

ISBN:978-625-6069-67-1

SAĞLIK BİLİMLERİNDE AKTÜEL YAKLAŞIMLAR

Editörler:
Prof. Dr. Eray YURTSEVEN
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Padak



SAĞLIK BİLİMLERİNDE AKTÜEL YAKLAŞIMLAR

Editörler

Prof. Dr. Eray YURTSEVEN

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Padak



SAGLIK BİLİMLERİNDE AKTÜEL YAKLAŞIMLAR

Prof. Dr. Eray YURTSEVEN

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Yayın Tarihi: Ağustos 2024

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-6069-67-1

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

İÇİNDEKİLER

- 1.Bölüm 5**
KADINLARDA SIK GÖRÜLEN KANSERLER VE
HALK SAĞLIĞI HEMŞİRESİNİN ROLÜ
Belkıs CAN, Nükhet BALLIEL
- 2. Bölüm 29**
İÇİMİZDEKİ SAAT (BİYOLOJİK RİTİM)
Ercan KESKİN, Buse GEZGİÇ
- 3. Bölüm 44**
DIŞ HEKİMLİĞİNDE APİKAL REZEKSİYON
Dilek MENZİLETOĞLU
- 4. Bölüm 59**
EGZERSİZ TEDAVİSİNİN
KİLO YÖNETİMİ ÜZERİNDEKİ DİNAMİK ETKİSİ:
ADIPOZİT FİZYOLOJİSİ VE METABOLİK KAPASİTENİN
DÜZENLENMESİ
Dursun Alper YILMAZ, Mustafa Özkan FIRAT
- 5.Bölüm 78**
KANITA DAYALI TIBBIN YENİ NESLİ
Eray YURTSEVEN
- 6. Bölüm 93**
GIDA ENDÜSTRİSİNDE PROTEOMİKLER
Gamze TURKAL, A. Ezgi TELLİ, Yusuf DOĞRUER
- 7. Bölüm 118**
APENDİKS VERMİFORMİS PATOLOJİLERİ
Gökhan VARLI
- 8. Bölüm 130**
PRİMER DİSMENORE VE GÜNCEL TEDAVİSİNDE
KANITA DAYALI YAKLAŞIMLAR
Gülden AYNACI

9.Bölüm 140

TRANSGENDER GENÇLER ARASINDA
HIV, HPV VE DİĞER CİNSEL YOLLA BULAŞAN ENFEKSİYONLARIN
RİSK FAKTÖRLERİ VE ÖNLEME STRATEJİLERİ

Gülden AYNACI

10. Bölüm 148

SPORCU GIDALARINDA KULLANILAN AMİNO ASİT,
AMİNO ASİT TÜREVLERİ, PEPTİT VE PROTEİN İÇEREN
BAZI ETKEN MADDELER

Leyla MİS

11. Bölüm 162

BALIKLARDA FUNGAL HASTALIKLAR

Banur BOYNUKARA, Seyyal AK, Mehmet Cemal ADIGÜZEL

12.Bölüm 187

SELENOPROTEİNLER:
ANTİOKSİDAN SELENOENZİMLER

Tuba DOĞAN

13.Bölüm 199

ETLERİN MUHAFAZASINDA OZON UYGULAMALARI VE
KALİTEYE ETKİLERİ

Özge DURMAZ, Ümit GÜRBÜZ

1.Bölüm

KADINLARDA SIK GÖRÜLEN KANSERLER VE HALK SAĞLIĞI HEMŞİRESİNİN ROLÜ

Belkıs CAN^{1*}
Nükhet BALLIEL²

¹ Öğr. Gör. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
AYDINORCID IDs of the authors: B.C. 0000-0002-6587-3078

* Sorumlu yazar/Corresponding author: belkisscan@gmail.com

² Doç. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, AYDINORCID IDs
of the authors: N.B. 0000-0001-8223-2996

Özet

Kanser, dünya genelinde önemli bir ölüm nedeni olup, yaşlanma ve nüfus artışı nedeniyle bu sorun giderek büyümektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, kanser, birçok ülkede ölümlerin başlıca sebeplerindendir ve Türkiye'de her beş ölümden biri kanser nedeniyle gerçekleşmektedir. 2040 yılında dünya genelinde 28,4 milyon yeni kanser vakası beklenmektedir. Kanser, genellikle önlenabilir bir hastalık olup, erken teşhis ve düzenli sağlık kontrolleri bu noktada kritik bir rol oynamaktadır.

Kanser, günümüzde ciddi bir sağlık sorunu olmasına rağmen, genellikle önlenabilir bir hastalıktır ve erken teşhis bu noktada büyük önem taşır. Ancak, ülkemizde kadınların belirti göstermeden düzenli sağlık kontrollerine gitme alışkanlığı yeterince yaygın değildir. Kanserinin nedenlerini belirlemek, potansiyel önleme stratejileri geliştirmek için önemlidir.

Halk sağlığı hemşireleri, sağlık sistemi ile bireylerin ilk temasta buldukları kişiler arasında yer alır ve bütüncül, kapsamlı ve koordine bir bakım sunarak hem bireylerin hem de ailelerinin kanser tarama bilincini artırmada kritik bir rol üstlenirler. Bu bağlamda, etkili bilgilendirme sayesinde hedef kitleye sağlık hizmetlerine erişim kolaylaştırılabilir. Kadınların kanser taramaları hakkında bilinçlendirilmesi ve özellikle hemşireler tarafından yönlendirilmesi, tarama oranlarının önemli ölçüde artmasına katkıda bulunacaktır.

Giriş

Kanser, dünya genelinde önemli bir ölüm nedeni olup, yaşam süresinin uzamasının önünde büyük bir engel teşkil etmektedir (Bray ve diğerleri, 2021). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 verilerine göre, kanser, 183 ülkeden 112'sinde 70 yaşına kadar ölümlerin birinci veya ikinci en yaygın sebebidir ve 23 ülkede üçüncü veya dördüncü sıradadır (WHO, 2020). Türkiye de dahil olmak üzere dünya çapında kanser, halk sağlığı için büyük bir sorun oluşturmaktadır ve ölümler arasında ikinci sıradadır. Küresel ölçekte her 6 ölümden biri kanser nedeniyle gerçekleşirken, Türkiye'de bu oran her 5 ölümden birine çıkmaktadır (WHO, 2018; TÜİK, 2022).

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), 2020 verilerine göre, kadınlarda en yüksek insidans meme (158 ülke) ve serviks (23 ülke) kanserlerinde, erkeklerde ise prostat (112 ülke) ve akciğer (36 ülke) kanserlerinde görülmüştür. Kanser ölümlerinde kadınlarda en yüksek oran meme kanserindedir (110 ülke), ardından rahim ağzı ve akciğer kanserleri gelirken, erkeklerde en yüksek ölüm oranı akciğer kanserindedir (93 ülke), bunu prostat ve karaciğer kanserleri izlemektedir (Schwartz, 2024). IARC 2022 verilerine göre, akciğer kanseri en fazla ölüme yol açan kanser türüdür. Bu sıralamada meme, kolorektal, karaciğer ve prostat kanserleri onu takip etmektedir (IARC, 2022). IARC (2022) yaşa göre standardize edilmiş kanser insidansı verilerine göre kanser Dünya'da en sık görülen kanser meme kanseridir. Bunu sırasıyla prostat, akciğer, kolorektal ve serviks uteri kanseri izlemektedir (IARC, 2022).

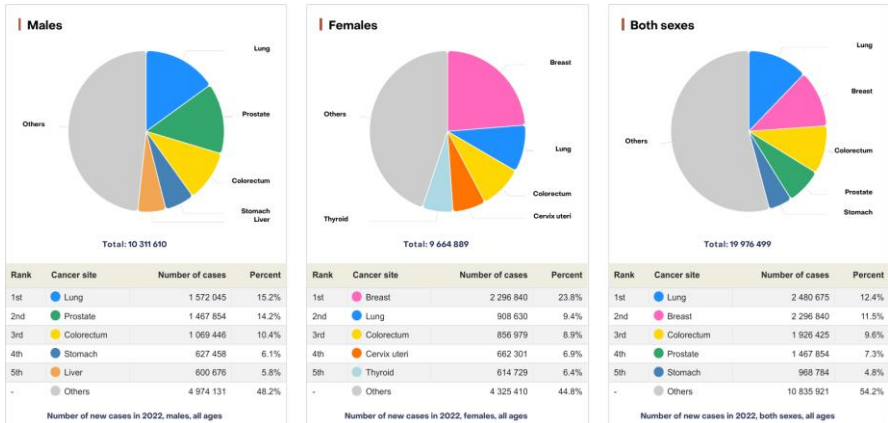
Dünyada kanser vakalarının sayısını artması küresel sağlık sistemleri ve halk sağlığı için büyük bir kriz yaratmaktadır. Gelecekte, gelişmiş ülkeler dahil birçok ülkenin kanser hastalarının tedavi ve palyatif bakım için yeterli kaynak sağlaması büyük bir zorluk olacaktır. Şu anda, kanser vakalarının %30-50'si, risk faktörlerinden kaçınılması ve kanıta dayalı önleme yöntemlerinin uygulanması ile önlenebilir. Ayrıca, erken teşhis edilen ve uygun tedavi gören birçok kanser hastasının iyileşme şansı da yüksektir (WHO, 2018).

Kanser, 2020 yılında ABD'de yaklaşık 600.000 ölüme yol açmış büyük ve çeşitlilik gösteren bir hastalık grubudur. Yüksek gelirli ülkelerde en sık görülen kanser türleri akciğer, kolorektal, meme, kutanöz melanom ve prostat kanserleridir. Çocuklarda ve ergenlerde kanser görülme sıklığı düşükken, yaş ilerledikçe insidans artmaktadır. Kanser prevalansında ülkeler arasında belirgin farklar mevcuttur ve birçok kanser türü, tütün kullanımı, aşırı alkol tüketimi, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği gibi kontrol edilebilir risk faktörleriyle ilişkilidir. Erken teşhis, bazı kanserlerin ölüm oranını azaltabilir ve etkisini önemli ölçüde azaltabilir (Schwartz, 2024).

Kanserin nedenlerini belirlemek, potansiyel önleme stratejileri geliştirmek için önemlidir. Kanser risk faktörlerinin başında yüksek beden kitle indeksi, dengesiz beslenme, yetersiz fiziksel aktivite, tütün kullanımı ve alkol tüketimi gelir; bunlar kanser ölümlerinin yaklaşık üçte birinden sorumludur. Özellikle tütün kullanımı, kanser ölümlerinin %22'sine neden olmaktadır (WHO, 2018). Tütün ve obezite gibi risk faktörlerinin azaltılmasıyla birçok kanser vakası önlenebilir. Hepatit B ve HPV aşılı, ilgili kanserlerin oranını önemli ölçüde azaltabilir. Ayrıca, güneşten korunma da kutanöz melanom riskini düşürür (Schwartz, 2024). Son yıllarda kanser prevalansının artması, daha kapsamlı klinik araştırmalar ve tedavi seçeneklerinin genişletilmesini gerektirmektedir. Özellikle erkeklerde önceki kanserlerin büyük kısmı sigara ile ilişkilidir (Sato ve diğerleri, 2021).

Tahminlere göre, 2040 yılında dünya genelinde 28,4 milyon yeni kanser vakası görülmesi bekleniyor, bu da 2020'deki 19,3 milyon vakaya kıyasla %47'lik bir artış anlamına geliyor. Bu artış, düşük ve orta İnsani Gelişme Endeksi (İGE) ülkelerinde oldukça belirgin olacak; düşük İGE ülkelerinde %95 ve orta İGE ülkelerinde %64. Yüksek İGE ülkelerinde ise 2020'ye kıyasla 2040'ta 4,1 milyon yeni vaka artışı öngörülüyor, bu da nüfus artışı ve yaşlanmasından kaynaklanıyor (IARC, 2024).

Türkiye'nin kanser insidansı, Avrupa Birliği ve ABD gibi gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında daha düşük, ancak erkeklerde akciğer kanseri oranı daha yüksek. Türkiye'deki yüksek sigara kullanımı, bu durumu açıklayan bir faktör olarak görülüyor (WHO, 2017).



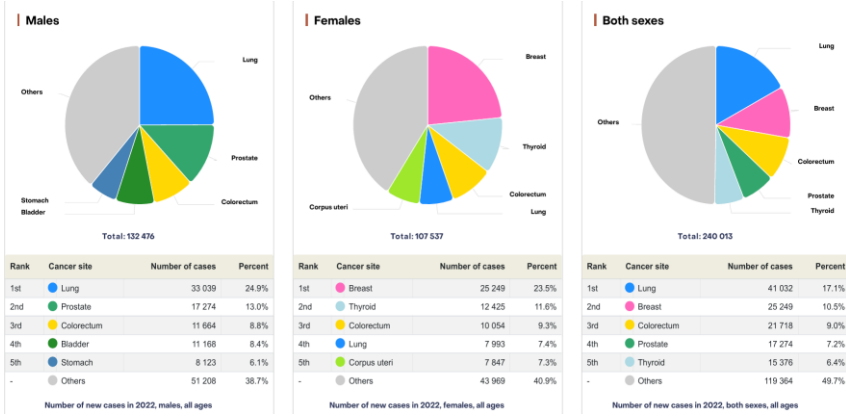
Şekil 1. Dünya'da En Sık Görülen İlk 5 Kanser (IARCH, 2022)

IARC (2022) verilerine göre Dünya’da erkeklerde en sık görülen kanserler sırasıyla akciğer, prostat, kolorektum, mide ve karaciğer; kadınlarda en sık görülen kanserler sırasıyla meme, akciğer, kolorektum, serviks uteri ve tiroid; her iki cinsiyet için en sık görülen kanserler sırasıyla akciğer, meme, kolorektum, prostat ve midedir (IARCH, 2022) (Şekil 1).

Türkiye’de 2018 yılında yaşa göre standartlaştırılmış kanser insidansı erkeklerde 100.000 kişide 262,4, kadınlarda ise 188,0’dır ve genel oran 225,2’dir. Aynı yıl içinde toplam 211.273 kanser vakası teşhis edilmiştir. Asya ve Doğu Avrupa’da olduğu gibi, Türkiye’de de akciğer kanseri en yaygın türdür; 2018’de 30.078 vaka bildirilmiştir. Akciğer kanseri genellikle ileri evrelerde teşhis edilmektedir. Erkeklerde akciğer ve tütünle ilişkili diğer kanserler önem taşırken, kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Her dört kadın kanser vakasından biri meme kanseridir. Türkiye’deki kanser görülme oranı, Avrupa, Amerika, Kanada ve Avustralya’ya kıyasla daha düşüktür ve dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türü olan meme kanseri Türkiye’de de yaygındır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018).

Meme kanserinde vakaların %48,2’si lokalize evrede tanı alırken, kolorektal kanserler hem kadınlarda hem de erkeklerde üçüncü sıradadır; erkeklerde insidans 100.000’de 24,8, kadınlarda ise 14,7’dir. Yılda yaklaşık 18.750 kişiye kolorektal kanser teşhisi konulmaktadır. Uterus serviksi kanseri, kadın kanserlerinde onuncu sırada olup, sıklığı 100.000’de 4,2’dir ve yılda yaklaşık 2.125 vakaya ulaşmaktadır. Serviks kanserlerinin %54,5’i lokalize evrede teşhis edilirken, over kanserinin %58,8’i tanı anında uzak evrededir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018).

Tiroid kanseri, kadınlarda ikinci en yaygın kanser türü, erkeklerde ise sekizinci sıradadır. Kadınlarda tiroid kanseri insidansı son beş yılda 100.000’de 20 ile 36 arasında değişmektedir. Dünya genelinde kadınlarda tiroid kanseri insidansı erkeklere göre daha yüksek ve artış gözlemlenmektedir. 2016’da yayınlanan Türkiye’de ve Dünya’da Tiroid Kanserleri Raporu’nda, kadın cinsiyet, iyot eksikliği, obezite ve çocuklukta radyasyon maruziyeti gibi risk faktörleri belirtilmiştir. Raporda, tiroid kanseri insidansındaki artışa rağmen ölümlerin artmadığı ve çoğunlukla erken evrelerde olduğu vurgulanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018).



Şekil 2. Türkiye’de En Sık Görülen İlk 5 Kanser (IARCH, 2022)

IARC (2022) verilerine göre Dünya’da erkeklerde en sık görülen kanserler sırasıyla akciğer, prostat, kolorektum, böbrek ve mide; kadınlarda en sık görülen kanserler sırasıyla meme, tiroid, kolorektum, akciğer, korpüs uteri; her iki cinsiyet için en sık görülen kanserler sırasıyla akciğer, meme, kolorektum, prostat ve tiroiddir (IARCH, 2022) (Şekil 2).

IARC (2022) yaşa göre standardize edilmiş kanser insidansı verilerine göre Türkiye’de en sık görülen kanser meme kanseridir. Bunu sırasıyla akciğer, prostat, kolorektal ve tiroid kanseri izlemektedir (IARC, 2022).

IARC (2022) yaşa göre standardize edilmiş kanser mortalitesi verilerine göre Türkiye’de en fazla ölümlle sonuçlanan kanser türü akciğer kanseridir. Bunu sırasıyla meme, kolorektal, karaciğer ve prostat kanseri izlemektedir (IARC, 2022).

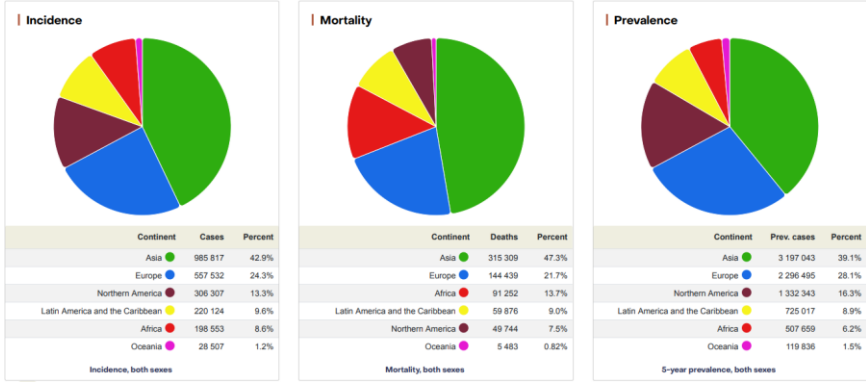
IARC (2022) erkek ve kadınlarda yaşa göre standardize edilmiş kanser insidansı verilerine göre Türkiye’de erkeklerde en sık görülen kanser türü akciğer, kadınlarda en sık görülen kanser türü ise meme kanseridir (IARC, 2022).

IARC (2022) erkek ve kadınlarda yaşa göre standardize edilmiş kanser mortalitesi verilerine göre Türkiye’de erkeklerde en fazla ölümlle sonuçlanan kanser türü akciğer, kadınlarda en fazla ölümlle sonuçlanan kanser türü ise meme kanseridir (IARC, 2022).

Meme Kanseri

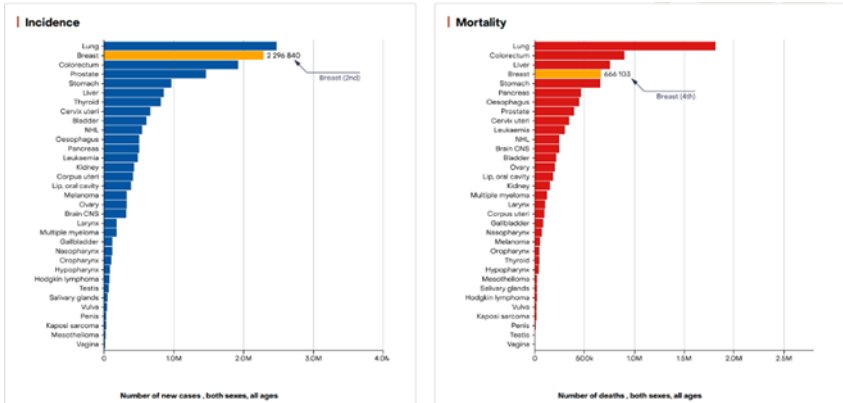
Meme kanseri, kadınlar arasında en yaygın kanser türüdür ve dünya genelinde kanser ölümlerinin başlıca nedenidir, bu durum önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. 2040 yılına kadar vakalarda yaklaşık %33,8’lik bir artış beklenmektedir (Ferlay ve diğerleri, 2020; Sung ve diğerleri, 2021). İran’da 2020’de her iki cinsiyette de en sık rastlanan kanser türü olup, kadınlarda en

önemli ölüm nedenidir (Sung ve diğerleri, 2021). Ekonomik büyüme ve endüstriyel iş gücündeki kadın oranının artışı, yaşam tarzında ve sosyokültürel çevrelerdeki değişiklikler, meme kanseri risk faktörlerinin yaygınlaşmasına yol açmış ve bu durum batı ülkelerinin risk profilini etkileyerek uluslararası morbidite farklarının azalmasına neden olmuştur (Joko-Fru ve diğerleri, 2020).



Şekil 3. Dünya’da Meme Kanseri İnsidans, Mortalite ve Prevalans Grafiği (IARC, 2022)

IARC (2022) verilerine göre Dünya’da meme kanseri insidansı ve prevalansı sırasıyla Asya, Avrupa, Kuzey Amerika, Latin Amerika ve Karayipler ve Afrika ve Okyanusya’da; meme kanseri mortalitesi sırasıyla Asya, Avrupa, Afrika, Latin Amerika ve Karayipler, Kuzey Amerika ve Okyanusya’da görülmektedir (Şekil 3).



Şekil 4. Dünya’daki Meme Kanserinin İnsidans ve Mortalite Sıralaması (IARC, 2022)

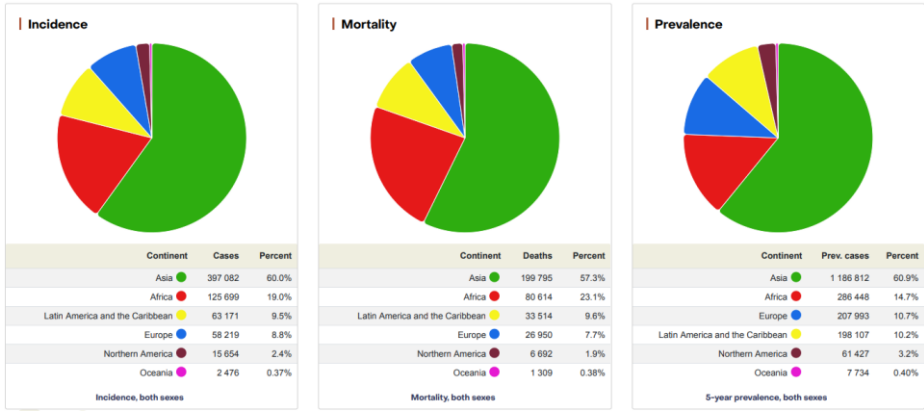
IARC (2022) verilerine göre Dünya'daki kanserler arasında 2.296.840 vaka sayısı ile meme kanseri insidans grafiğinde 2. sırada, 666.103 vaka sayısı ile mortalite grafiğinde 4. sırada yer almaktadır (Şekil 4).

IARC (2022) verilerine göre Türkiye'deki kanserler arasında 25.249 vaka sayısı ile meme kanseri insidansı 2. sırada, 7.360 vaka sayısı ile mortalitesi 5. sırada yer almaktadır (IARC, 2022).

Serviks Kanseri

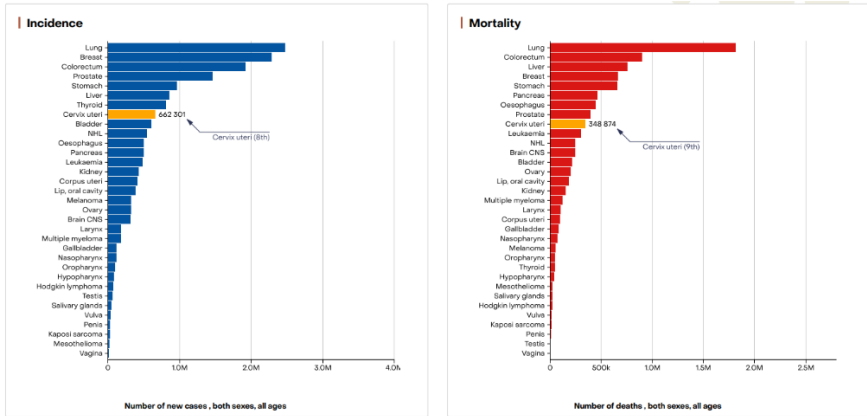
Servikal kanser vakalarının yaklaşık %99'u insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu ile ilişkilidir (Lei ve diğerleri, 2020). Globocan 2020 verilerine göre, dünya genelinde her yıl yaklaşık 605.000 kadına serviks kanseri teşhisi konmakta ve bu hastalık yılda yaklaşık 340.000 kadının ölümüne yol açmaktadır. Serviks kanserine bağlı ölüm oranı dünya genelinde 100.000 kişi başına 6,8 olarak rapor edilmiştir. Servikal kanserin insidansı dünya çapında yaklaşık 100.000 kişide 14'tür ve bu oran en yüksek seviyede Afrika'da, 100.000 kişide 27 olarak tespit edilmiştir. Jinekolojik kanserler arasında en yüksek sıklığa sahip olan serviks kanseri, kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türüdür (Akalin, 2022; Selçuk ve Yanikkerem, 2018). Ayrıca, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanserler arasında servikal kanser, meme, kolorektal ve akciğer kanserlerinden sonra dördüncü sıradadır (Sung ve diğerleri, 2021).

Servikal kanser 2020 yılında, dünya genelinde yaklaşık 604.000 yeni vaka ve 342.000 ölüm ile kadınlarda en sık teşhis edilen dördüncü kanser türü olup, kanserden ölümlerin dördüncü en önemli nedenidir. Servikal kanser 23 ülkede en sık teşhis edilen kanser türü olup, 36 ülkede kanserden ölümlerin başlıca nedenidir; bu ülkelerin çoğu Sahraaltı Afrika, Melanezya, Güney Amerika ve Güneydoğu Asya bölgelerinde bulunmaktadır. En yüksek insidans ve mortalite oranları Sahraaltı Afrika'da görülmekte, özellikle Doğu Afrika (Malavi en yüksek oranlara sahip), Güney Afrika ve Orta Afrika'da yüksek oranlar rapor edilmektedir. Buna karşın, Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda ve Batı Asya (Suudi Arabistan ve Irak) bölgelerinde insidans oranları 7 ila 10 kat daha düşük, mortalite oranları ise 18 kat kadar daha azdır (Ferlay ve diğerleri, 2020).



Şekil 5. Dünya’da Serviks Kanseri İnsidans, Mortalite ve Prevalans Grafığı (IARC, 2022)

IARC (2022) verilerine göre Dünya’da serviks kanseri insidansı ve mortalitesi sırasıyla Asya, Afrika, Latin Amerika ve Karayipler, Avrupa, Kuzey Amerika ve Okyanusya’da; serviks kanseri prevalansı sırasıyla Asya, Afrika, Avrupa, Latin Amerika ve Karayipler, Kuzey Amerika ve Okyanusya’da görülmektedir (Şekil 5).



Şekil 6. Dünya’daki Serviks Kanserinin İnsidans ve Mortalite Sıralaması (IARC, 2022)

IARC (2022) verilerine göre Dünya’daki kanserler arasında 662.301 vaka sayısı ile serviks kanseri insidans grafiğinde 8. sırada, 348.874 vaka sayısı ile mortalite grafiğinde 9. sırada yer almaktadır (Şekil 6).

IARC (2022) verilerine göre Türkiye'deki kanserler arasında 2.593 vaka sayısı ile serviks kanseri insidansı 18. sırada, 1.203 vaka sayısı ile mortalitesi 17. sırada yer almaktadır (IARC, 2022).

Uterus Kanseri

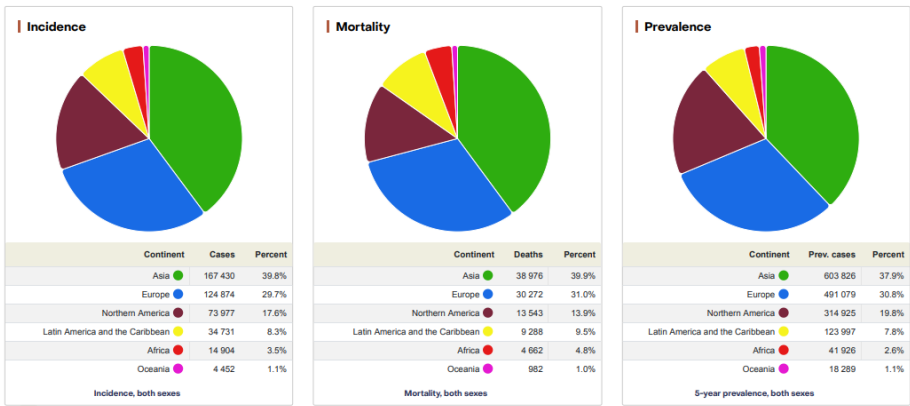
Uterin korpus kanseri 2020 yılında, 417.000 yeni vaka ve 97.000 ölümle kadınlarda en sık teşhis edilen altıncı kanser türü olmuştur (Sung ve diğerleri, 2021). İran'da son yirmi yılda uterus kanseri prevalansı önemli bir artış göstermiştir (Riahi ve diğerleri, 2019). Geçmiş çalışmalar, İran'da özellikle orta bölgelerde jinekolojik kanser insidansı ve mortalitesinde önemli bir artış yaşanacağını öngörmektedir (Mokhtari ve diğerleri, 2018). İran'da uterus kanseri için yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı 100.000 kişide 2,14 ve yaşa göre standardize edilmiş mortalite oranı 100.000 kişide 0,93'tür (Eftekharzadeh ve diğerleri, 2020). 1990 yılında İran'da jinekolojik kanser insidansı 100.000 kişide 2,5 iken, 2016 yılında bu oran 100.000 kişide 12,3'e çıkmış ve kadınlar arasında en yaygın görülen kanser servikal kanserden uterus kanserine dönüşmüştür (Roshandel ve diğerleri, 2019). Ayrıca, İran'da yapılan bazı çalışmalar uterus kanserinin kadınlar arasında en sık görülen kanser olduğunu ve ortalama tanı yaşının yumurtalık kanseri hastalarında arttığını, serviks kanseri hastalarında ise azaldığını göstermiştir (Mihor ve diğerleri, 2020).

Uterus kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlar arasında en sık teşhis edilen dördüncü kanser türü olup, ölüm nedenleri arasında altıncı sıradadır (Cronin ve diğerleri, 2018; Siegel ve diğerleri, 2023). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2023 yılı itibarıyla yaklaşık 66.200 yeni vaka ve 13.030 ölüm bildirilmiş, böylece uterus kanseri en yaygın jinekolojik kanser olarak öne çıkmıştır (Siegel ve diğerleri, 2023). Kanser araştırmalarındaki ilerlemelere rağmen, uterus kanserinin insidansı ülke genelinde artmaya devam etmektedir ve bu kanser türü, Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans ve mortalitesi artan tek kanser türü olmuştur. Menopoz sonrası kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, bu artış tüm yaş gruplarında rapor edilmiştir (Temkin ve diğerleri, 2018).

Uterus kanseri ile ilgili önemli irksal eşitsizlikler de mevcuttur. 2019 yılında, İspanyol olmayan siyah kadınların ölüm oranı beyaz kadınların neredeyse iki katı (9,0/100.000'e karşı 4,6/100.000) olup, bu durum 5 yıllık göreceli sağkalımda en büyük siyah-beyaz farkını yansıtmaktadır (%63'e karşı %84) (Giaquinto ve diğerleri, 2022). Obezite, uterus kanseri için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir; artan obezite oranlarının ve iyi huylu patoloji nedeniyle histerektomi oranlarının azalmasının uterus kanseri insidansındaki artışı açıklayabileceği düşünülmektedir (Temkin ve diğerleri, 2018; Lu ve Broaddus, 2020). Ancak, uterus kanseri ölüm oranlarındaki artışın nedenleri muhtemelen

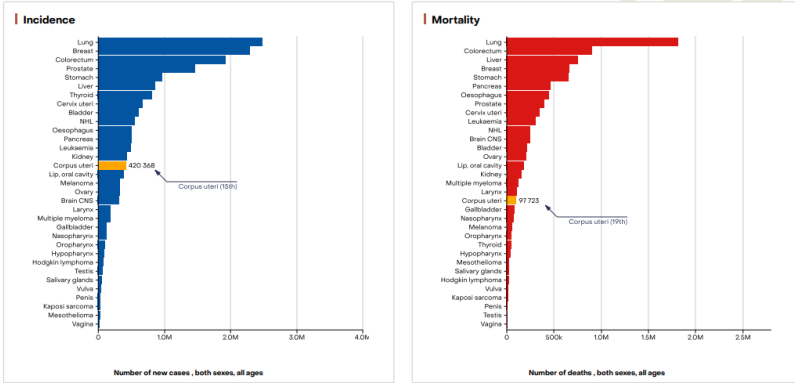
çok sayıda faktörün birleşimi olup, tam olarak anlaşılmamıştır (Whetstone ve diğerleri, 2022).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından 1999'dan 2016'ya kadar yapılan gözlemler, uterus kanseri ölüm oranlarının yıllık ortalama %1,1 arttığını göstermiştir (Henley ve diğerleri, 2018). Ayrıca, uterus kanseri ölüm oranlarında belirgin ırksal eşitsizlikler rapor edilmiştir (Giaquinto ve diğerleri, 2022; Henley ve diğerleri, 2018; Whetstone ve diğerleri, 2022). 1999 ile 2016 yılları arasında, Hispanik olmayan Siyah, Hispanik ve Hispanik olmayan Asyalı veya Pasifik Adalı kadınlarda ölüm oranlarının yıllık artışı, Hispanik olmayan Beyaz kadınlardan daha yüksek olmuştur (sırasıyla %1,5, %1,7 ve %2,5, %1,0'a karşı) (Henley ve diğerleri, 2018). Hispanik olmayan Siyah kadınlar, diğer ırk veya etnik gruplara kıyasla uterus kanseri nedeniyle iki kat daha fazla ölüm riski taşımaktadır (Whetstone ve diğerleri, 2022). Irk ve etnik kökene göre uterus kanseri mortalite oranları iyi belgelenmiş olsa da, yaş ve etnik kökenin kesişiminin mortalite üzerindeki etkisi hala belirsizliğini korumaktadır (Somasegar ve diğerleri, 2023).



Şekil 7. Dünya’da Uterus Kanseri İnsidans, Mortalite ve Prevalans Grafiği (IARC, 2022)

IARC (2022) verilerine göre Dünya’da uterus kanseri insidansı, mortalitesi ve prevalansı sırasıyla Asya, Avrupa, Kuzey Amerika, Latin Amerika ve Karayipler, Afrika ve Okyanusya’da görülmektedir (Şekil 7).



Şekil 8. Dünya'daki Uterus Kanserinin İnsidans ve Mortalite Sıralaması (IARC,2022)

IARC (2022) verilerine göre Dünya'daki kanserler arasında 420.368 vaka sayısı ile uterus kanseri insidans grafiğinde 15. sırada, 97.723 vaka sayısı ile mortalite grafiğinde 19. sırada yer almaktadır (Şekil 8).

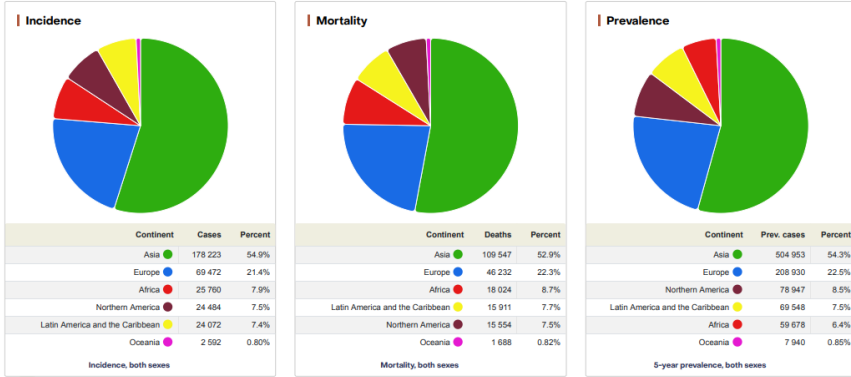
IARC (2022) verilerine göre Türkiye'deki kanserler arasında 7.847 vaka sayısı ile uterus kanseri insidansı 9. sırada, 1.524 vaka sayısı ile mortalitesi 16. sırada yer almaktadır (IARC, 2022).

Over Kanseri

Over kanseri, kadınlarda kanserden kaynaklanan ölümler arasında malign tümörler arasında yedinci ve sekizinci sırada yer almaktadır (Momenimovahed ve diğerleri, 2019). Globocan 2020 verilerine göre, dünya genelinde 314.000 kadına over kanseri teşhisi konmuş ve 207.000 kadın bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir; bu nedenle over kanseri, kadınlarda hem kanser insidansı hem de mortalite açısından sekizinci sıradadır (Ferlay ve diğerleri, 2021). En sık görülen jinekolojik kanserlerden biri olmasına rağmen, over kanseri bu grupta en yüksek ölüm oranına sahip olup, mortalitede servikal ve uterus kanserlerinden sonra üçüncü sıradadır (Momenimovahed ve diğerleri, 2019).

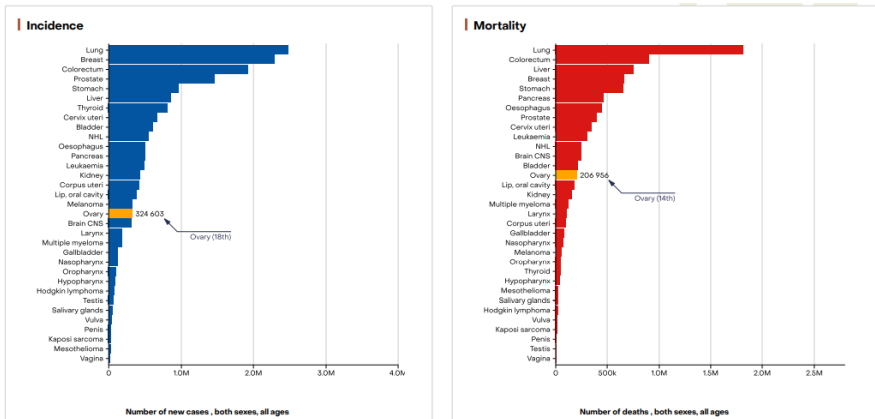
Over kanserinin etnik gruplar arasında en yüksek prevalansı beyaz kadınlarda (100.000'de 12) bulunurken, bunu Hispanik (100.000'de 10,3), Afro-Amerikan (100.000'de 0,4) ve Asyalı kadınlar (100.000'de 9,2) takip etmektedir. Öte yandan, en yüksek mortalite Afrikalı popülasyonlarda daha belirgindir (Momenimovahed ve diğerleri, 2019). Bu yüksek mortalite, sosyal sağlık belirleyicileri ile ilişkili olabilir; yoksulluk ve sağlık hizmetlerine erişimin yetersizliği gibi faktörler, diğer hastalıkların yanı sıra over kanserinin sonuçlarını da etkileyebilir (Braveman ve Gottlieb, 2014). Ayrıca, günümüzde over kanserini erken tespit etmek için etkili bir

tarama programı bulunmamaktadır. CA-125, transvajinal ultrason ve bimanuel muayene gibi çeşitli yöntemler değerlendirilmiş olmasına rağmen, bu yöntemlerin hiçbiri kamu sağlığı önlemi olarak yeterince etkili bulunmamıştır (Patni, 2019). Diğer kanserlerle karşılaştırıldığında, over kanseri ölüm sayısı açısından akciğer, kolorektum veya mide kanserleri kadar yaygın değildir (IARC, 2022).



Şekil 9. Dünya’da Over Kanserİ İnsidans, Mortalite ve Prevalans Grafiği (IARC, 2022)

IARC (2022) verilerine göre Dünya’da over kanseri insidansı Asya, Avrupa, Afrika, Kuzey Amerika, Latin Amerika ve Karayipler ve Okyanusya’da; mortalitesi sırasıyla Asya, Avrupa, Afrika, Latin Amerika ve Karayipler, Kuzey Amerika ve Okyanusya’da; over kanseri prevalansı sırasıyla Asya, Avrupa, Kuzey Amerika, Latin Amerika ve Karayipler, Afrika, Okyanusya’da görülmektedir (Şekil 9).



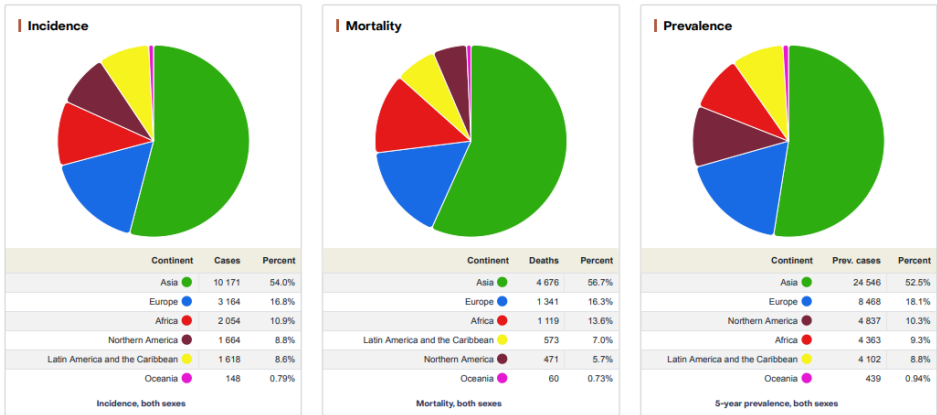
Şekil 10. Dünya’daki Over Kanserinin İnsidans ve Mortalite Sıralaması (IARC, 2022)

IARC (2022) verilerine göre Dünya'daki kanserler arasında 324.603 vaka sayısı ile over kanseri insidans grafiğinde 18. sırada, 206.956 vaka sayısı ile mortalite grafiğinde 14. sırada yer almaktadır (Şekil 10).

IARC (2022) verilerine göre Türkiye'deki kanserler arasında 3.855 vaka sayısı ile over kanseri insidansı 16. sırada, 2.848 vaka sayısı ile mortalitesi 12. sırada yer almaktadır (IARC, 2022).

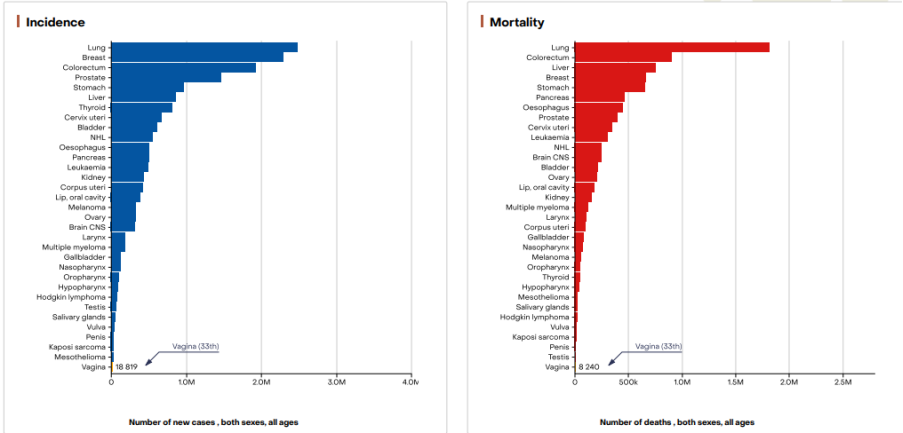
Vajina Kanseri

Vajinal kanser, jinekolojik kanserlerin yalnızca %1-2'sini temsil eder ve dünya genelinde her yıl yaklaşık 17.908 yeni vakayla nadir bir malignite olarak kabul edilir (Rasmussen ve diğerleri, 2021). Son beş yıl içinde dünya genelinde vajinal kanser görülme sıklığı 100.000 kişide 1,15 olarak tespit edilirken, Türkiye'de bu oran 100.000 kişide 0,73'tür. 2020 yılında Türkiye'de 111 kadın vajinal kanser teşhisi almış ve 36 kadın bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir (Globacan, 2020). Vajinal kanserlerin %85'ini oluşturan en yaygın histolojik tür skuamöz hücreli karsinomdur ve vajinal kanser gelişimi genellikle yüksek riskli insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu ile ilişkilidir (Rasmussen ve diğerleri, 2021).



Şekil 11. Dünya'da Vajina Kanseri İnsidans, Mortalite ve Prevalans Grafiği (IARC, 2022)

IARC (2022) verilerine göre Dünya'da vajina kanseri insidansı Asya, Avrupa, Afrika, Kuzey Amerika, Latin Amerika ve Karayipler ve Okyanusya'da; vajina kanseri mortalitesi sırasıyla Asya, Avrupa, Afrika, Latin Amerika ve Karayipler, Kuzey Amerika ve Okyanusya'da; vajina kanseri prevalansı sırasıyla Asya, Avrupa, Kuzey Amerika, Afrika, Latin Amerika ve Karayipler ve Okyanusya'da görülmektedir (Şekil 11).



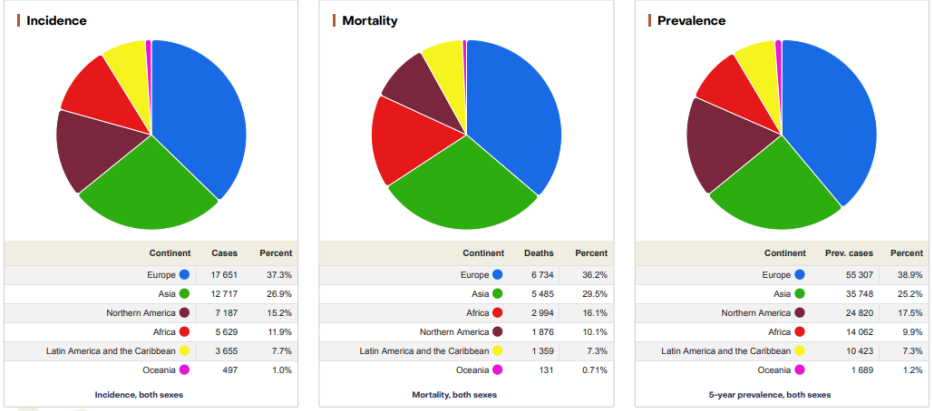
Şekil 12. Dünya'daki Vajina Kanserinin İnsidans ve Mortalite Sıralaması (IARC, 2022)

IARC (2022) verilerine göre Dünya'daki kanserler arasında 18.819 vaka sayısı ile vajina kanseri insidans grafiğinde 29. sırada, 8.240 vaka sayısı ile mortalite grafiğinde 29. sırada yer almaktadır (Şekil 12).

IARC (2022) verilerine göre Türkiye'deki kanserler arasında 90 vaka sayısı ile vajina kanseri insidansı 32. sırada, 30 vaka sayısı ile mortalitesi 32. sırada yer almaktadır (IARC, 2022).

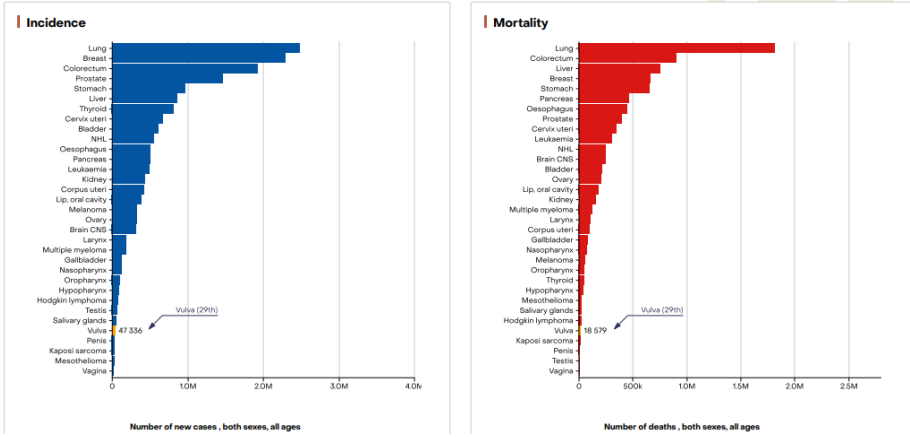
Vulva Kanseri

Vulva kanseri, kadın genital organlarında nadir görülen bir kanser türüdür ve hem HPV enfeksiyonuna bağlı olarak hem de HPV'siz şekilde ortaya çıkabilir. Jinekolojik kanserler arasında yaklaşık %5 oranında yer alan vulva kanseri, genellikle 60 yaş üstü kadınlarda teşhis edilse de son yıllarda genç kadınlarda da daha sık rastlanmaktadır (Rasmussen ve diğerleri, 2021). Vulvanın en yaygın malign öncesi durumu vulvar intraepitelyal neoplazi olarak bilinmektedir. Son beş yılda dünya genelinde vulva kanseri görülme sıklığı 100.000 kişide 3.52 olarak belirlenmişken, Türkiye'de bu oran 100.000 kişide 2.02'dir. 2020 yılında Türkiye'de 286 kişiye vulva kanseri teşhisi konmuş ve 93 kişi bu hastalıktan dolayı hayatını kaybetmiştir (Globacan, 2020). Yapılan bir metaanalizde 33 çalışmanın verileri incelenmiş ve vulva kanseri dokularında HPV prevalansının %34 olduğu bulunmuştur; bu oran Asya popülasyonunda %45, Kafkas popülasyonlarında ise %42 olarak saptanmıştır. Vulva kanseri, kadın genital sisteminin maligniteleri arasında yaklaşık %6'lık bir paya sahiptir ve genel 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %70'tir (Zhang ve diğerleri, 2018).



Şekil 13. Dünya’da Vulva Kanseri İnsidans, Mortalite ve Prevalans Grafığı (IARC, 2022)

IARC (2022) verilerine göre Dünya’da vulva kanseri insidansı ve prevalansı sırasıyla Avrupa, Asya, Kuzey Amerika, Afrika, Latin Amerika ve Karayipler ve Okyanusya’da; vulva kanser mortalitesi sırasıyla Avrupa, Asya, Afrika, Kuzey Amerika, Latin Amerika ve Karayipler ve Okyanusya’da görülmektedir (Şekil 13).



Şekil 14. Dünya’daki Vulva Kanserinin İnsidans ve Mortalite Sıralaması (IARC, 2022)

IARC (2022) verilerine göre Dünya’daki kanserler arasında 47.336 vaka sayısı ile vulva kanseri insidans grafiğinde 33. sırada, 18.579 vaka sayısı ile mortalite grafiğinde 33. sırada yer almaktadır (Şekil 14).

IARC (2022) verilerine göre Türkiye’deki kanserler arasında 313 vaka sayısı ile vulva kanseri insidansı 29. sırada, 126 vaka sayısı ile mortalitesi 28. sırada yer almaktadır (IARC, 2022).

Kadın Kanserlerinde Tarama, Erken Teşhis ve Tedavi

Bazı kanser türleri, tarama testleri ile erken teşhise uygundur; bunlar arasında meme (mamografi), rahim ağzı (Pap smear ve HPV testi), kolorektal (kolonoskopi), akciğer (bilgisayarlı tomografi) ve prostat (PSA testi) kanserleri bulunur. Ancak, bir testin erken teşhisi mümkün kılması tek başına yeterli değildir; taramanın toplumda uygulanabilirliği, tedavi seçeneklerinin mevcut olup olmadığı ve erken müdahalenin etkinliği de değerlendirilmelidir. Tarama testlerinin etkinliği, genellikle randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanarak incelenir; gözlemsel çalışmalar da dikkate alınabilir. Ayrıca, taramanın sağlık sorunları, yan etkileri ve mortalite üzerindeki etkileri de değerlendirilmelidir (Crowell ve diğerleri, 2017; Schwartz, 2024).

Modern tıp, hasta merkezli bir modele doğru geçiş yapmaktadır, bu da hastaların bakım tercih ve ihtiyaçlarının önemsenmesini gerektirir (Chae ve diğerleri, 2019). Kanser tedavisindeki ilerlemelerle birlikte, kanserle yaşayan hasta sayısı da artmıştır. 2019'da ABD'de yaklaşık 16,9 milyon kanser hastası bulunurken, bu sayının 2030'a kadar 22,1 milyona çıkması beklenmektedir (Miller KD ve diğerleri, 2019). Kanser hastaları, tedavi sonrası artan riskler, mali zorluklar, kısırlık ve kanser nüksü korkusu gibi çeşitli sağlık sorunlarıyla karşı karşıyadır (Erdmann ve diğerleri, 2021; Zheng ve diğerleri, 2019; Sylvest ve diğerleri, 2021; Simard ve diğerleri, 2013). ABD Ulusal Kanser Enstitüsü, hayatta kalma eksikliklerini gidermek için 2017'den bu yana hibe miktarını %54 artırmıştır (IARC, 2024; Mollica ve diğerleri, 2023; Schwartz, 2024).

Halk Sağlığı Hemşiresinin Kadın Kanserlerinden Korunmada Rolü

Kanser, günümüzde ciddi bir sağlık sorunu olmasına rağmen, genellikle önlenemez bir hastalıktır ve erken teşhis bu noktada büyük önem taşır. Ancak, ülkemizde kadınların belirti göstermeden düzenli sağlık kontrollerine gitme alışkanlığı yeterince yaygın değildir. Halk sağlığı hemşireleri, sağlık sistemi ile bireylerin ilk temasta buldukları kişiler arasında yer alır ve bütüncül, kapsamlı ve koordine bir bakım sunarak hem bireylerin hem de ailelerinin kanser tarama bilincini artırmada kritik bir rol üstlenirler. Bu bağlamda, etkili bilgilendirme sayesinde hedef kitleye sağlık hizmetlerine erişim kolaylaştırılabilir ve kanser tarama fırsatları artırılabilir. Kadınların kanser taramaları hakkında bilinçlendirilmesi ve özellikle hemşireler tarafından yönlendirilmesi, tarama oranlarının önemli ölçüde artmasına katkıda bulunacaktır (Altun, 2020).

Hemşire liderliğindeki müdahaleler, erken kanser tespit oranlarını yükseltebilir, kanser bilincini artırabilir, erken teşhis konusundaki güveni pekiştirebilir ve prekanseröz lezyonların tespitini geliştirebilir. Özellikle evde gerçekleştirilen hemşire liderliğindeki müdahalelerin mamografi ve klinik meme

muayenesi oranlarını artırma üzerindeki etkileri daha ayrıntılı şekilde incelenmelidir. Hasta yönlendirme stratejilerinin, kanser tarama oranlarını artırmada daha etkili olabileceği düşünülmektedir (Li ve diğerleri, 2020).

Kanser tedavisinde başarılı olmanın temel unsurlarından biri erken teşhistir. Kanserle mücadelede hedef kitleye ulaşmak ve tarama yöntemlerini etkili bir şekilde uygulamak kritik bir önem taşır. Toplumun yeterli ve etkili bir şekilde bilgilendirilmesi, kanser taramaları konusunda farkındalığı artırarak tarama katılımını istenen seviyeye getirebilir. Bu süreçte, halk sağlığı hemşireleri önemli bir rol üstlenir ve toplumun bilinçlenmesine katkıda bulunur (Altun, 2020).

Araştırmalar, kadınların meme kanseri erken teşhisi ve taramaları konusunda yetersiz davranışlar sergilediğini göstermektedir. Meme kanserinin erken aşamada teşhis edilmesini sağlamak, yanlış inançları ve davranışları tespit edip değiştirmek ve farkındalığı artırarak düzenli taramaları teşvik etmek için bilişsel davranışsal yaklaşımlara dayanan Sağlık İnanç Modeli (SİM) en yaygın kullanılan yöntemdir (Kartal ve diğerleri, 2017). Halk sağlığı hemşireleri, kadınların meme kanseri taramalarına yönelik yaklaşımlarında Sağlık İnanç Modeli'ni (SİM) uygulayarak, erken teşhise olan güvenlerini artırmaya odaklanmalı ve meme kanserinden korunma davranışlarındaki engelleri azaltma veya ortadan kaldırma amacı gütmelidirler (Arslan, 2016).

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde görev yapan sağlık profesyonelleri, özellikle halk sağlığı hemşireleri, bireylerin sağlık okuryazarlık seviyelerini değerlendirerek etkili sağlık eğitimi ve danışmanlık sunmalıdır. Bu değerlendirmelerin ardından, bireylerin sağlık okuryazarlık seviyelerine uygun eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin yaygınlaştırılması, kadınların tedaviye uyumunu artırabilir ve meme sağlığı yönetimini daha etkili hale getirebilir. Halk sağlığı hemşirelerinin, kadınların yaş, eğitim ve medeni durum gibi sosyodemografik özelliklerini dikkate alarak meme sağlığı danışmanlığı ve tarama programlarını kavramsal modellerle desteklemeleri önemlidir. Ayrıca, sağlık okuryazarlık düzeyi düşük kadınlara yönelik görsel, işitsel ve rol model destekli halk sağlığı faaliyetleri sunmalı ve kitle iletişim araçları aracılığıyla meme kanseri farkındalığını artıracak kamu spotlarının yaygınlaştırılmasını teşvik etmelidirler (Erkılıç ve Albayrak, 2023).

Sağlık okuryazarlık seviyesinin, ulusal kanser taramalarının etkinliğini artırmak için bir fırsat olarak kullanılabilmesi ifade edilmektedir. Halk sağlığı kampanyalarının, kadınların sağlık okuryazarlık seviyelerine göre düzenlenmesi, meme kanseri sağlık eğitim programları için önerilen bir yaklaşımdır. Etkili taramalar, genellikle yüksek sağlık okuryazarlığı ile ilişkilidir. Bu nedenle, halk sağlığı hemşirelerinin meme sağlığı danışmanlığı ve eğitim programlarını, kadınların sağlık okuryazarlık seviyelerine göre uyarlamaları daha verimli

olacaktır (Yılmazel, 2018). Sağlık İnanç Modeli (SİM) çerçevesinde, halk sağlığı hemşirelerinin meme kanseri erken teşhis ve tarama davranışlarıyla ilgili sağlık eğitim programlarında, düşük sağlık okuryazarlık seviyesinin bireylerin yazılı materyalleri anlama ve uygulama konusunda zorluk yaşamasına yol açabileceğini dikkate alması önemlidir. Ayrıca, sağlık okuryazarlığının artırılmasına yönelik politika geliştirme ve uygulamada aktif rol oynamalıdır (Akpınar, 2019; Çopurlar ve Kartal, 2016; Özdemir, 2018).

KAYNAKLAR

- Akalın, A. (2022). Human Papillomavirus (HPV) enfeksiyonu ve HPV aşısında güncel yaklaşımlar. *Androloji Bülteni*, 133-139. <https://doi.org/10.24898/tandro.2022.25993>
- Akpınar, Ö. F. (2019). Erişkin hastalarda sağlık okuryazarlığı düzeyinin birinci basamak sağlık hizmetlerini kullanımı üzerine etkisi (Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi). <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
- ALTUN, Y. (2020). Kadınların kanser taramalarına katılımını etkileyen faktörler. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 14(2), 210-215.
- Arslan, E. (2016). *Çalışan kadınlarda meme kanseri tarama davranışları ve sağlık inançları* (Tıpta Uzmanlık Tezi, Kocaeli Üniversitesi). <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
- Braveman, P., & Gottlieb, L. (2014). The social determinants of health: It's time to consider the causes of the causes. *Public Health Reports*, 129, 19-31.
- Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E., & Soerjomataram, I. (2021). The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*, 127(16), 3029-3030. <https://doi.org/10.1002/cncr.33587>
- Chae, B. J., Lee, J., Lee, S. K., Shin, H. J., Jung, S. Y., Lee, J. W., et al. (2019). Unmet needs and related factors of Korean breast cancer survivors: A multicenter, cross-sectional study. *BMC Cancer*, 19(1), 839.
- Cronin, K. A., Lake, A. J., Scott, S., et al. (2018). Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*, 124(13), 2785-2800. <https://doi.org/10.1002/cncr.31551>
- Croswell, J. M., Harris, R. P., & Kramer, B. S. (2017). Cancer Screening. In M. Thun, M. S. Linet, J. R. Cerhan, C. A. Haiman, & D. Schottenfeld (Eds.), *Cancer Epidemiology and Prevention* (4th ed., pp. 1255-1270). New York, NY: Oxford University Press.
- Çopurlar, K. C., & Kartal, M. (2016). Sağlık Okuryazarlığı Nedir? Nasıl Değerlendirilir? Neden önemli?. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(1), 42-47. <https://doi.org/10.5455/tjfmpe.193796>
- Eftekhazadeh, S., Ebrahimi, N., Samaei, M., Mohebi, F., Mohajer, B., Sheidaei, A., ... & Gholami, M. (2020). National and subnational trends of incidence and mortality of female genital cancers in Iran; 1990-2016. *Archives of Iranian Medicine*, 23(7), 434-444. <https://doi.org/10.34172/aim.2020.40>
- Erdmann, F., Frederiksen, L. E., Bonaventure, A., Mader, L., Hasle, H., Robison, L. L., & Winther, J. F. (2021). Childhood cancer: survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiology*, 71, 101733.

- Erkılıç, B., & Albayrak, S. (2023). Kadınların Sağlık Okuryazarlık Düzeyi İle Meme Kanseri Taramasına Yönelik Sağlık İnançları Arasındaki İlişki. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 26(1), 1-10.
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., et al. (2021). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., et al. (Eds.). (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer. Accessed November 25, 2020. gco.iarc.fr/today
- Ferlay, J., Laversanne, M., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., et al. (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Erişim tarihi: 3 Ağustos 2021. URL: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>
- Giaquinto, A. N., Miller, K. D., Tossas, K. Y., Winn, R. A., Jemal, A., & Siegel, R. L. (2022). Cancer statistics for African American/Black people 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72, 202-229. <https://doi.org/10.3322/caac.21718>
- Global Cancer Observatory. (2020). <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-global-cancer-data>
- Henley, S. J., Miller, J. W., Dowling, N. F., Benard, V. B., & Richardson, L. C. (2018). Uterine cancer incidence and mortality - United States, 1999-2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(48), 1333-1338. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6748a1>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2024). *Global Cancer Observatory: Cancer today*. Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/today/home> (Erişim Tarihi:20.05.2024)
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2022). <https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&types=1&sexes=2&populations=792> (Erişim Tarihi: 03.06.2024)
- Joko-Fru, W. Y., Jedy-Agba, E., Korir, A., et al. (2020). The evolving epidemic of breast cancer in sub-Saharan Africa: Results from the African Cancer Registry Network. *International Journal of Cancer*, 147, 2131-2141.
- Kartal, A., İnci, F. H., Koştu, N., & Çınar, Ö. İ. (2017). Kadınlara Ev Ortamında Verilen Bireysel Eğitimin Kendi Kendine Meme Muayenesi Uygulamasına Yönelik Sağlık İnançlarına Etkisi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 1, 7-13.
- Lei, J., Ploner, A., Elfström, K. M., Wang, J., Roth, A., Fang, F., Sundström, K., Dillner, J., Sparén, P. (2020). HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, 383(14), 1340-1348. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1917338>

- Li, C., Liu, Y., Xue, D., & Chan, C. W. H. (2020). Effects of nurse-led interventions on early detection of cancer: A systematic review and meta-analysis. *International journal of nursing studies*, 110, 103684. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103684>
- Lu, K. H., & Broaddus, R. R. (2020). Endometrial cancer. *New England Journal of Medicine*, 383, 2053-2064. <https://doi.org/10.1056/nejmra1514010>
- Mihor, A., Tomsic, S., Zagar, T., Lokar, K., & Zadnik, V. (2020). Socioeconomic inequalities in cancer incidence in Europe: A comprehensive review of population-based epidemiological studies. *Radiology and Oncology*, 54(1), 1-13. <https://doi.org/10.2478/raon-2020-0008>
- Miller, K. D., Nogueira, L., Mariotto, A. B., Rowland, J. H., Yabroff, K. R., Alfano, C. M., et al. (2019). Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69, 363–385.
- Mokhtari, A. M., Riahi, S., Fathalipour, M., Delam, H., Hashemnejad, M., & Hassanipour, S. (2018). The age-standardized rate of female genital cancers in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hayat*, 24(3), 204-219. [Persian]
- Mollica, M. A., Tesaro, G., Gallicchio, L., Guida, J., Maher, M. E., & Tonorezos, E. (2023). Survivorship science at the National Institutes of Health 2017–2021. *J Cancer Surviv* [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1007/s11764-023-01414-0>
- Momenimovahed, Z., Tiznobaik, A., Taheri, S., et al. (2019). Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International Journal of Women's Health*, 11, 287-299.
- Özdemir, Y. (2018). Aile Sağlığı Merkezlerine Başvuran Hastaların Sağlık Okuryazarlığının Değerlendirilmesi: Kahramanmaraş İli Örneği, (Yüksek Lisans Tezi), Hacettepe Üniversitesi, Ankara. 42-70.
- Patni, R. (2019). Screening for Ovarian Cancer: An Update. *Journal of Midlife Health*, 10, 3-5.
- Rasmussen, C. L., Bertoli, H. K., Sand, F. L., Kjær, A. K., Thomsen, L. T., & Kjær, S. K. (2021). The prognostic significance of HPV, p16, and p53 protein expression in vaginal cancer: A systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 100(12), 2144–2156. <https://doi.org/10.1111/aogs.14260>
- Riahi, S., Mokhtari, A. M., Vali, M., Abdzadeh, E., Mohseni, S., Salehiniya, H., ... & Pakzad, R. (2019). Incidence and mortality rate of cervix cancer in Iran from 1990 to 2016: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Contemporary Medical Sciences*, 5(1), 1-7. <https://doi.org/10.22317/jcms.v5i1.514>

- Roshandel, G., Ghanbari-Motlagh, A., Partovipour, E., Salavati, F., Hasanpour-Heidari, S., Mohammadi, G., ... & Maleki, F. (2019). Cancer incidence in Iran in 2014: Results of the Iranian National Population Based Cancer Registry. *Cancer Epidemiology*, 61, 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.05.009>
- Sato, A., Matsubayashi, K., Morishima, T., Nakata, K., Kawakami, K., & Miyashiro, I. (2021). Increasing trends in the prevalence of prior cancer in newly diagnosed lung, stomach, colorectal, breast, cervical, and corpus uterine cancer patients: a population-based study. *BMC Cancer*, 21(1), 264. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08011-3>
- Schwartz, S. M. (2024). Epidemiology of Cancer. *Clinical Chemistry*, 70(1), 140–149. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad202>
- Selçuk, A. K., & Yanikkerem, E. (2018). Serviks Kanseri ve Human Papillomavirüs (HPV) Prevalansı ile HPV Aşı Programları. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 4(2), 40–55.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: a cancer journal for clinicians*, 73(1), 17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- Simard, S., Thewes, B., Humphris, G., Dixon, M., Hayden, C., Mireskandari, S., & Ozakinci, G. (2013). Fear of cancer recurrence in adult cancer survivors: A systematic review of quantitative studies. *Journal of Cancer Survivorship*, 7, 300–322.
- Somasegar, S., Bashi, A., Lang, S. M., Liao, C. I., Johnson, C., Darcy, K. M., Tian, C., Kapp, D. S., & Chan, J. K. (2023). Trends in Uterine Cancer Mortality in the United States: A 50-Year Population-Based Analysis. *Obstetrics and Gynecology*, 142(4), 978–986. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005321>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Sylvest, R., Vassard, D., Schmidt, L., Schmiegelow, K., Macklon, K. T., Forman, J. L., & Pinborg, A. (2021). Parenthood among men diagnosed with cancer in childhood and early adulthood: Trends over time in a Danish national cohort. *Human Reproduction*, 36(11), 2576–2586.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Dairesi Başkanlığı. (2018). 2018 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri [PDF dosyası]. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri.html> Erişim tarihi:29.05.2024

- Temkin, S. M., Kohn, E. C., Penberthy, L., Cronin, K. A., Rubinsak, L., Dickie, L. A., et al. (2018). Hysterectomy-corrected rates of endometrial cancer among women younger than age 50 in the United States. *Cancer Causes & Control*, 29, 427-433. <https://doi.org/10.1007/s10552-018-1018-z>
- TÜİK. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2022. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2022-49679> (Erişim Tarihi:20.05.2024).
- Whetstone, S., Burke, W., Sheth, S. S., Brooks, R., Cavens, A., Huber Keener, K., et al. (2022). Health disparities in uterine cancer: Report from the Uterine Cancer Evidence Review Conference. *Obstetrics & Gynecology*, 139, 645-659. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004710>
- World Health Organization (WHO). (2017) Who Report on the Global Tobacco Epidemic, Monitoring tobacco use and prevention policies.
- World Health Organization (WHO). Cancer Key Facts. (2018, September 12). <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Erişim Tarihi: 20.05.2024)
- World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. (erişim tarihi19.05.2024).
- Yılmazel, G. (2018). Health Literacy. Mammogram Awareness and Screening Among Tertiary Hospital Women Patients. *Journal Link*
- Zheng Z, Jemal A, Han X, Guy GP Jr, Li C, Davidoff AJ, et al. Medical financial hardship among cancer survivors in the United States. *Cancer* 2019;125:1737–47.
- Zhang, J., Zhang, Y., Zhang, Z. (2018). Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 13(9), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204162>.

2. Bölüm

İÇİMİZDEKİ SAAT (BİYOLOJİK RİTİM)

Ercan KESKİN¹

Buse GEZGİÇ²

¹ Prof. Dr.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı, Türkiye
ekeskin@selcuk.edu.tr ORCHID NO: 0000-0003-3839-0414

² Arş. Gör.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı, Türkiye
buse.gezgc@selcuk.edu.tr ORCHID NO: 0009-0001-9833-3617

GİRİŞ

Türk Dil Kurumu için zaman kavramı; bir işin içinde geçtiği, geçeceği veya geçmekte olduğu vakit olarak tanımlanmaktadır. Zaman kavramının anlaşılabilmesi için “saatin gösterdiği zaman” ve “hissedilen zaman” yaklaşımlarının da ortaya konulması gerekmektedir. Bazen birkaç saat bir saniye gibi kısa hissedilirken bir başka zaman birkaç dakika bitmez-tükenmez bir uzunlukta hissedilebilmektedir. Bu durum zaman kavramının göreceliliğini göstermektedir. Günlük aydınlık-karanlık döngü çoğu türün davranış ve/veya fizyolojisindeki ritmik değişiklikleri yönetmektedir. Bu değişikliklere uyum sağlama süreci sirkadian ritim /biyolojik saat olarak adlandırılan bir döngü tarafından düzenlenmektedir. Yapılan araştırmalar, biyolojik saatin; vücutta çeşitli fizyolojik süreçleri düzenleyen bir dizi gen ve bunların kodladığı protein ürünlerinden oluştuğunu açıklamaktadır. Biyolojik ritimlerin anormal şekilde çalışması başta uykusuzluk ve depresyon olmak üzere fiziksel ve zihinsel faaliyetlerde aksaklıklara neden olabilmekle birlikte organizmanın sağlığına zarar verebilmektedir.

2. Biyolojik Saat

Yaşayan tüm organizmalar gibi insan da her 24 saatte bir tekrar eden ritimlerle karanlık- aydınlık rotasyona uyum sağlar. Bu döngüye uyum sağlanması biyolojik saat tarafından düzenlenmektedir. Biyolojik saat; uyku uyanıklık döngüsü vb. fonksiyonları düzenleyen bir süreçtir (Forrester et al., 2016).

2017 yılında biyolojik saatin iç işleyişlerini aydınlatmayı başaran ve Nobel tıp ödülünü almaya hak kazanmış Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash ve Michael W Young; bitkilerin, hayvanların ve insanların biyolojik ritminin dünyanın dönüşüyle nasıl senkronize olduğunu açıklamaktadır.

Çalışmalarında meyve sineklerini kullanan araştırmacılar, 24 saatlik biyolojik ritmin düzenini belirleyen önemli bir gen bölgesini izole etmeyi başarmışlardır. Bu genin, gün içerisinde bozulan fakat gece boyunca hücrede birikme özelliği olan bir proteini kodladığını da bizlere göstermişlerdir. Daha sonra, bu sistemin ek protein bileşenlerini tespit ederek hücre içindeki saati yöneten mekanizmayı açığa çıkarmışlardır. Ve bunun sonucunda biyolojik saatlerin tüm çok hücreli canlıların hücrelerinde aynı prensiplerle çalıştığı anlaşılmıştır (ntboxmag, 2017).

Dünya her 24 saatte bir kendi etrafındaki dönüşünü tamamlamasına bağlı olarak canlıların fizyolojik ve biyokimyasal aktiviteleri sirkadian saat olarak adlandırılan bir biyolojik saate göre ayarlanmaktadır. Biyolojik saat tarafından kontrol edilen vücut fonksiyonları; uyku-uyanıklık düzeni, beslenme davranışı, hormonların sekresyonu, ksenobiyotik metabolizması, glukoz homeostazı ve hücre siklusunun düzenlenmesi, vücut ısısı, kan basıncı, kan akımı, karaciğer

fonksiyonları (metabolizma, hepatik kan akımı, ilk-geçiş etkisi) ve böbrek fonksiyonu (glomerüler fonksiyon, renal plazma akımı) gün farklı saatlerinde değişkenlik göstermektedir. (Krishnamurthy & Schuetz, 2006; Zu Schwabedissen & Kroemer, 2011).

Mevsim geçişlerine bağlı bireylerde görülen fizyolojik ve psikolojik farklılıklar mevsimsel değişimler olarak tanımlanmaktadır. (Bakim et al., 2013; Rosenthal et al., 1984).

3. Biyolojik Ritimler:

Biyolojik ritmi tanımlamada sıklık, periyot ve evre kavramları kullanılmaktadır. Sıklık (frekans) bir olgunun belirli bir zaman dilimindeki tekrarlanma sayısını; periyot, bir ritmin tek bir döngüdeki zaman dilimini ve evre, bir ritmin başlangıç ve bitiş zamanları arasında kalan süreyi ifade ettiği bildirilmektedir (Reinberg & Ashkenazi, 2003; Schulz & Steimer, 2009; Selvi, Atli, et al., 2011; Selvi, Beşiroğlu, et al., 2011; Wirz-Justice, 2006). Saniyeler içerisinde değişiklik gösterebilen membran yüzeylerinde bulunan iyonkanallarındaki değişiklikler dahil olmak üzere dakikalar veya saatler, günlük veya aylık, mevsimlik, yıllık veya çok daha uzun sürebilen ritimlere kadar pek çok ritim olduğu bilinmektedir. Döngü süreleri temel alınarak yapılan değerlendirmeler ile biyolojik ritimler 4 ana sınıflandırma ile gruplandırılabilir. Bunlar; diurnal, ultradiyen, İnfradiyen ve bu çalışmada daha kapsamlı olarak değerlendirilecek olan- sirkadian ritimlerdir.

3.1 Diurnal Ritim

Her 24 saatlik devrede tekrarlanan davranış ya da metabolizma ritmi olarak tanımlanabilir. Diurnal ritim günlük tekrarlayan döngüleri açıklamak için kullanılır. Aynı zamanda gün boyunca farklılaşan faktörleri de açıklamada kullanıldığı bildirilmektedir. (Schulz & Steimer, 2009). Buna örnek olarak dış etkenlere bağlı oluşan diğer değişiklikleri dışında tutmak şartı ile kan basıncının diurnal ritmi olarak değerlendirilir.

3.2 Ultradiyen Ritim

Ultradiyen Ritim Latince *ultra* aşırı ve *dies* gün kelimelerinden türetilmiştir. Yirmi dört saatten daha kısa süren döngüleri ifade etmektedirler. İnsan vücudunun, ultradiyen ritme örnek oluşturabilecek birçok fizyolojik fonksiyonu bulunmaktadır. Ultradiyen ritimler, fiziksel, duygusal ve ruhsal işlevlemlerle birlikte çoğunlukla birkaç saat sürmektedir. Besin alımı, kan dolaşımı, hormon salınımı, farklı uyku aşamaları ve insan performans eğrisini içinde barındırmaktadırlar. Bu durumlar vücudumuza milyonlarca mekanizmayla

düzenlenmektedir. Solunum kontrolünde olduğu gibi bazen saniyeler ile ölçülen değişiklikler meydana gelebilirken. Bazıları ise yalnızca birkaç milisaniyelik bir sürede meydana gelmektedir, örneğin hücrede mikro dolaşım düzeyinde gerçekleşen olguların birçoğu.

İnsanlarda ultradiyen ritim sıklığı ile gözlemlenen fizyolojik ve davranışsal hareketler yapılan bir çalışmada şu şekilde bildirilmiştir (Bunney & Bunney, 2000);

İşitme ve Görme gibi sistemler- *saniyeler*

Kalp atışları, Nefes alışı verisi, Sindirim sistemi Hareketleri vb. - *dakikalar*

Dolaşım, farklı enzim aktiviteleri vb. - *saatler*

Tuvalet ihtiyacı, Beslenme vb. - *günler*

Günlük; Uyku-uyanıklık döngüsü, vücut sıcaklığı, yorgunluk, ruh hali, zihinsel-fiziksel performans, kan basıncı ve stres faktörleri

Menstruel döngü, gebelik süresi, testosteron salınım vb. döngüler - *aylar*

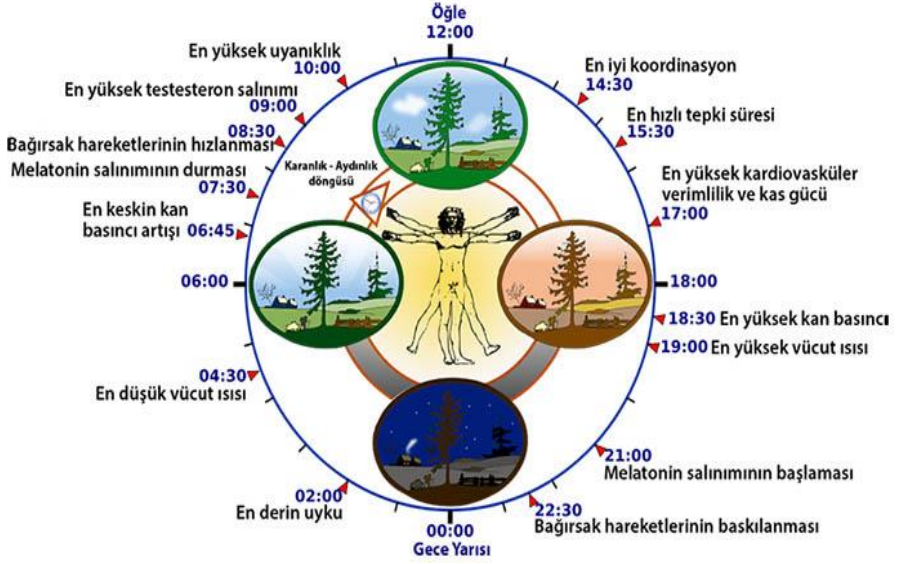
SADS (Mevsimsel afektif bozukluk sendromu), serebrovasküler problemler ve solunum kaynaklı ölümler, bebeklerin ani ölümleri, hastalıklar, kazalar, intihar, cinayet, vb. durumlar- *seneler* düzeyinde değerlendirilmektedir. (Bunney & Bunney, 2000).

3.3 İnfradiyen Ritim

İnfradiyen ritimler; infra altta ve *dies* gün anlamında türetilmiştir. Menstrual döngü gibi yirmi dört saatten uzun süren ritimlerdir. (Schulz & Steimer, 2009). Bu ritimlerin aralığı birkaç günden, yılda bir keze kadar uzanan aralıklarla tekrarlanmaktadır. Kuş göçü, ay ritimleri (yaklaşık 29.5 gün) ve yarı-ay (yaklaşık 14 gün) gibi mevsimsel ritimler buna örnek gösterilebilmektedir. (Gündüz, 2018).

3.4 Sirkadian Ritim

Sirkadian terimi Latince circa “döngü” ve dies “gün” kelimelerinden türetilmiştir. Bu ritim canlının değişen çevresel koşullara uyumu ve buna uygun düzenin oluşturulabilmesi için geliştirilmiştir. 1729 yılında De Mairan’ın yaptığı çalışma *Mimosa pudica* bitkisinin yirmi dört saatlik dönemde yapraklarının hareketinden yola çıkarak canlılarda endojen bir saatin varlığını göstermiş fakat sirkadian terimi ise ancak 1950’li yıllarda kendi kendini düzenleyen bir döngü olarak tanımlanmıştır (Golombek & Rosenstein, 2010).



Şekil 1: Sirkadian Ritim (Memiş, 2019)

Sirkadian saat vücut fizyolojimizin uyku düzenini, beslenme davranışını, hormon salınımını, kan basıncını ve vücut sıcaklığı gibi birçok faktörünü düzenlemeye yardımcıdır. Genlerimizin büyük bir kısmı bu saat tarafından düzenlenmektedir.

Sirkadian ritim başta bitkiler ve hayvanlar olmak üzere mantarlarda ve siyanobakterilerde de yaklaşık yirmi dört saat boyunca süren fizyolojik süreci kapsayarak uyku- yemek düzenlerinin belirlenmesinde rol almaktadır. Günlük sıklusa bağlı olarak beyin dalga boylarındaki değişiklikler, hormon üretimi, hücre rejenerasyonu ve diğer biyolojik aktiviteler arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Bunun dışında retiküler etkinleştirme sisteminde de sirkadian ritmin rol oynadığı bilinmektedir (Ohdo, 2007).

Sirkadian bozukluğun tedavisi üzerine yapılan bir çalışmada fizyolojik fonksiyonların sirkadian özellikleri şu şekilde belirtilmiştir.

Tablo 1: (Yılmaz, 2014)

Fizyolojik Fonksiyonlar	Değişiklikler
Vücut sıcaklığı	Uyku ↓ uyanıklık ↑
Solunumun hızı	Uyku ↓ uyanıklık ↑
Kan basıncı	Uyku ↓ uyanıklık ↑
Growth hormon sekresyonu	23:00 sekresyon ↑
Adrenalin sekresyonu	23:00 sekresyon ↑
Kalp atım ritmi	Uyku ↓ uyanıklık ↑
Katekolaminler	Sabah artar
Pıhtılaşma faktörleri	Sabah artar
Fibrinolitik aktivite	Sabah artar
Gastrik asit salınımı	Gece en yüksek
Gastrik boşalma	Sabah hızlı

3.4.2 Sirkadian ritme uyum mekanizması, suprakiazmatik çekirdek

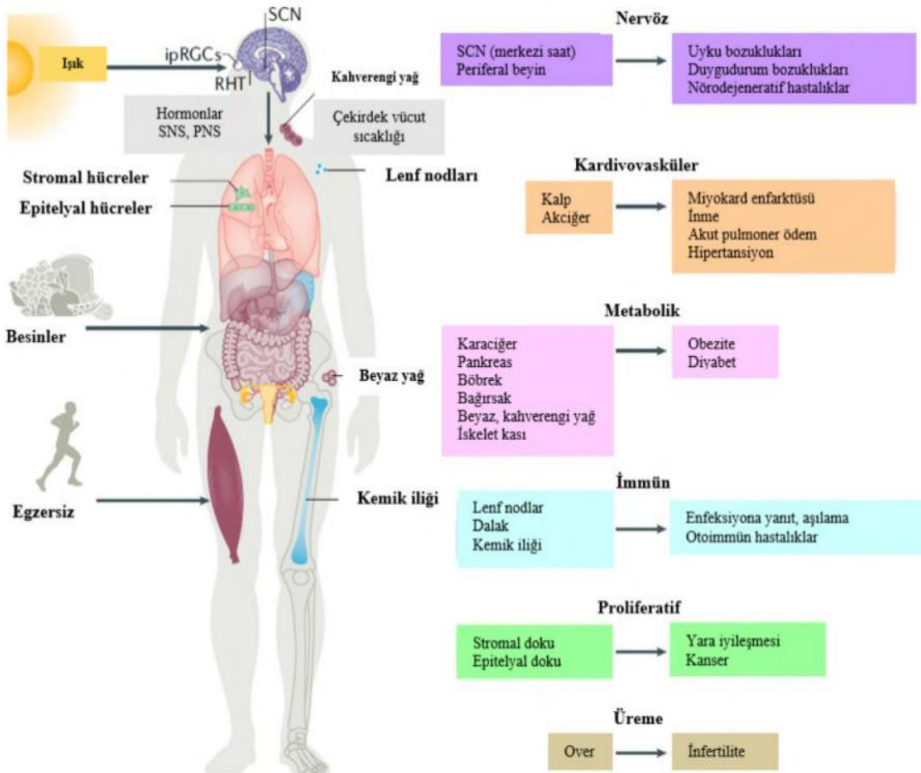
Vücudumuzun sirkadian ritme uyumunu sağlayan en önemli bölgesi vücudun ana düzenleyicisi pacemaker hücreleri veya merkezi saat kabul edilen suprakiazmatik çekirdektir. Ön hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdek, melatonin ve kortikosteroidlerin salınması yoluyla diğer beyin bölgelerinin yanında periferik organların aktivitesini de etkilemektedir (Leembruggen et al., 2023). Sirkadian ritim, öncelikle merkezi saate ve daha sonra periferik saate nöro-humoral yollar aracılığıyla iletilen retinohipotalamik yol ile alınan ışık tarafından düzenlenir (Brzezińska et al., 2022).

Retinadan içeri giren ışık gangliyonlar tarafından alınır. Alınan ışık nöral yollarla pineal beze gönderilir ve uykunun başlatılmasında/sürdürülmesinde melatonin salınımı aktif hale gelir. Retina tarafından alınan ışık miktarının azalması ile melatonin hormonu salınımı artmaktadır. Bu hormona ayrıca *Dracula homon* da denilmektedir. Bu nedenle, günlük uyku saatimizden ortalama iki saat önce salınımı başlamakta ve uykunun başlamasıyla en yüksek konsantrasyona ulaşmaktadır (Arendt, 2012; Özçelik et al., 2013; Rohn et al., 2012). Mekanizmayı daha yakından incelemek gerekirse:

Işık miktarına bağlı olarak dış ortamdan alınan uyarılar fotoreseptörlere ulaşır. Buradan anterior hipotalamustaki suprakiazmatik nükleusa iletilir. İletilen uyarılar paraventriküler çekirdeğe ulaşır. Paraventriküler çekirdekten sempatik sinir sisteminin pregangliyonik adrenerjik sinirleriyle, üst beyin gangliyonuna taşınır ve sonrasında pineal beze ulaşır. Sempatik sinirlerin pineal hücreler üzerine etkisi karanlık-aydınlık değişimine bağlı olarak triptofanın artmasını uyuracak norepinefrin salınımı artar. Pineal hücreler, aydınlıkta triptofandan seratonin oluşturmaktadır (Albrecht & Eichele, 2003). Bu nedenle gündüzleri seratonin ve triptofan düzeyi yüksektir. Bütün bunlarla bağlantılı olarak gün ışığı süresinin ya da miktarının günlerde (karanlık) ve gece boyunca seratonin

düzeinin düştüğü görülürken melatonin düzeyi yüksek kalır. Suprakiazmatik nukleusa uyarı iletimi, sinir uçlarındaki nörotransmitterler sayesinde gerçekleşmektedir. Bu mekanizmadaki nörotransmitterler; uyarının suprakiazmatik çekirdeğe iletilmesinde önem arz etmektedir (Ohdo, 2007; Yılmaz, 1999).

Her organizma ve organizmaya ait olan genom; organizmanın oluşumu için gerekli olan yapılandırma evresi ve sürecin devamında gelişebilmesini sağlamak için gereken bilgiyi içerisinde taşımaktadır. Organizmamızın ve her organizmanın sistemlerinin bir bütün olarak uyum içerisinde çalışmasını sağlayan genom, sirkadian ritmin gerçekleşmesini içeren bilgilere sahiptir. Sirkadian ritmin organizmamız üzerindeki zaman döngüsü, yapılan bilimsel çalışmalarla aydınlatılmaya devam etmektedir.



Şekil 2: İnsanlarda Merkezi ve Periferik Saatler:

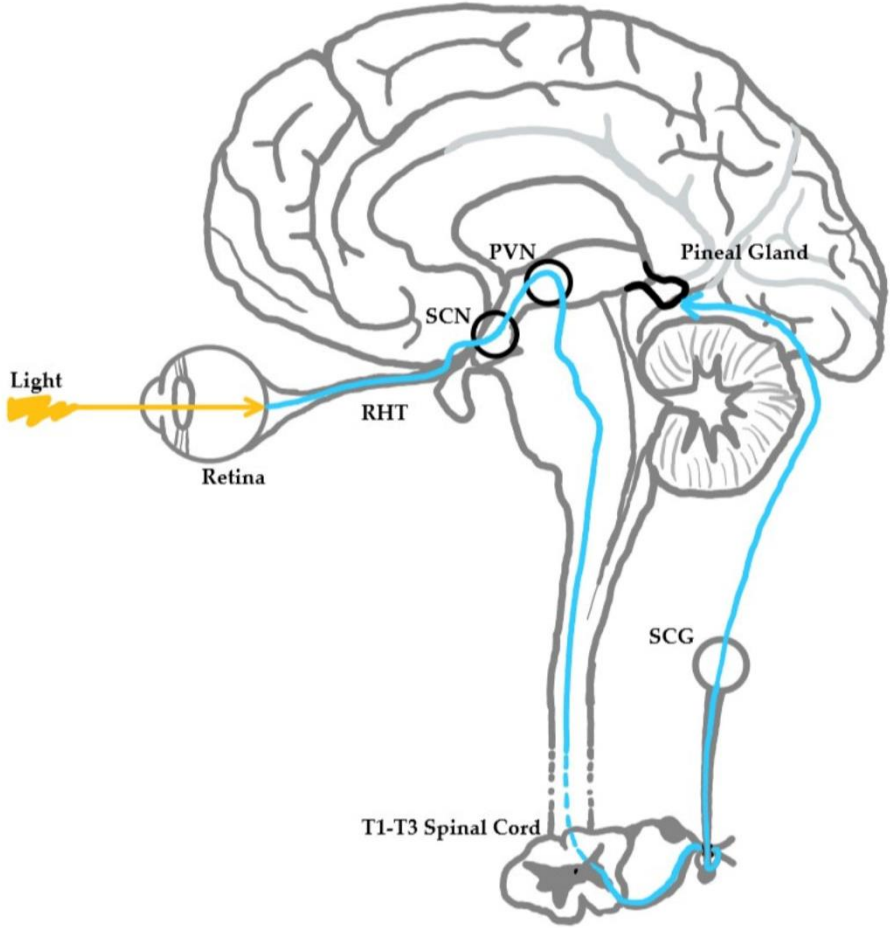
Merkezî sirkadian pacemaker hücreleri, suprakiazmatik çekirdeklere (SCN) bulunur. SCN, ışığa duyarlı retinal ganglion hücreleri (ipRGC'ler) tarafından algılanan ve retinohipotalamik kanal (RHT) yoluyla iletilen ışıktan günün saati

bilgisini almaktadır. Alınan gün-saat bilgileri hormonal, otonom sinir sisteminin iki ana kolu olan sempatik sinir sistemi ile parasempatik sinir sistemi ve vücut iç ısıyı aracılığıyla vücudun geri kalanına iletir. Ayrıca metabolik homeostazise katkıda bulunan belirli periferik vücut saatlerinin fazı, gıda alımı ve egzersizin zamanlaması ile belirlenir. Sirkadian ritmikliğe sahip fizyolojik bölgeler renklerle belirtilmiş olup her alan için temel sirkadian osilatörlerin çalıştığı temsilci organlar ve sirkadian disfonksiyonla bağlantılı seçilmiş patofizyolojiler şekilde gösterilmiştir (Patke et al., 2020).

3.4.3 Melatonin hormonunun sirkadian ritimler üzerindeki etki mekanizması

Sirkadian ritim bir uyku-uyanıklık döngüsüdür. Melatonin ise bu döngünün düzenleyici hormonlarından biridir. Melatonin karanlık çöktükçe beyindeki epifiz bezi tarafından üretilir. Melatonin sentezinin baskılanması ışık tarafından gerçekleştirilir. Retinadaki ışığı algılayabilen duyu hücreleri tarafından alınan ışık, retinohipotalamik yolla önce suprakiazmatik nükleusa sonrasında paraventriküler nükleusa iletilmektedir. Paraventriküler nükleustaki sinirlerden çıkan impuls, medulla spinalisin intermediolateral kolonundan geçerek süperior servikal gangliyonuna ulaşır. Süperior servikal gangliyonundan çıkan postganglionik sinirler, koronarian sinirler ile pineal beze ulaşır. Süperior servikal gangliyonundan çıkan pinealositlerin uyarıcı etkisi aydınlıkta azalırken karanlıkta artmaktadır (Cardinali & Pévet, 1998). Buradaki mekanizma fotonöroendokrin kontrol olarak tanımlanmakla birlikte bu mekanizma sayesinde melatonin hormonu sirkadian ritimle bağlantılıdır. (Claustrat et al., 2005; Macchi & Bruce, 2004). Yalnızca gün ışığının değil, parlak yapay ışığın da melatonin salınımını engellediği bildirilmektedir (Acar & Demir, 2005; Özgüner et al., 1995). Özetle, melatonin sentez ve salınımı karanlıkta artmakta, aydınlıkta ışık miktarı ile ilişkili olarak azalmaktadır (Claustrat et al., 2005).

Işık miktarı etkisiyle melatonin seviyesinin düzenlenmesinde suprakiazmatik çekirdek de rol oynamaktadır. Bu nedenle suprakiazmatik nükleusta oluşacak harabiyet ve/veya travma sonucunda uyku-uyanıklık döngümüzde sorunlar ortaya çıkabilmektedir.



Şekil 3 : Epifiz bezine ışık uyarısının nöroanatomik yolu.

Işık retinaya çarpar, bu da retinadan retinohipotalamik traktusa (RHT), suprakiazmatik çekirdeğe (SCN), paraventriküler çekirdeğe (PVN), beyin sapına, omuriliğe (T1-T3 seviyeleri) üst servikal gangliona (SCG) ve epifiz bezine kadar nöronal bir sinyalleşme ile sonuçlanır (Vasey et al., 2021)

Epifiz bezi tarafından üretilen melatonin depolanmamaktadır. Hepatik p450 monooksijenazlar tarafından hidroksillenir sonrasında sülfat ile konjuge edilir ve sülfatoksimeleatonin şeklinde idrardan atılır (Froy, 2009). Melatoninin hem lipofilik hem de hidrofilik özelliğe sahip olduğundan amfoterik bir bileşik olduğu da bilinmektedir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kan gibi vücut sıvılarında hızla yayılmaktadır. Bu özelliğiyle pineal bezde üretilen melatonin miktarı ve plazma melatonin düzeyleri arasında uyumun yüksek olduğu bildirilmektedir. (Macchi & Bruce, 2004).

Melatoninin sürekli ağrı kesici ilaç kullanan insanlara verilmesinin opioid reseptörler aracılığı ile analjezik kullanımını azalttığı yönündeki bildirimlerin yanı sıra beyindeki kan dolaşımını artırarak, işlevlerinin düzenlenmesinde de önemli rolü olduğu belirtilmiştir (Akın & Erdoğan, 2003).

Sirkadian ritim, ilaçların farmakokinetik özelliklerini etkilemektedir. Buna ek olarak gastrik pH, gastrik boşalma hızı, ince bağırsak motilitesi, karaciğer ve renal kan akım hızları, safra miktarı gibi faktörler de doğrudan sirkadian ritimden etkilenmektedir (Lemmer, 2009; Ohdo, 2007).

Biyolojik saat çeşitli genlerin kontrolündedir. Biyolojik saati oluşturan temel proteinler CLOCK/ BMAL ve bunun uyardığı PER ve kriptik (CRY) proteinleridir. ATP sentaz bağlayıcı kaset taşıyıcı (ABC) proteinlerinin ekspresyonunun kontrolünde sirkadian ritim gözlenir. ABC proteinlerinin sağlıklı dokulardaki ekspresyonlarında meydana gelen sirkadian değişimler dokulardan ilaç atılımını düzenleyerek ilaçların farmakokinetik özelliklerini de etkilemektedir. (Huls et al., 2009).

3.5 Sirkadian Ritim Bozuklukları

Sirkadian ritim bozuklukları sosyal ve çevresel durumlara bağlı uyku-uyanıklık ritminin bozulduğu klinik durumları tanımlar. Endojen sirkadian saatteki değişiklikler ya da çevresel/sosyal yaşantının, sirkadian saate adapte olamamasıyla ortaya çıkarlar. Bu durum bireyde uykusuzluk, huzursuzluk ya da her ikisine birden neden olan fonksiyon kayıplarına yol açarak sirkadian ritim uyku bozuklukları (ICSD-3) olarak tanımlanmışlardır (Akıncı & Orhan, 2016; Sevim, 2011). Fonksiyonel kayıplar sosyal, mesleki, akademi gibi farklı alanlarda performansın azalmasıyla kendini göstermektedirler. Ayrıca duygusal açıdan olumsuz etkilenmelere neden olur. ICSD-3'ü etkileyen mekanizmalar:

- Endojen sirkadiyen saatteki düzensizliklere bağlı olarak (1. Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu, ileri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu, düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu, yirmi dört saatlik olmayan uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu, gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu örnekleri verilebilir)
- Çevresel veya sosyal yaşantının, sirkadiyen saat üzerinde etkisine bağlı (vardiyalı çalışma ve jet lag tipi uyku düzeni bozukluğu örnekleri verilebilir.) olarak iki başlık altında sınıflandırılır (Zhu & Zee, 2012).

Klinik muayene sırasında fizyolojik, davranışsal ve çevresel etmenler bütünlüğünde; ayrıntılı uyku anamnezi ve uyku günlüğünün aktigrafı kaydı tanı için yeterli görülmektedir. En az 3 ay süren, herhangi medikal- nörolojik bir bozukluk, başka bir uyku hastalığı, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamayan

uyku bozukluklarında teşhis için aktigraf cihazı ile en az 7 gün (tercihen 14 gün) boyunca uyku düzeni takip edilmeli ve bu takip iş günleri ile tatil günlerini içerecek şekilde planlanmalıdır.

Tablo 2: Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırma ölçütlerine göre, yedi ayrı sirkadyen ritim uyku bozukluğu tanımlanmıştır (Sateia, 2014).

Sirkadyen Ritim Uyku Bozuklukları
1. Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu
2. İleri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu
3. Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu
4. Yirmi dört saatlik olmayan uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu
5. Vardiyalı çalışma
6. Jet-lag
7. Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu

3.5.1 Gecikmiş Uyku-Uyanıklık Fazı Bozukluğu

Uygunun istenilen zamana göre gecikmesi, uykuya başlama güçlük ve sabah uyanılması gereken zamanda uyanma zorluğu olarak tanımlanır. (Sateia, 2014).

3.5.2 İleri Uyku-Uyanıklık Fazı Bozukluğu

Uygunun istenilen zamandan önce gelmesi, geç saatlere kadar uyanık kalmada zorluk çekilmesi ve sabahları olması gereken zamandan daha erken saatte uyanılması gibi durumlar sıkça görülür. (Sateia, 2014).

3.5.3 Düzensiz Uyku-Uyanıklık Ritmi Bozukluğu

Uyku- uyanıklık fazının düzensiz ve tekrarlayıcı bir şekilde ortaya çıktığı ve bu durumun en az 3 ay boyunca devam etmesiyle karakterizedir. Gece boyunca uyuyamama (insomni), gündüz aşırı uyku hali veya her ikisi bir arada görülebilir. (Sateia, 2014).

3.5.4 Yirmi Dört Saatlik Olmayan Uyku-Uyanıklık Ritmi Bozukluğu

Yirmi dört saatlik karanlık-aydınlık döngüsüne uyumsuzluk nedeniyle gerçekleşen insomni, gündüz sürekli uyku hali veya her ikisinin bir arada bulunmasıyla ortaya karakterizedir. (Sateia, 2014).

3.5.5 Vardiyalı Çalışma Bozukluğu

Klasik uyku zamanlarına denk gelen çalışma programları nedeni ile toplam uyku süresinin kısılması, buna bağlı uykusuzluk ve/veya sürekli uyku hali ile karakterizedir. Vardiyalı çalışmanın 3 aydır devam ediyor olması gerekmektedir (Sateia, 2014).

3.5.6 Jet-lag

İki veya daha fazla zaman dilimini içeren yolculuklar sonucunda toplam uyku süresinin kısılması, buna bağlı olarak uykusuzluk ve/veya sürekli uyku hali ortaya çıkar. Yolculuktan sonraki ilk 1-2 gün içinde gündüz işlevlerinde bozulma, somatik semptomlar (örneğin gastrointestinal semptomlar) ve genel halsizlik gözlemlenebilir (Sateia, 2014)

KAYNAKÇA

- Acar, M., & Demir, Ö. (2005). Sosyal Bilimler Sözlüğü. *Ankara: Adres Yayınları.*
- Akın, Ç., & Erdoğan, M. F. (2003). Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 56(02).*
- Akinci, E., & Orhan, F. Ö. (2016). Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 8(2), 178-189.*
- Albrecht, U., & Eichele, G. (2003). The mammalian circadian clock. *Current opinion in genetics & development, 13(3), 271-277.*
- Arendt, J. (2012). Biological rhythms during residence in polar regions. *Chronobiology international, 29(4), 379-394.*
- Bakim, B., Karaahmet, E., Altınbas, K., & Oral, T. (2013). Winter sale on lithium levels: the impact of seasonality. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 23(4), 315-319.*
- Brzezińska, A., Skorupa, A., Nowińska, A., & Nowaczek, J. (2022). Circadian rhythm and heart disease-what is the link? A review. *Journal of Education, Health and Sport, 12(12), 49-54.*
- Bunney, W. E., & Bunney, B. G. (2000). Molecular clock genes in man and lower animals: possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology, 22(4), 335.*
- Cardinali, D. P., & Pévet, P. (1998). Basic aspects of melatonin action. *Sleep medicine reviews, 2(3), 175-190.*
- Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep medicine reviews, 9(1), 11-24.*
- Forrester, J. V., Dick, A. D., McMenamin, P. G., Roberts, F., & Pearlman, E. (2016). Physiology of vision and the visual system. *The eye, 269-337. e262.*
- Froy, O. (2009). Cytochrome P450 and the biological clock in mammals. *Current drug metabolism, 10(2), 104-115.*
- Golombek, D. A., & Rosenstein, R. E. (2010). Physiology of circadian entrainment. *Physiological reviews, 90(3), 1063-1102.*
- Gündüz, B. (2018). <http://bulentgunduz.com.tr/ritimler/> Erişim Tarihi: 12.06.2018. *Kronobiyojoloji (Zaman Bilimi).*
- Huls, M., Russel, F. G., & Masereeuw, R. (2009). The role of ATP binding cassette transporters in tissue defense and organ regeneration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 328(1), 3-9.*
- Krishnamurthy, P., & Schuetz, J. (2006). Role of ABCG2/BCRP in biology and medicine. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 46, 381-410.*

- Leembruggen, A. J., Stamp, L. A., Bornstein, J. C., & Hao, M. M. (2023). Circadian control of gastrointestinal motility. *The Enteric Nervous System II*, 191-203.
- Lemmer, B. (2009). Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. *Chronobiology international*, 26(6), 1019-1068.
- Macchi, M. M., & Bruce, J. N. (2004). Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in neuroendocrinology*, 25(3-4), 177-195.
- Memiş, Ö. (2019). İnsan odaklı aydınlatma. *International Periodical of Recent Technologies in Applied Engineering*, 1(1), 30-35.
- ntboxmag. (2017). <http://www.ntboxmag.com> Erişim Tarihi: 12.06.2018. *Sirkadiyen Ritmi Kontrol Eden Moleküler Mekanizma*.
- Ohdo, S. (2007). Chronopharmacology focused on biological clock. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 22(1), 3-14.
- Özçelik, F., Erdem, M., Bolu, A., & Gülsün, M. (2013). Melatonin: Genel özellikleri ve psikiyatrik bozukluklardaki rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 5(2), 179-203.
- Özgüner, F., Özçankaya, R., Delibaş, N., Koyu, A., & Çalışkan, S. (1995). Melatonin ve klinik önemi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2(4), 1-6.
- Patke, A., Young, M. W., & Axelrod, S. (2020). Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nature reviews Molecular cell biology*, 21(2), 67-84.
- Reinberg, A., & Ashkenazi, I. (2003). Concepts in human biological rhythms. *Dialogues in clinical neuroscience*, 5(4), 327.
- Rohn, S., Suttkus, A., Arendt, T., & Ueberham, U. (2012). RVG peptide as transfection reagent for specific cdk4 gene silencing in vitro and in vivo. *Journal of drug targeting*, 20(4), 381-388.
- Rosenthal, N. E., Sack, D. A., Gillin, J., Lewy, A. J., Goodwin, F. K., Davenport, Y., Mueller, P., Newsome, D., & Wehr, T. (1984). A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 41, 72-80.
- Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders. *Chest*, 146(5), 1387-1394.
- Schulz, P., & Steimer, T. (2009). Neurobiology of circadian systems. *CNS drugs*, 23(2), 3-13.
- Selvi, Y., Atli, A., Aydin, A., Besiroglu, L., Ozdemir, P., & Ozdemir, O. (2011). The comparison of aripiprazole and risperidone augmentation in selective serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder: a

- single-blind, randomised study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 26(1), 51-57.
- Selvi, Y., Beşiroğlu, L., & Aydın, A. (2011). Kronobiyoloji ve duygudurum bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3(3), 368-386.
- Sevim, S. (2011). Sirkadyen ritim bozuklukları. *Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları (Eds H Kaynak, S Ardiç)*, 325-332.
- Vasey, C., McBride, J., & Penta, K. (2021). Circadian rhythm dysregulation and restoration: the role of melatonin. *Nutrients*, 13(10), 3480.
- Wirz-Justice, A. (2006). Biological rhythm disturbances in mood disorders. *International clinical psychopharmacology*, 21, S11-S15.
- Yılmaz, B. (1999). Hormonlar ve üreme fizyolojisi. *AÜ Veteriner Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı*, 1, 82.
- Yılmaz, H. (2014). <http://www.tutd.org.tr/sunum2014/H.Yilmaz.pdf> Erişim tarihi: 12.06.2018. 15. Ulusal uyku tıbbi kongresi.
- Zhu, L., & Zee, P. C. (2012). Circadian rhythm sleep disorders. *Neurologic clinics*, 30(4), 1167-1191.
- Zu Schwabedissen, H. E. M., & Kroemer, H. K. (2011). In vitro and in vivo evidence for the importance of breast cancer resistance protein transporters (BCRP/MXR/ABCP/ABCG2). In *Drug Transporters* (pp. 325-371). Springer.

3. Bölüm

DIŞ HEKİMLİĞİNDE APİKAL REZEKSİYON

Dilek MENZİLETOĞLU¹

¹ Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD
ORCID: 0000-0002-2539-0688

ÖZET

Apikal rezeksiyon, diş kökünün enfeksiyondan etkilenmiş olan 1/3'lük kısmının kesilerek ilgili bölgeden uzaklaştırılıp sonrasında iltihaplı dokunun kürete edilmesidir. Apikal rezeksiyon için kök ucu rezeksiyonu, apikektomi, apikoektomi gibi terimlerde kullanılmaktadır. Apikal rezeksiyona endodontik tedavisinin yetersiz ya da başarısız olması sonucunda başvurulur.

Apikal rezeksiyon işlemi oral cerrahide sıklıkla uygulanan bir ameliyattır. İlgili bölgede flep kaldırıldıktan sonra lezyona ulaşmak için frez yardımı ile kemik kaldırılır, bazı vakalarda ise kemikte rezorpsiyon mevcut olduğu için direkt flep kaldırıldıktan sonrada lezyona ulaşılır. İlgili bölgede küretaj işlemine başlanır. Kök ucundaki yan dallar ve apikal dallanmalara göre kök ucundan ne kadar kesileceğine karar verilir. Tamamen kürete işlemi sona erdikten sonra retrograd dolgu materyalini yerleştirmek için kök ucuna kavite açılır. Retrograd dolgu, kök kanalındaki olası iritanların periapikal dokulara sızmasını engellemek için kaviteye yerleştirilir. Kompozit, cam iyonomer, amalgam, kavite, polikarboksilat siman, altın yaprak, çinko oksit ojenol, mineral trioksit agregat ve etoksibenzoik asit simanı kullanılan retrograd dolgu materyallerindedir. Bu dolgu materyallerinin hem avantajları hem de dezavantajları bulunmaktadır. Retrograd dolgu materyallerinin hiçbir şekilde sızıntı oluşturmayacak şekilde çok iyi apikal tıkama sağlaması gerekir. Apikal rezeksiyonun başarısındaki en önemli faktörün iyi bir şekilde yapılmış olan apikal tıkama olduğu bilinmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kök ucu rezeksiyonu, retrograd dolgu, endodontik tedavi

1. GİRİŞ

Kanal tedavisinde amaç, kök-kanal sistemini temizleyip şekillendirmek ve sızdırmaz bir şekilde kanal dolgusunu uygulayıp sonrasında periapikal bölgenin iyileşmesinin sağlanmasıdır (Sjogren ve ark. 1990). Kanal tedavisinin başarı şansı fazla olsa bile vakaların yaklaşık %30'unda apikal periodontitis görülmektedir. Bu durumda iyi yapılmamış kanal tedavisi ve üst restorasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Dugas ve ark. 2003). Retreatment yapılan kanal tedavilerinin başarı oranı %74-88 arasında değişmektedir (Torabinejad ve ark. 2009). Retreatment ile başarı elde edilemediği durumda apikal rezeksiyon seçeneği tercih edilir. Apikal rezeksiyon, kök ucuna kavite hazırlayıp retrograd dolgu materyali ile sızdırmaz bir şekilde kapatma işlemidir. Kök ucundaki kavite preparasyonu geleneksel frezlerle yapılabildiği gibi ultrasonik uçlarla ve lazerle de yapılmaktadır (Wallace, 2006). Kök ucu kavitesi açıldıktan sonra da retrograd dolgu materyalleri ile sızdırmaz bir şekilde kavitenin kapatılması gerekir. Mineral trioxide aggregate (MTA), calcium-enriched mixture (CEM), biodentine, amalgam gibi materyaller retrograd dolgu olarak kullanılan bazı materyallerdir (Asgary ve ark. 2008). Kök ucunda mikro sızıntının olması iyileşmenin olmasına engel olur ve enfeksiyon tekrarlayabilir. İdeal retrograd dolgu materyali biyouyumlu olmalı, toksik etki göstermemeli, iyi bir kenar uyumu göstermeli ve yeterli tıkama sağlamalıdır (Badr, 2010).

2. APİKAL REZEKSİYON AMELİYATI

2.1. Apikal Rezeksiyonun Tanımı

Apikal rezeksiyon, ilk defa Partsch tarafından 1899 yılında tanımlanmıştır. Apikal rezeksiyon için apikoektomi veya apisektomi terimleri de kullanılmaktadır. Dişin periapikal bölgesinde bulunan lezyonun tedavisinin kök kanalı içerisinden yapılmasının yetersiz olduğu durumlarda, kökün yaklaşık 1/3 apikal kısmının kesilerek çıkarılması ve etrafındaki iltihaplı dokunun ortamdaki uzaklaştırılması temeline dayanan cerrahi müdahaledir (Sailer, 1999).

2.2. Apikal Rezeksiyonun Endikasyonları

- 8-10mm çapından büyük kök ucu patolojilerinin kanal tedavisi ile tedavi edilemeyeceği durumlarda
- Kök kanalının içindeki kırık alet varlığında
- Kök ucundan taşan kanal dolgusu durumunda
- Kanal tedavisi yapılmasına rağmen periapikal bölgedeki lezyona ağrı ve şişlik eşlik ettiği durumlarda
- Dişin kökünün 1/3 apikal kısmında kırık olduğu vakalarda

- Kök kanalının anatomisinden kaynaklanan kök ucuna ulaşamayan durumlarda (Sánchez-Torres ve ark. 2014; Serrano-Giménez ve ark. 2015)

2.3. Apikal Rezeksiyonun Kontrendikasyonları

- Apikal rezeksiyon ile kurtarılamaya çalışılan dişin koronal dokusunun protetik tedavi için yeterli olmadığı durumlar
- Hastanın sistemik durumunun cerrahi müdahaleyi tolere edemeyeceği durumlarda
- Cep derinliğinin 5mm'den fazla olduğu ve aşırı lükse dişler
- Yetersiz kök-kanal preparasyonu
- Dişin köküne ulaşımın zor olduğu ve kökün önemli anatomik yapılara yakınlığının olduğu vakalar (Lieblich, 2012)

2.4. Preoperatif Değerlendirme

Hastaların sistemik hastalıkları değerlendirilir. Gerekli durumlarda konsültasyonlar istenir. İlgili dişin veya dişlerin periapikal ve panoramik filmleri alınarak radyolojik muayenesi yapılmalıdır. Konik ışınli bilgisayarlı tomografi ile de üç boyutlu olarak lezyonun komşu anatomik yapılara olan yakınlıkları, lezyonun büyüklüğü, ilgili dişlerin periapikal bölgeleri değerlendirilerek incelenir (Soylu, 2020).

2.5. Apikal Rezeksiyon Ameliyatında Gerekli Olan Malzemeler

- Ayna, sond, presel
- Bistüri sapı, bistüri ucu
- Periost elevatörü
- Ekartör
- Piyasemen ve frezler
- Küret
- Hemostat
- Portegü
- Sütür materyali
- Makas
- Aspiratör ucu
- Spanç
- Kanal aletleri, dolgu ve retrograd dolgu materyalleri (Soylu, 2020)

2.6. Apikal Rezeksiyon Ameliyatının Aşamaları

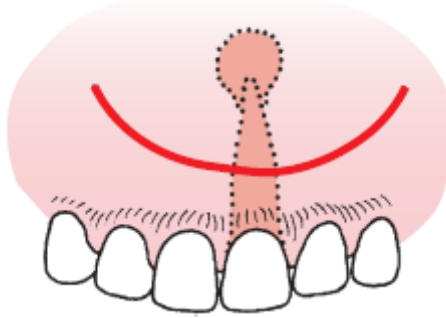
2.6.1 Anestezi

Hastanın sistemik durumu değerlendirilir ve olumsuz bir durum yoksa adrenalin içeren lokal anestezi maddeler tercih edilmelidir. Bu durum kanamanın daha az olmasını sağlamakla birlikte hekime de rahat bir görüş alanı sağlar. İşleme başlamadan önce anestezi yapılacak olan bölgeye topikal anestezi uygulanır. Ardından lokal anestezi madde bölgeye enjekte edilir. İşlem sırasında hem hastanın ağrı hissetmemesi hem de hekimin rahat çalışması için lezyonun boyutu göz önüne alınarak anestezi yapılır. İki veya daha fazla diş içeren lezyonlarda ameliyat süresinin uzayacağı düşünülerek etkisi uzun süren lokal anestezi maddelerin tercih edilmesi daha uygun olacaktır. Geniş lezyonlarda regional anestezi tercih edilmelidir (Soylu, 2020).

2.6.2 İnsizyon ve Flep Tasarımı

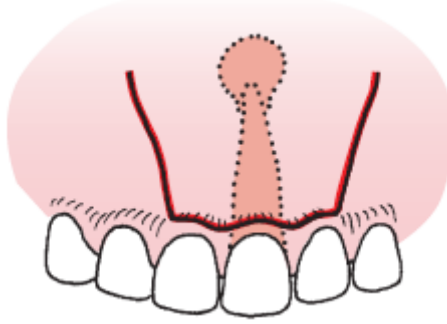
Flep dizaynı tasarlanırken lezyonun büyüklüğü, etkilenen diş sayısı ve ilgili bölgenin kanlanması göz önünde bulundurulur. Flep, tam kalınlık olarak kaldırılır. İnsizyon hattı ile kemik defekti arasında 5mm'lik bir mesafenin olması gerekir. İnsizyon sağlam kemik üzerinde olmalıdır. Flebin tabanının insize edilen kenardan daha geniş olması kanlanmasının bozulmaması için son derece önemlidir (Wadhvani ve Garg, 2004).

Apikal rezeksiyon ameliyatlarında semilunar, submarjinal, triangular veya trapezoidal flep insizyonları sıklıkla tercih edilmektedir. Semilunar insizyon, alveolar mukozadan kemiğe kadar uzanan düz ya da eğimli yatay bir insizyondur. İnsizyon atıldıktan sonra flep kaldırılır, bu flep dizaynı ile dişeti çekilmelerinin önüne geçilse de, cerrahi alana sınırlı bir girişim sağlanır. Ayrıca bu insizyon hattının sağlam kemiğin üzerinde olması gerekmektedir (Caudill ve ark. 2003). (Şekil 1)



Şekil 1: Semilunar insizyon (Hupp ve ark. 2019)

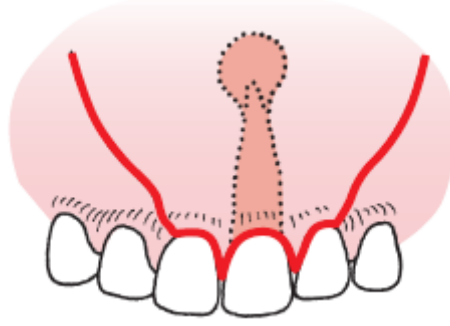
Submarjinal flep, ilk kez Luebke ve Ochsenbein tarafından kullanılmıştır. Bu flep dizaynında iki vertikal serbestleştirici insizyon ile bir yatay insizyon birleştirilmiştir. Bu flep için en az 2 mm genişliğinde yapışık dişetinin olması gerekir. Ayrıca lezyon flep marjinerine kadar uzanmalıdır. Bu flep dizaynında marjinal dişetine dokunulmaması bir avantajdır ve herhangi bir restorasyonun marjini açığa çıkartmamaktadır. Krestal kemik açıkta bırakılmadığından dolayı ataşman kaybı riski minimumdur. Nadiren yetersiz tedavi planlamasından dolayı doku nekrozu meydana gelebilir. Olası skar oluşumu da bu flep tekniğinin bir diğer dezavantajıdır (Caudill ve ark. 2003). (Şekil 2)



Şekil 2: Submarjinal flep insizyon (Hupp ve ark. 2019)

Triangular flep, bir dişin mezial veya distalinden üçgen bir bölge oluşturacak şekilde bir serbestleyici vertikal insizyonla birleşen yatay bir insizyon içerir. Genellikle serbestleştirici vertikal insizyon flebin mezialinden atılır. Özellikle perforasyonlu ve servikal kök rezorpsiyonlu vakalarda tercih edilir. Asıl avantajı hareketli dokulara giden kan desteğinde minimum bozulma olması ve yara kenarlarının kolay repoze edilmesidir (Caudill ve ark. 2003).

Trapezoidal flep, triangular flebin ikinci bir vertikal insizyonla uzatılmasıdır. Triangular ve trapezoidal flep arasındaki fark vertikal insizyonların ayrılma derecesidir. Trapezoidal flepler apikal rezeksiyon ameliyatlarında en sık kullanılan fleplerdir. Her iki flep tekniğinde de apikal alana mükemmel giriş sağlamaktadır (Caudill ve ark. 2003). (Şekil 3)

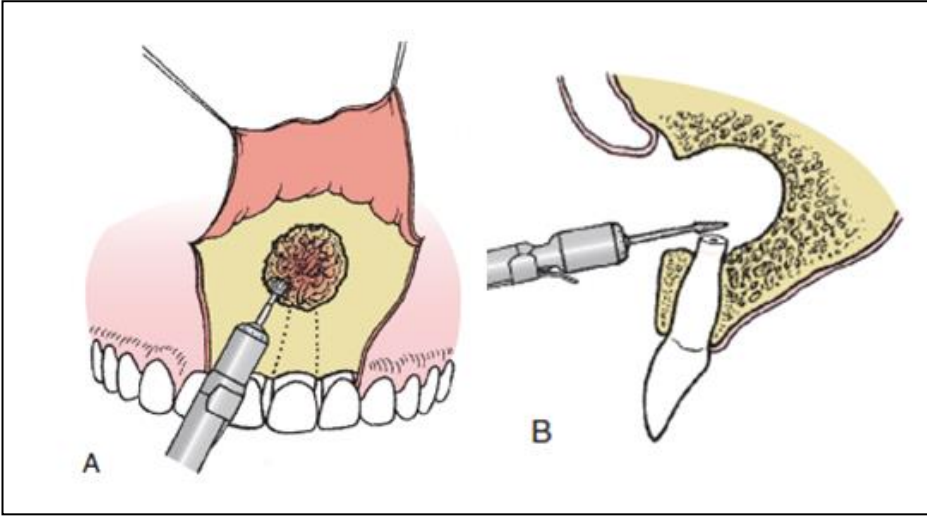


Şekil 3: Trapezoidal flep insizyonu (Hupp ve ark. 2019)

İnsizyon atılıp sonra flep kaldırılırken keskin bir periost elevatörü kullanılır ve yumuşak dokunun yırtılmaması gerekir. Flep kaldırılırken periost elevatörünün hep kemik ile temasta olması gerekir. Bu durum periost hasarlarını önler ve postoperatif iyileşmenin daha iyi olmasını sağlar. Aynı zamanda flebin ekartasyonuda çok önemlidir. Ekartasyon işleminde, ekartör her zaman kemik üzerinde olmalıdır. Aksi takdirde flebi ezer ve venöz dolaşım bozulur. İşlem sonrasında daha fazla şişlik olur ve flebin beslenmesi bozulur. Eğer gergin bir ekartasyon varsa insizyon hattının uzatılması gerekir (Soylu 2020).

2.6.3 Kök ucunun rezeksiyonu ve lezyonun kürete edilmesi

İyileşmeyen lezyonlar genellikle bukkal kortekste yıkıma neden olduğu için flep kaldırıldıktan sonra lezyonun yeri kolayca tespit edilir. Bazı vakalarda da kemikteki yıkım flep kaldırılınca görülmez, böyle durumlarda radyografik değerlendirme ile kök ucu tespit edilerek piyasemen yardımı ile lezyona ulaşılır. Piyasemen kullanımında ortamın soğutulması için serum fizyolojik kullanılır. Kök ucunun yaklaşık 1/3'lük kısmı kesilir. Bazı vakalarda kron-kök oranı göz önünde bulundurularak rezeke edilecek olan kök miktarı artabilir. Kök ucu rezeke edilirken eğime dikkat edilmelidir (Soylu, 2020). (Şekil 4)



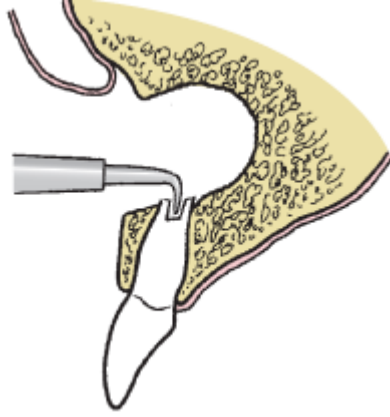
Şekil 4: A- Frez yardımı ile lezyona ulaşma B- Kök ucu kesisi (Hupp ve ark. 2019)

Kök ucundaki eğim ne kadar fazla olursa açığa çıkan dentin tübülü sayısı artacak ve sızdırmazlıkta sıkıntı oluşmasına neden olacaktır. Bu durum enfeksiyonun tekrarlamasına zemin hazırlayabilir. Bu yüzden rezeksiyon kökün uzun aksına dik olacak şekilde yapılmalıdır. Kök ucu rezeksiyonunda minimum eğimlendirmenin dört avantajı bulunmaktadır:

- Kök uzunluğunu korumak
- Daha az dentin tübülü açığa çıkmasıyla bakteriyel sızıntıyı önlemek
- Oluşabilecek periodontal-endodontik ilişkiyi önlemek
- Bukkalden daha az kemik kaldırılarak daha stabil bir diş yapısı elde etmek (Kim ve Kratchman, 2006)

2.6.4 Retrograd kavitenin hazırlanması

Kök ucundaki kavite preparasyonu, iritan maddeleri ve bir miktar kanal dolgusunu uzaklaştırıp sızdırmaz bir şekilde doldurulabilecek bir kavite hazırlamayı amaçlar. Retrograd dolgu yerleştirebilmek için kavitenin dişin uzun aksı boyunca en az 3mm derinliğinde olacak şekilde hazırlanması gerekir. Geleneksel olarak piyasemen kullanılarak kavite hazırlanır. Bunun yanında özellikle bu amaç için tasarlanmış ultrasonik uçlar da kullanılmaktadır. (Johnson ve ark, 2021) (Şekil 5; Resim 1)



Şekil 5: Ultrasonik uçlarla retrograd kavitenin hazırlanması (Hupp ve ark. 2019)



Resim 1: Retrograd kavite hazırlanmasında kullanılan ultrasonik uçlar (Hupp ve ark. 2019)

Ultrasonik uçların öncelikli avantajı kök ucuna erişimi kolaylaştırmasıdır. Ayrıca, daha az smear tabakası oluşturma, daha derin kavite hazırlığı sağlar. Bu durumun aksine ultrasonik uçlar kullanıldığında oluşan titreşim sonucunda kökte mikro çatlakların oluştuğu rapor edilmiştir. Bu da ultrasonik uçların dezavantajıdır (Johnson ve ark, 2021).

2.6.5 Retrograd dolgunun hazırlanan kaviteye yerleştirilmesi

Retrograd dolgu uygulaması ilk defa 1915 yılında Dr. Ottesen tarafından tanımlanmıştır. Endodontik tedavi ile başarı sağlanamayan olgularda kök kanalının retrograd dolgu ile doldurulup başarı sağlanabileceği bildirilmiştir (Seltzer 1988). İdeal bir retrograd dolgu materyali; rezorbe olmamalı, kanalı tam kapatarak sızıntıyı önlemeli, biyouyumlu olmalı, boyutsal değişim göstermemeli, kolay hazırlanabilmeli, sementogenezi desteklemeli ve hekime yeterli çalışma süresi vermelidir (Johnson ve ark, 2021). Amalgam, güttaperka, kavite, kompozit, çinko fosfat siman, polikarboksilat siman, gümüş

gargara ve ağrı kesici reçete edilir. Ağız hijyenine dikkat edilmesi gerektiği, gargaranın ve yumuşak fırça kullanımının önemi hastaya anlatılmalıdır (Soylu 2020).

3. APİKAL REZEKSİYONUN BAŞARI ŞANSI

Kök ucu rezeksiyonu, kanal tedavisi sonrasında iyileşmeyen vakalarda, apikal periodontitisi tedavi etmek amacıyla tercih edilmektedir. 2009 yılında yayınlanan bir derleme makalesinde apikal rezeksiyonun başarısının 2-4 yıllık takipleri sonrasında %77,8, 4-6 yıllık takipleri sonrasında ise %71,8 olduğu bildirilmiştir (Torabinejad ve ark. 2009). 2010 yılında yapılan bir başka derlemede geleneksel apikal rezeksiyon ile modern apikal rezeksiyonu ayrı ayrı incelemişler ve geleneksel yöntemde %59, modern yöntemde ise %94 başarıya ulaştıklarını bildirmişlerdir (Setzer ve ark. 2010). Apikal rezeksiyon ameliyatının başarısını etkileyen etkenlerin başında mikrosızıntının geldiği düşünülmektedir. Bu düşüncenin esası, kök-kanal sisteminde yer alan mikroorganizmaların mikrosızıntı sonucunda kök ucuna geçip tekrar enfeksiyona neden olmasıdır (Pommel ve ark. 2001).

Apikal rezeksiyon sonrasında doku iyileşmesi açısından klinik olarak başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Bununla birlikte, kök uzunluğunun azalması nedeniyle çiğneme kuvvetlerinin diş ve çevre doku üzerinde oluşturduğu stres miktarının artabileceği, dişte mobiliteye hatta diş kaybına neden olabileceği bildirilmiştir (Jang ve ark. 2014).

Küçükkaya, 2014 yılında yaptığı tez çalışmasında farklı retrograd dolgu materyallerinin kullanımının mikrosızıntıya neden olup olmadıklarını incelemiş, MTA, biodentin ve CEM arasında istatistiksel bir fark bulmadıklarını bildirmiştir. Ayrıca lazerle kök ucu kavitesini hazırlayıp hangi materyal kullanırlarsa kullansınlar ultrasonikle hazırlanan kavitelere uygulanan materyallere göre daha çok mikrosızıntı olduğunu da bildirmiştir (Küçükkaya, 2014).

Erbaşar ve ark.'nın 2018 yılında yayınladıkları mikrosızıntı çalışmasında 70 adet tek köklü dişe apikal rezeksiyon uygulamışlar, ultrasonik uçlar yardımı ile kavite hazırlayıp MTA, biodentin ve cam iyonomer siman ile retrograd dolguları yapılmışlardır. Bu in vitro çalışmanın sonucunda biodentin ve MTA'nın sızdırmazlık özelliğinin cam iyonomer simana göre daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Erbaşar ve ark. 2018).

4. APİKAL REZEKSİYON AMELİYATINDA TROMBOSİTEN ZENGİN FİBRİN UYGULAMASI

Apikal rezeksiyon ameliyatından sonra kaviteye trombositten zengin fibrin (TZF) uygulamasına literatürde rastlanılmaktadır.

TZF, hastadan alınan kanın santrifuj edilerek büyüme faktörlerinden ve trombositten zengin bir membran elde etmeyi sağlayan ikinci nesil trombosit ürünüdür (Balcı ve Toker, 2012). Yumuşak bir formda olan TZF immüniteyi, epitelyal iyileşmeyi ve anjiogenezi destekler (Dohan ve ark. 2006). Kök ucu rezeksiyonu ameliyatlarında TZF'nin kullanımı ile ilgili literatürde sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Ajinkya ve ark.'nın 2017 yılında yayınladıkları bir vaka raporunda üst çenede kanal tedavili santral dişin kök ucunda iyileşmeyen bir lezyonunun mevcut olduğu ve kök ucu rezeksiyonu yapıldıktan sonra kemik kavitesinin içerisine TZF uyguladıkları ve 8. ayda alınan radyografıta periapikal bölgede iyileşmenin olduğunu bildirmişlerdir (Ajinkya ve ark. 2017). Yıldırım ve ark. (2019) üç olgu içeren vaka serisinde kök ucu rezeksiyonundan sonra TZF uygulamasının kemik rejenerasyonuna katkı sağladığını yayınlamışlardır.

5. SONUÇ

Kanal tedavisinin yetersiz veya başarısız olduğu vakalarda apikal rezeksiyon dişin çekiminden önce yapılması planlanan bir işlemdir. Bu uygulamanın başarısı hastanın yaşına, kök-kanal tedavine, lezyonun kemikte meydana getirdiği destrüksiyona, retrograd dolgunun sızdırmazlığına, hekimin becerisine, lezyonun anatomik yapılara olan uzaklığına bağlıdır. Kök ucu rezeke edildikten sonra kökte retrograd dolgunun yerleştirilmesi için açılan kaviteye yerleştirilecek olan materyal sitotoksik olmamalı, iyi bir kenar uyumu göstermeli ve yeterli bir tıkama sağlamalıdır. Kök ucu rezeksiyonu tamamlandıktan sonra hasta düzenli aralıklarla kontrollere çağırılmalı, postoperatif kontrol filmleri alınarak diş ve ilgili bölge değerlendirilmelidir.

6. KAYNAKLAR

- Sjogren, U., Hagglund, B., Sundqvist, G., Wing, K. (1990). Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *Journal of Endodontics*, 16 (10), 498-504.
- Dugas, N.N., Lawrence, H.P., Teplitsky, P.E., Pharoah, M.J., Friedman, S. (2003). Periapical health and treatment quality assessment of root- filled teeth in two Canadian populations. *International Endodontic Journal*, 36 (3), 181-192.
- Torabinejad, M., Corr, R., Handysides, R., Shabahang, S. (2009). Outcomes of nonsurgical retreatment and endodontic surgery: a systematic review. *Journal of Endodontics*, 35 (7), 930-937.
- Wallace, J.A. (2006). Effect of Waterlase laser retrograde root-end cavity preparation on the integrity of root apices of extracted teeth as demonstrated by light microscopy. *Australian Endodontic Journal*, 32 (1), 35-39.
- Asgary, S., Shahabi, S., Jafarzadeh, T., Amini, S., Kheirieh, S. (2008). The properties of a new endodontic material. *Journal of Endodontics*, 34 (8), 990-993.
- Badr A.E. (2010). Marginal adaptation and cytotoxicity of bone cement compared with amalgam and mineral trioxide aggregate as root-end filling materials. *Journal of Endodontics*, 36 (6), 1056-1060.
- Wadhvani, K.K., Garg, A. (2004). Healing of soft tissue after different types of flap designs used in periapical surgery. *Endodontology*, 16, 19-23.
- Caudill, R.F., Oringer, R.J., Langer, L., Langer, B., Bahat, O., Handelsman, M. (2003). *Periodontal Plastic Surgery*. pp. 540-61, Quintessence Publishing Co.
- Hupp, J.R., Ellis, E., Tucker, M.R. (2019). *Contemporary oral and maxillofacial surgery*. 7th edition. Elsevier. Philadelphia.
- Sailer, H.F., Pajarola, G.F. (1999) Apical Resection. In: *Color Atlas of Dental Medicine – Oral Surgery for the General Dentist*. New York, Thieme Stuttgart, p:160.
- Sánchez-Torres, A., Sánchez-Garcés, M.Á., Gay-Escoda, C. (2014). Materials and prognostic factors of bone regeneration in periapical surgery: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 19,419-425.
- Serrano-Giménez, M., Sánchez-Torres, A, Gay-Escoda, C. (2015). Prognostic factors on periapical surgery: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 20(6), 715-722.
- Lieblich, S.E. (2012) Endodontic surgery. *Dent Clin North Am*, 56:121-132.

- Soylu E. (2020). Apikal cerrahi. *Güncel Endodonti*. Livre de Lyon Yayıncılık, s:143-152.
- Kim, S., Kratchman, S. (2006). Modern Endodontic Surgery Concepts and Practice: A Review. *Journal of Endodontics*, 32(7), 601–623.
- Johnson, Bradford R.; Fayad, Mohamed I.; Berman. (2021). Periradicular surgery. *Cohen’s Pathways of the Pulp*, 11th Edition, pp: 411–474, Philadelphia, Hargreaves ve Berman.
- von Arx, T., Walker, W.A. (2000) Microsurgical instruments for root-end cavity preparation following apicoectomy: a literature review. *Endod Dent Traumatol*, 16(2), 47– 62.
- Fong, C.D. (1993). A sonic instrument for retrograde preparation. *J Endod* 1993; 19(7), 374 –375.
- Seltzer, S. (1988). Biologic considerations in endodontic procedures. *Endodontology* 2th edition: Philadelphia; Lea & Febiger.
- Balçı, H., Toker, H. (2012). Trombositten zengin fibrin: Özellikleri ve diş hekimliğinde kullanımı. *Acta Odontologica Turcica*, 29(3), 183.
- Dohan, D.M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S.L., Dohan, A.J. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101, e51-55.
- Ajinkya, M.P., Suraj, M.P., Bhagyashree, T., Sharad, K. (2017) Successful Surgical Outcome for an Endodontic Failure using Biodentine™ as Retrograde Restoration in Conjunction with Platelet Rich Fibrin (PRF) for Progressive Healing. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(4), ZJ03-ZJ04
- Yıldırım, A., Toker, H., Kanmaz, F., Altunbaş, N. (2019). Apikal rezeksiyon operasyonlarında trombositten zengin fibrin uygulaması: Olgu serisi. *Yeditepe J Dent*, 15(2), 253-257.
- Torabinejad, M., Corr, R., Handysides, R., Shabahang, S. (2009) Outcomes of nonsurgical retreatment and endodontic surgery: a systematic review. *Journal of Endodontics*, 35 (7), 930-937.
- Setzer, F.C., Shah, S.B., Kohli, M.R., Karabucak, B., Kim, S. (2010) Outcome of endodontic surgery: a meta-analysis of the literature--part 1: Comparison of traditional root-end surgery and endodontic microsurgery. *Journal of Endodontics*, 36 (11), 1757-1765.
- Pommel, L., Jacquot, B., Camps, J. (2001) Lack of correlation among three methods for evaluation of apical leakage. *Journal of Endodontics*, 27 (5), 347-350.

- Küçükkaya, S. (2014). Farklı kök ucu dolgu materyallerinin sitotoksik etkilerinin ve farklı kök ucu kavite preparasyon tekniklerine bağlı olarak apikal sızıntı ve kenar uyumlarının karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara.
- Erbaşar, G.N.H., Tulumbacı, F., Erbaşar, R.C. (2018) Apikal Rezeksiyonda Kullanılan Üç Farklı Retrograd Dolgu Malzemesinin Mikrosızıntısının AutoCad Programı ile Değerlendirilmesi. EÜ Dişhek Fak Derg, 39(2), 98-104
- Jang, Y., Hong, H.T., Roh, B.D., Chun, H.J. (2014). Influence of apical root resection on the biomechanical response of a single-rooted tooth: A 3-dimensional finite element analysis. J Endod, 40, 1489.

4. Bölüm

EGZERSİZ TEDAVİSİNİN KİLO YÖNETİMİ ÜZERİNDEKİ DİNAMİK ETKİSİ: ADİPOZİT FİZYOLOJİSİ VE METABOLİK KAPASİTENİN DÜZENLENMESİ

Dursun Alper YILMAZ¹
Mustafa Özkan FIRAT²

¹ Araştırma Görevlisi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, 0000-0001-8096-5504, alper96@outlook.com

² Öğretim Görevlisi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu, 0000-0001-6556-7575, mustafaozkanfirt@gmail.com

Özet

Artan vücut kütlesi ile ilişkili dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, vasküler endotel disfonksiyonu ve uyku bozuklukları gibi faktörler, kardiyovasküler hastalığın şiddetlenmesine katkıda bulunabilir. Obeziteye bağlı bu sağlık sorunları, birikmiş metabolizma ve fiziksel ile duygusal stres tarafından tetiklenir. Özellikle egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri, obezite kaynaklı metabolik sorunların tedavisi ve yönetiminde önemli bir terapötik stratejidir. Metabolik hastalıklar sıklıkla abdominal obezite ile birlikte görülür. Egzersiz, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde vazgeçilmezdir. Egzersizin potansiyel faydalarından biri, hem egzersiz sırasında hem de sonrasında yağ yakımını teşvik ederek enerji kullanımını artırmasıdır. Egzersiz ayrıca bazal metabolizma hızını düşürür ve bir dizi sağlık faydası sunar. Kilo vermek için neden egzersiz yapmalıyız? Fiziksel aktivite, kan basıncını, kan kolesterolünü ve kan şekeri seviyelerini düşürmeye yardımcı olabilir mi? Bu makalede, fiziksel egzersizin kilo koruma ve kilo verme üzerindeki olumlu etkilerini ve metabolik sendromun tedavisi ve önlenmesindeki etkinliğini gözden geçiriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, Fiziksel Aktivite, Obezite

The Dynamic Impact of Exercise Therapy on Weight Management: Regulating Adipocyte Physiology and Metabolic Capacity

Abstract

Factors such as dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, vascular endothelial dysfunction and sleep disturbances associated with increased body mass may contribute to the exacerbation of cardiovascular disease. These obesity-related health problems are triggered by accumulated metabolism and physical and emotional stress. Lifestyle changes, especially exercise, are an important therapeutic strategy in the treatment and management of obesity-related metabolic problems. Metabolic diseases are frequently associated with abdominal obesity. Exercise is indispensable in the treatment of obesity, diabetes and cardiovascular disease. One of the potential benefits of exercise is that it increases energy utilization by promoting fat burning both during and after exercise. Exercise also lowers the basal metabolic rate and offers a range of health benefits. Why should we exercise to lose weight? Can physical activity help lower blood pressure, blood cholesterol and blood sugar levels? In this article, we review the positive effects of physical exercise on weight maintenance and weight loss and its effectiveness in the treatment and prevention of metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic Syndrome, Physical Activity, Obesity

GİRİŞ

Vücut ağırlığı, enerji alımı ve tüketiminin fizyolojik araçları yoluyla hareket eden genetik çevresel ve psikososyal faktörlerin etkileşimi ile belirlenir (Zhang et al., 2023). Obezite aynı zamanda aşırı yüksek vücut yağı veya yağ dokusu ile karakterize edilir. Buna ek olarak, yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle beslenme alışkanlığı, egzersiz ve fiziksel aktivite değişiklikleri, obezite yönetiminin temel taşı olarak kabul edilmektedir (Seravalle & Grassi, 2017). Ancak, aşırı kilolu kişilerin kilo vermesi ve fiziksel aktiviteyi artırması zordur. Metabolik düzensizlik, yaşam tarzı değişiklikleri gerektiren ve ömür boyu süren bir durumdur (Samson & Garber, 2014). Obezite tedavisine yönelik klinik önerilerin çoğu, yeme alışkanlıklarında veya fiziksel aktivitede değişiklikler gibi çoklu müdahalelerin bir kombinasyonuna dayanmaktadır (Roberts et al., 2013). Fiziksel aktivite, enerji tüketen iskelet kasları tarafından yapılan tüm hareketleri ifade eder. Egzersiz, sağlık ve fonksiyonel kapasite ile ilgili kardiyopulmoner sistemin ve kas gücünün verimliliğini ve kapasitesini artırır (Celik & Yildiz, 2021). Bu nedenle kilo alımını önlemek, obezite oranlarını azaltmada kilo vermektense daha etkili olacaktır. Egzersiz, obezite ve metabolik düzensizlik geliştirme risklerini azaltabilir. Egzersiz, iskelet kasını güçlendirmenin yanı sıra metabolik adaptasyonun bir sonucu olarak metabolizmanın düzenlenmesinde de etkilidir (Fonseca-Junior et al., 2013). Bu doğrultuda, Uluslararası Obezite Derneği ve Amerikan Spor Hekimliği Derneği gibi önemli kuruluşlar, kilo alımını önlemek için haftada 150 ila 250 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite ihtiyacını desteklemeye devam etmektedir (Willis et al., 2020). Bazı çalışmalar, enerji alımının azaltılması ve/veya aerobik egzersizin visseral yağ dokusunun azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (Barnes et al., 2021; Ross et al., 2020). Burada egzersizin adipokinler üzerindeki rolünü özetliyor ve obezitede metabolik bozuklukların ve kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişimi üzerindeki etkilerini araştırıyoruz. Obeziteye bağlı metabolik ve vasküler disfonksiyonun gelişiminde rol oynayan mekanizmaların kapsamlı bir şekilde anlaşılması, etkili ve kişiye özel obezite tedavisi yaklaşımları için gereklidir.

Obezite

Obezite 1975 yılından bu yana dünya genelinde neredeyse üç kat artmıştır. Aşırı kilo ve obezite, aşırı yağ birikimi veya anormal vücut ağırlığı olarak tanımlanmaktadır. Aşırı kilo ve obezitenin temel nedeni, tüketilen kalori ile harcanan kalori arasındaki enerji dengesizliğidir. Tablo 1'de tanımlanan aşırı kilo ve obezite gösterilmektedir. Vücut kitle indeksindeki (VKİ) artış metabolik bozukluk riskini artırır (Lister et al., 2023). Obez çocukların obez olma olasılığı daha yüksektir ve obez çocuklarda kemik kırıkları, yüksek tansiyon, diyabet ve

KVH riski artmaktadır. Bu çocuklar, yetişkin obezitesine yol açan yüksek yağlı, yüksek şekerli ve yüksek tuzlu diyetlere maruz kalmaktadır. Fazla kilodan ziyade aşırı yağ obezite ile ilişkili hastalıklarla ilişkilidir (Safaei et al., 2021). Obezite, KVH, hiperlipidemi, hipertansiyon, endojen diyabet ve birçok kanser dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilidir. Kilo alımının önlenmesinin çeşitli kanser türlerinin riskini azaltabileceği öne sürülmüştür (Silveira vd., 2021).

Metabolik Düzensizlik ve Sağlık Sorunları

Metabolik düzensizlik, birlikte ortaya çıkan ve kalp hastalığı ve felç riskini artıran bir koşullar bütünüdür. Bu durum kan basıncını, yüksek kan şekerini ve anormal kolesterolü veya bel çevresindeki vücut yağını artırır. Metabolik düzensizlik aşırı kilo veya obezite ve hareketsizlikle yakından ilişkilidir. Metabolik sendromu önlemek için sağlıklı bir yaşam tarzına ömür boyu bağlılık, metabolik düzensizliğe neden olan koşulları önleyebilir (Karra vd., 2022). Yağ asidi metabolizmasındaki bozukluklar lipit birikimine ve lipotoksisiteye yol açabilir. Obezite, yağlı karaciğer hastalığı, insüline dirençli tip 2 diyabet, alkolik olmayan yağlı hepatit, psikiyatrik bozukluklar, hipertansiyon, KVH, otoimmün hastalıklar ve bazı kanserler gibi komorbiditelerin prevalansını artırmaktadır (Cortés vd., 2020).

Tablo 1. Aşırı kilo ve obezitenin tanımlanması

Yaş	Boy Kütle İndeksi (BKİ)
Yetişkinler	Aşırı kilolu: > 25 Obezite: > 30
Çocuklar (5 yaş altı yaş)	Aşırı kilolu: Ağırlık-boy oranının 2 standart sapmadan fazla olması Obezite: Ağırlık-boy oranının 3 standart sapmadan fazla olması
Çocuklar (5-18 yaş arası)	Aşırı kilolu: Yaşa göre BMI değerinin 1 standart sapmadan büyük olması Obezite: Yaşa göre BMI değerinin 2 standart sapmadan fazla olması

Psikiyatri

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da yapılan birçok toplum araştırmasında obezite ile depresif belirtiler arasında ilişki bulunmuştur (Milaneschi vd., 2019). Depresyon aynı zamanda önemli bir intihar nedenidir (Luo vd., 2018). Çocuklarda ve ergenlerde depresyon ve obezite arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Lemstra & Rogers, 2022). İleriye dönük bir çalışmada, obeziteden etkilenen ergen kadınlarda majör depresyon riskinin artacağı (yaklaşık 4 kat) öngörülmüştür. Çeşitli çalışmalar, obez kişilerin %20 ila 60'ının ruhsal bir

hastalığa sahip olduğunu bildirmiştir (Thaker vd., 2020). Depresyon ve anksiyetesi olan kişilerde kronik stres, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin düzensizleşmesine yol açarak obezite ve depresyonla ilişkili kortizol seviyelerini artırır (Blasco vd., 2020). Obez ve depresif kişilerde enflamatuvar belirteçler de bulunabilir (Cong vd., 2020). Bir çalışma, obez kişilerin beden imajı nedeniyle düşük benlik saygısına sahip olduğunu ve bunun da depresyon ve anksiyeteye yol açabileceğini göstermiştir (Moradi vd., 2022). İsveç'te yapılan bir çalışmada da obez hastaların depresyondan muzdarip olduğu bulunmuştur (Rao vd., 2020). Sınırlı epidemiyolojik veri, obezite ve anksiyete arasındaki ilişkiyi ele almaktadır. Alkol kötüye kullanımı, yüksek aşırı kilo ve obezite riski ile ilişkilidir (Mrowietz vd., 2023). Metabolik düzensizlik bu nedenle psikiyatrik bozukluklara yatkınlığı açıklayabilir.

Kanser

Aşırı kilo ve obezite karaciğer kanseri, pankreas kanseri, Hodgkin dışı lenfoma ve miyelomadan ölümle ilişkilidir (Pati vd., 2023). Obez yetişkinlerin kanser riski, sağlıklı kiloda olanlara göre daha yüksektir. Önceki çalışmalar, obezitenin son 25 yılda erkek kanser ölümlerinin yaklaşık %14'ünden ve kadın kanser ölümlerinin %20'sinden sorumlu olduğunu bildirmiştir (Siegel vd., 2023). Menopoz sonrası kadınlarda obezite, dolaşımdaki östradiol seviyeleri ve meme kanseri riski ile doğrudan ilişkilidir (Opoku vd., 2023). Değişmiş yağ dokusu tarafından salınan gelişmiş metabolik substratlar tümör hücresi proliferasyonu, invazyonu ve metastazında rol oynamaktadır (Kulkarni & Bowers, 2021). Hiperlipidemi, onkogenik sinyal yollarının, membran sentezinin ve adenosin trifosfatın aktivasyonundan sorumlu kolesterol ve esterleşmemiş yağ asitlerinin seviyelerini artırır (Savova vd., 2023). Birçok çalışma, serum adiponektin seviyelerinin çeşitli kanser türlerinin gelişme riskiyle ters orantılı olduğunu bulmuştur (Burton vd., 2021). Tümör mikroçevresindeki adiposit/kanser hücresi karışıklığı, her iki hücre tipinde de kanser gelişimi ve ilerlemesinin ayrılmaz bir parçası olarak giderek daha fazla kabul gören morfolojik ve işlevsel değişikliklere yol açmaktadır (Ringel vd., 2020). Değişen yağ asidi salgısı ve metabolizması, hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesi, protein ve seks hormonu salgısı, bağışıklık düzensizliği, kronik iltihaplanma ve bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler, obezitede karsinogenez, metastaz gelişimi ve kanser ilerlemesine dahil edilmiştir (Zhou vd., 2020).

Üreme

Erkeksi faktörlere bağlı infertilite de aşırı kilo ve obezite ile ilişkilidir. Obezitedeki metabolik değişiklikler de üremeyi etkileyebilir. Hipotiroidizm, aşırı kilolu veya obez hastalarda merkezi hiperleptinemi veya hipotalamik gonadotropin

salgılatıcı hormon salgılanmasının değişmesinden kaynaklanır (Wang vd., 2021). Obezite, kadınlarda bozulmuş yumurtlama ve idiyopatik infertilite insidansında artış ile ilişkilidir (Marinelli vd., 2022). Normal kilolu kadınlarla karşılaştırıldığında, obez kadınların klinik gebelik ve canlı doğum oranları azalabilir ve düşük oranları artabilir (Bond vd., 2020). Obez hamile kadınlarda gestasyonel diyabet ve hipertansiyon gibi maternal ve fetal komplikasyon oranları daha yüksektir (Lewandowska vd., 2020). Erkek obezitesi de düşük gebelik ve doğurganlık oranlarıyla ilişkilidir (Leisegang vd., 2021). Diğer bazı çalışmalar, artan obezite ile sperm parametrelerindeki değişiklikler arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Darand vd., 2023). Bu nedenle, obezitenin doğurganlığı azaltmada önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır

Metabolik ve Vasküler Disfonksiyon İlişkisi

Yağ dokusu vücudun endokrin organlarından biridir ve esas olarak adipokinler olarak bilinen çeşitli hücrel sitokin sinyallerini salgılayabilen adipositlerden oluşur (Kawai vd., 2021). Adipoz veya yağ dokusunun önemli bir işlevi enerji homeostazıdır. Yağ dokusu, adipogenez süreci yoluyla fazla glikoz ve yağ asitlerini depolar (Al-Mansoori vd., 2022). Sağlıklı yağ hücreleri insüline duyarlıdır ve normal kan şekeri seviyelerini koruyabilir. Obezite ile ilişkili metabolik bozukluklarda vasküler patoloji ve disfonksiyon, enflamatuar süreçler yoluyla ortaya çıkar. Bu durum, enflamatuar döngüyü tetikleyen enflamatuar sinyal faktörlerinin seviyelerini daha da artırmaktadır (Koenen vd., 2021). Leptin üretimi lipopolisakkarit, tümör nekroz faktörü- α , interlökin (IL)-6 ve IL-1 β gibi enflamatuar uyaranlar tarafından düzenlenir ve akut enfeksiyon ve enflamasyon sırasında plazma leptin seviyeleri artar (Kang vd., 2020). Yağ dokusunda bu kronik enflamatuar sinyallerin aktivasyonu, proenflamatuar reaktif oksijen türleri (ROS) üreten makrofajların infiltrasyonunu teşvik edebilir. Obezite, süperoksit glutatyon peroksidaz, katalaz ve demutaz gibi antioksidan savunma enzimlerinin tükenmiş veya azalmış aktivitesi ile ilişkilidir (Liu vd., 2020). ROS konsantrasyonlarındaki değişiklikler hücrel savunma homeostazı için önemlidir ve koruyucu bağışıklık tepkilerine katkıda bulunur. ROS birikimi, metabolik işlev bozukluğu ve enflamasyonda uyumsuz yanıtları tetikleyebilir. İnflamasyon, doku homeostazını korumak için gerekli bir bağışıklık tepkisidir. Leptin proinflamatuar bir adipokin olarak kabul edilir ve leptin ROS üretimini indükler (Bastard vd., 2006). Leptin normal koşullar altında glikoz kullanımını ve insülin duyarlılığını artırır. Hiperleptinemi klinik ortamda mevcuttur ve eksojen leptin uygulaması kilo kaybıyla sonuçlanmaz (Pretz vd., 2021). Yüksek leptin seviyeleri, sempatik sinir sisteminin kronik aktivasyonuna bağlı olarak hipertansiyon ile ilişkilidir (Gruber vd., 2021). Sirküler leptin seviyeleri (>16 ng/mL) yağ dokusunda depolanan enerji

miktarını yansıtır. Esas olarak yağ hücreleri tarafından üretilir ve veziküllerden salınır. Leptin ayrıca kardiyak düzeyde daha büyük bir rol oynuyor gibi görünmektedir, çünkü dolaşımdaki yüksek leptin seviyeleri basit obez hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilidir (Polyakova vd., 2021). Obez hastalarda artan kan hacmi kalp debisini artırır ve kardiyak hipertrofiye yol açabilecek biyomekanik stresi ve yapısal yeniden şekillenmeyi uyarır. Kardiyak hipertrofi ve plazma leptin seviyeleri arasındaki korelasyon iyi bir şekilde gösterilmiştir (D'Elia vd., 2021).

Diyet Stratejileri

Çocukluk çağı obezitesi, yetişkin sağlığını olumsuz yönde etkileyen yağ dokusunda aşırı vücut yağı birikimi olarak tanımlanabilir (Schroeder vd., 2021). Çocukluk çağı obezitesi, yetişkinlikte KVH için bilinen en önemli risk faktörüdür, bu nedenle yaşamın başlangıcından itibaren, özellikle bu dönemde gözlemlenen yaşam tarzıyla ilişkili olarak yönetilmesi gerekir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tabaklarda çeşitli renkleri listelemektedir. Koyu, yapraklı yeşillikler, portakal, domates ve yaban mersini vitamin, lif ve zengin mineraller içerir. Daha önemli bilgi ise ilave şeker, sodyum, doymuş yağ, trans yağ ve kolesterol bakımından düşük olmasıdır. Bir araştırmaya göre soya yoğurdu, soya sütünün uygun mikrobiyal manipülasyonla fermente edilmesiyle üretilen vegan bir gıda olarak popülerlik kazanmaktadır (Caprio vd., 2020). İzoflavonlar açısından zengin olan soya fasulyesi, hiperglisemik bozuklukların iyileştirilmesine yardımcı olmaktadır (Fiore vd., 2023). Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN) kılavuzlarına göre, sağlıklı bir diyet çeşitli deniz ürünleri, yumurta, bezelye, fasulye, fındık, tohum, meyve, sebze, tam tahıllar ve az yağlı süt ve süt ürünlerini içerir. Sağlıklı bir kiloyu korumak için en önemli şey günlük kalori miktarınızı tavsiye etmektir.

Metabolik Hastalıkları Önlemede Fiziksel Aktivite

Fiziksel egzersiz, aşırı kilo ve obezitenin önlenmesi ve tedavisi için önemli bir araç olarak kullanılmaktadır (Elagizi vd., 2020). Orta veya yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite, çocuklar arasında dolaşan enflamatuvar biyobelirteçleri aşağı doğru düzenler (Ketelhut vd., 2020). Yetişkin popülasyonda obeziteyle mücadele için fiziksel egzersiz önerilse de, pediatrik popülasyonda fiziksel aktivitenin miktarı, yoğunluğu ve sıklığı hala tartışmalıdır. Obezite tedavisine yönelik klinik önerilerin çoğu, diyet değişiklikleri, ilaç kullanımı ve düzenli fiziksel aktivite gibi çeşitli müdahalelerin bir kombinasyonuna dayanmaktadır (Oppert vd., 2021). Mevcut Ulusal Sağlık Hizmeti kılavuzlarında 'haftada en az 150 dakika orta şiddette aerobik aktivite veya 75 dakika şiddetli aerobik aktivite' belirtilmektedir.

Enerji harcaması ile egzersiz yoğunluğu arasında doğrusal bir ilişki vardır (Celik & Yildiz, 2021). İnsanların çok yoğun bir yoğunlukta yaktıkları kalori miktarını yakmak için hafif-orta yoğunlukta yaklaşık iki kat daha uzun süre egzersiz yapmaları gerekir. Artan aktivite, kan şekeri ve yağ asidi oksidasyonunun düzenlenmesine yardımcı olur. Tekrarlayan, ılımlı egzersizin iskelet kasının glikoz emme yeteneğini artırdığı gösterilmiştir (Kerksick vd., 2017). Egzersiz, metabolik hastalıkları önlemek ve iskelet kası, karaciğer, yağ dokusu ve pankreasın metabolik fenotipini iyileştirmek için güçlü bir araçtır (Celik & Yildiz, 2021).

Egzersiz ve Visseral Yağlanma

Düşük fiziksel aktivite seviyeleri, normal kilolu, aşırı kilolu ve obez kişilerde karın bölgesindeki yağ büyümesini tutarlı ve bağımsız bir şekilde öngörmüştür. Prospektif bir kohort çalışmasında, bildirilen fazla kilonun bel çevresi ve bel boyutu ile yüksek oranda ilişkili olduğu görülmüştür (Düzenli aerobik egzersiz bel çevresini ve ilişkili visseral yağ dokusunu hafifçe azaltırken, yüksek yoğunluklu egzersiz orta yoğunluk için daha üstün faydalar sağlayabilir (Lee & Lee, 2021). Orta yaşlı Amerika Birleşik Devletleri kadınları arasında egzersize katılım, 3 yıl sonra bel çevresinde 0,10 cm'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (Sternfeld vd., 2004). Kilo değişiminden bağımsız olarak fiziksel aktivitenin artırılması, metabolik ve diğer kronik hastalıkların önlenmesi için faydalı bir strateji olabilir . Sonuç olarak, daha yüksek fiziksel aktivite seviyeleri, başlangıçtaki ve eşlik eden kilo değişikliklerinden bağımsız olarak, normal kilolu, aşırı kilolu ve obez bireylerde daha düşük bel çevrelerini tutarlı bir şekilde öngörmüştür. Genel olarak, fiziksel aktivite, merkezi yağlanma üzerindeki etkileri yoluyla metabolik ve diğer kronik hastalıkları ve erken ölümü önlemek için yararlı bir stratejidir.

Düzenli Egzersiz ve Lipidler

Düzenli egzersiz, kilo kaybı, kan basıncı kaybı, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL)-C yükselmesi ve trigliserit azalması dahil olmak üzere lipit bozukluklarının iyileştirilmesine yardımcı olabilir . Düzenli egzersizin en belirgin etkilerinden biri insülin direnci üzerindeki etkisidir (Zhao vd., 2021). Thune ve arkadaşları (1998) 5.220 erkek ve 5.869 kadın üzerinde çalışmıştır. Her iki değerlendirmede de VKİ ve ayrıntılı lipid profilleri belirlenmiştir. İyileşen serum lipit seviyeleri, BMI ve yüksek fiziksel aktivite seviyeleri arasında bir doz-yanıt ilişkisi vardı. Gözlemsel çalışmalar veya resmi egzersiz müdahale denemelerinin bir parçası olarak daha yüksek fiziksel aktivite seviyeleri genellikle metabolik sendrom üzerinde olumlu etkilere sahiptir (Thune vd., 1998). Aerobik egzersiz ve HDL-C arasındaki ilişkiye odaklanan bir dizi çalışma, HDL-C seviyelerinin aerobik egzersize trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL)-

C'den daha duyarlı olduğunu bulmuştur. Üst düzey fiziksel aktivite, aktif kasların oksijen ihtiyacını karşılamak için kalp atış hızını ve solunum hızını artıran herhangi bir fiziksel aktivite şekli olarak tanımlanmaktadır (Doewes vd., 2023). Bu sonuçlar, egzersiz süresi ve egzersiz yoğunluğunun kan lipidlerinde egzersize bağlı değişiklikleri etkilediğini göstermektedir. LDL-K ve trigliserit seviyelerini daha da düşürmek için daha yüksek egzersiz yoğunluğu seviyeleri gereklidir (Hernández vd., 2021).

SONUÇ VE ÖNERİLER

VKİ'deki artış, metabolik bozukluk riskini artırır. Fiziksel aktivite, metabolik bozukluklardan ve kronik hastalıklardan kaynaklanan ölümleri önlemek için son derece faydalı bir stratejidir. Egzersizin süresi ve yoğunluğu, kan yağlarındaki değişiklikler üzerinde büyük bir etkiye sahiptir; bu nedenle, düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı kan lipid profili sağlamak için önemlidir. Yaşam tarzı değişikliklerinin, özellikle de fiziksel aktivite değişikliklerinin, normal kilo yönetiminin temel taşı olduğu söylenebilir. Bu nedenle, sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemek, metabolik sağlık üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir ve kronik hastalıkların riskini azaltabilir.

KAYNAKÇA

- Al-Mansoori, L., Al-Jaber, H., Prince, M. S., & Elrayess, M. A. (2022, Feb). Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance. *Inflammation*, 45(1), 31-44. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01559-z>
- Barnes, J. N., Pearson, A. G., Corkery, A. T., Eisenmann, N. A., & Miller, K. B. (2021, Sep). Exercise, Arterial Stiffness, and Cerebral Vascular Function: Potential Impact on Brain Health. *J Int Neuropsychol Soc*, 27(8), 761-775. <https://doi.org/10.1017/s1355617721000394>
- Bastard, J. P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M. J., Caron, M., Vidal, H., Capeau, J., & Feve, B. (2006, Mar). Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*, 17(1), 4-12.
- Blasco, B. V., García-Jiménez, J., Bodoano, I., & Gutiérrez-Rojas, L. (2020, Aug). Obesity and Depression: Its Prevalence and Influence as a Prognostic Factor: A Systematic Review. *Psychiatry Investig*, 17(8), 715-724. <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0099>
- Bond, R. T., Nachev, A., Adam, C., Couturier, M., Kadoch, I. J., Lapensée, L., Bleau, G., & Godbout, A. (2020, Jan-Mar). Obesity and Infertility: A Metabolic Assessment Strategy to Improve Pregnancy Rate. *J Reprod Infertil*, 21(1), 34-41.
- Burton, A. J., Gilbert, R., Tilling, K., Langdon, R., Donovan, J. L., Holly, J. M. P., & Martin, R. M. (2021, Jan 11). Circulating adiponectin and leptin and risk of overall and aggressive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 11(1), 320. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79345-4>
- Caprio, S., Santoro, N., & Weiss, R. (2020, Mar). Childhood obesity and the associated rise in cardiometabolic complications. *Nat Metab*, 2(3), 223-232. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0183-z>
- Celik, O., & Yildiz, B. O. (2021, Jun). Obesity and physical exercise. *Minerva Endocrinol (Torino)*, 46(2), 131-144. <https://doi.org/10.23736/s2724-6507.20.03361-1>
- Cong, X., Tracy, M., Edmunds, L. S., Hosler, A. S., & Appleton, A. A. (2020, Feb). The relationship between inflammatory dietary pattern in childhood and depression in early adulthood. *Brain Behav Immun Health*, 2, 100017. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2019.100017>
- Cortés, V. A., Barrera, F., & Nervi, F. (2020, Apr). Pathophysiological connections between gallstone disease, insulin resistance, and obesity. *Obes Rev*, 21(4), e12983. <https://doi.org/10.1111/obr.12983>

- D'Elia, L., Giaquinto, A., de Simone, G., Iacone, R., Russo, O., Strazzullo, P., & Galletti, F. (2021, Apr 1). Leptin levels predict the development of left ventricular hypertrophy in a sample of adult men: the Olivetti Heart Study. *J Hypertens*, 39(4), 692-697. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002687>
- Darand, M., Salimi, Z., Ghorbani, M., Sadeghi, N., Babaie, S., & Hosseinzadeh, M. (2023, Sep 12). Obesity is associated with quality of sperm parameters in men with infertility: a cross-sectional study. *Reprod Health*, 20(1), 134. <https://doi.org/10.1186/s12978-023-01664-2>
- Doewes, R. I., Gharibian, G., Zadeh, F. A., Zaman, B. A., Vahdat, S., & Akhavan-Sigari, R. (2023, May). An Updated Systematic Review on the Effects of Aerobic Exercise on Human Blood Lipid Profile. *Curr Probl Cardiol*, 48(5), 101108. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101108>
- Elagizi, A., Kachur, S., Carbone, S., Lavie, C. J., & Blair, S. N. (2020, Dec). A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Curr Obes Rep*, 9(4), 571-581. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00403-z>
- Fiore, G., Pascuzzi, M. C., Di Profio, E., Corsello, A., Agostinelli, M., La Mendola, A., Milanta, C., Campoy, C., Calcaterra, V., Zuccotti, G., & Verduci, E. (2023, Jan). Bioactive compounds in childhood obesity and associated metabolic complications: Current evidence, controversies and perspectives. *Pharmacol Res*, 187, 106599. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106599>
- Fonseca-Junior, S. J., Sá, C. G., Rodrigues, P. A., Oliveira, A. J., & Fernandes-Filho, J. (2013). Physical exercise and morbid obesity: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig*, 26 Suppl 1, 67-73. <https://doi.org/10.1590/s0102-67202013000600015>
- Gruber, T., Pan, C., Contreras, R. E., Wiedemann, T., Morgan, D. A., Skowronski, A. A., Lefort, S., De Bernardis Murat, C., Le Thuc, O., Legutko, B., Ruiz-Ojeda, F. J., Fuente-Fernández, M., García-Villalón, A. L., González-Hedström, D., Huber, M., Szigeti-Buck, K., Müller, T. D., Ussar, S., Pfluger, P., Woods, S. C., Ertürk, A., LeDuc, C. A., Rahmouni, K., Granada, M., Horvath, T. L., Tschöp, M. H., & García-Cáceres, C. (2021, Jun 1). Obesity-associated hyperleptinemia alters the gliovascular interface of the hypothalamus to promote hypertension. *Cell Metab*, 33(6), 1155-1170.e1110. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.04.007>
- Hernández, Á., Soria-Florido, M. T., Castañer, O., Pintó, X., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., Corella, D., Alonso-Gómez, Á., Martínez-González, M., Schröder, H., Ros, E., Serra-Majem, L., Fiol, M., Lapetra, J., Gomez-Gracia, E., Fitó, M., & Lassale, C. (2021, Oct 13). Leisure time physical activity is

- associated with improved HDL functionality in high cardiovascular risk individuals: a cohort study. *Eur J Prev Cardiol*, 28(12), 1392-1401. <https://doi.org/10.1177/2047487320925625>
- Kang, K. W., Ok, M., & Lee, S. K. (2020, Dec 30). Leptin as a Key between Obesity and Cardiovascular Disease. *J Obes Metab Syndr*, 29(4), 248-259. <https://doi.org/10.7570/jomes20120>
- Karra, P., Winn, M., Pauleck, S., Bulsiewicz-Jacobsen, A., Peterson, L., Coletta, A., Doherty, J., Ulrich, C. M., Summers, S. A., Gunter, M., Hardikar, S., & Playdon, M. C. (2022, Jul). Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*, 30(7), 1323-1334. <https://doi.org/10.1002/oby.23444>
- Kawai, T., Autieri, M. V., & Scalia, R. (2021, Mar 1). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*, 320(3), C375-c391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
- Kerksick, C. M., Arent, S., Schoenfeld, B. J., Stout, J. R., Campbell, B., Wilborn, C. D., Taylor, L., Kalman, D., Smith-Ryan, A. E., Kreider, R. B., Willoughby, D., Arciero, P. J., VanDusseldorp, T. A., Ormsbee, M. J., Wildman, R., Greenwood, M., Ziegenfuss, T. N., Aragon, A. A., & Antonio, J. (2017). International society of sports nutrition position stand: nutrient timing. *J Int Soc Sports Nutr*, 14, 33. <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0189-4>
- Ketelhut, S., Ketelhut, S. R., & Ketelhut, K. (2020, Sep 16). School-Based Exercise Intervention Improves Blood Pressure and Parameters of Arterial Stiffness in Children: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Exerc Sci*, 33(1), 1-7. <https://doi.org/10.1123/pes.2020-0053>
- Koenen, M., Hill, M. A., Cohen, P., & Sowers, J. R. (2021, Apr 2). Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res*, 128(7), 951-968. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318093>
- Kulkarni, A., & Bowers, L. W. (2021, Apr). The role of immune dysfunction in obesity-associated cancer risk, progression, and metastasis. *Cell Mol Life Sci*, 78(7), 3423-3442. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03752-z>
- Lee, H. S., & Lee, J. (2021, Mar 5). Effects of Exercise Interventions on Weight, Body Mass Index, Lean Body Mass and Accumulated Visceral Fat in Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*, 18(5). <https://doi.org/10.3390/ijerph18052635>
- Leisegang, K., Sengupta, P., Agarwal, A., & Henkel, R. (2021, Feb). Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia*, 53(1), e13617. <https://doi.org/10.1111/and.13617>

- Lemstra, M., & Rogers, M. (2022, Sep-Oct). The short and long-term impact of the healthy kids initiative on depressed mood in youth living with obesity. *Obes Res Clin Pract*, 16(5), 393-399. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2022.08.004>
- Lewandowska, M., Wiğckowska, B., & Sajdak, S. (2020, Jun 24). Pre-Pregnancy Obesity, Excessive Gestational Weight Gain, and the Risk of Pregnancy-Induced Hypertension and Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Med*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/jcm9061980>
- Lister, N. B., Baur, L. A., Felix, J. F., Hill, A. J., Marcus, C., Reinehr, T., Summerbell, C., & Wabitsch, M. (2023, May 18). Child and adolescent obesity. *Nat Rev Dis Primers*, 9(1), 24. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00435-4>
- Liu, L., Jin, R., Hao, J., Zeng, J., Yin, D., Yi, Y., Zhu, M., Mandal, A., Hua, Y., Ng, C. K., Egilmez, N. K., Sauter, E. R., & Li, B. (2020, Jun 15). Consumption of the Fish Oil High-Fat Diet Uncouples Obesity and Mammary Tumor Growth through Induction of Reactive Oxygen Species in Protumor Macrophages. *Cancer Res*, 80(12), 2564-2574. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-19-3184>
- Luo, H., Li, J., Zhang, Q., Cao, P., Ren, X., Fang, A., Liao, H., & Liu, L. (2018, Jul 24). Obesity and the onset of depressive symptoms among middle-aged and older adults in China: evidence from the CHARLS. *BMC public health*, 18(1), 909. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5834-6>
- Marinelli, S., Napoletano, G., Straccamore, M., & Basile, G. (2022, Aug 31). Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. *Acta Biomed*, 93(4), e2022278. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i4.13466>
- Milaneschi, Y., Simmons, W. K., van Rossum, E. F. C., & Penninx, B. W. (2019, Jan). Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry*, 24(1), 18-33. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0017-5>
- Moradi, M., Mozaffari, H., Askari, M., & Azadbakht, L. (2022). Association between overweight/obesity with depression, anxiety, low self-esteem, and body dissatisfaction in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 62(2), 555-570. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1823813>
- Mrowietz, U., Sümbül, M., & Gerdes, S. (2023, Sep). Depression, a major comorbidity of psoriatic disease, is caused by metabolic inflammation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 37(9), 1731-1738. <https://doi.org/10.1111/jdv.19192>

- Opoku, A. A., Abushama, M., & Konje, J. C. (2023, Jun). Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 88, 102348. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102348>
- Oppert, J. M., Bellicha, A., van Baak, M. A., Battista, F., Beaulieu, K., Blundell, J. E., Carraça, E. V., Encantado, J., Ermolao, A., Pramono, A., Farpour-Lambert, N., Woodward, E., Dicker, D., & Busetto, L. (2021, Jul). Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. *Obes Rev*, 22 Suppl 4(Suppl 4), e13273. <https://doi.org/10.1111/obr.13273>
- Pati, S., Irfan, W., Jameel, A., Ahmed, S., & Shahid, R. K. (2023, Jan 12). Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel)*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/cancers15020485>
- Polyakova, E. A., Mikhaylov, E. N., Galagudza, M. M., & Shlyakhto, E. V. (2021, Nov). Hyperleptinemia results in systemic inflammation and the exacerbation of ischemia-reperfusion myocardial injury. *Heliyon*, 7(11), e08491. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08491>
- Pretz, D., Le Foll, C., Rizwan, M. Z., Lutz, T. A., & Tups, A. (2021, Feb). Hyperleptinemia as a contributing factor for the impairment of glucose intolerance in obesity. *Faseb j*, 35(2), e21216. <https://doi.org/10.1096/fj.202001147R>
- Rao, W. W., Zong, Q. Q., Zhang, J. W., An, F. R., Jackson, T., Ungvari, G. S., Xiang, Y., Su, Y. Y., D'Arcy, C., & Xiang, Y. T. (2020, Apr 15). Obesity increases the risk of depression in children and adolescents: Results from a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 267, 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.154>
- Ringel, A. E., Drijvers, J. M., Baker, G. J., Catozzi, A., García-Cañaveras, J. C., Gassaway, B. M., Miller, B. C., Juneja, V. R., Nguyen, T. H., Joshi, S., Yao, C. H., Yoon, H., Sage, P. T., LaFleur, M. W., Trombley, J. D., Jacobson, C. A., Maliga, Z., Gygi, S. P., Sorger, P. K., Rabinowitz, J. D., Sharpe, A. H., & Haigis, M. C. (2020, Dec 23). Obesity Shapes Metabolism in the Tumor Microenvironment to Suppress Anti-Tumor Immunity. *Cell*, 183(7), 1848-1866.e1826. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.009>
- Roberts, C. K., Hevener, A. L., & Barnard, R. J. (2013, Jan). Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*, 3(1), 1-58. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110062>

- Ross, R., Soni, S., & Houle, S. A. (2020, Mar 25). Negative Energy Balance Induced by Exercise or Diet: Effects on Visceral Adipose Tissue and Liver Fat. *Nutrients*, *12*(4). <https://doi.org/10.3390/nu12040891>
- Safaei, M., Sundararajan, E. A., Driss, M., Boulila, W., & Shapi'i, A. (2021, Sep). A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med*, *136*, 104754. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104754>
- Samson, S. L., & Garber, A. J. (2014, Mar). Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *43*(1), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>
- Savova, M. S., Mihaylova, L. V., Tews, D., Wabitsch, M., & Georgiev, M. I. (2023, Mar). Targeting PI3K/AKT signaling pathway in obesity. *Biomed Pharmacother*, *159*, 114244. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114244>
- Schroeder, K., Schuler, B. R., Kobulsky, J. M., & Sarwer, D. B. (2021, Jul). The association between adverse childhood experiences and childhood obesity: A systematic review. *Obes Rev*, *22*(7), e13204. <https://doi.org/10.1111/obr.13204>
- Seravalle, G., & Grassi, G. (2017, Aug). Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*, *122*, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.013>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *Ca Cancer J Clin*, *73*(1), 17-48.
- Silveira, E. A., Kliemann, N., Noll, M., Sarrafzadegan, N., & de Oliveira, C. (2021, Jan). Visceral obesity and incident cancer and cardiovascular disease: An integrative review of the epidemiological evidence. *Obes Rev*, *22*(1), e13088. <https://doi.org/10.1111/obr.13088>
- Sternfeld, B., Wang, H., Quesenberry, C. P., Jr., Abrams, B., Everson-Rose, S. A., Greendale, G. A., Matthews, K. A., Torrens, J. I., & Sowers, M. (2004, Nov 1). Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*, *160*(9), 912-922. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh299>
- Thaker, V. V., Osganian, S. K., deFerranti, S. D., Sonnevile, K. R., Cheng, J. K., Feldman, H. A., & Richmond, T. K. (2020, Jun 10). Psychosocial, behavioral and clinical correlates of children with overweight and obesity. *BMC Pediatr*, *20*(1), 291. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02145-2>
- Thune, I., Njølstad, I., Løchen, M. L., & Førde, O. H. (1998, Aug 10-24). Physical activity improves the metabolic risk profiles in men and women: the Tromsø

- Study. *Arch Intern Med*, 158(15), 1633-1640. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.15.1633>
- Wang, Y., Lin, H., Li, Q., Guan, L., Zhao, M., Zhong, F., Liu, J., Yuan, Z., Guo, H., Song, Y., Gao, L., & Zhao, J. (2021, Jun). Association between different obesity phenotypes and hypothyroidism: a study based on a longitudinal health management cohort. *Endocrine*, 72(3), 688-698. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02677-2>
- Willis, E. A., Creasy, S. A., Honas, J. J., Melanson, E. L., & Donnelly, J. E. (2020, Jan). The effects of exercise session timing on weight loss and components of energy balance: midwest exercise trial 2. *Int J Obes (Lond)*, 44(1), 114-124. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0409-x>
- Zhang, X., Ha, S., Lau, H. C., & Yu, J. (2023, Jul). Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. *Semin Cancer Biol*, 92, 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.03.008>
- Zhao, S., Zhong, J., Sun, C., & Zhang, J. (2021, Mar 12). Effects of aerobic exercise on TC, HDL-C, LDL-C and TG in patients with hyperlipidemia: A protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100(10), e25103. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000025103>
- Zhou, H., Urso, C. J., & Jadeja, V. (2020). Saturated Fatty Acids in Obesity-Associated Inflammation. *J Inflamm Res*, 13, 1-14. <https://doi.org/10.2147/jir.S229691>

5.Bölüm

KANITA DAYALI TIBBIN YENİ NESLİ

Eray YURTSEVEN¹

¹ Prof. Dr.; İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı.
eyurt@istanbul.edu.tr ORCID No: 0000-0003-0565-6407

Son 30 yıl, temel hastalık süreçlerinin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasından ve hücresel mekanizmanın atomik çözünürlükte çözülmesinden, tıbbın tüm alanlarında hastalıkların seyrini ve sonucunu değiştiren tedavilerin geliştirilmesine kadar bilimsel araştırmalarda nefes kesici, benzersiz ilerlemelere tanık oldu. Dahası, büyük veri bilimi, hesaplamalı biyoloji ve yapay zeka (AI) ile paralel olarak genomik, immünoloji, proteomik, metabolomik, bağırsak mikrobiyomları, epigenetik ve virolojideki üstel kazanımlar bu ilerlemeleri hızlandırdı.

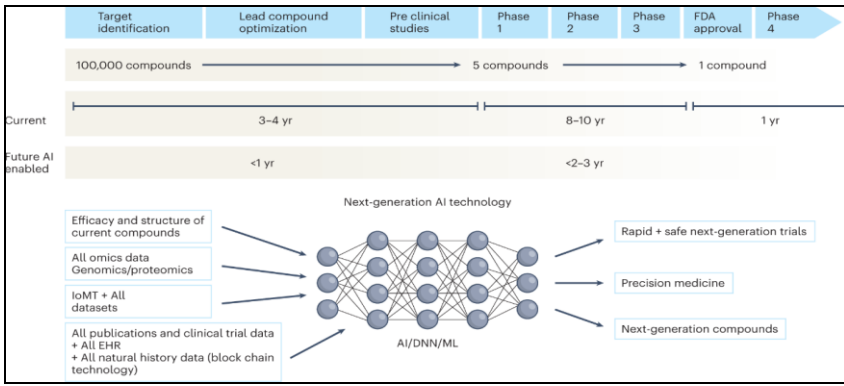
Bu gelişmelere rağmen, İlaç geliştirme ve klinik deneme alanı, çok yüksek bir başarısızlık oranıyla tüm paydaşlar için pahalı olmaya devam etmektedir. Özellikle, erken aşama geliştirme terapötikleri için kayıp oranı oldukça yüksektir, çünkü bileşiklerin üçte ikisinden fazlası laboratuvar ve yatak başı arasındaki yok olmaktadır. Bir ilacı ilaç geliştirmenin tüm aşamalarından başarıyla geçirmek 1,5-2,5 milyar dolardan fazlaya mal olmaktadır. Bu, sağlık sistemini etkileyen içsel verimsizlikler ve eksikliklerle birleştiğinde, klinik araştırmalarda bir krize yol açmaktadır. Bu nedenle, hastaları dahil etmek ve yeni gelişmeleri kliniğe taşımak için gerekli kanıtları üretmek için yenilikçi stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunu başarmak için, geleneksel klinik araştırma modelleri, avangart fikirlere ve deneme tasarımlarına yol açmalıdır.

COVID-19 salgınından önce, klinik araştırmaların yürütülmesi 30 yıl boyunca neredeyse hiç değişmeden kalmıştı ve bazı deneme yürütme normları ve kuralları, sorgulanmamıştı. Pandemi, denemelerin yürütülmesindeki içsel sistemsel sınırlamaların çoğunu açığa çıkardı ve klinik deneme araştırma girişimini tüm süreçleri yeniden değerlendirmeye zorladı; bu nedenle bu alanda inovasyonu bozdu, hızlandırdı ve hızlandırdı. Öğrenilen dersler, araştırmacıların yeni nesil 'hasta merkezli' klinik denemeleri tasarlamalarına ve uygulamalarına yardımcı olmalıdır.

Kronik hastalıklar milyonlarca hayatı etkilemeye ve topluma büyük mali yük getirmeye devam ediyor, ancak araştırma, verilerin çoğunun veri ambarlarında bulunması gerçeğiyle engelleniyor. Klinik mesleğin alt uzmanlaşması, uzmanlıklar içinde ve arasında ambarlara yol açtı; her büyük hastalık alanı tamamen bağımsız çalışıyor gibi görünüyor. Ancak, en iyi klinik bakım, tüm ilgili bilgilerin mevcut ve erişilebilir olduğu çok disiplinli bir şekilde sağlanır. Daha iyi klinik araştırmalar, tıpta çok disiplinli, yüksek kaliteli bakım ve sürekli yeniliği mümkün kılan işbirlikçi bir model elde etmek için her bir uzmanlık alanından elde edilen bilgiyi kullanılmalıdır. Tıptaki birçok disiplin aynı hastalıkları farklı gördüğü için (örneğin, bulaşıcı hastalık uzmanları COVID-19'u viral bir hastalık olarak görürken, kardiyoloji uzmanları onu iltihaplı bir hastalık olarak görüyor) disiplinler arası yaklaşımların diğer disiplinlerin yaklaşımlarına saygı duyması gerekecektir. Tek bir

model tüm hastalıklar için uygun olmasa da, disiplinler arası iş birliği, en iyi kanıt üretmek için sistemi daha verimli hale getirecektir.

Önümüzdeki on yılda, makine öğrenimi, derin sinir ağları ve çok modlu biyomedikal yapay zekanın uygulanması, ilaç keşfi, görüntü yorumlama, elektronik sağlık kayıtlarının düzenlenmesi, iş akışının iyileştirilmesi ve zamanla halk sağlığının ilerletilmesi dahil olmak üzere klinik araştırmaları her açıdan canlandırmaya hazırdır. Ayrıca, giyilebilir cihazlardaki yenilikler, sensör teknolojisi ve Tıbbi Nesnelerin İnterneti (IoMT) mimarileri, veri edinmek için birçok fırsat (ve zorluk) sunmaktadır. Bu Perspektifte, klinik denemelerin ve kanıt oluşturmamın geleceğine ilişkin sezgisel vizyonumu paylaşıyorum ve klinik deneme tasarımı, klinik deneme yürütme ve kanıt oluşturma alanlarında iyileştirilmesi gereken ana alanlar üzerinde durulmaktadır.



Şekil 1: Günümüzden geleceğe ilaç geliştirmenin zaman çizelgesi.

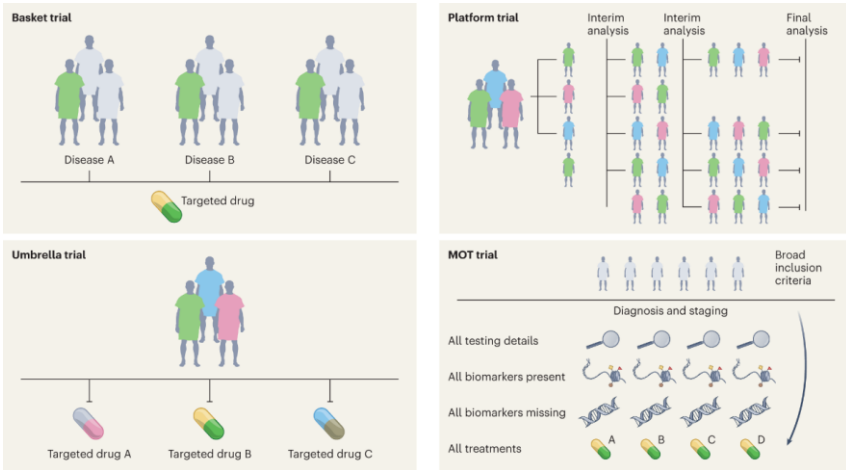
İlaç keşfinden ilk faz 1 denemelerine ve nihayetinde FDA onayına kadar olan zaman çizelgesini temsil eder. Faz 4 çalışmaları FDA onayından sonra gerçekleşir ve birkaç yıl sürebilir. İlaç keşfi, görüntüleme yorumlama, elektronik sağlık kayıtlarını düzenleme ve iş akışını iyileştirme yoluyla klinik denemeleri canlandırmak ve zamanla halk sağlığını ilerletmek için acil bir ihtiyaç vardır. Yapay zeka, ilaç geliştirmenin tüm aşamalarında bu yönlerin çoğuna yardımcı olabilir.

Klinik Araştırma Tasarımı

Deneme tasarımı klinik araştırmadaki en önemli adımlardan biridir; daha iyi protokol tasarımları daha iyi klinik deneme yürütülmesine yol açar. Dahası, kötü tasarlanmış, başarısız denemelerden kaynaklanan kayıplar yalnızca finansal değil aynı zamanda toplumsaldır.

Randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler), karıştırıcı faktörler olmadan tedavi etkisinin tarafsız tahminlerine izin verdiği için, tıbbın tüm alanlarında kanıt oluşturmanın altın standardı olmuştur. İdeal olarak, her tıbbi tedavi veya müdahale, iyi güçlendirilmiş ve iyi kontrol edilen bir RCT aracılığıyla test edilmelidir. Ancak, zamanında kanıt oluşturmadaki zorluklar, maliyet, genelleştirilebilirliği engelleyen dar popülasyonlarda tasarım, etik engeller ve bu çalışmaları yürütmek için gereken zaman nedeniyle RCT'leri yürütmek her zaman mümkün değildir. Tamamlanıp yayımlandıklarında, RCT'ler hızla güncelliğini yitirir ve bazı durumlarda mevcut bağlamla alakasız hale gelir. Sadece kardiyoloji alanında, katılımcı bulma zorlukları nedeniyle 30.000 RCT tamamlanamamıştır. Dahası, çalışmalar izole bir şekilde ve silolar halinde tasarlanmakta ve birçok klinik soru cevapsız kalmaktadır. Bu nedenle, geleneksel çalışma tasarımı paradigmaları genomik, immünoloji ve hassas tıp alanındaki çağdaş hızlı gelişmelere uyum sağlamalıdır.

Klinik uygulama için yüksek kaliteli kanıtlara ihtiyaç vardır ve bu geleneksel olarak RCT'lerle elde edilmiştir. Son on yılda, 'ana' protokollerin (birkaç alt çalışmaya uygulanan genel protokoller) tasarımı, yürütülmesi ve uygulanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir ve bu da RCT'lerin durgunluğunu önemli ölçüde iyileştiren birçok uygulama değişikliğine yol açmıştır. Dahası, ana protokoller bir biyobelirteç veya hastalık varlığı tarafından tanımlanan tek bir hastalıkta veya birden fazla hastalıkta paralel müdahale çalışmalarını içerebilir. Bu ana protokoller altında dört farklı çalışma sınıfı yer almaktadır: şemsiye çalışması, sepet çalışması, platform çalışması ve ana gözlemsel çalışma şeklinde sıralanabilmektedir. Bunların her biri, kontrol müdahalelerine sahip bağımsız kolları içerebilen ve ek esneklikle ayrı ayrı ve/veya toplu olarak analiz edilebilen benzersiz bir deneme tasarımıdır.



Şekil 2: Ana protokol sınıfları.

Şemsiye çalışması

Şemsiye denemeleri, moleküler değişikliğe göre tabakalandırılmış aynı hastalık varlığı için birden fazla hedefli tedaviyi değerlendiren çalışma tasarımlarıdır. Örnekler arasında I-SPY (Görüntüleme ve Moleküler Analizle Terapötik Yanıtınızı Tahmin Etmek İçin Seri Çalışmaların Araştırılması) meme kanseri denemesi ve Lung-MAP (Akciğer Kanseri Ana Protokolü) yer almaktadır.

Sepet (veya kova) denemesi

Sepet denemeleri, hedeflenen tedavinin aynı alttta yatan moleküler sapmayı barındıran birden fazla hastalık tipinde değerlendirildiği doku-agnostik veya histolojiden bağımsız çalışmalardır.

Platform çalışması

Bunlar, aynı ana protokol bağlamında birkaç müdahale grubunu ortak bir kontrol grubuyla karşılaştıran çok kollu, çok aşamalı çalışma tasarımlarıdır. Ek olarak, sürekli çalışma tasarımları olabilirler (tanımlanmış bir bitiş tarihi olmadan) ve müdahale koluna göre daha fazla hastanın müdahale koluna/deney koluna kaydedilmesini sağlayan paylaşımli kontrol kolu nedeniyle geleneksel çalışmalardan daha verimlidirler. COVID-19 Terapisinin Rastgele Değerlendirilmesi (RECOVERY) Platform Çalışması önemli bir örnektir; bu uygulama değiştiren çalışma, deksametazonu COVID-19 için etkili bir tedavi olarak belirlemiş ve ayrıca hidroklorokinin etkisiz olduğunu göstermiştir. Platform çalışmaları tasarım gereği esnekler ve mutlaka paylaşımli bir kontrol koluna sahip olmaları gerekmez; ana fikir, müdahale kollarının devam eden bir çalışmaya eklenebilmesidir.

Muayene

Hastaları biyobelirteç imzasından bağımsız olarak geniş bir şekilde kabul eden ve her katılımcı hakkında kapsamlı veri toplayan prospektif, gözlemsel bir çalışma tasarımıdır. Ana müdahale denemesi ve prospektif gözlemsel deneme tasarımlarının bir kombinasyonudur ve biyobelirteç tabanlı ana müdahale protokollerinin gücünü gerçek dünya verilerinin genişliğiyle (RWD) birleştirmeye çalışır. Bu yaklaşım, birçok uzmanlık alanında prospektif RWD toplamak için oldukça uygun olabilir; Test ve Tedaviyle İlişkili Onkoloji Sonuçları Kaydı (ROOT) MOT bir örnektir.

Biyobelirteç geliştirme, klinik deneme tasarımında ilerlemeyi kolaylaştırdı ve genomik ve immünolojideki benzeri görülmemiş ilerlemeler, son on yılda

biyobelirteç tabanlı hedefli tedaviler ve immünoterapi için birkaç onaya yol açmıştır.

Her önemli hastalıkta ilaç geliştirme ve klinik denemeleri hızlandırmak için, her hastalık süreci için biyobelirteçleri (klinik, patolojik veya fizyolojik) ve kullanım bağlamlarını tanımlamamız ve çalışmalar için net son noktalar belirlememiz gerekecektir. Biyobelirteçler tanısal, prognostik veya öngörücü olabilir ve erken ilaç geliştirme, doz seçimi ve deneme tasarımı konusunda bilgi sağlayabilir. Ek olarak, biyobelirteçler temel bilim ve ilaç keşfini hızlandırmaya yardımcı olabilir. Ancak, bir biyobelirteç için kanıt düzeyi büyük ölçüde kullanım bağlamına bağlıdır.

Biyobelirteçlere ek olarak, her alanın araştırma için en öncelikli alanları tanımlaması ve öncelikli araştırma sorularını yanıtlamak için en alakalı son noktaları belirlemesi gerekir. Son noktalar sağlık ve/veya hastalık ölçütleridir ve denemenin aşamasına bağlı olarak farklı amaçlara hizmet eder. Klinik ve düzenleyici son noktaların ötesinde, hasta tarafından bildirilen sonuçlar ve dijital son noktalar da hızla ortaya çıkmaktadır.

Dijital uç noktalar

Dijital uç noktalar, hastaların rutin yaşamları bağlamında klinik ortamın dışında toplanan sensör tarafından oluşturulan verilerdir; örneğin Alzheimer hastalığı olan kişilerde bilişsel gerilemeyi izlemek için akıllı telefon mikrofonları veya orak hücreli anemisi olan kişilerde ilaç etkisini değerlendirmek için akıllı saat monitörleri kullanmaktır. Bu, tıpta önemli bir heyecan alanıdır, çünkü hasta deneyiminin daha gerçekçi bir şekilde gerçek dünyada izlenmesine izin verebilir. Dahası, birçok uzmanlık alanında merkezi olmayan deneme yürütmenin artmasıyla birlikte uzaktan izleme artmaya hazırdır. Örneğin, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, noninvaziv, evde değerlendirme kullanarak gece solunum sinyallerine dayanarak Parkinson hastalığının (biyobelirteçleri olmayan) ilerlemesini tespit etmek ve izlemek için bir yapay zeka modeli geliştirildi ve yapay zekanın durumun klinik tanısı öncesi risk değerlendirmesinde yararlı olabileceğine dair kanıt sağlandı.

Dijital karakterizasyon ve klinik durum değerlendirmesinin, disiplinler arası işbirliği ve düzenleyici girdi ile standartlaştırılması ve uyumlu hale getirilmesi gerekir. Ayrıca, önemli kronik hastalıklar için ara ve vekil uç noktaları tanımlamak ve karakterize etmek için fikir birliğine ihtiyaç vardır. Bu, işlevsel veri katmanına ek olarak genomik, proteomik ve genotip-fenotipe dayalı klinik veriler ve hastalığa özgü ölçümler gibi birden fazla veri düzeyinin uzmanlığa özgü bir şekilde dahil edilmesini gerektirir. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) ve Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), biyobelirteçler ve uç noktalardaki belirsizliği

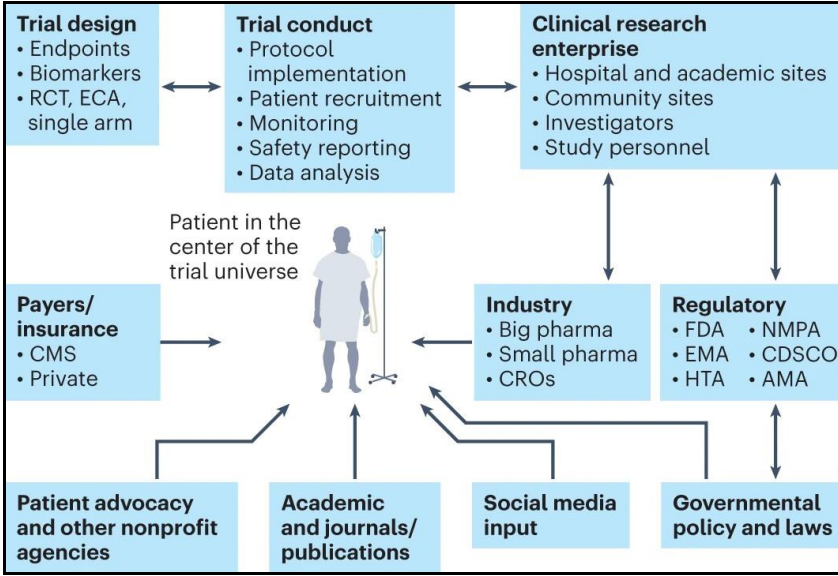
açıklığa kavuşturmak için BEST (Biyobelirteçler, Uç Noktalar ve Diğer Araçlar) kaynaklarını geliştirmiştir.

Klinik araştırma yürütme

Klinik deneme yürütmenin bileşenleri protokol uygulaması; hasta seçimi, işe alımı, izleme ve tutma; güvenlik raporlamasına uyumu sağlama; ve sürekli inceleme ve veri analizidir. İlaç endüstrisi ve sağlık sektörü klinik deneme yürütmeye önemli miktarda kaynak yatırmaktadır, ancak süreci daha sorunsuz hale getirmek için acilen değişikliklere ihtiyaç duyulmaktadır. Dahası, klinik denemelerin yürütüldüğü hız, her alandaki araştırma ilerlemelerine uyum sağlamak için çok yavaştır; bu nedenle, her bileşenin aşamalı bir şekilde yüksek teknoloji dönüşümüne ihtiyaç duyulmaktadır.

Pandeminin olumlu yanlarından biri, sistemin klinik çalışmaları daha önce olduğundan daha hasta merkezli olacak şekilde yeniden yönlendirmesini zorlaması ve böylece klinik araştırmanın temel konusu olan hastaya daha fazla önem vermesidir. Bu, merkezi olmayan çalışmalara ve dijital, uzaktan ve 'sanal' çalışmalara (hastaların coğrafi konumlarından bağımsız olarak çalışmalara erişmelerini sağlayan) ve ayrıca 'evde hastane' ve ev tabanlı izleme kavramlarına yol açmıştır. Bu tür hızlı adımlar düzenleyici otoritelerin rehberliğiyle desteklenmiştir.

Hasta deneyimini geliştirmek için yapay zeka tabanlı bir yaklaşım benimsemek, yüksek doğruluklu değerlendirmeleri daha da iyileştirebilir ve protokollere uyumu sağlayabilir. Dijitalleştirme, sanallaştırma ve merkezi olmayanlaştırma klinik araştırma krizlerine çare olmasa da, önemli ve uzun vadeli bir aşağı akışı etkisi yaratabilecek verimlilikler yaratabilirler.



Şekil 3: Klinik Araştırma Evreni.

Doktorlar, sağlık ekibi üyeleri ve akademik sitelerdeki ve diğer deneme kayıt sitelerindeki klinik araştırmacılar hasta alımına büyük katkıda bulunurlar. Ek olarak, yüksek etkili, yüksek işlevli siteler (büyük akademik mükemmellik merkezlerinde olduğu gibi) genellikle bir deneme portföyüne sahiptir ve sisteme etkili bir şekilde başvuran hastaları tararlar. Ancak bu siteler azınlıktadır ve çoğu klinik deneme sitesi personel kısıtlamaları ve diğer engellerle karşı karşıyadır.

Klinik deney araştırma girişiminde verimlilik ve iş birliği, klinik deney başarısının temel bileşenleridir. Klinik deney girişiminin temel bileşenleri hastalar, akademik merkezler, endüstri sponsorları (büyük ve küçük ilaç şirketleri), hükümet/iş birliği grubu sponsorları, düzenleyici kurumlar, hasta savunuculuğu örgütleri ve sözleşmeli araştırma örgütleridir (CRO'lar) ve bunların tümünün klinik deney evreninin merkezi olarak hasta ile birlikte çalışması gerekir. Kayıtlı klinik deneylerin, titiz elektronik veri yakalama ve izleme ile günlük olarak iyi yönetilmesi gerekir. Blockchain teknolojisinin klinik deney yönetim sistemine entegre edilmesi, klinik deney sürecine olan güveni artırabilir ve düzenleyici denetimi kolaylaştırabilir.

Hastaların klinik çalışmalara katılımı önemlidir, çünkü hastalar olmadan çalışma yapılamaz. Klinik çalışma organizatörleri hastaların çalışmalara katılımını kolaylaştırmalıdır. Ek olarak, önemli hastalıklar için hekim-hasta tedavi kararları standart olarak klinik çalışma seçeneklerini içermelidir. Bu klinik çalışmalara kolayca erişilebilmelidir ve hiçbir hastanın gereksiz yere

dışlanmamasını sağlamalıdır; bu, site-agnostik klinik çalışma eşleştirme ve navigasyon hizmetleriyle başarılabilir. Ek olarak, klinik çalışma eğitimi, tüm sağlık hizmetleri kuruluşundan eğitilmiş araştırmacılar ve personelden oluşan çeşitli bir havuzun klinik araştırma için hazır bulunabilmesi için tıp eğitiminin bir parçası olmalıdır.

İlaç adayları için klinik geliştirme zaman çizelgeleri, patentlerin başvurulmasından nihai FDA onayına kadar geçen bir zaman yarışıdır. İlaç geliştirmeyi yavaşlatan düzenleyici tikanıklıklar, 1992'de HIV ve AIDS krizini ele almak için tanıtılan ve o zamandan beri hassas onkoloji gibi oldukça uzmanlaşmış alanlara fayda sağlayan FDA'nın hızlandırılmış onay yolu gibi programların oluşturulmasını gerekli kılmıştır.

FDA'nın yetkisi ABD nüfusuna yönelik olsa da, etkileri küreseldir ve işlevsel olarak FDA, dünyanın fiili düzenleyicisidir. Toplamda dünya nüfusunun 3 milyardan fazlasına hizmet eden Avrupa İlaç Ajansı, Çin'deki Ulusal Tıbbi Ürünler İdaresi ve Hindistan'daki Merkezi İlaç Standartları Kontrol Örgütü gibi diğer düzenleyici otoriteler de küresel ilaç sektöründe kilit oyuncular olarak gelişmektedir. Ek olarak, yeni kurulan Afrika İlaç Ajansı (2019'da) aşı ve ilaç onayları için zaman çizelgelerini hızlandırmak ve özellikle kıtaya özgü yeni bulaşıcı hastalıklar için ilaçlara erişimi iyileştirmek amacıyla kurulmuştur. Ek olarak, ilaçlara erişimdeki önemli eşitsizlikleri gidermek için düzenleyici otoriteler arasında küresel uyumlaştırmaya acil ihtiyaç vardır. İdeal olarak, yeni terapiler için klinik deneyler erişim ve genelleştirilebilirlik için küresel olarak yürütülmelidir. Ancak gerçek şu ki, RCT'ler de dahil olmak üzere klinik çalışmalar, o ülkenin nüfusu için belirli kanıtlar üretmek üzere her ülkede yürütülemez.

Klinik araştırmalarda kanıt üretimi

Bilimsel gelişmeler klinik deneyleri ileriye taşımış, kanserler ve birçok nadir hastalık üzerine deneyler genetik olarak tanımlanmış veya biyobelirteçlerle tanımlanmış küçük alt kümelerde tasarlanıyor ve yürütülüyor. Dahası, klinik faydaya dair kanıt üretmeye yönelik yeni yöntemler klinik deney yürütmeyi hızlandırabilir ve nadir hastalıkları olan kişilere yeni terapötik bileşiklere erişim sağlayabilir. Nadir hastalıklar, herhangi bir anda dünya çapında milyonlarca kişiyi etkiliyor ve giderek büyük bir halk sağlığı yükü haline geliyor. Bu bağlamdaki klinik deneyler, koşulların nadirliği ve eksik doğal tarih verilerinden kaynaklanan kendi zorluklarıyla birlikte gelir. Ancak, moleküler biyolojideki dikkate değer gelişmeler, yetim hastalık gelişimsel tedavilerini teşvik etmek için mevzuatla birleştiginde ilerlemeye yol açmıştır.

Klinik araştırmaların geleceğini yeniden tasarlamak

Yapay zekanın tıptaki manzarası son zamanlarda değişti ve yapay zeka her yerde bulunmaya hazırlanıyor. Birkaç RCT, radyoloji (mamografi ve akciğer kanseri taraması), kardiyoloji (elektrokardiyogramları (EKG'ler) yorumlama, kardiyak fonksiyonel değerlendirme ve atriyal fibrilasyon taraması), gastroenteroloji (kolonoskopileri yorumlama), patoloji (kanser teşhisi), nöroloji (amyotrofik lateral skleroz ve Parkinson hastalığının hastalık evrimini izleme), dermatoloji (lezyonları teşhis etme) ve oftalmoloji (göz hastalığı taraması) gibi desen tanıma ve görüntü yorumlama kullanan uzmanlık alanlarında yapay zekanın faydalarını ölçmüştür. Ancak, yapay zeka araştırmalarının çoğu 'klinik bakım sunumu' uygulamalarına odaklanmaktadır ve 'klinik deneme araştırması'na odaklanmamaktadır.

Yapay zekanın klinik araştırma çalışmalarına entegrasyonu beklenenden daha yavaş olmuştur, bunun başlıca nedeni yapay zeka ile insan zekası arasındaki (algılanan) sürtüşmedir. Bununla birlikte, veri oluşturma ve yorumlama denemeleri yürütülmeli ve yapay zeka insan zekasını güçlendirmek için kullanılmalıdır; onun yerini alacak bir şey olarak görülmemelidir. Yapay zeka kullanan yeni nesil klinik denemeler yapay zeka ile insan senaryoları yerine yapay zeka ve insan senaryolarını dikkate almalıdır.

Bir ilacı geliştirmenin gerektirdiği zaman ve maliyet göz önüne alındığında, pazardaki her başarısız ilaç, ilaç geliştirme ekosistemi için önemli bir kaybı temsil eder. Ek olarak, düşük kaliteli deneme tasarımları, yetersiz hasta alımı, denemeleri yürütmek için zayıf altyapı ve deneme yürütme ve izlemedeki verimsizlik, sistemi onlarca yıldır etkilemiştir. Yapay zeka, ilaç tasarımından tüm ilaç geliştirme döngüsüne kadar ilaç geliştirmenin tüm aşamalarını artırma potansiyeline sahiptir.

Klinik deney yürütme birçok yönden hala ilkeldir. Örneğin, onkoloji deneylerinde, iki boyutlu lezyonların birkaç yönü ölçülür ve zaman içinde takip edilir ve ilacın etkinliği bu lezyonların küçülmesiyle değerlendirilir. Otomatik kantitatif değerlendirmeler ve yapay sinir ağları, birden fazla lezyonun otomatik olarak hızlı bir şekilde işlenmesine yardımcı olabilir. Kardiyoloji deneylerinde, klinikte haftada bir kez hayati bulgular ölçülür ve nörolojide, hasta anketleri klinikte uygulanır. şimdi, bu verilerin tümü giyilebilir sensör teknolojisi kullanılarak gerçek zamanlı olarak dinamik bir şekilde izlenebilir. Yapay zekanın bu tür alanlara uygulanması, yakın vadede dönüştürücü bir etkiye sahip olabilir. Ek olarak, derin sinir ağları kullanılarak desen tanıma, taramaların, patoloji görüntülerinin ve EKG'lerin okunmasına yardımcı olabilir.

Günümüzde ilaç endüstrisi ilaç geliştirmenin ana itici gücüdür ve harcamaları Ulusal Sağlık Enstitüleri gibi herhangi bir ulusal ajansın yatırımlarını çok aşmaktadır. Klinik deneylerin iki alanı vardır. Bunlardan ilki, denemeleri yürütmek için CRO'ları kullanan 'büyük ilaç şirketlerinden' gelir; bu tür denemeler çoğu zaman FDA tarafından kayıt için onaylanır. İkinci alan, çoğu zaman çok sınırlı bir bütçeyle çalışan, genellikle yeni bileşikleri değerlendirmeyen ve bu nedenle nadiren FDA kaydıyla sonuçlanan akademik klinik deneyleri kapsar. Araştırma için federal fonlamanın azaldığı bu çağda, ilaç geliştirme için daha fazla ortaklığa ihtiyaç duyulmaktadır. Akademik merkezler ve toplum siteleri hasta kaydı için çok önemlidir; ancak, bölümlere ayrılmış bir zihniyet ilaç geliştirmeyi etkilemiş ve hayat kurtarıcı tedavilere erişimi geciktirmiştir. Bu nedenle, belirli hastalık örgütleri, akademik kurumlar, federal ajanslar ve hasta savunuculuğu grupları arasındaki işbirlikleri, toplumların sağlığının iyileştirilmesi için çok önemlidir. İlaç endüstrisi, özellikle nadir hastalıklarda sınırlı finansal getirisi olan büyük miktarlarda yatırım yapmaktan çekindiği için, federal kurumlar nadir hastalık ilaçlarının geliştirilmesini teşvik etmek için programlar geliştirdiler. Dahası, hastalık odaklı kuruluşlar ilaç endüstrisi, federal kurumlar ve akademi ile iş birliği yaparak ilaç geliştirme riskini azaltmak için risk paylaşımlı finansal modellerle 'girişimci hayırseverlik' oluşturdular. Birçok akademik kurum, klinik öncesi ve klinik geliştirme aşamalarında iş birliği yapmak için ilaç endüstrisi ile risk paylaşımlı stratejik ittifaklara giriyor. Bu tür başarılı yenilikçi ortaklık modelleri, kistik fibroz, multipl miyelom, tip 1 diabetes mellitus ve diğer nadir hastalıklar gibi hastalıklarda bir emsal oluşturdu. Bu iş birlikleri, ilaç geliştirmenin tüm aşamalarında inovasyonu etkili bir şekilde hızlandırdı ve bu tür programların daha fazlasını sürdürmek ve teşvik etmek için zorlayıcı bir neden sağladı.

Son dönem hastalığı olan kişiler sıklıkla ilaçlarla kendi kendilerine deneyler yaparlar ve çevrimiçi hasta toplulukları bu tür ilaç kullanımını paylaşmak ve izlemek için ortamlar sağlayabilir. Bu, niceliksel, internet tabanlı sonuç verileri etrafında gözlemsel çalışmaların planlanmasına olanak tanıyabilir.

Çözüm

Gelecekteki klinik denemelerin başarısı, en iyi kanıt üretmek için denemelerin nasıl tasarlandığı, yürütüldüğü, izlendiği, uyarlandığı, raporlandığı ve düzenlendiği konusunda temel bir dönüşüm gerektirir. Statükonun modeli sürdürülemezdir. Bunun yerine, önleyici, kişiselleştirilmiş, pragmatik ve hasta katılımı tıbbi ihtiyaç vardır ve sürdürülebilir büyüme yoluyla oraya ulaşmak için paradigma değişimleri gereklidir. Bakım standartları ve klinik denemeler şu

anda farklı alanlarda görülmektedir; ancak her ikisinin de genel hedefi sağlık sonuçlarını iyileştirmektir. COVID-19 salgını, rutin klinik bakımın ve klinik denemelerin kanıt üretmek için nasıl sinerjik olarak çalışabileceğini gözlemlene fırsatı yarattı. RECOVERY denemesi gibi pragmatik platform denemeleri, deneme verimliliği ve gerçek zamanlı etki için bir model ve rehber olmalıdır.

Mevcut paradigmlar, ortaya çıkan teknoloji ve tüm paydaşlar (yeni nesil bilim insanları, doktorlar, ilaç endüstrisi, düzenleyici otoriteler ve en önemlisi hastalar) tarafından sürekli olarak sorgulanmalıdır. Yıkıcı inovasyon, her klinik sahanın, bakım standardının bir parçası olarak tüm gerekli kalite kontrolleri ve araştırmalarla bir araştırma sahası olmasına yol açmalıdır. Sağlık sistemi, klinik araştırma ve klinik bakımın el ele gittiği sezgisel bir sisteme entegre edilmelidir.

REFERANSLAR

- Ramsey, BW, Nepom, GT ve Lonial, S. Yeni terapiler bulmada akademik, vakıf ve endüstri iş birliği. *N. Engl. J. Med.* 376 , 1762–1769 (2017).
- Butler, D. Çeviri araştırması: ölüm vadisini geçmek. *Nature* 453 , 840–842 (2008).
- DiMasi, JA, Grabowski, HG ve Hansen, RW İlaç endüstrisinde inovasyon: Ar-Ge maliyetlerinin yeni tahminleri. *J. Health Econ.* 47 , 20–33 (2016).
- Wouters, OJ, McKee, M. ve Luyten, J. Yeni bir ilacı pazara sunmak için gereken tahmini araştırma ve geliştirme yatırımı, 2009–2018. *JAMA* 323 , 844–853 (2020).
- Subbiah, V. COVID-19 ve kanser bilmecelerini anlamak için küresel bir çaba. *Nat. Cancer* 1 , 943–945 (2020).
- Flaherty, KT ve diğerleri. COVID-19'un neden olduğu kanser klinik deneyi yürütmenin yeniden düşünülmesi: akademik merkez, endüstri, hükümet ve düzenleyici kurum perspektifi. *Cancer Discov.* 11 , 1881–1885 (2021).
- Samimi, G. ve diğerleri. COVID-19'un NCI tarafından desteklenen kanser önleme klinik çalışmaları üzerindeki etkisinden öğrenilen dersler: katılımcı merkezli çalışma tasarımlarına doğru ilerleme. *Cancer Prev. Res.* 15 , 279–284 (2022).
- Ulusal Kronik Hastalık Önleme ve Sağlık Geliştirme Merkezi (NCCDPHP). *Kronik Hastalıkların Sağlık ve Ekonomik Maliyetleri* <https://www.cdc.gov/chronicdisease/programs-impact/pop/index.htm> (2022).
- Menta, AK, Subbiah, IM ve Subbiah, V. Giyilebilir cihazları onkoloji pratiğine Krittanawong, C., Johnson, KW & Tang, WW Yapay zeka kardiyovasküler tıpta klinik araştırmaları nasıl yeniden tanımlayabilir: onkolojiden öğrenilen dersler. *Per. Med.* 16 , 83–88 (2019).
- Subbiah, V. & Kurzrock, R. Hassas onkoloji çağında standart bakım paradigmalarına meydan okumak. *Trends Cancer* 4 , 101–109 (2018).
- Woodcock, J. & LaVange, LM Birden fazla terapiyi, birden fazla hastalığı veya her ikisini incelemek için ana protokoller. *N. Engl. J. Med.* 377 , 62–70 (2017).
- Park, JJH ve diğerleri. Sepet denemeleri, şemsiye denemeleri ve platform denemelerinin sistematik incelemesi: ana protokollerin bir manzara analizi. *Denemeler* 20 , 572 (2019).
- Dickson, D. ve diğerleri. Ana gözlemsel deneme: hassas tıbbi ilerletmek için yeni bir ana protokol sınıfı. *Hücre* 180 , 9–14 (2020).

- Das, S. & Lo, AW İlaç geliştirmeyi yeniden icat etmek: I-SPY 2 meme kanseri klinik denemeleri programının bir vaka çalışması. *Contemp. Clin. Denemeleri* 62 , 168–174 (2017).
- Redman, MW ve diğerleri. Daha önce tedavi edilmiş skuamöz küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için biyobelirteç odaklı tedaviler (Lung-MAP SWOG S1400): biyobelirteç odaklı bir ana protokol. *Lancet Oncol.* 21 , 1589–1601 (2020).
- Subbiah, V. ve diğerleri. *BRAF*^{V600} mutantlı melanom dışı kanserlerde vemurafenibin pan-kanser etkinliği . *Cancer Discov.* 10 , 657–663 (2020).
- Subbiah, V. ve diğerleri. Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik *BRAF*^{V600} mutantlı anaplastik tiroid kanseri olan hastalarda dabrafenib ve trametinib tedavisi . *J. Clin. Oncol.* 36 , 7–13 (2018).
- Subbiah, V. ve diğerleri. Faz 1/2 ARROW çalışmasından *RET* füzyon pozitif solid tümörlü hastalarda pralsetinib'in pan-kanser etkinliği . *Nat. Med.* 28 , 1640–1645 (2022).
- Drilon, A. ve diğerleri. *RET* füzyon pozitif küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde selperkatinibin etkinliği . *N. Engl. J. Med.* 383 , 813–824 (2020).
- Subbiah, V. ve diğerleri. Akciğer veya tiroid tümörleri dışındaki *RET* füzyon pozitif solid tümörlü hastalarda selperkatinibin tümör agnostik etkinliği ve güvenliği (LIBRETTO-001): faz 1/2, açık etiketli, sepet çalışması. *Lancet Oncol.* 23 , 1261–1273 (2022).
- Normand, S.-LT RECOVERY platformu. *N. Engl. J. Med.* 384 , 757–758 (2020).
- Turner, NC ve diğerleri. İleri meme kanserinde tedaviyi yönlendirmek için dolaşımdaki tümör DNA analizi (plasmaMATCH): çok merkezli, çok kohortlu, faz 2a, platform çalışması. *Lancet Oncol.* 21 , 1296–1308 (2020).
- Gold, SM ve diğerleri. Platform denemeleri ve terapötik davranışsal müdahaleleri değerlendirmenin geleceği. *Nat. Rev. Psychol.* 1 , 7–8 (2022).
- Dickson, D. ve diğerleri. Anlık görüntü: hassas tıpta deneme türleri. *Hücre* 181 , 208 (2020).
- Ochoa, D. ve diğerleri. İnsan genetiği kanıtları, 2021 FDA onaylı ilaçların üçte ikisini destekliyor. *Nat. Rev. Drug Discov.* 21 , 551 (2022).
- Wickström, K. & Moseley, J. İlaç geliştirmede biyobelirteçler ve vekil uç noktalar: Avrupa düzenleyici bir bakış açısı. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 58 , BIO27–BIO33 (2017).

- Robb, MA, McInnes, PM ve Califf, RM Biyobelirteçler ve vekil uç noktalar: ortak terminoloji ve tanımlar geliştirme. *JAMA* 315 , 1107–1108 (2016).
- Landers, M., Dorsey, R. ve Saria, S. Dijital uç noktalar: tanımı, faydaları ve geliştirme ve benimsemeyi hızlandırmadaki mevcut engeller. *Digit. Biomark.* 5 , 216–223 (2021).
- Yang, Y. ve diğerleri. Yapay zeka destekli gece solunum sinyalleri kullanılarak Parkinson hastalığının tespiti ve değerlendirilmesi. *Nat. Med.* 28 , 2207–2215 (2022).
- Perez, MV ve diğerleri. Atriyal fibrilasyonu tanımlamak için bir akıllı saatin geniş ölçekli değerlendirmesi. *N. Engl. J. Med.* 381 , 1909–1917 (2019).
- Guo, Y. ve diğerleri. Atriyal fibrilasyonu tespit etmek için mobil fotopletismografik teknoloji. *J. Am. Coll. Cardiol.* 74 , 2365–2375 (2019).
- Lubitz, SA ve diğerleri. Tüketici takip cihazı veya akıllı saat tarafından elde edilen verilerden atriyal fibrilasyonun değerlendirilmesi için yazılımı doğrulamak üzere büyük bir popülasyon çalışmasının gerekçesi ve tasarımı: Fitbit Heart Çalışması. *Am. Heart J.* 238 , 16–26 (2021).
- Rizas, KD ve diğerleri. Atriyal fibrilasyon için akıllı telefon tabanlı tarama: pragmatik randomize klinik bir çalışma. *Nat. Med.* 28 , 1823–1830 (2022).
- FDA-NIH Biyobelirteç Çalışma Grubu. *BEST (Biyobelirteçler, Son Noktalar ve Diğer Araçlar)* Kaynağı <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/> (2016).
- Desai, A. & Subbiah, V. COVID-19 salgını ve kanser klinik deneyleri kargaşası: olumlu tarafı bulmak. *J. Immunother. Precis. Oncol.* 4 , 64–66 (2020).
- Acosta, JN, Falcone, GJ, Rajpurkar, P. ve Topol, EJ Çok modlu biyomedikal AI. *Nat. Tip.* 28 , 1773–1784 (2022).
- Gıda ve İlaç Dairesi. Klinik araştırmalarda uzaktan veri toplama için dijital sağlık teknolojileri, endüstri, araştırmacılar ve diğer paydaşlar için taslak kılavuz. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/digital-health-technologies-remote-data-acquisition-clinical-investigations> (2022).
- Thomas, KA & Kidziński, Ł. Yapay zeka, merkezi olmayan klinik çalışmalarda hastaların deneyimini iyileştirebilir. *Nat. Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02034-4> (2022).
- Wong, DR, Bhattacharya, S. & Butte, AJ Blockchain kullanarak güvenilir olmayan bir

- Brown, DG, Wobst, HJ, Kapoor, A., Kenna, LA ve Southall, N. Yenilikçi ilaçlar için klinik geliştirme süreleri. *Nat. Rev. Drug Discov.* 21 , 793–794 (2021).
- Anderson, AS Pandemi ilaç geliştirmeye ışık hızında bir yaklaşım. *Nat. Med.* 28 , 1538 (2022).
- Subbiah, V. ve diğerleri. Hızlandırılmış onaylar hassas onkolojide hedefe ulaştı. *Nat. Med.* 28 , 1976–1979 (2022).
- Kepplinger, EE FDA'nın yeni ilaç ürünleri için hızlandırılmış onay mekanizmaları. *Biyoteknoloji Hukuku Temsilcisi* 34 , 15–37 (2015).
- Ncube, BM, Dube, A. & Ward, K. Afrika İlaç Ajansı'nın kuruluşu: ilerleme, zorluklar ve düzenleyici hazırlık. *J. Pharm. Policy Pract.* 14 , 29 (2021).
- Moyers, JT ve Subbiah, V. Küresel düşün, yerel hareket et: hassas onkolojiyi küreselleştirmek. *Kanser Araştırması* 12 , 886–888 (2022).
- Degtiar, I. ve Rose, S. Genelleştirilebilirlik ve taşınabilirlik üzerine bir inceleme. *Annu. Rev. Stat. Appl.* 10 , 1 (2023).
- Ramagopalan, SV ve diğerleri. ABD'den Kanada'ya ileri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında genel sağkalım tahminlerinin taşınabilirliği ve düzenleyici ve sağlık teknolojisi değerlendirmesi için çıkarımlar. *JAMA Netw. Open* 5 , e2239874 (2022).
- Nguengang Wakap, S. ve diğerleri. Nadir hastalıkların kümülatif nokta yaygınlığının tahmini: Orphanet veritabanının analizi. *Eur. J. Hum. Genet.* 28 , 165–173 (2020).
- Pizzamiglio, C., Vernon, HJ, Hanna, MG ve Pitceathly, RDS Nadir hastalıklar için klinik deneyler tasarlamak: benzersiz zorluklar ve fırsatlar. *Nat. Rev. Methods Primers* 2 , 13 (2022).
- Gıda ve İlaç Dairesi. FDA, alpelisib'i PIK3CA ile ilişkili aşırı büyüme spektrumu için onayladı. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-alpelisib-pik3ca-related-overgrowth-spectrum> (2022).
- Gıda ve İlaç Dairesi. Gerçek zamanlı onkoloji incelemesi. <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/real-time-oncology-review> (2022).
- Gıda ve İlaç Dairesi. Değerlendirme yardımı. <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/assessment-aid> (2022).
- Lillie, EO ve diğerleri. n-of-1 klinik deneyi: Tıbbi kişiselleştirmek için nihai strateji? *Per. Med.* 8 , 161–173 (2011).
- Kim, J. ve diğerleri. Nadir bir genetik hastalık için hastaya özel oligonükleotid tedavisi. *N. Engl. J. Med.* 381 , 1644–1652 (2019).

- Fajgenbaum, DC ve diğeri. IL-6 blokajına dirençli idiyopatik multisentrik Castleman hastalığında patojenik PI3K/AKT/mTOR sinyalleşmesinin tanımlanması ve hedeflenmesi. *J. Clin. Investig.* 129 , 4451–4463 (2019).
- Subbiah, V. ve diğeri. RET değişikliğine uğramış kanserli hastalarda seçici RET kinaz inhibisyonu. *Ann. Oncol.* 29 , 1869–1876 (2018).
- Woodcock, J. & Marks, P. Bireyselleştirilmiş terapiler çağında ilaç düzenlemesi. *N. Engl. J. Med.* 381 , 1678–1680 (2019).
- Björnsson, B. ve diğeri. Tıbbi kişiselleştirmek için dijital ikizler. *Genome Med.* 12 , 4 (2019).
- Laubenbacher, R., Sluka, JP ve Glazier, JA Viral enfeksiyonda dijital ikizlerin kullanımı. *Bilim* 371 , 1105–1106 (2021).
- Sherman, RE, Davies, KM, Robb, MA, Hunter, NL ve Califf, RM Mevcut ABD düzenleyici çerçevesi içinde tıbbi ürünler için bilimsel kanıtların geliştirilmesinin hızlandırılması. *Nat. Rev. Drug Discov.* 16 , 297–298 (2017).
- Concato, J. & Corrigan-Curay, J. Gerçek dünya kanıtı—şu anda neredeyiz? *N. Engl. J. Med.* 386 , 1680–1682 (2022).
- Concato, J., Stein, P., Dal Pan, GJ, Ball, R. ve Corrigan-Curay, J. Rastgele, gözlemsel, müdahaleci ve gerçek dünya - isimde ne var? *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 29 , 1514–1517 (2020).
- Gıda ve İlaç Dairesi. Gerçek dünya kanıtı. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence> (2022).
- Mishra-Kalyani, PS ve diğeri. Onkolojide dış kontrol kolları: güncel kullanım ve gelecekteki yönler. *Ann. Oncol.* 33 , 376–383 (2022).
- Popat, S. ve diğeri. Pralsetinib'in küçük hücreli olmayan akciğer kanserindeki karşılaştırmalı etkinliğini göstermek için gerçek dünya sentetik kontrol kollarıyla ilgili zorlukların ele alınması. *Nat. Commun.* 13 , 3500 (2022).
- Gainor, JF ve diğeri. RET füzyon pozitif küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için pralsetinib (ARROW): çok kohortlu, açık etiketli, faz 1/2 çalışma. *Lancet Oncol.* 22 , 959–969 (2021).
- Subbiah, V. ve diğeri. İleri veya metastatik RET-değişimli tiroid kanseri (ARROW) olan hastalarda pralsetinib : çok kohortlu, açık etiketli, kayıtlı, faz 1/2 çalışma. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 9 , 491–501 (2021).
- İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi, Gıda ve İlaç Dairesi. NDA multidisipliner inceleme ve değerlendirme: NDA 213756 Koselugo (selumetinib). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213756Orig1s000MultidisciplineR.pdf (2020).
- Casey, D. ve diğeri. FDA onay özeti: pleksiform nörofibroma için selumetinib. *Clin. Cancer Res.* 27 , 4142–4146 (2021).

- Wilkinson, S. ve diğlerleri. Faz 2 denemelerinde ve gerçek dünya verilerinde ALK pozitif küçük hücreli olmayan akciğler kanserinde alectinib ile seritinib'in değerlendirilmesi. *JAMA Netw. Open* 4 , e2126306 (2021).
- Bartlett, RH ve diğlerleri. Yenidoğan solunum yetmezliğinde ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (EKMO). 100 vaka. *Ann. Surg.* 204 , 236–245 (1986).
- McCune, S. & Portman, RJ Pediatrik terapötik geliştirmede yenilik ve fırsatlar. *Ther. Innov. Regul. Sci.* 53 , 564–566 (2019).
- Subbiah, V. Pediatrik onkolojide yeni ilaçların hızlandırılması. *Hücre Döngüsü* 14 , 1127–1128 (2015).
- Rajpurkar, P., Chen, E., Banerjee, O. ve Topol, EJ Sağlık ve tıpta yapay zeka. *Nat. Tıp.* 28 , 31–38 (2022).
- Weissler, EH ve diğlerleri. Klinik araştırmalarda makine öğreniminin rolü: kanıt oluşturmanın geleceğini dönüştürmek. *Denemeler* 22 , 537 (2021).

6. Bölüm

GIDA ENDÜSTRİSİNDE PROTEOMİKLER

Gamze TURKAL¹
A. Ezgi TELLİ²
Yusuf DOĞRUER³

¹ Arş. Gör. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0000-0003-4796-5961

² Doç. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0000-0001-8899-4537

³ Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID ID: 0000-0002-3712-5021

1. GİRİŞ

Gıda trendleri küresel olarak her geçen gün değişmekte ve tüketicilerin gıda tüketimi konusunda bilinç düzeyi artmaktadır. Bu sayede gıda bilimi de yeni alanlarda gelişim göstermektedir. Foodomik, ileri omik yaklaşımların gıdaya uygulanmasına yönelik çalışmalar olarak tanımlanmaktadır (Afzaal ve ark 2022). Bir diğer bakış açısıyla tüketici refahını, sağlığını ve güvenini artırmak için gelişmiş, yüksek verimli, biyoloji ile ilgili teknolojilerin uygulanması yoluyla gıda ve beslenmeyi inceleyen bir disiplin olarak ifade edilmektedir (Gallardo ve ark 2013). Bu teknolojik yaklaşımlar, gıda bilimini, gıda izlenebilirliğini, gıda kalitesini, gıda güvenliğini araştırmak ve gıdada yeni biyoaktif bileşenleri tespit etmek için epigenetik, transkriptomik, metabolomik, proteomik, peptidomik ve genomik içermektedir (Jagadeesh ve ark 2017). Omiklerden biri olan proteomik, günümüzde gıda araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Raposo de Magalhães ve ark 2020). Proteomik, belirli bir biyolojik sistemdeki proteinlerin belirli bir zaman diliminde büyük ölçekli analizi olarak tanımlanmaktadır (Pandey ve Mann 2000, Boersema ve ark 2015). Proteinler hemen hemen her biyolojik süreçte önemli bir rol oynamaktadır. Proteomik, yalnızca proteinlerin yapısını ve işlevini değil, aynı zamanda protein modifikasyonlarının, aralarındaki etkileşimlerin, hücre içi konumlarının incelenmesini ve miktarının ölçülmesini de içermektedir (Gallardo ve ark 2013).

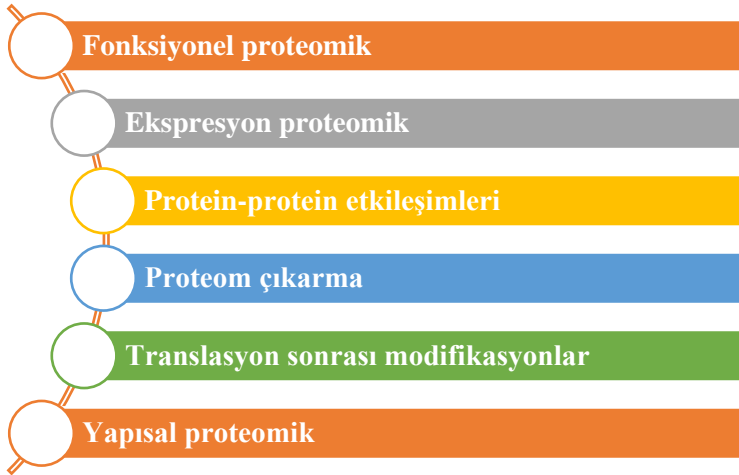
Güvenli, besleyici, işlevsel, minimum işlem görmüş ve düşük düzeyde katkı maddesi içeren gıdaya yönelik tüketici talebi her geçen gün artmaktadır (Afzaal ve ark 2022). Bu anlamda proteomik, gıda ürünlerinin güvenilirliğini ve güvenliğini kanıtlamak için umut verici bir potansiyele sahiptir. Proteomik, ürünün ham maddeden son ürüne kadar izlenmesinde oldukça önemli bir unsur olarak belirtilmektedir. Bunun yanı sıra proteomik, gıda üretiminde uygulanan süreçlerin iyileştirilmesiyle artırılacak gıda kalitesinin kontrolü amacıyla da kullanılabilir (Creydt ve Fischer 2020). Proteinler, gıdanın farklı özelliklerinin, bileşimlerinin ve kökenlerinin belirteçleri olarak kullanılmakta bu nedenle proteomik bilgisi önem kazanmaktadır (Erban ve ark 2021). Proteomik, özellikle hayvansal ürünler (et ve süt ürünleri) için gıdaların ürün izlenebilirliği, kimlik doğrulaması ve protein profillemesi için uygulanmaktadır (Leitner ve ark 2006, Guarino ve ark 2010). Proteomik yaklaşımlar, proteomlarındaki varyasyonlara dayalı olarak mikroorganizmaların tanımlanmasına ve gıdadaki farklı patojen türlerin saptanmasına yardımcı olmaktadır (Pavlovic ve ark 2013, Shiny Matilda ve ark 2020).

Gıdalardaki toksin ve alerjenlerin saptanmasında HPLC ve MS/LC-MS gibi proteomik yöntemler kullanılabilir (Martinović ve ark 2016, Sangeetha ve ark 2020). Aynı zamanda, gıda üretiminin farklı süreçlerine bağlı olarak protein

yapısındaki, konformasyondaki ve post-translasyonel modifikasyonlardaki (PTM'ler) değişiklikleri inceleyerek ve üretim sürecini buna göre iyileştirerek yüksek kaliteli ürünler üretilebilmektedir (Pedreschi ve ark 2010). Ette yumuşaklık, renk ve koku gelişiminde çok sayıda protein yer almaktadır (Zapata ve ark 2009, Jagadeesh ve ark 2017). Bu proteinler, gıda kalitesini artırmak için gıdada tanımlanabilmektedir. Kütle spektrometresi (MALDI-TOF ve elektrosprey iyonizasyon), HPLC ve jel elektroforezi içeren, gıdanın protein profillemesi, gıda kaynaklı patojenlerin saptanması ve protein belirteçlerinin tanımlanması için çoklu tekniğe dayalı proteomik bilgisi kullanılmaktadır. Bu inceleme, proteomik yaklaşımla ilgili geliştirilmiş çeşitli gıda analizi teknikleri kullanılarak gıda kimlik doğrulaması, kalitesi ve güvenliğinde proteomik uygulamalarını kapsamaktadır.

1.1. Proteomikler

Proteomik, proteinlerin çok geniş ölçekte incelenmesidir. Proteomik kelimesini ilk kez 1994 yılında Marc Wilkins kullanmıştır. Bir proteom, bir sistem veya organizma tarafından eksprese edilen veya üretilen eksiksiz bir protein seti olarak bilinmektedir. Aynı zamanda bir proteomun kantitatif analizini ve protein profillemesini içermektedir. Proteomik Şekil 1.1.'de belirttiği gibi altı sınıftan oluşmaktadır.



Şekil 1.1. Proteomik sınıflandırması (Carbonaro 2004)

Proteomik bazlı yöntemler, ağırlıklı olarak gıda sektöründe, proteomlarındaki varyasyonlara dayalı gıda kaynaklı patojenleri, alerjenleri ve toksinleri tespit ederek gıda ürünlerinin gıda güvenliği için doğrulanmasında, proses validasyonu

ve optimizasyonunda, fonksiyonel gıdalarda biyoaktif bileşiklerin tanımlanmasında, et ve süt ürünlerinde türe özgü biyobelirteçlerin tanımlanması için kullanılmaktadır. Aynı zamanda proteinin gıdaların diğer bileşenleri ile etkileşimlerini tanımlamada etkili bir yaklaşım olduğu da ifade edilmektedir (Kvasnička 2003). Gıdaların proteomik analizinde, jel elektroforezi ve diğer jel bazlı olmayan tekniklerle birleştirilmiş MALDI-TOF gibi kütle spektrometresi bazlı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Proteomik, gıda, yem, sağlık ve ilaç dahil olmak üzere farklı endüstrilerde geniş uygulama potansiyeline sahiptir.

Proteomik kullanımında doğrulama eksikliği, standardizasyon ve en önemlisi de analizde karmaşıklık gibi çeşitli kısıtlamalar söz konusu olmaktadır. Bunun yanı sıra farklı gıdaların kalitesini arttırmaya yardımcı olmak için süreçlerin gıda proteinleri üzerindeki etkisini inceleyerek gıda işleme hattını geliştirmektedir (Afzaal ve ark 2022).

1.2. Proteomiklerin Çalışma Prensibi

Proteomik çalışmalarda, yukarıdan aşağıya (top-down) ve aşağıdan yukarıya (bottom-up) proteomik yaklaşımlar bulunmaktadır. Bunlar, temelde numunedeki proteinlerin aminoasitlere parçalanarak ya da parçalanmadan analiz edilmesine dayanmaktadır (Nenni ve ark 2020). Proteomiklerin çalışma prensibi Şekil 1.2.1.'de gösterilen adımlardan oluşmaktadır.

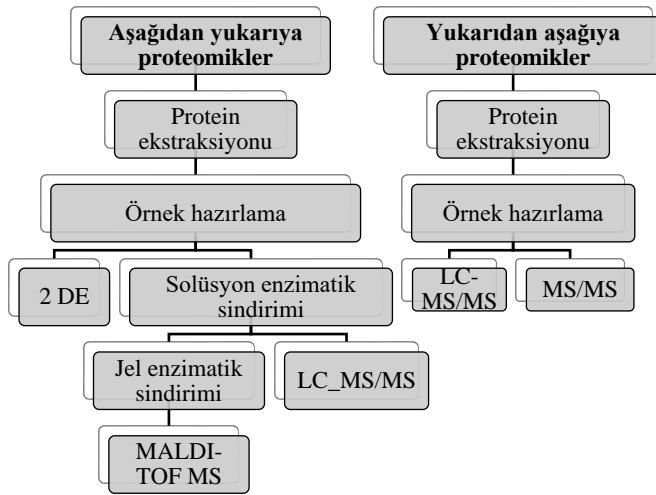


Şekil 1.2.1. Proteomik çalışma prensibi (Gallardo ve ark 2013)

İlk aşamada analiz için kullanılacak numuneden protein ekstraksiyonu yapılmaktadır (Gallardo ve ark 2013). Bazı numunelerde kısmi saflaştırma ve seçici zenginleştirme işlemleri de gerekebilmektedir (Pedreschi ve ark 2010, Surinova ve ark 2011). Proteinlerin ayrılması amacıyla iki boyutlu jel elektroforez yöntemi uygulanmaktadır. Bu ayırma yöntemlerinin her ikisi de

aşağıdan yukarıya proteomik bir yaklaşımla yapılmaktadır (Pandey ve Mann 2000).

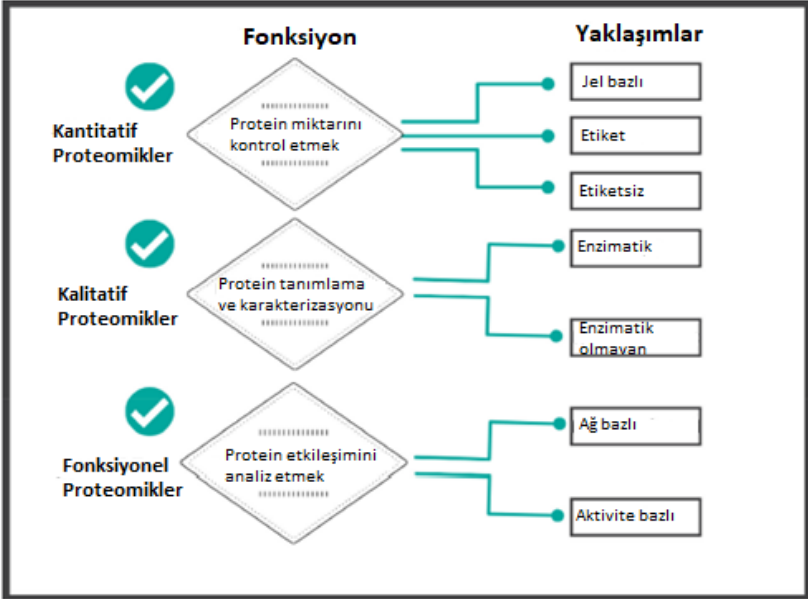
İkinci yaklaşım, numunelerdeki proteinlerin başta peptitlerine parçalanmaması ve parçalanmış proteinlerden elde edilen peptitlerin doğrudan kütle spektrometrisine tabi tutulduğu yukarıdan aşağıya yaklaşımdır (McLafferty ve ark 2007). Protein ayrımı ve proteinlerin sindirilmesinden sonra proteinlerin miktarı ve tanımlanması, LC-MS, MALDI-TOF MS veya MS/MS gibi kütle spektrometrik teknikler kullanılarak yapılmaktadır (Gallardo ve ark 2013). Bununla birlikte MALDI-TOF MS, protein tanımlamasında kullanılırken; MS/MS veya LC-MS/MS, protein karakterizasyonunun yanı sıra tanımlama ve miktar tayini için de kullanılabilir. Her iki yaklaşımda tanımlanacak olan protein, kütle spektrometresine tabi tutulduktan sonra veri tabanındaki protein ile eşleşme gerçekleşmekte; karşılık gelen proteinin veri tabanında olmaması durumunda, homolojik olarak en ilişkili protein ile eşleştirilmektedir (Gallardo ve ark 2013). Proteomik yaklaşımlar için proteomik iş akışları Şekil 1.2.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 1.2.2. Proteomik yaklaşımlarda iş akışları (Afzaal ve ark 2022)

1.3. Deneysel Alanlar

Proteomik; nitel, nicel ve fonksiyonel proteomik olmak üzere üç temel yöntemi benimseyen deneysel alanları içermektedir. Proteomik deney alanları, işlevleri ve yaklaşımları Şekil 1.3.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 1.3.1. Proteomik deney alanları (Afzaal ve ark 2022)

1.3.1. Kantitatif Proteomik

Gıda proteomlarındaki nispi protein miktarı temel olarak gıdanın bileşimi, gıda bileşenlerinin biyolojik değişkenliği ve gıdanın teknik olarak işlenmesi nedeniyle değişebilmektedir (Afzaal ve ark 2022). Biyolojik soruların çoğu, farklı koşullar veya durumlar arasındaki protein miktarlarındaki göreceli değişiklik veya bir numunedeki proteinin mutlak miktarı gibi nicel bilgiler gerektirmektedir. Kantitatif proteomik, jel bazlı, etiket bazlı ve etiketsiz yaklaşımlar olarak sınıflandırılabilen çeşitli metodolojiler aracılığıyla elde edilebilmektedir. Jel bazlı yöntemler, çeşitli numunelerden proteinlere karşılık gelen elektroforez ile izole edilmiş noktalardan gelen sinyallerin karşılaştırılmasını içermektedir (Gallardo ve ark 2013). Çeşitli koşullar veya karşılaştırılan durumlar altında alınan her numune farklı bir jel üzerinde test edilebilmekte, alternatif olarak farklı jel elektroforezi (Difference gel electrophoresis, DIGE) etiketleme ve tarama teknolojisi kullanılarak aynı jel üzerinde en fazla üç numune test edilebilmektedir (Ünlü ve ark 1997). DIGE, protein miktarındaki farklılıkların tespiti ve ölçülmesi açısından güveni artırmakla birlikte bir deneyi gerçekleştirmek için gereken jel sayısını azaltmaktadır.

Etikete dayalı yaklaşımlarda MS okumasından göreceli bir ölçüm elde edilmektedir (Yao ve ark 2001, Gallardo ve ark 2013). Bu yöntemde proteinler veya peptitler önceden metabolik olarak etiketlenir ve kültürlenmiş hücrelere

izotop etiketli besinler sağlanır. Ölçüm, izotop etiketli peptit çiftlerinin yoğunluk oranına dayanmaktadır (Gallardo ve ark 2013). Etiketsiz yöntemler, etiketlemeye veya kararlı izotopları kullanmaya ihtiyaç duymadan MS tabanlı nicel bilgi elde eden yeni ve gelecek vadeden alternatiflerdir. Miktar tayini, aynı peptidin pik alanlarının/yoğunluklarının karşılaştırılmasına veya aynı proteinin tanımlanmış MS/MS spektrumlarının (spektral sayım) sayısına dayalı olarak hesaplanmaktadır (Chelius ve Bondarenko 2002, Asara ve ark 2008). Proteinlerin mutlak miktar tayininde, hedeflenen her protein için dahili standartlar olarak izotop etiketli sentetik peptitlere ihtiyaç vardır (Gerber ve ark 2003). Bu nedenle bu yöntemler önceden bilinen proteinleri ölçen yöntemler olarak ifade edilmektedir (Gallardo ve ark 2013).

1.3.2. Kalitatif Proteomik

Proteomik türü, gıdada bulunan proteinin karakterizasyonunu ve saptanmasını belirlemektedir. Kalitatif proteomik ise, tüm proteinleri veya belirli protein alt kümelerini içerebilmektedir. Niteliksel protein örnekleri, et veya gıda alerjenlerindeki glikolitik enzimleri ve süt ürünlerindeki kazeinleri içerir. Peptid Fragment Fingerprinting (PFF) ve peptit kütle parmak izini (PMF) bilinen en yaygın iki protein tanımlama yöntemleri olup tanımlanan proteinlerin enzimatik sindirimi esasına dayanmaktadır. Yukarıdan aşağıya proteomik sürecinde bozulmamış proteinden alınan tandem kütle spektrometrisi (MS/MS) verileri alternatif olarak kullanılabilir (Lafferty ve ark 2021).

1.3.3. Fonksiyonel Proteomik

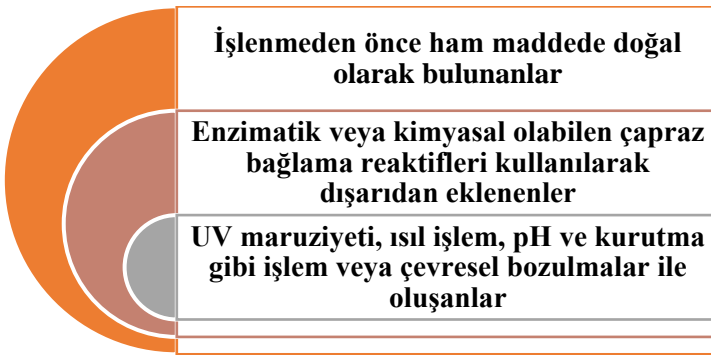
Protein-protein etkileşimleri ve ilgili etkileşimlerin etkileri de dahil olmak üzere diğer moleküllerle protein etkileşimleri fonksiyonel proteomikte incelenmektedir (Kiemer ve Cesareni 2007, Coombs 2020). Elmore ve ark (2021) fonksiyonel proteomiği, bir numunedeki proteinlerin inhibisyon ve fonksiyon gibi temel aktivitelerini inceleyen aktivite tabanlı proteomik olarak ifade etmişlerdir. Fonksiyonel yaklaşımlarda inhibitör taraması ve aktif enzim seviyelerinin protein profillemeye dayalı problemler kullanılmaktadır (Serim ve ark 2012). Proteinlerin bir doku veya numune içinde haritalanmasını sağlayan yeni bir görüntüleme modu olan kütle spektrometresinin, farklı protein izoformlarının yerini belirleyerek fonksiyonlarını anlamaya yardımcı olabileceği için fonksiyonel proteomikte bir araç olduğu kanıtlanmıştır (Angel ve Caprioli 2013).

2. GIDA DOĞRULAMASINDA PROTEOMİK VE YAKLAŞIMLAR

Tüketicilerin gıda doğrulaması ve etiketlemesine ilişkin talepleri sağlık, beslenme ve dini kaygılar nedeniyle daha önemli hale gelmektedir (Meijer ve ark 2021). Bunların yanı sıra artan gıda talebiyle birlikte tağışış ve yanlış etiketleme, gıda zincirinde büyük bir endişe haline gelmiş, gıda kalitesinde izlenebilirliği zorlaştırmıştır. Proteomik yöntemler MS'teki son gelişmeler nedeniyle gıdalarda türlerin izlenebilirliğini değerlendirmek için daha hızlı, uyarlanabilir ve yüksek verimli yöntemler olarak kullanılmaktadır (Piñeiro ve ark 2003). Bu nedenle proteomik, türe özgü protein belirteçlerinin ve gıda üzerindeki farklı süreçlerin kütle spektroskopik teknikler yardımıyla tanımlanması ve saptanması yoluyla gıdalarda tağışış tespiti, miktar belirlenmesi ve tanımlanması için birçok çalışmanın bir parçası olarak kullanılmaktadır. (LC-MS, tandem kütle spektrometrisi ve MALDI-TOF MS). Proteomik tabanlı bu teknikler, ürün izlenebilirliği ve orijinallığı için süt ve süt ürünleri, et ve bitki bazlı gıdalara uygulanmıştır (Ortea ve ark 2016). MS, hem türe özgü peptit parmak izlerinin tanımlanması hem de gerçek numunelerde belirli tanısal peptitlerin saptanması için referans numunelerde kullanılmaktadır (Carrera ve ark 2007).

2.1. Gıdalarda Protein-Protein Çapraz Bağlanmasının İncelenmesinde Proteomik Yaklaşımlar

Protein-protein çapraz bağlanması, molekül içi protein polipeptitleri veya molekül içi protein polipeptitleri içindeki amino asit kalıntısı arasındaki kovalent bağ olarak tanımlanabilir (Afzaal ve ark 2022). Genel olarak çapraz bağlanma, gıda proteininde oluşabilen üç kategoriye ayrılır (Şekil 2.1.1.).



Şekil 2.1.1. Çapraz bağlanma kategorileri

Çapraz bağlanma, gıdanın besleyici ve fonksiyonel özelliklerini etkilemektedir (Afzaal ve ark 2022). Proteomik uygulamaları ile bu kapsamda proteinin birincil yapısının tanımlanması, protein ve peptit analizi, protein

kantitasyonu ve posttranslasyondaki modifikasyonların karakterizasyonu gerçekleştirilmektedir (Ishihama ve ark 2005).

Proteomik yöntemlerde, aşağıdan yukarıya proteomikleri genel olarak dört ana adımda açıklamak mümkündür. İlk olarak, proteini biyolojik maddeden çıkarmak ve işlemek için iki boyutlu poliakrilamid ve elektroforezi (2D-PAGE) içeren teknikler kullanılır. İkinci yöntemde genellikle tripsin içeren proteinler, proteazlarla peptitlere parçalanmaktadır (Olsen ve ark 2004). Üçüncü yöntemde ise, sıvı kromatografisi (LC) ve kompleks peptit karışımı olan 2D-PAGE kombinasyonu, bir kütle spektrometresi ile analiz edilmeden önce izole edilebilmektedir. Son olarak, proteinlerin karakterizasyonu ve çeviri sonrası modifikasyonları, MS/MS veri tabanı ile takip edilebilmektedir (Afzaal ve ark 2022).

2.2. Süt ve Süt Ürünleri

Süt ve süt ürünleri günlük beslenmenin büyük bir kısmını oluşturan, biyoyararlanım ve sağlık üzerine olumlu etkileri bilinen bir gıda grubu olup insanlar için son derece önemlidir (Biçer ve ark 2022). Bu nedenle süt kalitesi, sütün özelliklerinin ve besin değerlerinin belirlenmesinde önemli bir faktördür. Süt proteinleri, süte fonksiyonel ve yapısal özellikler kazandırmada anahtar bir rol oynamaktadır. Örneğin kazeinler, süt yağı globül zarını (Milk Fat Globule Membrane, MFGM) oluşturan misellerin oluşumuna katkıda bulunan süt bileşiminin ayrılmaz bir parçası olarak işlev görmektedir. Bu nedenle, son yirmi yıldır proteomik, bilim insanlarının süt analizi için biyobelirteçleri kategorize etmesinde temel bir araştırma parametresi haline gelmiştir (Roncada ve ark 2012). Bu nedenle, ESI MS ve MALDI-TOF gibi spektroskopik tekniklerin, türe özgü süt proteini belirteçlerinin tanımlanmasında ve ayrıca proteinin tanımlanmasında etkili ve zaman kazandıran prosedürler olduğu kanıtlanmıştır. Bu anlamda proteomik, gıda kimlik doğrulamasında ve izlenebilirliğinde değerli bir araç olarak ifade edilmektedir (Agregán ve ark 2021). MALDI-TOF MS, sığır sütünün manda sütüne karıştırılmasının tespitinde kullanılabilmektedir. MALDI-TOF MS ile keçi sütünün inek veya manda sütü ile %0,5 oranına kadar taşıması tespit edilebilmektedir. MALDI-TOF, çiğ sütün UHT süt ile taşımasının belirlenmesinde de kullanılabilmektedir. Abd El-Salam (2014), süt kontaminantlarının ve taşıma unsuru maddelerin saptanması ve miktarının belirlenmesi için HPLC-MS ve MALDI-TOF yöntemlerini uyguladığı çalışmada yağsız süt tozu, soya ve bezelye proteinlerini tespit etmişlerdir.

2.3. Et ve Et Ürünleri

Et tüketimi sağlıklı beslenmenin önemli bir parçası olmakla birlikte sosyal olarak, arzu edilen toplumsal gelişmenin bir göstergesi olarak da kabul edilmektedir (Turkal ve Gürbüz 2022). Dünya nüfusu artış gösterdikçe ete yönelik küresel talebin hızla artacağı tahmin edilmekle birlikte bu talebin karşılanmasının imkânsız olacağına dair endişeler oluşmaktadır (Afzaal ve ark 2022, Turkal ve Gürbüz 2022). Bu nedenle, etin bitki bazlı proteinle veya başka bir türün daha ucuz etiyle karıştırılması gibi sahtekarlıklar günümüzde sıklıkla yapılmaktadır. Proteomik teknikler, bu tür olayların saptanması, miktarının belirlenmesi ve etin kaynağının bulunması için hızlı, güvenilir ve etkili bir yol olarak ifade edilmektedir (Afzaal ve ark 2022).

İşlenmiş ete eklenen soya fasulyesi proteinlerinin tespiti amacıyla 2D LC-MS/MS tabanlı yöntemin kullanıldığı bir çalışmada (Leitner ve ark 2006) et ve soya fasulyesi proteini farklı oranlarda karıştırılarak Glysin G4proteinin A4 alt birimi tespit edilmiştir. Bu nedenle, bu protein, soya fasulyesi proteinlerinin et ile karıştırılması durumunda bir protein belirteci olarak kabul edilmektedir Sentandreu ve ark (2010) sığır eti ve tavuk eti karışımını tespit edebilmek için LC-MS/MS kullanan proteomik tabanlı bir teknik bildirmiştir. Farklı bir çalışmada iki farklı domuz ırkının et proteomu çalışılmış ve kütle spektrometresi ile 1125 protein tanımlanmıştır. Her iki ırkta da farklı 63 protein bulunmuştur. Etin türe özgü peptitlerinin/proteinlerinin tanımlanmasında proteomiklerin değerli bir araç olduğu ortaya konulmuştur (Hollung ve ark 2009, Murgiano ve ark 2010). Proteomik yöntemler helal kavramı açısından farklı türlerin etlerinin karıştırılması veya birbirlerinin yerine satılması gibi taşış konularında da endişelerin giderilmesi açısından önemli bir yöntem olarak uygulama alanı bulabilmektedir (El Sheikha ve ark 2017, Hossain ve ark 2020).

2.4. Genetiği Değiştirilmiş Organizma (GDO) Tespitinde Proteomik Yöntemlerin Uygulanması

Genetiği değiştirilmiş organizma (GDO), biyoteknolojik yöntemlerle canlıların sahip olduğu gen dizilimlerinin aktarılması, mevcut özelliklerinin değiştirilmesi veya canlılara yeni genetik özellikler kazandırılması ile elde edilen organizma olarak tanımlanmaktadır (Kaynar 2009). GDO'larda transgenizin kendiliğinden etkileri, gıda güvenliği endişelerini artırmıştır. Bu nedenle, proteomik bilgisi GDO tespitinde de uygulanmaktadır. Bu anlamda GDO'lu gıdalar için doğru bilgi sağlamada denetim tekniklerine sahip olmak önemlidir. GDO'lu gıdaların güvenliğinin denetlenmesinde "önemli eşdeğerlik" kullanılmaktadır (Pedreschi ve ark 2010). Analiz ve değerlendirme için GDO'lu gıdaların ve geleneksel gıdaların özellikleri ve nitelikleri karşılaştırılmaktadır

(Kuiper ve ark 2001, Cellini ve ark 2004). GDO'lu gıda güvenliği değerlendirmesi, esas olarak GDO'lu gıdaların tüketilmesinin güvenli olduğunu ve tüketiciye herhangi bir zarar vermeyeceğini kanıtlamak için yapılmaktadır (Pedreschi ve ark 2010). LC-MS ve 2DE ile birleştirilmiş proteomik teknikler, gıdanın GDO içerip içermediğini tespit etmek için kullanılmıştır. Luo ve ark (2009), doğal pirinç ve genetik modifiye pirinç arasında protein ekspresyonundaki farkı gösteren, göreceli ve mutlak kantitasyon (iTRAQ) etiketlemesi için izobarik etiketlerle birleştirilmiş jelsiz bir proteomik yaklaşım kullanmıştır. Benzer bir araştırmada 2-DE ve iTRAQ, mısır tohumlarında GDO'lu mısır ve transgenik olmayan mısırın proteomlarındaki farklılıkları ölçmek için kullanılmıştır (Tan ve ark 2017). Araştırmacılar, diferansiyel olarak eksprese edilen 148 proteinden 106'sının GDO olmayan mısırdaki ve 42 proteinin GDO'lu mısırdaki daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Liu ve ark (2018) tarafından yürütülen bir araştırmada ise GDO'lu ve doğal genotipik soya fasulyelerindeki proteomik profilleri analiz etmek için iTRAQ yöntemini kullanmıştır. Çalışmada, doğal soya fasulyesi türlerinde protein ifadelerindeki farkın, genetiği değiştirilmiş soya fasulyesinden daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Bu nedenle, omik ve proteomik tabanlı teknikler, genetiği değiştirilmiş gıdaların diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında daha düşük maliyetli bir şekilde tanımlanmasında işlevsel bir rol oynayabilmektedir (Jain ve ark 2019).

2.5. Deniz Ürünleri

Deniz ürünleri genellikle sağlıklı bir yaşam ve dengeli beslenme için değerli proteinler ve temel mikro besinleri içermesi nedeniyle önem arz etmektedir (Telli ve ark 2021). Deniz ürünlerinin ticareti tüm dünyada yapılmakta olup yakından ilişkili balık türleri ve diğer deniz ürünleriyle taçış edilmesi ya da yanlış etiketlenmesi olasılığı daha yüksektir. Örneğin, pahalı bir tür daha ucuz bir türle değiştirilebilir ve pahalı olanın adıyla satılabilmektedir. Bu nedenle, deniz ürünleri kimlik doğrulaması ve menşei, ürün şeffaflığını sağlamak için önemli bir yere sahiptir (Ortea ve ark 2016).

Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Konseyi (AB Yönetmelik No 1379/2013)'ne göre, deniz ürünlerinin etiketinde türün ticari adı, üretimde kullanılan yöntem ve üretildiği yer bulunmalıdır. Bu nedenle, deniz ürünlerinin analizinde güvenilir yöntemler kullanılması gerekmektedir. Proteomik yöntemler, deniz ürünlerinin kimlik doğrulaması için de uygulanmıştır. Stahl ve Schröder (2017) tarafından 54 ticari balığın protein parmak izi veri tabanı, MALDI-TOF tekniği kullanılarak oluşturulmuş, 188 bilinmeyen örneğin tanımlanmasıyla testin başarılı olduğu doğrulanmıştır. Bu teknik ile balık ve diğer deniz ürünlerinin türe özel olarak

tanımlanması da mümkündür. Ortea ve ark (2010), karideslerde türe özgü proteinlerin tanımlanmasında MS veya LC-MS yöntemleriyle kombine edilmiş IEF yöntemini kullanmıştır. Aynı türe ait organizmaların proteom varyasyonlarındaki değişiklikler de proteomik teknikler ile incelenmiştir. López ve ark (2002), 2-DE ve PMF analizini kullanarak iki midye türünün proteomlarındaki kantitatif varyasyonları incelemişlerdir. Araştırmacılar bu farklılıkların çevresel faktörler ve genetik mutasyonlar nedeni ile olabileceği sonucuna varmışlardır. 25 farklı balık türünde türe özgü protein belirteçlerinin tanımlanması için uygulanan MALDI-TOF analizi ile bu testin başarılı olduğu kanıtlanmıştır (Mazzeo ve ark 2008). Araştırmacılar bununla birlikte parvalbüminlerin balıklardaki ana protein belirteçleri ve alerjenler olduğunu bulmuşlardır. Bu anlamda balıklardaki protein belirteçlerinin türe özgü analizi için MALDI-TOF'un en hızlı teknik olduğu kanıtlanmıştır. Bazı proteomik yaklaşımlar, ısıtılmış işlem görmüş balık ve balık ürünlerinin türe özgü kimlik doğrulaması için diğer analizlerle de birleştirilmiştir. Gadoid balık, berlam balığı türleri ve yassı balıklar dahil olmak üzere balık türleri arasındaki ayırım 2-DE kullanan çözümlü proteinler yardımıyla yapılmıştır. Bulunan protein belirteci parvalbümin olarak belirlenmiş ve parvalbümin ısıya dayanıklı olduğundan, bu tekniğin ısıtılmış işlem görmüş ürünler için de uygulanabileceği tespit edilmiştir (Afzaal ve ark 2022).

Etiketsiz ve dimetil etiketleme kantifikasyonunun kullanıldığı bir çalışmada, yabani ve çiftlik çipuralarının protein profilleri arasındaki farklılıkları bulmak için LC-MS/MS bazlı teknikler kullanılmıştır. Piovesana ve ark (2016) çiftlik balıklarının sarkoplazmik proteinlerinin kalitesinde varyasyonlar bulmuş ve parvalbüminin daha fazla olduğunu belirlemişlerdir. Mazzeo ve Siciliano (2016), proteomik üzerine yaptıkları çalışmada balık türlerinin kimlik doğrulaması için proteomik kullanarak su ürünleri kimlik tespiti için kullanılacak çeşitli yöntemler bildirmişlerdir. Çalışmalarında, MALDI-TOF moleküler profillemeye stratejilerinin balık türlerinin dakikalar içinde tanımlanmasını sağlayabileceği, MS proteomik tekniklerinin ise yalnızca balık türlerinin tanımlanmasına değil, aynı zamanda ana balık alerjeninin (β -PRVB'ler) tanımlanmasına da yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır.

2.6. Gıda Kalitesinin Belirlenmesinde Proteomik Yöntemler

Çiftlikten sofraya gıdaların tanımlanması ve doğrulanması, tüketiciler tarafından büyük önem arz etmektedir. Gıda bileşiminin bilinmesi tüketicilere net bilgi sağlamanın yanı sıra gıda kalitesinin iyileştirilmesine de katkı sağlamaktadır. Bu nedenle proteinler, gıda bileşimi, menşei ve gıdaya uygulanan işlemlerin belirteçleri olarak işlev görmektedir (Ortea ve ark 2016). Bu nedenle

proteomik bilgisi, gıda üretim sürecini optimize ederek, farklı proseslerin gıdadaki proteinler üzerindeki etkisini inceleyerek ve işleme koşulları tarafından modifiye edilen bu tür proteinleri tanımlayarak gıda kalitesini artırmaya yardımcı olabilmektedir (Pedreschi ve ark 2010, Renzone ve ark 2022).

2.7. Süreç Optimizasyonu ve Doğrulamada Proteomik

Gıda üretimindeki farklı süreçler, gıdanın kalitesini etkilemekle birlikte proteinlerde değişiklikler meydana getirmektedir. Gıda üretimi sırasındaki her işlem, işlemin doğru yapıp yapılmadığının bir göstergesi olarak belirli işaretleyici proteinlerde değişiklikler oluşturmaktadır. Örneğin ürün kalitesi, yanlış ısıl işlemde olumsuz etkilenebilmektedir. Protein denatürasyonu ve Maillard reaksiyonları, ısıl işlem kaynaklı başlıca değişikliklerdir. Süt ürünleri kaynaklı alerjiler, endüstriyel işleme sırasında β -laktoglobulin ve diğer süt proteinlerinin karbonilasyonu ile indüklenebilmektedir (Gašo-Sokač ve ark 2010). MALDI-TOF MS, bu karbonillenmiş proteinleri saptamak için kullanılabilir. Proteinler ayrıca gıdanın fizikokimyasal özelliklerini ve beslenme kalitesini de belirlemektedir. Bazı proteinler etin rengi, kokusu ve yumuşaklığında; oksidatif metabolizmada yer alan bazı proteinler (enzimler) etin renk gelişiminde; miyosin, aktin, tübülün ve desmin gibi bazı proteinler, sığır etinin yumuşaklığında rol oynamaktadır (Zapata ve ark 2009). Bu proteinler, etin kalitesini belirlemek için tespit edilebilmektedir. Et kalitesi, rigor mortis sonrası veya et proteinlerindeki modifikasyonlar dahil olmak üzere birçok farklı etkene bağlıdır. Proteinlerin kimyasal bozulmalarından biri, glutamik asit veya aspartik asidin sırasıyla glutamin veya asparajinin hidrolizi ile üretildiği dimidasyondur; Kütle spektrometrik yöntemler, bu tür protein bozulmasının tespitinde uygulanabilmektedir (Schmid ve ark 2001, Ortea ve ark 2016). Bu nedenle gıda proteinlerinde farklı işleme yöntemlerinin uygulanması gıdanın proteomik analizi ile tespit edilebilmektedir.

2.8. Gıda Güvenliğinde Proteomik

Proteomik bilgisi gıda güvenliği alanında da uygulanmıştır. Proteomik teknikler kullanılarak, gıdalarda bozulma etkeni mikroorganizmalar ve gıda kaynaklı patojenler proteomlarındaki değişikliklere dayalı olarak tanımlanabilmektedir (Gallardo ve ark 2013, Pavlovic ark 2013, Carrera ve ark 2020). Gıda alerjenlerinin tespiti ve tanımlanmasında da proteomik teknikler uygulanmıştır. MALDI-TOF MS, MALDI-TOF ve HPLC ESI MS/MS, farklı mikroorganizmaların, bunların toksinlerinin ve gıdadaki farklı alerjenlerin saptanması, miktarının belirlenmesi ve tanımlanması için kullanılan proteomik tabanlı tekniklerdir.

2.9. Gıda Kaynaklı Patojenlerin ve Toksinlerin Tanımlanması

Proteomik teknikler, gıda kaynaklı patojenlerin miktarının belirlenmesi ve tanımlanması için de kullanılabilir. Başta mikroorganizmalar ve bunların toksinleri olmak üzere 250'den fazla tanımlanmış patojenin gıda kaynaklı hastalıklara neden olduğu bilinmektedir. Mikroorganizmaları tanımlamak ve sınıflandırmak için morfolojik, biyokimyasal ve nükleik asit bazlı yöntemler geleneksel olarak uygulanmakta olsa da proteomik metodolojiler de bu amaçla kullanım alanı bulabilmektedir. Bu amaçla, yeni MS tabanlı proteomik araçlar gibi mikroorganizmaları doğru ve hızlı bir şekilde tespit etmek ve sınıflandırmak için yeni teknolojiler, klasik ve genetik tabanlı tanımlama tekniklerini tamamlamaktadır. Başta klinik mikrobiyoloji, biyolojik savunma ve çevre bilimi alanlarında olmak üzere proteomik teknolojileri, bakteri tanımlaması amacıyla kullanılmıştır (Afzaal ve ark 2022). Bununla birlikte, gıda kaynaklı mikroorganizmaları ve gıda bozulmalarından sorumlu patojenleri sınıflandırmak için çok az çalışma yapılmıştır. *Staphylococcus*, *Yersinia*, *Proteus*, *Escherichia*, *Lactococcus*, *Listeria*, *Pseudomonas*, *Morganella* ve *Salmonella* gibi cinsler de dahil olmak üzere 24 farklı gıda bozulma etkeni bakteri ve patojenin tespiti için MALDI-TOF MS kullanılmıştır (Mazzeo ve ark 2006). Birçok çalışmada, gıda kaynaklı patojenlerin tanımlanması için MALDI-TOF MS kullanılmıştır. *Listeria monocytogenes* ve *Escherichia coli* gibi gıda kaynaklı farklı patojenler bu zaman kazandıran ve uygun maliyetli teknikle tespit edilip tanımlanabilmektedir (Jadhav ve ark 2014, Singhal ve ark 2015). Tüm bakteriyel proteomun profilinin çıkarılmasına dayanan MALDI-TOF MS, belirli zaman ve fizyolojik durumda analiz edilen mikroorganizmalara özgü bir parmak izi ortaya çıkarmaktadır (Pavlovic ve ark 2013). Bu yöntemle elde edilen parmak izi alt tür, suş ve serovar karakterizasyonu gibi birçok uygulamaya sahip olup analiz edilen mikroorganizmalara özgüdür (Piras ve ark 2016).

2.10. Alerjen Tespiti

Alerjenler, alerjik reaksiyon başlatabilen maddelerdir. Alerjen histaminleri, immunoglobulin-IgE'yi, sitokinleri ve alerjiye neden olan diğer vücut tepkilerini artırmaktadır (Jagadeesh ve ark 2017). Alerjinin etkene dayalı bir tedavisi olmadığı için gıda alerjenleri de gıda güvenliği açısından büyük bir sorun oluşturmaktadır. Alerjiden korunmanın tek yolu alerjisi olan kişinin o gıdadan uzak durmasıdır. Gıdalardaki alerjenler, proteomik tabanlı tekniklerle tespit edilebilmektedir. Carrera ve ark (2012), balık alerjeni parvalbumini 2 saatten daha kısa sürede belirlemek için MS/MS (LIT) kütle spektrometresi kullanmışlardır. Alerjenlerin tanımlanması, tandem kütle spektrometresi ile birleştirilmiş jel bazlı veya jel bazlı olmayan HPLC kütle spektrometrik

yöntemlerle de mümkündür (Natarajan ve ark 2006, Šotkovský ve ark 2008). Alerjenomikte, 2-DE kullanılarak IgE-reaktif proteinlerin immünoabloması, alerjik hastaların serumu kullanılarak yapılmaktadır (Akagawa ve ark 2007). Benzer araştırmalarda yer fıstığı alerjenlerinin (Ara H 3 ve izoalerjenleri) proteolitik işlenmesinde (Piersma ve ark 2005), işlenmiş yer fıstığı kaynaklı alerjenlerin tespitinde (Chassaigne ve ark 2007) proteomik tabanlı teknikler kullanılmıştır. Proteomik bazlı çalışmalar ile kontrollü atmosferde depolama sonrası huř poleni alerjisine neden olan meyvelerdeki alerjenik proteinlerin miktarının değiştiği gösterilmiştir (Sancho ve ark 2006, Pedreschi ve ark 2007). Farklı gıdaların özgünlüğünü değerlendirmeye yönelik proteomik yaklaşımlar izelge 2.10.'da gösterilmektedir.

Alerjenlerin tanımlanmasında, genellikle HPLC-MS/MS (jel bazlı olmayan) veya 2D immünoabloması ve MS (jel bazlı) gibi kütle spektrometri teknikleriyle birleştirilen yöntemler kullanılabilir. Farklı gıdalardaki alerjenlerin tanımlanmasında kullanılan jel tabanlı proteomik çalışmalarda alerjenleri tespit etmek ve tanımlamak için 2-DE kullanılmıştır. Picariello ve ark (2015), birada bulunan alerjenlerin tespiti amacıyla çalışma yapmışlardır. Apostolovic ve ark (2014), alerjenlerin tespitinde işlenmiş sığır etinin immüno-proteomiklerini incelemişlerdir. Odedra ve ark (2015) yetişkinlerde ve çocuklarda süt alerjisini Hettinga ve ark (2015), alerjik ve alerjik olmayan anne sütünün proteomlarını araştırmışlardır. Goliáš ve ark (2013) pirinçte alerjenlerin tespitini incelemiş ve Tomm ve ark (2013) balıklardaki alerjenlerin tespiti üzerine çalışmalar yapmıştır.

Çizelge 2.10. Gıdaların Özgünlüğünü Değerlendirmeye Yönelik Proteomik Yaklaşımlar

Gıda	Teknik	Analizin Amacı	Hedef	Kaynak
Süt ve süt ürünleri	IEF	<ul style="list-style-type: none"> Süt Tağışı 	Kazeinler	Di Girolamo ve ark (2014)
	MALDI-TOF MS protein/peptid	<ul style="list-style-type: none"> Süt Tağışı Süt tozuna bezelye ve soya proteinlerinin karıştırılması Peynir tağışı 	Düşük molekül ağırlıklı proteinler (<25KDa)	Sassi ve ark (2015)
Et	2-DE	<ul style="list-style-type: none"> Et türlerinin farklılaştırılması (sığır, domuz eti, tavuk, hindi, ördek ve kaz) 	Miyozin hafif zincirleri	Montowska ve Pospiech (2012),
	MALDI-TOF MS peptid profillem MS/MS DDA	<ul style="list-style-type: none"> İki Norveç ırkının farklılaşması Tür tanımlama (32 memeli türü) Et karışımlarında tavuk eti tespiti 	Kaslarda suda çözünür proteinler Kolajen Miyozin hafif zinciri 3	Montowska ve Pospiech (2013)
Şarap	MALDI-TOF MS parmak izi	<ul style="list-style-type: none"> Beyaz şarap çeşitlerinin ayrıştırılması Hırvat beyaz şaraplarının sınıflandırılması 	Şarap protein ve peptidleri Kazeinler	Rešetar ve ark (2016), Cereda ve ark (2010)
Bal	MALDI-TOF MS protein profillem 2-DE	<ul style="list-style-type: none"> Coğrafi köken Çiçek kökeni 	Suda-çözünür bal proteinleri	Wang ve ark (2009), Di Girolamo ve ark (2012)

3. SONUÇ

Proteomik, proteinlerin tanımlanması, ölçülmesi ve fonksiyonel analizi de dahil olmak üzere geniş ölçekli bir analizler bütünüdür. Proteomik teknolojisi genel anlamda gıdalarda bulunan proteinlerin gıda güvenliği, kalitesi ve besleyici değerinin belirlenmesi amacıyla analiz edilmesi esasına dayanmaktadır. Aynı zamanda izlenebilirlikten raf ömrü, biyoteknolojik uygulamalar ve alerjen tespitine kadar çok geniş ölçekli bir uygulama alanı bulmaktadır. Önemli bir potansiyele sahip olan proteomik teknolojisinin yakın gelecekte daha geniş kapsamda kullanım alanı bulacağı düşünülmektedir. Tek hücreli proteomik, transkriptomik, metabolomik gibi omik teknolojileri bunlardan bazılarıdır. Bunun yanı sıra, kütle spektrometresinde meydana gelen gelişmeler ile yüksek verimli proteomik analizlerinin yaygınlaşması beklenmektedir. Bu sayede büyük ölçekli çalışmalar ve klinik uygulamalar için de önemli bir bilgi ağı oluşacağı düşünülmektedir.

4. KAYNAKLAR

- Abd El-Salam, M. H. (2014). Application of proteomics to the areas of milk production, processing and quality control—A review. *International Journal of Dairy Technology*, 67(2), 153-166.
- Afzaal, M., Saeed, F., Hussain, M., Shahid, F., Siddeeg, A., & Al-Farga, A. (2022). Proteomics as a promising biomarker in food authentication, quality and safety: A review. *Food Science & Nutrition*, 10(7), 2333-2346.
- Agregán, R., Echegaray, N., López-Pedrouso, M., Kharabsheh, R., Franco, D., & Lorenzo, J. M. (2021). Proteomic advances in milk and dairy products. *Molecules*, 26(13), 3832.
- Akagawa, M., Handoyo, T., Ishii, T., Kumazawa, S., Morita, N., & Suyama, K. (2007). Proteomic analysis of wheat flour allergens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(17), 6863-6870.
- Angel, P. M., & Caprioli, R. M. (2013). Matrix-assisted laser desorption ionization imaging mass spectrometry: in situ molecular mapping. *Biochemistry*, 52(22), 3818-3828.
- Apostolovic, D., Tran, T. A. T., Hamsten, C., Starkhammar, M., Cirkovic Velickovic, T., & van Hage, M. (2014). Immunoproteomics of processed beef proteins reveal novel galactose- α -1, 3-galactose-containing allergens. *Allergy*, 69(10), 1308-1315.
- Asara, J. M., Christofk, H. R., Freemark, L. M., & Cantley, L. C. (2008). A label-free quantification method by MS/MS TIC compared to SILAC and spectral counting in a proteomics screen. *Proteomics*, 8(5), 994-999.
- Biçer, Y., Telli, A. E., Sönmez, G., Turkal, G., Telli, N., & Uçar, G. (2022). Investigation of changes in culturable lactic microflora during freeze storage in cow and goat milk kefir by high-throughput sequencing. *Journal of Food Processing and Preservation*, 46(7), e16692.
- Boersema, P. J., Kahraman, A., & Picotti, P. (2015). Proteomics beyond large-scale protein expression analysis. *Current opinion in biotechnology*, 34, 162-170.
- Carbonaro, M. (2004). Proteomics: present and future in food quality evaluation. *Trends in Food Science & Technology*, 15(3-4), 209-216.
- Carrera, M., Canas, B., Pineiro, C., Vazquez, J., & Gallardo, J. M. (2007). De novo mass spectrometry sequencing and characterization of species-specific peptides from nucleoside diphosphate kinase B for the classification of commercial fish species belonging to the family Merlucciidae. *Journal of Proteome Research*, 6(8), 3070-3080.

- Carrera, M., Cañas, B., & Gallardo, J. M. (2012). Rapid direct detection of the major fish allergen, parvalbumin, by selected MS/MS ion monitoring mass spectrometry. *Journal of proteomics*, 75(11), 3211-3220.
- Carrera, M., Piñeiro, C., & Martínez, I. (2020). Proteomic strategies to evaluate the impact of farming conditions on food quality and safety in aquaculture products. *Foods*, 9(8), 1050.
- Cellini, F., Chesson, A., Colquhoun, I., Constable, A., Davies, H. V., Engel, K. H., ... & Smith, M. (2004). Unintended effects and their detection in genetically modified crops. *Food and Chemical Toxicology*, 42(7), 1089-1125.
- Cereda, A., Kravchuk, A. V., D'Amato, A., Bachi, A., & Righetti, P. G. (2010). Proteomics of wine additives: mining for the invisible via combinatorial peptide ligand libraries. *Journal of Proteomics*, 73(9), 1732-1739.
- Chassaigne, H., Nørgaard, J. V., & van Hengel, A. J. (2007). Proteomics-based approach to detect and identify major allergens in processed peanuts by capillary LC-Q-TOF (MS/MS). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(11), 4461-4473.
- Chelius, D., & Bondarenko, P. V. (2002). Quantitative profiling of proteins in complex mixtures using liquid chromatography and mass spectrometry. *Journal of proteome research*, 1(4), 317-323.
- Coombs, K. M. (2020). Update on Proteomic approaches to uncovering virus-induced protein alterations and virus–host protein interactions during the progression of viral infection. *Expert Review of Proteomics*, 17(7-8), 513-532.
- Creydt, M., & Fischer, M. (2020). Food authentication in real life: How to link nontargeted approaches with routine analytics?. *Electrophoresis*, 41(20), 1665-1679.
- Di Girolamo, F., D'Amato, A., & Righetti, P. G. (2012). Assessment of the floral origin of honey via proteomic tools. *Journal of proteomics*, 75(12), 3688-3693.
- Di Girolamo, F., Masotti, A., Salvatori, G., Scapatucci, M., Muraca, M., & Putignani, L. (2014). A sensitive and effective proteomic approach to identify she-donkey's and goat's milk adulterations by MALDI-TOF MS fingerprinting. *International journal of molecular sciences*, 15(8), 13697-13719.
- Elmore, J. M., Griffin, B. D., & Walley, J. W. (2021). Advances in functional proteomics to study plant-pathogen interactions. *Current Opinion in Plant Biology*, 63, 102061.

- El Sheikha, A. F., Mokhtar, N. F. K., Amie, C., Lamasudin, D. U., Isa, N. M., & Mustafa, S. (2017). Authentication technologies using DNA-based approaches for meats and halal meats determination. *Food Biotechnology*, 31(4), 281-315.
- Erban, T., Shcherbachenko, E., Talacko, P., & Harant, K. (2021). A single honey proteome dataset for identifying adulteration by foreign amylases and mining various protein markers natural to honey. *Journal of Proteomics*, 239, 104157.
- Gallardo, J. M., Carrera, M., & Ortea, I. (2013). Proteomics in food science. *Foodomics: advanced mass spectrometry in modern food science and nutrition*, 125-165.
- Gašo-Sokač, D., Kovač, S., & Josić, D. (2010). Primjena proteomike u prehrambenoj tehnologiji i biotehnologiji: Razvoj procesa, kontrola kakvoće i sigurnost proizvoda. *Food Technology and Biotechnology*, 48(3), 284-295.
- Gerber, S. A., Rush, J., Stemman, O., Kirschner, M. W., & Gygi, S. P. (2003). Absolute quantification of proteins and phosphoproteins from cell lysates by tandem MS. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(12), 6940-6945.
- Goliáš, J., Humlová, Z., Halada, P., Hábová, V., Janatková, I., & Tučková, L. (2013). Identification of rice proteins recognized by the IgE antibodies of patients with food allergies. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(37), 8851-8860.
- Guarino, C., De Simone, L., Santoro, S., Caira, S., Lilla, S., Calabrese, M. G., ... & Addeo, F. (2010). The Proteomic Changes in *Cynara Cardunculus* L. var. *altilis* DC Following the Etiolation Phenomena Using De Novo Sequence Analysis. *Journal of Botany*.
- Hettinga, K. A., Reina, F. M., Boeren, S., Zhang, L., Koppelman, G. H., Postma, D. S., ... & Wijga, A. H. (2015). Difference in the breast milk proteome between allergic and non-allergic mothers. *PloS one*, 10(3), e0122234.
- Hollung, K., Grove, H., Færgestad, E. M., Sidhu, M. S., & Berg, P. (2009). Comparison of muscle proteome profiles in pure breeds of Norwegian Landrace and Duroc at three different ages. *Meat science*, 81(3), 487-492.
- Hossain, M. M., Uddin, S. M. K., Sultana, S., Wahab, Y. A., Sagadevan, S., Johan, M. R., & Ali, M. E. (2021). Authentication of Halal and Kosher meat and meat products: Analytical approaches, current progresses and future prospects. *Critical reviews in food science and nutrition*, 62(2), 285-310.

- Ishihama, Y., Oda, Y., Tabata, T., Sato, T., Nagasu, T., Rappsilber, J., & Mann, M. (2005). Exponentially modified protein abundance index (emPAI) for estimation of absolute protein amount in proteomics by the number of sequenced peptides per protein* s. *Molecular & Cellular Proteomics*, 4(9), 1265-1272.
- Jadhav, S., Seviour, D., Bhave, M., & Palombo, E. A. (2014). Detection of *Listeria monocytogenes* from selective enrichment broth using MALDI–TOF Mass Spectrometry. *Journal of proteomics*, 97, 100-106.
- Jagadeesh, D. S., Kannegundla, U., & Reddy, R. K. (2017). Application of proteomic tools in food quality and safety. *Adv. Anim. Vet. Sci*, 5(5), 213-225.
- Jain, S., Rustagi, A., Kumar, D., Yusuf, M. A., Shekhar, S., & Sarin, N. B. (2019). Meeting the challenge of developing food crops with improved nutritional quality and food safety: leveraging proteomics and related omics techniques. *Biotechnology letters*, 41, 471-481.
- Kaynar, P. (2009). A general perspective on genetically modified organisms (GMOs). *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*, 66(4), 177-185.
- Kiemer, L., & Cesareni, G. (2007). Comparative interactomics: comparing apples and pears?. *Trends in biotechnology*, 25(10), 448-454.
- Kuiper, H. A., Kleter, G. A., Noteborn, H. P., & Kok, E. J. (2001). Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. *The plant journal*, 27(6), 503-528.
- Kvasnička, F. (2003). Proteomics: general strategies and application to nutritionally relevant proteins. *Journal of Chromatography B*, 787(1), 77-89.
- Lafferty, A., O'Farrell, A. C., Migliardi, G., Khemka, N., Lindner, A. U., Sassi, F., ... & Byrne, A. T. (2021). Molecular subtyping combined with biological pathway analyses to study Regorafenib response in clinically relevant mouse models of colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 27(21), 5979-5992.
- Leitner, A., Castro-Rubio, F., Marina, M. L., & Lindner, W. (2006). Identification of marker proteins for the adulteration of meat products with soybean proteins by multidimensional liquid Chromatography– Tandem mass spectrometry. *Journal of proteome research*, 5(9), 2424-2430.
- Liu, W., Xu, W., Li, L., Dong, M., Wan, Y., He, X., ... & Jin, W. (2018). iTRAQ-based quantitative tissue proteomic analysis of differentially expressed proteins (DEPs) in non-transgenic and transgenic soybean seeds. *Scientific reports*, 8(1), 17681.

- López, J. L., Marina, A., Vázquez, J., & Alvarez, G. (2002). A proteomic approach to the study of the marine mussels *Mytilus edulis* and *M. galloprovincialis*. *Marine biology*, 141, 217-223.
- Luo, J., Ning, T., Sun, Y., Zhu, J., Zhu, Y., Lin, Q., & Yang, D. (2009). Proteomic analysis of rice endosperm cells in response to expression of hGM-CSF. *Journal of Proteome Research*, 8(2), 829-837.
- Martinović, T., Andjelković, U., Gajdošik, M. Š., Rešetar, D., & Josić, D. (2016). Foodborne pathogens and their toxins. *Journal of proteomics*, 147, 226-235.
- Mazzeo, M. F., Sorrentino, A., Gaita, M., Cacace, G., Di Stasio, M., Facchiano, A., ... & Siciliano, R. A. (2006). Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for the discrimination of foodborne microorganisms. *Applied and environmental microbiology*, 72(2), 1180-1189.
- Mazzeo, M. F., Giulio, B. D., Guerriero, G., Ciarcia, G., Malorni, A., Russo, G. L., & Siciliano, R. A. (2008). Fish authentication by MALDI-TOF mass spectrometry. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(23), 11071-11076.
- Mazzeo, M. F., & Siciliano, R. A. (2016). Proteomics for the authentication of fish species. *Journal of proteomics*, 147, 119-124.
- McLafferty, F. W., Breuker, K., Jin, M., Han, X., Infusini, G., Jiang, H., ... & Begley, T. P. (2007). Top-down MS, a powerful complement to the high capabilities of proteolysis proteomics. *The FEBS journal*, 274(24), 6256-6268.
- Meijer, G. W., Detzel, P., Grunert, K. G., Robert, M. C., & Stancu, V. (2021). Towards effective labelling of foods. An international perspective on safety and nutrition. *Trends in Food Science & Technology*, 118, 45-56.
- Montowska, M., & Pospiech, E. (2012). Myosin light chain isoforms retain their species-specific electrophoretic mobility after processing, which enables differentiation between six species: 2DE analysis of minced meat and meat products made from beef, pork and poultry. *Proteomics*, 12(18), 2879-2889.
- Montowska, M., & Pospiech, E. (2013). Species-specific expression of various proteins in meat tissue: proteomic analysis of raw and cooked meat and meat products made from beef, pork and selected poultry species. *Food chemistry*, 136(3-4), 1461-1469.
- Murgiano, L., D'Alessandro, A., Egidi, M. G., Crisa, A., Prosperini, G., Timperio, A. M., ... & Zolla, L. (2010). Proteomics and transcriptomics

- investigation on longissimus muscles in Large White and Casertana pig breeds. *Journal of proteome research*, 9(12), 6450-6466.
- Natarajan, S. S., Xu, C., Bae, H., Caperna, T. J., & Garrett, W. M. (2006). Characterization of storage proteins in wild (*Glycine soja*) and cultivated (*Glycine max*) soybean seeds using proteomic analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(8), 3114-3120.
- Nenni, M., Çelebier, M., & Süslü, İ. (2020). Proteomik Çalışmalara Genel Bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 40(1), 48-58.
- Odedra, K. M. (2015). Milk allergy in adults and children. *Nursing Standard* (2014+), 29(44), 43.
- Olsen, J. V., Ong, S. E., & Mann, M. (2004). Trypsin cleaves exclusively C-terminal to arginine and lysine residues. *Molecular & cellular proteomics*, 3(6), 608-614.
- Ortea, I., Cañas, B., Calo-Mata, P., Barros-Velázquez, J., & Gallardo, J. M. (2010). Identification of commercial prawn and shrimp species of food interest by native isoelectric focusing. *Food chemistry*, 121(2), 569-574.
- Ortea, I., O'Connor, G., & Maquet, A. (2016). Review on proteomics for food authentication. *Journal of proteomics*, 147, 212-225.
- Pandey, A., & Mann, M. (2000). Proteomics to study genes and genomes. *Nature*, 405(6788), 837-846.
- Pavlovic, M., Huber, I., Konrad, R., & Busch, U. (2013). Application of MALDI-TOF MS for the identification of food borne bacteria. *The open microbiology journal*, 7, 135.
- Pedreschi, R., Vanstreels, E., Carpentier, S., Hertog, M., Lammertyn, J., Robben, J., ... & Nicolai, B. M. (2007). Proteomic analysis of core breakdown disorder in Conference pears (*Pyrus communis* L.). *Proteomics*, 7(12), 2083-2099.
- Pedreschi, R., Hertog, M., Lilley, K. S., & Nicolai, B. (2010). Proteomics for the food industry: opportunities and challenges. *Critical reviews in food science and nutrition*, 50(7), 680-692.
- Picariello, G., Mamone, G., Cutignano, A., Fontana, A., Zurlo, L., Addeo, F., & Ferranti, P. (2015). Proteomics, peptidomics, and immunogenic potential of wheat beer (Weissbier). *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(13), 3579-3586.
- Piersma, S. R., Gaspari, M., Hefle, S. L., & Koppelman, S. J. (2005). Proteolytic processing of the peanut allergen Ara h 3. *Molecular nutrition & food research*, 49(8), 744-755.
- Piovesana, S., Capriotti, A. L., Caruso, G., Cavaliere, C., La Barbera, G., Chiozzi, R. Z., & Laganà, A. (2016). Labeling and label free shotgun proteomics

- approaches to characterize muscle tissue from farmed and wild gilthead sea bream (*Sparus aurata*). *Journal of Chromatography A*, 1428, 193-201.
- Piñeiro, C., Barros-Velázquez, J., Vázquez, Figueras, A., & Gallardo, J. M. (2003). Proteomics as a tool for the investigation of seafood and other marine products. *Journal of Proteome Research*, 2(2), 127-135.
- Piras, C., Roncada, P., Rodrigues, P. M., Bonizzi, L., & Soggiu, A. (2016). Proteomics in food: Quality, safety, microbes, and allergens. *Proteomics*, 16(5), 799-815.
- Raposo de Magalhães, C. S. F., Cerqueira, M. A. C., Schrama, D., Moreira, M. J. V., Boonanuntanasarn, S., & Rodrigues, P. M. L. (2020). A Proteomics and other Omics approach in the context of farmed fish welfare and biomarker discovery. *Reviews in Aquaculture*, 12(1), 122-144.
- Renzone, G., Arena, S., & Scaloni, A. (2022). Cross-linking reactions in food proteins and proteomic approaches for their detection. *Mass Spectrometry Reviews*, 41(5), 861-898.
- Rešetar, D., Marchetti-Deschmann, M., Allmaier, G., Katalinić, J. P., & Pavelić, S. K. (2016). Matrix assisted laser desorption ionization mass spectrometry linear time-of-flight method for white wine fingerprinting and classification. *Food Control*, 64, 157-164.
- Roncada, P., Piras, C., Soggiu, A., Turk, R., Urbani, A., & Bonizzi, L. (2012). Farm animal milk proteomics. *Journal of proteomics*, 75(14), 4259-4274.
- Sancho, A. I., Foxall, R., Browne, T., Dey, R., Zuidmeer, L., Marzban, G., ... & Mills, E. C. (2006). Effect of postharvest storage on the expression of the apple allergen Mal d 1. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(16), 5917-5923.
- Sangeetha, J., Shettar, A. K., Thangadurai, D., Dandin, C. J., Hospet, R., Sheth, B. P., Islam, S., Al-Tawaha, A. R. M. S., Kordrostami, M., & Mafakheri, M. (2020). Whole protein analysis using LC-MS/MS for food authentication. In Nollet, L. M., & Ötleş, S., (Eds.). *Proteomics for food authentication* (pp. 105–120). CRC Press.
- Sassi, M., Arena, S., & Scaloni, A. (2015). MALDI-TOF-MS platform for integrated proteomic and peptidomic profiling of milk samples allows rapid detection of food adulterations. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(27), 6157-6171.
- Schmid, D. G., von der Mülbe, F., Fleckenstein, B., Weinschenk, T., & Jung, G. (2001). Broadband detection electrospray ionization Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry to reveal enzymatically and chemically induced deamidation reactions within peptides. *Analytical chemistry*, 73(24), 6008-6013.

- Sentandreu, M. A., Fraser, P. D., Halket, J., Patel, R., & Bramley, P. M. (2010). A proteomic-based approach for detection of chicken in meat mixes. *Journal of Proteome Research*, 9(7), 3374-3383.
- Serim, S., Haedke, U., & Verhelst, S. H. (2012). Activity-based probes for the study of proteases: recent advances and developments. *ChemMedChem*, 7(7), 1146-1159.
- Shiny Matilda, C., Madhusudan, I., Gaurav Isola, R., & Shanthi, C. (2020). Potential of proteomics to probe microbes. *Journal of basic microbiology*, 60(6), 471-483.
- Singhal, N., Kumar, M., Kanaujia, P. K., & Viridi, J. S. (2015). MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Frontiers in microbiology*, 6, 791.
- Šotkovský, P., Hubálek, M., Hernychová, L., Novák, P., Havranová, M., Šetinová, I., ... & Tučková, L. (2008). Proteomic analysis of wheat proteins recognized by IgE antibodies of allergic patients. *Proteomics*, 8(8), 1677-1691.
- Stahl, A., & Schröder, U. (2017). Development of a MALDI-TOF MS-based protein fingerprint database of common food fish allowing fast and reliable identification of fraud and substitution. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(34), 7519-7527.
- Surinova, S., Schiess, R., Hüttenhain, R., Cerciello, F., Wollscheid, B., & Aebersold, R. (2011). On the development of plasma protein biomarkers. *Journal of proteome research*, 10(1), 5-16.
- Tan, Y., Tong, Z., Yang, Q., Sun, Y., Jin, X., Peng, C., ... & Wang, X. (2017). Proteomic analysis of phytase transgenic and non-transgenic maize seeds. *Scientific reports*, 7(1), 9246.
- Telli, A. E., Bicer, Y., Turkal, G., Yilmaz, T., & Dogruer, Y. (2021). MICROBIOLOGICAL QUALITY OF FROZEN SEAFOODS CONSUMED IN TURKEY. *FRESENIUS ENVIRONMENTAL BULLETIN*, 30(4), 3683-3688.
- Tomm, J. M., Van Do T, J. C., Simon, J. C., Treudler, R., Von Bergen, M., & Aeverbeck, M. (2013). Identification of new potential allergens from Nile perch (*Lates niloticus*) and cod (*Gadus morhua*). *J Investig Allergol Clin Immunol*, 23(3), 159-167.
- Turkal, G., & Gürbüz, Ü. (2022). Kültürlenmiş Et. In: *Temel Tıp Bilimlerinde Multidisipliner Bakış*. İKSAD Publishing House, s. 275-296. ISBN: 978-625-6380-22-6

- Ünlü, M., Morgan, M. E., & Minden, J. S. (1997). Difference gel electrophoresis. A single gel method for detecting changes in protein extracts. *Electrophoresis*, 18(11), 2071-2077.
- Wang, J., Kliks, M. M., Qu, W., Jun, S., Shi, G., & Li, Q. X. (2009). Rapid determination of the geographical origin of honey based on protein fingerprinting and barcoding using MALDI TOF MS. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(21), 10081-10088.
- Yao, X., Freas, A., Ramirez, J., Demirev, P. A., & Fenselau, C. (2001). Proteolytic 18O labeling for comparative proteomics: model studies with two serotypes of adenovirus. *Analytical chemistry*, 73(13), 2836-2842.
- Zapata, I., Zerby, H. N., & Wick, M. (2009). Functional proteomic analysis predicts beef tenderness and the tenderness differential. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(11), 4956– 4963.

7. Bölüm

APENDİKS VERMİFORMİS PATOLOJİLERİ

Gökhan VARLI¹

¹ Dr.Öğr. Üyesi , Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

1-Giriş

Apendiks vermiformis kalın bağırsağa bağlı kaslı silindirik bir yapıdır ve ileoçekal valvin yakınında çekumla ileumun birleştiği yerin yaklaşık 2 cm medialinde yer alır. Şeklinin solucana benzemesi nedeniyle vermiform apendiks olarak adlandırılır, uzunluğu ortalama 9 cm'dir (5-35 cm arasında değişir) (1). Körelmiş bir organ ve vücut için bir işlevi olmamasına rağmen özellikle çocukluk çağında koruyucu bağışıklıkta ve lenfatik işlevlerde rol oynamaktadır. İmmunoglobulin A ve B lenfosit üretimini, kolonda bulunan yararlı bakteriler için depolama işlevini, her gün salgıladığı mukusla amin ve hormon üretimini sağlar (1,2).

Apendiks en hareketli iç organ olup, vücudumuzda çeşitli yerleşimlerde bulunabilmektedir (1,2). En sık retroçekal/retrokolik pozisyon olmak üzere pelvik, postileal, subçekal, preileal, parasekal yerleşim gösterir (2,3).

İleum ve çekumla birlikte apendiks vermiformis, ileokolik arterin bir dalı olan apendiks arteri tarafından vaskülerize edilir. Apendiksi drene eden ileokolik ve sağ kolik venler arterlere eşlik eder, lenfi ise ileokolik lenf yoluyla drene olur (1,2).

Histolojik olarak apendiks duvarı kolon duvarına benzer ve dıştan lümene kadar kolonla aynı tabakaları içerir; seroza, subseroza, tunika muskularis, submukoza ile iç muskuler tabaka, lamina propria ve epitelden oluşan mukoza tabakası olmak üzere. Mukoza apendiksın en belirgin salgı tabakasıdır ve enteroendokrin hücreler içeren kriptler bulundurur (1).

Radyolojik olarak ultrasonografik görüntülemelerde apendiks kör uçlu, çekuma bağlı, sıkılaştırılabilir, fekal içerik, sıvı ve hava ile dolu serozadan serozaya yaklaşık 6 mm'lik bir transvers çapa sahip tübuler bir yapı olarak görülür (1,4). Bilgisayarlı tomografide yaklaşık 6 mm uzunluğunda ince duvarlı gaz veya kontrast madde ile dolu silindirik bir yapı olarak görülür (1,5). Nükleer magnetik rezonans görüntülemelerde 6 mm transvers çapa, 2 mm ince duvara sahip yapı olarak görülür. Apendiks içi sıvı varlığı ve periapendiksiyel yağlanma bilgisayarlı tomografi ve nükleer magnetik rezonans görüntülemelerde apendiks patolojisini düşündürür (1,6).

Apendiks vermiformis patolojileri üç tipe sınıflandırılabilir; inflamatuvar patolojiler (apandisit), konjenital anomaliler ve anomalilere bağlı patolojiler, apendiksın tümörleri ve diğer hastalıkları.

2-Apendiks vermiformisin inflamatuvar patolojileri

Akut apandisit apendiksın en yaygın inflamatuvar patolojisidir ve yaşamın ikinci ve üçüncü dekatında sık görülür (1,2,7). 1990'ların başında akut apandisit görülme sıklığı tüm dünyada %7'lerdeyken 2020'in başında %8.7'lere

yükselmiştir (7,8). Akut apandisit riski kadınlarda %8,6, erkeklerde %6,7'dir (9). İki yaşın altındaki çocuklarda nadiren apandisit gelişir. Hava sıcaklığındaki her 5,56 °C 'lık artış akut apandisit insidansında % 1,3'lük artış meydana getirir (10). Cerrahi olarak ilk kez 1886 yılında Reginald H.Filtz akut apandisit tanısı koymuş ve tek tedavi olarak apendektomi önermiştir (1).

Akut apandisit genellikle semptomları ile tanınır. Tipik olarak periumblikal bölgede başlayıp, daha sonra sağ alt kadrana yerleşen ağrı izlenir. Bulantı, iştahsızlık ve ateş eşlik eder. Ayrıca periferik kanda beyaz hücre sayısında artış olur (11).

Akut apandisitinin başlıca nedenleri; apendiks lümeninin fekaloit, bağırsak solucanı, baryum sülfat ile tıkanması ya da lenfoid dokunun lümeni sıkıştırmasıdır. Apendiks lümeninin çekuma drenajının engellenmesi, lümenin mukusla dolmasına bu da apendiks duvarlarına baskı uygulayarak distansiyona neden olur. Apendiks distansiyonu visseral afferent sinir uçlarının uyararak karın ortasında ağrıya neden olur. Apendiks iç hacmi arttığı için apendiks duvarındaki kılcal damarları ve venülleri tıkar bu durum apendiks iç yüzeyini etkiler, mikroorganizmalar apendiks dış duvarına çıkmaya başlar. Serozaya iltihap ulaştınca sağ alt kadrana ağrısına neden olur. Sistemik dolaşıma inflamatuvar hücreler karışınca ateş, taşikardi, lökositoz meydana gelir. Kan akışının azaldığı ve mikroorganizmalarla enfekte bölgelerde apendiks duvarında enfarkt, nekroz ve perforasyon gelişir (1,12).

Histopatolojik incelmesinde akut apandisitinin erken döneminde epitelde erozyon, mukozada kriptlerde abse izlenir. Sonrasında lamina propriada ve lümende nötrofil görülür. Akut apandisit tanısı için muskularis propriada nötrofil görülmesi şarttır. İnflamatuvar hücreler tüm katmanlara yayılırsa nekroz ve perforasyon görülür (11).

Akut apandisitinin infeksiyon sebepleri bakteriyel,viral, fungal ve parazitik olabilir. Başlıca bakteriyel nedenler; actinomiçes, campylobakter,clostridium difficile, yersinia ve shigella'dır.Fungal infeksiyonlar aspergillus ve mukormikozis, parazitik nedenler enteribius vermicularis, viral infeksiyonlar adenovirüs, CMV ve EBV gibi etkenlerdir (11). Akut apandisit vakalarının birçoğunda histopatolojide organizma net olarak görülmez. Tüm vakalarda anaerobik ve aerobik bakteriler gösterilebilir, bu bakterilerin mukoza hasarından sonra sekonder rol oynadığı düşünülmektedir (13-15).

2-Apendiks vermiformisin konjenital anomalileri ve ilgili patolojileri

Apendiksin konjenital anomalileri agenezi, hipoplazi veya intramural lokalizasyondur. Nadir görülürler, akut apandisit ile karıştırılmalarına neden olan spesifik olmayan semptomlara sahiptirler (1).

Apendiks divertikülozu, duplikasyonu, volvulusu nadir olarak görülür, akut apandisiti taklit edebilir ve akut apandisit semptomları görülür. Apendiks divertikülozu genellikle 40 yaş üstü kişilerde bildirilir ve artmış perforasyon riski vardır ve karsinoid tümör ile müsinöz adenomlar gibi apendiksin neoplastik oluşumlarıyla ilişkilidir (2,16). Apendiks volvulusunda gangren ve enfeksiyonu önlemek için acil cerrahi müdahale gerekebilir (17).

3-Apendiksin Tümörleri

Apendiks tümörleri gastrointestinal sistemin heterojen, epitelyal veya epitelyal olmayan kökene sahip nadir tümörlerdendir. Apendiks tümörleri yılda bir milyon kişide yaklaşık altı kişide rastlanır. Prognozları tümör tipine ve derecesine bağlı olup sağ kalım oranları %10-90 arasında değişmektedir (18-20). Sadece apendiks tutumlu primer apendiks neoplazilerinin ameliyat öncesi teşhis edilmesi zordur çünkü akut apandisit semptomları ile karışabilmektedir. Bununla birlikte cerrah maligniteden şüphelendiğinde ameliyat sonrası patolojik inceleme doğru tanıyı saptar. Patolojik olarak incelenen apendiks örneklerinin yaklaşık %1'inde neoplastik lezyon izlenmiştir (20). Dünya sağlık örgütüne (WHO) göre apendiks neoplazileri çeşitli tipleri ayrılır (21);

3-1. Hiperplastik Polipler ile Displazili ve Displazi İçermeyen Serrated Lezyonlar

Apendektomilerde rastlantısal olarak bulunurlar ve genellikle yaşamın altıncı ile sekizinci on yılında kadın ve erkeklerde eşit oranda görülürler. Belirli semptomlar göstermezler ama apandisit ve apendiks rüptürüne yol açabilirler (22,23).

Hiperplastik polipler histomorfolojik olarak genellikle kolorektal hiperplastik poliplerle benzer özelliklere sahiptir. Lüminal tarafa sınırlı, tırtıklı, düz, uzun kriplere ve kadeh benzeri hücrelere veya kolumnar hücrelere sahiptir. Sitolojik atipi ya hafiftir ya da yoktur. Sitolojik displazi ve mitoz izlenmez (22-26).

Displazi içermeyen serrated lezyonlarda anormal kript proliferasyonu, kriplerde uzama, bazal kriplerde genişleme, dallanma, horizontal kript yapıları (ters T ve L şeklinde kripler) mevcuttur. Lümeninde bol miktarda müsin bulunur. Sitolojik atipi hafif olarak bulunabilir, nadir mitoz izlenir (24,27).

Displazili serrated lezyonlarda kriplerde düşük ve yüksek dereceli displazi, sıklıkla çevresel mukozal tutulum ve değişken villöz büyüme görünür. Adenomlara benzer şekilde uzamış, hiperkromatik ve psödostratifye nükleuslu villöz büyüme,

sık mitoz, apopitotik cismcikler görülebilir. Ayrıca büyük hiperkromatik çekirdekli, sitoplazmik müsinli, mitoz içeren kuboidal ve düşük kolumnar hücreler izlenir (22-24).

Apendektomi dışında ilave tedavi gerekmemektedir (28).

3-2. Adenomlar

Genellikle yaşamın beşinci yılında ve kadınlarda sık görülür (11). Hastaların birçoğu jinekolojik operasyonlar esnasında yapılan apendektomilerde rastlantısal olarak bulunur. Kolorektal adenomlar gibi tubuler, villöz ve tubulovillöz olarak sınıflandırılır. Kolorektal adenomlarda çoğunluğu tubuler adenomlar oluştururken, apendikte adenomların çoğunluğu villözdür. Musinöz epitelle döşeli filiform villus yapıları, lümende müsin ve basıya uğramış epitel izlenir. Epitelin alt yarısında psödostatifikasyon ve nükleer uzama görülür. Nadiren iri, pleomorfik çekirdek, belirgin nükleol, mitotik aktivite artış ve yapısal kompleksite görülebilir (29).

Apendektomi tek başına yeterli olup cerrahi sınırlar negatifse nüks izlenmez (30).

3-3. Apendiksin Karsinomları (Başka türlü sınıflandırılmamış karsinom/Adenokarsinom, Musinöz adenokarsinom, Andiferansiye karsinom)

Apendiksin karsinomları cerrahi olarak eksize tüm apandisit vakaların %0,08'ini tüm gastrointestinal tümörlerin %0,2-0,5'ini oluşturan nadir görülen malign glandüler neoplazmdır (31-35). Genellikle yaşamın beşinci ile yedinci on yılında görülür, etyoloji bilinmemektedir (36). Apendiksin herhangi bir yerinde çıkabilir ve semptomatik olarak akut apandisit ile karışabilir, bu nedenle erken evrelerde ve ameliyat öncesi tanı koymak zordur (22). Bununla birlikte akut apandisit semptomlarının uzun süre devam etmesi adenokarsinomu düşündürülebilir (22,35).

Tümör polip benzeri yapıda ülseratif veya infiltratif olabilir, lümeni tıkayabilir apendiks dilatasyonu veya perforasyona neden olabilir. Histopatolojik olarak adenokarsinom apendiks duvarını infiltre eden düzensiz şekilli, tırtıklı bezler görülür. Çoğu vakada musinöz bezler kolumnar hücrelerle kaplıdır ve az miktarda müsin salgılar (22,37).

Müsinöz adenokarsinomlar obstruktif dilatasyon ve intraluminal mukoid materyal birikimi ile ortaya çıkar (38). Histopatolojik olarak kolonun müsinöz adenokarsinomu ile aynıdır; tümör hacminin yarısından fazlasını oluşturan ekstrasellüler müsin içeren neoplastik epitelle döşeli apendiks duvarını infiltre eden bezler ile tanı konur. Fokal olarak yüksek dereceli olabilir ve bazen taşlı

yüzük hücreleri vardır. Sıklıkla peritona metastaz yapar ve tedavi edilmediği takdirde psödomiksoma peritonei gelişir. Ayrıca hematojen yollarda metastaz yapabilirler (39).

Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ve andiferansiye karsinom nadirdir. Prognozları kötüdür ve morfolojik olarak kolondaki benzerleri ile aynı özelliklere sahiptir (22).

Apendiks karsinomlarının tedavisinde apendektomi tek başına yeterli olmaz, sağ kolon rezeksiyonu, lenf nodu diseksiyonu gereklidir (40). Peritona yayılım mevcutsa peritonektomi ve postoperatif intraperitoneal kemoterapi uygulanabilir (41-43).

3-4. Apendiksin Müsinöz Neoplazileri

Yaşamın altıncı ile yedinci dekatında tesadüfen saptanır, bazende apendikte perforasyona neden olur. Apendiks duvarı perfora olursa psödomiksoma peritonei gelişebilir. Dünya Sağlık Örgütüne göre müsinöz neoplaziler; adenom, düşük dereceli apendiksiyel müsinöz neoplazi (LAMN), müsinöz adenokarsinom olarak sınıflandırılır (22).

LAMN histopatolojik olarak normal mukozal dokunun villöz, filiform müsinöz epitelin yer değiştirmesi ve müsinöz epitel proliferasyonu ile karakterizedir. Bu proliferasyon apendiks duvar yapılarını kısmen veya tamamen istila eder ve apendiksin periton yüzeyine kadar yırtılmasına neden olabilir. Bazen neoplastik epitle döşeli, hafif-orta derecede sitolojik atipi izlenir. LAMN'ı adenomlardan ayıran en önemli özellik apendiks duvarına itici tarzda invazyondur. Müsinöz adenokarsinomlardan farklı olarak bu tümörler, duvarda infiltratif invazyon, düzensiz ya da kompleks bezlerin proliferasyonu ve sitolojik atipi görülmemesi ile tanınır (22, 24, 44-46).

Müsinöz neoplazilerin tedavisinde tümör apendikse sınırlı ise apendektomi yeterli olurken, cerrahi sınır pozitif ise sağ kolon rezeksiyonu önerilir. Serozada ve mezoapendikte müsin varlığında psödomiksoma peritonei gelişmesi riski nedeniyle klinik ve radyolojik takip gerekir (40-43).

3-5. Apendiksin Goblet Hücreli Adenokarsinomu

Apendiksin goblet hücreli adenokarsinomu nöroendokrin ve müsinöz farklılaşmaya sahip pluripotent hücrelerden köken alan bir tümördür. Sıklıkla yaşamın 5.ve 6. on yılında nadir görülen tümördür. Yumurtalık(over) metastazları sık görüldüğünden, ileri evre kadın hastalarda ovaryan kitle ile ortaya çıkabilir (22,47-49).

Histopatolojik olarak bu tümörlerde küçük yuvalanmalar ve kordon yapıları oluşturan nöroendokrin hücreler ve granüler, eozinofilik sitoplazmalı paneth

benzeri hücreler görülür. Apendiks duvarında konsantrik olarak gelişen tubuler ve intestinal kript benzeri goblet hücreleri baskındır. Düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak gruplandırılır. Yüksek dereceli olanlarda büyük tümör kümeleri, nekroz ve çok sayıda atipik mitoz mevcutken, düşük dereceli olanlarda küçük tümör kümeleri izlenir, mitoz nadirdir. Perinöral invazyon tümör derecesi farketmeksizin görülürken, lenfovasküler invazyon yüksek dereceli olanlarda yaygındır (22, 47-49).

Apendiks adenokarsinomlarına göre ve nöroendokrin tümörlere göre daha agresiftir. Düşük dereceli mezoapendiks tutulumu olmayıp ve tümör çapı 1cm'den küçük olanlarda apendektomi yeterli iken daha büyük çapta veya yüksek dereceli olanlarda sağ kolon rezeksiyonu da gereklidir. Ayrıca karaciğer, over, periton tutulumlarına göre sitoredüktif cerrahi ve kemoterapi tedavi seçeneklerine arasına eklenmelidir (50, 51).

3-5. Apendiksin Nöroendokrin Neoplazileri

Kolon ve rektumun benzer neoplazmaları ile birlikte apendiksin nöroendokrin neoplazmaları nöroendokrin farklılaşmanın morfolojik ve immunfenotipik özelliklerini gösterirler. Apendiksin nöroendokrin neoplazileri dünya sağlık örgütüne göre iyi diferansiye nöroendokrin tümör (karsinoid tümör) ve nöroendokrin karsinom olarak sınıflandırılır (22, 52, 53).

Histopatolojik olarak %30'dan fazla nöroendokrin hücre popülasyonu ile tanı alırlar. Apendiksin nöroendokrin neoplazilerinde yuvarlak çekirdekli, belirsiz nükleolu, eozinofilik-amfofilik sitoplazmalı, monoton hücrelerden oluşan trabeküler ve asiner büyüme paternine sahip tümör hücreleri izlenir. Stromada fibrozis izlenir. Mitoz çok nadirdir. Ki-67 proliferasyon indeksine göre sınıflandırılması; indeks <2 'in altında derece 1 nöroendokrin tümör, indeks %3-20 arasında ise derece 2 nöroendokrin tümör olarak, indeks >20 'den fazla ise nöroendokrin karsinom yani derece 3 nöroendokrin tümör olarak sınıflandırılır. Nöroendokrin karsinom çok nadir olup, prognozu kötüdür (22, 52, 53).

Nöroendokrin tümörde tedavide cerrahi sınır negatif ve tümör 1 cm'den küçükse apendektomi yeterlidir. Cerrahi sınır pozitifliği, tümörün mezoapendikse derin invazyonu (>3 mm) varsa sağ kolon rezeksiyonu da gereklidir (54).

Kaynaklar

- 1- Deshmukh, S.; Verde, F.; Johnson, P.T.; Fishman, E.K.; Macura, K.J. Anatomical variants and pathologies of the vermiform appendix. *Emerg. Radiol.* 2014, 21, 543–552.
- 2- Schumpelick, V.; Dreuw, B.; Ophoff, K.; Prescher, A. Appendix and cecum. Embryology, anatomy, and surgical applications. *Surg. Clin. N. Am.* 2000, 80, 295–318.
- 3- Souza, S.C.D.; Costa, S.R.M.R.D.; Souza, I.G.S.D. Vermiform appendix: Positions and length—a study of 377 cases and literature review. *J. Coloproctol.* 2015, 35, 212–216.
- 4- Simonovský, V. Sonographic detection of normal and abnormal appendix. *Clin. Radiol.* 1999, 54, 533–539.
- 5- Nikolaidis, P.; Hwang, C.M.; Miller, F.H.; Papanicolaou, N. The nonvisualized appendix: Incidence of acute appendicitis when secondary inflammatory changes are absent. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004, 183, 889–892.
- 6- Spalluto, L.B.; Woodfield, C.A.; DeBenedictis, C.M.; Lazarus, E. MR Imaging Evaluation of Abdominal Pain during Pregnancy: Appendicitis and Other Nonobstetric Causes. *RadioGraphics* 2012, 32, 317–334.
- 7- Hardin, D.M., Jr. Acute appendicitis: Review and update. *Am. Fam. Physician* 1999, 60, 2027–2034.
- 8- Guan, L.; Liu, Z.; Pan, G.; Zhang, B.; Wu, Y.; Gan, T.; Ouyang, G. The global, regional, and national burden of appendicitis in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Gastroenterol.* 2023, 23, 44.
- 9- Krzyzak, M.; Mulrooney, S.M. Acute appendicitis review: Background, epidemiology, diagnosis, and treatment. *Cureus* 2020, 12, e8562.
- 10- Simmering, J.E.; Polgreen, L.A.; Talan, D.A.; Cavanaugh, J.E.; Polgreen, P.M. Association of appendicitis incidence with warmer weather independent of season. *JAMA Netw. Open* 2022, 5, e2234269.
- 11- Lam-Himlin D, Montgomery E, Torbenson M. Nonneoplastic and neoplastic disorders of appendix. In: Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E eds. *Gastrointestinal and Liver Pathology* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2012;257-296.
- 12- Dreuw, B.; Truong, S.; Riesener, K.P.; Fűzesi, L.; Schumpelick, V. The value of sonography in the diagnosis of appendicitis. A prospective study of 100 patients. *Der Chir. Z. Für Alle Geb. Der Oper. Medizin* 1990, 61, 880–886.

- 13- Rautio M, Saxen H, Siitonen A, et al. Bacteriology of histopathologically defined appendicitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 19:1078-1083.2000.
- 14- Bennion RS, Baron EJ, Thompson JE, et al. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis: Revisited. *Ann surg* 211:165-171, 1990.
- 15- Jindal N, Kaur GD, Arora S, Rajiv. Bacteriology of acute appendicitis with special reference to anaerobes. *Indian J Pathol Microbiol* 37:299-305,1994.
- 16- Altieri, M.L.; Piozzi, G.N.; Salvatori, P.; Mirra, M.; Piccolo, G.; Olivari, N. Appendiceal diverticulitis, a rare relevant pathology: Presentation of a case report and review of the literature. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2017, 33, 31–34.
- 17- D’Souza, G.F.; Abdessalam, S. Volvulus of the appendix: A case report. *J. Pediatr. Surg.* 2011, 46, e43–e44.
- 18- McCusker, M.E.; Coté, T.R.; Clegg, L.X.; Sobin, L.H. Primary malignant neoplasms of the appendix: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973–1998. *Cancer* 2002, 94, 3307–3312.
- 19- Turaga, K.K.; Pappas, S.G.; Gamblin, T. Importance of histologic subtype in the staging of appendiceal tumors. *Ann. Surg. Oncol.* 2012, 19, 1379–1385.
- 20- Hoehn, R.S.; Rieser, C.J.; Choudry, M.H.; Melnitchouk, N.; Hechtman, J.; Bahary, N. Current Management of Appendiceal Neoplasms. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 2021, 41, 118–132.
- 21- Ahadi, M.; Sokolova, A.; Brown, I.; Chou, A.; Gill, A.J. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: An update and critical assessment. *Pathology* 2021, 53, 454–461.
- 22- Nagtegaal, I.D.; Odze, R.D.; Klimstra, D.; Paradis, V.; Rugge, M.; Schirmacher, P.; Washington, K.M.; Carneiro, F.; Cree, I.A. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020, 76, 182–188.
- 23- Bellizzi, A.M.; Rock, J.; Marsh, W.L.; Frankel, W.L. Serrated lesions of the appendix: A morphologic and immunohistochemical appraisal. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010, 133, 623–632.
- 24- Pai, R.K.; Hartman, D.J.; Gonzalo, D.H.; Lai, K.K.; Downs-Kelly, E.; Goldblum, J.R.; Liu, X.; Patil, D.T.; Bennett, A.E.; Plesec, T.P.; et al. Serrated lesions of the appendix frequently harbor KRAS mutations and

- not BRAF mutations indicating a distinctly different serrated neoplastic pathway in the appendix. *Hum. Pathol.* 2014, 45, 227–235.
- 25- Higa, E.; Rosai, J.; Pizzimbono, C.A.; Wise, L. Mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma, and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. A re-evaluation of appendiceal “mucocele”. *Cancer* 1973, 32, 1525–1541.
 - 26- Qizilbash, A.H. Mucoceles of the appendix. Their relationship to hyperplastic polyps, mucinous cystadenomas, and cystadenocarcinomas. *Arch. Pathol.* 1975, 99, 548–555.
 - 27- Munari, G.; Businello, G.; Mattiolo, P.; Pennelli, G.; Sbaraglia, M.; Borga, C.; Pucciarelli, S.; Spolverato, G.; Mescoli, C.; Galuppini, F.; et al. Molecular profiling of appendiceal serrated lesions, polyps and mucinous neoplasms: A single-centre experience. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021, 147, 1897–1904.
 - 28- Amyand, C. Of an Inguinal rupture, with a pin in the appendix coeci, incrustrated stone; and some observations on wounds in the guts. *Philos. Trans. R. Soc.* 1736, 39, 329–342.
 - 29- Doyle LA, Odze RW. Inflammatory disorders of the appendix. In: Odze RD, Goldblum JR, eds. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 2nd ed. Philadelphia, 2015:512-529.i
 - 30- Kaser SA, Willi N, Maurer CA. Prevalence and clinical implications of diverticulosis of the vermiform appendix. *J Int Med Res* 41(4):1350-1356,2013.
 - 31- Cerame, M.A. A 25-year review of adenocarcinoma of the appendix: A frequently perforating carcinoma. *Dis. Colon Rectum* 1988, 31, 145–150.
 - 32- Grover, A.S.; Mittal, S.; Singla, P.; Singh, P.; Kapoor, W. Case Report- Cystadenocarcinoma of appendix with cutaneous fistula-An unusual case presentation. *Indian J. Surg.* 2005, 67, 267–269.
 - 33- Karakaya, K.; Barut, F.; Emre, A.U.; Ucan, H.B.; Cakmak, G.K.; Irkorucu, O.; Tascilar, O.; Ustundag, Y.; Comert, M. Appendiceal mucocele: Case reports and review of current literature. *World J. Gastroenterol.* 2008, 14, 2280–2283. [CrossRef] *Cancers* 2023, 15, 3872
 - 27 of 32
 - 34- Balint, I.; Nad, M.; Kiraly, A.; Bali, O.; Rashed, A.; Vizsy, L. Giant appendix or an appendiceal mucocele? Case report of an 11-year-old child. *Interv. Med. Appl. Sci.* 2014, 6, 187–190.
 - 35- Rosat, A.; Pérez, E.; Sánchez, J.M.; González, O.B.H.; Barrera, M. Vesico-appendiceal fistula secondary to adenocarcinoma of the appendix: A case report and literature review. *Pan Afr. Med. J.* 2020, 37, 97.

- 36- Ailenei, M.-C.; Călin, R.; Prună, M.; Mitru, C.; Jinga, M.; Ioniță-Radu, F.; Sandu, C.; Bucurică, S. Silent and Surprising Pathology: Appendix Tumors-Incidental Finding of a Rare Mucinous Appendiceal Adenocarcinoma. *Intern. Med.* 2019, 16, 67–72.
- 37- Turner, K.M.; Patel, S.H. Low-Risk Non-mucinous Adenocarcinoma of the Appendix: When Is an Appendectomy Enough? *Ann. Surg. Oncol.* 2022, 29, 2144–2145.
- 38- Abuoğlu, H.; Yıldız, M.K.; Kaya, B.; Odabaşı, M. Clinicopathological analysis of patients operated for appendiceal mucocele. *Turk. J. Trauma Emerg. Surg.* 2017, 23, 230–234.
- 39- Kabbani, W.; Houlihan, P.S.; Luthra, R.; Hamilton, S.R.; Rashid, A. Mucinous and nonmucinous appendiceal adenocarcinomas: Different clinicopathological features but similar genetic alterations. *Mod. Pathol.* 2002, 15, 599–605.
- 40- Glasgow, S.C.; Gaertner, W.; Stewart, D.; Davids, J.; Alavi, K.; Paquette, I.M.; Steele, S.R.; Feingold, D.L. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, Clinical Practice Guidelines for the Management of Appendiceal Neoplasms. *Dis. Colon Rectum* 2019, 62, 1425–1438.
- 41- Grotz, T.E.; Overman, M.J.; Eng, C.; Raghav, K.P.; Royal, R.E.; Mansfield, P.F.; Mann, G.N.; Robinson, K.A.; Beaty, K.A.; Rafeeq, S.; et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for moderately and poorly differentiated appendiceal adenocarcinoma: Survival outcomes and patient selection. *Ann. Surg. Oncol.* 2017, 24, 2646–2654.
- 42- Aziz, O.; Jaradat, I.; Chakrabarty, B.; Selvasekar, C.R.; Fulford, P.E.; Saunders, M.P.; Renehan, A.G.; Wilson, M.S.; O’Dwyer, S.T. Predicting survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendix adenocarcinoma. *Dis. Colon Rectum* 2018, 61, 795–802.
- 43- Lopez-Ramirez, F.; Gushchin, V.; Sittig, M.; King, M.C.; Baron, E.; Nikiforchin, A.; Nieroda, C.; Sardi, A. Iterative cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent mucinous adenocarcinoma of the appendix. *Ann. Surg. Oncol.* 2022, 29, 3390–3401.
- 44- Misdraji, J. Appendiceal mucinous neoplasms: Controversial issues. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010, 134, 864–870.
- 45- Carr, N.J.; McCarthy, W.F.; Sobin, L.H. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix. A clinicopathologic study of 184

- patients with a multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer* 1995, 75, 757–768.
- 46- Overman, M.J.; Asare, E.A.; Compton, C.C.; Hanna, N.N.; Kakar, S.; Kosinski, L.A. Appendix–carcinoma. In *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed.; AJCC: Chicago, IL, USA, 2017; pp. 237–250.
 - 47- Yozu, M.; Johncilla, M.E.; Srivastava, A.; Ryan, D.P.; Cusack, J.C.; Doyle, L.; Setia, N.; Yang, M.; Lauwers, G.Y.; Odze, R.D.; et al. Histologic and outcome study supports reclassifying appendiceal goblet cell carcinoids as goblet cell adenocarcinomas, and grading and staging similarly to colonic adenocarcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2018, 42, 898–910.
 - 48- Burke, A.P.; Sobin, L.H.; Federspiel, B.H.; Shekitka, K.M.; Helwig, E.B. Goblet cell carcinoids and related tumors of the vermiform appendix. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990, 94, 27–35.
 - 49- Park, K.; Blessing, K.; Kerr, K.; Chetty, U.; Gilmour, H. Goblet cell carcinoid of the appendix. *Gut* 1990, 31, 322–324.
 - 50- Boudreaux, J.P.; Klimstra, D.S.; Hassan, M.M.; Woltering, E.A.; Jensen, R.T.; Goldsmith, S.J.; Nutting, C.; Bushnell, D.L.; Caplin, M.E.; Yao, J.C.; et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: Well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. *Pancreas* 2010, 39, 753–766.
 - 51- Yu, H.H.; Yonemura, Y.; Hsieh, M.C.; Mizumoto, A.; Wakama, S.; Lu, C.Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal goblet cell carcinomas with peritoneal carcinomatosis: Results from a single specialized center. *Cancer Manag. Res.* 2017, 9, 513–523.
 - 52- Volante, M.; Grillo, F.; Massa, F.; Maletta, F.; Mastracci, L.; Campora, M.; Ferro, J.; Vanoli, A.; Papotti, M. Neuroendocrine neoplasms of the appendix, colon and rectum. *Pathologica* 2021, 113, 19–27.
 - 53- Shibahara, Y.; Krzyzanowska, M.; Vajpeyi, R. Appendiceal Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors: A Single-Center Experience and New Insights into the Effective Use of Immunohistochemistry. *Int. J. Surg. Pathol.* 2023, 31, 252–259.
 - 54- Mohamed, A.; Wu, S.; Hamid, M.; Mahipal, A.; Cjkrabarti, S.; Bajor, D.; Selfridge, J.E.; Asa, S.L. Management of appendix neuroendocrine neoplasms: Insights on the current guidelines. *Cancers* 2022, 15, 295.

8. Bölüm

PRİMER DİSMENORE VE GÜNCEL TEDAVİSİNDE KANITA DAYALI YAKLAŞIMLAR

Gülden AYNACI¹

¹ Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Sağlık H. Yüksekokulu Tıbbi Hizm. ve Tekn. (Kadın Hast. ve Doğum Doç.).
guldenaynaci@trakya.edu.tr ORCID No: 0000-0002-2112-8631.

Özet

Dismenore, uterus kaynaklı ağrılı adet krampları olarak bilinen ve 15-49 yaş arasındaki kadınların çoğunu etkileyen yaygın bir jinekolojik sorundur. Primer dismenore, herhangi bir pelvik patoloji olmaksızın adet döneminde ortaya çıkar ve genellikle ergenlik döneminde menarş sonrası ilk 6-24 ay içinde başlar. Bu tür dismenore genellikle adet ilk gününde şiddetlidir ve 72 saate kadar sürebilir. Prostaglandinlerin (PGF2 α ve PGE2) aşırı salınımı, miyometriyal kasılmaları artırarak ve vazokonstriksiyona yol açarak dismenorenin patofizyolojisinde merkezi rol oynar. Bu durum, uterus iskemisine ve ağrı liflerinin hipersensitizasyonuna neden olabilir. Tedavi seçenekleri arasında farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler bulunur. Farmakolojik tedaviler arasında NSAID'ler (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar) ve hormonal kontraseptifler en yaygın kullanılanlardır. NSAID'ler prostaglandin sentezini inhibe ederek ağrıyı hafifletirken, hormonal kontraseptifler ovulasyonu baskılayarak ve endometriyal prostaglandin üretimini azaltarak etki eder. Asetaminofen gibi analjezikler de ağrıyı yönetmek için kullanılabilir. Farmakolojik olmayan müdahaleler arasında ise ısı uygulaması, egzersiz, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), akupunktur ve diyet takviyeleri yer alır. Bunlar, pelvik kan akışını artırma, kasılmaları engelleme, endorfin ve serotonin salınımını artırma gibi çeşitli mekanizmalarla adet ağrısını azaltabilir. Ancak bu yöntemlerin etkinliği konusunda net kanıtlar bulunmamaktadır. Sonuç olarak, dismenore yönetimi bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir. Hastaların semptomlarına, yaşam tarzlarına ve tercihlerine göre tedavi seçenekleri belirlenmelidir. Bu süreçte hasta-klinisyen işbirliği önemlidir ve tedavinin etkinliği düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Primer Dismenore, Dismenore, Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), Hormonal Terapi, Prostaglandinler ve Primer Dismenore

Dismenore

Dismenore, uterus kaynaklı ağrılı adet krampları olarak tanımlanır ve 15-49 yaş arasındaki kadınlarda en sık görülen jinekolojik patolojilerden biri olarak kabul edilmektedir. Sık rastlanan bir rahatsızlık olmasına rağmen, çoğu kadın sağlık merkezlerine başvurmadağı için, sıklığının rapor edilenden çok daha fazla olduğı bildirilmektedir (MacGregor, Allaire, Bedaiwy, Yong, & Bougie, 2023). Patofizyolojisine göre, primer (PD) veya sekonder dismenore (SD) olarak sınıflandırılır.

Primer Dismenore

Primer dismenore (PD), herhangi bir pelvik patoloji olmaksızın adet başlangıcında veya hemen öncesinde başlamaktadır. Pelvik alanda, spazmodik ve ağrılı kramplar olarak tanımlanan primer dismenore; hem genç hem de yetişkin kadınlarda en sık görülen jinekolojik şikayetlerdendir.

PD, başlangıcı esas olarak ergenlik döneminde, menarştan sonraki 6 ila 24 ay içinde görülür. Dismenoreik ağrının belirgin ve döngüsel bir modeli vardır. Dismenore, tipik olarak adet ilk gününde şiddetlidir ve 72 saate kadar sürer (Peper, Chen, Heinz, & Harvey, 2023). Yüksek yaygınlığına ve kadınların günlük aktiviteleri üzerindeki negatif etkisine rağmen, birçok genç kadın tıbbi yardım almadan sessizce acı çekmeye devam edebilmektedir.

Genç kadınlar, PD'yi utanç verici ve tabu olarak görebilmektedir. Ayrıca ağrıyı tolere edilmesi gereken, adet görmeye karşı kaçınılmaz bir tepki olarak algırlarlar.

Aile sağlığı merkezleri ve ikinci basamak sağlık kuruluşları; sıklıkla dismenoreik şikayetleri olan kadınlarla karşılaşır ve bu nedenle PD'nin genel tedavi sonuçlarını iyileştirmek için eşsiz bir konuma sahiptir (Varshney & Kimport, 2023). Hastalara gereken tedaviyi planlama, hastaları eğitme, güven verme ve tedavinin devamlılığını sağlama konusunda önemli bir rol oynarlar.

Çalışmamız, PD'nin genç kadınların yaşam kalitesi (YK) üzerindeki yüksek yaygınlığına ve olumsuz etkisine odaklanır ve birincil sağlık hizmeti sağlayıcılarına PD'yi yönetmek için tanı ve önerilen tedavi yöntemleri konusunda güncellenmiş, kanıta dayalı bir bakış açısı sağlamayı amaçlamaktadır.

Primer Dismenore Patofizyolojisi

Dismenorenin patofizyolojisi ile ilgili olarak çalışma ve tartışmalar devam etmektedir. Dismenorenin patogenezinin endometrial dökülme sırasında, uterus prostaglandin F2 α (PGF2 α) ve prostaglandin E2 (PGE2) salgılanmasının artmasından kaynaklandığı bildirilmektedir. PGF2 α ve PGE2;

miyometriyal kasılmaları ve vazokonstriksiyonu artırmada rol oynamaktadır. Vazokonstriksiyon ve myometrial kasılmalar; uterus iskemisine ve ardından anaerobik metabolitlerin üretimine sebep olmaktadır. İskemi ve ortaya çıkan metabolitler; ağrı liflerinin hipersensitizasyonuna ve nihayetinde pelvik ağrıya neden olmaktadır.

Prostaglandinler, siklooksijenaz (COX) yoluyla aracılık edilen araşidonik asit kaskadı aracılığıyla sentezlenmektedir. Araşidonik asit sentezi; lizozomal enzim fosfolipaz A2'nin aktivitesi yoluyla progesteron seviyesi tarafından düzenlenmektedir. Progesteron seviyesi, ovulasyondan sonra oluşan luteal fazın ortasında (menstruel siklusun son fazı) zirveye ulaşır (Tuo, Tang, Li, Gu, & Xie, 2023). Eğer ovum fertilize olmaz ise; korpus luteumun (CL) dejenerasyonu gerçekleşir. CL dejenerasyonu, sistemik dolaşımdaki progesteron seviyesinde düşüşe neden olur. Progesteron seviyesindeki bu hızlı düşüş, endometrial dökülme, adet kanaması ve lizozomal enzimlerin salınımı ile ilişkilidir. Takiben araşidonik asit (AA) oluşumu ve dolayısıyla prostaglandin (PG) üretimini tetikler .

Menstruel siklusları düzenli olan kadınlarda geç luteal fazda endometrial prostaglandin seviyeleri yükselmiştir. Ancak, luteal fazda endometrial biyopsiler ve adet sınırları yoluyla prostaglandin konsantrasyonlarını ölçen çalışmalar, dismenoreik kadınların ömenoreik kadınlara kıyasla daha yüksek prostaglandin seviyelerine sahip olduğunu ortaya koymuştur (Barcikowska, Rajkowska-Labon, Grzybowska, Hansdorfer-Korzon, & Zorena, 2020; Ding et al., 2023). Sonuç olarak, adet krampları, ağrı yoğunluğu ve ilişkili semptomlar doğrudan endometriyumdaki daha yüksek PGF2 α ve PGE2 konsantrasyonlarıyla ilişkilidir (Tuo et al., 2023).

Tedavi

PD tedavisinin temel amacı, dismenoreik kadınların normal aktivitelerini ağrısız yapmalarının sağlanması, yaşam kalitelerinin iyileştirilebilmesidir. Hastaların akademik veya iş kaynaklı zararlarını azaltacak yeterli ağrı kontrolü sağlanmalıdır. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan tamamlayıcı ve alternatif tedaviler, PD'yi yönetmek için kombine kullanılabilen seçeneklerdir (Rejeki, Pranata, Yanto, & Wahyuni, 2024). PD'yi tedavi etmek için önerilen birinci basamak tedaviler, ağrı ve ilişkili sistemik semptomlarla doğrudan ilişkili olan prostaglandin üretimini engelledikleri için Nonstreoid Antiinflatuar İlaçlar (NSAI) ve hormonal kontraseptifler (HKS) dir.

Özellikli bir özgeçmişli olmayan, ve PD'si olan genç kadınlar için, NSAI'ler veya hormonal kontraseptiflerle ampirik tedaviye başlanması tercih edilir. Ancak, NSAI'lerin veya hormonal kontraseptiflerin diğerine göre dismenore de

etkililiğini destekleyen yeterli kanıtla rastlanılmamıştır (Karout, Soubra, Rahme, Karout, Khojah, & Itani, 2021). Bir yöntemle tedavi başarısız olursa veya 3 ila 6 aylık bir süreden sonra yetersiz olduğu ortaya çıkarsa, hastanın tedaviye uyumu diğer yöntemle geçmeden önce değerlendirilmelidir. NSAİ'ler ve hormonal kontraseptiflerin bir kombinasyonu, yalnızca hasta her iki ilaç sınıfından birinde tek başına semptomatik kalırsa makuldür (Karout et al., 2021).

PD de tedavi etkinliğini optimize edebilmek ve hasta memnuniyetini ve uyumunu sağlamak için, klinisyen-hasta ortak karar alma süreci önemlidir. PD'nin yönetimi ve ağrısızlığın devamlılığı için anahtardır. Bu nedenle, hasta merkezli bakım sağlamak için, hastalar; tedavi seçenekleri ve olası yan etkileri hakkında eğitilmeli ve bilinçlendirilmelidir. Klinisyenler hastanın seçimini, tercihlerini, kontrasepsiyon isteğini, olası yan etkileri ve hormonal tedaviye karşı kontrendikasyonları dikkate almalıdır (Carneiro, 2023).

A. Farmakolojik Tedaviler

1) Steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar

NSAI'ler, en yaygın olarak PD'yi yönetmek için kullanılan, maliyet açısından etkili analjezikler ve anti-inflatuar ajanlardır. Siklooksijenazın etkisini inhibe ederler, prostaglandin üretimi engellendiği için dismenorenin yönetiminde öncelikli olarak kabul edilirler (Itani, Soubra, Karout, Rahme, Karout, & Khojah, 2022). Bu nedenle, analjezik kullanmayı tercih eden veya hormonal kontraseptiflerin kontrendike olduğu kadınlarda birinci basamak tedavi olarak NSAİ'ler önerilmektedir.

Mevcut kanıtlara dayanarak, belirli bir NSAİ formülasyonunun diğerine göre üstünlüğü tartışmalıdır. Çeşitli NSAİ'lerin PD'yi yönetmede karşılaştırılabilir etkinliği ve güvenliği vardır. PD'de NSAİ'lerin etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için yapılan çalışmalar da, NSAİ'lerin ağrıyı hafifletmede plasebodan 4,5 kat daha etkili olduğu, parasetamolden iki kattan fazla etkili olduğu ve ağrıyı hafifletmede üstün olmadığı sonucu bildirilmiştir (Nie, Xu, Hao, Chen, Yin, & Wang, 2020). Bununla birlikte, NSAİ'lerin aynı zamanda negatif etkilerle de ilişkili olduğu görülmektedir. Olumsuz gastrointestinal etkiler ve nörolojik etkiler dahildir.

NSAI'nin uygulanma zamanlaması etkinliğini öngörür. En iyi tedavi etkinliği ve güvenliği için, NSAİ'ler adet öngörülen başlangıcından 1 ila 2 gün önce başlatılmalıdır. Negatif gastrointestinal etkileri azaltmak için yemeklerle birlikte, düzenli bir doz rejimiyle verilmeli ve kanamanın ilk 2 günü boyunca devam edilmelidir.

COX-2 kaskad indüksiyonundan önce NSAİ'lerin başlatılmasının prostaglandin sentezinin tamamen baskılanmasıyla sonuçlandığı

bildirilmektedir. NSAİ'lerin menstruel siklusun kanama aşaması sırasında, alımında gecikme, kademeli veya eksik PG sentezinin baskılanmasına neden olur (Kaur & Singh, 2022). NSAİ'lere yanıt vermeyen hastalar da, hormon bazlı tedavilere ve/veya farmakolojik olmayan tedavilere geçirilebilir .

2) Hormonal kontraseptifler

Hormonal kontraseptifler, kontrendike olmadığı sürece primer dismenoreinin tedavi yönetimi için birinci basamak olarak kabul edilmektedir. Genellikle doğum kontrol yöntemlerine de ihtiyaç duyan, hormonal kontraseptif kullanımının kabul edilebilir olduğu hastalarda öncelikle düşünülmelidir. NSAİ'ların kontrendike olduğu hastalar için önerilmektedir.

Hormonal kontraseptifler; ovulasyonu ve endometriyal proliferasyonu baskılamaktadır. Dolayısıyla prostaglandin üretimini engelleyebilmektedirler.

PD'nin yönetiminde kullanılan hormonal tedaviler farklı kullanımlarla karşımıza çıkmaktadır. PD'nin yönetiminde etkili olduğu kanıtlanmış kombine oral kontraseptif (KOK), kontraseptif transdermal ajanlar, hormonlu vajinal halka, levonorgestrel intrauterin sistem ve deri altı depo medroksiprogesteron asetat (MPA) gibi yöntemleri içerir. Her yöntemin kendine yan etkileri olduğundan, bir yöntem seçme kararı hasta tercihlerine, uygulama kolaylığına, menstruel siklus kontrolüne, maliyetlere, yan etki profiline ve bulunabilirliğe bağlıdır. Hastalara, hormonal kontraseptifleri seçerken detaylı ve anlaşılır bilgi verilmelidir. Yan etki olarak venöz tromboemboli, uterus ve meme kanseri oluşumunu önlemek için kontraseptif kullanımına yönelik tıbbi uygunluklar sağlanmalıdır .

3) Asetaminofen (Parasetamol)

Asetaminofen, hormonal kontraseptifler kullanılmayan ve gastrointestinal rahatsızlıkları için NSAİ'leri tolere edemeyen dismenoreik hastalar için makul bir farmakolojik analjeziktir. Zayıf bir COX inhibitör etkisine sahip olduğundan, prostaglandin üretimini azaltır ve tolere edilebilir gastrointestinal yan etkileri olan güvenli bir analjezik olarak kabul edilir (Karout et al., 2021). Daha çok hafif ve orta şiddette dismenoreik ağrı için tercih edilir.

B. Farmakolojik Olmayan Müdahaleler

Dismenoreik kadınlar arasında farmakolojik olmayan müdahalelerin kullanımı yaygındır. Dismenoreyi yönetmek için, yalnızca alternatif bir tedavi olarak kullanılabilen veya tamamlayıcı bir tedavi olarak NSAİD'ler veya Hormonal Kontraseptiflerle birlikte uygulanabilen birkaç farmakolojik olmayan müdahale önerilmiştir. Bu müdahalelerin, pelvik kan akışını artırma, uterus

kasılmalarını engelleme, endorfin ve serotonin salınımını uyarma ve ağrı sinyallerini alma ve algılama yeteneğini değiştirme dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla adet ağrısını azalttığı bildirilmektedir (Burnett & Lemyre, 2017).

Farmakolojik olmayan müdahalelerin kullanımını destekleyen kanıtlar tartışmalıdır. Topikal ısı uygulaması ve egzersizin adet ağrısını önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir (Bai, Bai, & Yang, 2017). Isıtma pedlerinin kullanımı ve düzenli fiziksel egzersiz, alternatif veya tamamlayıcı bir tedavi olarak, kanıtlanmış etkinlikleri, nadir zararları ve düşük maliyetleri nedeniyle teşvik edilmektedir.

PD yönetiminde diyet takviyelerinin (B, D ve E vitaminleri veya omega-3 yağ asitleri gibi), akupunkturun, yoganın, masajın ve bitkisel ilaçların etkinliği hakkında yeterli kanıt yoktur (Bai, Bai, & Yang, 2017; Burnett & Lemyre, 2017).

Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), adet ağrısını azaltmada etkili olduğu kanıtlanmış invaziv olmayan bir tedavi yöntemidir (Burnett & Lemyre, 2017; Jung, Byun, & Choi, 2016). Pelvik cilt yüzeyine yapışkan elektrotlar aracılığıyla uygulanan, elektrik akımları veren küçük, pille çalışan taşınabilir bir cihazdır.

TENS; Analjezik etkisi iki farklı mekanizma aracılığıyla gerçekleşir. İlk mekanizma, büyük çaplı duyuşal lifler aracılığıyla bir dizi afferent elektriksel uyarı ileterek duyuşal uterin ağrı eşiğini artırmayı içerir, böylece adet sırasında uterus hiperkontraktilitesinden kaynaklanan ağrı algısı azalır. İkinci mekanizma ise periferik sinirler tarafından endorfin salınımını indükleyerek ağrının hafifletilmesini içerir (Burnett & Lemyre, 2017).

TENS esas olarak yüksek frekanslı (<50 Hz) veya düşük frekanslı TENS'ten (2–5 Hz) oluşur ve yüksek frekanslı TENS, adet ağrısını azaltmada daha etkili olduğu gösterildiğinden en sık kullanılanıdır (Jung, Byun, & Choi, 2016).

Farmakolojik ajanları kullanmaktan kaçınmayı tercih eden hastalar için ek tedavi veya alternatif tedavi olarak önerildiği PD'de TENS'in etkinliğini ve güvenliği konusunda çalışmalar yapılmaktadır. TENS tedavisi, hastaların kas gerginliği veya titreşimi, ağrı dermatomlarının bulunduğu bölgede ağrısız parestezi, baş ağrısı ve kullanımından sonra hafif cilt kızarıklığı yaşayabileceği minimal rahatsızlık ve yan etkilerle ilişkilidir (Jarrell et al., 2018). Bildirilen nadir bir yan etki, adet kan akışının artmasını içerir (Burnett & Lemyre, 2017; Peng et al., 2019). Bununla birlikte, PD'nin yönetimi için TENS tedavisini araştıran çalışmalar, çalışma tasarımı, katılımcıların homojenliği, TENS yoğunluğu, uygulama sıklığı ve kullanım süresi açısından önemli farklılıklar göstermiştir. Bu nedenle, TENS tedavisinin uzun vadeli etkinliğini incelemek

ve farklı farmakolojik ajanlarla karşılaştırmak için daha fazla iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

C. Cerrahi Müdahaleler

Farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen şiddetli PD'si olan hastalar için cerrahi müdahaleler önerilmiştir.

Cerrahi müdahaleler arasında, PD için laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu (LUNA), presakral nörektomi (PSN) ön planda yer almaktadır (Walter & Jevé, 2023),(Dwivedi, 2018). Gebelik düşünmeyen, ileri yaştaki hastalarda histerektomi cerrahi seçenekler arasındadır. Hem LUNA hem de PSN, uterosakral bağlarda veya pelviste afferent sinir liflerinin kesilmesini sağlar. Bu şekilde, servikal duyuşal ağrı liflerinin kesintiye uğraması söz konusudur. Ancak, bu müdahalelerin etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için, PD tedavi modaliteleri açısından tartışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

- Bai, H.-Y., Bai, H.-Y., & Yang, Z.-Q. (2017). Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation therapy for the treatment of primary dysmenorrhea. *Medicine*, 96(36), e7959.
- Barcikowska, Z., Rajkowska-Labon, E., Grzybowska, M. E., Hansdorfer-Korzon, R., & Zorena, K. (2020). Inflammatory markers in dysmenorrhea and therapeutic options. *International journal of environmental research and public health*, 17(4), 1191.
- Burnett, M., & Lemyre, M. (2017). No. 345-primary dysmenorrhea consensus guideline. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(7), 585-595.
- Carneiro, M. M. (2023). Deciding on the appropriate pharmacotherapy for the treatment of endometriosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 24(1), 1-5.
- Ding, X., Zhu, S., Deng, Y., Ma, X., Gan, J., Wang, Y., & Sun, A. (2023). Effect of traditional Chinese formula Dingkun Pill on primary dysmenorrhea: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 50(5), 107.
- Dwivedi, P. (2018). Approach to a Case of Dysmenorrhea. *Pan Asian Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1(1), 37-43.
- Itani, R., Soubra, L., Karout, S., Rahme, D., Karout, L., & Khojah, H. M. (2022). Primary dysmenorrhea: pathophysiology, diagnosis, and treatment updates. *Korean journal of family medicine*, 43(2), 101.
- Jarrell, J. F., Vilos, G. A., Allaire, C., Burgess, S., Fortin, C., Gerwin, R., . . . Martyn, P. (2018). No. 164-consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(11), e747-e787.
- Jung, J.-K., Byun, J.-S., & Choi, J.-K. (2016). Basic understanding of transcutaneous electrical nerve stimulation. *Journal of Oral Medicine and Pain*, 41(4), 145-154.
- Karout, S., Soubra, L., Rahme, D., Karout, L., Khojah, H. M., & Itani, R. (2021). Prevalence, risk factors, and management practices of primary dysmenorrhea among young females. *BMC women's health*, 21, 1-14.
- Kaur, B., & Singh, P. (2022). Inflammation: Biochemistry, cellular targets, anti-inflammatory agents and challenges with special emphasis on cyclooxygenase-2. *Bioorganic Chemistry*, 121, 105663.

- MacGregor, B., Allaire, C., Bedaiwy, M. A., Yong, P. J., & Bougie, O. (2023). Disease burden of dysmenorrhea: Impact on life course potential. *International journal of women's health*, 499-509.
- Nie, W., Xu, P., Hao, C., Chen, Y., Yin, Y., & Wang, L. (2020). Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: a network meta-analysis. *Medicine*, 99(19), e19881.
- Peng, W., Tang, Z., Zhang, F., Li, H., Kong, Y., Iannetti, G. D., & Hu, L. (2019). Neurobiological mechanisms of TENS-induced analgesia. *Neuroimage*, 195, 396-408.
- Peper, E., Chen, S., Heinz, N., & Harvey, R. (2023). WHAT ABOUT THIS?: Hope for Menstrual Cramps (Dysmenorrhea) with Breathing. *Biofeedback*, 51(2), 44-51.
- Rejeki, S., Pranata, S., Yanto, A., & Wahyuni, S. (2024). Complementary therapies and factors related to dysmenorrhoea in adolescents: A bibliometric analysis. *Scripta Medica*, 55(1), 85-95.
- Tuo, L., Tang, S., Li, S., Gu, S., & Xie, Z. (2023). Murine Models and Research Progress on Dysmenorrhea. *Reproductive Sciences*, 30(8), 2362-2372.
- Varshney, J., & Kimport, K. (2023). Patients' Perspectives on Clinical Responses to Primary Dysmenorrhea: A Qualitative Analysis of Online Narratives. *Women's Reproductive Health*, 10(2), 252-263.
- Walter, S. L., & Jevc, Y. (2023). Primary dysmenorrhoea: a review of the current evidence. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*.

9. Bölüm

TRANSGENDER GENÇLER ARASINDA HIV, HPV VE DİĞER CİNSEL YOLLA BULAŞAN ENFEKSİYONLARIN RİSK FAKTÖRLERİ VE ÖNLEME STRATEJİLERİ

Gülden AYNACI¹

¹ Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Sağlık H. Yüksekokulu Tıbbi Hizm. ve Tekn. (Kadın Hast. ve Doğum Doç.). guldenaynaci@trakya.edu.tr ORCID No: 0000-0002-2112-8631.

Özet

Transgender gençler arasında HIV, HPV ve diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların risk faktörlerini ve önleme stratejilerinin toplum sağlığı açısından incelenmesi önemlidir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE), cinsel temas yoluyla bulaşan birçok enfeksiyon türünü içerir. Transgender gençlerin CYBE'lere karşı maruziyet riski, çeşitli sosyal ve biyolojik faktörlerden etkilenmektedir. Transgender bireyler, doğumda atanan cinsiyet kimliği ile kendi cinsiyet kimlikleri arasında bir uyumsuzluk yaşayan kişilerdir. Ergenlik dönemi, cinsel kimlik gelişimi için kritik bir zaman dilimidir. Transgender gençlerde CYBE'ye yatkınlığı artıran faktörler arasında sosyal damgalama, stres, sağlık hizmetlerine erişimde zorluklar ve cinsel riskli davranışlar bulunmaktadır. HPV aşısı, serviks kanseri ve diğer HPV kaynaklı hastalıkları önlemek için önemli bir stratejidir. PrEP gibi önleyici tedbirler, HIV bulaşma riskini azaltmada etkili olabilir. Çocuk doktorları, transgender gençlerle iletişim kurma ve cinsel sağlık konularını ele alma konusunda eğitilmelidir. PrEP gibi önleme yöntemlerinin farkındalığını artırmak ve kullanımını teşvik etmek önemlidir. Gençler arasında CYBE epidemiyolojisi ve sağlık eşitsizliklerini azaltmak için daha fazla araştırma ve eğitim gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar (CYBE), Transgender, HIV, HPV

Transgender ve Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE), cinsel temas yoluyla ortak bir bulaşma örüntüsüne sahip geniş bir yelpazedeki bakteriyel, fungal, viral ve protozoal enfeksiyonları ifade eder (Wihlfahrt et al., 2023).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), her gün 1 milyondan fazla CYBE'nin 15 ila 49 yaş arasındaki insanları etkilediğini ve bu sayının sürekli arttığını tahmin etmektedir (Mayaud, McCartney, & Mabey, 2020).

Literatür, hem biyolojik hem de nöro-davranışsal çeşitli risk faktörlerinin ergenleri cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara yakalanmaya daha yatkın hale getirdiğini göstermiştir. Ancak bu tür veriler neredeyse her zaman farklı cinsel yönelimler ve cinsiyet kimliği ifadeleri dikkate alınmadan pediatrik popülasyonda raporlanmaktadır (Wood et al., 2024). Bu anlatı incelemesi, çeşitli cinsel yönelimler ile ilgili farklı koşulları dikkate alarak ergenler arasında cinsel yolla bulaşan hastalıkların görülme sıklığı ve risk faktörleri hakkında kapsamlı bir genel bakış sağlamak için mevcut verileri analiz etmeyi amaçlamaktadır.

Transgender ve Kullanılan Cinsiyet Kimliği

Cinsel kimlik değişimi, erkek, kadın, her ikisinin bir kombinasyonu veya hiçbiri olmama hissidir. Transgender (TGD) olarak tanımlanan bireyler, cinsiyet kimlikleri doğumda kendilerine atanan cinsiyetle uyuşmayan kişilerdir (Diana & Esposito, 2023). Ergenlik, gençlerin kimlik oluşturma, ilişkiler geliştirme ve cinselliği keşfetme gibi gelişimsel görevleri tamamlama sürecinde yol aldıkları için cinsel kimlik gelişimi için kritik bir zamandır (Hall, Dawes, & Plocek, 2021).

Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlara Yatkınlık

Transgender ve kullanılan cinsiyet farklılığı yaşayan gençlerin (LGBT), cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların ve cinsel riskli davranışların oranlarının artmasına yol açabilecek çeşitli riskler yaşadığı bildirilmektedir. Dikkate alınması gereken faktörlerden biri, marjinal bir topluluk tarafından yakın (örn. algılanan damgalama) ve uzak (örn. sistemik damgalama) unsurların bir sonucu olarak deneyimlenen aşırı stres altında kaldıkları için, kronik stresin metabolik negatif rolü olabilir (Reisner, Jadwin-Cakmak, Sava, Liu, & Harper, 2019).

Bireylerin algılanan cinsiyetinin sosyal olarak onaylanmamasının, davranışsal risk faktörlerini etkilemektedir. Toplum tarafından cinsiyet onaylama çerçevesiyle birlikte, bunun LGBT bireyler için potansiyel olarak tehlikeli deneyimlerle ilişkilendirildiği görülmüştür. Okulda kapsayıcı

olmayan bir geçmişe ve kapsayıcı olmayan çevreye sahip ergenlerin sağlık hizmetlerinden yararlanmama, seks işçiliğine katılma, zayıf sosyal destek ağları gibi HIV riskiyle ilişkili tüm faktörlere maruz kalma olasılıkları daha yüksek olabilir (Johns, Zamantakis, Andrzejewski, Boyce, Rasberry, & Jayne, 2021; Reisner et al., 2019).

Transseksüel gençlerin %31'inin son 6 ay içinde herhangi bir prezervatifsiz ilişkiye (vajinal ve/veya anal) girdiğini bildirmiştir. Dahası, %33'üne yaşamları boyunca bir cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBE) teşhisi konmuş ve transseksüel kızların %55'ine sifiliz teşhisi konmuştur (Reisner et al., 2019).

HIV ve HPV nin Önlenmesi

Ergenler arasında cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların giderek artmasını önlemek için, CYBE önleminin önemi konusunda farkındalık yaratmak büyük önem taşımaktadır.

HIV ile ilgili olarak, maruziyet öncesi profilaksinin (PrEP) HIV bulaşma riskini %90'dan fazla azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (Murchu et al., 2022). Son araştırmalar, ilacın iyi bilinen etkinliğine rağmen LGBT'lerin PrEP konusunda zayıf farkındalıklarının ve çok düşük kullanım oranlarının olduğunu ortaya koymuştur.

LGBT'lerin neredeyse %44'ünün PrEP'i hiç duymadığını ve sadece %0,5'inin şu anda PrEP kullandığını bildirmiştir (Sevelius et al., 2021). Bireylerin çoğu, kişisel HIV risk düzeylerinin düşük olduğuna inandıkları için PrEP kullanmak istememektedir. LGBT yetişkinleri arasında da, kendilerine enfeksiyon bulaşma riski olmadığı inancı yaygındır (Bass et al., 2022).

CYBE Önlemede Hekimlerin Rolü

Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) 2022'de vurguladığı gibi, çocuk doktorlarının çoğu hala bilgi eksikliği, ergenlerle cinsel konuları tartışmaktan kaynaklanan kişisel rahatsızlık ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların ve HIV'in nasıl tedavi edileceği ve önleneceği konusunda yetersiz eğilim ve tecrübe eksikliği yaşayabilmektedir (Hsu & Rakhmanina, 2022). Ancak, çocuk doktorları HIV enfeksiyonunu önlemede ve kontrol etmede önemli bir rol oynamalıdır. Bu nedenle, 15 yaş ve üzeri tüm gençlere en az bir kez sağlık kuruluşunda rutin HIV taraması önerilmiştir; daha sonra artmış risk taşıyanlar (yani, cinsel olarak aktif ergenler) her yıl tarama yaptırmalı ve yüksek risk taşıyanlar (yani, aynı cinsiyetten temas bildiren erkek gençler, madde bağımlıları, LGBT, HIV enfeksiyonlu kişilerin

partnerleri veya uyuşturucu kullanıcıları) her 3-6 ayda bir yeniden tarama yaptırmalıdır.

Mevcut aşıların tanıtımının yanı sıra, çocuk doktorlarının hem cisgender hem de LGBT'yi göz önünde bulundurarak kapsayıcı cinsel eğitim sağlamaları hayati önem taşımaktadır. Böylece, cinsel ilişki yaşının gecikmesi, kondom kullanımının artması ve cinsel riskli davranışların azalması sağlanabilir (Diana & Esposito, 2022)

CYBE Riskini Düşürmek İçin Diğer Önleme Tedbirleri

CYBE riskini düşürmek için diğer önleme tedbirlerini (örneğin daha güvenli seks davranışları ve bariyer koruma kullanımı) de içeren kapsamlı bir önleyici planın parçası olarak, APA proje yürütmektedir. Özellikle HIV konusunda, PrEP'in HIV edinme riski taşıyan tüm gençlere sunulması gerektiğini vurgulamaktadır.

Yüksek riskli cinsel aktivite, güvenli olmayan iğne kullanımı veya cinsel saldırı sırasında HIV'e maruz kalmış olabilecek gençler için, antiretroviral ilaçlarla birlikte HIV maruziyet sonrası profilaksi (HMSP) dikkate alınmalıdır (Hsu & Rakhmanina, 2022).

İtalyan İlaç Ajansı, 2023 de, yetişkinlerde ve yüksek risk altındaki ergenlerde cinsel yolla bulaşan HIV enfeksiyonu riskini azaltmak amacıyla Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil derneğinin PrEP için geri ödenebilirliğini kabul etti. PrEP olarak, Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil'in 12 yaş ve üzeri ergenlerde uygulanması önerilmektedir (Ryom et al., 2022).

HPV aşısı, HPV alt tiplerinin neden olduğu serviks, vulva, vajina, penis ve anüsün prekanseröz lezyonlarını, malignitelerini ve genital kondiloma akuminata'yı önlemek için önerilir.

Cinsel aktivite başlamadan önce verildiğinde HPV aşısı en etkilidir. 13 yaşından önce aşılanmak çok önemlidir. Yüksek dereceli prekanserlerin ve serviks kanserinin önlenmesine ilişkin kanıtlar güçlüdür ve çeşitli klinik çalışmalar HPV aşılarının CIN2+'ye karşı %95 ila %98 ve yüksek dereceli vajinal ve vulvar lezyonlara karşı %100 etkili olduğunu belgelemektedir (Khalil, Zhang, Muwonge, Sauvaget, & Basu, 2023).

Öneriler:

- ✚ Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) tüm ergenler arasında yaygın bir hastalık nedenidir.
- ✚ Literatür analizi, bu popülasyonda genel olarak cinsel yolla bulaşan enfeksiyon oranlarının arttığını, özellikle aşı olmayanlarda HPV ve HIV ile ilgili endişe verici veriler olduğunu göstermiştir. Literatür taramamız, dünyadaki çalışmalarda cisgender ve daha da önemlisi transgender ergenlerin cinsel sağlığı ile ilgili önemli bir veri eksikliğini vurgulamaktadır.
- ✚ Ancak, transgender ve cisgender gençlerin özel durumunun ülkeler arasında, hatta Batı ülkeleri arasında bile önemli ölçüde değişebileceğini vurgulamak önemlidir. Dahası, çocuk doktorlarının çoğunluğu, özellikle cinsel yönelim, LGBT ve cinsel davranışları cinsel olarak aktif ergenlerle tartışmaya gelince, cinsel sağlık ile ilgili birçok konuda sınırlı bilgiye ve rahatlığa sahiptir.
- ✚ Cisgender gençlerle karşılaştırıldığında, Transgenderlar da, kapsayıcı olmayan bir sağlık ortamı, tıbbi cinsiyet onayına zor erişim ve hafife alınan cinsel risk algısı nedeniyle sağlık hizmetlerine daha kötü erişim sağlayabilmektedir.
- ✚ Çocuk doktorlarına Transgender bakımıyla ilgili olarak cinsel kimlikleri hakkında nasıl konuşulacağı, özellikle HIV testi ve PrEP hakkında cinsel yolla bulaşan hastalık taramaları hakkında bilgi nasıl paylaşılacağı gibi özel eğitim verilmelidir.
- ✚ Hem cisgender hem de Transgender gençlerin PrEP farkındalığı hala zayıftır ve bu da ilaca ücretsiz olarak erişilebildiği durumlarda bile erişim eksikliğine yol açar.
- ✚ HIV kişisel riskleri, çoğunluk birey tarafından kendi kendilerine değerlendirmeler de düşük olarak algılanmaktadır.
- ✚ Ek olarak, cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı, aşılardan önemi hakkında tüm ergen hastalarla güçlü bir iletişim yapılmalıdır.
- ✚ Son olarak, sınırlı veriler nedeniyle, heteroseksüel olmayan yönelime ve cisgender olmayan kimliğe sahip 18 yaş altı hastalarda cinsel yolla bulaşan hastalıkların epidemiyolojisi hakkında ülkemizde de acilen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Bass, S. B., Kelly, P. J., Brajuha, J., Gutierrez-Mock, L., Koester, K., D'Avanzo, P., & Sevelius, J. (2022). Exploring barriers and facilitators to PrEP use among transgender women in two urban areas: implications for messaging and communication. *BMC Public Health*, 22(1), 17.
- Diana, P., & Esposito, S. (2022). LGBTQ+ youth health: an unmet need in pediatrics. *Children*, 9(7), 1027.
- Diana, P., & Esposito, S. (2023). A gender-based point of view in pediatric neurology. *Journal of Personalized Medicine*, 13(3), 483.
- Hall, W. J., Dawes, H. C., & Plocek, N. (2021). Sexual orientation identity development milestones among lesbian, gay, bisexual, and queer people: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in psychology*, 12, 753954.
- Hsu, K. K., & Rakhmanina, N. Y. (2022). Adolescents and young adults: the pediatrician's role in HIV testing and pre-and postexposure HIV prophylaxis. *Pediatrics*, 149(1), e2021055207.
- Johns, M. M., Zamantakis, A., Andrzejewski, J., Boyce, L., Rasberry, C. N., & Jayne, P. E. (2021). Minority stress, coping, and transgender youth in schools—Results from the Resilience and Transgender Youth Study. *Journal of School Health*, 91(11), 883-893.
- Khalil, A. I., Zhang, L., Muwonge, R., Sauvaget, C., & Basu, P. (2023). Efficacy and safety of therapeutic HPV vaccines to treat CIN 2/CIN 3 lesions: a systematic review and meta-analysis of phase II/III clinical trials. *BMJ open*, 13(10), e069616.
- Mayaud, P., McCartney, D., & Mabey, D. (2020). Sexually transmitted infections. In *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases* (pp. 52-68): Elsevier.
- Murchu, E. O., Marshall, L., Teljeur, C., Harrington, P., Hayes, C., Moran, P., & Ryan, M. (2022). Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ open*, 12(5), e048478.
- Reisner, S. L., Jadwin-Cakmak, L., Sava, L., Liu, S., & Harper, G. W. (2019). Situated vulnerabilities, sexual risk, and sexually transmitted infections' diagnoses in a sample of transgender youth in the United States. *AIDS Patient Care and STDs*, 33(3), 120-130.

- Ryom, L., De Miguel, R., Cotter, A. G., Podlekareva, D., Beguelin, C., Waalewijn, H., . . . Kirk, O. (2022). Major revision version 11.0 of the European AIDS clinical society guidelines 2021. *HIV medicine*, 23(8), 849-858.
- Sevelius, J. M., Glidden, D. V., Deutsch, M., Welborn, L., Contreras, A., Salinas, A., . . . Grant, R. M. (2021). Uptake, retention, and adherence to pre-exposure prophylaxis (PrEP) in TRIUMPH: a peer-led PrEP demonstration project for transgender communities in Oakland and Sacramento, California. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 88(S1), S27-S38.
- Wihlfahrt, K., Günther, V., Mendling, W., Westermann, A., Willer, D., Gitas, G., . . . Alkatout, I. (2023). Sexually Transmitted Diseases—An Update and Overview of Current Research. *Diagnostics*, 13(9), 1656.
- Wood, S. M., Bauermeister, J., Fiks, A. G., Phillips, A. W., Richardson, H. M., Garcia, S. M., . . . Gross, R. (2024). Adolescent Preferences for a Pediatric Primary Care-based Sexually Transmitted Infection and HIV Prevention Intervention. *Journal of Adolescent Health*, 74(6), 1231-1238.

10. Bölüm

SPORCU GIDALARINDA KULLANILAN AMİNO ASİT, AMİNO ASİT TÜREVLERİ, PEPTİT VE PROTEİN İÇEREN BAZI ETKEN MADDELER

Leyla MİS¹

¹ Doç. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye.
0000-0002-5110-2862

Giriş

Sporcu gıdaları, spor yapan insanların performanslarını düzenlemeye yardımcı olan ve metabolizma ihtiyaçları dikkate alınarak hazırlanan özel beslenme amaçlı gıdalardır. Herhangi bir bireyin fiziksel olarak en iyi performansı gösterebilmesi için besinsel olarak yeterli bir diyet ve yeterli sıvı alımı kritik öneme sahiptir. Sporcuların yeterli miktarda günlük kaloriye, sıvıya, karbonhidrata, proteine, yağa, vitamin ve minerallere ihtiyaç duyarlar. Sporcu gıdaları spor içecekleri, spor barları, spor şekerlemeleri, spor jelleri, elektrolit içecekleri ya da protein tozları formunda olabilir (Thomas, 2016).

Karbonhidrat içerikli sporcu gıdaları; fiziksel aktivite öncesi enerjiyi depolamak ve fiziksel aktivite sonrası toparlanmayı hızlandırmak için formüle edilen gıdalardır. Protein ve protein bileşenleri içeren gıdalar; yoğun fiziksel aktivite dönemlerinde protein dengesini korumak için düzenlenen amino asit, amino asit karışımları/ bileşikler, protein konsantreleri ve proteince zenginleştirilmiş gıdaları içerir (Türk Gıda Kodeksi Sporcu Gıdaları yönetmeliği, 2003). Protein içerikli gıdalar; kas oluşumunda, kasların korunmasında ve onarımında görevlidir.

Sporcuların enerji ihtiyacını karşılamak için beslenme atletik performans için önemlidir. Enerji dengesi ve besinlerin alımında; enerji alımı, enerjinin harcanması, bazal metabolizma hızı, gıdanın termal etkisi, aktivitenin termal etkisi, harcanan enerji toplamına göre hesaplanır.

Sporcu Gıdaları, "Uluslararası Olimpiyat Komitesi -Dünya Anti-Doping Ajansı" (WADA) tarafından yayımlanan "Yasaklanmış Madde Listesi"nde yer alan yasaklı maddeler listesine uygun olmalı ve bu etkenleri içermemelidir. WADA'da yer alan yasaklı maddeler arasında; anabolik androjenik steroidler, peptid hormonları, büyüme faktörleri, beta-2 agonistleri, hormon ve metabolik modülatörler, uyarıcılar, kanabinoidler, narkotikler, glukokortikoidler sayılabilir. Profesyonel sporcuların sporcu gıdalarını kullanırken hangi içerikli gıdaları kullandıklarını bilmeleri ve tüketmeden önce içeriğine bakmaları gerekir. Günümüzde özellikle profesyonel sporcuları beslenmesinde, antrenman sırasında kişiye göre özel hazırlanan sporcu beslenmesi için diyetisyenler ve sağlık profesyonellerinden destek alırlar.

Sporcu gıdalarında, istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına yönelik yeterli çalışmaların bulunmamasından dolayı ergenler, çocuklar için etiketlerinde "çocukların kullanması uygun değildir", "... yaşın altındaki bireyler kullanamaz" gibi etiket uyarısı bulunmaktadır.

Amino Asit, Amino Asit Türevi, Peptit ve Protein İçeren Sporcu Gıdaları

Sporcular besin ihtiyaçlarını karşılamak için protein kalitesi ve miktarı önemlidir. Sporcu gıdalarında yumurta, süt ve et proteinlerinin içerikleri protein kaynağı olarak kullanılmaktadır. Veganlar ve/veya vejeteryenler tarafından hayvansal kaynaklı sporcu gıdalarını tercih etmedikleri için bitkisel kaynaklı proteinler de kullanılabilir. Vegan ve/veya vejeteryen soya proteini, bezelye proteini gibi bitkisel proteinleri tercih edebilirler. Sporcu gıdalarında tam protein içeriğinin yaklaşık %40'ının vücut tarafından sentezlenmeyen ve dışarıdan alınması gereken dokuz esansiyel amino asit (EAA)'ten oluşması gerekir. Bu dokuz esansiyel amino asitler; histidin, izolösin, lösin, lisin, metionin, fenilalanin, treonin, triptofan ve valindir. Örneğin 25 g protein içeren bir sporcu gıdası veya atıştırılmalıklarda yaklaşık 10 g EAA içerir. Bu oran yumurta, süt ve et proteinlerinde genelde sağlanır, bitkisel proteinlerde bu EAA'nın oranının olup olmadığına bakılması gerekir. Vejeteryen sporcularda toplam protein alımında, vejeteryen olmayanlara göre daha az protein alırlar. Bu diyet türünde lizin, treonin, triptofan, veya metiyonin açısından düşük olabilir. Bitkisel proteinler hayvansal proteinlerden daha az sindirildikleri için vejeteryen olmayanlara göre protein alımını %10 oranında arttırmaları gerekir (Donahoo ve ark, 2004).

Protein kalitesinin yaygın olan değerlendirilmeleri arasında; biyolojik değer ve protein verimlilik oranı, protein sindirilebilirliği düzeltilmiş amino asit puanı ve gösterge amino asit oksidasyonuna göre değerlendirilir. Bu değerlendirmelerde önemli olan ideal olarak proteinin kısa dönemde protein dengesini olumlu yönde etkilemesi, uzun dönemde yağsız ve yağ kütlesinde artış ve azalmaları kolaylaştırmasına göre değerlendirilir. Ayrıca protein alımı bağışıklık sistemini desteklemek oksidatif strese karşı antioksidan kapasiteleri de önemlidir (Jager ve ark, 2017).

Protein içeren sporcu gıdalarını tüketirken azot dengesine dikkat edilmelidir. Azot dengesi tekniği olarak da adlandırılan protein alımına dayanan hesaplamalar; vücuda giren toplam diyet protein miktarı ve atılan toplam azot miktarını ölçme şeklindedir. Azot dengesi gerekli olan protein alımının enerji kullanımını artırarak veya egzersiz yapan kişilerde yağsız kütle artışlarını destekleyerek egzersiz performansını destekleyebilir (Forslund ve ark., 1999). Fiziksel aktivite yapan bireylerde günde 0.8 g/kg vücut ağırlığından daha yüksek protein alımına gereksinimleri olmaktadır. Egzersiz yapan insanlarda yetersiz protein tüketildiği zaman negatif azot dengesi oluşabilir ve bu da katabolizmanın artmasına ve egzersiz sonrasında iyileşmenin bozulmasına neden olabilir (Kreider ve ark., 2004).

Protein kaynaklarının dallı zincirli amino asit olan lösin içeriği ve proteinlerin sindirildiği hız protein kalitesinin belirlenmesinde önemli iki kriterdir. Hayvansal

protein kaynakları, bitkisel protein kaynaklarına kıyasla daha fazla l6sin i7erir. Hızlı sindirilen protein kaynakları; peynir altı suyu proteini,yumurta beyazı proteini, soya proteini ve yağsız et proteininden oluşur. Kazein ve yağlı et, yavaş sindirilen protein kaynakları arasında yer alır (Boirie ve ark, 1997).

Sporcu beslenmesinde kullanılan gıdalar hayvansal ve bitkisel kaynaklı olabilir. Proteinler makro molek6llerdir ve emilimi i7in kendisini oluşturan peptitlere (peptit bağlılarıyla birbirine bağlı amino asitler zincirleri) daha sonra da amino asit, amino asit t6revlerine par7alanması gerekir. Protein sindirimi midede başlar ve proteini par7alayan proteaz enzimleriyle proteini par7alarlar (Wu, 20096). Amino asitlere ayrıldıktan sonra duodenum ve ince bağırsağın 6st kısmından emilir.

Sporcu gıdalarında makro molek6ller kullanıldığı gibi, peptitler, amino asit t6revleri ve proteinin yapı taşını oluşturan amino asitler sporcu gıdalarında kullanılmaktadır.

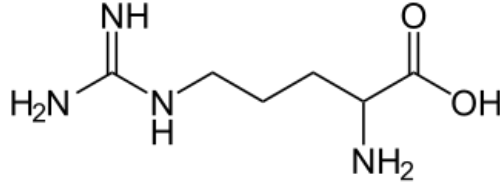
Albumin:

Latince “albumen (yumurta beyazı)” s6zc6ęunden gelir. Yumurta akı(ovalb6min) ve s6t6te bulunan alb6min(laktalb6min), protein yapısındadır ve insan v6cudunda karaciğerde sentezlenir. Peynir altı suyu proteini de laktalbumin i7erir. Laktalbunin bol miktarda triptofan amino asiti i7erir ve spor aktivitelerinde metabolizmanın toparlanması i7in önemlidir.

Sporcu gıdalarında kullanılan albumin genellikle yumurta albuminidir ve yumurta akı proteininin %60-70'ini albumin oluşturur. Albumin i7eren sporcu gıdaları toz formunda bulunur.

Arjinin:

Arjinin bazik bir amino asittir (Şekil-1). Hayvansal ve bitkisel k6kenli gıdalarda bulunur. Arjinin kreatin sentezinin 6nc6 maddesidir. Arjininden NO sentaz enzimiyle nitrik oksit ve sitr6lini oluşturur. Nitrik oksit kaslara besin sağlar, arterlerdeki kan akış hızını kontrol edilmesinde ve arterlerin genişlemesine rol oynayan maddelerden biridir. V6cut arjininin yaklaşık %1'i nitrik oksit yapımında g6revlidir (VKM, 2016). Ayrıca insan b6y6me hormonu salınımını arttırabilir ve ins6lin benzeri b6y6me fakt6r6-1 seviyesini arttırabilir. Bu iki hormonun artışı kas b6y6mesini arttırmaktadır (Zajac ve ark, 2010).



Şekil-1: L-Arjininin kimyasal formülü

Arginin kan akışı, egzersiz performansı ve kas iyileşmesi üzerindeki etkilerinin yanı sıra olası yan etkileri ve dozaj önerilerinin incelenerek, sporcuların antrenman rejimlerine dâhil etme konusunda bilinçli davranmaları gerekir. Argininin, laktik asit gibi atık ürünlerin uzaklaştırılmasına yardımcı olarak kas iyileşmesini desteklediği ve egzersiz sonrası yorgunluğu azalttığı yönünde çalışmalar vardır.

Beslenmeyle alınan arjinin ince bağırsaktan emilir. Arjinin içeren sporcu gıdalarında 9 g/gün'e kadar kullanımında herhangi bir güvenlik uyarısı bildirmemiştir. Daha yüksek dozlarda mide bulantısı veya ishal gibi yan etkiler görülebilir.

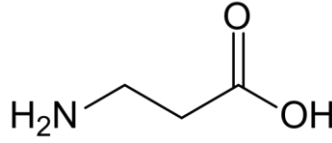
Arjinin alfa ketoglutarat:

Arjinin alfa ketoglutarat (AAKG olarak ta kısaltılır) arginin amino asitinin, alfa-ketoglutarik asitten oluşan tuzudur. Metabolizmada krebs döngüsünün hız belirleyici maddesidir. Glutamik asit ve glutamin öncüsüdür. AAKG, glutamatın deaminasyonu ile üretilen keto asittir ve Krebs döngüsünün bir ara ürünüdür. Her iki bileşen de nitrik oksit metabolizmasında ara maddelerdir (Wu ve ark, 2016).

AAKG, kas kaybını önlemek için ve kas yapımında kullanılır. Metabolizmada arjinin kaynaklarından biridir. 1000 mg AAKG içerisinde 544 mg arjinin ve 450 mg alfa ketoglutarat bulunur.

Beta alanin:

β -Alanin doğal olarak oluşan beta amino asittir (Şekil-2). Kırmızı et, kümes hayvanları, ve balık gibi hayvansal gıdalarda bulunur. Metabolizmada dihidroulasilin parçalanmasıyla oluşur. Koenzim A yapısındaki pantotenik asitin, karnozin ve anserin dipeptitlerinin yapısında bulunur. Sporcularda performansı arttırmak için kullanılır ve β -Alanin kullanımının kas karnosin miktarını arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. İnsülinin kas karnosin yüklemesini uyardığı için; β -Alaninin öğünlerle birlikte kullanılması tavsiye edilir. 800 mg ve üzeri tüketildiğinde karıncalanma olabilmektedir.



Şekil-2: β-Alaninin kimyasal formülü

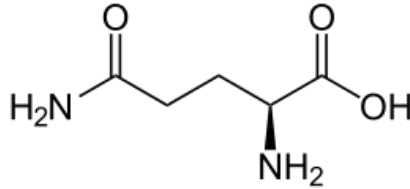
İspanya Gıda Otoritesi (AESAN, 2012),10 mg/gün canlı ağırlık üzerinden beta-alanin kullanımının ciltte batma hissi, kızarıklık, nöronların duyarlılığında bir artış ile şekillenebileceğini belirtir.

Betain:

Betain (trimetil glisin),glisinin bir metil türevi olan nötr bir bileşiktir. Kabuklu deniz hayvanları, pancar, ıspanak ve buğdayda betainece zengindir (Huang ve ark., 2019). Betainin yapısı olan trimetil glisin, N,N-dimetil glisine dönüştürülebilir, bu dönüşümle sporcularda egzersiz sırasında laktat birikimi azalır.

Glutamin:

Glutamin, esansiyel olmayan bir amino asittir (Şekil-3) ve kas, kan ve metabolizmada serbest amino asit havuzunda bol bulunan amino asitlerdendir.



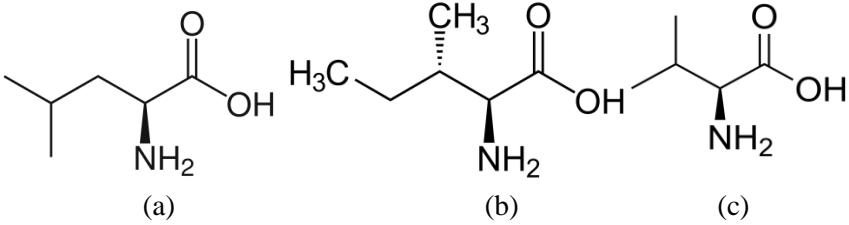
Şekil-3: Glutaminin kimyasal formülü

Sporcuların daha az kas ağrısı ve güç kaybını engellemeye yardımcı olur. Beyin ve karaciğerde amonyağın uzaklaştırılması ve detoksifikasyonunu sağlar (Cruzat, 2018). Protein içeren besinlerle (kırmızı et, balık, kümes hayvanları, yumurta, süt ve süt ürünleri, baklagiller vb.) günde 3-6 g tüketilir. Bazı sporcular ve egzersiz yapanlar tarafından kas geliştirmek için kullanılır ve günde 2,5-10 g dozlarda tavsiye edilir. Glutamin, yoğun egzersiz sonrasında kas glikojen yenilenmesini destekleyebilir (50-900 mg/gün), kas gücünün geri kazanılmasına yardımcı olabilir ve egzersizden sonra kas ağrısını azaltabilir.

Dallı Zincirli Amino Asitler (Lösin, İzölösin, Valin)

Dallı zincirli amino asitler; valin, lösin, izölösin alifatik yan zincirli esansiyel amino asitlerdir (Şekil-4). Kas proteinlerinin 1/3'ünü oluşturur. Dallı zincirli

amino asitler genellikle İngilizce adı olan “branched chain amino acid” kısaltması olan “BCAA” ifadesiyle kullanılır. Hücre içi enerji homeostazisinde ve kas protein sentezinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Spor antrenmanları sırasında, kaslara zarar veren egzersizlerin iyileşmesine yardımcı olabileceğine dair çalışmalar yapılmaktadır.



Şekil-4 L-Lösin (a),L- izolösin (b), L-Valin (c) kimyasal formülleri

BCAA içeren sporcu gıdaları içinde genellikle lösin:2, izolösin:1, valin:1 (2:1:1) oranındadır. Bu amino asitler suda az çözünürler ve tatları acıdır. Metabolizmadaki dengeyi bozmamak için bu üç amino asitin aynı anda tüketilmesi önerilir. BCAA konsantrasyonunun artması, triptofan alımı engelleyerek motivasyon etkisi oluşturur, yorgunluğu azaltır (Wu, 2009). Bu üç amino asit egzersiz sırasında enerji sağlaması için kullanılabilir ve lösin kas oluşturmaya yardımcı olabilir. Yapılan çalışmalarda altı (6) haftaya kadar 20 g/gün kullanımında herhangi bir yan etki bildirimine rastlanmamıştır. Alman Federal Risk Değerlendirme Enstitüsü (BfR) tarafından BCAA için hazırlanan klavuzda, dallı zincirli amino asitlerin birlikte alınmasını önermekte ve Lösin; 4 g/gün, izolösin;2.2 g/gün, Valin; 2 g/gün olmak üzere toplam günde 8.2 g/gün BCAA önermektedir. (FNB, 2002-2005; BfR,2019).

Kazein:

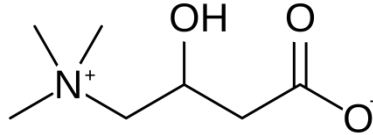
Latince “caseus (peynir) kelimesinden gelen kazein, memeli sütünde bulunan fosfoproteinlerdendir. Kazein, mide asiti ile jel veya pıhtı oluşturduğu için kazeini oluşturan amino asitlerin kan dolaşımına yavaş ve sürekli salınımını sağlar.

Kazein proteini esansiyel amino asitleri içerir ve vücutta kas oluşumunu destekler. Peynir altı suyunda da kazein bulunur, kazeinin ya da peynir altı suyu proteinin ayrı ayrı tüketilmesi arasındaki en önemli fark ise peynir altı suyu hızlı emilirken, kazein emilimi yavaştır. Kazein genellikle sodyum kazeinat ve kalsiyum kazeinat olarak sporcu gıdalarında bulunur. Kazein 20-40 g/gün

alınabilir. Yüksek dozlarda kazein alımı böbrek hastalarında doktor kontrolünde kullanılması gerekir (Antonio ve ark. 2017).

Karnitin

Karnitin, lizin ve metiyonin amino asitlerinden oluşur (Şekil-5) ve yağ asidi oksidasyonunun gerçekleştiği mitokondriyal matrikse uzun orta ve zincirli yağ asitlerinin taşınmasında görevlidir. Ara toksik maddelerin mitokondriden taşınmasını sağlar ve böylece bunların birikmesini engeller. Dayanıklılık egzersizi ve yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında laktat birikimini azaltır. Ağır egzersizlerden sonra kas iyileşmesine yardımcı olmak ve kas proteinlerinin yıkımını azaltmak için antioksidan işlevi görür. Egzersiz sırasında amino asitlerin enerji kaynağı olarak kullanılmasını önler (ODS).

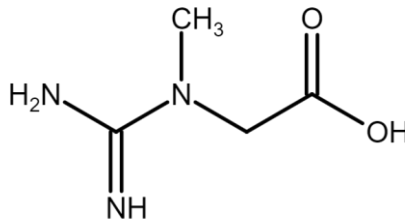


Şekil-5: Karnitinin kimyasal formülü:

Karnitin konsantrasyonu, karnitin dozuyla yeterli miktarda karbonhidrat (80 g) tüketilmesi koşuluyla artar (Ginoni, 2020). Günde yaklaşık 3 g/gün karnitin tüketiminde balıksı vücut kokusuna neden olabileceği bildirilmiştir.

Kreatin:

Glisin, arjinin ve S- adenozil metiyoninden sentezlenir (Şekil-6). Metabolizmada egzersiz sırasında enerji üretiminde Adenozin trifosfat (ATP)'in, adenozin difosfata dönüşümünde tampon görevi gören kreatinfosfat üretiminde kreatin kullanılır. Kreatin, genellikle kilo ve kas kütlesi kazanmak ve kuvvet antrenmanını geliştirmek için kullanılır.



Şekil-6: Kreatinin kimyasal formülü

Kreatin ve kreatin fosfat, kısa ve yoğun egzersizi desteklemek için enerji sağlar. Kaslarda kreatinden enerji üretimi çok yüksek olmasına rağmen depolama kapasitesi oldukça sınırlıdır. İskelet kasında yaklaşık 8-10 saniyelik maksimum egzersizi destekleyecek kadar kreatin bulunur (Tarnopolsky, 2010).

Yapılan çalışmalarda, birkaç gün yüksek karbonhidratlı diyetle beslendikten sonra alınan kreatin biyoyararlılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. 7 güne kadar 20 g/gün ve 12 haftaya kadar 3-5 g/gün kreatin içeren sporcu gıdalarında sıvıyla karıştırıldıktan hemen sonra tüketilmelidir, çünkü sıvı formda kreatin hızla “kreatinin” haline dönüşür. Kreatin monohidrat, kreatin hidroklorür, kreatin nitrat, trikreatin malat sporcu gıdalarında kullanılan kreatin tuzlarıdır.

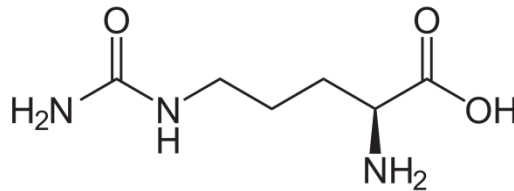
Kreatinin ozmotik etkisinden dolayı vücutta hafif su tutma ve idrar hacmin azalmasına neden olduğu için, kreatin içeren sporcu gıdalarında böbrek rahatsızlığı olan kişilerin kreatin kullanmadan önce sağlık uzmanlarına danışmaları gerekir. En çok kullanılan kreatin formu, kreatin monohidrattır. Kreatin etil ester, kreatin magnezyum şelat, kreatin hidroklorür, kreatin malat gibi formları da bulunur. Sporcu gıdalarında 14 güne kadar 25g/gün, 18 aya kadar 4-5 g/gün, 5 yıla kadar 10 g/gün güvenli kabul edilir (Medlineplus). Kreatin kullanımındaki yan etki bildiriminde mide bulantısı, kusma, kas krampları görülebilir.

Sitrülin

Sitrülin amino asit yapısında olan (Şekil-7) ve Latincesi “citrullus” anlamındaki “karpuz” kelimesinden gelir. Bir su bardağı doğranmış çekirdeksiz karpuz yaklaşık 365 mg sitrülin içerir.

Metabolizmada sitrülinin yaklaşık %80 i böbreklerde arjinine dönüştürülür. Sitrülin tüketimi, kan arjinin seviyelerini yükseltebilir. Arjinin daha sonra nitrik okside dönüşerek kan damarlarının genişlemesini sağlar. Egzersiz sırasında kan damarlarının genişlemesiyle kaslara oksijen ve besin iletimi artar ve kas yorgunluğunda oluşan atık maddelerin atılımını hızlandırır (Osowska ve ark., 2004).

Sitrülin içeren sporcu gıdaları 3 grama kadar kullanılabilir. Herhangi bir tansiyon ilacı kullanan kişilerin sitrülin kullanmadan doktora danışması gerekir.



Şekil-7 Sitrülinin kimyasal yapısı

Peynir Altı Suyu Proteini (Whey Protein):

Peynir altı suyu proteini, peynir yapımında lorlardan ayrılan sütün sulu kısmı olan peynir altı suyundan elde edilen proteindir. Peynir altı suyu proteini β -laktoglobulin ve α -laktalbumin proteinlerince zengindir (sığır peyniraltı suyu proteinin %75 i) ve esansiyel amino asitleri içerir. Özellikle dalı zincir amino asitler içerir ve bunlardan izolösün miktarı yüksektir.

Atletik performans, düzenli olarak egzersiz yaparken tüketildiğinde, kas gücünü ve atletik performansı artırır. Günde 1-2 yemek kaşığı (25-50 g) toz halinde yemeklere eklenerek, sıvılarla karıştırılarak alınabilir.

Laktöz intoleransı veya alerjisi olanlarda peynir altı suyu proteinine duyarlı olabilir ve herhangi bir alerji semptomunda bunu sınırlamalı veya bundan kaçınmalıdır (Li ve ark., 2021).

Peynir altı suyu, üretimine, teknolojiye göre içerik oranları değişmektedir. İçerik oranlarına göre; whey protein konsantresi, whey protein izolatu ve hidrolize whey protein izolatu olarak sınıflandırılırlar. Bunlar;

-Whey Protein Konsantresi (WPC): Peynir Altı Suyu Protein Konsantresi (WPC), %30 ila %85 arasında protein içeren peynir altı suyu proteininin en popüler ve en az işlenmiş formlarından biridir.

-Whey Protein İzolatu (WPI): %90 ila 95 arasında protein içerir ve vücut kompozisyonunu iyileştirmek isteyenler tarafından kullanılır. Vücut geliştiriciler ve sağlık bilincine sahip kişiler için popüler bir seçimdir. Antrenman sonrasında veya gün boyu öğün yerine kullanılabilir uygun bir besin kaynağıdır.

-Hidrolize Whey Protein İzolatu: Vücudun kas kütlesi oluşturmaya ve korumasına yardımcı olmanın yanı sıra güçlü bir bağışıklık sistemi gibi diğer vücut fonksiyonlarını destekleyen esansiyel amino asitlerin kaynağıdır.

Soya Proteini:

Soya proteini, soya fasulyesinden elde edilen bitkisel bir proteindir, kolesterol içermez ve doymuş yağ oranı düşüktür. Soya protein izolatu %90-95 oranında protein içerir. Vejetaryenler ve/veya veganlar tarafından kullanılan bitkisel bazı protein kaynağıdır.

Soya proteininin amino asit bileşimi, kükürt içeren amino asitler hariç, yüksek kaliteli hayvansal proteinlerin amino asit yapılarına benzer.

Yumurta proteini:

Yumurta proteini, amino asit yapılarını karşılaştırmak için genellikle standart olarak kabul edilir. Sindirilebilirliği ve amino asit içeriğinden dolayı sporcular

tarafından protein kaynağı olarak tercih edilir. Lösin amino asiti bakımından zengindir.

Yumurta proteini direnç egzersizinden sonra 20 g ve 40 g dozlarda tüketildiğinde iskelet kası ve plazma proteinlerinin protein sentezini önemli lde arttırdığını göstermektedir.

KAYNAKLAR:

- AESAN. (2012) Report of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the condition for use of certain substances other than vitamins, minerals and plants in food supplements - 1, The Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN), Spain.
- Antonio J, Ellerbroek A, Peacock C, Silver T. (2017). Casein protein supplementation in trained men and women: morning versus evening. *Int J Exerc Sci.*, 10:479-86.
- Burke, Louise and Cato, Louise. (2015). Supplements and sports foods. In In L. Burke and V. Deakin (Ed.). *Clinical Sports Nutrition* pp. 493 - 591 McGraw-Hill Education.
- Boirie Y, Dangin M, Gachon P, Vasson MP, Maubois JL, Beaufrere B (1997). Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci.*;94:14930–5.
- Cruzat V, Rogero MM, Keane KN, Curi R, Newsholme P (2018). Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients* 10, 1564; doi:10.3390/nu10111564
- Donahoo W, Levine J, Melanson E. (2004). Variability in energy expenditure and its components. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*;7:599-605.
- FNB (2002/2005). Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on the Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes: Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Protein and Amino Acids. The National Academies Press .
- Forslund AH, El-Khoury AE, Olsson RM, Sjodin AM, Hambraeus L, Young VR. (1999). Effect of protein intake and physical activity on 24-h pattern and rate of macronutrient utilization. *Am J Physiol.*, 276,964–76.
- Gnoni A, Longo S, Gnoni GV, Giudetti AM, (2020). Carnitine in human muscle bioenergetics: Can carnitine supplementation improve physical exercise. *Molecules*, 25(1):182.
- <https://www.foodstandards.gov.au/consumer/nutrition/sportfood>. Australian Institute Of Sport (AIS) (2022). Position Statement: Supplements And Sports Foods In High Performance Sport.
- <https://ods.od.nih.gov/factsheets/ExerciseAndAthleticPerformance-HealthProfessional/>

- Li C, Meng H, Wu S, et al (2021). Daily Supplementation With Whey, Soy, or Whey-Soy Blended Protein for 6 Months Maintained Lean Muscle Mass and Physical Performance in Older Adults With Low Lean Mass. *J Acad Nutr Diet*.;S2212-2672
- Huang F., Chen X., Jiang X., Niu J., Cui C., Chen Z., Sun J. (2019). Betaine ameliorates prenatal valproic-acid-induced autism-like behavioral abnormalities in mice by promoting homocysteine metabolism. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 73:317–322.
- Medlineplus; <https://medlineplus.gov/druginfo/natural/873.html> (Erişim Tarihi 20.08.2024)
- Hulmi JJ, Kovanen V, Selanne H, Kraemer WJ, Hakkinen K, Mero AA. (2009). Acute and long-term effects of resistance exercise with or without protein ingestion on muscle hypertrophy and gene expression. *Amino Acids*.;37:297–308.
- Jäger, R., Kerksick, C., Campbell, B., Cribb, P., Wells, S., & Skwiat, T. et al. (2017). International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *Journal Of The International Society Of Sports Nutrition*, 14.
- Kreider RB, Almada AL, Antonio J, Broeder C, Earnest C, Greenwood M, Incledon T, Kalman DS, Kleiner SM, Leutholtz B, Lowery LM, Mendel R, Stout JR, Willoughby DS, Ziegenfuss TN. (2004). Exercise and Sport Nutrition Review: Research and Recommendations. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 1, 1-44.
- Markus CR, Olivier B, De Haan EH. Whey protein rich in alpha-lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stressvulnerable subjects. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:1051–6.
- Oowska, S., Moinard, C., Neveux, N., Loï, C. and Cynober, L. (2004). Citrulline increases arginine pools and restores nitrogen balance after massive intestinal resection. *Gut*, 53, 1781-1786.
- The German Federal Institute for Risk Assessment (BfR) (2019). Food supplements - High intake of isolated branched-chain amino acids can lead to health impairments No. 052
- Thomas DT, Erdman KA, Burke LM, MacKillop M. (2016) Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. *J Acad Nutr Diet*;116:501-28
- Wu G, (2009). Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids* 37(1), 1-17.

- VKM (2016). Risk assessment of "other substances" – L-arginine and arginine alpha-ketoglutarate. Opinion of the Panel on Nutrition, dietetic products, Novel Food and Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety, ISBN: 978-82-8259-197-3, Oslo, Norway
- Yılmaz G., İbiş S (2006). L-karnitinin sportif performans etkileri. SENDROM, 103-105.
- Wu N., Yang M, Gaur U., Xu H, Yao Y, Li D. (2016) Alpha-Ketoglutarate: Physiological Functions and Applications. Biomolecules & Therapeutics . Medicine, Chemistry
- Zajac A, Poprzecki S, Zebrowska A, Chalimoniuk M, Langfort J. (2010). Arginine and ornithine supplementation increases growth hormone and insulin-like growth factor-1 serum levels after heavy-resistance exercise in strength-trained athletes. J Strength Cond Res ;24:1082-90.
- Office of Dietary Supplements (ODS), https://ods.od.nih.gov/News/Carnitine_Conference_Summary.aspx
- Wu G, (2009). Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. Amino Acids 37(1), 1-17.

11. Bölüm

BALIKLARDA FUNGAL HASTALIKLAR

Banur BOYNUKARA ¹
Seyyal AK²
Mehmet Cemal ADIGÜZEL³

¹ Prof. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı;
bboynukara@nku.edu.tr; ORCID: 0000-0002-2967-213X

² Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı;
sak@iuc.edu.tr; ORCID: 0000-0002-6687-8401

³ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı;
mcemal.adiguzel@atauni.edu.tr; ORCID: 0000-0002-2385-9649

Özet

Balıklarda görülen mantar hastalıkları genellikle su kalitesinin bozulması, yaralanmalar, stres ve diğer enfeksiyonlar gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Bu hastalıklar balıklarda ciddi sağlık sorunlarına yol açmanın yanı sıra, ticari balık yetiştiriciliğinde ekonomik kayıplara neden olacak kadar yaygın ve yıkıcı olabilmektedir. Mantar enfeksiyonlarının erken tespiti, etkili tedavi yöntemleri ve hastalık önleme stratejileri hem balık sağlığının korunması hem de su ürünleri sektörünün sürdürülebilirliği açısından kritik öneme sahiptir. Bu bölümde balıklarda fungal hastalıklara sebep olan *Fusarium* spp., *Exophiala* spp., oomycetes (Saprolegniasis), microsporidians ve *Mesomycetozoea* hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Balık hastalıkları, *Exophiala* spp., Fungus, *Fusarium* spp., Oomycetes, Microsporidians, *Mesomycetozoea*

Abstract

Fungal diseases in fish are usually caused by various factors such as deterioration of water quality, injuries, stress, and other infections. In addition to causing serious health problems in fish, these diseases can be widespread and devastating enough to cause economic losses in commercial fish farming. Therefore, early detection of fungal infections, effective treatment methods, and disease prevention strategies are critical for both the protection of fish health and the sustainability of the aquaculture industry. The aim of this chapter is to provide information about *Fusarium* spp., *Exophiala* spp., oomycetes (Saprolegniasis), microsporidians, and *Mesomycetozoea* that cause mostly fungal diseases in fish.

Keywords: *Exophiala* spp., Fungi, *Fusarium* spp., Fish disease, Oomycetes, Microsporidians, *Mesomycetozoea*

Giriş

Su ekosisteminin en önemli üyelerinden olan balıklar; doğal sularda ve ticari su ürünleri yetiştiriciliği tesislerinde birçok çevresel etken ve patojenle karşı karşıyadır. Bu zorlu koşullar balıkların bağışıklık sistemlerini zayıflatır ve onları çeşitli hastalıklara karşı savunmasız hale getirir. Bu hastalıklar arasında yer alan mantar enfeksiyonları hem doğal yaşam ortamlarında hem de yetiştiricilik ortamlarında balık sağlığını tehdit eden en yaygın ve zararlı hastalıkların başında gelmektedir.

Balıklarda mantar enfeksiyonlarını genel olarak iki büyük mantar grubu oluşturur. Bunlar ölü organik maddelerle beslenen saprofit türler ve besinlerini canlı organizmaları enfekte ederek sağlayan parazit türlerdir. Bununla birlikte; mantarlar saprofitik olup fakültatif parazit olabildikleri gibi, parazitik olup fakültatif saprofit de olabilirler. Bu özellikleri oluşturdukları hastalıklar açısından oldukça karmaşıktır. Genel olarak ortak özellikleri hepsinin heterotrofik olmalarıdır. Mantarların sınıflandırılması ve dolayısıyla tanısı için yaşam siklusu, hifaların morfolojisi, üreme ünitelerinin ve sporlarının morfolojik yapısı gibi özelliklerinin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekir. Taksonomik açıdan tanımlanmaları henüz yeterince aydınlatılmamış olmakla birlikte, genetik dizileme çalışmaları arttıkça daha net ortaya çıkacaktır. Balıklarda genellikle fakültatif saprofit türler hastalık oluşturmaktadır. Mantarların oluşturdukları epizootikler; çevre koşulları, beslenme yetersizliği ve stres faktörlerinin arttığı durumlarda ortaya çıkar. Bunlara ek olarak bakteriyel, viral ve paraziter hastalıklar sonrası sekonder olarak da görülebilir. Bu bağlamda, su yaşamının sürdürülebilirliği ve balık sağlığının korunması açısından diğer enfeksiyöz hastalıklar gibi mantar hastalıklarının da önlenmesi için koruma ve kontrol uygulamalarına dikkat edilmelidir. Bu bölümde balıklarda mantar ve mantar benzeri hastalıklara en sık neden olan; *Fusarium* spp., *Exophiala* spp., oomycetes (Saprolegniasis), microsporidians ve *Mesomycetozoa* hakkında bilgi verilmektedir.

***Fusarium* spp.**

Fusarium türleri çevresel saprofitler olup, tropikal ve subtropikal bölgelerde su ve toprak bitkilerinde bulunan mantarlardır. Fırsatçı enfeksiyonlar, özellikle deniz balıklarında görülür ve çoğunlukla bireysel vakalar halinde ortaya çıkar. Balıklarda *Fusarium* enfeksiyonu, genellikle nekrotizan, granülomatöz dermatit olarak başlar ve sistemik lezyonlara dönüşür. İlerlemesi çeşitli faktörlere bağlı olarak (su kalitesi, doğal güneş ışığı vs.) birkaç günden birkaç haftaya kadar değişebilir. Etkenler, daha derin dokuları istila ettikten sonra tedavi şansı azalır.

Etiyoloji

Fusarium türleri, Ascomycota bölümü Hypocreales takımı, Nectriaceae ailesi altında yer alan mantar türleridir ve çoğunlukla hyphomycetes veya non-

dematiaceous mantarlar olarak isimlendirilirler. Balıklarda *Fusarium* enfeksiyonuna en fazla *Fusarium solani* tür kompleksi (FSSC) içinde yer alan türler neden olmaktadır. Bu tür kompleksi genetik sekanslama verileriyle tanımlanmış 60'tan fazla alt tür içermektedir. Son yıllarda, yapılan çalışmalarla üç sınıfa ayrılmıştır ve Veteriner Hekimliği açısından önem arz eden türlerin çoğu sınıf-3'te yer almaktadır. Balıklarda; *Fusarium oxysporum* ve *Fusarium moniliforme* kaynaklı vakalar da rapor edilmiştir. *Fusarium* türleri; trikotesen, zearalenon, fumonisin, enniatin, deoksinivalenol ve beauverisin gibi mikotoksinler üretir. Balıkların mikotoksinlere maruz kalması kontamine yemlerin (özellikle tahıl ve baklagil) tüketilmesiyle meydana gelir. Bu toksinlerin balıklar üzerindeki etkileri (gelişimsel anomali, düşük büyüme oranı gibi) çeşitli deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur.

Epidemiyoloji

En önemli bulaşma yolu horizontal yoldur. FSSC ve diğer *Fusarium* türleri bitkilerde, omurgasızlarda, amfibilerde, suda yaşayan sürüngenlerde, tüm sucul habitatlarda, kanatlılarda ve memelilerde tespit edilmiştir ve bunlar bulaşmada rol oynayabilir. Yapılan araştırmalar, *Fusarium* spp. kaynaklı hastalıkların özellikle deniz balıklarında (köpek balığı türleri, vatoz, balon balıkları, çizgili denizatları gibi) görüldüğünü, tatlı su balıklarında ise çok az vaka rapor edildiğini ortaya koymaktadır.

Mukus, deri, yüzgeçler veya gözlerde travma nedeniyle etkenlere direkt maruz kalmak, yerleşim sıklığı (yüksek stok yoğunluğu), kapalı alanların tasarımının uygun olmaması, su kalitesinin kötü olması, özellikle tropikal köpek balıkları için uygun olmayan su sıcaklığı, balık nakilleri sonrası oluşan stres gibi faktörler hastalığın ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Yağmurlu mevsimlerde, sucul ekosistemlerdeki organik madde seviyelerinin artması, bu patojenlerin büyümesi için önemli bir kaynaktır. Balıkların yaşadıkları ortamda antibiyotik, sodyum hipoklorit ve ağır metal gibi kimyasalların birikimi, patojen mikroorganizmalar arasında bu maddelere karşı direncin gelişimine neden olmaktadır. Dirençli patojenler zaman içerisinde hızla çoğalarak, hava yoluyla yayılıp diğer çevresel izolatlardan daha baskın hale gelmektedir.

FSSC ve *F. oxysporum* zoonoz enfeksiyonlara neden olduğu için halk sağlığı açısından risk oluşturmaktadır.

Klinik Bulgular

İştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik ve anormal yüzme (yavaş, spiral gibi) yaygındır. Deride lezyonlar özellikle baş, yan hat, yüzgeç kenarları ve kuyruk boyunca olup; beyaz, pembe veya kırmızı püstüller, şişmiş yan hat gözenekleri, eritem veya depigmentasyon şeklinde görülebilir. Lezyonlar beyaz viskoz sıvı veya kan

içerebildiği gibi ülseratif hale dönüştüğünde kas, kıkırdak veya kemiklerin görünür hale gelmesine sebep olabilir. Bazı durumlarda lezyonlar sistemik hale geçerek karaciğer, dalak, böbrek ve beyni enfekte edebilir. Ekzoftalmus görülebilir.

Ölümler, eksternal lezyonların ortaya çıkmasından günler, aylar sonra görülebilir. Postmortem muayenede karaciğer ve dalakta granülom, dalakta büyüme, hepatoportal kan damarlarının tıkanması, perivasküler ödem ile ilişkili sinüzoidler ile kendini gösteren patolojik bulgular vardır.

Yapılan deneysel bir çalışmada, farklı konsantrasyonlarda fumosin B1(FB1) toksini içeren mısır bazlı diyetle beslenen yayın balıklarının karaciğerlerinde toksinin miktarına bağlı olarak lipid içeren vakuoller, lenfosit infiltrasyonu ve dağınık nekrotik hepatositler tespit edilmiştir.

Tanı

Hastalık; deri ülserleri ile ilişkili fungal hastalıklardan hypalomycosis (*Aspergillus*, *Paecilomyces*, *Penicillium* spp. gibi) ve Phaeohyphomycosis (*Exophiala* spp. gibi) ile karışabilir.

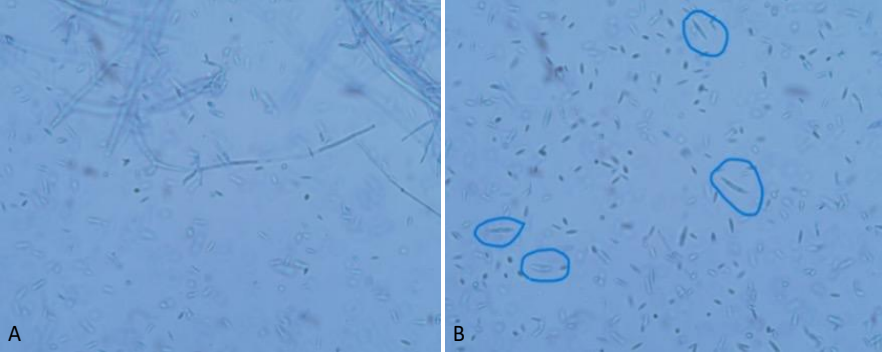
Tanı, solungaç, deri veya doku histopatolojisi, kültür ve moleküler testler yardımıyla yapılır. Otopside, genellikle nekrotizan, hemorajik dermatit vardır. Lezyon içi fungal hifler; sıklıkla altta yatan iskelet kasına, sinirlere ve kan damarlarına yayılabilir ve kıkırdak ve kemiklere invaze olabilir.

Mikolojik izolasyon ve identifikasyon için laboratuvarında lezyonlu alanlardan içerisine antibiyotik katılmış Potato Dextrose Agar (PDA), Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) ve Dicholran Rose Bengal Chloramphenicol Agar (DRBC) gibi besiyerlerine ekim yapılır. Besiyerlerinde üreyen etkenlerin makroskopik olarak koloni rengi, çapı ve özelliklerine bakılır (Şekil 1).



Şekil 1. *Fusarium* spp. makroskopik petri görüntüsü (Boynukara ve ark. 2023 tarafından yapılan çalışmada fotoğraf S. Öztürk Köse tarafından çekilmiştir).

Mikroskopik olarak kolonilerden laktofenol pamuk mavisi ile boyama yapılarak koloni rengi, mikrokondia varlığı ve şekli ile makrokonidyanın boyut ve şekli incelenir. Mikrokondialar her türde bulunmamakla birlikte, buldukları türlerde elipsoid, oval, tek veya çift hücreli küçük yapıdadır. Bazı türlerde klamidosporların varlığı tür teşhisinde önem taşımaktadır. Makrokonidialar hilal şeklinde 3-4 septalı ve uç kısımları sivri şeklindedir (Şekil 2). Ayrıca aerial hif renkleri farklı türlerde pembe, kahverengi ve krem olabilmektedir. Bu hiflerin rengi *Fusarium* türlerinin klasik taksonomisinde kullanılır.



Şekil 2. *Fusarium* spp. laktofenol pamuk mavisi boyaması ile mikroskopik görüntüsü (A), *Fusarium* spp. hif ve makrokonidia yapıları (B). (Boynukara ve ark. 2023 tarafından yapılan çalışmada fotoğraf S. Öztürk Köse tarafından çekilmiştir).

Kesin tanı için PCR ve ardından dizileme analizleri gereklidir. Özellikle MRI (Magnetic Resonance Imaging) tanısal görüntüleme, enfeksiyonun kapsamını belirlemede yardımcı olabilir.

Tedavi

Öncelikle; deride travmaya sebep olan kaynaklar ve diğer stres faktörleri ortadan kaldırılmalıdır. Tedavi; antifungal ilaçların sınırlı penetrasyonu ve yüksek minimum inhibitör konsantrasyonları nedeniyle nadiren başarılı olur. *In vitro* testlerde etkenlerin posakonazol, vorikonazol ve amfoterisin B ye karşı yüksek oranda duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir. Vorikonazol, tedavide en fazla kullanılan antifungaldir (oral yolla, 24 saatte bir 10–50 mg/kg). Balıklarda terapötik düzeyi belirlemek için sıklıkla serum seviyesinin izlenmesi önerilmektedir. Tedavi aylarca sürebilir. Etkenlerin; flukonazol, itrakonazol, flusitozin ve ekinokandinlere karşı *in vitro* düşük duyarlılık oluşturduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada, itrakonazolün çizgili deniz atlarında düşük *in vivo* duyarlılık gösterdiği belirtilmektedir. İlaveten; sıvı ve uygun beslenme tedavisi ile birlikte destekleyici

bakım genellikle endikedir. İlaç kullanımı ve tedavi prosedüründe ilgili mevzuatlara uyulmalıdır.

Koruma

Stres faktörlerini azaltmak veya ortadan kaldırmak, hasta hayvanları izole ederek bulaşmayı engellemek, yerleşim sıklığını azaltmak, uygun sosyal gruplar, habitatlar, barındırma koşulları, iyi su kalitesi ve uygun su sıcaklığı oluşturmak, iyi besleme, doğru taşıma ve nakil protokolleri koruma kontrol açısından önemlidir.

Kültür balıkçılığı ve akvaryumlarda; ince filtrasyondan sonra UV ve/veya ozon dezenfeksiyonundan geçmiş şebeke veya yeraltı suyu kullanmak ve işlenmemiş yüzey sularını kullanmaktan kaçınmak, yüksek su akışı hızı/ devri oluşturmak, koruma ve kontrol açısından alınması gereken tedbirler arasındadır.

Zoonoz Önemi

FSSC ve *F. oxysporum* zoonoz enfeksiyonlara neden olmaktadır. İnsanlarda kontamine kontakt lens veya kontakt lens solüsyonu ile temas veya göz travmasından sonra keratit oluşabilir. Enfekte hayvanlarla temas/ travma sonrası tırnak enfeksiyonları görülebilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde sistemik yayılma nadiren bildirilmiştir. Hastalık, insanlarda “fusariosis” olarak isimlendirilmektedir ve tedavide sıklıkla amfoterisin B ve klotrimazol kullanılmaktadır.

***Exophiala* spp.**

Exophiala spp. fırsatçı fungal patojenler olup, özellikle gıda ve akvaryum balık türlerinde kutanöz, subkutanöz lokal ve sistemik faeohifomikozislere ve kronik nekrotizan granülomatöz hastalığa neden olurlar. Akvaryum balıkçılığında bireysel veya aynı türden küçük gruplar arasında sporadik bir seyir gösterir. Su ürünleri yetiştiriciliğinde epizootikler rapor edilmiştir. Başarılı bir tedavisi yoktur.

Etiyoloji

Exophiala türleri, Ascomycota bölümü Chaetothyriales takımı, Herpotrichiellaceae ailesi altında yer alan mantar türleridir. Dematiaceous, phaeoid veya melanize mantarlar veya siyah maya olarak adlandırılırlar. Su kaynaklı türlerin çoğu salmonis sınıfı içinde yer alır. Bu sınıf içerisinde balıkları en sık enfekte eden türler *Exophiala salmonis*, *Exophiala pisciphila* ve *Exophiala psychrophila*'dır. Enfeksiyona sebep olan diğer su kaynaklı türler; dermatitidis sınıfında *Exophiala angulospora*, bantiana-sınıfında *Exophiala lacus* ve jeanselmei-sınıfında yer alan *Exophiala xenobiotica*'dır. Faeohifomikoza (hücre duvarında melanin içeren koyu pigmentli septalı hifleri olan mantarların sebep olduğu enfeksiyon) neden olabilen

mantarlar arasında da *Phoma*, *Wangiella* ve *Veronaea* spp. bulunur. Etiyolojik ajanlar farklı organları enfekte etse de en çok etkilenen organ böbreklerdir. Dokularda yuvarlak hatlar ile sınırlanmış gri-kahverengimsi nekrozlar oluşur.

Epidemiyoloji

En önemli bulaşma yolu etkenlere direkt maruz kalmak ve kontamine gıdaların veya yemlerin ağız yoluyla alınmasıdır. Yerleşim sıklığı (yüksek stok yoğunluğu), uygun olmayan çevre ve su sıcaklığı veya su sıcaklığındaki ani değişiklikler hastalığın oluşmasında hazırlayıcı nedenler arasındadır. *Exophiala* spp.; amfibiler ve suda yaşayan omurgasızlarda da bulunmaktadır ve hastalığın balıklara bulaşmasında bu türlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Dünya çapında sucul habitatlarda ve toprakta yaygın olup, çok bulaşıcı değildir.

Exophiala spp. kaynaklı raporlar; daha çok çiftlik salmonidlerinden (Cutthroat alabalığı, Atlantik somonu) demersal veya demersopelajik teleostlardan (Amerikan pisi balığı, Atlantik pisi balığı, zeytin pisi balığı, Atlantik morina balığı, King George mezgiti), syngnathidlerden (otlu deniz ejderi, yapraklı deniz ejderi) ve kemikli balıklardan (kanal yayın balığı , çizgili jacks) olup, elasmobranchlardan (yumuşak köpek balığı, kabarık köpek balığı, zebra köpek balığı, dikenli gitar balığı) vaka bildirimleri daha azdır. Nakil ve deniz suyuna transferden hemen sonra hastalığın en fazla görüldüğü grup olan salmonidlerin takibi, enfeksiyonun kontrolü açısından önemlidir. Enfeksiyon ile ilgili raporlar çoğunlukla tek bir balık türüyle sınırlı olduğu için *Exophiala* spp.'lerin türe özgü olabileceğini düşünülmektedir.

Balıklarda tespit edilen *Exophiala* türlerinin zoonozluk potansiyeli oldukça düşüktür.

Klinik Bulgular

Bir tek bireyin veya birkaç aynı türün etkilendiği, haftalar veya aylar süren kronik bir hastalıktır. Uyuşukluk, iştahsızlık, beslenmede azalma ve kilo kaybı vardır. Dispne veya takipne, kolonik distansiyon ve nörolojik bozukluklar ve yüzme kesesi tutulumuna bağlı olarak anormal yüzme (örneğin spiral veya daire çizme) görülebilir. Deri lezyonları; depigmentasyon, deride kitleler veya bazen krateriform şekilli kronik deri ülserleri şeklindedir. Lezyonların kenarları siyah olabilir. Bazı vakalar sadece deri lezyonları ile sınırlı kalır ve sistemik semptomlar görülmez. Lezyonlar çoğunlukla yavaş ilerlemekle birlikte durağan da kalabilir. Hastalığın morbidite ve mortalite oranı genellikle düşüktür (örneğin; zeytin pisi balığında enfeksiyon deri ile sınırlıdır ve ölümler nadirdir). Salmonidler'de %50 mortaliteye varan epizootikler görülebilir. Akvaryum balıklarında sporadik ölümler vardır.

Tanı

Balıklarda hifli granülatöz yangı lezyonları atipik oomycetes, *Fusarium* spp. ve *Paecilomyces* spp. ile karışır. Kesin tanı histopatoloji, kültür ve PCR ile yapılır. Lezyonlu deri, solungaç, beyin, böbrek gibi organlardan örnekler alınarak incelenir. Histopatolojik incelemede 2-3 µm çapında, ince duvarlı, düzensiz septalı veya septasız, koyu sarıdan kahverengiye değişen renkte dik açılı dallanma gösteren ince mantar hifleri gözlenir. Nekropside organlarda büyüme, iç organlar boyunca multifokal birleşen odaklar olabilir ve bu odaklar genellikle siyahtır. Ancak ten rengi veya beyaz da olabildiği gibi büyük multinodüler kitlelere de dönüşebilirler. Histopatolojide lezyonlu alanlarda intradermal mantar hifleri ile nekrotizan, granülatöz yangı vardır. Granülomların içinde çok sayıda dev hücre ve mineralizasyon görülebilir.

Mikolojik izolasyon ve identifikasyon amacıyla lezyonlu bölgelerden alınan örneklerden mantar besiyerlerine ekim yapılır. *Exophiala* türleri antibiyotik katılmış Sabouraud veya Potato Dextrose Agar gibi besiyerlerinde yavaş fakat kolay ürerler. Miselyumlar genellikle koyu renklidir. İnkubasyon süresi uzadıkça aerial miselyumunun gelişmesiyle süet benzeri zeytin yeşili griye dönüşür. Etkenler besiyerinde çoğunlukla kahverengi pigment üretir, maya benzeri hücreler önce ince duvarlı ve koyu pigmentli olup, sonrasında kalın duvarlı forma dönüşürler. Farklı *Exophiala* türlerinde konidyum hücreleri roket şeklinde olabilir. Konidyum hiyalin ile soluk kahverengi, tek hücreli, yuvarlak-obovoid, 2-4x2.5-6 µm çapında pürüzsüz duvarlıdır. Türlerin kesin olarak tanımlanabilmesi için PCR ve dizi analizi gereklidir.

Tedavi

Etkili bir tedavi bildirilmemiştir. Antifungal tedaviye mutlaka kültür ve *in vitro* duyarlılık testleri yapıldıktan sonra başlamak ve birkaç ay devam etmek gerekir. Yapılan çalışmalarda; itrakonazol ve posakonazolun, *Exophiala* spp.'ye karşı vorikonazol, flukonazol, kaspofungin veya amfoterisin B'den daha fazla *in vitro* duyarlı olduğu gösterilmiştir. Destekleyici tedavi ve lezyonlu ölü dokunun cerrahi müdahaleyle temizlenmesi tedaviye yardımcı olabilir. İlaç kullanımı ve balıkların imhasında ilgili mevzuatlara uyulmalıdır.

Koruma

Etkenlere maruz kalma bulaşmanın ortadan kaldırılması, stres faktörlerinin ve yerleşim sıklığının azaltılması, uygun sosyal gruplar ve habitatların bir arada tutulması, su kalitesinin iyi ve su sıcaklığının uygun olması, yüksek su akışı ve devir hızı, iyi besleme, uygun taşıma ve nakil protokolleri, akvaryum ve kapalı üretim alanlarda sirkülasyon suyunun ince filtrasyon ve ardından UV ve/veya ozon ile

dezenfeksiyonu, yem depolarının ve depolama koşullarının protokollere uygun olması ve denetimlerinin düzenli yapılması gerekir.

Zoonoz Önemi

Balıklarda bulunmayan ve daha yüksek sıcaklıklarda üreyebilen bazı *Exophiala* türleri (*E. dermatitidis*, *E. spinifera*, *E. asiatica*, *E. oligosperma*) zoonotik potansiyele sahiptir. Balıklarda tespit edilen türlerin (*E. salmonis*, *E. xenobiotica*) zoonotik potansiyeli daha düşük olup, bağışıklık sistemi baskılanmış insanlarda nadiren deri lezyonları yaptığı bildirilmektedir.

Oomycota (Saprolegniasis)

Oomycota, balıkların derisini, solungaçlarını, yumurtalarını enfekte eden oomycetes veya su küfleri olarak bilinen mantarlardır. Tatlı ve tuzlu su ortamlarında yaygın fırsatçı patojenler olup, yetiştiricilik ortamlarında en çok yaygın balıkların ve alabalıkları etkilerler. Enfeksiyon çoğunlukla travma veya sıcaklık stresine bağlı olarak ortaya çıkar. Balıkların nekrotik dokularında, deri, solungaç, yüzgeç, ağız ve gözlerinde beyaz pamuksu lezyonlar oluşur. Atipik oomisetler daha derin dokulara hızlı yayılır ve kronik enflamasyona sebep olurlar. Yabani ve kültür balıklarında *Aphanomyces invadans*'ın neden olduğu mevsimsel salgınlar bildirilmiştir. Oomiset türleri; iyi bakım ve tedaviye olumlu cevap vermekle birlikte, sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlar görülür.

Etiyoloji

Oomycota bölümü, Saprolegniaceae ve Leptolegnellaceae ailesi altında yer alan türlerdir. Oomisetler; beslenmeleri, ipliksi büyümeleri ve üremeleri mantarlara benzediği için başlangıçta mantarlar alemi içinde sınıflandırılmışlardır. Ancak, diyatomlar (*Bacillariophyta*), kahverengi ve altın-kahverengi alglerle daha yakın ilişkili oldukları için “gerçek mantar olmayan” bir grup patojen olarak tanımlanmaktadır. Grubun taksonomik bilgileri; moleküler tabanlı çalışmalar ve analizler arttıkça elde edilecek verilere göre değişebilecektir.

Oomisetler öncelikle yüzgeç, deri veya solungaçlarda lezyonlar oluştururlar. Bu türler; *Achlya* spp., *Branchiomyces sanguinis* ve *Branchiomyces demigrans* (sadece solungaçlar), *Dictyuchus* spp., *Leptolegnia* spp. ve *Saprolegnia ferax*, *Saprolegnia diclina* ve *Saprolegnia parasitica*, *Saprolegnia australis*, *Saprolegnia delicata* dahil olmak üzere hem balıkları hem de yumurtalarını etkileyen çeşitli *Saprolegnia* türleridir. *Saprolegnia* türleri en çok alabalıklarda (Salmonid) hastalık yapar. *S. parasitica* en öldürücü etken olarak kabul edilir ve tatlı sularda yıkıcı enfeksiyonlara yol açar. *S. diclina* balık yumurtaları için ana tehdit olarak kabul edilir. Bu türler amfibileri, yumşakçaları, kabukluları, balıkları ve yumurtalarını enfekte ederek “Saprolegniasis” olarak bilinen hastalığa neden olurlar.

Daha derin doku invazyonu gösteren, atipik oomiset türü *Aphanomyces invadans* 'dır (*syn. piscicida*). Bu türün yaptığı enfeksiyon; “epizootik ülseratif sendrom, kırmızı nokta hastalığı, ülseratif mikoz, epizootik granümatöz, mikotik granümatöz” gibi farklı isimlerle adlandırılır.

Epidemiyoloji

Bulaşma daha çok direkt temasla (horizontal yol) olur. Oomycetes eşeyli ve eşeysiz olmak üzere iki farklı üreme döngüsüne sahiptir. Eşeyli üreme; iki gametin birleşerek kalın duvarlı bir oospor oluşturması ile gerçekleşir. Eşeysiz üreme; sporangiumun ucundan serbest kalan biflagellalı zoosporlar aracılığıyla gerçekleşir. Çevrede uygun bir konakçı yoksa zoosporlar enkist (kese içine alınmış) haldedir.

Gerçek mantarların aksine, büyüme ve sporulasyon için suya ihtiyaç duyarlar. *Oomycota* türlerinin önemli bir kısmının sporları düşük ıslarlarda çoğalabilir. Su sıcaklığının 15 °C'nin altında olması ve su kirliliği hastalığın ortaya çıkmasında etkilidir. Su sıcaklığındaki azalma, balıklarda fizyolojik stres oluşturarak bağışıklığı düşürür. Oomisetler biyofilm içinde hayatlarını sürdürebildikleri için daldırma yöntemiyle yapılan tedavilere ve dezenfektanlara oldukça dirençlidirler.

Tipik oomisetler; tüm dünyada tatlı sularda ve kemikli tatlı su balıklarında yaygın olarak bulunur. Ayrıca acı su habitatlarında ve kemikli acı su balıklarında da tespit edilmiştir. Akvaryum balıkları arasında en fazla; Japon balığı (*Carassius auratus*), lepistes (*Poecilia reticulata*) ve kılıç kuyrukta (*Xiphophorus* spp.) görülür. *Branchiomyces* spp. ve özellikle siprinidlerde (*Cyprinidae*) de yaygındır. Yetiştiricilikte en çok etkilenen türler arasında hastalığın “kış ölümü, pamuk yünü hastalığı” olarak tanımlandığı kanal yayın balığı (*Ictalurus punctatus*), dere alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) ve kahverengi alabalık (*Salmo trutta*) vardır. Tatlı su balığı yumurtalarında, özellikle döllenmemiş yumurtalarda çok kolay ürerler.

Atipik oomiset türü olan *Aphanomyces invadans*; dünya genelinde tatlı ve acı sularda çok yaygın görülen bir tür olmayıp, çeşitli tatlı ve acı su balıklarında hastalık oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'nin Körfez ve Atlantik kıyılarında, Güney Afrika, Güney ve Güneydoğu Asya, Japonya ve Avustralya'da *A invadans* kaynaklı epizotik raporlar mevcut olup, 2019 yılından beri Avrupa'da bildiri yapılmamıştır. Yabani balıklardan Atlantik menhaden (*Brevoortia tyrannus*), mahkum balığı (*Archosargus probatocephalus*), çizgili kefal (*Mugil cephalus*) ve beyaz kefal (*Mugil curema*), gümüş levrek (*Bairdiella chrysoura*), siyah davul (*Pogonias cromis*), büyük ağızlı levrek (*Micropterus salmoides*), Amerikan tirsi balığı (*Alosa sapidissima*), büyük yılanbaşı (*Channa maburulus*) ve mavi balıkta (*Lepomis macrochirus*) doğal enfeksiyonlar rapor edilmiştir.

Balıklarda tespit edilen oomisetlerin bilinen zoonotik bir potansiyeli yoktur.

Klinik Bulgular

Mukus, deri, yüzgeç veya solungaçlarda travma, suyun tuzluluk oranında değişiklik, kötü su kalitesi ve suda amonyak miktarının artması, su sıcaklığındaki değişiklikler özellikle ani düşüşler, gıda maddelerinin kötü depolanması veya bozuk gıdalar ve fazla gıdanın ortamdaki uzaklaştırılmaması yüksek organik yük ve özellikle ortamdaki çürümüş maddeler, düşük su akış ve/veya devir hızı, yüksek stok yoğunluğu (yerleşim sıklığı) uygun olmayan sosyal gruplar veya habitatların bir arada bulunması, diğer hastalıklar (özellikle ektoparazitler, virüsler veya deriye zarar veren *Flavobacterium spp.* gibi) enfeksiyonun oluşmasında hazırlayıcı sebeplerdir.

Tipik oomycetes;

Bir veya daha fazla türden bireysel veya birden fazla balık etkilenir. Deri lezyonları tipik olarak yaralarda, pedinkül veya kafada başlar ve devamında kaudal, adipoz ve anal yüzgeçlerin etrafında görülür. Başlangıçta, lezyonlar deri üzerinde hilal veya dairesel şekilde gri-beyaz, kabarık, pamuk yünü görünümündedir. Döküntü ve algler biriktikçe lezyonlar kahverengi veya yeşil olur. Lezyonlar fokal veya multifokal olabilir ve komşu lezyonlarla birleşerek vücut boyunca yayılabilir ve nadiren yüzeysel kasın altına uzanır. Solungaç lezyonları şiddetli ise dispne veya takipne görülebilir. Yumurtalarda küf, ölü yumurtalardan sağlıklı yumurtalara yayılan ve boğularak ölüme yol açan kalın miselyum tabakası ile tespit edilir. Sistemik belirtiler (iştahsızlık gibi) nadir olup, hastalığın morbidite ve mortalitesi düşüktür. *Branchiomyces spp.*'lerden ileri gelen enfeksiyonlarda solungaç hasarı nedeniyle mortalite daha yüksek olabilir.

Atipik *Aphanomyces invadans*;

Genellikle bir veya daha fazla türde, bir veya birden fazla balık etkilenir. Sıklıkla başın arkasında ve perianal bölgede derin, düzensiz, çok odaklı hızlı gelişen deri ülserleri görülür. Deride ince erozyonlar, peteşi veya depigmentasyon vardır. İştahsızlık, zayıflama, düzensiz yüzme veya denge kaybı görülür. Keratit veya ödeme bağlı korneal opasite dikkat çeker. Geç evrelerde uyuşukluk, dispne veya takipne, diğer enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık, karaciğer, dalak ve böbreğin sistemik mikoza görülebilir. Hastalığın morbidite ve mortalitesi yüksek (>%50) olup, 10-30 gün içinde görülmeye başlar.

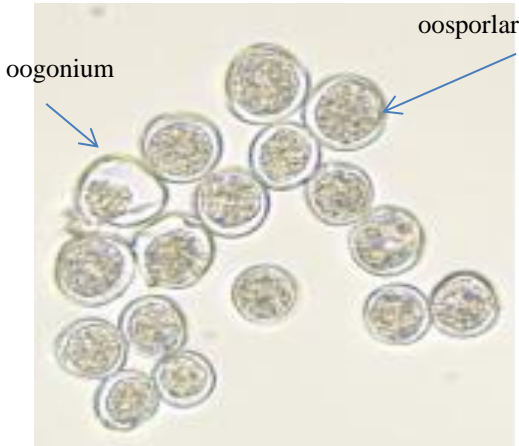
Tanı

Tatlı su veya acı su balıklarının derisi, yüzgeçleri veya solungaçlarındaki beyaz pamuksu (pamuk yünü) lezyonlar, *Flavobacterium spp.*, sapsız siliyatlar ve diğer fungal etkenlerin yaptığı hastalıklarla karışabilir.

Oomisetler, genellikle direkt mikroskop altında deri kazıntısı veya solungaç biyopsisinde görülen mantar hiflerine dayanarak teşhis edilir. Atipik oomisetlerin tanımlanması için histopatoloji, kültür ve PCR gerekir.

Tipik oomiset enfeksiyonlarında, yüzeysel hifler çeşitli işlemler esnasında kaybolabilir, ancak bazı hifler genellikle dokularda nekroz ve ödem ile birlikte görülür. Enflamatuar yanıt çok az veya hiç olmayabilir. Atipik oomisetlerin histopatolojisinde kas ve iç organlara yayılan hiflerle birlikte granülatöz enflamasyon ve nekroz vardır. *Cyprinidae* ve *Branchiomyces* spp.'lerde enfeksiyon genellikle solungaçlarla sınırlıdır. *Saprolegnia* spp.'lerde bağırsak enfeksiyonu ve peritoneal saprolegniasis yaygındır. Septumsuz hiflerin mide ve böbrek gibi iç organları istila ettiği görülebilir.

Lezyonlu bölgelerden alınan materyallerden antibiyotikli mantar besiyerlerine (Sabouraud veya Potato Dextrose Agar) ekim yapılır. *Oomycota* türlerinin izolasyonunda genellikle Yeast Agar/Broth kullanılmaktadır. Bu türler; besiyerinde beyaz pamuksu bir miselyum tabakası oluşturur. Hifler septasız, renksiz ve uzundur. Anteridia, kistler, zoosporlar, oogonia ve oosporların üreme yapıları, boyutu, şekli ve karakterleri taksonomik tanımlamada önemli rol oynar. Zoospor kistleri üzerinde bulunan yapıların (hair) boyut ve uzunlukları mikroskopik incelemede önemlidir. *Oomycata*'nın sporları genellikle kalın hücre duvarları içermektedir. Tanımlamada Oogonium ve oospor boyutları kullanılır. Oosporlar genel olarak oval, globaz veya subglobaz olabilir (Şekil 3). Türlerin kesin olarak tanımlanması için PCR ve sekanslama yapılması gerekir. *Aphanomyces invadans*'ın tanısında PCR ve ISH (In Situ Hibridization) kullanılır.



Şekil 3. *Albugo candida*'ya ait oosporların (*Oomycota*) mikroskopik görüntüsü. (Senem Öztürk, 2012; fotoğraf araştırmacının izniyle kullanılmıştır.)

Tedavi

Klinik belirtiler ortaya çıktığında bakım koşullarının düzeltilmesi ve tedavi birlikte yapılmalıdır.

Tipik oomyceteslerde bakım koşullarının düzeltilmesi amacıyla; öncelikle travmaya sebep olan nedenler (örn. habitatu veya sosyal grubu değiştirmek gibi) ortadan kaldırılmalı veya azaltılmalıdır. Özellikle ölü veya ölmek üzere olan balıklar, tüketilmemiş artık gıdalar ve döllenen yumurtalar başta olmak üzere fazla organik maddelerin mümkün olan en kısa sürede ortamdan uzaklaştırılması, mekanik temizlik ve dezenfeksiyonun artırılması, su akış ve/veya devir hızının yükseltilmesi, su kalitesini iyileştirilmesi, sıcaklık ve stres faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekir.

Tipik oomycetesleri tedavi amacıyla; bireysel vakalarda sedasyon ve lezyonlu bölgenin temizlenmesi (debridmanı) gerekir. Kanama nadiren görülür, risk faktörleri ortadan kaldırıldıktan sonra lezyonlar iyileşir. Balık gruplarının etkilendiği durumlarda daldırma tedavileri önerilir. Bu amaçla tatlı su yüzgeçli balıklarının ve yumurtalarının tedavisi için uygun protokoller çerçevesinde formalin, hidrojen peroksit, bakır sülfat gibi dezenfektanlara daldırma tedavisi uygulanır. Sekonder bakteriyel enfeksiyonları önlemek için sistemik antibiyotik tedavisi yapılabilir. Risk faktörleri ortadan kaldırılır ve lezyonlar tedavi edilirse prognoz iyidir ve kısa sürede iyileşme görülür. Bununla birlikte; risk faktörleri hala mevcutsa veya oomisetler korunaklı bölgelerde (örneğin solungaç lamellerinin veya biyofilmin derinliklerinde) canlılıklarını sürdürüyorsa, daldırma tedavisinden yanıt alınmaz ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilir.

Azol grubu antifungal ajanların etkisi sınırlıdır, çünkü oomisetler ergosterol sentezlemez ve hücre duvarları selüloz içerir. Bu durum ilacın penetrasyonunu sınırlar. Bununla birlikte, kombine azol grubu antifungal ilaçlarla tedavi çok az da olsa etkili olmaktadır.

Atipik *A. invadans* için etkili bir tedavi yoktur. Hastalığın daha fazla yayılmasını önlemek amacıyla sürünün yenilenmesi ve ardından ciddi temizlik ve dezenfeksiyon uygulanmalıdır. İlaç, dezenfektan kullanımı ve balıkların imhası ile ilgili yasal mevzuata eksiksiz uyulmalıdır.

Koruma

Stres faktörlerini ortadan kaldırmak, düşük stok yoğunluğu (yerleşim sıklığı), uygun sosyal gruplar ve habitatları bir arada tutmak, iyi su kalitesi ve uygun su sıcaklığı, iyi beslenme, doğru taşıma protokolleri, etkene maruz kalma ve bulaşma riskinin azaltılması, patojen içermeyen su kaynağı (örneğin belediye suyu veya ince filtrasyondan sonra UV ve/veya ozon dezenfeksiyonundan geçmiş yeraltı suyu), arıtılmamış yüzey suyu kullanmaktan kaçınmak, yüksek su akış ve/veya devir hızı,

ölü balıkların veya yumurtaların, tüketilmemiş gıdaların ve çürüyen bitkilerin uygun şekilde imha edilerek mümkün olan en kısa sürede uzaklaştırılması, yumurtaların dezenfeksiyonu da dahil olmak üzere temizlik ve dezenfeksiyon protokolleri (örneğin formalin veya hidrojen peroksit ile) iyi/doğru gıda depolama ve denetim protokolleri balıkları hastalıktan korumak için alınması gereken önlemlerdir. *A. invadans*'ın endemik olarak görüldüğü bölgelerde daha dirençli olan balıkların (sazan gibi) yetiştiriciliği yapılmalıdır.

Zoonooz Önemi

Oomyceteslerin balık kaynaklı bilinen zoonotik bir önemi yoktur. Bir *Oomycota* türü olan *Pythium insidiosum*'un insanları enfekte ettiğine dair raporlar mevcuttur ve bu durumun Amerika Birleşik Devletleri'nin güneyinde tropikal ve subtropikal bölgelerdeki endemik alanlarda enfekte tatlı su veya toprağa maruz kalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Kerevit Vebası

Kerevitlerde çok bulaşıcı ve öldürücü bir hastalık olan Kerevit Vebasının etkeni *Oomycota* bölümünde yer alan *Aphanomyces astaci*'dir. Etkenin zoosporları distile suda üç gün kadar hareketli kalır ve kistler iki haftaya kadar canlılıklarını korur. Etken 60°C ve üstü sıcaklıklarda yaklaşık 48 saatte, -20°C ve daha düşük sıcaklıklarda kısa süre içinde ölür. Konakçı dışında maksimum yaşam süresinin birkaç hafta olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kurumaya karşı çok duyarlı olup, sodyum hipoklorit ve iyodoforlar ile kısa sürede inaktive olur.

Bulaşma enfekte kerevitlerle direkt temas, kontamine su, ekipmanlar, balıklar ve su kuşları vasıtasıyla olur. Suda bulunan zoosporların duyarlı kerevitlere yapışmasında pozitif kemotaksis mekanizmasının rol oynadığı belirlenmiştir. Etken duyarlı hayvanların özellikle hasarlı kütikulasına tutunur. Ayrıca, ventral abdomende ve eklemlerin çevresinde bulunan yumuşak kütikulaya da yerleşir. Daha sonra epidermisin altında bulunan basal laminaya kadar ilerleyerek enfeksiyonu oluşturur.

Hastalığın şiddeti kerevitin türüne göre değişir. Kuzeybatı Avrupa'daki nehir kereviti (*Astacus astacus*), güneybatı ve batı Avrupa'daki beyaz pençeli kerevit (*Austropotamobius pallipes*), güneybatı Avrupa'nın dağ akarsuları ve doğu Avrupa ile Asya'daki ince pençeli kerevit (*Austropotamobius torrentium*) gibi türler, etkene karşı çok duyarlıdır. Türkiye'de iç sularda ve özellikle Ulubat gölünde yaşayan *Astacus leptodactylus* kereviti etkene oldukça duyarlıdır. Ülkemizde hastalık ilk defa 1984 yılında Çivril, daha sonra Eğirdir, Karataş ve Beyşehir göllerindeki kerevitlerde ortaya çıkmış ve yüksek oranda ölümlere sebep olmuştur. Salgınların erken evresinde popülasyonda enfeksiyonun yayılma hızı düşük olabilir (örneğin,

bir nehir popülasyonunda sadece birkaç hayvan etkilenebilir). Bu süre *A. astaci*'nin duyarlı hayvanlarda çoğalması, zoosporların suya karışıp yayılması, su sıcaklığındaki artış gibi çeşitli faktörlerin etkisine bağlı olarak birkaç haftadan aylara kadar değişebilir.

Enfeksiyonun yayılışı kademeli olarak artar ve genellikle ölüm oranı (özellikle ilk salgınlarda) %100'e kadar ulaşabilir.

Saha koşullarında salgınlar genellikle 4-20°C'ler arasında ortaya çıkar. Zoosporlar optimum pH 6.0-7.5 arasında yaşamlarını sürdürür. Zoospor oluşumu sudaki CaCl₂ ile artarken, MgCl₂ ile inhibe olur.

Enfekte kerevitlerde iştahsızlık, uyuşukluk, yavaş ve koordinesiz bacak hareketleri, ekstremitelerde felç veya bazı ekstremitte ve kısıkaçlarda kopmalar, vücudu örten kitin kabukta oluşan koyu renkli geniş leke veya delikler, abdomen segmentleri, eklem membranları ve anal bölgede lezyonlar vardır. Dengesiz ve kalkık yürüyüş, kuyruk kaçış tepkisinde zayıflama ve su dışında daha belirgin olmak üzere kerevitin dik durmadığı görülür. Kütikula üzerinde, özellikle eklemler, pençeler ve ağız çevresinde beyaz veya kremsi mantar lezyonları, kütikülden yumuşama ve renk değişikliği ve üzerinde ülser veya açık yaralar vardır. Bazı enfekte kerevitler, klinik belirti göstermeden aniden ölebilir. Ölü kerevitlerde, özellikle kuyruk ve pençelerde pembemsi veya kırmızımsı bir renklenme görülebilir. Enfekte kerevitlerin dış iskeleti yumuşak veya kırılabilir, bu da kabuk değiştirmede zorluklara yol açar.

Patolojik incelemelerde kabukta mantar hiflerinin çoğaldığı kahverengi veya siyah lekeli alanlar ve yumuşama vardır. Kuyruğun altındaki yumuşak bölgelerde ince siyah çizgiler ve kronik olarak enfekte olmuş kerevitlerde melanize (siyah) kabuk dikkat çeker. Lezyonlu bölgelerden hazırlanan preparatların direkt mikroskopik incelemesinde kütikula üzerinde hifalara rastlanır.

Hastalığın tanısı için laboratuvara, klinik belirti gösteren canlı kerevitler ve sağlıklı görünen canlı kerevitler birlikte gönderilmelidir. Canlı kerevitler küçük deliklerle donatılmış polistren veya eşdeğer kaplarda taşınmalı ve kabın içindeki sıcaklık 16°C'yi geçmemelidir. Sıcak havalarda, su sıcaklığının yükselmesini önlemek için buz paketleri kullanılabilir. Buz paketleri hayvanlara direkt temas etmemelidir. Kerevitler nemli bir ortamda taşınmalıdır. Bu amaçla nemlendirilmiş odun talaşı, odun yünü, gazete veya çim/saman kullanılabilir. Taşıma suyundaki oksijen miktarına dikkat edilmeli ve örnekler 24 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır.

Laboratuvarda izolasyon amacıyla mantar besiyerlerine ekim yapılarak 16-20°C'de inkübasyona bırakılır. İnkübasyon süresi sonunda besiyerinde üreyen kolonilerin makroskopik ve mikroskopik morfolojileri değerlendirilir. Mikroskopik olarak septumsuz, granüler, renksiz, şeffaf sitoplazmaya sahip, yuvarlak uçlu kısa

dallı hifalar *A. astaci* olarak değerlendirilir. Kesin teşhis PCR ve DNA dizi analizi ile yapılır.

Korumada yapılacak en önemli işlem, etkenin popülasyona girişini engellenmektir. Etken popülasyona girdikten sonra yayılmanın kontrol edilmesi mümkün değildir. Bu amaçla enfekte canlı ve ölü kerevitler, kontamine su, ekipman veya patojeni taşıyabilecek her türlü materyal duyarlı hayvanların bulunduğu popülasyondan hızla uzaklaştırılmalıdır. Etkenin taşınmasında ve yayılmasında rol oynayan balık ve su kuşlarının hastalıklı popülasyonla teması kesilmelidir. Kültür ortamında kerevit yetiştirilen çiftliklerde biyogüvenlik kurallarına uyulmalıdır.

Hastalık ülkemizde 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanununun ilgili yönetmeliklerine göre ihbarı mecburi hayvan hastalıkları içerisinde yer almakta olup, tespiti durumunda ilgili mevzuat hükümleri çerçevesinde işlem yapılması gerekmektedir.

Microsporidia

Omurgasızları ve balıkları enfekte eden, zorunlu, hücre içi mantarların yer aldığı önemli bir gruptur. Bu grupta yer alan mantarların çoğu doku ve/veya hücrelerde spesifik olarak enfeksiyona neden olur. Mikrosporidyalar deride ksenoma adı verilen spor dolu kistler oluştururlar. Bu grupta yer alan bazı türler sistemik enfeksiyonlara sebep olabilir. Etkenler asemptomatik olarak konak üzerinde bulunur ve uygun şartlarda enfeksiyon meydana getirirler.

Etiyoloji

Organizma fungi alemi, *Microsporidia* bölümü içinde yer alır. Bu mikroorganizmalar önceleri protozoalar içinde sınıflandırılmış, genetik çalışmalar sonrasında mantar olarak kabul edilmiştir. *Microsporidia*'ların 160'tan fazla türünün balıklarda enfeksiyona neden olduğu rapor edilmiştir. Yaygın olarak bildirilen mikrosporidyalar arasında *Glugea*, *Heterosporis*, *Loma*, *Nucleospora*, *Ovipleistophora*, *Pleistophora*, *Pseudoloma*, *Spraguea* ve *Tetramicra* cinsleri yer alır.

Epidemiyoloji

Mikrosporidyalar balıklarda direkt gelişen bir yaşam döngüsüne sahiptir. Bulaşma çoğunlukla horizontal yolla olur. Vertikal bulaşma *Loma*, *Ovipleistophora*, *Pleistophora* spp. gibi bazı türler için önemlidir. Sporlar, enfeksiyondan haftalar veya aylar sonra balığın ölümü ile veya lezyonların açılması sonucu oluşur ve düşük sıcaklıklara dayanıklı olup, çevrede aylarca kalabilir. Sporlar uygun bir konak hücresi bulduğunda kutupsal tüp dışarı çıkar ve sporoplazm hücreye enjekte edilir. Konak hücresinde çoğalma merogoni (ikili bölünme) veya skizogoni (çoklu bölünme) ile gerçekleşir. Ardından sporun etrafı kalın bir şekilde sarılarak sporogoni

ve ksenoma adı verilen bir çekirdekli dev hücreler oluşur ve bu hücrelerin içi sporlarla doludur. Bunların çevreye yayılması ile yeni türler meydana gelir.

Mikrosporidyalar tüm dünya genelinde tatlı ve tuzlu su habitatlarında bulunan mantar türleridir. Tür düzeyinde daha sınırlı alanlarda bulunur, örneğin *Heterosporis sutherlandae* Kuzey Amerika'da yaygın olarak görülür.

Hastalığın ortaya çıkışında karantina alanının olmaması, vahşi balıklarla temas, yüzey suyu kullanımı gibi biyogüvenlik uygulamalarındaki yetersizlikler, uygun su sıcaklığının sağlanamaması (örneğin *Loma salmonae* 13-17 °C arasını tercih eder), düşük su akış hızı veya devri ve hastalığa yatkın ırkların beslenmesi rol oynamaktadır. Bunlara ek olarak yüksek stok yoğunluğu (yerleşim sıklığı), kötü su kalitesi, yakın zamanda yapılan balık nakilleri gibi durumlarda strese neden olduğu için hastalığın ortaya çıkışında rol oynamaktadır.

Mikrosporidyalar ılıman iklimdeki tatlı su balıklarında yaygındır. Çoğu etken sadece bir tür veya yakından ilişkili bir grup balıkta enfeksiyona neden olur. Örneğin; deniz atlarında *Glugea heraldi* ve somon balıklarında (özellikle Chinook ve coho) *Loma salmonae* ve *Nucleospora salmonis* etkenleri enfeksiyona neden olur. Bazıları daha geniş konak yelpazelerine sahiptir. Örneğin; tetralar, sazanlar, gupiler, çiklitler, kılıçkuyruklar ve molilerde *Pleistophora hyphessobryconis* mantarları görülmektedir. *Dasyatispora levantinae* türü elasmobranslarda (testere balığı, vatoz ve köpekbalıklarının yer aldığı sınıf) görülen ilk mikrosproidian olup yaygın olarak vatozlarda enfeksiyona neden olur.

Balıklarda tespit edilen mikrosporidyalardan bilinen zoonotik bir potansiyeli yoktur.

Klinik Bulgular

Mikrosporidyalar genellikle asemptomatik taşıyıcılar. Bulaşmadan haftalar ve hatta aylar sonra enfeksiyon gelişir. Klinik olarak halsizlik, iştahsızlık, yem tüketiminde azalma, kilo kaybı veya gelişme geriliği görülebilir. Deride koyu renkli alanlar göze çarpar. Etkilenen hayvanlarda dispne veya takipne görülebilir. Bazı mikrosporidyalar beyaz, sarı, kahverengi veya siyah kistlere (örneğin, *Ichthyosporidium*, *Loma*, *Microgemma*, *Pseudoloma*, *Spraguea*, *Tetramicra* ve çoğu *Glugea* spp.) neden olabilir. Bu kistler çok küçük boyutlardan birkaç milimetreye kadar değişebilir. *L. salmonae*, solungaçlarda nodüller oluşturarak tıkanıklığa neden olur. *Pseudoloma* spp. kilo kaybı, beyin ve omurilikte skolyoz ve üreme kapasitesinde azalmaya sebep olur. *Dasyatispora levantinae* kas iskeletini etkileyerek içi kazeöz maddeyle dolu uzun ince şişlikler oluşturur. Diğer mikrosporidyalar (örneğin *Heterosporis*, *Nucleospora*, *Ovipleistophora* ve *Pleistophora* spp.) lokal veya genel enfeksiyonlara neden olabilir. *Ovipleistophora ovariae*, yumurtalıkları etkileyerek üreme kapasitesini düşürür. *Pleistophora*

hyphessobryconis kas iskeletini etkileyerek kas kaybına ve anormal yüzmeye hareketlerine yol açar. Morbidite ve mortalite oranları değişkendir. Lezyonlar ve klinik bulgular bazı durumlarda zaman içinde düzelebilir. Enfeksiyon sonrası gelişen immün yanıt re-enfeksiyonları önleyecek kadar koruyuculuk sağlamaz.

Tanı

Enfekte hayvanlarda gözlenen nodüller, granüloamatöz enflamasyon, apse, kist, hiperplazi ve neoplazi gibi lezyonlar ile karışabilir. Hastalıkta ksenomalar genellikle çıplak gözle görülebilir. Sistemik hastalığa neden olan mikrosporidyalar, etkilenen dokulardan hazırlanan preparatlarda tanımlanabilir. Patlayan ksenomalardan hazırlanan preparatların histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda mikrosporidyen sporların görülmesi tanıyı kolaylaştırır.

Mikroskopik incelemelerde sporlar, ~2 µm genişliğinde ve 1-6 µm uzunluğunda, yumurta şeklinde ve her biri belirgin bir vakuole sahip şekilde görünür. Sporlar hematoksilin eosin, Romanowsky, Giemsa ve Luna gibi boyama yöntemleri ile boyanabilir. Sporun gelişim aşamasına bağlı olarak Gram boyama, periyodik asit schiff (PAS) veya Ziehl-Neelsen boyama metotları kullanılarak boyanır. Kesin tanı PCR ile yapılır.

Tedavi

Enfekte sürülerde antifungal ilaç uygulamaları mevcut ksenomalar üzerinde sınırlı bir etkiye sahip olmakla birlikte yeni ksenomaların gelişimini azaltabilir ve klinik belirtileri iyileştirebilir. Tedavi sonrası sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Tedavi amacıyla 3-4 hafta boyunca oral yolla 24 saatte bir 3-15 mg/kg fumagillin uygulaması önerilmektedir. İlaç tedavilerine ek olarak destekleyici bakım uygulamaları iyileşmeye yardımcı olur. Tedavide ayrıca albendazol, toltrazuril, monensin, pyrimethamine ve sulfaquinoxaline, nitazoksanid, salinomisin ve amprolium gibi ilaçlar da ağız yoluyla kullanılmaktadır.

Koruma

Uygun bir alan olması durumunda etkilenen balıkları izole etmek bulaşma oranını azaltmaya yardımcı olur. Havalandırmayı artırarak çözünmüş oksijen seviyesinin %95-100'e çıkarılması sağlanmalıdır. Ortam sıcaklığı balıkların tolere edebileceği seviyelerde artırılarak parazitlerin yaşam siklusu engellenebilir. Su akış hızı, dönüşümü, temizliği ve dezenfeksiyonu artırılmalıdır. Havuzlarda kullanılan alet ve ekipmanın temizlik ve dezenfeksiyonu sık sık yapılmalıdır. Dezenfeksiyon sırasında kullanılacak dezenfektanların etkinliğinden emin olunmalıdır. Sporların inaktivasyonu %70 izopropil alkol veya 2-100 mg/l klor ile 15 dakikada gerçekleşir.

Zoonoz Önemi

Balıklar, insanlarda enfeksiyonun ana kaynağı olmayıp, bazı mikrosporidyenler bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, insanlarda bildirilen etkenlerin (örneğin *Encephalitozoon* ve *Anncaliia*) balıklarda enfeksiyona neden olmadığı saptanmıştır. İnsanlarda *Pleistophora ronneafiei* miyoziti ile ilgili bazı çalışmalar olsa da bu etkenin balıklardan insana geçtiğine dair kesin bilgi bulunmamaktadır.

Mesomycetozoea (DRIPs)

Mesomycetozoea, karmaşık bir taksonomiye sahip mantar benzeri mikroorganizmaları içerir. Etkilenen hayvanlarda genellikle kronik bir seyir gösterir. Bu mikroorganizmalar, ince cidarlı kistler içeren karakteristik spor ve beyaz nodüllerle ilişkilendirilmiştir. Tedaviye gerek kalmadan lezyonlar zamanla kendiliğinden iyileşebilir.

Etiyoloji

Bu grupta yer alan mikroorganizmalar, taksonomik olarak bir araya getirilmiş mantar benzeri organizmalardır. Bu gruptaki birçok türün tanımlanmasında makroskopik ve mikroskopik görünümleri dikkate alınır. Daha fazla moleküler çalışma rapor edildikçe taksonomisi değişebilir.

Epidemiyoloji

Bulaşma horizontal yolla meydana gelir, vertikal bulaşma bildirilmemiştir. Bulaşma enfekte ölü balıklarla beslenme sırasında meydana gelmektedir. Yaşam döngüsünde hücre içi sporlar önemli bir yere sahip olup, kamçılı zoosporlar ise çoğunlukla enfeksiyöz formu olarak değerlendirilir. Tuzlu suda iki yıla kadar canlı kalabilirler. *Sphaerothecum destruens* Avrupa'da istilacı bir balık türü olan çakıl balığında (*Pseudorasbora parva*) asemptomatik olarak taşınır. Etken dünya genelinde tatlı ve tuzlu su yaşam alanlarında bulunabilir.

Mesomycetozoea'nın bilinen zoonotik potansiyeli yoktur.

Klinik Bulgular

Hastalığın klinik belirtileri aynı türden birkaç hayvanın etkilenmesi ile ortaya çıkar. Genellikle kronik bir seyir izler, ancak akut seyir gösteren vakalar da bildirilmiştir. Deri ve yüzgeç lezyonları yaygındır ve genellikle beyaz nodüller, plaklar, papüller veya çizgisel lezyonlar şeklindedir ve ülseratif lezyonlar çoğunlukla ilerleme eğilimindedir. Kilo kaybı ve solungaç lezyonları da görülebilir. Göz çevresinde beyaz nodüller veya çizgisel lezyonlar dikkat çeker. Omurga eğriliğine bağlı olarak nörolojik belirtiler görülebilir. Morbidite ve mortalite oranı genellikle

düşüktür, ancak bazı durumlarda %50-80'e ulaşabilir. Belirtiler bazı vakalarda birkaç ay içinde kendiliğinden düzelebilir.

Tanı

Hastalık sırasında meydana gelen nodüller, granülatöz enflamasyon, apse, kist, hiperplazi ve neoplazi gibi lezyonlar ile karışabilir. *Mesomycetozoea* içinde bulunduğu ince kist duvarının patlamasından sonra yoğun spor salınımı gerçekleşir ve bu lezyonlardan hazırlanan preparatların mikroskopik incelemesi ile tanı konabilir. Sporlar yuvarlak şekilli ve 2–15 µm çapındadır. Kalın veya çift duvarlı bir yapıya ve belirgin bir merkezi refraktil gövdeye sahiptirler. Bu bölge Ziehl-Neelsen boyama sonucunda negatif, periyodik asit-Schiff ve gümüş boyaları ile pozitif reaksiyon verir. Sporlar, konak ölümünden sonra hif üreterek yeni mantarları meydana getirebilir. Patlayan kistlerle ilişkili olarak granülatöz enflamasyon ve nekroz görülebilir. Sistemik yayılma bazı türlerde (örneğin somonlarda *Dermocystidium salmonis* ve *Sphaerothecum destruens*) sınırlıdır. Kültür amacıyla Sabouraud veya Potato Dextrose Agara ekimler yapılabilir ancak izolasyon şansı düşüktür. Cins veya tür teşhisi için moleküler tanı yöntemleri kullanılmalıdır.

Tedavi

Tedavide ketakonazol *Ichthyophonus* spp.'e karşı kullanılabilir. Ancak toksisite nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Koruma

Hastalığı engellemek için stres faktörleri azaltılmalı veya ortadan kaldırılmalıdır. Havuz yetiştiriciliğinde stok yoğunluğuna (yerleşim sıklığı) dikkat edilmelidir. Su kalitesi ve sıcaklığı optimum düzeyde tutulmalıdır. Filtre edilmiş su kaynaklarının kullanımı teşvik edilmelidir.

Zoonoz Önemi

Bu grupta yer alan mantarların bilinen zoonotik potansiyeli yoktur. *Rhinosporidium seeberi* insanlarda yavaş gelişen burun veya konjonktival poliplere neden olabilir, ancak balıklardan insanlara hastalığın bulaştığına dair bildirimler yoktur. İnsanlarda bu etkenlerden kaynaklanan hastalık raporları Hindistan ve Sri Lanka'da bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Abdel-Fattah M., & El-Sayed A. (2020). Stress and diseases, Tilapia Culture (Second Edition), Academic Press, 205-243.
- Abdel-Sater, M. A., Abdel-Hadi, A. M., Abdul-Raouf, U. M., & As, F. (2016). Pathogenicity of *Exophiala xenobiotica* isolated from infected Crocodile fish for Rabbit fish *Siganus rivulatus* (Forsskål, 1775), International Journal of Fisheries and Aquatic Studies, 4(5), 483-488.
- Andreou, D., Gozlan, R. E., Stone, D., Martin, P., Bateman, K., & Feist, S. W. (2011). *Sphaerothecum destruens* pathology in cyprinids. Diseases of Aquatic Organisms, 95(2), 145-151.
- Angahar, T. L. (2016). Prevalence of saprolegniasis in fish farms in Gboko, Nigeria. American Journal of Animal and Veterinary Research, 1(1), 1-8.
- Arkush, K. D., Mendoza, L., Adkison, M. A., and Hedrick, R. (2003). Observations on the life stages of *Sphaerothecum destruens* n. g., n. sp., a mesomycetozoan fish pathogen formally referred to as the rosette agent. Journal of Eukaryotic Microbiology, 50, 430–438.
- Armwood, A. R., Cañete-Gibas, C. F., Dill-Okubo, J. A., Wiederhold, N. P., & Camus, A. C. (2021). Retrospective study of phaeohyphomycosis in aquarium-housed fish, with first descriptions of *Exophiala lecanii-corni* and *Neodevriesia cladophorae* in fish. Journal of Fish Diseases, 44(10), 1563-1577.
- Barde, R. D., Deshpande, M., Nagthane, N., Darak, O., & Baig, M. M. V. (2020). A review of *Saprolegnia* infection in freshwater fishes and control of the saprolegniasis. Sustainable Humanosphere, 16(1), 702-711.
- Becker, J. A., Speare, D. J., Daley, J., & Dick, P. (2002). Effects of monensin dose and treatment time on xenoma reduction in microsporidial gill disease in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum). Journal of Fish Diseases, 25(11), 673-680.
- Boynukara, B., Gülhan, T., Öztürk Köse, S., & Albayrak, A. K. (2023). Sultan papağanından *Mucor piriformis*, *Rhizopus stolonifer* ve *Fusarium* spp. izolasyonu. 5th International Food, Agriculture and Veterinary Sciences Congress, 17-19.03.2023, 166-175. Kars, Türkiye.
- Candan A., & Karataş S., (2010). Balık Sağlığı. Balıklarda Mantar Hastalıkları. Balık Sağlığı, 140-148, Kalmak Ofset Matbaacılık, İstanbul.
- Choudhury, A., Kumar, P., Nafidi, H. A., Almaary, K. S., Wondmie, G. F., Kumar, A., & Bourhia, M. (2024). Immunoinformatics approaches in developing a novel multi-epitope chimeric vaccine protective against *Saprolegnia parasitica*. Scientific Reports, 14(1), 2260.

- Cutuli, M. T., Gibello, A., Rodriguez-Bertos, A., Blanco, M. M., Villarroel, M., Giraldo, A., & Guarro, J. (2015). Skin and subcutaneous mycoses in tilapia (*Oreochromis niloticus*) caused by *Fusarium oxysporum* in coinfection with *Aeromonas hydrophila*. *Medical Mycology Case Reports*, 9, 7-11.
- De Hoog, G. S., Vicente, V. A., Najafzadeh, M. J., Harrak, M. J., Badali, H., & Seyedmousavi, S. (2011). Waterborne *Exophiala* species causing disease in cold-blooded animals. *Persoonia-Molecular Phylogeny and Evolution of Fungi*, 27(1), 46-72.
- Diamant, A., Goren, M., Yokeş, M. B., Galil, B. S., Klopman, Y., Huchon, D., Szitenberg, A., & Karhan, S. Ü. (2010). *Dasyatispora levantinae* gen. et sp. nov., a new microsporidian parasite from the common stingray *Dasyatis pastinaca* in the eastern Mediterranean. *Diseases of Aquatic Organisms*, 91(2), 137-150.
- Faheem M, Latif M, Liaqat, I., Hussain, R., & Rehman, T., (2021). Aquatic fungi and important fungal diseases of farmed fish. *Veterinary Pathobiology and Public Health*. 43, 505-510.
- Ferguson, J. A., Watral, V., Schwindt, A. R., & Kent, M. L. (2007). Spores of two fish microsporidia (*Pseudoloma neurophilia* and *Glugea anomala*) are highly resistant to chlorine. *Diseases of Aquatic Organisms*, 76(3), 205-214.
- Fredricks, D. N., Jolley, J. A., Lepp, P. W., Kosek, J. C., & Relman, D. A. (2000). *Rhinosporidium seeberi*: a human pathogen from a novel group of aquatic protistan parasites. *Emerging Infectious Diseases*, 6(3), 273.
- Gjessing, M. C., Davey, M., Kvellestad, A., & Vrålstad, T. (2011). *Exophiala angulospora* causes systemic inflammation in Atlantic cod *Gadus morhua*. *Diseases of Aquatic Organisms*, 96(3), 209-219.
- Hadfield, C., & Clayton, L. (2021). *Clinical guide to fish medicine*. Wiley-Blackwell, New Jersey, USA.
- Hassan, A., Abd El Ghany, N., El-baky, A., Hanna, M., & Abd El Aziz, M. (2020). A contribution on the pathogenicity of *Fusarium oxysporum* isolated from cultured Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) with trials for the treatment. *Egyptian Journal of Aquatic Biology and Fisheries*, 24(5), 197-215.
- Hatai, K. (2011). Diseases of fish and shellfish caused by marine fungi. In *Biology of marine fungi*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin, 15-52.
- Hershberger, P. K., Hart, L. M., MacKenzie, A. H., Yanney, M. L., Conway, C. M., & Elliott, D. G. (2015). Infecting pacific herring with *Ichthyophonus* sp. in the laboratory. *Journal of Aquatic Animal Health*, 27(4), 217-221.

- Hontoria, F., González, M. A., Sitjà-Bobadilla, A., Palenzuela, O., & Alvarez-Pellitero, P. (2013). Ketoconazole modulates the infectivity of *Ichthyophonus* sp. (*Mesomycetozoa*) in vivo in experimentally injected European sea bass. *Diseases of Aquatic Organisms*, 105(3), 225-235.
- Kent, M. L., Buchner, C., Watral, V. G., Sanders, J. L., LaDu, J., Peterson, T. S., & Tanguay, R. L. (2011). Development and maintenance of a specific pathogen-free (SPF) zebrafish research facility for *Pseudoloma neurophilia*. *Diseases of Aquatic Organisms*, 95(1), 73-79.
- Kulatunga, D. C. M., Dananjaya, S. H. S., Park, B. K., Kim, C. H., Lee, J., & De Zoysa, M. (2017). First report of *Fusarium oxysporum* species complex infection in zebrafish culturing system. *Journal of Fish Diseases*, 40(4), 485-494.
- Kumaresan, V., Pasupuleti, M., & Arockiaraj, J. (2018). RNA seq analysis of a novel fish pathogenic fungus, *Fusarium oxysporum*: in quest of unveiling the virulence factors associated with fish infection. *Gene Reports*, 12, 132-140.
- Leiro, J. M., Piazzon, C., Domínguez, B., Mallo, N., & Lamas, J. (2012). Evaluation of some physical and chemical treatments for inactivating microsporidian spores isolated from fish. *International Journal of Food Microbiology*, 156(2), 152-160.
- Lovy, J., Speare, D. J., & Wright, G. M. (2007). Pathological effects caused by chronic treatment of rainbow trout with indomethacin. *Journal of Aquatic Animal Health*, 19(2), 94-98.
- Lumlerdacha, S., Lovell, R. T., Shelby, R. A., Lenz, S. D., & Kemppainen, B. W. (1995). Growth, hematology, and histopathology of channel catfish, *Ictalurus punctatus*, fed toxins from *Fusarium moniliforme*. *Aquaculture*, 130(2-3), 201-218.
- Magray, A. R., Lone, S. A., Ganai, B. A., Ahmad, F., Dar, G. J., Dar, J. S., & Rehman, S. (2019). Comprehensive, classical and molecular characterization methods of *Saprolegnia* (*Oomycota*; *Stramniopila*), an important fungal pathogen of fish. *Fungal Biology Reviews*, 33(3-4), 166-179.
- Mathis, A., Weber, R., & Deplazes, P. (2005). Zoonotic potential of the *Microsporidia*. *Clinical Microbiology Reviews*, 18, 423-445.
- Munchan, C., Kurata, O., Wada, S., Hatai, K., Sano, A., Kamei, K., & Nakaoka, N. (2009). *Exophiala xenobiotica* infection in cultured striped jack, *Pseudocaranx dentex* (Bloch; Schneider), in Japan. *Journal of Fish Diseases*, 32(10), 893-900.
- Öztürk Köse, S., Boynukara, B., & Bıyık, H. H., (2024). *Fusarium fujiku*, *Mucor racemosus*: sultan papağanı (*Nymphicus hollandicus*), Van Veterinary Journal, 35(2), 142-144.

- Öztürk, S. (2012). Denizli şehir florasındaki parazit mantarlar üzerine taksonomik bir çalışma. Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 1-94, Türkiye.
- Petty, D. B., Francis-Floyd, R., & Yanong, R. P. E. (2022). Mycotic Diseases of Fish. MSD manual veterinary manual. (<https://www.msdtvetmanual.com/exotic-and-laboratory-animals/aquarium-fish/mycotic-diseases-of-fish>)
- Speare, D. J., Athanassopoulou, F., Daley, J., & Sanchez, J. G. (1999). A preliminary investigation of alternatives to fumagillin for the treatment of *Loma salmonae* infection in rainbow trout. *Journal of Comparative Pathology*, 121, 241–248.
- Timur, G., Timur, M., & Diler, Ö. (2010). Türkiye’de kerevit vebası hastalığının bazı göllerdeki kerevit stoklarına etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi Dergisi, 6(2), 31-38.
- WOAH. (2021). Manual of Diagnostic Test for Aquatic Animals: Infection with *Aphanomyces astaci* (crayfish plague). World Organization for Animal Health, 2.2.2, 1-18.
- Yong, L. K., Wiederhold, N. P., Sutton, D. A. Sandoval-Denis, M. Lindner, J. R., Fan, H., & Guarro, J. (2005). Morphological and molecular characterization of *Exophiala polymorpha* sp. no. isolated from sporotrichoid lymphocutaneous lesions in a patient with myasthenia gravis. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(9), 2816-2822.

12. Bölüm

SELENOPROTEİNLER: ANTIOKSİDAN SELENOENZİMLER

Tuba DOĞAN^{1*}

¹ Department of Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Ataturk University, Erzurum, Türkiye
*Corresponding author: Tuba DOĞAN, mail: tuba.dogan@atauni.edu.tr

1.Giriş

Selenyum (Se), insanlar da dahil olmak üzere birçok organizmada bulunan temel bir eser elementtir(Burk et al., 2003). Bu mikro besin çeşitli önemli hücrel ve organizma fonksiyonlarını destekler. Se eksikliği, kalp hastalığı, nöromusküler bozukluklar, kanser, erkek kısırlığı ve iltihaplanma gibi patofizyolojik durumlara katkıda bulunan bir faktör olarak kabul edilmiştir. Se ayrıca memeli gelişimi, bağışıklık fonksiyonu, viral ekspresyonun inhibisyonu ve HIV pozitif hastalarda AIDS'in ilerlemesinin geciktirilmesi ile de ilişkilendirilmiştir. Se'nin fizyolojik rolleri ve sağlık yararları üzerine yapılan araştırmalar, proteinlerdeki amino asit kalıntısı olan selenosisteinin (Sec) hücredeki Se'nin majör bir formu olduğu ve Sec'in UGA kodonu tarafından kodlandığı keşfedildikten sonra muazzam bir ilerleme kaydetmiştir. Bu bulgular, genetik kodda doğal olarak bulunan 21. amino asit olan Sec içeren proteinlerin, Se'nin sağlık yararlarından büyük ölçüde sorumlu olduğunu göstermektedir (Labunskyy et al., 2014; Zhang et al., 2023).

2.Selenoproteinlerin Keşfi ve Tarihçesi

Selenyum, 1817 yılında İsveçli kimyager Jöns Jacob Berzelius tarafından keşfedilmiş ve 1957 yılından bu yana insan da dahil olmak üzere birçok yaşam formu için temel bir eser element olarak kabul edilmiştir (Zhang et al., 2023). Memeli proteinlerindeki selenyumun ana formu TGA kodonu tarafından kodlanan selenosisteindir. Escherichia coli'de ilk kez tanımlanan alışılmadık derecede karmaşık bir makine tarafından büyüyen polipeptit zincirine eş-çeviri yoluyla dahil edilir ve ayrıca memeli hücrelerinde iyi karakterize edilmiştir. Sec, Cys'den tek bir atomla (selenyum ve kükürt) farklıdır ve benzer kimyasal özelliklere sahiptir, ancak daha düşük pKa değeri ve Sec'in daha güçlü nükleofilikliği onu çok daha reaktif hale getirir. Hücrelerde serbest Sec havuzu yoktur ve protein katabolizması sırasında Sec, element selenyuma parçalanır. Serbest Sec havuzu olmamasının bir nedeni, bu son derece reaktif amino asidin Cys yerine yanlış dahil edilmesi riskidir. Bir diğer neden ise Sec'in ve selenit gibi diğer selenyum bileşiklerinin oksijen ve memeli tiyoredoksin ve tiyoredoksin redüktaz ile reaksiyona girerek hızlı NADPH oksidasyonu ve reaktif oksijen türleri oluşumuna yol açmasıdır. Selenoproteinler ve selenyum moleküler biyolojisi kitaplarda ve incelemelerde ele alınmaktadır. Bu mini inceleme, iyi tanımlanmış bazı selenoproteinlere ve bunların işlevlerine odaklanacaktır (Labunskyy et al., 2014; Lu and Holmgren, 2009).

3.Selenyum Alımı

İnsanlarda toplam selenyum miktarı yaklaşık 3-20 mg'dır. Temel bir mineral mikro besin olan selenyum, esas olarak tahıllar, et, balık ve yumurta gibi gıdalardan elde edilir. Genel olarak, selenyum konsantrasyonları gıdadan gıdaya değişir ve hayvansal bazlı gıdalar>sebzeler> tahıllar> meyveler. Tahıllar selenyumun ana kaynağıdır; ancak selenyum içerikleri nispeten düşüktür ve 0,01 ila 0,55 µg/g arasında değişir (Zhang et al., 2023). Selenyum içeriği hayvansal bazlı gıdalarda 0,08 ila 0,7 µg/g arasında ve sebze ve meyvelerde 0,1 µg/g'dan azdır. Brezilya fındıkları, selenyum seviyeleri 512 g/g'a kadar çıkan en bol diyet selenyum kaynağıdır. Toprak, bitkilerdeki selenyumun ana kaynağıdır. Toprak toplam selenyum içeriği 0,1 mg/kg'ın altında olduğunda selenyum eksikliği, 0,2-0,3 mg/kg genellikle selenyum eksikliği ve 0,4 mg/kg'dan fazla olduğunda ise selenyumla zenginleştirilmiş olarak kabul edilir. Bitkilerin topraktaki farklı selenyum formlarına biyoyarlanımı değişir ve selenat>organik selenyum>selenit >selenyum>selenid. Ek olarak, selenyumun bitkiler tarafından alınması toprak pH'ı, redoks koşulları, mikrobiyal aktivite ve organik madde tarafından da etkilenir, ancak bu yönler burada ayrıntılı olarak ele alınmayacaktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), yetişkinler için 55 µg/gün selenyum alım seviyesini önermektedir ve tolere edilebilir üst sınır 400 µg/gün olarak belirlenmiştir. Orta düzeyde selenyum alımı ve dengeli bir diyet sürdürmek kritik öneme sahiptir (Alcântara et al., 2022; Xie et al., 2021; Yang et al., 2022).

Gıdalardaki selenyum formu, insanlar tarafından emilimini etkiler. Genel olarak, diyet selenyumunu %70-95 biyoyarlanımla organik selenyum bileşikleri, selenat ve selenit olarak bulunur. Selenoamino asitler genellikle inorganik selenyumdan daha yüksek biyoyarlanıma sahiptir ve bitkisel gıdalardaki selenyum, hayvansal gıdalardakinden daha fazla biyoyarlanıma sahiptir. Selenyumun başlıca besin formu olan selenyumun (SeMet) daha yüksek organizmalar tarafından sentezlenemez. SeMet sentezi bitkilere ve mantarlara dayanır. Bitkilerdeki selenyumun yaklaşık %90'ı SeMet olarak bulunur. Biyoyarlanım %95-98'e ulaşabilir. Selenosistein (Sec), esas olarak hayvansal gıdalardan elde edilen başka bir organik selenyum bileşiğidir. İnorganik selenyum esas olarak bitkilerde kükürt asimilasyon yoluyla birikir ancak suda da bulunur. İnsanlar tarafından alınan selenatlar ve selenitler sonunda SeMet'e dönüştürülür (Zhang et al., 2023).

3.Selenoproteinlerin Biyosentezi

Selenyumun selenoproteine Sec olarak dahil edilmesi, normalde çeviri sonlandırılmada çalışan mRNA'daki UGA kodonunu çözmek için özel bir mekanizma gerektirir. Gıda ve sudaki selenit ve selenat memeli hücreleri

tarafından selenyum kaynağı olarak kullanılır ve selenit, glutatyon-glutaredoksin ve tiyoredoksin sistemleri tarafından selenide indirgenir. Selenat indirgememesinin kesin mekanizması henüz net değildir. Selenit ayrıca diyet selenometiyonin ve Sec'den liyaz etkisiyle üretilebilir ve Sec biyosentezi için selenyum kaynağı olarak kullanılabilir. Selenoprotein SPS2 (selenofosfat s sentetaz 2) tarafından kataliz yoluyla selenit, seril -tRNA Sec'den Sec-tRNA Sec'e dönüşümde aktif selenyum donörü olan monoselenofosfata dönüştürülür, burada seril-tRNA Sec, serinin başlangıçta Sec-tRNA'ya yüklendiğini gösterir. Selenoprotein mRNA'larının 3'-çevrilmemiş bölgesinde SECIS elemanı, Sec'e özgü uzama faktörü, Sec-tRNA Sec, SBP2 (S ECIS bağlayıcı protein 2), ribozomal protein L30, 43-kDa RNA bağlayıcı protein, çözünür karaciğer antijen proteini ve SPS1 olarak adlandırılan spesifik bir ikincil yapıyı içeren selenoprotein sentez mekanizması, böylece Sec'i memeli hücrelerinde UGA kodonu tarafından kodlanan yerde yeni oluşan bir polipeptide dahil etmek için birlikte çalışır (Lu and Holmgren, 2009).

4.Selenoproteinlerin Yapısı ve Fonksiyonları

Selenoproteinler, Sec'in anahtar katalitik grup olduğu arkelerde, bakterilerde ve ökaryotlarda bulunur. Maya ve daha yüksek bitkilerde selenoproteinler ve selenoprotein sentez makinesinin bileşenleri yoktur; bunun yerine, sistein içeren homologları ifade ederler. Memeli selenoproteinleri, Sec'in konumuna göre esas olarak iki gruba ayrılabilir. Bir grup selenoprotein, TrxR'ler ve selenoproteinler S, R, O, I ve K gibi proteinin C terminaline çok yakın bir bölgede Sec'e sahiptir. Diğer grup (GPx'ler; DIO'lar; selenoproteinler H, M, N, T, V ve W; SPS2; ve Sep15 dahil) N-terminal kısmında Sec'e sahiptir ve çoğu durumda tiyoredoksin katlama yapısına sahiptir ve bazı selenoproteinler tiyoredoksin aktif bölgesi C XX C motifine karşılık gelen bir C XX U motifi içerir. Birçok selenoprotein kesin işlevleri hala bilinmemektedir. Genel olarak, TrxR'ler, GPx'ler ve DIO'lar en iyi karakterize edilmiş üç selenoprotein ailesidir. Bu selenoproteinlerin farklı enzimatik aktiviteleri vardır, ancak hepsi katalitik redoks döngüsünün çalışmasını sağlamak için elektronları sağlamak üzere redüktaanlara ihtiyaç duyar (Hoffmann and Berry, 2005; KUMAR et al., 1992; "Selenyum: Moleküler Biyolojisi ve İnsan Sağlığındaki Rolü - Google Books," n.d.; Squires and Berry, 2008).

İnsanlarda toplam 25 selenoprotein geni tanımlanmıştır ve bu genlerin çoğu redoks enzimlerini kodlar (Zhang et al., 2023). Glutatyon peroksidaz (GPX) ve tiyoredoksin redüktaz (TxnRd) aileleri hücresel antioksidan savunma sistemlerinde ve hücre canlılığını sürdürmek için hücre içi redoks durumlarının sürdürülmesinde rol oynar. Bu aileler insanlarda sıklıkla paralel olarak işlev görür. Üç iyodotironin deiyodinaz (Dio1,2,3), gelişimsel, hücre ve patolojiyle

ilişkili ifade kalıplarına sahip selenoproteinlerdir. Dio1 ve Dio2, aktif tiroid hormonu T3'ün üretiminde yer alırken, Dio3 inaktif rT3 ve T2'nin oluşumuna katkıda bulunur (Schomburg et al., 2008). İnsan SELENOP, onu diğer selenoproteinlerden ayıran önemli bir özellik olan 10 selenosistein kalıntısı içeren monomerik bir glikoproteindir. Bu nedenle, bir selenyum taşıma proteini olan SELENOP, insan plazmasındaki toplam selenyum konsantrasyonunun yaklaşık %40'ını oluşturur ve selenyumu düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüyle ilişkili protein 8 (LRP8) ve böbrek proksimal tübül epitel hücrelerindeki megalin reseptörleri gibi diğer hücrelere iletmek için hücre zarlarındaki spesifik reseptörlere bağlanabilir. SELENOP ayrıca redoks özelliklerine sahiptir ve endotel fonksiyonunun korunmasıyla ilişkilidir. SELENOP heparine bağlanır ve insülin direncine katılır. Selenoprotein S, inflamatuvar yanıtlar ve endoplazmik retikulum stresi ile ilişkilidir. Selenoproteinler W (SELENOW) ve N, kas gelişimi ve bakımına katılır. Ancak birçok selenoproteinin işlevleri tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır ve daha fazla araştırma gerektirmektedir. Selenyum bu selenoproteinlerde bir redoks merkezi olarak işlev görmektedir. Bu nedenle, eser element selenyumun eksikliği çeşitli bozukluklara neden olabilir (Peeler and Weerapana, 2019; Zhang et al., 2023).

1) Tiyoredoksin Redüktazlar

Memeli hücrelerindeki TrxR'ler piridin nükleotid-disülfür oksidoredüktaz ailesinin üyeleridir ve memelilerde üç TrxR tanımlanmıştır: Sitosol/çekirdekteki TrxR1, mitokondrideki TrxR2, ve testiste tiyoredoksin glutasyon redüktaz, ikincisi aynı zamanda glutasyon ve glutaredoksin redüktaz aktivitesine de sahiptir. TrxR'nin üç boyutlu kristal yapısı, FAD ve NADPH bağlayıcı alanlara ve bir arayüz alanına sahip glutasyon redüktazınkine benzerdir. TrxR, oksitlenmiş Trx'i azaltabilen tek enzimdir. Trx, ribonükleotidi deoksiribonükleotidlere dönüştürerek DNA sentezi için gerekli olan ribonükleotid redüktaza elektron sağlar. Trx ayrıca metiyonin-sülfoksit redüktazı ve tioredoksin peroksidazı (peroksiredoksin) da azaltabilir ve böylece metiyonin-sülfoksit-oksitlenmiş proteinlerin onarımında veya hidrojen peroksit yoluyla redoks sinyallemede yer alır. Memeli hücrelerinde, hepsi Sec içeren proteinler olan üç TR izozimi vardır. Bu proteinler, COOH-terminal sondan bir önceki pozisyonda bir Sec kalıntısı içerir. Tiyoredoksin redüktaz 1 (TR1, ayrıca TrxR1 ve TxnRd1 olarak da bilinir) öncelikli olarak sitozol ve çekirdekte yerleşmiştir (Labunskyy et al., 2014).

2) Glutasyon Peroksidazlar

Glutasyon peroksidaz (GPx), esas olarak GSH'yi temel bir kofaktör olarak kullanarak hidrojen peroksit, lipid hidroperoksitler ve organik hidroperoksitlerin suya veya karşılık gelen alkollere indirgenmesini katalize ederek organizmayı oksidatif strese karşı koruyan hücre içi bir antioksidan enzimdir. GPx'lerin insan antioksidan savunmasının başlıca bileşenleri olduğu iyi bilinmektedir. İnsanlarda artık beş Sec içeren GPx vardır: her yerde bulunan sitozolik GPx (GPx1), gastrointestinal-spesifik GPx (GPx2), plazma GPx (GPx3), her yerde bulunan fosfolipid hidroperoksit GPx (GPx4) ve koku epitel ve embriyonik dokuya özgü GPx (GPx6). GPx'ler organizmalarda çok çeşitli fizyolojik işlevlere sahiptir ve hidrojen peroksit (H_2O_2) sinyalizasyonunda, hidroperoksitlerin detoksifikasyonunda ve hücrel redoks homeostazının korunmasında rol oynarlar. GPx1, memelilerde en bol bulunan selenoproteindir. Bu sitozolik enzim, glutasyon (GSH) bağımlı hidrojen peroksinin suya indirgenmesini katalize eder. Ayrıca, açık okuma çerçevesinde Sec kodlayan UGA'yı içeren geni bulunan ilk memeli proteindir. GPx1, toksik H_2O_2 moleküllerini temizleyen hücre içi bir antioksidan enzim olarak çok ilgi gördü. Son yıllarda, H_2O_2 , hücre çoğalması, apoptoz, stres tepkisi ve mitokondri ile ilgili işlevler dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçleri ve yolları düzenleyen önemli bir sinyal molekülü olarak da suçlanmıştır. GPx1, H_2O_2 'yi parçaladıkça, azalmış aktivitesi veya eksikliği, yükselmiş hücre içi H_2O_2 seviyelerine neden olurken, GPx1'in aşırı ekspresyonu indirgeyici strese yol açabilir ve H_2O_2 sinyallemesini bozabilir. Bu nedenle H_2O_2 'nin fizyolojik rollerinin çoğu bu enzim tarafından düzenlenmektedir (Labunsky et al., 2014; Zhang et al., 2023).

3) İyodotironin Deiyodinazlar

Doku ve hücre altı lokalizasyonuna sahip üç DIO tanımlanmıştır. DIO1 öncelikle karaciğer, böbrek ve tiroide bulunur; DIO2 beyin, hipofiz, tiroid, iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda bulunur ve DIO3 serebral korteks ve ciltte bulunur ve plasenta ve gebe uterusu çok yüksek düzeyde ifade edilir. DIO1 ve DIO2, tiroid bezinin salgıladığı majör tiroid hormonu olan T4'ün aktif hormon T3'e deiyodinasyonunu katalize eder; DIO3, T4'ü ters T3'e ve ayrıca T3'ü 3,3'-diiodotironine dönüştürür. DIO1 ve DIO2 ayrıca ters T3'ü 3,3'-diiodotironine dönüştürebilir. Deiyodinazlar, tiyoredoksin kıvrımı ile karakterize edilen integral membran selenoproteinleridir. Üç deiyodinaz selenoenziminin hepsi tek bir transmembran alanı içerir ve bir homodimer yapı oluşturur. Aktif bölge Sec kalıntısı, proteinin NH_2 -terminal kısmında bulunur. Ancak DIO2'de, işlevi bilinmeyen ek bir Sec, proteinin sonuna yakın COOH-terminal bölgesinde bulunur. Bu kalıntı, katalitik mekanizmaya katılmaz ve DIO2 işlevsel aktivitesi için

vazgeçilmezdir. Üç deodinaz üyesi arasındaki düşük (<%50) dizi özdeşliğine rağmen, beklendiği gibi benzer genel topolojiye ve yapısal organizasyona sahiptirler. Her protein, tiyoredoksin kıvrımlı proteinlerde yaygın olarak bulunan $\beta\alpha\beta$ ve $\alpha\beta\beta$ motiflerinin takip ettiği NH₂ terminalinde tek bir transmembran alanı içerir. Deodinazlardaki tiyoredoksin kıvrım alanlarının iki kısmı, glikozaminoglikanların bozunması sırasında α -1-iduronik asit kalıntılarının uzaklaştırılmasında rol oynayan bir glikozidaz olan α -1-iduronidazın (IDUA) aktif bölgesiyle dizi homologisi paylaşan büyük bir bölge ile ayrılır. tiroid tarafından üretilen tiroid hormonunun çoğunluğu inaktif formu olan tiroksin (T₄) olarak salgılanır. Bu prohormon, DI1 ve DI2 tarafından katalize edilen bir reaksiyonda dış halka deiyodinasyonu yoluyla aktif tiroid hormonu 3,3',5-triyodotironine (T₃ dönüştürülebilir). Sırasıyla, T₃ ve T₄, DI3 tarafından ve belirli koşullar altında DI1 tarafından inaktive edilebilir ve bu da sırasıyla inaktif T₂ ve ters T₃ (rT₃) oluşumuna yol açan iç halka iyodunun uzaklaştırılmasını katalize eder. Bu nedenle, deiyodinazlar hem prohormonunu aktive ederek hem de biyolojik olarak aktif T₃'ü parçalayarak tiroid hormonunun seviyelerini ve aktivitesini korumada önemli bir rol oynar (Labunskyy et al., 2014).

5. Selenyum ve Selenoproteinlerin Sağlık Üzerindeki Etkileri

İz mineral selenyumun benzersiz biyolojik özellikleri onu sağlık için vazgeçilmez kılar. Selenyum insan vücudunda çok düşük seviyelerde bulunmasına rağmen, selenyum eksikliği çeşitli sistemlerde işlev bozukluğuna neden olabilir. Selenyum insan vücudunda sentezlenemez ve esas olarak gıdalardan elde edilir. Selenyumun fizyolojik işlevi esas olarak oksidatif strese, inflamasyona ve diğer olumsuz faktörlere direnmede mükemmel etkinliğe sahip olan selenoproteinlerde yansıtılır. Selenyumun uygun şekilde takviyesi yalnızca bağışıklık sistemini harekete geçirmekle kalmaz, aynı zamanda beyin fonksiyonunu, kardiyovasküler hastalıkları (KVD), kanseri ve ağır metal bazlı hastalıkları da etkileyebilir. Çalışmalar yüksek selenyum seviyelerinin tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gibi bazı spesifik hastalıklar üzerinde olumsuz etkileri olduğunu öne sürmüş olsa da, selenyumun daha fazla araştırılması hala faydalıdır ve çeşitli hastalıkların tedavisi için yeni fikirler sağlayabilir (Lu and Holmgren, 2009; “Selenyum: Moleküler Biyolojisi ve İnsan Sağlığındaki Rolü-Google Books,” n.d.; Zhang et al., 2023).

6.Selenoproteinler ve Oksidatif Stresdeki Rolü

Redoks homeostazisi yaşam aktivitelerini sürdürmenin temelidir. Oksidatif stres hücrel oksidatif ve antioksidan sistemler arasında bir dengesizlik olarak ortaya çıkar. Bu dengesizlik esas olarak antioksidan savunma sistemlerinin

temizleme kapasitesini aşan büyük miktarda reaktif oksijen türü (ROS) üretiminde yansıtılır ve sonuçta DNA, lipitler ve proteinlerde yapısal ve işlevsel hasara yol açar. Mitokondriler ROS'un başlıca kaynağı olarak kabul edilir ve aşırı ROS mitokondrilerde yapısal hasara neden olabilir. Hidroperoksitler, özellikle hidrojen peroksit (H_2O_2), redoks düzenlenmesinde başlıca ROS olarak görev yapar ve hücre sinyalizasyonundan, enzimatik reaksiyonlardan, enerji metabolizmasından ve hücre döngüsünden sorumludur. Ancak aşırı miktarda hidroperoksit, spesifik olmayan protein oksidasyonuna ve biyomolekül hasarına neden olur. Hidroperoksitlerin uzaklaştırılması etkili indirgeyici sistemlere dayanır. Selenyum çeşitli dokuları ve hücreleri etkilemede kritik bir antioksidan görevi görür ve özellikle hidroperoksitlerin uzaklaştırılması olmak üzere ROS'un uzaklaştırılmasına katkıda bulunur. Bu etkinin kalpte, karaciğerde, böbreklerde, tiroide ve beyinde rapor edildiği görülmüştür. Ek olarak, selenyumun antioksidan etkisi, onun inflamasyona, apoptoza ve otofajiye karşı direncinden sorumlu olabilir (Zhang et al., 2023).

Selenyumun ROS üzerindeki savunması, öncelikle redoks aktivitesine sahip olan ve tiyoller tarafından hidroperoksitlerin indirgenmesini katalize edebilen selenoproteinler tarafından aracılık edilir; ancak, substrat özgüllüklerinde bazı farklılıklar vardır. En iyi bilinenler, antioksidan sisteminin ana üyeleri olan GPX'ler ve tiyoredoksin (Trx) sistemidir. Sekiz insan GPX'inden beşi selenoproteindir ve aktif bölgeleri bir Sec içerirken, diğer üçünün aktif bölgesi sisteindir. Ancak, GPX'lerin katalitik etkinliği, substratlarından veya aktif bölgelerinden bağımsız olarak dikkat çekicidir. GPX'lerin aktif bölgesi, peroksidatik Sec, glutamin, triptofan ve asparagin tarafından oluşturulan korunmuş bir tetrad içerir. Sec kalıntısı hidroperoksitler tarafından oksitlenebilir ve selenenik asit veya bir selenenilamid ara maddesi oluşturur. Bu ara maddeler yakında tiyol tarafından tekrar selenata indirgenecektir. Sec kalıntılarının yüksek reaktivitesi nedeniyle GPX'ler, hücresele H_2O_2 konsantrasyonunu azaltmaya yardımcı olan yüksek ikinci derece hız sabitleriyle H_2O_2 ile reaksiyona girer. GPX1, tanımlanan ilk memeli selenoproteiniydi ve en bol ifade edilen GPX'tir. GPX1, mitokondri ve sitoplazmada bulunur. GPX1, hidroperoksitleri azaltmak için glutatyon (GSH) kullanır ve selenyum seviyelerine karşı oldukça duyarlıdır. GPX2, GPX1 ile benzer substrat özgüllüklerine sahiptir ve esas olarak gastrointestinal sistemin mukozasında ve çeşitli endotel hücrelerinde bulunur. GPX2, mukozal homeostazı korur ve bağırsak rejenerasyonunu düzenler. GPX2 ifadesinin yalnızca şiddetli selenyum eksikliği olan hastalarda aşağı düzenlendiği bulunmuştur. GPX3, GSH, Trx ve glutaredoksinin oksidasyonunu kabul eden ve beyaz ve kahverengi yağ dokularında yüksek seviyelerde bulunan bir ekstraselüler glikoproteindir. GPX4'ün fosfatidilkolin hidroperoksidi azaltabilen

tek izoform olduğu bulunmuştur. Mitokondri ve sitoplazmada bulunur; ancak, yalnızca GPX4'ün mitokondriyal formu hücreleri oksidatif stresten korur. GPX6, plazma GPX3'ün yakın bir homologudur ve embriyonik ve koku sistemlerinde ifade edilir. GPX6 hakkında henüz yeterli bilgi yoktur (Labunsky et al., 2014).

Tiyoredoksin sistemi nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), Trx ve tioredoksin redüktazdan (TXNRD) oluşur. Trx ve TXNRD, redoks reaksiyonları için gerekli olan birleştirilmiş redoks sistemi sağlar. Tiyoredoksin sistemi hücrelere oksidatif hasarı önler ve redoks homeostazını korur. Trx, elektronları tioredoksin peroksidazlara aktararak ve proteinlerdeki oksitlenmiş Cys disülfür veya Cys-SOH'u tiyollere indirgeyerek antioksidan aktivitesini gösterir. Trx ayrıca hücre içi H₂O₂ gradyanlarının şekillendirilmesinde de rol oynayabilir. TXNRD, piridin nükleotid disülfür oksidoredüktaz enzim ailesine aittir ve ko-substrat olarak NADPH kullanarak Trx'in oksitlenmiş formunu indirgeyebilir. Memelilerde üç TXNRD izoformu tanımlanmıştır: sitozolik (TXNRD1), mitokondriyal (TXNRD2) ve tioredoksin glutatyon redüktaz (TXNRD3). Trx sistemi antioksidan işlevlerini metiyonin sülfoksit redüktazlarını ve ribonükleotid redüktazlarını indirgeyerek gerçekleştirir. Bu sistem ayrıca redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerinin (özellikle AP-1 ve NF-κB) aktivitesini düzenler. Trx sisteminin antioksidan özellikleri, antioksidan savunma sistemine ve hücre homeostazının korunmasına hayati katkısını gösterir (Zhang et al., 2023).

7. Selenoproteinlerin Fizyolojik ve Patofizyolojik Fonksiyonları

Selenoproteinlerin fizyolojik ve patolojik etkileri selenyum durumuyla yakından ilişkilidir. Selenyum eksikliği, TrxR'ler, GPx'ler ve DIO'lar dahil selenoproteinlerin aktivitesinde dramatik bir kayba yol açar. Selenoproteinlerin fizyolojik ve patolojik etkileri selenyum durumuyla yakından ilişkilidir. Selenyum eksikliği, TrxR'ler, GPx'ler ve DIO'lar dahil selenoproteinlerin aktivitesinde dramatik bir kayba yol açar. Ancak selenoproteinlerin ekspresyonu selenyum yoksunluğu ve replaksiyonu sırasında hiyerarşik bir stil sergiler; spesifik dokulardaki spesifik selenoproteinlerin önemi, mRNA seviyesinin ve protein ekspresyonunun önceliğini belirleyebilir. Örneğin, selenyum eksikliği koşullarında, karaciğer, böbrek ve akciğerdeki çoğu selenoproteinin aktivitesi azalırken, beyindeki selenoprotein aktiviteleri normal selenyum takviyesi sırasındakine benzer bir seviyede kalır (Labunsky et al., 2014; Lu and Holmgren, 2009). Selenyum eksikliği, karaciğerdeki GPx1 mRNA ve protein seviyelerinde hızlı bir düşüşe yol açarken, fosfolipid hidroperoksit GPx ve TrxR mRNA'ları daha yüksek seviyelerde tutulur. İnsanlarda hastalığa neden olan şiddetli selenyum eksikliğinin bir örneği, ilk olarak kuzeydoğu Çin'de bulunan, potansiyel olarak ölümcül bir kardiyomiopati türü olan Keshan hastalığıdır.

İnsanlarda genel selenoprotein fonksiyonunun görüntülenmesi amacıyla bir diğer iyi örnek SBP2 mutasyonudur. SBP2'deki kusur, selenoprotein aktivitesinde genel bir azalmaya neden olur ve anormal tiroid hormonu metabolizmasıyla sonuçlanır (Lu and Holmgren, 2009).

Selenyum alımı ile kanser riski arasında ters korelasyon olduğunu gösteren çok sayıda epidemiyolojik rapor bulunduğundan, selenoproteinlerin kanser ve karsinogenez ile yakından bağlantılı olduğuna inanılmaktadır. Ancak selenyum alımının kansere karşı nasıl koruduğuna dair kesin mekanizma bilinmemektedir. Prostat kanserine karşı takviye içeren geniş çaplı klinik çalışmalar devam etmektedir (Yang et al., 2022).

Yukarıda açıklandığı gibi, birçok selenoprotein antioksidan reaksiyonda yer alır ve bu nedenle normal hücrelerin oksidatif strese karşı korunmasına katılabilir. Öte yandan, normal bir hücre tümör hücresine dönüştüğünde, tümördeki selenoproteinler kötü huylu fenotipi korumak için rollerini değiştirirler. Bu nedenle, TrxR ve Trx'in birçok agresif tümörde aşırı ifade edildiğinin bulunması şaşırtıcı değildir. Dahası, tümör hücresinin ribonükleotid redüktazın sabit bir DNA sentezini sürdürmesi için Trx sisteminden yeterli elektrona ihtiyacı olabilir. Bu nedenle, Sec içeren memeli TrxR'leri kanser karşıtı ilaç geliştirme için yeni hedefler olarak ortaya çıkmıştır (Peeler and Weerapana, 2019).

8. Sonuç

Organizmalar, ROS ve reaktif nitrojen türlerini ortadan kaldırmak için koordine olan tiyol-bağımlı antioksidan sistemi gibi bir dizi savunma sistemi içerir. Bu inceleme, birkaç memeli selenoproteinine odaklanarak bunların ekleme formlarını, yapılarını ve oksidatif stres ve hastalıkla ilişkilerini tartışmıştır. Bazı selenoproteinlerin işlevleri hala belirsizliğini korusa da, güncel araştırmalar, daha az bilinen selenoproteinlerin bazılarının karakterizasyonunda ve potansiyel ilaç hedefleri olarak hareket edebilecekleri için çeşitli hastalıkların gelişimindeki rollerinde ilerlemektedir. Daha ileri çalışmalar, selenoproteinlerin işlevlerinin altında yatan ayrıntılı moleküler mekanizmaları ortaya çıkarmaya odaklanmalı ve bu, çeşitli hastalıklarda yeni tedaviler için yeni kılavuzlar geliştirmeye yardımcı olabilir.

Kaynakça

- Alcântara, D.B., Dionísio, A.P., Artur, A.G., Silveira, B.K.S., Lopes, A.F., Guedes, J.A.C., Luz, L.R., Nascimento, R.F., Lopes, G.S., Hermsdorff, H.H.M., Zocolo, G.J., 2022. Selenium in Brazil nuts: An overview of agronomical aspects, recent trends in analytical chemistry, and health outcomes. *Food Chem* 372, 131207. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2021.131207>
- Burk, R.F., Hill, K.E., Motley, A.K., 2003. Selenoprotein Metabolism and Function: Evidence for More than One Function for Selenoprotein P. *J Nutr* 133, 1517S-1520S. <https://doi.org/10.1093/JN/133.5.1517S>
- Hoffmann, P.R., Berry, M.J., 2005. Selenoprotein Synthesis: A Unique Translational Mechanism Used by a Diverse Family of Proteins. <https://home.liebertpub.com/thy> 15, 769–775. <https://doi.org/10.1089/THY.2005.15.769>
- KUMAR, S., BJÖRNSTEDT, M., HOLMGREN, A., 1992. Selenite is a substrate for calf thymus thioredoxin reductase and thioredoxin and elicits a large non-stoichiometric oxidation of NADPH in the presence of oxygen. *Eur J Biochem* 207, 435–439. <https://doi.org/10.1111/J.1432-1033.1992.TB17068.X>
- Labunskyy, V.M., Hatfield, D.L., Gladyshev, V.N., 2014. Selenoproteins: Molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev* 94, 739–777. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00039.2013/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9J0031426940010.JPEG>
- Lu, J., Holmgren, A., 2009. Selenoproteins. *Journal of Biological Chemistry* 284, 723–727. <https://doi.org/10.1074/jbc.R800045200>
- Peeler, J.C., Weerapana, E., 2019. Chemical Biology Approaches to Interrogate the Selenoproteome. *Acc Chem Res* 52, 2832–2840. https://doi.org/10.1021/ACS.ACCOUNTS.9B00379/ASSET/IMAGES/LARGE/AR9B00379_0003.JPEG
- Schomburg, L., araştırması, J.K.-M. beslenme ve gıda, 2008, undefined, 2008. Tiroid hormonu biyosentezi ve insan sağlığı için selenyum ve iyot metabolizmasının önemi hakkında. *Wiley Online Kütüphanesi* L Schomburg, J Köhrle *Moleküler beslenme ve gıda araştırmaları*, 2008 • *Wiley Online Kütüphanesi* 52, 1235–1246. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700465>

- Selenyum: Moleküler Biyolojisi ve İnsan Sağlığındaki Rolü - Google Books [WWW Document], n.d. URL https://books.google.com.tr/books?hl=en&lr=&id=jhAqhj5Jr54C&oi=fnd&pg=PR3&dq=Hatfield+D.L.+Berry+M.J.+Gladyshev+V.N.+Selenium:+Its+Molecular+Biology+and+Role+in+Human+Health.+2nd+Ed.+Springer-Verlag+New+York+Inc.,%0A+New+York2006&ots=vACd3Q6dRS&sig=O3um5RW4jgfBWNnojJe1j75KpGs&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false (accessed 8.21.24).
- Squires, J.E., Berry, M.J., 2008. Eukaryotic selenoprotein synthesis: Mechanistic insight incorporating new factors and new functions for old factors. *IUBMB Life* 60, 232–235. <https://doi.org/10.1002/IUB.38>
- Xie, M., Sun, X., Li, P., Shen, X., Fang, Y., 2021. Selenium in cereals: Insight into species of the element from total amount. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 20, 2914–2940. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12748>
- Yang, H., Yang, X., Ning, Z., Kwon, S.Y., Li, M.L., Tack, F.M.G., Kwon, E.E., Rinklebe, J., Yin, R., 2022. The beneficial and hazardous effects of selenium on the health of the soil-plant-human system: An overview. *J Hazard Mater* 422, 126876. <https://doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2021.126876>
- Zhang, F., Li, X., Wei, Y., 2023. Selenium and Selenoproteins in Health. *Biomolecules* 2023, Vol. 13, Page 799–813. <https://doi.org/10.3390/BIOM13050799>

13. Bölüm

ETLERİN MUHAFAZASINDA OZON UYGULAMALARI VE KALİTEYE ETKİLERİ¹

Özge DURMAZ²

Ümit GÜRBÜZ³

¹ “Kırmızı Et Muhafazasında Ozon Uygulamaları ve Kaliteye Etkileri” isimli doktora tezinden üretilmiştir. Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21212035 Proje numarası ile desteklenmiştir.

² Dr., Sağlıklı Beslenme, Sağlıklı Yaşam ve Gıda Katkı Maddeleri” tematik alanda 100/2000 YÖK Doktora Bursiyeri.
ORCID ID: 0009-0003-2644-0645

³ Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı Konya/Türkiye.
ORCID ID:0000-0002-0980-0181

1. GİRİŞ

Gıdalarda bozulma, ortam koşullarına bağlı olarak farklı derecelerde şekillenebilmektedir. Mikroorganizmalar uygun ortamlarda hızlı bir şekilde çoğalabilmekte, uygun olmayan ortamlarda ise daha yavaş veya oldukça zor çoğalabilmektedirler. Eğer şartlar uygun değilse üremeleri durma noktasına gelmektedir. Bütün muhafaza yöntemlerinin temel amacı; gıdalarda bozulmalara neden olan mikroorganizmaların üreme ve çoğalma şartlarına etkide bulunarak, ortamı elverişsiz duruma getirmektir. Bu bağlamda gıda maddelerinin dayanma süreleri de uzatılmış olmaktadır.

Gıda endüstrisinde, ozonun kullanımı, gıda işletmelerinde yüzey hijyeni ve sanitasyonun sağlanması; atık suyun etkili bir şekilde yeniden kullanımı, bitkisel gıda atıklarının biyolojik oksijen ihtiyacı (BOİ) ve kimyasal oksijen ihtiyacının (COD) azaltılması gibi uygulamalarda önerilmektedir. Ozonun gıda endüstrisindeki çeşitli uygulamalarda kullanımı hem hijyen hem de çevresel sürdürülebilirlik açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Bu nedenle, gelecekte ozonun dezenfeksiyon ve temizlik alanında daha yaygın bir şekilde kullanılması beklenmektedir. Ozonun güçlü bir antimikrobiyal etkisinin olması, ürün üzerinde kalıntı bırakmadan dezenfeksiyonu sağlaması nedeniyle birçok gıda maddesi (balık, kanatlı karkas, kanatlı eti, sığır karkas, meyve ve sebze) üzerinde kullanımına imkân vermiştir.

2. Ozon ve Ozon Uygulamaları

Christian Friedrich Schonbein tarafından (1799–1868) 1840'ta keşfedilen ozon 1900'lerin başlarında antimikrobiyal etkisi nedeniyle içme sularının sterilizasyonunda kullanılmıştır. Başta klor olmak üzere diğer dezenfektanlara göre daha etkili ve daha geniş bir spektrumda mikroorganizma gelişimi üzerine inhibe edici etkisi nedeniyle gıda endüstrisinde kullanım alanı bulmuştur. Ozon, Amerikan Gıda ve İlaç dairesi (FDA) tarafından 1997 yılında GRAS statüsü kazanmış olup, 2001 yılı itibarıyla “gıdalarla doğrudan temasında sakınca olmadığı” yönüyle gıda endüstrisinde kullanım alanı bulmuştur. Böylece alternatif bir koruma yöntemi olarak kabul edilmiştir. Başlangıçta sadece içme sularının dezenfeksiyonu için kullanılan ozon (O₃) 2001 yılından itibaren gıda endüstrisinin farklı proses aşamalarında koruyucu olarak kullanılmaya başlanmıştır (Çatal ve İbanoğlu 2010).

Ozon, su içinde düşük çözünürlüğe sahip olup keskin bir koku içermektedir. Ozonun moleküler formu veya ayrışma ürünleri (örneğin, hidroksil radikali), mikroorganizmaları kalıtı bırakmadan hızla inaktif hale getirebilmektedir (Mahapatra ve ark 2005). Ortamdaki tuzluluk ve sıcaklık arttıkça ozonun sudaki çözünürlüğü azalarak ozonun mikroorganizmalar üzerindeki etkisi azalır. Öte yandan nem ve düşük pH ozonun antibakteriyel aktivitesini arttırmaktadır (Kuşçu ve Pazır

2004, Tetik ve ark 2006). Pascual ve ark (2007) ozonun, kararsız bir yapıda olduğu için depolanmadığını, uygulama yerinde üretilmesi gerektiğini ve hemen kullanılmasını önermektedirler. Ozon, oda sıcaklığında gaz halinde bulunan bir maddedir. Ozonun oksitleyici gücü diğer oksitleyicilerin potansiyelinden önemli ölçüde yüksektir. Ozonun bu yüksek oksidatif kapasitesi onu mikroorganizmaların engellenmesinde son derece etkili kılmaktadır (Kuşçu ve Pazır 2004). Ozon gazı, görevini tamamladıktan sonra hızla hammadde oksijene bölünebilen, ticari olarak üretilen tek doğal dezenfektandır. Bu özelliğinden dolayı çevreye herhangi bir zarar vermez (Jacqueline 1981, Meunier ve ark 2006). Ozon gazı, 0,02-0,05 ppm gibi son derece düşük konsantrasyonlarda bile gözle görülür keskin bir koku sergiler. 0,1 ppm'lik konsantrasyonlar gaz ve solunum yolu tahrişine, daha yüksek konsantrasyonlar ise ölüme neden olur (Leh 1973).

Gıdaların mikrobiyal güvenliğini sağlamak amacıyla son yıllarda radyasyon ve ozon uygulamaları gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır. Ozon uygulamaları genellikle düşük konsantrasyonlarda ve daha kısa temas süreleri ile geniş bir mikroorganizma yelpazesini inhibe etme başarısı göstermektedir. Bu yöntem, gıda endüstrisinde başarıyla uygulanabilen bir teknik olarak öne çıkmaktadır. Ozonun gıdalarda kullanımını güvenilir kılan faktörlerden biri yüksek reaktivitesidir. Aynı zamanda ozon, kendiliğinden parçalanarak ortamda zararlı bileşikler bırakmamakta, bu da güvenli bir dezenfeksiyon yöntemi olarak tercih edilmesini sağlamaktadır. Bu özellikleriyle, ozon uygulamaları gıdaların mikrobiyal güvenliğini artırmak için etkili ve güvenilir bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Gıda kalitesini, muhafazasını ve güvenilirliğini artırmak amacıyla çeşitli uygulamalar test edilmekte ve endüstriye entegre edilmektedir, böylece gıdalardaki mikrobiyolojik ve kimyasal bozulmaların önlenmesi hedeflenmektedir. Bu bağlamda, ozon uygulaması alternatif bir çözüm olarak önerilmiştir (Bott 1991, Graham 1997).

Ozon, yapay olarak 188 nm'de ultraviyole radyasyon ve korona deşarj yöntemiyle üretilmektedir (Kim ve ark 1999a). Bunun yanı sıra, ozon üretimi için termal, kimyasal ve elektrolitik yöntemler de kullanılmaktadır. Gıda endüstrisinde meyve, sebzeler ve çeşitli gıdalara ozon uygulamaları farklı yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Bu uygulamalar genellikle su ile yıkama, ozon atmosferinde depolama ve belirli bir süre ozon gazı ile muamele etme şeklinde yapılmaktadır.

2.1. Ozonun Etki Mekanizması

Ozon, doğada genellikle stratosfer ve troposfer tabakalarında bulunmaktadır. Ozonun etkileri, çevresel faktörlere ve maruz kalma süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Stratosfer tabakasındaki ozon, ultraviyole (UV) ışınlarını absorbe ederek, bu zararlı ışınların yeryüzüne ulaşmasını önlemektedir. Böylece, canlıların DNA'sını koruyarak cilt kanseri gibi sağlık sorunlarının daha fazla görülmesinin

engelleyeabilmektedir. Diğer taraftan troposferdeki ozon, hava kirliliği oluşumuna ve solunum sistemi sorunlarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Ozon gazının zararlı etkisi ortamdaki ozon yoğunluğu, ortam sıcaklığı, nem ve maruz kalma suresine bağlı olarak değişkenlik gosterebilmektedir. Ayrıca, ozonun etkileri genellikle çevresel koşullara ve insanın maruz kaldığı dozlara bağlı olarak değişkenlik gosterebilir. Doğada ozon, güneşin zararlı etkilerinden korunma amacıyla doğal bir kalkan olarak görev üstlenirken, endüstriyel alanlarda ozonun kullanımı gıda, veterinerlik, tıp, tekstil gibi birçok alanda kullanım alanı bulmuştur. Ancak, bu kullanımın kontrollü olması gerekmektedir (Babucu 2011).

Ozonun antimikrobiyal etki mekanizması hakkındaki görüşler genellikle, ozonun genetik materyal üzerinde etkili olduğunu ve mikroorganizmanın hücre membranındaki glikoproteinleri ve lipoproteinleri okside ettiği yönündedir. Bu etki, hücre membran ve enzim sistemi üzerinde gerçekleşmekte ve ozonun mikroorganizmalar üzerindeki dezenfeksiyon etkisini açıklamaktadır. Literatürde belirtilen bu etkileşim, ozonun mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal etkisini sağlayan mekanizmalar arasında önemli bir rol oynamaktadır. Diğer yandan, ozonun dezenfeksiyon etkisinin çeşitli faktörlere bağlı olduğu belirtilmiştir. Bu faktörler arasında ozonun etkili olduğu ortamlardaki organik madde yoğunluğu, uygulanan ozon miktarı ve diğer maddelerin (metaller ve inorganik maddeler) varlığı yer almaktadır. Dolayısıyla, ozonun mikroorganizmalar üzerindeki etkisinin büyüklüğü ve etkinliği, uygulama koşullarına ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir (Kim ve ark 1999a).

Et ve et ürünlerindeki büyük bir dezavantaj, ozonun yağ oksidasyonuna yol açabilmesidir. Bir araştırmada, sığır etlerine ozonlu hava, ozonlu su ve ozonlu buhar uygulamalarının metmiyogloblin ve lipid oksidasyonu oluşumu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, ozonlu hava kullanımının lipid oksidasyonunu önemli lde artırdığı belirlenmiştir. Ancak, farklı ozon uygulamalarının metmiyogloblin oluşumu ve lipid oksidasyonu üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür (Okayama ve ark 2002). Soğutulmuş kanatlı karkaslarına soğutma sırasında deneysel ozon gaz uygulanarak etkilerinin gözlemlendiği çalışmada, tazelik indeksi olarak putresin ve kadaverin biyojenik aminleri dikkate alınmıştır. Çalışmada ozon konsantrasyonları minimum değer 0,82 ppm ve maksimum değer 1,2 ppm arasında değişmektedir. Ozon uygulamasının etkisi ile mikrobiyal yükün azaldığı bildirilmektedir. Putresin ve kadaverin seviyelerinin ozonun etkinliğini kontrol etmek için yararlı olduğu ileri sürülmüştür (Mercogliano ve ark 2014).

2.2. Ozon Uygulamaları ve Su Aktivitesi (a_w)

Su aktivitesi (a_w), gıda maddelerinin üretim ve değerlendirilmesinde pH ile aynı öneme sahip bir faktördür. Bu faktör, besinlerimizde bulunan mikroorganizmaların metabolizma ve üreme faaliyetleri için kullandığı suyun lsdr. Su aktivitesi gıda

maddelerinin mikrobiyal stabilitesinde birinci derecede rol oynamakta, aynı zamanda gıdada meydana gelen kimyasal reaksiyonların stabilitesi ile et ve et ürünlerinin duyuşsal özelliklerinin stabilitesinde rol oynamaktadır. Bu değer aynı zamanda bir gıda maddesindeki mikrobiyal faaliyetlerin gerçekleşmesinde engel faktör olarak değerlendirilmektedir (Gürbüz 2023). Bu nedenle su aktivitesi, gıda maddelerinde mikrobiyolojik açıdan stabilize göstergesi olarak kabul edilmektedir ve gıda teknolojisinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Et ve mamulleri için a_w değeri 0,70-0,99 arasında değişmektedir (Yıldırım 1992).

Cantalejo ve ark (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, taze tavuk etinin başlangıçtaki a_w ve nem içeriği sırasıyla yaklaşık $0,984 \pm 0,002$ ve $\%73,88 \pm 0,06$ olarak ölçülmüştür. Liyofilizasyondan sonra liyofilizasyon ile muamele edilen örnekler önemli bir düşüőün ($p < 0,05$) meydana geldiği bildirilmiştir. Kombin uygulama yapılan numuneler için a_w değerleri her iki faktörden de (ozon konsantrasyonu ve maruz kalma süresi) önemli ölçüde etkilenmiştir. Ozon konsantrasyonu ve maruz kalma süresi arttığında bu değerlerin önemli ölçüde ($p < 0,05$) yükseldiği ileri sürülmüştür. Tüm bakteri türleri 0,6' dan daha az a_w değerlerinde gelişim göstermedikleri için (Barreiro ve Sandoval 2006), bu değer gıdalarda mikroorganizmalar için çoğalma sınırı olarak kabul edilmektedir (Leistner 1992). Liyofilizasyon sırasında a_w ve nem seviyelerindeki önemli azalma etteki mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyebilmektedir. Babic ve ark (2009) kurutulmuş dondurulmuş tavuk etlerinde aynı liyofilizasyon durumlarında a_w ve nem seviyelerinin benzer şekilde azaldığını bildirmişlerdir.

2.3. Ozon Uygulamaları ve pH

Et, özellikle de sığır eti, pH 5,8 ila 6,2 arasında taze olarak kabul edilmektedir. Etin pH değerinin 6,2 olması kritik bir değer olarak kabul edilir. Etin pH değeri en düşük noktasına ulaştıktan sonra bir takım biyokimyasal ve mikrobiyal faaliyetler sonrası yavaş yavaş tekrar yükselmektedir. pH değeri aynı zamanda mikroorganizmaların gelişiminde engel bir faktör olarak kabul edilmektedir (Gürbüz 2023). Ozon uygulamaları ve pH değerindeki değişimler ile ilgili olarak çok sayıda yapılan araştırmalarda farklı farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu farklılıklar ozon uygulama doz, süre, kombinasyon, paketlenme ve kullanılan materyal ile ilintili olduğu değerlendirilmiştir.

Alonso- Calleja ve ark (2004), pH ve mikrobiyal flora arasında yüksek bir pozitif korelasyon olduğunu ve yüksek pH değerlerinin mikrobiyal çoğalmayı olumlu yönde etkilediğini belirtmişlerdir. Kuşçu ve Pazır (2004), pH değerindeki düşüőün ozon etkinliğini artırdığını, pH'nın ozon ayrışma hızını önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir. Bu hipotez, inaktivasyonun asidik bir ortamda, bazik bir ortamdan çok daha hızlı olduğu *E. coli*' nin inaktivasyon kinetiği ile desteklenmektedir. Clavijo (2005) benzer olarak

ozonlanmış kurutulmuş tavuk göğsü filetolarında, ozonlanmamış kurutulmuş kontrol grubu tavuk göğsü filetolarına kıyasla daha düşük pH değerleri tespit etmiştir. Manousaridis ve ark (2005) ozon uygulamasının tavuk etinin pH değeri üzerindeki etkisinin, işlemden sonra herhangi bir değişiklik göstermemesi sebebiyle kalite indeksi olarak kullanışlı olmadığını değerlendirmişlerdir. Kim ve Shin (2011) ozon uygulamasının depolama döneminde sığır eti örneklerinin pH değerlerinde düşüslere neden olduğunu bildirmişlerdir. Eriksson (2005) ozon maruziyeti sonrası pH değerlerindeki düşüslerin organik madde oksidasyonu sonucu ortaya çıkan formik, asetik ve propiyonik asit gibi küçük karboksilik asitlerden kaynaklanabileceğini belirtmiştir.

Trindade ve ark (2012), 1,5 mg/l 45 dk ozon uyguladıkları tavuk karkaslarının pH değerinin değişmediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar ozon gazı ile pH arasında bir ilişki olmamasına rağmen, pH değerindeki değişikliklerin diğer faktörlerden kaynaklandığını ifade etmişlerdir. pH değerindeki bu değişikliklerin ozon ile organik bileşikler arasındaki reaksiyonun su üzerindeki etkisinden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Cantalejo ve ark (2016), broiler tavuk etlerinde taze et için ortalama pH $5,88 \pm 0,21$ ve dondurularak kurutulmuş ozon uygulaması yapılmayan et için $6,05 \pm 0,15$ olarak saptamışlardır. Ozon ve liyofilizasyon (freeze-drying) kombinasyonu uygulamasının neredeyse uygulama yapılan tüm numunelerin pH değerlerini hafifçe düşürdüğünü, ancak istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) farklılıkların sadece 10 dakika boyunca 0,6 ppm ozon ile işlem görmüş numuneler (trt-0,6/10) ile işlem görmemiş numuneler (trt-0) arasında meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Zouaghi ve Cantalejo (2016), modifiye atmosferde (MAP) ambalajlanmış, ozonlanmış ve dondurularak kurutulmuş tavuk göğsü etlerinde pH değerinin 21°C 'de 28 gün depolama süresi boyunca arttığını bildirmişlerdir. Gertzou ve ark (2017), vakum paketleme ($p < 0,001$) ve vakum paketleme+ozon (2 ve 5 mg/l ozon; $p < 0,005$) uygulaması yapılmış tavuk etlerinde 16 günlük depolama süresinde pH değerlerinde önemli farklılıklar tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, 5 ve 10 mg/l ozon içeren vakumlu ambalajda pH değeri, kontrol numunelerine göre 0,1; 0,2 birim azalmıştır.

Karamah ve Wajdi (2018), yaptıkları çalışmada ozon gazı uygulamasının tavuk etlerinin pH değerine etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir. Susilo ve ark (2021), ozon uygulamasının tavuk göğsü filetolarının fiziksel ve oksidatif özellikleri üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmada, ozon, UV ve yenilebilir kaplama uygulanmış ve buzdolabında saklanan tavuk etinin pH değerinin (5,87) işlem görmemiş normal tavuk eti pH değerine (5,96-6,07) en yakın olduğunu tespit etmişlerdir. Zhang ve ark (2020), sığır etine ozon gazı uygulamasının depolama süresinin sonlarında pH artışını yavaşlatabildiğini bildirmişlerdir. Ayrancı ve ark (2020), ozon uygulamasının örneklerin pH değerlerinde önemli ($p < 0,05$) düşüslere neden olduğunu, uygulama süresi arttıkça etkinin daha da arttığını ileri sürmüşlerdir.

2.4. Ozon Uygulamaları ve Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substans (TBARs)

Lipid peroksidasyonu, çiğ ve pişmiş et ile et ürünlerinde kalite kaybının en temel nedenidir. Biyolojik dokulardaki çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyon reaksiyonu, serbest radikaller tarafından başlatılır. Bu reaksiyon sonucunda malonaldehit (MDA) isimli ikincil bir oksidasyon ürünü oluşur. İki veya daha fazla çift bağ içeren çoklu doymamış yağ asitlerinin ikincil oksidasyon ürünüdür. Okside olmuş yağlı gıdalardaki emilim spektrumu, tiyobarbitürik asit (TBA) ile MDA arasındaki reaksiyon sonucu meydana gelir. Ketoller, ketosteroidler, asitler, şekerler, aminoasitler, okside olmuş proteinler, piridinler, pirimidinler ve vitaminler TBA ile reaksiyona girer. Bu maddelere TBARs (TBA ile reaksiyona giren maddeler) adı verilir (Karabudak 2002).

Ozonun yüksek oksidasyon kapasitesi sebebiyle lipidler ve proteinler gibi et dokularının tipik bileşenlerini oksitleyebileceği bilinmektedir. Ozon uygulamalarının çeşitli et örneklerinin TBARs değerlerinde artışa neden olduğu ileri sürülmüştür (Trindade ve ark 2012, Cho ve ark 2014, Muhlisin ve ark 2016). Fakat ilginç bir şekilde yapılan farklı çalışmalarda da sığır etine ozon uygulamalarının TBARs değerlerini değiştirmedeği (Coll Cardenas ve ark 2011) ve hatta TBARs değerlerini düşürdüğü bildirilmiştir (Kim ve Shin 2011, Lyu ve ark 2016). Uygulama yöntemi, ozon uygulama dozu, muamele süresi, muamele edilen numunenin özellikleri gibi birçok faktör oksidasyon seviyesi üzerinde belirleyici olmaktadır.

Ozonun sığır etlerinde lipit oksidasyonunu indükleyerek TBARs değerlerinde önemli derecede artışa neden olduğu birçok araştırmacı (Coll Cardenas ve ark 2011, Cho ve ark 2014) tarafından ileri sürülmüştür. Muhlisin ve ark (2016) ördek ve tavuk filetolarında; Trindade ve ark (2012) ise tavuk karkaslarında TBARs değerlerinde artışlar meydana geldiğini belirtmişlerdir. Diğer taraftan birçok araştırmacı (Pohlman ve ark 2002, Stivarius ve ark 2002) sığır eti örneklerinin duyuusal özelliklerinin ozon uygulamasından olumsuz etkilenmediğini belirtirlerken, diğer bazı araştırmacılar (Kim ve Shin 2011, Lyu ve ark 2016) aksine iyileştirildiğini rapor etmişlerdir. Coll Cardenas ve ark (2011) tarafından yapılan araştırmada, sığır etlerine ozon gazı uygulamasının buzdolabı sıcaklığında depolama süresince et kalitesinde meydana gelen değişimleri incelemişlerdir. Çalışma kapsamında 0 °C' de muhafaza edilen örneklerde TBARs değerinin ozon gazı uygulanmasından sonra 3 saatte 0,33 mg MDA/kg'a, 24 saatte ise sonunda ise 0,96 mg MDA/kg'a yükseldiğini gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde 4°C' de muhafaza edilen etin TBARs değeri ozon uygulanmasından sonra 3 saatte 0,27 mg MDA/kg'a, 24 saat sonunda ise 0,49 mg MDA/kg' a yükseldiğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, yapılan TBARs analizlerinden elde edilen sonuçlara dayanarak, ozon uygulaması yapılan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını ileri sürmüşlerdir (p>0,05).

Cho ve ark (2014) 4°C'de 3 gün saklanan kıymalara ozon gazı uygulanmasının araştırıldığı çalışmada, başlangıçta 0,66 mg MDA/kg olarak bildirilen TBARs değerlerinde önemli bir artış tespit edilmiştir. Depolamanın 1, 2 ve 3. günlerinde sırasıyla TBARs değerlerinin 0,76; 0,75; 0,79 mg MDA/kg'a ulaştığını bulmuşlardır. Ayrancı ve ark (2020), hindi göğüs etlerinde ozon uygulama süresi arttıkça TBARs değerlerinin arttığını bildirmişlerdir. 8 saat ozonla muamele edilmiş numunelerin TBARs değerlerinin, ozon uygulanmayan numunelerin TBARs değerlerine göre altı kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Muhlisin ve ark (2016), depolama süresince ördek göğüs etlerinin TBARs değerinin broiler tavuk göğüs etlerinden yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Depolamanın 2. gününden başlayarak ozon uygulaması yapılan ördek göğüs etindeki TBARs değeri, ozon uygulaması yapılmayan ördek ve tavuk göğüs etine göre istatistiksel olarak önemli derece yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak, ozonun tavuk göğüs etinin TBARs değeri üzerine etkisi depolamanın 4. gününde tespit edilmiştir. Araştırmacılar ozonun tavuk ve ördek göğüs etlerinin lipid oksidasyonunu tetiklediğini bildirmişlerdir. Sekhon ve ark (2010) ozonun hücre zarındaki yağ asitlerinde ve hücre proteinlerinde oksidasyon yoluyla geri dönüşü olmayan reaksiyonlara neden olduğunu belirtmişlerdir. Piachin ve Trachoo (2011), ozon ve potasyum laktat uygulaması yaptıkları taze domuz etlerinde ozon uygulanmış numunelerin TBARs değerlerinin laktat ile muamele edilen numunelerin TBARs değerlerine göre daha yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir. Kalchayanand ve ark (2020), UVC-ozon uygulamasından sonra depolama süresi boyunca taze etlerin TBARs değerlerinin yavaş bir seyirle arttığını bildirmişlerdir ($p\leq 0,05$). Araştırmacılar en yüksek TBARs değeri UVC-ozon uygulaması yapılmış ve buzdolabı sıcaklığında 15 gün depolanan taze etlerde oluştuğunu, ölçülen TBARs değerinin (0,80 mg MDA/kg) ransidite için kabul edilen 1,0 g MDA/kg limit TBARs değerinden düşük olduğunu, taze sığır etinde UVC-ozonla kombinasyon halinde kullanılmasının oksidatif acılaşıma (ransidite) oluşumunu hızlandırmadığını ileri sürmüşlerdir.

Qian ve ark (2022), ozon gazı uygulamasının somon balığının kalite ve mikrobiyal flora üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, ozon uygulamasının TBARs artışını geciktirdiğini bildirmişlerdir. Susilo ve ark (2021), ozon uygulamasının tavuk göğsü filetolarının fiziksel ve oksidatif özellikleri üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmada, ozon uygulamasının tavuk göğüs etinde lipid oksidasyonunu arttırdığını tespit etmişlerdir. Gimenez ve ark (2021) ozona uzun süre (>10 dakika) maruziyetin, sığır etlerinde kırmızı rengi ve oksidatif acılaşmayı olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir. Ünal (2017), MAP+ozon uygulamasının yapıldığı numuneler ile kontrol grubu numunelerin değerleri karşılaştırıldığında, ozonun oksidatif etkisinin net bir şekilde görüldüğünü ileri sürmüştür.

2.5. Ozon Uygulamaları ve Mikroflora

Et ve et ürünleri doğal yapısı gereği, mikroorganizmaların üremeleri ve gelişmeleri için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Bu nedenle et ve et ürünlerinin üretiminde mikroorganizmaların gelişmelerinin önlenmesi ve uzun süre kalite niteliklerini koruyarak bozulmasının engellenmesi bakımından, tekniğine uygun bir biçimde muhafaza edilmesi gerekmektedir (Güvenç ve Gürbüz 2023). Ozon, bakteri, fungus, protozoa, virüs ile bakteriyel ve fungal sporlara karşı güçlü ve geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajandır (Khadre ve ark 2001).

Fontes ve ark (2012) bakteriyel çoğalmayı tamamen ortadan kaldıran minimum etkili dozu belirlemek için ozon-oksijen karışımını ozonun farklı konsantrasyonlarını kullanarak uyguladıkları çalışmada 20 µg O₃/mL'lik bir dozun gaz halindeki O₃/O₂ karışımı (%1 O₃/%99 O₂), atmosferik basınç altında 5 dakika boyunca nebülizasyon yoluyla tek bir topikal uygulamada, potansiyel olarak bilinen antimikrobiyal dirençli özelliklere sahip patojen bakterilerin çoğalmasını etkili bir şekilde engellediğini ortaya koymuşlardır. Geçmişte gıda güvenliğini sağlamak için kullanılan bazı dezenfeksiyon yöntemleri, yüksek pH'lı ortamlarda bazı mikroorganizmalara ve spor formlarına karşı etkisiz olup, zararlı trihalojen bileşiklerin ve oksidasyonun oluşumuna sebep olmaları nedeniyle istenmeyen olarak kabul edilmektedir (Khadre ve ark 2001). Dezenfektanların kullanımına ilişkin araştırmalar, bunların çevre dostu olduğunu, gıda işlemeyle uyumlu olduğunu, kullanıldığında zararlı kalıntı bırakmadığını ve patojenlerle mücadelede sporlara karşı etki de dahil olmak üzere geniş bir etki alanına sahip aktif maddelere sahip olduğunu göstermiştir (Karaca ve Velioğlu 2007). Bu çalışmalar sonucunda güçlü bakterisidal ve viral etkilere sahip olduğu bildirilen ozon ile ilgili araştırmalar son yıllarda giderek önem kazanmıştır. Oksijenin triatomik allotropu olan ozon (O₃), güçlü antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Diğer dezenfektanlardan farklı olarak toksik olmayan ayrışma ürünlerine dönüştürülebilir ve antibakteriyel etkisini oksidasyon yoluyla gösterir. Ozon hem Gram pozitif bakterilere (*Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*) hem de Gram negatif bakterilere (*Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia enterocolitica*) karşı etkilidir. Ozonun antibakteriyel etkisi ortamdaki organik maddenin yoğunluğuna ve yayılma hızına bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle gıda endüstrisinde ozon kullanılırken birçok faktörün dikkate alınması gerekir (Patil ve ark 2009).

Koliform bakteriler ve *Salmonella* gibi patojenler ozon dezenfeksiyonuna karşı çok hassastır. *Streptococcus*, *Trichophyton rubrum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* gibi mikroorganizmaların ozon dezenfeksiyonuna duyarlı olduğu bilinmektedir. Chang ve Sheldon (1989), soğutmadan önce kullanılan suyun ozonlanması ve piliçlerin soğutulması sırasında yeniden kullanılmasının, toplam mikrobiyal yükte ortalama

2,7 log birimlik bir azalmaya yol açtığını belirtmiştir. Kim ve ark (1999b), çoğu mikroorganizmanın ozona duyarlı olduğunu ancak ozon uygulamasının neden olduğu inhibisyonda çevresel faktörlerin (sıcaklık, pH, nem, katkı maddeleri vb.) ve fizyolojik koşulların çok önemli olduğunu bildirmiştir. Herbold ve ark (1989), ozonun antibakteriyel etkisinin ortam sıcaklığının altındaki sıcaklıklarda arttığını bulmuşlardır. İleri ve Sezen (2003) ozonun yüksek nemli (%60) ortamlarda oldukça etkili olduğunu ve çok düşük dozlarda bile patojenleri inhibe edici etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Muthukumar ve Muthuchamy (2013) hazır işlenmiş et ve kümes hayvanı ürünlerinin yanı sıra pişmiş etlerde de bulunan mikrobiyolojik bozulma tehditinin ozon teknolojisi kullanılarak kontrol altına alınabileceğini öngörmüşlerdir. Benzer gözlemler, tavuk ve ördek etindeki toplam aerobik ve anaerobik bakteri sayılarının kontrolünde ozonun etkinliğinin analizinde de elde edilmiştir (Muhlisin ve ark 2016). Çalışma, ozon uygulamasının tavuk ve ördek etindeki koliform popülasyonunu azaltmada etkili olduğunu ve ayrıca ozonun belirli konsantrasyonlarda uygulanmasının *E.coli* gibi zararlı patojenler üzerinde etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Ozon, *Salmonella*, *S. aureus*, *E.coli* ve toplam koliform sayımlarının kontrolünde etkili olan daldırmalı soğutmada tavuk karkasını dezenfekte etmek için kullanılabilir. Bu durum, ozonun kanatlı kesimhanelerinde klorun yerine alternatif olarak kullanılabilmesini göstermektedir. Ozon uygulamasının etkinliği, maruz kalma süresi ve sistemin sıcaklığı ile ilişkilendirilebilir. Daha uzun temas süresi ve daha düşük sıcaklıklarda dezenfekte edilen bakteri sayısında artış gözlenmiştir (Karamah ve Wajdi 2018). Ancak temas süresindeki artış, ürünün nihai kalitesi üzerinde zararlı bir etkiye sebep olabilmektedir. Uygun zaman ve sıcaklık kombinasyonlarının seçilmesi son derece önem verilmesi gereken bir konudur. Mikrobiyal etkinlik düşük sıcaklıklardan ve yüksek maruz kalma süresinden olumlu etkilenmektedir (Cardenas ve ark 2011). Tavuk ve sığır etinin mikrobiyal dezenfeksiyonunun bu özel sıcaklık ve zaman koşullarında etkili olduğu bildirilmiştir (Coll Cardenas ve ark 2011, Muhlisin ve ark 2016).

Yang ve Chen (1979), piliç parçalarının 3,88 ppm ozon içeren soğutulmuş suda 20 dakika süreyle bekletilmesi sonrasında mikrobiyal yükte 1 logaritmik birim azalma meydana geldiğini belirtmişlerdir. Restaino ve ark (1995) ozon gazının *Salmonella*, *L. monocytogenes*, *S. aureus* gibi gıda kaynaklı patojenler, Kim ve Yousef (2000) ise *Pseudomonas fluorescens* ve *Leuconostoc mesenteroides* üzerine etkisini bildirmişlerdir. Reagan ve ark (1996), 2,3 ppm ozon uygulanan sığır karkaslarında aerobik bakteri sayısının yaklaşık 1,3 log kob/cm² azaldığını belirlemişlerdir. Sığır karkasları üzerinde yaptıkları çalışmada, sığır karkaslarının ozonlanmış suyla yıkanmasının toplam organizma sayısını 1,3 logaritmik birim azalttığını ve *E.coli* inoküle edilen ve ozonlama işlemine tabi tutulmuş dana kıymalarında *E.coli*

sayısının azaldığını saptamışlardır. Sheldon ve Brown (1986) kanatlı karkaslarında direkt ozon toplam mikrobiyal yükü 2 logaritmil birimden daha fazla azalttığını tespit etmişlerdir. 4°C’de depolanan ve ozon uygulanmış kanatlı karkaslarının mikrobiyal florasının ozon muamelesi yapılmamış soğutulmuş karkaslara oranla daha az olduğu ileri sürülmüştür. Greer ve Jones (1989), et yüzeylerinin ozonla işlenmesinden kaynaklanan sınırlı mikrobiyal azalmanın altını çizmişlerdir. Hierholzer ve ark (1993), tavuk karkaslarının soğutma suyunda ozon kullanımının *E.coli*’yi inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Jindal ve ark (1995), mikrobiyal güvenliği artırmak ve raf ömrünü uzatmak için soğutma öncesi tavuk karkaslarına 4°C’ de 0,44-0,54 ppm 45 dk ozon uygulaması yapmışlardır. Uygulama sonrası ozonun etkisi ile aerobik koloni, koliform ve *E.coli* sayılarında sırasıyla 1,11; 0,91 ve 0,90 log dan fazla azalma olduğu bildirilmiştir. *P. aeruginosa*, Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin sayılarının ise sırasıyla 0,38; 1,11 ve 1,14 log azaldığı tespit edilmiştir. Ozon uygulaması ile tavuk karkaslarının raf ömrünün 2 gün arttığı bildirilmiştir.

McMillin ve Michel (2000), *E.coli* inoküle edilip ozonlama işlemi yapılan kıyma üzerinde yaptıkları çalışmada uygulama mikrobiyal yükte azalma olduğunu ortaya koymuşlardır. Araştırmacılar, yüksek ozon konsantrasyonları kullanmışlardır. 500, 3500 ve 5000 ppm ozon uygulamasıyla *E.coli* sayımlarında (sırayla 1,07; 7,49; 10,70 x10⁻³ kg/m³) 2 log₁₀ döngülük azalma sağlandığı ve ozon konsantrasyonları arttıkça etkinliğinin arttığını bildirmişlerdir. Kaothien ve ark (2001), jambonlarda 20°C’ de 1-15 dk 0,5-1,0 ppm ozon uygulaması ile *L. monocytogenes* popülasyonunda yaklaşık %90 azalma olduğunu saptamışlardır. Tavuk karkasları üzerine 6,0-8,0 mg/l konsantrasyonunda ozon püskürtülerek yapılan çalışmada, karkas üzerindeki toplam bakteri yükünün azaldığı tespit edilmiştir (Rice 2001). Stivarious ve ark (2002) %1 ozon gazı ve su banyosu ile 7 ve 15 dk muamele edilen parçalamadan önce temizlenmiş ette, 15 dk’lık uygulama *E.coli*, *Salmonella* Typhimurium, koliform ve toplam aerobik bakteri sayısını azaltırken 7 dk’lık uygulamanın sadece belirli popülasyonlarda (*S. Typhimurium*, toplam aerobik bakteri) etkili olduğu bildirilmiştir.

Castillo ve ark (2003) sıcak karkas yüzeylerine 30 s, 95 mg/l ozon içeren sulu ozon çözeltisi püskürmüşlerdir. *E.coli* O157:H7 (2,0-3,6 log₁₀ kob/cm²) ve *S. typhimurium* (1,9-3,6 log₁₀ kob/cm²) miktarlarındaki azalmaların tek başına su ile elde edilen azalmalardan önemli ölçüde farklı olmadığını rapor etmişlerdir. Novak ve Yuan (2003) *C. perfringens*, *E.coli* ve *L. monocytogenes* inoküle edilmiş sığır etlerine 45 ve 55 °C ‘de 3 ppm sulu ozon 5 dk uygulanması ile *C. perfringens*, *E.coli* ve *L. monocytogenes* sayılarında sırasıyla 1,28; 0,85 ve 1,09 log azalma gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Novak ve Yuan (2004) sığır eti numuneleri

üzerinde ozonun *C. perfringens*' e karşı 45-75°C ısı ile işleme birlikte etkisini değerlendirdikleri çalışmada vejetatif hücre ve spor sayılarında sırasıyla 1,5-2,1 ve 0,9-1,2 log azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir. Jaksch ve ark (2004), farklı dozlarda (100 ve 1000 ppm) 10 dk ozon uygulayarak muhafaza edilen (25 °C; 46-49 saat) domuz pirzolarında, ozon uygulamasının mikrobiyal bozulmayı önemli ölçüde baskıladığını gerek düşük gerekse yüksek dozda ozon uygulamasının test edilen bakteriler üzerinde etkili olduğunu saptanmışlardır. Ozon uygulaması yapılan domuz etlerinde mikrobiyal çoğalmanın azaldığı ve buna bağlı olarak ürünlerin raf ömrünün uzadığını gözlemlemişlerdir.

Al Haddad ve ark (2005) soğutulmuş tavuk göğüs etlerinde 2000 ppm 30 dk ozon uygulaması sonrasında % 70 CO₂: %30 N₂ 7°C de depolama, 2000 ppm 15 dk ozon uygulaması sonrasında % 70 CO₂: %30 N₂ 7°C de depolama proseslerini uygulamışlardır. >2000 ppm 30 dk uygulama yaptıkları grupta *Salmonella infantis* %97, *P. aeruginosa* sayısında ise %95 azalma tespit etmişlerdir. Koliform grubu mikroorganizma sayısında ise belirgin bir etki gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

Dokuzlu (2006), mezbahalarda ozon ve klor uygulamasının etlik piliç karkaslarının mikrobiyal yüküne etkisini araştırdığı çalışmasında toplam aerobik mezofilik bakteri sayısının klorlu suya göre ortalama %50 oranında arttığını tespit etmiştir. *E. coli* sayısında %99,47, *Staphylococcus/Micrococcus* sayısında ise ortalama %99,47 artış görüldüğü rapor edilmiştir. Araştırmacılar, ozonlu suyun ortalama %66,67 oranında daha etkili olduğunu, klorlu suya kıyasla ozonlu suyun tavuk karkaslarının dezenfekte edilmesinde çok daha düşük konsantrasyonlarda daha güvenli ve daha etkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Rasanayagam (2006) *Salmonella* ile inoküle edilmiş sığır ve kanatlı etlerine 10.000 ppm' den yüksek konsantrasyonda ozon kullanmıştır. Bu konsantrasyonla mikrobiyal popülasyonun %99 (2,0 log döngüsü) kadar azaldığı, ancak istenmeyen tat ve renk değişiminin meydana geldiğini belirtmiştir. Hecer ve ark (2007), iki antimikrobiyal uygulamanın (ozon ve klor) iç çıkarma sonrası broiler karkasları üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada, broiler karkaslarına 1,5 ppm 7 dk ozon ve 30 ppm 7 dk (sodyum hipoklorit, NaHClO) uygulamışlardır. Başlangıçta *E. coli* çoğalmasının ozon uygulamasından sonra gözlenmemiştir. Ozonun tavuk karkaslarının dezenfeksiyonunda daha düşük sıcaklıklarda kullanılabilmesi tespit edilmiştir. Ozon ve klorun *Staphylococcus/Micrococcus* sayısı üzerindeki ortalama etkisinin sırasıyla %81,33 ve %50 olduğunu bildirmişlerdir. Piachin ve Trachoo (2011) taze domuz etlerinde ozon gazı ve potasyum laktat kullanımının lipid oksidasyonu ve *S. Typhimurium* ' un hayatta kalması üzerine etkisi üzerine yaptıkları çalışmada ozon ve potasyum laktatın *S. Typhimurium* inhibisyonunda potansiyel oldukları bildirilmiştir. Soğutma sıcaklıklarında ozon gazı uygulamasının sığır etinin kalitesine etkisinin araştırıldığı çalışmada, aynı konsantrasyonda ozon gazı ile

muamele edilen sığır eti örneklerinde en yüksek mikrobiyal inhibisyonun 0°C de ve 24 saatlik uygulama gruplarında meydana geldiği belirlenmiştir. *E.coli* ve toplam aerobik mezofilik heterotrofik mikroorganizma sayılarında sırasıyla 0,7 ve 2,0 log₁₀ döngülük bir azalma meydana geldiği ancak bu örneklerde yüzey rengi ve lipid oksidasyon değerlerinin kabul edilebilir değerlerde olmadığı bildirilmiştir. Daha kısa maruziyet süresi 3 saat, 0-4 °C de örneklerin rengi değişmeden ya da ransid durum oluşturmadan toplam aerobik mezofilik heterotrofik mikroorganizma sayılarının 0,5 log₁₀ döngüde ve *E.coli* sayılarının ise 0,6-1,0 log₁₀ döngüde azaldığı bildirilmiştir (Coll Cardenas ve ark 2011).

El Dahshan ve ark (2013)'nın soğutulmuş tavuklarda ozonun etkisinin araştırıldığı çalışmada, 20 dakika 40, 60, 70 ppm ozon gazı uygulanan ve 4 ±1 °C de depolanan tavuk göğüs etlerinde toplam aerobik bakteri sayısı, koliform ve toplam küf miktarını etkili bir şekilde azaldığı ve raf ömrünü 9 günden fazla uzadığı tespit edilmiştir. Çiğ tavuk etlerinde bulunan *L. monocytogenes*' i tamamen azaltmak için gereken ozonlamanın dozunu ve süresini belirlemek için yapılan çalışmada, 33 mg/dk'lık spesifik dozda ozon gazının 9 dakika uygulanmasıyla çiğ tavuk numunelerinde *L. Monocytogenes* sayısında 2x10⁶ kob/g azalma meydana geldiği tespit edilmiştir (Muthukumar ve Muthuchamy 2013). Muhlisin ve ark (2016) ozon gazı uygulanmış tavuk ve ördek göğüs etlerinde soğuk depolama sürecinde mikrobiyal etkiyi görmeyi amaçladıkları çalışmada, koliform, aerobik ve anaerobik bakteri sayılarının ozon etkisi ile azaldığını ileri sürmüşlerdir. Ozon uygulamasının ve dondurarak kurutmanın etlik piliç etinin raf ömrü üzerindeki kombine etkilerinin araştırıldığı çalışmada 0,4; 0,6 ve 0,72 ppm olarak 3 farklı konsantrasyonda 10, 30, 60 ve 120 dk ozon uygulaması yapılmıştır. 8 aylık depolama süresince mikrobiyolojik (toplam aerobik mezofilik bakteri, laktik asit bakterileri) ve duyu analizler kullanılarak raf ömrü belirlenmiştir. Sadece liyofilizasyon işleminde raf ömrü 4 ayken, ozon ve liyofilizasyonun (kombine uygulamalar) depolamanın ilk ayından itibaren çoğu mikrobiyal grubun çoğalmasını geciktirmede etkili olduğu gösterilmiştir. 0,6 ppm ve 10 dk ozon uygulamasının ve liyofilizasyon kombinasyonunun etin mikrobiyal özelliklerinin artırılmasında en iyi sonuç verdiği, duyu olarak kabul edilebilir bir ürün elde edilmesinde ve bunun yansısı raf ömrünün 8 aya kadar uzamasına katkı sağladığı bildirilmiştir (Cantalejo ve ark 2016).

Taze tavuk butlarına ozon uygulaması ve vakum paketlemenin kombin etkisinin raf ömrüne katkısının araştırıldığı çalışmada, 2, 5 ve 10 mg/L dozlarında ozon kullanılmıştır. Ozon uygulaması yapılan butlar PA/PE vakum paketleri kullanılarak vakum ambalajlanmıştır. 4±1 °C de 16 gün depolanmıştır. Mikrobiyolojik olarak (TVC, *Pseudomonas* spp., LAB, küf ve maya ve Enterobacteriaceae) değerlendirilmiştir. Yüksek doz ozon uygulamasının mikrobiyal popülasyonu

kontrol etmede daha efektif olduğu bildirilmiştir (Gertzou ve ark 2017). Megahed ve ark (2018a, 2018b) bakteri yükünün ozonlanmış maddenin mikrobiyal öldürme kapasitesi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu; bakteri yükü ile azalma oranı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Megahed ve ark (2020) yaptıkları diğer bir çalışmada, tavuk deri yüzeyine ve tavuk parçalarına 8 ppm' lik ozonlu suyun 6 ardışık ıslatma, 7 ardışık püskürtme döngüsü ile uygulanması yüksek *Salmonella* yükünü tespit edilebilir sınırlar altına indirmek için etkili ve güvenli bir protokol sağladığını bildirmişlerdir. Ayrıca laktik asit ilave edilen ozonlu suyun dekontaminasyon etkisinin arttığını gözlemlemişlerdir. Kanaan (2018), taze ve dondurulmuş tavuk etlerinin 0,5 ppm/4°C ozonlanmış su ile 45 dk süreyle işlenmesinin metisiline dirençli *S. aureus* miktarında 2-4 log azalmaya yol açtığını bildirmiştir. Kanaan ve Abdullah (2021) sığır etinin bozulmasına neden olan çoklu ilaca dirençli *S. aureus* ile mücadelede ozon uygulamasının etkisinin araştırıldığı çalışmada, 3-7 °C de 0,5 ppm ozon 15-30 dk uygulamıştır. Uygulama sonrasında tüm örneklerde 30 dk sonra bakteri sayımlarındaki toplam azalma 2-3 log₁₀ kob/ml olarak bildirilmiştir.

Karamah ve Wajdi (2018), maruziyet, süre, sıcaklık ve ozon konsantrasyonlarının tavuk etinin sahip olduğu muhtemel aerobik mezofilik bakteriler üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, 0,21-0,38 mg/l ozon konsantrasyonu, 40, 80, ve 120 dk maruziyet süresi, 3, 26, 37 °C uygulama sıcaklığı değerleri kullanılmıştır. 0,38 mg/l ozon konsantrasyonuna sahip ozonlu su uygulanan tavuk etlerinde 3°C, 120 dakikada aerobik mezofilik bakteri sayısının 1 log kob/g; 0,21 ve 0,38 mg/l ozon konsantrasyonlarında ise toplam aerobik mezofilik bakteri sayısının sırasıyla 0,42 ve 0,89 log kob/ g azaldığını belirlemişlerdir.

Botta ve ark (2018), vakum paketlenmiş sığır bifteklerinde potansiyel olarak aktif bozulmaya neden olan bakteriler üzerine (6±0,25 mg/L; 90 s) ozon gazı+elektrolize su uygulaması ve saklama koşullarının (4°C) etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada, uygulamalar sonrası bifteklerin başlangıç mikroorganizma yükünün azalmadığını bildirmişlerdir. Vakum paketlenmiş 15 gün soğukta depolama sırasında da mikrobiyota kompozisyonlarının büyük ölçüde değişmediğini, uygulama öncesi ve sonrası baskın türün *Pseudomonas fragi* olduğunu belirtmişlerdir. Kalchayanand ve ark (2019), taze etlerde geleneksel sprey soğutma uygulaması ile sulu ozon sprey soğutma uygulamasının *E.coli* ve aerobik bakteri üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmada, sulu ozon sprey soğutma uygulamasının aerobik bakteride etkisiz olan sprey soğutma karşısında taze et yüzeyinde *E.coli* (1,49 log) ve aerobik bakteri sayısının da (0,99 log) önemli derecede (p≤0,05) azalttığını tespit etmişlerdir. Ayrancı ve ark (2020), ozon uygulaması yapılan hindi göğüs etlerinin mikrobiyolojik kalite ve fizikokimyasal etkilerini araştırdıkları çalışmada, 1x10⁻² kg/m³ ozon gazı 2, 4, 6, 8 saat sürelerde

uygulamıştır. Tüm ozon uygulamalarının hindi göğüs etlerinin başlangıçtaki TAMB sayısını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir ($p<0,05$). 2 ve 4 saat ozon uygulanan örneklerde TAMB sayılarında anlamlı bir fark bulunmadığı ($p>0,05$) ve 1,5 log azalma meydana geldiği tespit edilmiştir. Ozon uygulama süresinin uzatılmasının (6-8 saat) mikrobiyal inaktivasyonu arttırdığı ve hindi göğüs örneklerinin TAMB sayılarında 3 log' a varan azalmalar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Abed Allah ve Abed Ali Al-obaidi (2020), ozona maruz kalma süresinin (10, 15, 20 dk) sığır ve koyun eti bakteri miktarı üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, ozon uygulamasından önce toplam bakteri sayısı (5,30-5,51 log kob/g), toplam koliform (2,2-3,4 log kob/g) ve psikrofilik bakteri sayısı (3,1-3,3 log kob/g) arasında değiştiğini saptamışlardır. Ozon uygulaması ile sonuçlarda önemli farklılıklar ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. 10 dk ozon uygulanan etlerde toplam bakteri sayısının 2-4,8 log kob/g, toplam koliform 1,2-1,9 kob/g, psikrofilik bakteri sayısının 1,8-1,9 log kob/g azaldığı bildirilmiştir.

Zhang ve ark (2020), ozonlanmış su ($9 \pm 0,25$ mg/L) ve sodyum sitrat uygulamasının soğutma sıcaklığında saklanan vakum paketlenmiş sığır etinin kalitesi üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışma sonucunda 5 farklı grup arasında toplam canlı sayılarında önemli farklılıklar olduğunu ve uygulamalar ile toplam canlı miktarlarında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Vargas ve ark (2021), ticari sığır eti işleme tesisinde ozonlu su ve laktik asit kullanımının etlerin doğal mikrobiyotası üzerindeki antimikrobiyal etkinliğini inceledikleri çalışmada baş, kalp ve karaciğer sakatları kullanılmıştır. Aerobik bakteri sayısında baş, kalp ve karaciğer için sırasıyla 1,73, 1,66 ve 1,50 log kob/g; *E.coli* sayısında ise 0,75, 0,62 ve 1,25 log kob/g düzeylerinde azalmaların meydana geldiğini ifade etmişlerdir.

Ozon uygulaması yapılarak soğukta muhafaza edilen sığır etlerinin raf ömrü boyunca kalite özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada, ozon uygulamasının *L. monocytogenes* sayısını azalttığı bildirilmiştir. Uzun süreli ozon uygulamasının (10 dakikadan fazla) etin kırmızı rengini ve oksidatif acılaşmayı olumsuz etkilediği tespit edilmiştir (Gimenez ve ark 2021). Ali ve ark (2022), bakteri penetrasyonunun (*Aeromonas hydrophila*, *L. monocytogenes*, *Y. enterocolitica*) sağlandığı sığır eti numunelerinde ozon uygulamasının (0,5 ppm; 15, 30, 45 dk) bakteri yükü üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada, 0,5 ppm ozon konsantrasyonunun et bloklarındaki bakteri sayısını azaltmada oldukça etkili olduğu bulunmuştur. Her bir zaman periyodunda gram negatif bakteri sayısının 3 log kob/ml, Gram pozitif bakteri sayısının 2 log kob/ml azaldığı, başlangıç bakteri sayısından 5 log kob/ml azalmaya ulaşmak için 45 dk uygulama yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ozonlanmış suyun antibakteriyel aktivitesinin Gram negatif bakteriler üzerinde Gram pozitif bakteri türlerinden daha etkili olduğu görülmüştür. Aynı konsantrasyonda ozonlanmış suya maruz kalma süresi yeniden artırıldığında bakteri sayısının azaldığı

bildirilmiştir. Qian ve ark (2022), ozon gazı uygulamasının somon balığının kalite ve mikrobiyal flora üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, farklı doz ve sürelerinde uyguladıkları ozon gazının toplam canlı mikroorganizma sayısını 10. gününde kontrol grubuna göre azalttığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, ozon gazının toplam canlı mikroorganizma sayısındaki artışın 1 log kob dan daha fazla etkilediğini bildirmişlerdir. Ozon gazının kanatlı etlerinin raf ömrüne etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, 0 ppm 0 dk, 10 ppm 1 dk, 10 ppm 5 dk, 10 ppm 15 dk, 100 ppm 1 dk, 100 ppm 5 dk, 100 ppm 15 dk ozon uygulanmıştır. Uygulama yapılan ve yapılmayan ürünler 4°C' de 3 gün depolanmıştır. 1. 2. ve 3. gün mikrobiyolojik açıdan incelenmiştir. Uygulanan ozon gazının depolama koşullarında ve süresince mikrobiyolojik açıdan etkisi olmadığı ileri sürülmüştür (Matlok ve ark 2023). Et ürünleri ve üretim ekipmanlardan izole edilen bakteriler (örn: *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., *E.coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Pseudomonas* spp.) üzerine ozon gazının etkisinin araştırıldığı çalışmada 0,1 mg/kg ozon gazı 0; 0,5; 1; 2; 4; 8 ve 15 dakika süreyle uygulanmıştır. Tüm test bakterilerinin ozon uygulamasına duyarlı olduğu ve 15 dk ozon uygulanmasında *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Enterococcus* spp., *Citrobacter* spp. ve *Staphylococcus* spp. sayılarında sırasıyla 4,9; 5,1; 4,5 ve 5,8 log₁₀ azalma olduğu tespit edilmiştir (Devatkal ve ark 2023).

2.6. Ozon Uygulamaları ve Renk

Renk, etin görsel kalitesini belirleyen ve tüketicilerin tercihleri açısından büyük önem taşıyan bir faktördür. Etin özgül rengi, içerdiği pigmentlerin ve bu pigmentlerin belirli dalga boylarındaki ışığı absorbe etme ve yansıtma yeteneğinde rol oynayan özel proteinlerin etkisiyle oluşmaktadır. Etin rengini büyük ölçüde etkileyen proteinler miyogloblin ve hemoglobindir. Kanı iyi akıtılmış etlerde miyogloblin toplam pigmentin %80-90'ını oluşturur. Kesimden hemen sonra etin rengi oksijen ve atmosfer basıncının etkisiyle mor- kırmızıdan parlak kırmızıya döner. Ancak et bu rengini uzun süre koruyamaz; oksidasyon işlemi sırasında miyogloblin ve oksimiyogloblin yapılarındaki +2 (Fe⁺²) değerindeki demir atomları +3 (Fe⁺³) değerine oksitlenir ve oksimiyogloblin metmiyoglobline dönüşür. Bu değişime bağlı olarak et rengi de zamanla kırmızıdan kahverengiye doğru değişmektedir (Fox 1987; Gürbüz 2023).

Et ve et ürünlerinin rengini ölçmek için en yaygın kullanılan sistem CIE (Commission Internationale de l'Eclairage) tarafından geliştirilen sistemdir. Sistem, ışık kaynağının spektral dağılımını, standart bir kolorimetre gözlemcisini ve standart bir aydınlatma modelini içerir. CIE renk sisteminde L* değeri parlaklığı belirtir ve 0 (siyah) ile 100 (beyaz) arasında değişir. a* değeri yeşilden (-a) kırmızıya (+a) renk değişimini, b* değeri ise maviden (-b) sarıya (+b) renk değişimini ifade eder (AMSA

2012). Hunt (1991), renk ölçüm sistemindeki a^* değerinin etin kırmızılık derecesini temsil ettiğini ve bu değer etin oksijenlenme süresiyle yakından ilişkili olduğunu belirtmektedir. Araştırmacı bu ilişkinin, miyoglobinin oksidasyon ve redüksiyon aşamalarının doğrudan etin pH'ı ile etkileşime girmesinden kaynaklandığını söylemektedir. Brewer ve ark (2001), kolorimetrik bir sistemde etin parlaklık derecesini gösteren L^* değerinin etin oksijenlenme süresinden etkilenmediğini ve etin pH değeri ile yakından ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca Joo ve ark (1999), et L^* değerlerindeki varyasyonun yaklaşık %65'inin sarkoplazmik proteinlerin çözünürlüğündeki değişikliklerden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir.

Ozon et ve et ürünlerinin fizikokimyasal ve duyuşsal niteliklerini etkileyebilmektedir. Ozonun en belirgin etkisi et örneklerinin yüzey renginde gözlemlenmiştir. Ozon uygulanmış sığır eti (Coll Cárdenas ve ark 2011, Cho ve ark 2014) ve tavuk göğüs örneklerinin (Muhlisin ve ark 2015) L^* , a^* ve b^* değerlerinde önemli değişiklikler tespit edilmiştir. Muhlisin ve ark (2015) ozon uygulanmış tavuk göğüs etlerinde 3 gün depolama boyunca L^* ve b^* değerlerinde bir etki görülmediğini bildirmişlerdir. Cho ve ark (2014) ozona maruz kalmanın (10×10^{-6} kg/h, 4°C 'de 3 gün) kıymanın a^* değerini azalttığını bildirmiştir. Literatürde ozon uygulamalarının arttığı (Cho ve ark 2014) ve çeşitli et örneklerinin b^* değerlerini net bir şekilde etkilemediği rapor edilmiştir (Cho ve ark 2014). Coll Cardenas ve ark (2011) 0°C ve 4°C 'de 3 saat boyunca sürekli olarak ozon uygulaması yapılan etlerde yüzey rengi parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında önemli ölçüde değişmediğini tespit etmişlerdir ($p > 0,05$). 24 saat boyunca ozon uygulaması yapılan etlerde yüzey rengi önemli ölçüde değişmiştir ($p < 0,05$). a^* değeri miyoglobin ve oksimiyoglobinin metmiyoglobine oksidasyonu nedeniyle kontrol grubu örneğine göre azalmıştır. a^* değerinin azalması oksimiyoglobin pigmentinin kaybına bağlıdır. Bu sonuçlar Unda ve ark (1989) tarafından da bildirilmiştir. Ozon uygulaması yapılan etlerde depolama sürecinde a^* değerinin azaldığı belirtilmiştir. Stivarius ve ark (2002) kıymanın L^* değerlerinde artışlar gözlemlenmiştir. Araştırmacılar L^* değerlerindeki artışların ozonun ağartma etkisinden kaynaklanabileceğini ifade etmişlerdir.

Muhlisin ve ark (2016), ozon uygulamasının ördek ve tavuk göğüs etlerinin depolama boyunca kırmızılığı önemli derecede azalttığını tespit etmişlerdir. Ördek göğüs etinin a^* değerinin tavuk göğüs etininkinden önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Depolama günleri boyunca ozon uygulaması ile kırmızılık önemli ölçüde azalmış ($p < 0,05$) ve ördek göğüs etinde daha yüksek bir azalma olduğu belirlenmiştir. Ozonun depolama sırasında ördek ve tavuk göğsünün yüzeyinde CIE L^* , b^* ve h° değerlerinin artış derecesini hızlandırdığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, kroma değerleri ozon maruziyetinden CIE a^* değerleri ile aynı şekilde etkilenecek soluk ve kahverengi özelliklerin oluştuğunu bildirmişlerdir. Faustman ve

ark (2010) a* değerlerindeki azalmaların miyogloblin oksidasyonuna bağlı olarak lipid oksidasyonunu tetikleyeceğini iddia etmişlerdir (Faustman ve ark 2010). Ozon gazı maruziyeti ile miyogloblin ve oksimiyogloblinin metmiyoglobline oksidasyonu a* değerinin azalmasına sebep olmaktadır. Ozon ve diğer reaktif oksijen türleri güçlü oksidanlardır lipid ve miyogloblin oksidasyonunu başlatmaktadırlar (Bekhit ve ark 2013). Miyogloblinin oksidasyonu ile metmiyogloblin oluşmakta ve bu da etin renginin solmasına neden olarak, düşük kırmızılık olarak karakterize edilmektedir (Mancini ve Hunt 2005). El Dahshan ve ark (2013), ozon uygulamasının tavuk göğüs etlerinin renk, koku ve doku kalitesi üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını, aynı zamanda kabul edilebilir özellikleri 9 günden fazla uzattığını bildirmişlerdir. Ozon uygulamasının kanatlı, kırmızı ve balık etlerinin kalite özellikleri üzerindeki etkisinin olduğu çok sayıda araştırmacı (Sheldon ve Brown 1986, Graham 1997, Graham 2000, Leusink ve Karf 2000, Maris ve ark 2000, Al Haddad ve ark 2005, Perry ve Yousef 2011) tarafından belirtilmektedir.

Cantalejo ve ark (2016), broiler tavuk etine kombin uygulama yaptıkları çalışmada, liyofilizasyonun L*, a* ve b* değerlerini önemli ölçüde arttırdığını tespit etmişlerdir. Dondurularak kurutulmuş etin L*, a*, b* değerlerinin taze et ile karşılaştırıldığında arttığı bildirilmiştir (Babic ve ark 2009). Clavijo (2005) ozonlanmış kısmen kurutulmuş tavuk etindeki L* ve b* değerlerinde azalma olduğunu bildirmiştir. Gertzou ve ark (2017), tüm tavuk budu örneklerinin renk değerlerini incelediklerinde parlaklığı ifade eden L* değerinin depolamanın 16. gününe kadar azaldığını ve bu da ürünün renginin daha soluk hale geldiğinin bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. Sheldon ve Brown (1986) kümes hayvanlarının karkaslarının derilerinde renk kaybı görülmediğinden ozon uygulamasından etkilenmediğini bildirmişlerdir. Ayrancı ve ark (2020), hindi etinin renk değerleri üzerinde ozonun çarpıcı bir etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar ozonla işlem görmüş tüm numunelerin L* (açıklık) değerlerinin, işlem görmemiş numunelerden daha yüksek olduğunu, işlem süresinin artmasıyla birlikte tüm örneklerde L* değerlerinin yükseldiğini ancak 6 ve 8 saat ozon uygulanan örneklerin L* değerleri arasındaki farkın önemli olmadığını ($p > 0,05$) belirtmişlerdir. 8 saat ozon uygulanan numunelerin a* değerlerinde, işlem görmeyen numunelere göre yaklaşık altı kat kayıp meydana geldiği, örneklerin b* değerlerinde bazı değişiklikler gözlenmesine rağmen 8 saat işlem gören örnekler ile işlem yapılmayan örneklerin b* değerleri arasındaki farklılıkların önemli olmadığı ($p > 0,05$) belirtilmiştir. Benzer şekilde 2, 4 ve 6 saat süreyle işleme tabi tutulan örneklerin b* değerleri arasında da anlamlı bir fark ($p > 0,05$) bulunmamıştır. Lyu ve ark (2016) CO ön işlemleriyle birlikte farklı O₃ konsantrasyonlarının sığır eti yüzey rengi üzerine etkisini inceledikleri araştırmada her grup arasında L* değerlerinde belirgin bir farklılık görülmediğini ifade etmişlerdir. Araştırmacılar CO ön işlemine tabi tutulan

bifteklerin temel kırmızı rengi ($a^* > 10$) uzun süre koruyamadıklarını bunla birlikte depolama döneminde belirli bir süre diğer gruplara göre önemli farklılıkların ($p > 0,05$) oluşmadığını belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar, herhangi bir ön işlem uygulanmayan sığır etinin kırmızı renginin depolamanın ilk haftasında azaldığını ($a^* < 6$), ancak daha sonraki depolamada sürecinde tekrar hafif bir artış gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. CO ön uygulamasının bifteklerin a^* ve b^* değerlerini yükseltebildiğini, O₃'ün ise CO' nun geliştirdiği rengi önemli derecede etkilemediğini belirtmişlerdir.

Fournaud ve Lauret (1972), O₃ uygulamasının sığır etinin rengi üzerinde olumsuz etkilere neden olabildiğini bildirmişlerdir. Kaess ve Weidemann (1968) ise düşük konsantrasyonda O₃ ile muamele edilen sığır etinin rengini çok fazla etkilemeyeceğini bildirmişlerdir. Kalchayanand ve ark (2020), UVC-ozon uygulamasının taze sığır etinin a^* ve b^* renk değerlerini hemen etkilediğini ($P \leq 0,05$), ancak L*' değerinin etkilenmediğini öne sürmüşlerdir. 0. günde UVC-ozon uygulanan numunelerin a^* ve b^* renk değerlerinin 15,69 ve 8,40 iken kontrol numunelerinde bu değerler sırasıyla 19,71 ve 13,13 olarak tespit edilmiştir. Zhang ve ark (2020), ozon gazı+ sodyum sitrat uygulamasının soğutma sıcaklığında (4°C) depolanan vakumlu paketlenmiş sığır eti kalitesi üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada tüm deney grupları için a^* değerinin zamanla düştüğünü tespit etmişlerdir. Bunlardan sadece ozon ile muamele edilen dana bifteklerinde a^* değerlerinin düşme derecesi diğer muamelelere göre çok daha yavaş olmuştur. Ozon gazı uygulamasının sığır bifteklerini daha koyu ve kırmızı hale getirdiği bildirilmiştir. Gimenez ve ark (2021) yaptıkları çalışma sonucunda sığır etlerine uygulanan ozonun toplam renk farkını önemli ölçüde ($p < 0,05$) etkilediğini tespit etmişlerdir. Uygulama yoğunluğu arttıkça ΔE^* değerlerinin tüm gruplarda arttığını, miyoglobinin ve oksimiyoglobinin metmyoglobine oksidasyonu nedeniyle ozon kullanıldığında a^* (kırmızı/yeşil koordinatlar) değerlerinin azaldığı bildirilmiştir. Qian ve ark (2022), ozon gazı uygulamasının somon balığının kalite ve mikrobiyal flora üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında ozonlama işleminin tüm örneklerin a^* değerinde depolama süresince hafif bir düşüşe yol açtığını bildirmişlerdir. Matlok ve ark (2023) ozon gazının kanatlı etlerinin renk değerlerini (L^* , a^* , b^*) önemli ölçüde değiştirdiğini tespit etmişlerdir. En çok arzu edilen L^* değerinin depolamanın üçüncü gününde, 5 dakika boyunca 10 ppm oranında ozon gazı işlemine tabi tutulan numunelerde bulunmuştur.

3. KAYNAKLAR

- Abd Allah MA, Abd Ali Al-obaidi D, 2020, Effects of gaseous ozone exposure time on bacterial counts in red meat. *Plant Archives*. Volume 20, 2, 3845-3850,
- Al Haddad KSH, Al Qassemi RAS, Robinson RK, 2005. The use of gaseous ozone and gas packaging to control populations of *Salmonella infantis* and *Pseudomonas aeruginosa* on the skin of chicken portions. *Food Control*, 16, 405– 410,
- Ali MM, Al-Mousawi MR, Aljabawi RAA, 2022. Studying the penetration ability of various pathogenic bacteria into raw beef meat surface and the antibacterial effect of ozonated water. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 16, 2, 1252-1262.
- Alonso-Calleja C, Martínez-Fernandez B, Prieto M, Capita R, 2004. Microbiological quality of vacuum-packed retail ostrich meat in Spain. *Food Microbiology*, 21, 2, 241-246.
- AMSA, 2012. Meat Color Measurement Guidelines. Erişim tarihi 23 Aralık 2023, <https://meatscience.org/publications-resources/printed-publications/amsa-meat-color-measurement-guidelines>.
- Ayrancı UG, Özünlü O, Ergezer H, Karaca H, 2020, Effects of ozone treatment on microbiological quality and physicochemical properties of turkey breast meat, *Ozone: Science & Engineering*, 42,1, 95-103.
- Babic J, Cantalejo MJ, Arroqui C, 2009. The effects of freeze-drying process parameters on Broiler chicken breast meat. *LWT e Food Science and Technology*, 42, 8, 1325-1334.
- Babuçcu O, 2011. Ozon terapi mit ve gerçek. *Türk Plastik ve Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 19, 105-110.
- Barreiro M, Sandoval B, 2006. Operaciones de conservacion de alimentos por bajas temperaturas, Ed: Pacheco C, firsth edition, Venezuela, Equinoccio, p. 57.
- Bekhit AEDA, Hopkins DL, Fahri FT, Ponnam Palam EN, 2013. Oxidative processes in muscle systems and fresh meat: Sources, markers, and remedies. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 12, 565-597.
- Bott TR, 1991. Ozone as a disinfectant in process plant. *Food Control*, 2, 1, 45-49.
- Botta C, Ferrocino I, Cavallero MC, Riva S, Giordano M, Cocolin L, 2018. Potentially active spoilage bacteris community during the storage of vacuum packaged beefsteaks treated with aqueous ozone and electrolyzed water. *International Journal of Food Microbiology*, 266, 337- 345.
- Brewer MS, Zhu LG, Bidner B, Meisinger DJ, Mckeith FK, 2001. Measuring pork color: effects of blooming time, muscle, pH and relationship to instrumental parameters. *Meat Science*, 57,2, 169–176.
- Cantalejo MJ, Zouaghi F, Arnedo IP, 2016. Combined effects of ozone and freeze-drying on the shelf life of Broiler chicken meat. *LWT-Food Science and Technology* 68, 400-407.

- Castillo A, McKenzie KS, Lucia LM, Acuff GR, 2003. Ozone treatment for reduction of *Escherichia coli* O157:H7 and salmonella serotype typhimurium on beef carcass surfaces. *Journal of Food Protection* 66, 5, 775–79.
- Cho Y, Muhlisin JHC, Hahn TW, Lee SK, 2014. Effect of gaseous ozone exposure on the bacteria counts and oxidative properties of ground Hanwoo beef at refrigeration temperature. *Korean J Food Sci An*, 34, 525-532.
- Choe E, Min DB, 2005. Chemistry and reactions of reactive oxygen species in food. *J. Food Science*. 70, 142-159.
- Clavijo C, 2005. Development of a new raw meat product from Broiler chicken breast meat after ozonation, partial dehydration and vacuum packaging. PhD Thesis. Pamplona, Spain (in Spanish): Public University of Navarre.
- Coll Cardenas F, Andres S, Giannuzzi L, and Zaritzky N, 2011. “Antimicrobial Action and Effects on Beef Quality Attributes of a Gaseous Ozone Treatment at Refrigeration Temperatures.” *Food Control* 22, 1442–1447.
- Çatal H, İbanoglu Ş. 2010, Gıdaların Ozonlanması. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 5, s. 47- 55.
- Devatkal SK, Kumar C, Juneja V, Inbaraj S, 2023. Effect of aqueous ozone on inactivation of bacteria isolated from the meat products and equipment. *Biologia*, 78, 3295-3304.
- Dokuzlu C, 2006. Kesimhanelerde Broiler Karkasların Mikrobiyal Yükü Üzerine Ozon ve Klor Uygulamalarının Etkileri. *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med*, 25, 1-2, 7-11.
- El Dahshan HA, Hafez TA, EL- Ghayaty HA, 2013. “Effect of Ozone on Preservation of Chilled Chicken.” *Assiut Vet. Med. J* 59, 136, 22–26.
- Eriksson M, 2005. Ozone chemistry in aqueous solution-ozone decomposition and stabilization. licentiate thesis, School of Chemical Science and Engineering (CHE), Royal Institute of Technology, Sweden.
- Faustman C, Sun Q, Mancini R, Suman SP, 2010. Myoglobin and lipid oxidation interactions: mechanistic bases and control. *Meat Science* 86, 86–94.
- Fontes B, Heimbecker AMC, Brito GS, Costa SF, Heijden IM, Levin AS, Rasslan S, 2012. Effect of low-dose gaseous ozone on pathogenic bacteria. *BMC Infectious Diseases*, 12, 358.
- Fournaud J, Lauret R, 1972. Influence of ozone on the surface microbial flora of beef during refrigeration and thawing. *Technologia Alimentari*, 6, 12.
- Fox JB Jr, 1987. The pigments of meat. In: *The Science of Meat and Meat Products*, Ed. Price JF, Schweigert BS, 3rd ed. Food and Nutrition Press, Inc., Westport, CT, p. 193-216.

- Gertzou IN, Karabagias IK, Drosos PE, Riganakos KA, 2017. Effect of combination of ozonation and vacuum packaging on shelf life extension of fresh chicken legs during storage under refrigeration. *Journal of Food Engineering* 213, 18–26.
- Gimenez B, Graiver N, Giannuzzi L, Zaritzky N, 2021. Treatment of beef with gaseous ozone: Physicochemical aspects and antimicrobial effects on heterotrophic microflora and *listeria monocytogenes*. *Food Control* 121 107602.
- Graham DM, 1997. Use of ozone for food processing. *food technology*, 51, 72-75.
- Graham DM, 2000, Ozone as an antimicrobial agent for the treatment, storage and processing of foods in gas and aqueous phases. *Direct Food Additive Petition*, FDA, Department of Health and Human Services, Washington, DC 20204.
- Greer GG, Jones SDM, 1989. Effects of ozone on beef carcass shrinkage, muscle quality and bacterial spoilage, *Can. Inst. Food Sci. Technol. J. Vol. 22, No. 2*, 156-160,
- Gürbüz Ü. 2023. “Mezbaha Bilgisi ve Pratik Et Muayenesi” Nobel Akademik Yayınları. Konya.
- Güvenç H, Gürbüz Ü, 2023. Soğuk ve donmuş muhafazanın etin bazı kalite niteliklerine etkisi. Editör: Demirel, S.” *Sağlık Bilimlerinde Yenilikçi Çalışmalar*”. Duvar Yayınları, İzmir. s. 909- 940.
- Hecer C, Balci F, Udum CD, 2007. The effects of ozone and chlorine applications on microbiological quality of chickens during processing. *J. Biol. Environ. Sci.*, 13, 131-138.
- Hierholzer RH, Waldroup AL, Forsythe Miller MJ, 1993. Recycling of poultry chill water using ozone. *Journal of Applied Poultry Science Research*, 2, 330-336.
- Hunt MC, 1991. American meat science association committee on guidelines for meat color evaluation. *Proc. Recip. Meth. Conf.*, 44, 1–14.
- İleri Ç ve Sezen İY , 2003. Düşük konsantrasyonlu ozonun *candida albicans* üzerine olan etkisi. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi* 01, 12, 1- 6.
- Jacqueline IK, 1981. *Kirk-othmer encyclopedia of chemical tecnology*. 3rd ed. John Wiley & Sons.
- Jaksch D, Margesin R, Mikoviny T, Skalny JD, Hartungen E, Schinner F, Mason NJ and Märk TD, 2004. The effect of ozone treatment on the microbial contamination of pork meat measured by detecting the emissions using PTR-MS and by enumeration of microorganisms. *İnternational Journal of Mass Spectrometry*, 239, 209-214.
- Joo ST, Kauffman RG, Kim BC, Park GB, 1999. The relationship of sarcoplasmic and myofibrillar protein solubility to colour and waterholding capacity in porcine longissimus muscle. *Meat Science*, 52, 291– 297.
- Kaess G, Weidemann JF, 1968. Ozone treatment of chilled beef. I. Effect of low concentrations of ozone on microbial spoilage and surface colour of beef. *J. Food Technol.*, 3, 325–334.

- Kalchayanand N, Worlie D, Wheeler T, 2019. A Novel Aqueous Ozone Treatment as A Spray Chill Intervention against *Escherichia coli* O157: H7 on Surfaces of Fresh Beef. *Journal of Food Protection* 82, 11, 1874–78.
- Kalchayanand N, Bosilevac JM, King DA, Wheeler TL, 2020. Evaluation of UVC Radiation and a UVC-Ozone Combination as Fresh Beef Interventions against Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli*, *Salmonella*, and *Listeria monocytogenes* and Their Effects on Beef Quality. *Journal of food protection*. Vol. 83, 9, 1520-1529.
- Kanaan MHG, 2018. Antibacterial Effect of Ozonated Water against Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* Contaminating Chicken Meat in Wasit Province, Iraq. *Veterinary World* 11, 1445–53.
- Kanaan MHG, Abdullah SS, 2021. Evaluation of aqueous Ozone as a method to combat multidrug resistant *Staphylococcus aureus* tainting cattle meat sold in Wasit marketplaces. *Mansoura Veterinary Medical Journal*, 22, 3, 117-1223
- Karabudak E. 2002. Etlerdeki Lipid Peroksidasyonunun Bir Ürünü Olarak Malonaldehid ve Ölçüm Yöntemleri. *J Nutr and Diet* 3 1, 1, 43-48.
- Karamah EF, Wajdi N, 2018. Application of ozonated water to maintain the quality of chicken meat: effect of exposure time, temperature, and ozon concentration. *E3S Web of Conferences*, 67, 04044.
- Khadre MA, Yousef AE, Kim JG. 2001. Microbiological aspects of ozone applications in food: A review. *J. Food Sci.* 66, 1242–1252.
- Kim JG, Yousef AE, Dave S. 1999a. Application of Ozone for Enhancing the Microbiological Safety and Quality of Foods: A Review. *Journal of Food Protection*, 62, 1071–1087.
- Kim JM, Wei CI, Huang TS, Lin WF, Tamplin ML ve Bartz JA, 1999b. Growth and Survival of *Salmonella* Montevideo on Tomatoes and Disinfection with Chlorinated Water. *Journal of Food Protection*, 58, 829-836.
- Kim JG, Yousef AE, 2000. Inactivation kinetics of foodborne spoilage and pathogenic bacteria by ozone. *J. Food Sci.* 65, 521-528.
- Kim MJ, Shin HS, 2011. “Effect of Treatment with Ozonated Water on Shelf Life of Refrigerated Meat.” *Korean Journal for Food Science of Animal Resources* 31, 617–23.
- Kuşçu A ve Pazır F, 2004. Gıda Endüstrisinde ozon uygulamaları. *Gıda Teknolojisi*, 29, 2, 123-129.
- Leh F, 1973. Ozone, Properties, Toxicity, and Applications. *J Chem Ed*, 50, 6, 404 405.
- Leistner L, 1992. Food preservation by combined methods. *Food Research International*, 25, 151- 158.

- Leusink J, Karf G, 2000, Efficacy of gaseous ozone against generic *E. coli* in ground beef. Ozone Solutions Inc. Erişim tarihi 15 Kasım 2023, Erişim adresi <http://www.Ozonesolutions.com>.
- Lyu, F, Shen K, Ding Y, and Ma X, 2016. Effect of pretreatment with carbon monoxide and ozone on the quality of vacuum packaged beef meats. *Meat Science*, 117, 137–46.
- Mancini RA, Hunt MC, 2005. Current research in meat color: review. *Meat Sci.* 71, 100–121.
- Maris P, Nash B, Blakistone B, Yuan J, Bolton G, 2000, Evaluation of ozone as a disinfecting agent to enhance the quality and extend the shelf life of row, vacuum-packed fish. A seafood technology research project funded by the North Carolina Fishery Resource Grant Program. FRG 99- ST- 04.
- Matlok N, Zapalowska A, Dural B, Balawejder M, 2023. Effect of ozon treatment on shelf life od poultry meat in the logistic chain. *Acta Universitatis Cibiniensis Series E. Food Technology Vol. XXVII*, 1.
- McMillin K, Michel M, 2000, Reduction of *E. coli* in ground beef with gaseous ozone. *Louisiana Agriculture*, 43,3, 35.
- Megahed A, Aldridge B, Lowe J, 2018a. The microbial killing capacity of aqueous and gaseous ozone on different surfaces contaminated with dairy cattle manure. *Plos One*, 13,5, 0196555.
- Megahed A, Aldridge B, Lowe J, 2018b. Evaluation of the decontamination power of aqueous and gaseous ozone on various contaminated surfaces with cattle manure containing *Salmonella*. *J. Adv. Dairy Res.* 6, 205.
- Megahed A, Aldridge B, Lowe J, 2020, Antimicrobial efficacy of aqueou ozone and ozone–lactic acid blend on salmonella-contaminated chicken drumstick using multiple sequential soaking and spraying approaches. *Front. Microbiol*, 11, 1–11.
- Mercogliano R, Felice A, Murru N, Santonicola S, Cortesi ML, 2014. Ozone decontamination of poultry meat and biogenic amines as quality index. *J Food Process Technol*, 5, 3.
- Meunier L, Canonica S, Von Gunten U, 2006. Implications of sequential use of UV and ozone for drinking water quality. *Water Research*, 40, 1864– 1876.
- Muhlisin Cho YJ, Cho JH, Hahn TW, Lee SK, 2015. Bacterial counts and oxidative properties of chicken breast inoculated with *Salmonella* Typhimurium exposed to gaseous ozone. *Journal of Food Safety*, 35, 137–144.
- Muhlisin M, Utama DT, Lee JH, Choi, and Lee SK, 2016. Effects of gaseous ozone exposure on bacterial counts and oxidative properties in chicken and duck breast meat. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources* 36, 405–11.

- Muthukumar A, Muthuchamy M, 2013. Optimization of ozone in gaseous phase to inactivate *Listeria monocytogenes* on raw chicken samples. *Food Research International*, 54, 1128-1130.
- Novak JS, Yuan JTC, 2003. Viability of *Clostridium Perfringens*, *Escherichia Coli*, and *Listeria Monocytogenes* Surviving Mild Heat or Aqueous Ozone Treatment on Beef Followed by Heat, Alkali, or Salt Stress. *Journal of Food Protection* 66, 382–89.
- Novak JS, Yuan JTC, 2004. Increased Inactivation of Ozone-treated *Clostridium Perfringens* Vegetative Cells and Spores on Fabricated Beef Surfaces Using Mild Heat. *Journal of Food Protection* 67, 342–46.
- Okayama T, Iwanaga S, Mitsui Y, Isayama T, Houzouji T, Muguruma M. 2002. Effect of ozne treatment on metmyoglobin formation and lipid oxidation on beef”, 48 th ICOMST Rome, vol.1.
- Pascual A, Llorca I ve Canut A (2007). Use of ozone in food industries for reducing the environmental impact of cleaning and disinfection activities. *Trends in Food Science and Technology*, 18, 29-35.
- Patil S, Bourke P, Frias JM, Tiwari BK, Cullen PJ. 2009. Inactivation of *escherichia coli* in orange juice using ozone. *Innovative Food Science and Emerging Technologies* 10, 551–557.
- Perry JJ, Yousef AE, 2011. Decontamination of raw foods using ozone- based sanitization techniques. *Annual Rev. food Sci., Technol.*, 2, 281-298.
- Piachin T, Trachoo N, 2011. Effect of ozone and potassium lactate on lipid oxidation and survival of *salmonella typhimurium* on fresh pork. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS* 14, 3, p. 236–40.
- Qian YF, Zhang JJ, Liu CC, Ertbjerg P, 2022. Effects of gaseous ozone treatment on the quality and microbial community of salmon (*Salmo salar*) during cold storage. *Food Control*, 142, 109217.
- Rasanayagam V, 2006. Optimization ozone application to increase the selective reactivity. Division 15c Bioengineering poster session, IFT annual meeting.
- Reagan JO, Acuff GA, Buege DR, Buyck MJ, Dikson JS, Kastner CL, Marsden JL, Morgan JB, Nickelson R, Smith GC, Sofos JN, 1996. Trimming and washing of beef carcasses as a method of improving the microbiological quality of meat. *Journal of Food Protection*, 59, 7, 751-756.
- Restaino L, Erampton, EW, and Hemphill JB, 1995. Efficacy of ozonated water against various food-related microorganisms. *Appl. Environ. Microb.* 61, 3471-3475.
- Rice RG, 2001. Century 21 – Pregnant With Ozone, in *Proceedings of the 15th Ozone World Congress*, London, UK, 11th–15th September 2001, Volume I (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing London, UK, 1–19.

- Sekhon, RK, Schilling MW, Philips TW, Aikins RMJ, Hasan MM, Nannapaneni R, And Mikel WB, 2010. Effects of carbon dioxide and ozone treatments on the volatile composition and sensory quality of dry-cured ham. *J. Food Sci.* 75, 452–458.
- Sheldon BW, Brown AL, 1986. Efficacy of ozone as a disinfectant for poultry carcasses and chill water. *J. Food Sci.* 51, p. 305-309.
- Stivarius MR, Pohlman FW, Mc Elyea KS, Apple JK. 2002. Microbial, instrumental color and odor characteristics of ground beef produced from beef trimmings treated with ozone or chlorine dioxide. *Meat Science*, 60, 299.
- Susilo A, Evanuarini H, Apriliyani MW, 2021. Effects of ozone and ultraviolet on physical and oxidative properties in edible coating's chicken breast meat. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Hasil Ternak (JITEK)*, vol, 16, no, 3.
- Tetik N, Topuz A, Turhan İ, Karhan M. 2006. Meyve ve sebzelerin işlenmesi ve muhafazasında ozon uygulamaları. *Türkiye 9. Gıda Kongresi*; 24-26 Mayıs, Bolu. 281-283.
- Trindade MA, Kushida MM, Montes Villanueva ND, Dos Pereira DUS, and Oliveira de CEL, 2012. Comparison of ozone and chlorine in low concentrations as sanitizing agents of chicken carcasses in the water immersion chiller. *Journal of Food Protection* 75, 1139–43.
- Ünal D, 2017. Ozon Uygulaması ve oksijen tutucu kullanımının modifiye atmosferde ambalajlanan tavuk etinin kalitesi üzerine etkileri. *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.*
- Yıldırım Y, 1981. Et ve ürünlerinin su aktivitesi (aw) değerleri ve önemi. Erişim tarihi 25 Eylül 2016. Erişim adresi, <http://dergiler.ankara.edu.tr/dergiler/11/571/7241.pdf>.
- Zhang L, Wang Z, Song Y, Li M, Yu Q, 2020, Quality of vacuum packaged beef as affected by aqueous ozone and sodium citrate treatment. *International Journal of Food Properties*, 23, 1, 1475-1489.
- Zouaghi F, Cantalejo MJ, 2016. Study of modified atmosphere packaging on the quality of ozonated freeze-dried chicken meat. *Meat Science* 119, 123-131.