası), yoğun strese maruz kalan annelerin çocuklarından (N=54) alınan tükürük ve kan örneği incelemeleri sonucunda prenatal maternal stresin DNA metilasyonuna neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar prenatal stresler ile erken adölesan dönemde görülen YB arasında ilişki olduğunu göstermiştir (39).

Kazmi ve ark. (40) ilk kez maternal YB'nin doğacak olan yavrular üzerindeki olası epigenetik etkilerini araştırmak için aktif AN'li 21, iyileşmiş AN'li 43 ve 126sağlıklı gebeden alınan kordon kanının DNA'sındaki genom çapımetilasyonunu incelemiş. Aktif AN'li kadınların bebeklerinin, kontrol grubuna göre daha düşük metilasyon seviyesine sahipken, iyileşmiş AN'li kadınların bebeklerine kıyasla metilasyon seviyesinin biraz daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ek olarak, hamilelik sırasında aktif AN'li kadınların bebeklerinde, kolesterol biyosentezi ve nöral gelişimle ilgili genlerdeki metilasyon düzeyini diğer gruplardan anlamlı olarak farklı bulmuşlardı. Ayrıca anne dışında babadaki stres faktörünün de epigenetik mekanizmalar yoluyla doğacak olan çocukların sinir sistemi gelişimini etkileyebileceğini gösteren oldukça fazla literatür vardır (41).

Çocukluk Çağı Çevre Faktörü

YB üzerine yapılan hayvan çalışmalarında elde edilen bulguların insanlar hakkında ne ölçüde bilgi verdiği belirsiz olsa da, yaşamın erken dönemindeki çevre etkilerinin incelenmesinde bazı avantajları vardır. Çünkü çevresel strese maruz bırakılan hayvanlar rastgele seçilebilip deneysel olarak gelişmekte olan insan üzerinde asla yapılamayacak bir şekilde manipüle edilerek ve kontrol edilebilmektedir. Stresli koşullarda yetiştirilen hayvanların, strese uyum sağlamayla ilgili sistemlerde DNA metilasyonunda değişiklik olduğuna dair birçok kanıt vardır. Buna paralel olarak yapılan bir çalışma, çocuklukta istismara uğramış ve intihar eden olguların, istismara uğramamış ve intihar etmiş olgulara kıyasla, NR3C1 geninde daha fazla metilasyona ve daha düşük glukokortikoid reseptörü seviyesine sahip olduklarını göstermiştir (42). Steiger ve ark. (43)da daha önce intihar öyküsü olan BN'li kadınların NR3C1 geni promoterbölgesindeki spesifik CpG adacıklarında daha fazla metilasyona sahip olduklarını bulmuşlardır.

* (Kanada'nın en kötü doğal afeti olarak kabul edilir).

Ayrıca çocukluk çağında cinsel veya fiziksel istismar öyküsü olan BN'li kadınlarla yapılan çalışmada beyin kaynaklı nörotrofik faktör(BDNF) geninin promoter bölgesindeki spesifik CpG adacıklarında hipermetilasyon saptanmıştır (44). BDNF'nin nöralplastisitede, travmatik beyin hafızasında ve aşırı yemek yemede rol oynadığı düşünölmektedir (45). Roth ve ark. (46) yaptıkları araştırma da olumsuz çevre koşullarına maruz kalan yavru sıçanların BDNF geninin metilasyonunda meydana gelen kalıcı değişikliklerin, davranış şekillerinde değişime neden olduğunu göstermektedir.

Yine çocukluk çağında yüksek düzeyde strese maruz kaldığını bildiren BN'li ve komorbid borderline kişilik bozukluğu olan kadın olgularla yapılan

çalışmada, dopamin D2 reseptörünün gen promoter bölgesinde hipermetilasyon varlığı tespit edilmiştir (47). İnsanlar üzerinde yapılan çok sayıda araştırma sonuçları, yaşamın erken döneminde karşı karşıya kalınan stres (fiziksel veya cinsel istismar, ebeveyn bakımından yoksun kalma, zorlu yaşam koşulları, doğal afetler vb.) ile epigenetik değişiklikler, davranışsal ve zihinsel sağlık sorunlarını ilişkilendirmektedir (48-53).

Beslenme Ortamı Etkisi

YB'ler beslenmeyi önemli ölçüde etkilediğinden akla şu sorular gelmektedir; YB'lerin neden olduğu beslenme eksiklikleri epigenomu nasıl etkiler? Daha önemlisi de YB'lerin iyileşmesi beslenme bozukluğuna bağlı oluşan epigenetik değişiklikleri tersine çevirir mi? Bu soruların cevabı şu şekilde açıklanabilir: folik asit (folat), B12 ve kolin gibi besinler, DNA metilasyonu için gerekli olan metilin yapısını oluşturan karbon metabolizmasında rol alırlar. Bu yüzden YB'ler nedeniyle vücutta yeteri kadar bulunmamaları epigenetik değişikliklere neden olabilir (54). Besinlerin DNA metilasyonu üzerindeki etkisine dair kanıtların çoğu hayvan çalışmalarına dayansa da günümüzde insanlarda folat, kolin ve B vitamini gruplarının yaşam süresince DNA metilasyonu ile beyin fonksiyonlarını etkilediğine dair kanıtlar artmaktadır (54, 55). Ayrıca çok sayıda çalışma, beslenme davranışının epigenetik mekanizmalar aracılığıyla psikiyatrik bozukluklara neden olabileceğini ileri sürmektedir. AN'li olgularla yapılan bir çalışma da, tek karbon metabolizmasında yer alan besinlerin plazma seviyelerinin doğrudan DNA metilasyon düzeylerini etkilediğini göstermektedir (56).

YB'de DNA Metilasyonu Üzerine Bulgular

Epigenetik mekanizmalar, asıl DNA dizisinde değişiklik yapmadan gen ekspresyonunu etkiler. DNA metilasyonu, nükleotid baz çifti olan guanin ve sitozinin bulunduğu CpG adacıkları olarak adlandırılan gen bölgesine bir metil grubunun eklenmesidir. Hastalıkların kökenini araştırmak için yapılan DNA metilasyonu araştırmaları, kan ve tükürük gibi kolayca erişilebilen örneklerden noninvaziv yöntemlerle alınarak değerlendirilebilmesi yanında elde edilen bilgilerin oldukça kapsamlı olması (beyin yapısı hakkında bilgi verebilir) açısından avantajlıdır (57).

Yapılan son çalışmalar periferik dokulardan alınan örneklerin [Serotonin Taşıyıcı Gen (SLC6A4) veFK506 bağlayıcı protein 5 geni (FKBP5)] metilasyon seviyeleri ile beyin görüntüleme yöntemlerinden elde edilen veriler arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (58). Gen ifadelerinde oluşan metilasyonlar, YB ve kronik hastalıklara yol açabilecek epigenetik modifikasyonlara sebep olabilirler. Son yıllarda yapılan çalışma sonuçları, YB'nin mental

durum, metabolizma, antropometrik özellikler ve bağışıklık sistemi ile ilgili genlerdeki metilasyon değişiklikleriyle ilgili olduğunu göstermektedir. AN ile ilgili mevcut çalışmalar; nörotransmitter salınımı düzenleyen alfa-sinüklein, dopamin, oksitosin, histondeasetilaz ve leptin ekspresyonunu regüle eden genlerin metilasyonunun değiştiğini bildirmiştir (59-61).

Thaler ve ark. (62) yaptığı çalışmada, aktif AN'li (AN-Aktif) 69, AN'nin remisyon döneminde olan (AN-Rem) 21 ve kontrol grubu olarak 35 kadının, sosyal ve duygusal ilişkilerde etkisi bilinen oksitosin hormonunun reseptörü olan OXTR geninin çeşitli CpG bölgelerindeki metilasyon düzeylerini incelemişler. Her grup içinde, metilasyon düzeyleri ile sosyal davranış ölçütleri (bağlanmada güvensizlik-sosyal ilişkilerden kaçınma) arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. AN-Aktif grubunda, AN-Rem ve kontrol grubuna kıyasla OXTR geninde hipermetilasyon varlığını tespit etmişlerdir. AN-Rem grubunda daha düşük olduğu görölen metilasyon seviyesi ile sosyal davranış ölçütleri arasında önemli ölçüde pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Böylece bu çalışmanın sonuçları OXTR geninin metilasyonu ile sosyal davranış arasında ilişki olduğuna dair bazı kanıtlar sunmaktadır.

Boehm ve ark. (63) YB'de periferik DNA örneklerindeki metilasyon ile beyin fonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmaları, AN'li hastalarda emosyonel regülasyonda rol alan serotonin taşıyıcısı SLC6A4 geninin epigenetik varyasyonu ile dinlenme durumundaki beyin fonksiyonel bağlantıları arasında korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda YB şiddetine bağlı olarak kognitif ve emosyonel regülasyonla ilgili önemli beyin bölümlerinde bağlantı ağlarında artış olduğu belirlenmiştir. Başka bir çalışma da BN'li bireylerin, kardiyovasküler homeostazide rol oynayan atriyal natriüretik peptid-ANP gen promoterinde, kontrol grubuna göre daha yüksek metilasyona düzeyine sahip olduklarını bildirmiştir (64).

Primer olarak TYB tanısı olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında DNA metilasyonunu farklılıklarını araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Ancak 2021 Nisan ayında yayınlanan bir çalışma, 21 TYB ve 25 BN tanısı alan bireyler arasındaki genom çapında DNA metilasyon farklılıklarını analiz etmiş. Sonuç olarak TYB ve BN'li bireyler arasında genom çapında, önemli 11 farklı DNA metilasyon bölgesi tespit etmişler ayrıca TYB olan olguların metabolik fonksiyonlarla ilgili olan ST3GAL4, PRKAG2 ve FRK genlerinde hipometilasyona rastlarken BN'li olgularda ise böyle bir sonuç elde etmemişlerdir (65).

Bununla birlikte yapılan bir başka çalışmada, bipolar bozuklukla birlikte aşırı yeme davranışı gösteren hastaların, aşırı yeme göstermeyen bipolar bo-

zukluğu olan hastalara göre SLC1A2 (merkezi sinir sisteminde glutamatin-sinaptik aralıktan uzaklaştırılmasında rol oynar) geninde hipometilasyon olduğunu belirlemiştir (66). Günümüze kadar YB hakkındaki GWAS ve DNA metilasyon çalışmaları, en fazla AN'yi ele almıştır. Bu sebeple başta BN, TYB olmak üzere diğer YB üzerine yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Epigenom Çapında Metilasyon Çalışmaları

Aday gen veya global metilasyon ölçümlerinden daha üstün olan genom çapında metilasyon ölçümleri, çoklu Genomik lokusta bölgeye özgü değişikliklerin analizine izin verir. Booij ve ark. (67) bu türden yaptıkları ilk çalışmada, aktif AN'li 30 kadın ile sağlıklı 15 kadından alınan lökositlerden elde edilen DNA'daki metilasyon seviyelerini, illumina 450K teknolojisi kullanarak genom çapı ölçüm sonuçlarını kıyaslamışlardır. AN'li kadınlarda, kontrol grubuna göre histonasetilasyonu, RNA modifikasyonu, kolesterol depolama ve lipid taşınması ve dopamin ve glutamat sinyali ile ilişkili olduğu düşünülen genlerde hipermetilasyona uğramış 14 prob (tek iplikli DNA veya RNA'nın küçük bir parçası) belirlenmiştir. Ek olarak AN hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek ve daha az değişken global metilasyon paternleri belirlenmiştir. Ayrıca elde edilen bulgular sayesinde anksiyete, bağışıklık sistemi ve merkezi sinir sistemi fonksiyonu ile ilgili gen haritaları çıkarılarak hastalığın kronikliği ve DNA metilasyon seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir. Aynı teknolojiyi kullanarak 47 AN'li kadın ve 100 sağlıklı kadın ile yapılan başka bir çalışma metilasyon bulguları hakkında verdikleri bilgilerde şaşırtıcı şekilde Booij ve ark. elde ettiği sonuçlara paralel olarak hasta ve kontrol grupları arasında lipid metabolizması ve inflamasyonla ilişkili NR1H3 geni ile hücre dışı bir matriks glikoproteini kodlayan bağ dokusu bozuklukları ile ilişkili TNXB geninde hipermetilasyon belirlemişlerdir. Ayrıca TNXB geni eksikliği ile AN'de görülebilen eklem hiperaktivitesi ile karakterize bağ dokusu hastalığı olan Ehlers-Danlossendromu arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (68, 69).

AN'de genellikle aday gen metilasyon araştırmalarında strese adaptasyon, dürtü kontrolü ve nöral plastisiten sorumlu genlerle (dopamin, serotonin, oksitosin, BDNF) çalışılarak bu genlerde hipermetilasyona eğilim olduğu ortaya konmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışma AN'de, enerji regülasyonunda görev alan bir hormon olan leptin salınımını düzenleyen genlerdeki DNA hipermetilasyonunun AN ile ilgili olduğunu ve ilk kez tedaviye bağlı olarak da hipometilasyon gerçekleştiğini belirtmişlerdir (70).

Yakın zamanda büyüme hormonu salınımında görevli ghrelin hormonu reseptörü (GHS-R1a) ve tokluk hormonu olarak da bilinen leptin reseptörü (LEPR) ile ilgili genlerdeki değişmiş DNA metilasyonunun, AN patofiz-

yolojisine katkıda bulunabileceğinden yola çıkarak bir bilimsel çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışma düşük kilolu akut AN'li hastaların yanı sıra normal kilodaki AN'li hastalar ve sağlıklı kadın kontrol olguları incelemiştir. LEPR geninin DNA metilasyonu, gruplar arasında benzerlik gösterirken, GHSR1a genindeki metilasyon seviyesinin düşük ağırlıklı AN grubunda, kontrol grubuna kıyasla artmış olduğu saptanmıştır. AN'de GHSR1a genindeki metilasyon değişikliğini inceleyen ilk çalışma olarak elde ettiği sonuçlar AN tedavisi için katkı sağlayabilir (71).

PGC tarafından yürütölen ve son zamanlarda yayınlanan iki GWAS çalışması da ilgi çekici bulgular ortaya koymuştur. Bunlardan ilki, AN'li 3.495 olgu ile 10.982 sağlıklı kontrol grubundan elde edilen DNA'lar incelenerek 12. kromozomun (tip 1 diyabet ve otoimmün hastalıklarla ilgili olan) bir lokusu AN ile ilişkilendirmiştir (72). Ayrıca bu çalışmada, AN ile akıl hastalığı fenotipleri (örneğin nevroitiklik) ve fiziksel sağlık ilgili fenotipler hızlı glikoz ve lipid metabolizması, düşük vücut kitle indeksi (BMI) ile ilişkili genetik korelasyonlar elde edilmiştir. Diğer bir deyişle, bulgular AN'nin beklenen psikiyatrik bileşenlerin yanında önemli metabolik ve otoimmün bileşenlere sahip olduğunu göstermiştir. GWAS yöntemiyle yapılan ikinci çalışma ile 16.992 AN'li olgu ile 55.525 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun DNA'larından elde edilen veriler sonucunda yine psikiyatrik özellikler (örn. obsesif-kompulsif bozukluk, majör depresif bozukluklar), metabolik özellikler (örn. insülin direnci, lipid metabolizması) ve antropometrik özelliklerle (örn. düşük BMI, düşük yağ kitlesi) ilgili sekiz önemli genetik lokusun AN ile bağlantısı olduğu saptanmıştır (73). Bu çalışmalara göre, AN için genetik yatkınlık yalnızca psikiyatrik özelliklere bağlı değil, aynı zamanda metabolik ve belirli fiziksel (antropometrik) özellikleri de kapsamaktadır.

1989 ile 2006 yılları arasında Danimarka'da doğan ve tüm çocuk ve ergenlerin kapsayan, ülke çapında gerçekleştirilen kohort çalışmada, olgular 2012'ye kadar takip edilmiştir. Tıbbi kayıtlardan, YB, otoimmün ve otoinflamatuar hastalık tedavisi görmüş ve görmekte olan olgulara ulaşılmıştır. 930.977 bireyi içeren (%48.7 kız) bu araştırmadan elde edilen verilerle, otoimmün veya otoinflamatuar hastalıkları olan çocuk ve ergenlerde YB görülme riskinin önemli ölçüde yüksek olduğunu sonucuna varmışlardır. Bu risk oranları, AN için %36, BN için %73 ve tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu için de %72 olarak belirlenmiştir (74). Yapılan bu çalışma, yukarıda bahsedilen GWAS yöntemiyle yapılan iki çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir.

Steiger ve ark. (75) aktif AN'li 75 kadın olgu ile en az bir yıldır remisyonunda olan 31AN'li kadın ve kontrol grubu olarak 41 sağlıklı kadından alınan

lökositlerdeki GWAS ölçüm sonuçlarını kıyaslayarak, aktif AN'li kadınlarda mental sağlık durumu, metabolizma ve bağışıklık fonksiyonuyla ilgili genlerde DNA metilasyon değişiklikleri olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda remisyonadaki AN'li olguların metilasyon seviyelerinin, yanı sıra serotonin ve insülin aktivitesi, glikoz metabolizması ve bağışıklık sistemiyle ilgili genlerdeki problemlerde de aktif AN'li gruptan farklı olduğunu tespit etmişlerdir. Böylece şaşırtıcı şekilde remisyonunda olan olgulardaki metilasyonun, kontrol grubu ile benzerlik gösterirken aktif AN'li bireylerden farklı olması YB olan bireylerdeki epigenetik değişikliklerin geri döndürülebilir olabileceğini düşündürmektedir. Eğer öyleyse, DNA metilasyonu, hastalık evreleme veya tedavi yanıtını bir belirteci olarak da kullanılabilir.

Bulik ve ark. (76) AN, BN ve TYB'da genlerin ve çevrenin rolünü inceledikleri uluslararası bir araştırma Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avustralya (AU), Yeni Zelanda (NZ) ve Danimarka'da (DK) yaşayan YB olan 14.500 olgu ile 1.500 sağlıklı bireyin katıldığı bu alandaki en kapsamlı çalışmadır. Bu çalışmada YB ile genetik yapı arasındaki ilişkinin araştırılmasında kullanılmak üzere bir veri tabanı oluşturmak amaçlanmıştır. Bu sebeple örneklem büyüklüğünü genişletmek bu çalışma grubunun en önemli hedeflerinden biridir. Katılımcıların özgeçmişi, soygeçmişi, yaşam standartları ve sosyodemografik bilgileri anket yoluyla elde edilmiştir. Olguların genotip incelemesi, ABD, AU ve NZ'daki katılımcılardan alınan tükürük örnekleri aracılığıyla, DK'daki olguların ise ulusal hasta kaydından elde edilen kan analiz sonuçları kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen veriler PGC'nin Yeme Bozuklukları Çalışma Grubundan alınan verilerin meta-analiziyle GWAS araştırması yapılmıştır. Bu çalışma ile AN, BN, TYB ile psikiyatrik hastalıklar, metabolik bozukluklar, antropometrik özellikler, fiziksel aktivite ve eğitim fenotipleri arasındaki genetik korelasyon belirlenerek YB'ye yatkınlık önceden tespit edilerek ve tedavisi için yeni yöntemler geliştirilebilecektir.

SONUÇ

Şimdiye kadar yapılan epigenetik araştırmalar sınırlı sayıda olsa da önemli veriler elde edilmiştir. Genetik ve epigenetik araştırmalar, YB ile psikiyatrik, metabolik ve otoimmün hastalıklar arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Epigenetik çalışmalar sayesinde YB ortaya çıkmasında genetik ve çevre faktörlerinin nasıl etkileşime girdiği fizyolojik olarak açıklanabilir. Böylelikle YB riski taşıyan bireylerin saptanması, hastalığı evreleme, alt tiplerini belirleme ve kişiye özel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile tedavinin yanıtını

değerlendirilmesi sağlanabilir. Bahsettiğimiz alışmalar ümit verici olsa da YB ile DNA metilasyonu arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve kliniğe katkısı için farklı coğrafi bölgelerde yaşayan, geniş popülasyonları içine alan, uzun soluklu kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Marcus MD, Wildes JE. Obesity: is it a mental disorder? *Int J Eat Disord.* 2009; 42(8):739–53.
2. Oğuz EG. Balıkesir üniversitesi öğrencilerinde yeme tutumu ve yeme bozuklukları yaygınlığı ve ilişkili faktörlerin araştırılması. Uzmanlık Tezi. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2018.
3. Zipfel S, Giel KE, Bulik CM, Hay P, Schmidt U. Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *Lancet Psychiatry.* 2015;2(12):1099–111.
4. Gibson D, Workman C, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychiatr Clin North Am.* 2019; 42(2):263–74.
5. Schalla MA, Stengel A. Gastrointestinal alterations in anorexia nervosa-a systematic review. *Eur Eat Disord Rev.* 2019; 27(5):447–61.
6. Wade TD. Recent research on bulimia nervosa. *Psychiatr Clin North Am.* 2019;42 (1):21–32.
7. Razzoli M, Pearson C, Crow S, Bartolomucci A. Stress, overeating, and obesity: Insights from human studies and preclinical models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;76:154–62.
8. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization world mental health surveys. *Biol Psychiatry.* 2013; 73(9):904–14.
9. Hay P, Girosi F, Mond J. Prevalence and sociodemographic correlates of DSM-5 eating disorders in the Australian population. *J Eat Disord.* 2015; 3:19-25.
10. Strand M, Hausswolff-Juhlin Y, Welch E. A systematic scoping review of diagnostic validity in avoidant/restrictive food intake disorder. *Int J Eat Disord.* 2019; 52(4):331–60.
11. Hartmann AS. Pica behaviors in a German community-based online adolescent and adult sample: an examination of substances, triggers, and associated pathology. *Eat Weight Disord.* 2020;25(3):811-15.
12. Absah I, Rishi A, Talley NJ, Katzka D, Halland M. Rumination syndrome: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(4):1-8.
13. Strober M, Freeman R, Lampert C, Daimand J, Kaye W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: Evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry.* 2000;157(3):393-401.
14. Çam HH. Ergenlerde yeme bozukluğu görülme sıklığı ve ruhsal semptomlarla ilişkisi. *Türk J Public Health.* 2017;15(2):96-105.

15. Unal E, Aydin R, Gokler ME, Unsal A. Eating disorders and anxiety among high school students in Western area of Turkey. *Int J Res Med Sci.* 2016;4:3513-20.
16. Baylan G. Ergenlerde Yeme Bozukluğu Belirtilerinin Prediktörleri. Eskişehir Osmangazi University Academic Open Access System (ESOG)<http://openaccess.ogu.edu.tr:8080/xmlui/handle/11684/1866>. 2005.
17. Yao S, Kuja-Halkola R, Martin J, et al. Associations Between Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder and Various Eating Disorders: A Swedish Nationwide Population Study Using Multiple Genetically Informative Approaches. *Biological Psychiatry.* 2019; 86:577–86.
18. Yao S, Larsson H, Noring C, et al. Genetic and environmental contributions to diagnostic fluctuation in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychological Medicine.* 2021; 51:62–9.
19. Bulik, CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry.* 2006;63(3):305-12.
20. Hinney A, Volckmar AL. Genetics of eating disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2013; 15(12):423-32.
21. Klump KL, Suisman JL, Burt SA, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental influences on disordered eating: An adoption study. *J Abnorm Psychol.* 2009;118:797–805.
22. Yilmaz Z, Hardaway JA, Bulik CM. Genetics and epigenetics of eating disorders. *Adv Genomics Genet.* 2015;5:131–50.
23. Steiger H, Thaler L. Eating disorders, gene-environment interactions and the epigenome: Roles of stress exposures and nutritional status. *Physiol Behav.* 2016; 162:181–5.
24. Klump KL, Miller KB, Keel PK, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population-based twin sample. *Psychol Med.* 2001;31(4):737–40.
25. Bulik CM, Thornton LM, Root TL, Pisetsky EM, Lichtenstein P, Pedersen NL. Understanding the relation between anorexia nervosa and bulimia nervosa in a Swedish national twin sample. *Biol Psychiatry.* 2010;67(1):71-7.
26. Trace SE, Thornton LM, Baker JH, et al. A behavioral-genetic investigation of bulimia nervosa and its relationship with alcohol use disorder. *Psychiatry Res.* 2013; 208(3):232-7.
27. Bulik CM, Sullivan PF, Kendler KS. An empirical study of the classification of eating disorders. *Am J Psychiatry.* 2000;157:886–95.
28. Javaras KN, Laird NM, Reichborn-Kjennerud T, Bulik CM, Pope Jr HG, Hudson JI. Familiality and heritability of binge eating disorder: re-

- sults of a case-control family study and a twin study. *Int J Eat Disord.* 2008;41(2):174–9.
29. Bulik CM, Sullivan PE, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating. *Int J Eat Disord.* 2003;33(3):293–8.
 30. Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet.* 2008;9(4):255–66.
 31. Yang J, Lee SH, Goddard ME, Visscher PM. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *Am J Hum Genet.* 2011;88(1):76–82.
 32. Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V, et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat Genet.* 2015;47(11):1236–41.
 33. Munn-Chernoff MA, Johnson EC, Chou YL, et al. Shared genetic risk between eating disorder- and substance-use-related phenotypes: Evidence from genomewide association studies. *Addiction Biology.* 2021; 26:e12880-900.
 34. Madra M, Zeltser LM. BDNF-Val66Met variant and adolescent stress interact to promote susceptibility to anorexic behavior in mice. *Transl Psychiatry.* 2016;6(4):e776-85.
 35. Karwautz AF, Wagner G, Waldherr K, et al. Gene-environment interaction in anorexia nervosa: Relevance of non-shared environment and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry.* 2011;16(6):590-2.
 36. Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat Commun.* 2014;5:5592-605.
 37. Nemoda Z, Szyf M. Epigenetic alterations and prenatal maternal depression. *Birth Defects Res.* 2017;109(12):888-97.
 38. Suderman M, McGowan PO, Sasaki A, et al. Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109 (Suppl 2):17266-72.
 39. St-Hilaire A, Steiger H, Liu A, et al. A prospective study of effects of prenatal maternal stress on later eating-disorder manifestations in affected offspring: Preliminary indications based on the Project Ice Storm cohort. *Int J Eat Disord.* 2015;48(5):512-6.
 40. Kazmi N, Gaunt TR, Relton C, Micali N. Maternal eating disorders affect offspring cord blood DNA methylation: A prospective study. *Clin Epigenetics.* 2017;9:120-8.
 41. Chan JC, Nugent BM, Bale TL. Parental advisory: Maternal and paternal stress can impact offspring neurodevelopment. *Biol Psychiatry* 2018;83(10):886-94.

42. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat NeuroSci.* 2009;12(3):342-8.
43. Steiger H, Labonte B, Groleau P, Turecki G, Israel M. Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in bulimic women: Associations with borderline personality disorder, suicidality, and exposure to childhood abuse. *Int J Eat Disord* 2013;46(3):246-55.
44. Thaler L, Gauvin L, Joobor R, et al. Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: Associations with childhood abuse and borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;54:43-9.
45. Notaras M, Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Mol Psychiatry.* 2020;25(10):2251-74.
46. Roth TL, Sweatt JD. Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences. *Horm Behav.* 2011;59(3):315-20.
47. Groleau P, Joobor R, Israel M, Zeramardini N, DeGuzman R, Steiger H. Methylation of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene promoter in women with a bulimia-spectrum disorder: Associations with borderline personality disorder and exposure to childhood abuse. *J Psychiatr Res.* 2014;48(1):121-7.
48. Cecil CAM, Zhang Y, Nolte T. Childhood maltreatment and DNA methylation: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;112:392-409.
49. Holmes LJr, Shutma E, Chinaka C, Deepika K, Pelaez L, Dabney KW. Aberrant epigenomic modulation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in early life stress and major depressive disorder correlation: Systematic review and quantitative evidence synthesis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(21):4280-97.
50. Jawahar MC, Murgatroyd C, Harrison EL, Baune BT. Epigenetic alterations following early postnatal stress: A review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. *Clin Epigenetic.* 2015;7:122-35.
51. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:139-52.
52. Jawaid A, Roszkowski M, Mansuy IM. Transgenerational epigenetics of traumatic stress. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2018;158:273-98.
53. Watkeys OJ, Kremerskothen K, Quide Y, Fullerton JM, Green MJ. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) DNA methylation in association with trauma, psychopathology, transcript expression, or genotypic variation: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;95:85-122.

54. Amenyah SD, Hughes CE, Ward M, et al. Influence of nutrients involved in one-carbon metabolism on DNA methylation in adults-a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2020;78(8):647-66.
55. McGarel C, Pentieva K, Strain JJ, McNulty H. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(1):46-55.
56. Stevens AJ, Rucklidge JJ, Kennedy MA. Epigenetics, nutrition and mental health. Is there a relationship? *Nutr Neurosci.* 2018;21(9):602-13.
57. Szyf M. Epigenetics, a key for unlocking complex CNS disorders? Therapeutic implications. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(5):682-702.
58. Braun PR, Han S, Hing B, et al. Genome-wide DNA methylation comparison between live human brain and peripheral tissues within individuals. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):47-57.
59. Frieling H, Gozner A, Romer KD, et al. Global DNA hypomethylation and DNA hypermethylation of the alpha synuclein promoter in females with anorexia nervosa. *Mol Psychiatry.* 2007;12(3):229-30.
60. Frieling H, Römer KD, Scholz S, et al. Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2010;43(7):577-83.
61. Kim YR, Kim JH, Kim MJ, Treasure J. Differential methylation of the oxytocin receptor gene in patients with anorexia nervosa: A pilot study. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88673-80.
62. Thaler L, Brassard S, Booij L, et al. Methylation of the OXTR gene in women with anorexia nervosa: Relationship to social behavior. *Eur Eat Disord Rev.* 2020;28(1):79-86.
63. Boehm I, Walton E, Alexander N, et al. Peripheral serotonin transporter DNA methylation is linked to increased salience network connectivity in females with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci.* 2019;45(1):206-13.
64. Frieling H, Bleich S, Otten J, et al. Epigenetic downregulation of atrial natriuretic peptide but not vasopressin mRNA expression in females with eating disorders is related to impulsivity. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(11):2605-9.
65. Rodríguez-López ML, Martínez-Magaña JJ, Ruiz-Ramos D, et al. Individuals Diagnosed with Binge-Eating Disorder Have DNA Hypomethylated Sites in Genes of the Metabolic System: A Pilot Study. *Nutrients.* 2021;13(5):1413-21.
66. Jia YF, Choi Y, Ayers-Ringler JR, et al. Differential SLC1A2 promoter methylation in bipolar disorder with or without addiction. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:217-30.

67. Booij L, Casey KE, Antunes JM, et al. DNA methylation in individuals with anorexia nervosa and in matched normal-eater controls: A genome-wide study. *Int J Eat Disord.* 2015;48(7):874-82.
68. Kesselmeier M, Putter C, Volckmar AL, et al. High-throughput DNA methylation analysis in anorexia nervosa confirms TNXB hypermethylation. *World J Biol Psychiatry.* 2018;19(3):187-99.
69. Lee M, Strand M. Ehlers-Danlos syndrome in a young woman with anorexia nervosa and complex somatic symptoms. *Int J Eat Disord.* 2018;51(3):281-4.
70. Neyazi A, Buchholz V, Burkert A, et al. Association of leptin gene DNA methylation with diagnosis and treatment outcome of anorexia nervosa. *Front Psychiatry.* 2019 11;10:197-208.
71. Batury VL, Walton E, Tam F, et al. DNA methylation of ghrelin and leptin receptors in underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research.* 2020;131:271-8.
72. Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, et al. Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2017;174(9):850-8.
73. Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton, et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet.* 2019;51(8):1207-14.
74. Zerwas S, Larsen, JT, Petersen L, et al. Eating disorders, autoimmune, and autoinflammatory disease. *Pediatrics.* 2017;140(6):e20162089-98.
75. Steiger H, Booij L, Kahan E, et al. A longitudinal, epigenome-wide study of DNA methylation in anorexia nervosa: Results in actively ill, partially weight-restored, long-term remitted and non-eating-disordered women. *J Psychiatry Neurosci.* 2019;44(3):205-13.
76. Bulik CM, Thornton LM, Parker R, et al. The Eating Disorders Genetics Initiative (EDGI): study protocol. *BMC Psychiatry.* 2021;21:234-42.

Tüberküloz Tedavisinde İlaç Direnci ve Tedavi Rejiminde Umut Vadeden Yeni İlaçlar

Figen Orhan¹

Özet

Tüberküloz, son 2 yılda %14 artışla 2021 yılında tahminen 1,6 milyon insanın ölümüne yol açarak dünyanın önde gelen bulaşıcı hastalığı olmaya devam etmektedir. Son iki yıldaki TB ve çoklu ilaca dirençli (ÇİD-TB) vakalarının sayısındaki bu artış, COVID-19 pandemisinin tüberküloz üzerindeki derin etkisini de yansıtmaktadır. *M. tuberculosis*'de artan ilaç direnci insidansı, mevcut antibiyotiklerin etkinliğini azalttı ve bu hastalıkla mücadele çabalarını karmaşık hale getirdi. Günümüzde yalnızca yeni ilaçların geliştirilmesine değil aynı zamanda, tedavi başarısını artırmak ve antibiyotik direncinin daha fazla yayılmasını önlemek için optimize edilmiş ilaç kombinasyonlarının belirlenmesine de acilen ihtiyaç vardır.

Son 10 yıl içerisinde MDR/XDR tedavisine eklenen üç yeni ilaç (bedaquilin, delamanid ve pretomanid) ve yeniden tasarlan iki yeni ilaç (linezolid ve klofazimin) hastaların tedavisi için umut ışığıdır. Ancak bu ilaçların kombinasyonları ve uygun dozları için çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca toksisitesi düşük, etkili ve tamamen oral kullanımlı yeni ilaç hedefleri (GyrA/B, ATP sentaz, QcrB, DprE1, FadD32, Pks13 ve MmpL3) için hayvan deneyleri ile preklinik çalışmalar dünyanın bir çok ülkesinde yürütülmekte ve sonuçlar bilim dünyası ile paylaşılmaktadır.

Giriş

Tüberküloz tek bir bulaşıcı hastalığa bağlı ölüm nedeni olarak, 2007'den COVID-19 pandemisine kadar olan sürede, HIV/AIDS'i geride bırakarak, dünyanın önde gelen bulaşıcı hastalığı olmuştur (Alsayed, 2023). Ayrıca, antimikrobiyal dirençle ilişkili ölümlerin çoğundan sorumlu olan altı patojen mikrobiyal ajandan biridir (Rao, 2023).

Tüberkülozda modern kemoterapötik uygulama, 1944 yılında streptomisin (STM)'in tedaviye girmesiyle başlamıştır. Aynı yıl TB basilinin yüksek oksijen tüketimi yaptığıнын saptanmasıyla para-aminosalisilik asit (PAS)'ın mikobakterilere karşı etkili olacağı düşünülmüş ve iki ilacın birlikte kullanıl-

1 Atatürk üniversitesi Sağlık hizmetleri meslek yüksekokulu. figen.kayserili@hotmail.com, Orcid: 0000-0002-1839-3434

masıyla tedavide başarı elde edilmeye başlanmıştır. Tüberküloz tedavisindeki en önemli ilerleme ise, 1952 yılında bakterisidal etkinlik gösteren izoniazid (INH) ve dormant basiller üzerinde de etkili pirazinamid'in (PZA) keşfedilmesi ile olmuştur. 1960'larda keşfedilen etambutol (EMB) hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilmesi nedeniyle PAS'ın yerini almıştır. 1970 yılında TB tedavisinin en etkili ilacı olarak günümüzde hala kullanılmakta olan rifampisin (RIF) keşfedilmesiyle de tedavide önemli başarılar elde edilmiştir.

Kombine ilaç rejimi ile tedavi süresi 24 aydan 9 aya kadar inerken rifampisin keşfi dünya genelinde çoğu sanatoryumun kapatılmasına varacak kadar başarı sağlamıştır. Ancak, 1985 yılından sonra HIV pozitif olguların yaygınlaşması, immünoşüpresif tedavilerin artması ve sağlık tarama programlarındaki aksaklıklar nedeniyle, TB olgularının sayısında yeniden artış görülmüştür ve ÇİD-TB vakalarında tedavi süreleri uzamış, kullanılan ilaçların etkinliği ise azalmıştır (Aksöz, 2014; Kıttana, 2020).

TÜBERKÜLOZDA İLAÇ DİRENCİ

İlaça dirençli tüberküloz, dünya çapındaki tüberküloz salgınının arkasındaki itici faktör olarak küresel bir tehdit olmaya devam etmektedir. Tedavide uygulanan birinci seçenek ilaçlara karşı hastalarda direnç gelişmesi olumsuzluklara yol açmakta ve DSÖ'nün tüberküloz eradikasyon hedefinde her geçen gün imkansız kılmaktadır. Günümüzde, tedaviye eklenecek etkili ve toksisitesi az yeni ilaçlarla, evrensel tedavi rejimi oluşturmaya acilen ihtiyaç vardır. Çünkü 2020 yılında toplam 157.903 rifampine dirençli tüberküloz (MDR/RR-TB) vakası bildirilmiştir. Bu vakaların 25.681'i de ek olarak, levofloksasin/moksifloksasin, bedakuilin ve linezolid'e karşıda direnç göstermiştir (Conradie, 2022).

Rifampisine dirençli TB (RR-TB), izoniazide dirençli TB ve çoklu ilaç dirençli TB (izoniazid ve rifampisine direnç olarak tanımlanan MDR-TB) ve ayrıca yaygın ilaca dirençli TB (rifampine, bir florokinolon ve bir aminoglikozide dirençli olarak tanımlanan XDR-TB) veya tedaviye yanıt vermeyen dirençli tüberküloz hastalarına; bedakuilin ve florokinolonlar gibi ikinci sıra ilaçları içeren daha fazla yan etkili ve daha pahalı (kişi başına ≥ 1000 ABD doları) tedavi rejimlerinin uygulanmasını gerektirir (WHO 2022, Global tuberculosis report 2021).

Tüberküloz tedavisi için yeni yöntemlerin geliştirilme çalışmaları sıkı şekilde devam etmektedir. Bu çalışmalar sadece tüberkülozla yaşayan insanların bakımını iyileştirmeye yardımcı olmakla kalmayacak, aynı zamanda tü-

berküloz patofizyolojisinde hedefe yönelik tedavilerin kombinasyonuna da imkan sağlayacaktır. (Aktaş, 2022)

TEDAVİ REJİMİNE EKLENEN YENİ İLAÇLAR

Tüberküloz hastalarına uygulanan tedavi, 9 ila 24 arasında süren ve kombine ilaç tedavisini gerektiren tedavi rejimidir. Ancak bu kombinasyonda yer alan ilaçların uzun süreli kullanımı kardiyak toksik etkiler, nöropati ve karaciğer fonksiyon bozukluğu dahil olmak üzere hastalar üzerinde ciddi yan etkiler göstermektedir (Conradie, 2022). Ayrıca, uzun süren bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar direnç gelişimi nedeniyle yetersiz kalmaya başlamıştır. Tedavi sürelerinin kısaltılmasını sağlayacak, özellikle bakterinin latent dönemine de etkili olabilecek, düşük toksisiteli alternatif yeni ilaçların bulunmasına duyulan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır (Aksöz, 2014).

Yeni antitüberküloz ilaç arayışlarının başlıca nedenleri; tedavi süresini daha da kısaltabilmek, ÇİD-TB tedavisinde başarı sağlamak, latent tüberkülozlu hastalarda daha etkin tedavi sağlamak ve antiviraller ile etkileşime girmeyen ilaçlara olan ihtiyaçtır. Nitekim FDA'nın faz II aşamasında deneyleri devam eden bir ilaca onay vermesi yeni tüberküloz ilaçlarına olan aciliyeti göstermektedir. 1970'lerde bulunan rifampisinden sonra tüberküloza karşı gerçekten etkili yeni bir ilaç geliştirilmemiştir. Ancak bu konuda ümit verici çalışmalar mevcuttur (Ignatius, 2019).

Günümüzde tüberküloz tedavisinde DSÖ tarafından önerilen kombinasyonlar ve dozlar uygulanmaktadır. Bedakuilin, klofazimin, linezolid, delamanid ve pretomanid gibi yeni veya yeniden tasarlanmış ilaçların kullanımı, ÇİD ve XDR-TB tedavisini kısaltmak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için ümit vermektedir. 2012'den önceki kırk yılda TB için onaylanan yeni bir ilaç yoktur. BDQ ve DLM, bu tarihten sonra ikinci basamak tedavi rejimine eklenen TB tedavisi için onaylanan yeni etki mekanizmalarına sahip ilk antitüberküloz ilaçlardır. Ancak bu bileşiklere karşı klinik direnç, piyasaya sürülmelerinin ardından, üç yıldan daha kısa bir süre sonra rapor edilmiştir (Rao, 2023). Bu sebeple, bu ilaçların direnç kazanma riskini en aza indirmek için bu ajanların diğer ilaçlarla kombinasyon halinde optimal klinik kullanımına rehberlik edecek verilerin aralıksız literatüre eklenmesine de ihtiyaç vardır (Kadura, 2020). Ayrıca klinisyenlere rehberlik etmesi için çocuklar, hamile kadınlar ve HIV ile yaşayan insanlar arasında yeni ilaçlarla ilgili daha fazla araştırmaya da ihtiyaç vardır (Ignatius, 2019). DSÖ, ikinci basamak ilaçlar ve yeni anti-ÇİD-TB ilaçlarını, A-C grupları olarak üç alt gruba ayırmıştır (Finger, 2023) Tedavi rejimine eklenen üç ilaca ait bilgiler **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1: ÇİD-TB tedavi rejimine eklenen yeni ilaçlar (Black,2021; Finger, 2023; Domínguez, 2023)

İlacın Adı	Etki Mekanizması	Kimyasal Sınıfı	Faz Aşaması	Sınıf
Bedaquiline	ATP sentez inhibitörü/ bakterisidal	Diarilkinolin	Faz IIb	A
Delamanid	Mikolik asit sentezini inhibisyonu/bakterisidal	Nitroimidazol	Faz III	C
Pretomanid	Mikolik asit sentezini inhibisyonu/bakterisidal	Nitroimidazol	Faz II/III	C

1.Bedaquiline (BDQ): 1960'lerden günümüze yeni antitüberküloz ilaçların keşfindeki gelişmeler kısıtlyken 40 yılı aşkın yılı aşkın bir süre sonra ilk kez, ÇİD-TB tedavisinde kullanım için "Bedaquilin" Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Faz II aşamasındayken 2012 aralık ayı sonunda onay almıştır (100 mg tablet, Johnson & Johnson, ABD) (Aksöz B, 2013; Kıtana F, 2020). Bir diarilkinolin olan bedaquilin, farmakolojik etkinliğini, hücre içi ATP düzeylerini azaltarak ve mikobakteriyel ATP sentezini inhibe ederek gösterir (Conradie, 2022). Bedaquilin'in benzersiz ve spesifik anti-mikobakteriyel aktivitesi, mikobakteriyel ATP sentezinin proton pompasının inhibisyonundan kaynaklanır. 2019 yılında DSÖ bedaquilin'i, linezolid ile beraber A grubu ajanlar olarak sınıflandırılmıştır (Chesov, 2022).

Preklinik veriler, BDQ'in, MTB'ye karşı bakterisidal tüberküloz dışı mikobakterilere karşı ise bakteriyostatik etkisi olduğunu göstermiştir. Farelerde yapılan deneylerde BDQ, rifampisinden daha üstün sterilize edici aktiviteye sahip olduğu ve çoklu ilaç rejimlerinde tedavi için gereken tedavi süresini kısalttığı gözlemlenmiştir (Ignatius, 2019).

Yeni etki mekanizmalarına sahip olmaları nedeniyle bu ilaçlara karşı direnç görülemeyeceği öngörülmüştür. Ancak ilaçların kullanıma girmesinden kısa süre sonra dünyanın çeşitli bölgelerinden dirence neden olan mutasyonlar bildirilmiştir. Çoğu ÇİD-TB hastası için artık ilaç seçeneklerinin tükendiği noktada son umut haline gelen bedaquiline ve delamanid'e karşı direncin artmaması için, ilaçların doğru ve dikkatli kullanılması büyük önem arz etmektedir. Ayrıca bu iki ilacın keşfedilmesinin üzerinden 10 yıldan fazla zaman geçmesine rağmen henüz bir *in vitro* antimikrobiyal duyarlılık testi (ADT) protokolü yayınlanmamıştır (Kıtana, 2020).

BDQ kullanımına bağlı, hastalarda artan aritmi ve ölüm riski gizemi ni korumaktadır (Alsayed, 2023) bu yüzden Türkiye’de kullanımı, ÇİD-TB hastalarının tedavi rejimini oluşturmak için duyarlı ve kullanılmamış ilaç sayısının yeterli olmadığı durumlarla sınırlandırılmıştır. Ayrıca, bu ilacın kullanım kararı, ÇİD-TB tedavisi veren Türkiye’deki 4 hastanenin ilgili uzmanları tarafından verilir (Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi, 2019).

2. Delamanid (DLM): Son 50 yılda küresel olarak onaylanan iki yeni anti-TB ilacından biri olup C grubu bir ilaçtır. Bu ilaç bedakulin’den sonra onay alan ikinci yeni tüberküloz ilacıdır. Delamanid, MDR ve XDR TB’yi tedavi etmek için kullanılan bir dihidro-nitroimidazooksazol türevidir. Delamanid, MTB’nin kuru ağırlığının üçte birini oluşturan bir hücre duvarı lipidi olan ketomikolatın sentezini inhibe ederek etki gösterir (Ignatius, 2019). Delamanid 2014 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından devam eden klinik deneyler beklenirken faz IIB denemesinden elde edilen umut verici sonuçlara dayanarak, MDR-TB tedavisine yönelik tıbbi ihtiyaçla şartlı olarak onay aldı (Kadura, 2020). Tüberküloz tedavisinde birinci seçenek ilaç olarak kullanılan izoniazid ile benzer etkiye sahip olan delamanid’in etken maddesi *Streptomyces eurocidicus*’tan izole edilmiş olup, güçlü *in vitro* ve *in vivo* anti-TB aktivitesine sahiptir (Khoshnood, 2021). Preklinik veriler bu ilacın, MTB’ye karşı son derece düşük MIC konsantrasyonuna sahip olduğunu göstermiştir (0,006–0,024µg/mL) (Ignatius, 2019). Delamanid, hayal kırıklığı yaratan faz 3 sonuçlarına rağmen, MDR-TB için tüm oral rejimlerde refakatçi ilaç olarak rol almaktadır (Ignatius, 2019). Ülkemizdeki kullanımı bedakulin ile benzer olarak ÇİD TB tedavisi uygulayan 4 hastanenin uzman hekimlerinden onay alınarak uygulanır.

3. Pretomanid (Pa): ÇİD/XDR-TB’ye dirençli formların tedavisinde umut ışığı, ağustos 2019’da FDA tarafından pretomanidin onaylanmasıyla oldu. Bu ilaç, delamanid ve bedaquiline ile birlikte son 40 yılda onaylanan üçüncü anti-tb ilacıdır (Finger, 2023). Delamanid’e benzer etkiye sahip olan pretomanid, aktif olarak çoğalan basillerde mikolik asit sentezini inhibe eden bir nitroimidazoldür (Ignatius, 2019). FDA bu ilacın endikasyonunu XDR-TB veya ilaca toleranssız MDR-TB olan erişkin hastalarla sınırladı (Kadura, 2020) Son zamanlarda BDQ, pretomanid (PMD) ve linezolid’den (BPAL rejimi) oluşan daha kısa süreli yeni bir rejim, XDR-TB hastalarında uygulanmak üzere FDA tarafından onaylandı (Alsayed, 2023).

4. Linezolid (LZD): ÇİD-TB tedavisi için DSÖ tarafından önerilen rejimlerde yer alan ve mikobakteriyel protein sentezini inhibe ederek etki gösteren bu ilaç, amaca uygun olarak yeniden tasarlanmış bir oksazolidinondur. Ancak uzun süreli kullanımı periferik nöropati ve miyelosupresyon ile iliş-

kilidir. DSÖ tarafından yaygın ilaca dirençli hastaların tedavisi için önerilen NIX-TB çalışmasında, ilk 6 aylık oral rejim olan bedakuilin-pretomanid-linezolid kombinasyonu (BPaL) yüksek oranda dirençli tüberküloz izolatlarında %90 etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak günde 1200 mg linezolid ile yan etki insidansı yüksek bulunmuştur. Bu kombinasyon yüksek düzeyde ilaca dirençli tüberküloza karşı etkinliği korurken, toksik etkileri en aza indirmek için linezolid ile tedavi dozu ve bu ajanla tedavi süresi belirsizliğini korumaktadır (Li, 2023; Conradie, 2022).

5.Klofazimin (CFZ): cüzzam tedavisinde rifampisin ve dapson ile birlikte kullanılan ve tüberküloz tedavisi için yeniden tasarlan bir ilaçtır. 1950'lerde Dublin'deki Trinity College'da keşfedilmiş ve 1986'da Amerika Birleşik Devletleri'nde tıbbi kullanım için onaylanmıştır. DSÖ'nün temel ilaçlar listesinde yer almaktadır. Çalışmalar, klofazimin'in, bedakuilin'e benzer olarak *M. tuberculosis*'in elektron taşıma zincirini hedef alarak etkili olduğunu göstermektedir. Ancak klofaziminin kullanımına bağlı olarak bakterinin bir dışı atım pompasını kodlayan mmpL5 geninde mutasyon oluşması sonucu direnç gelişebilmektedir. Bu mutasyonun daha önce hiç bedaquiline tedavisi almamış hastalarda da bedaquiline çapraz dirence neden olduğu saptanmıştır. İsviçre'de ÇİD-TB hastalarının tedavisinde klofazimin yaygın olarak kullanılmaktadır. Bedaquilin'in kullanıma girmesiyle birlikte ilk çapraz dirençli suşlardan birinin bildirimini de İsviçre'den yapılmıştır. İsviçre en düşük TB insidansına sahip ülkelerden biri olmakla birlikte ÇİD-TB hastalarının tedavisinde bedaquiline, delamanid ve klofazimini yaygın olarak kullanmaktadır. Ülkemizde ÇİD-TB hastalarında klofazimin dönemsel olarak kullanılmış ve başarılı olunmuş ancak; ilaç temininde sorun olduğu bildirilmiştir (Kittana, 2020; Kadura, 2020).

PRE-KLİNİK AŞAMADAKİ YENİ ANTİ-TB İLAÇLARI

Yeni TB İlaçları Çalışma Grubu web sitesinde (<https://www.newtbdrugs.org/pipeline/compounds>) 100'den fazla yeni bileşik veya tarama çalışması listelenmiştir ve yaklaşık 16 bileşik erken klinik geliştirme aşamasındadır (Black, 2021).

Bugüne kadar daha etkili TB ilaçları piyasaya sürmek için yapılan yoğun çabalara rağmen, 2013'ten bu yana 50 yılı aşkın süredir yeni mekanizmalarla çalışan yalnızca üç ilaç onaylandı ancak bunlar ciddi yan etkilere sahiptir. Yeni ilaç araştırmalarında hedeflenen bazı kimyasalların bir kaçının toksisitesi, yetersiz *in vivo* aktiviteye veya eliminasyon yarılanma ömrü sorunlarına sahip olması sebebi ile vazgeçilmiştir. Yüksek düzeyde aktif ilaç benzeri anti-TB

moleküllerini hedeflemek, devrim niteliğindeki TB ilaçlarının keşfini hızlandırmaya yardımcı olabilir (Alsayed, 2023).

Tablo 2: Klinik geliştirme aşamasındaki yeni ilaçlar
(Black, 2021; Finger, 2023)

Etki mekanizması	Sınıfı	Yer aldığı lisanslı bileşik sınıfı	Araştırma bileşiği	Deneysel faz aşaması
Sitokrom bc1 aktivitesi	Imidazopyridine amide	-	Telacebec (Q 203)	Faz II
MmpL3 inhibisyonu	1,2-ethylene diamine	-	SQ109	Faz IIa-III
Sitokrom-QcrB	Imidazopyridine amide	-	TB47	Faz II
Protein Sentezi İnhibisyonu (23S rRNA bağlanması)	Oxazolidinon	Linezolid	Sutezolid (PNU-100480) Delpazolid (LCB01-0371) TBI-223	Faz II b Faz I
ATP sentez inhibitörü	Diarylquinoline	Bedaquiline	TBAJ-876 TBAJ-587	Faz I
Elektron taşınımı ve reaktif oksijen üretme	Riminophenazine	Clofazimine	TBI-166	Faz I
DNA giraz İnhibisyonu (GyrB inhibitörü)	Benzimidazol	-	SPR720	Faz II
DprE1 inhibisyonu (Kovalent olmayan)	Azaindol türevi	-	TBA-7371	Faz II
DprE1 inhibitörü (kovalent olmayan)	Azaindol türevi	-	OPC-167832	Faz II

Etki mekanizması	Sınıfı	Yer aldığı lisanslı bileşik sınıfı	Araştırma bileşiği	Deneysel faz aşaması
DprE1 inhibisyonu	Benzotiazinon (kovalent)	-	BTZ-043 PBTZ-169	Faz I
Kolesterol Katabolizmasının İnhibisyonu	Azaindol türevi	-	GSK-286	Faz I

MTB'nin tüm genom dizilimi ortaya çıkarıldıktan sonra (≈ 4000 gen), hem duyarlı hem de dirençli TB suşlarına karşı güçlü aktivitelere sahip çok sayıda küçük molekül keşfedildi ve hedefler belirlenerek doğrulandı. Günümüzde bir çok araştırmacı, tüberkülozda direnç sorununu aşmak için halihazırda kullanılan anti-tb ilaçların geleneksel hedeflerinden saparak, araştırma çabalarını yeni tanımlanan ilaç hedeflerine odaklanıyor. Son zamanlarda dikkat çeken en belirgin hedefler ise GyrA/B, ATP sentaz, QcrB, DprE1, FadD32, Pks13 ve MmpL3'ü içermektedir. Preklinik aşamadaki anti-tb ilaç araştırmaları **Tablo 2**'de verilmiştir.

TB47: bu hedef bir antimikobakteriyel ilaç olarak, mükemmel bir güvenlik profiline ve ideal farmakokinetik parametrelere sahiptir. Haziran 2020'de iyi laboratuvar uygulamaları güvenlik değerlendirme aşamasına girmiştir (You, 2020). MDR ve XDR suşları dahil olmak üzere MTB klinik izolatlarında güçlü anti-TB aktivitesi ($MIC = 0,016-0,500 \mu g/mL$) sergilemiştir. Fare deneylerinde TB47, PZA ve RIF ile güçlü bir sinerjizm sergilemiştir. TB47, klofazimin ile birlikte verildiğinde oldukça sinerjistik bakterisidal aktiviteye göstermiştir.

Telacebec (Q203): *M. tuberculosis*'in adenozin trifosfat (ATP) sentezinin engellenmesine açan sitokrom bc1 kompleksini inhibe ederek *M. tuberculosis* üremesini bloke eden, oral olarak aktif küçük moleküllü bir anti-tb ilaç adaydır. Telacebec (Q203), ilaca duyarlı ve dirençli tüberküloz tedavisi için klinik geliştirme aşamasında olan güçlü birinci sınıf ilaç adaydır. Ayrıca, yakın zamanda tamamlanan Faz 2 klinik çalışmasında da, mikobakteriyel balgam yükünü doza bağımlı bir şekilde azaltarak telacebec'in tüberkülozlu hastalardaki etkinliğini göstermiştir (Kim, 2022).

Q203'ün hem aerobik hem de anaerobik koşullarda MTB'de hızlı bir ATP tükenmesini tetiklediği ve dirençli mutantların tüm genom dizilimi ya-

pıldığında, QcrB'nin hedefi olarak tanımlanmıştır. Q203, şu anda TB tedavisi için oral bir antibiyotik olarak Faz II klinik deneylerindedir. Faz IIa erken bakterisidal aktivitenin (EBA) ön sonuçları, Q203'ün akciğer tüberkülozlu yetişkin hastalara farklı dozlarda uygulandığında iyi tolere edildiğini ve güvenli olduğunu göstermiştir.

SQ109: *M. tuberculosis*'e karşı yüksek potansiyele sahip bir tüberküloz ilaç adayıdır ve MmpL3 taşıyıcısını inhibe ederek hücre duvarı biyosentezini en azından kısmen bloke ederek işlev gördüğü düşünülmektedir. İkinci nesil etilendiamin faz II klinik denemelerdedir ve ilaca dirençli MTB'ye karşı yüksek etki gösterir. SQ109, *in vitro* birkaç duyarlı ve dirençli MTB suşuna karşı mükemmel aktivite sergilediği görülmüştür (MIC \leq 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Ayrıca farelerdeki TB enfeksiyon modellerinde 10 mg/kg'lık bir dozda *in vivo* olarak etkili olmuştur (Stampki, 2023).

KAYNAKLAR

- Aktaş, A, Nakipoğlu, Y, Şatana, D. (2022). Tüberkülozda ülkemiz verilerine güncel bir bakış. *Sakarya Tıp Dergisi*, 12(3), 586-595.
- Aksöz B.A. Tüberküloz tedavisinde yeni ilaç adayları (2014). *Türk Hijyen ve Biyoloji Dergisi*: 71(4): 207 – 220.
- Alsayed, S.S, Gunosewoyo, H. (2023). Tuberculosis: pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5202.
- Black, T.A, Buchwald, U.K. (2021). The pipeline of new molecules and regimens against drug-resistant tuberculosis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 25, 100285.
- Chesov E, Chesov, D, Maurer, F P, Andres, S, Utpatel, C, Barilar, I, Merker, M. (2022). Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country. *European Respiratory Journal*, 59(3).
- Conradie F, Bagdasaryan, T.R, Borisov, S., Howell, P, Mikiashvili, L., Ngubane, N, Spigelman, M. (2022). Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 387(9), 810-823.
- Domínguez, J, Boeree, M. J, Cambau, E, Chesov, D, Conradie, F, Cox, V, Horsburgh, C. R. (2023). Clinical implications of molecular drug resistance testing for Mycobacterium tuberculosis: a 2023 TBnet/RESIST-TB consensus statement. *The Lancet Infectious Diseases*.
- Finger, V, Kufa, M, Soukup, O, Castagnolo, D, Roh, J, Korabecny, J. (2022). Pyrimidine derivatives with antitubercular activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 114946.
- Ignatius, E.H, Dooley, K.E. (2019). New drugs for the treatment of tuberculosis. *Clinics in chest medicine*, 40(4), 811-827.
- Kadura, S, King, N, Nakhoul, M, Zhu, H, Theron, G, Köser, C.U, Farhat, M. (2020). Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(8), 2031-2043.
- Kıtana, F.N. *Mycobacterium tuberculosis* klinik izolatlarında yeni antitüberküloz ilaçlar olan bedaquiline ve delamanid'in MİK değerlerinin ve dirence neden olan mutasyonların saptanması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2020.
- Khoshnood, S, Taki, E, Sadeghifard, N, Kaviar, V. H, Haddadi, M.H, Farshadzadeh, Z., Heidary, M. (2021). Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of delamanid against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Frontiers in microbiology*, 12, 717045.

- Kim, J, Choi, J, Kang, H, Ahn, J, Hutchings, J, van Niekerk, C, Shin, B. S. (2022). Safety, tolerability, and pharmacokinetics of telacebec (Q203), a new antituberculosis agent, in healthy subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(1), e01436-21.
- Li, S. Y, Converse, P. J, Betoudji, F, Lee, J, Mdluli, K, Upton, A, Nuermberger, E. L. (2023). Next-generation diarylquinolines improve sterilizing activity of regimens with pretomanid and the novel oxazolidinone TBI-223 in a mouse tuberculosis model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, e00035-23
- Negatu, D. A, Aragaw, W. W, Cangialosi, J, Dartois, V, Dick, T. (2023). Side-by-Side Profiling of Oxazolidinones to Estimate the Therapeutic Window against Mycobacterial Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, e01655-22.
- Rao, K.U, Li, P, Welinder, C, Tenland, E, Gourdon, P, Sturegård, E, Godaly, G. (2023). Mechanisms of a Mycobacterium tuberculosis Active Peptide. *Pharmaceutics*, 15(2), 540.
- Rifat, D, Li, S. Y, Ioerger, T, Shah, K, Lanoix, J. P, Lee, J, Nuermberger, E. (2020). Mutations in fbiD (Rv2983) as a novel determinant of resistance to pretomanid and delamanid in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 65(1), e01948-20.
- Stampolaki, M, Malwal, S. R, Alvarez-Cabrera, N, Gao, Z, Moniruzzaman, M, Babii, S. O, Kolocouris, A. D. (2023). Synthesis and Testing of Analogs of the Tuberculosis Drug Candidate SQ109 against Bacteria and Protozoa: Identification of Lead Compounds against Mycobacterium abscessus and Malaria Parasites. *ACS Infectious Diseases*, 9(2), 342-364.
- Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2. Baskı Ankara - 2019
- Yu, W, Chiwala, G, Gao, Y, Liu, Z, Sapkota, S, Lu, Z., Zhang, T. (2020). TB47 and clofazimine form a highly synergistic sterilizing block in a second-line regimen for tuberculosis in mice. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 131, 110782.
- World Health Organization. (2022). *Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis* (No. WHO/UCN/TB/2022.2). World Health Organization.
- World Health Organization. (2022). Global tuberculosis report 2021.

Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar-II

Editör: Dr. Enes Karaman

 ÖZGÜR
YAYINLARI

