

II. ULUSLARARASI
GEVHER NESİBE
SAĞLIK BİLİMLERİ
KONGRESİ

30 Kasım - 2 Aralık
2018
ANKARA



TAM METİN KİTABI

Editörler

DR. ALMAZ AHMEDOV
FERAY KABALCIOĞLU BUCAK

ISBN – 978-605-7923-62-2

TAM METİN KİTABI



II. ULUSLARARASI GEVHER NESİBE SAĞLIK BİLİMLERİ KONGRESİ

30 Kasım-2 Aralık 2018

Ankara

Editör

Dr. Almaz AHMEDOV

Feray KABALCIOĞLU BUCAK

İKSAD YAYINEVİ®

(TC. KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI YAYINEVİ RUHSAT NUMARASI:

2014/31220) TÜRKİYE
TR: +90 342 606 06 75 USA: +1 631 685 0 853

E-mail: info@iksad.com

www.iksad.org.tr www.iksadkongre.org

Bu kitabın tüm hakları İKSAD Yayınevi'ne aittir.

Yazarlar etik ve hukuki olarak eserlerinden sorumludurlar.

Iksad Publishing House - 2018©

Yayın Tarihi: 26.12.2018

ISBN – 978-605-7923-62-2

KONGRE KÜNYESİ

KONGRE ADI

II. ULUSLARARASI GEVHER NESİBE SAĞLIK BİLİMLERİ KONGRESİ

TARİHİ VE YERİ

30 Kasım-2 Aralık 2018, Ankara

DÜZENLEYEN KURUMLAR

İKSAD- İktisadi Kalkınma ve Sosyal Araştırmalar Derneği

KONGRE BAŞKANI

Prof. Dr. Mustafa TALAS

DÜZENLEME KURULU BAŞKANI

MUSTAFA LATİF EMEK

GENEL KOORDİNATÖR

Rahmat ULLAH

YABANCI KONUŞMACILAR

ДАРЬЯ АЛЕЕКСЕВА -Moldova

ELMAN IBISHOV - Azerbaycan

FARHAD MIKAYILOV – Rusya

RAMİZ HASANOV-Azerbaycan

ТАҒАТАРОВА ЖИДЕ ӘЛІМҚЫЗЫ - Kazakistan

АЖИГАЛИЕВА ГУЛЗИРА-Kazakistan

НАЗЫМОВА ЗАУЗА- Kazakistan

Akbar VALADBIGI- Iran

Shahab GHOBADI-Iran

BAGIRZADEH MURAD MANAF OGLU

KONGRE DİLLERİ

Türkçe, İngilizce, Arapça, Rusça



2. ULUSLARARASI AVRASYA ZİRVESİ

DR. ABDULHAMİT ŞUAYB	EL EZHER ÜNİVERSİTESİ
DR. A.S. KİSTAUBAYEVA	AL – FARABİ KAZAK MİLLİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDULHALİM AYDIN	FIRAT ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDİKALIK KUNİMJAN	KAZAK DEVLET KIZLAR PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDİGAPPAR MAVLYANOV	KYRGYZSTAN NATIONAL ÜNİVERSİTESİ
DR. AHMET KULAŞ	AL – FARABİ KAZAK MİLLİ ÜNİVERSİTESİ
DR AHMED LİD	EL EZHER ÜNİVERSİTESİ
DR. AHMET MAZLUM	CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
DR. AHMET ULUSOY	KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DR. AİOMİ KITAGAVA	TOHOKU ÜNİVERSİTESİ
DR. AKİRA HIBIKI	TOHOKU ÜNİVERSİTESİ
DR. AKMARAL S. SYRGAKBAYEVA	AL – FARABİ KAZAK MİLLİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ALİ EROL	EGE ÜNİVERSİTESİ
DR. ALİ RIZA GÜL	ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ALİA R. MASALİMOVA	AL – FARABİ KAZAK MİLLİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ALLA A. TIMOFEVA	VLADİVOSTOK DEVLET EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ALMA T. AKAJANOVA	ABAY KAZAK MİLLİ PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. AMANBAY MOLDİBAEV	TARAZ DEVLET PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ANATOLİY LOGİNOV	UKRAYNA ŞEVÇENKO LUGAN MİLLİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ARMAĞAN KONAK	MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
DR. ARZU ÖZMERDİVANLI	KARAMANOĞLU MEHMETBEY ÜNİVERSİTESİ
DR. ARZU TUNCER	HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ
DR. ASLI GÜLER	ORDU ÜNİVERSİTESİ
DR. A.S. KİDIRŞAYEV	MAKHAMBET U. BATI KAZAKİSTAN DEVLET ÜNİVERSİTESİ
DR. ATIF MUHAMMED EL EKRET	EL EZHER ÜNİVERSİTESİ
DR. AYLAKAŞOĞLU	GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DR. AYSLU B. SARSEKENOVA	ORLEU MİLLİ KALKINMA ENSTİTÜSÜ
DR. AYŞE ATAY	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
DR. AYTEN ER	GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DR. AYŞE YANARDAĞ	CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
DR. BAHİT KULBAEVA	S.BAYBEŞEV AKTOBE ÜNİVERSİTESİ
DR. BAKİT OSPANOVA	H.AHMET YESEVİ ULUSLARARASI KAZAK-TÜRK ÜNİVERSİTESİ
DR. BARIŞ YILDIZ	GÜMÜŞHANE ÜNİVERSİTESİ
DR. BAZARHAN İMANGALİYEVA	K.ZHUBANOV AKTOBE DEVLET BÖLGE ÜNİVERSİTESİ
DR. BEKİR BULUÇ	GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEKZHAN B. MEYRBAEV	AL – FARABİ KAZAK MİLLİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BELGİN AYDINTAN	GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BERRİN GÜZEL	ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
DR. B.K.ZAYADAN	AL – FARABİ KAZAK MİLLİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BİROL YILDIRIM	KASTAMONU ÜNİ
DR. BOTAGUL TURGUNBAEVA	KAZAK DEVLET KIZLAR PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. CANAN GAMZE BAL	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
DR. CANER KARAVİT	MİMAR SİNAN ÜNİVERSİTESİ
DR. CHOLPON TOKTOSUNOVA	RASULBEKOV KIRGIZ EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ
DR. CİHAN SEÇİLMİŞ	ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ



DR. CYNTHIA CORREA	SAO PAULO ÜNİVERSİTESİ
DR. COŞKUN ERDAĞ	AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
DR. D.K.TÖLEGENOVA	MAKHAMBET U. BATI KAZAKİSTAN DEVLET ÜNİVERSİTESİ
DR. DİNARAKHAN TURSUNALİEVA	RASULBEKOV KIRGIZ EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ
DR. DURSUN KÖSE	MEHMET AKİF ERSOYÜNİVERSİTESİ
DR. DZHAKİPBEK A. ALTAEV	AL – FARABİ KAZAK MİLLİ ÜNİVERSİTESİ
DR. EBRU GÜHER	OSMANIYE KORKUT ATA ÜNİVERSİTESİ
DR. EDA DİNERİ	HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ
DR. EDİZ GÜRİPEK	GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DR. ELBEYİ PELİT	AFYONKOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
DR. ELENA BELİK VENIAMINOVNA	VLADİVOSTOK DEVLET EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ
DR. EMİN ARSLAN	GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DR. ENGİN KANBUR	KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
DR. ERDİNÇ ŞAHİNÖZ	HARRAN ÜNİVERSİTESİ
DR. ERKAN ALSU	GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
DR. EŞREF SAVAŞ BAŞCI	HİTİT ÜNİVERSİTESİ
DR. FATİH TÜRKMEN	KARABÜK ÜNİVERSİTESİ
DR. FATMA FEHİME AYDIN	YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
DR. FUNDA BUGAN	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
DR. F. ZİŞAN KARA	AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
DR. GEORGE RUDIC	MONTREAL PEDAGOJİ ENSTİTÜSÜ
DR. G.I. ERNAZAROVA	AL – FARABİ KAZAK MİLLİ ÜNİVERSİTESİ
DR. GULMİRA ABDİRASULOVA	KAZAK DEVLET KIZLAR PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. GHULAM DASTGEER	PAKİSTAN AIR UNİVERSİTY
DR. GULŞAT ŞUGAYEVA	DOSMUKHAMEDOV ATYRAU DEVLET ÜNİVERSİTESİ
DR. GUZEL SADYKOVA	KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
DR. GÜLAY KARAMAN	BARTIN ÜNİVERSİTESİ
DR. GÜLCAN AVŞİN GÜNEŞ	BARTIN ÜNİVERSİTESİ
DR. HACER ARSLAN KALAY	YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
DR. HACER MUTLU DANACI	AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DR. HACI YUNUS TAŞ	YALOVA ÜNİVERSİTESİ
DR. HASAN COŞKUN	GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DR. HASAN TUTAR	SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
DR. HARUN DEMİRKAYA	KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
DR. HAKAN ÇANDAN	KARAMANOĞLU MEHMETBEY ÜNİVERSİTESİ
DR. HAKAN EVİN	ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DR. HALE ALAN	BAYBURT ÜNİVERSİTESİ
DR. HALİL AKMEŞE	NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DR. HANİFİ MURAT MUTLU	GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
DR. HATİCE KADIOĞLU ATEŞ	İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ
DR. HATİCE NUR GERMİR	MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
DR. HAYRİYE IŞIK	NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
DR. HEDİYE ŞİRİN AK	ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
DR. H.KÂMİL BİÇİCİ	GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DR. İBRAHİM BOZACI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
DR. İBRAHİM KILIÇ	AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
DR. İBRAHİM TÜRKERİ	GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ



DR. İBRAHİM TÜRKÖĞLU	FIRATÜNİVERSİTESİ
DR. İLKE BEZEN TOZKOPARAN	FIRAT ÜNİVERSİTESİ
DR. İLYAS AKHİSAR	KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
DR. İLYAS ERPAY	SIİRT ÜNİVERSİTESİ
DR. İRFAN KALAYCI	İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
DR. İSA ÇELİK	ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DR. İSAEVNA URKİMBAEVA	ABILAY HAN ULUSLARARASI İLİŞKİLER ÜNİVERSİTESİ
DR. İSMAİL GÜMÜŞ	SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
DR. İSMAİL GÜNEŞ	AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
DR. JUN NAGAYASU	TOHOKU ÜNİVERSİTESİ
DR. K.A.TLEUBERGENOVA	KAZAK DEVLET KIZLAR PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. KADRİ KURAM	BARTIN ÜNİVERSİTESİ
DR. KADİR ÖZTAŞ	SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DR. KALEMKAS KALİBAEVA	KAZAK DEVLET KIZLAR PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. KARLİGASH BAYTANASOVA	AL – FARABİ KAZAK MİLLİ ÜNİVERSİTESİ
DR. KELES NURMAŞULI JAYLIBAY	KAZAK DEVLET KIZLAR PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. KEMAL EROL	YÜZÜNCÜ YILÜNİVERSİTESİ
DR. KENJEHAN MEDEUBAEVA	KAZAK DEVLET KIZLAR PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. KENAN İLARSLAN	AFYON KOCATEPEÜNİVERSİTESİ
DR. KENES JUSUPOV	M. TINIŞBAYEV KAZAK ARAÇ VE İLETİŞİM AKADEMİSİ
DR. KULAŞ MAMİROVA	KAZAK DEVLET KIZLAR PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. LATKİN A. PAVLOVIC	VLADİVOSTOK DEVLET EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ
DR. MALİK YILMAZ	ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DR. MAHABBAT ÖSPANBAEVA	TARAZ DEVLET PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. MAHA HAMDAN ALANAZİ	RİYAD KRAL ABDÜLAZİZ TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
DR. MAHBUB UL ALAM	BANGLADESH İSLAMİ ÜNİVERSİTESİ
DR. MAİRA ESİMBOLOVA	KAZAKİSTAN NARKHOZ ÜNİVERSİTESİ
DR. MAİRA MURZAHMEDOVA	AL – FARABİ KAZAK MİLLİ ÜNİVERSİTESİ
DR. MERİNA B. VLADIMIROVNA	VLADİVOSTOK DEVLET EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ
DR. MAVLYANOV ABDİGAPPAR	KIRGIZİSTAN ELARALIK ÜNİVERSİTESİ
DR. MEHMET AKSARAYLI	DOKUZ EYLÜLÜNİVERSİTESİ
DR. MEHMET ALİ TÜRKMEÑOĞLU	MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
DR. MEHMET AVCI	MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
DR. MEHMET BURHANETTİN COŞKUN	OSMANİYE KORKUT ATA ÜNİVERSİTESİ
DR. MEHMET DİKKAYA	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
DR. MEHMET EMİN USTA	HARRAN ÜNİVERSİTESİ
DR. MEHMET SAİT ŞAHİNALP	HARRAN ÜNİVERSİTESİ
DR. MEHMET SALİH MERCAN	BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
DR. MEHMET OKUR	KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DR. MEHMET RECEP TAŞ	YÜZÜNCÜ YILÜNİVERSİTESİ
DR. MEHMET TUNÇER	KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DR. MEHMET YÜCENURŞEN	AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
DR. MELTEM KESKİN KÖYLÜ	AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
DR. METİN KOPAR	ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DR. MİCHİO SUZUKI	TOHOKU ÜNİVERSİTESİ
DR. MİNE ERSEVİNÇ	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
DR. MİRAÇ EREN	ONDOKUZ MAYISÜNİVERSİTESİ



DR. MUHAMMED ASIF YOLDAŞ	AVRASYA ÜNİVERSİTESİ
DR. MUHAMMAD ISMAEEL RAMAY	BAHRİA ÜNİVERSİTY
DR. MURAT BAHADIR	ERZURUM TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DR. MURAT YILMAZ	ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DR. MURATHAN KEHA	ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DR. MUSTAFA AKMAN	KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ
DR. MUSTAFA ÇAKIR	KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
DR. MUSTAFA ÇAĞLAYANDERELİ	MERSİN ÜNİVERSİTESİ
DR. MUSTAFA KARAAĞAÇLI	GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DR. MUSTAFA METE	GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
DR. MUSTAFA ŞİT	HARRAN ÜNİVERSİTESİ
DR. MUSTAFA TALAS	NİĞDE ÖMER HALİSDEMİR ÜNİVERSİTES
DR. MUTLU ÖZGEN	T.C. BAŞBAKANLIK VAKIFLAR GENEMÜDÜRLÜĞÜ
DR. NADEJDA HAN	E.A. BUKETOV KARAGANDA DEVLET ÜNİVERSİTESİ
DR. NECATİ DEMİR	GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DR. N. GAMZE ILICAK	İSTANBUL GELİŞİM ÜNİVERSİTESİ
DR. NİHAN BİRİNCİOĞLU	KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DR. NOBUAKİ TAKEDA	SAPPARO CITY ÜNİVERSİTESİ
DR. N.N. KERMANOVA	KAZAK DEVLET KIZLAR PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. NURAN AKŞİT AŞIK	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
DR. NURETTİN BELTEKİN	MARDİN ARTUKLU ÜNİVERSİTESİ
DR. NURAY PAMUK ÖZTÜRK	ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DR. NURİ KAVAK	ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
DR. OKTAY AKTÜRK	AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
DR. OSMAN KUBILAY GÜL	CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
DR. OZAN DENİZ YALÇINKAYA	DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DR. ÖMER ÇAKIN	ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DR.ÖMER OKAN FETTAHLIOĞLU	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
DR. RAHMİ YÜCEL	ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DR. RÖVŞEN MEMMEDOV	SUMGAYIT DEVLET ÜNİVERSİTESİ
DR. RAMAZAN KHALIFE	EL EZHER ÜNİVERSİTESİ
DR. RUSTEM KOZBAGAROV	M. TINIŞBAYEV KAZAK ARAÇ VE İLETİŞİM AKADEMİSİ
DR. SABİNA ABİD	ARTVİN ÇORUH ÜNİVERSİTESİ
DR. SADETTİN PAKSOY	KİLİS 7 ARALIK ÜNİVERSİTESİ
DR. SUSIN HASENEYN EL-HUDHUDİ	EL EZHER ÜNİVERSİTESİ
DR. SALİH YEŞİL	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
DR. SARASH KONYRBAEVA	KAZAK DEVLET KIZLAR PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SEDAT CERECİ	MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
DR. SELAHATTİN AVŞAROĞLU	NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DR. SELİN SERT SÜTÇÜ	AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DR. SERKAN ÇALIŞKAN	KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SEVCAN YILDIZ	AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DR. ŞABAN ÇETİN	GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ŞAFAK KAYPAK	MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
DR. ŞARA MAJITAYEVA	E.A. BUKETOV KARAGANDA DEVLET ÜNİVERSİTESİ
DR. TANSU HİLMİ HANÇER	MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DR. TSENDİN BATTULGA	MOĞOLİSTAN DEVLET ÜNİVERSİTESİ



DR. T.O. ABISEVA	KAZAKH STATE WOMEN'S TEACHER TRAINING UNIVERSITY
DR. UĞUR KURTARAN	KARAMANOĞLU MEHMETBEY ÜNİVERSİTESİ
DR. ULBOSIN KIYAKBAEVA	ABAY KAZAK MİLLİ PEDAGOJİ ÜNİVERSİTESİ
DR. USAM FARUK İMAM	EL EZHER ÜNİVERSİTESİ
DR. ÜMMÜGÜLSÜM CANDEĞER	T.C. MİLLİ EĞİTİM BAKANLIĞI
DR. ÜMRAN TÜRKYILMAZ	GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DR. VECİHİ SÖNMEZ	YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
DR. VERA ABRAMENKOVA	RUSYA AİLE VE EĞİTİM ÇALIŞMALARI ENSTİTÜSÜ
DR.VEYSEL BOZKURT	İSTANABUL ÜNİVERSİTESİ
DR. VEYSEL ÇAKMAK	AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
DR. VLADEMİR VISLIVİY	UKRAYNA MİLLİ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DR. WALİ RAHMAN	SARHAD UNIVERSITY OF SCIENCE & INFORMATION
DR. YANG ZITONG	WUHAN ÜNİVERSİTESİ
DR. YASEMİN ERTEK MORKOÇ	MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
DR. YASİN ÇAKIREL	KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ
DR. YASİN DÖNMEZ	KARABÜK ÜNİVERSİTESİ
DR.YAVUZ SELİM DÜĞER	DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ
DR. YOSHIO KANAZAKI	TOHOKU UNIVERSITY
DR.YUNUS EMRE TANSÜ	GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
DR. YÜCEL GELİŞLİ	GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ZİA UR REHMAN	A/P NATIONAL DEFENCE UNIVERSITY

summit

II. ULUSLARARASI HAKEMLİ AVRASYA ZİRVESİ PROGRAMI

II. Uluslararası Gevher Nesibe Sağlık Bilimleri Kongresi

KONGRE YERİ: ALBA OTEL, ANKARA

30 Kasım-2 Aralık 2018



- Lütfen sunumlarınızı hem Power Point hem PDF olarak yanınızda bulundurunuz
- Oturumunuzdan en geç 15 dk. öncesinde kayıt yaptırabilirsiniz
- Katılım belgeleriniz oturum bittikten sonra Oturum Başkanı tarafından verilecektir

summit

1 ARALIK, 2018

CUMARTESİ: 15.40-17.30

SALON: 1

OTURUM BAŞKANI: DR. SENEM ŞAŞ

BİLDİRİ ADI	YAZARLAR
SAKROİLİAK EKLEM MR GÖRÜNTÜLEME SONUÇLARIMIZ	UZM. DR. SENEM ŞAŞ
KRONİK BEL AĞRILI HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	UZM. DR. SENEM ŞAŞ DR. ÖĞR. ÜYESİ FATMANUR AYBALA KOÇAK
PSORİASİS VULGARİSLİ HASTALARDA SERUM 25 HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN HASTALIK ŞİDDETİYLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	UZM. DR. EMİNE MÜGE ACAR
COMPARISON OF THE EFFECTS OF GENERAL ANESTHESIA WITH REMIFENTANIL AND SPINAL ANESTHESIA ON NEWBORN AND MOTHER IN ELECTIVE CESAREAN SECTION	AYDIN MERMER YASİN TİRE ABDULLAH CELEP ŞEREF OTELCİOĞLU
MORTALITY RATES OF SYRIANS REFUGEES WITH SEPSIS IN INTENSIVE CARE UNIT	YASİN TİRE ALİ KARTEKİN AYDIN MERMER ABDULLAH CELEP
ASSESSMENT OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION: RESULTS FROM A SURVEY OF TURKISH ANESTHESIOLOGISTS	YASİN TİRE EYÜP AYDOĞAN MEHMET SARGIN BETÜL KOZANHAN
KARABÜK İLİNDE HEPATİT C SEROPREVALANSI VE GENOTİP DAĞILIMI	DR. ÖĞR. ÜYESİ NERGİS AŞGIN
SAXAGLIPTIN, A DPP4 INHIBITOR, REDUCES ER STRESS IN LIVER OF RAT WITH INSULIN RESISTANCE	ASSIST. PROF. ZEYNEP MİNE COSKUN

summit

I ARAUK. 2018

CUMARTESİ: 16.10-5.40

SALON: 2

OTURUM BAŞKANI: DOÇ. DR. ALİYE ÖZENOĞLU

BİLDİRİ ADI	YAZARLAR
OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNUN TEDAVİSİNDE KETOJENİK DİYETİN ROLÜ	DR. ÖĞR. ÜYESİ ELVAN YILMAZ AKYÜZ DYT. SULTAN ÇULFA
HEPATİK GLİKOJEN DEPO HASTALIĞINDA TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ	DR.ÖĞR. ÜYESİ ELVAN YILMAZ AKYÜZ DYT. BÜŞRA AKYOL
MİKROBİOTA, BESLENME VE SAĞLIK	DOÇ. DR. ALİYE ÖZENOĞLU DOÇ. DR. KAMİL ALAKUŞ
SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA GASTROÖSEFAGİAL REFLÜNÜN BESLENME ALIŞKANLIKLARI, ÖFKE DÜZEYİ VE ANKSİYETE DURUMU İLE İLİŞKİSİ	DOÇ. DR. ALİYE ÖZENOĞLU DOÇ. DR. KAMİL ALAKUŞ
ЭТИКО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЧЕЛОВЕКЕ И НА ЖИВОТНЫХ: "НЮРНБЕРГСКИЙ КОДЕКС"	Дарья АЛЕЕКСЕВА
ЖАҢАРТЫЛҒАН БІЛІМ БЕРУ - ҚАЗАҚСТАНДЫҚ ПАТРИОТИЗМ ҚҰНДЫЛЫҚТАРЫН ҚАЛЫПТАСТЫРУДЫҢ КЕПІЛІ	Таңатарова Жиде Әлімқызы & Ажигалиева Гулзира & Назымова Зауза
PEDIATRIC VENOUS ACCESS WITH TRANSILLUMINATION IN INFANTS; A THEORETICAL APPROACH	UZM. DR. EYUP AYDOGAN
PERİFERİK SİNİR KILIFI TÜMÖRLERİ: 76 OLGUNUN KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ	ASUMAN KİLİTCİ ZİYA ASAN

summit

2 ARARUK. 2018

PAZAR: 9.30-11.00

SALON: 2

OTURUM BAŞKANI: DR. SERDAR KAMANLI

BİLDİRİ ADI	YAZARLAR
KANATLILARDA YAĞLI KARACİĞER HEMORAJİK SENDROMU VE LİPİT METABOLİZMASININ BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ	VETERİNER HEKİM AYTEN AŞKIN KILINÇ
KANATLILARDA SICAKLIK STRESİNE BAĞLI OLARAK ŞEKİLLEN FİZYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ	VETERİNER HEKİM AYTEN AŞKIN KILINÇ DR. ÖĞR. ÜYESİ BÜLENT BAYRAKTAR DR. ÖĞR. ÜYESİ EMRE TEKCE
TÜMÖR NEKROZ FAKTÖRÜ (TNF-a) FİZYOLOJİK, BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ	VETERİNER HEKİM AYTEN AŞKIN KILINÇ DR. ÖĞR. ÜYESİ BÜLENT BAYRAKTAR VETERİNER HEKİM BAHADIR KILINÇ
SİĞİR TÜBERKÜLOZUNDA TEŞHİS METODLARI VE KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ	DR. VETERİNER HEKİM UFUK ÜLKER
KANATLILARDA OSTEOMYELITİS ENFEKSİYONU VE FİZYOLOJİK, BİYOKİMYASAL, PATOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ	DR. VETERİNER HEKİM UFUK ÜLKER VETERİNER HEKİM BAHADIR KILINÇ DR. ÖĞRETİM ÜYESİ BÜLENT BAYRAKTAR DR. ÖĞRETİM ÜYESİ EMRE TEKCE VETERİNER HEKİM AYTEN AŞKIN KILINÇ
YUMURTA TAVUKLARINDA UYGULANAN IŞIK VE AYDINLATMA PROGRAMLARININ FİZYOLOJİK, BİYOKİMYASAL VE VERİM PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ	DR. SERDAR KAMANLI
KANATLI HAYVAN BESLEMESİNDE KALSİYUM FOSFOR DENGESİNİN FİZYOLOJİK ROLÜ VE PATOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ	YÜK. MÜH. MURAT DOĞU DR. ÖĞR. ÜYESİ BÜLENT BAYRAKTAR VETERİNER HEKİM BAHADIR KILINÇ VETERİNER HEKİM AYTEN AŞKIN KILINÇ

2 ARARUK. 2018

PAZAR: 11.15-12.45

SALON: 2

OTURUM BAŞKANI: DR. ÜMİT ARSLAN

BİLDİRİ ADI	YAZARLAR
PSÖDOEFEDRİNİN FETAL KORTİ ORGAN GELİŞİMİNE OLASI ETKİSİ	PINAR BİLGİCİ ÖĞR. GÖR. ESRA BALCIOĞLU ÖĞR. GÖR. HÜSEYİN YİĞİT DOÇ. DR. ARZU YAY ARAŞ. GÖR. GÖZDE ÖZGE ÖNDER PROF. DR. ERDOĞAN UNUR
EARLY AND MIDTERM RESULTS OF 78 AORTIC ANEURYSM CASES AFTER SURGICAL TREATMENT	PROF. DR. BİLGEHAN ERKUT ASSIST. PROF. DR. FERHAT BORULU
WHICH ANESTHESIA FOR CAROTID ENDARTERECTOMY: LOCAL OR GENERAL?	PROF. DR. BİLGEHAN ERKUT EYUPSERHAT CALİK
LİSE VE ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNİN HEMŞİRE YARDIMCILIĞI KONUSUNDAKİ DÜŞÜNCELERİ	DR. ÖĞR. ÜYESİ AYŞE GÜMÜŞLER BAŞARAN
ALT EKSTREMİTE AKUT DERİN VEN TROMBOZU TEDAVİSİNDE İNVAZİV VE NON-İNVAZİV YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	DR. ÖĞR. ÜYESİ ÜMİT ARSLAN
FEDERALISM AND PERSPECTIVES OF DEMOCRACY	Akbar VALADBİGİ & Shahab GHOBADI
A VIEW FROM THE POSITION OF STRATEGIC SOCIOLOGY ON THE MISSION OF HIGHER EDUCATION IN THE KNOWLEDGE SOCIETY	BAGIRZADEH MURAD MANAF OGLU
YUMURTACI TAVUKLARDA YÜKSEK SICAKLIK STRESİNE KARŞI KROM İLAVESİNİN PERFORMANS ÜZERİNE ETKİSİ	YÜK. MÜH. MURAT DOĞU PROF. DR. LADİNE ÇELİK BAYKAL
BİYOTERAPÖTİK BİR AJAN OLAN PROBİYOTİKLERİNKANATLI BESLENMESİNDE KULLANIMI VE BÜYÜME UYARICI ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ	YÜK. MÜH. MURAT DOĞU

2 ARARUK. 2018

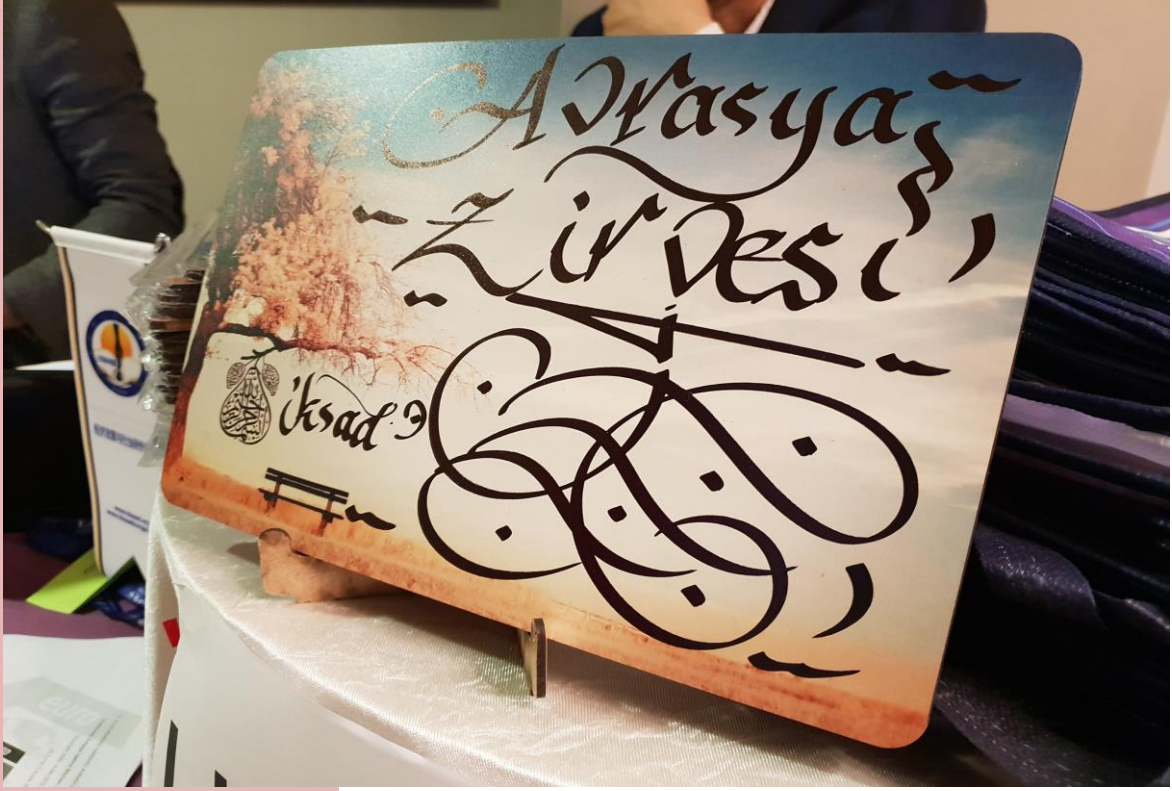
PAZAR: 14.00-15.30

SALON: 2

OTURUM BAŞKANI: DR. ÖMER FARUK ELMAS

BİLDİRİ ADI	YAZARLAR
SAĞLIKTA ŞİDDET	ÖĞR. GÖR. DENİZ ZEYNEP SÖNMEZ
SAĞLIK OKURYAZARLIĐI NEDEN ÖNEMLİ?	ÖĞR. GÖR. DENİZ ZEYNEP SÖNMEZ
ANTERİOR BÖLGEDE DİREKT KOMPOZİT LAMİNATE VENEERLERLE ESTETİK YAKLAŞIMLAR	ARŞ. GÖR. DT. AYŞENUR GÜNGÖR BORSÖKEN DR. ÖĞR. ÜYESİ DERYA SÜRMEĞİÖĞLU
DERİN DENTİN ÇÜRÜKLÜ DİŞLERDE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŐIMLARI	ARŞ. GÖR. DT. AYŞENUR GÜNGÖR BORSÖKEN DR. ÖĞR. ÜYESİ DERYA SÜRMEĞİÖĞLU
KLİNİK VE DERMOSKOPIK OLARAK MELANOMAYI TAKLİT EDEN BİR TABLO: SUBKORNEAL HEMATOMA	DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖMER FARUK ELMAS
ÜRTİKERYA PİGMENTOZA VE DERMOSKOPİ: 3 PEDİATRİK OLGU SUNUMU	DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖMER FARUK ELMAS UZM. DR. MAHMUT SAMİ METİN
AZERBAJCANIN BÖLGE ÜLKELERİYLE EKONOMİK İLİŞKİLERİ	ELMAN IBISHOV & FARHAD MIKAYİLOV & RAMİZ HASANOV

FOTOĞRAF GALERİSİ











KONGRE KÜNYESİ	i
BİLİM KURULU	ii
PROGRAM	iii
FOTOĞRAFLAR	iv
İÇİNDEKİLER	v

TAM METİNLER

EMİNE MÜGE ACAR <i>PSORİASİS VULGARİSLİ HASTALARDA SERUM 25 HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN HASTALIK ŞİDDETIYİLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ</i>	1-4
AYDIN MERMER & YASİN TİRE & ABDULLAH CELEP & ŞEREF OTELCİOĞLU <i>COMPARISON OF THE EFFECTS OF GENERAL ANESTHESIA WITH REMIFENTANIL AND SPINAL ANESTHESIA ON NEWBORN AND MOTHER IN ELECTIVE CESAREAN SECTION</i>	5-11
YASİN TİRE & EYÜP AYDOĞAN & MEHMET SARGIN & BETÜL KOZANHAN <i>ASSESSMENT OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION: RESULTS FROM A SURVEY OF TURKISH ANESTHESIOLOGISTS</i>	12-22
ELVAN YILMAZ AKYÜZ & SULTAN ÇULFA <i>OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNUN TEDAVİSİNDE KETOJENİK DİYETİN ROLÜ</i>	23-27
ELVAN YILMAZ AKYÜZ & BÜŞRA AKYOL <i>HEPATİK GLİKOJEN DEPO HASTALIĞINDA TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ</i>	28-31
ALİYE ÖZENOĞLU <i>MİKROBİOTA, BESLENME VE SAĞLIK</i>	32-52
EYUP AYDOĞAN <i>PEDIATRIC VENOUS ACCESS WITH TRANSILLUMINATION IN INFANTS; A THEORETICAL APPROACH</i>	53-57
ASUMAN KİLİTCİ & ZİYA ASAN <i>PERİFERİK SİNİR KILIFI TÜMÖRLERİ: 76 OLGUNUN KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ</i>	58-61
AYTEN AŞKIN KILINÇ & BÜLENT BAYRAKTAR & EMRE TEKCE <i>KANATLILARDA SICAKLIK STRESİNE BAĞLI OLARAK ŞEKİLLEN FİZYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ</i>	62-64
AYTEN AŞKIN KILINÇ & BÜLENT BAYRAKTAR & BAHADIR KILINÇ <i>TÜMÖR NEKROZ FAKTÖRÜ (TNF-α) FİZYOLOJİK, BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ</i>	65-67
UFUK ÜLKER & BAHADIR KILINÇ & BÜLENT BAYRAKTAR & EMRE TEKCE & AYTEN AŞKIN KILINÇ <i>KANATLILARDA OSTEOMYELITİS ENFEKSİYONU VE FİZYOLOJİK, BİYOKİMYASAL, PATOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ</i>	68-72
MURAT DOĞU & BÜLENT BAYRAKTAR & BAHADIR KILINÇ & AYTEN AŞKIN KILINÇ <i>KANATLI HAYVAN BESLEMESİNDE KALSİYUM FOSFOR</i>	73-75

II.**ULUSLARARASI GEVHER NESİBE SAĞLIK BİLİMLERİ
KONGRESİ**

<i>DENGESİNİN FİZYOLOJİK ROLÜ VE PATOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ</i>	
<i>PINAR BİLGİCİ & ESRA BALCIOĞLU & HÜSEYİN YİĞİT & ARZU YAY & GÖZDE ÖZGE ÖNDER & ERDOĞAN UNUR</i>	76-80
<i>PSÖDOEFEDRİNİN FETAL KORTİ ORGAN GELİŞİMİNE OLASI ETKİSİ</i>	
<i>AYŞENUR GÜNGÖR BORSÖKEN & DERYA SÜRMEİOĞLU</i>	
<i>ANTERİOR BÖLGEDE DİREKT KOMPOZİT LAMİNATE VENEERLERLE ESTETİK YAKLAŞIMLAR</i>	81-84
<i>DENİZ ZEYNEP SÖNMEZ</i>	
<i>SAĞLIKTA ŞİDDET</i>	85-87

PSORIASIS VULGARİSLİ HASTALARDA SERUM 25 HİDROKSİ VİTAMİN D
DÜZEYLERİNİN HASTALIK ŞİDDETİYLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİEVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM 25 HIDROXY VİTAMİN D
LEVELS AND DISEASE SEVERITY IN PSORIASIS PATIENTS

UZM. DR. EMİNE MÜGE ACAR

Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kırşehir, Türkiye
E mail. drmugeacar@gmail.com

Amaç: Psoriasis vulgaris eritemli ,skuamlı plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, enfeksiyöz ajanlar, travma, bazı ilaçlar ve immünolojik faktörlerin üzerinde durulmaktadır. D vitaminin kalsiyum ve kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin yanısıra deride otoimmünitede rol oynadığı, keratinositlerin çoğalmasını inhibe ettiği ve keratinosit farklılaşmasını uyardığı gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda psoriasisli hastalarda 25 OH D düzeylerini ve hastalık şiddetiyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2016 ile 2018 tarihleri arasında Ahi Evran Üniversitesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve psoriasis vulgaris tanısı almış olan 38 hasta ve herhangi bir deri hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 38 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışmada retrospektif olarak psoriasis hastalarının serum 25 OH D düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı ve PASI değerleri ile 25 OH D düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması 40.8 ± 14.58 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 42.0 ± 13.9 olarak bulundu ve iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. ($p=0.728$) Hasta grubunun ortalama 25 OH D düzeyi 20.1 ± 10.09 ng/mL iken kontrol grubunda 21.3 ± 6.58 ng/mL olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. ($p=0.55$) 25 OH D düzeyi ve PASI arasında korelasyon saptanmadı. ($r=0.112$, $p=0.504$)

Sonuç: Psoriasisli hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında 25 OH D düzeyleri açısından fark bulunmamıştır ve 25 OH D düzeyleri hastalık şiddetiyle ilişkili gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler : Psoriasis vulgaris, hastalık şiddeti , D vitamini

Abstract

Objective: Psoriasis vulgaris is a chronic inflammatory skin disease characterized by erythematous , scaly plaques. The etiology of the disease is not fully elucidated , but genetic factors, infectious agents, trauma, drugs and immunologic factors have been implicated. It has been shown that vitamin D plays a role in autoimmunity, prevents the proliferation and promotes the differentiation of keratinocytes. In this study, we aimed to evaluate the serum values of 25 OH D and its relationship with disease severity.

Material and Methods: In this study 38 psoriasis patients and 38 age and sex matched healthy controls without any skin disease were included. Serum 25 OH D levels in psoriasis patients were compared with healthy controls and the relationship between 25 OH D levels and psoriasis severity was evaluated.

Results: The mean age of the patient group was 40.8 ± 14.58 and as for controls this value was 42.0 ± 13.9 . There was no significant difference between groups in terms of age and sex. ($p=0.728$) The mean 25 OH D level of the patient group was 20.1 ± 10.09 ng/mL and 21.3 ± 6.58 ng/mL in the control group and no significant difference was detected between groups. ($p=0.55$) No significant correlation between 25 OH D and PASI was detected. ($r=0.112$, $p=0.504$)

Conclusion: Serum 25 OH D levels do not differ between psoriasis patients and healthy controls and 25 OH D levels are not correlated with disease severity.

Keywords:: Psoriasis vulgaris, disease severity , vitamin D

GİRİŞ

Psoriasis, biyokimyasal, immunolojik ve vasküler değişikliklerin rol oynadığı, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır.¹ Hastalık prevalansı genel popülasyonda %1-3 arasındadır.² Th1 aracılı inflamatuvar bir hastalık olan psoriasisin patofizyolojisinde epidermal hiperproliferasyon, anormal keratinosit farklılaşması ve T hücreleri aracılı inflamasyon rol oynamaktadır.^{1,2}

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda D vitamininin doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin regülasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Otoimmün mekanizmaların rol oynadığı psoriasis etyopatogenezinde de D vitamininin rolü olduğu düşünülmektedir. Hücre büyümesi, farklılaşması ve immün fonksiyonların düzenlenmesinde rol alan vitamin D3 keratinosit proliferasyonunu inhibe eder, epidermal farklılaşmayı düzenler, psoriatik T hücrelerinden IL-2 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engeller.^{1,4} Yapılan bazı çalışmalarda serum D vitamini düzeylerinin psoriasisli hastalarda normal popülasyona göre düşük olduğu saptanmıştır.^{3,5} Biz de çalışmamızda psoriasis vulgarisli hastalarda serum 25 OH D düzeyini ve hastalık şiddetiyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 2016 ile 2018 tarihleri arasında Ahi Evran Üniversitesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve psoriasis vulgaris tanısı almış olan 38 hasta ve herhangi bir deri hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 38 sağlıklı kontrol dahil edildi. Bilinen otoimmün hastalığı olan hastalar, D vitamini takviyesi alan hastalar, son 1 ayda dar bant ve PUVA vs. tedavilerini almış olan hastalar, D vitamini metabolizmasıyla ilgili herhangi bir hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmada psoriasis hastalarının elektrokemiluminesans metoduyla ölçülmüş olan 25 OH D düzeyleri retrospektif olarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı ve PASI değerleri ile 25 OH D düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler arasındaki farkın değerlendirilmesi için ki kare testi, ortalamalar arasındaki farkın tespiti için bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Sonuçlar

Hasta grubunun yaş ortalaması 40.8±14.58 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 42.0±13.9 olarak bulundu. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu.(p=0.728) .Hasta grubunun PASI değeri ortalaması 6,28 olarak saptandı. Hasta grubunun ortalama 25 OH D düzeyi 20.1±10.09 ng/mL iken kontrol grubunda 21.3±6.58 ng/mL olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p=0,55). (Tablo 1) PASI değeri <6,28 olan ve >6,28 olan hastaların D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0,307) 25 OH D düzeyi ve PASI arasında korelasyon saptanmadı (r=0.112, p=0.504).(Tablo 2)

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubunun demografik özellikleri ve 25 OH Vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p değeri
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
Cinsiyet	28	10	28	10	1.0 *
Yaş	40.8±14.58		42.0±13.9		0.728 #
25 OH vitamin D Düzeyleri (ng/mL)	20.1±10.09		21.3±6.58		0.55 #

*Ki -kare testi, # bağımsız gruplarda t testi, p<0.05

Tablo 2. PASI değerlerine göre 25 OH D düzeylerinin karşılaştırılması

	PASI<6,28	PASI>6,28	P değeri
25 OH Vitamin D (ng/ mL)	21,5+-11,7 ng/mL	17,6+-9,77 ng/mL	0,307*

*Bağımsız gruplarda t testi, p<0.05

Tartışma

Vitamin D (25-hydroxyvitamin D) kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine etkileri olan bir hormon olmasının yanısıra son yapılan çalışmalarda immün regülatuar özellikleri olduğu gösterilmiştir.^{6,7} D vitamininin doğal ve kazanılmış immün yanıtlarda immün tolerans aşamasında rol oynadığı düşünülmektedir. D vitamini direk ve indirek olarak hücre farklılaşmasını, CD4 T lenfositlerin aktivasyonunu düzenler ve otoimmün hastalık gelişiminde engelleyici role sahiptir.^{7,8} In vitro olarak 1,25 (OH)2 D3 vitamini monositlerin dentritik hücelere farklılaşmasını engellediği ve T hücre uyarımını baskıladığı, ayrıca IL-12 üretimini, IL-12 ilişkili Th1 yanıtı ve IFN ve IL-2 gibi Th1 tipi sitokin üretimini azalttığı da in vitro olarak gösterilmiştir.^{8,9,10} Yapılan bazı çalışmalar D vitamini eksikliği ve otoimmün bir hastalık olan psoriasis gelişiminin ilişkili olduğunu göstermektedir¹¹

Vitamin D eksikliği, serum vitamin 25 OH vitamin D düzeylerinin 20 ng/ml'nin altında olması, vitamin D yetersizliği ise 30 ng/ml'nin altında olması olarak tanımlanmaktadır.¹² Psoriasisde serum D vitamini düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarda değişken sonuçlar elde edilmiştir. Gisondi ve ark. psoriasisli hastalarda D vitamini eksikliği görülme olasılığının normal populasyona göre 2.5 kat daha fazla olduğunu raporlamışlardır.¹¹ Ricceri ve ark. yaptıkları çalışmada psoriasis hastalarında % 68 oranında D vitamini eksikliği, %97' sinde de D vitamini yetersizliği görüldüğünü ve bu oranların sağlıklı kontrol grubunda %10 ve % 53 olduğunu saptamıştır.⁴ Molina ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada psoriasisli hastaların % 25.6'sında, kontrol grubunun ise % 9.3'ünde D vitamini eksikliği saptanmıştır.³ Parlak ve ark.'ın ve Zuchi ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada ise psoriasis grubunda serum 25 OH D düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.^{13,14} Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında serum 25 OH D düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,55) ve hastalık şiddeti ve D vitamini düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı (r=0.112, p=0.504) Bunun bir sebebi ülkemizde vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin yaygın olarak görülmesi olabilir. Uçar ve ark.'ın son yıllarda Ankara bölgesinde yaptıkları bir çalışmada; katılımcıların %51,8'inde D vitamini eksikliği ve %20,7'sinde D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir.¹⁵ Hasta sayısının azlığı ve D vitamininin mevsimsel varyasyon göstermesi de bu sonuçta etkili olmuş olabilir Staberg B ve ark.'ın yapmış oldukları bir çalışmada şiddetli psoriasisli hastalarda 25 OH D, 1,25 OH D ve 24,25 OH D düzeyleri sağlıklı kontrollerle ve hafif şiddetli psoriasisli hastalarla karşılaştırılmış ve şiddetli psoriasisli bulunan hasta grubunda 1,25 OH D düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur, diğer D vitamini formları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.¹⁶ Ricceri ve ark.'nın yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliğinin psoriasisde hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁴ Çalışmamızda D vitamini düzeyleri ve PASI değerleri arasında korelasyon saptanmaması, hasta grubunda PASI değerlerinin genel olarak düşük olmasına da bağlı olabilir.

Çalışmamızda psoriasisli hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında 25 OH D düzeyleri açısından fark bulunmamıştır ve 25 OH D düzeyleri hastalık şiddetiyle ilişkili gözükmemektedir. 1,25 OH D vitamin düzeyleri ölçümü D vitamini- inflamasyon ilişkisini belirlemek açısından daha yol gösterici olabilir.

Kaynaklar

- 1) Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. 7th ed. New York, McGraw Hill 2008: pp. 169-93.
- 2) Azfar, R. S., & Gelfand, J. M. (2008). Psoriasis and metabolic disease : epidemiology and pathophysiology. Current opinion in rheumatology, 20(4), 416.
- 3) Orgaz-Molina, J., Buendía-Eisman, A., Arrabal-Polo, M. A., Ruiz, J. C., & Arias-Santiago, S. (2012). Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. Journal of the American Academy of Dermatology, 67(5), 931-938.
- 4) Menter, A et al. (2009). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. Journal of the American Academy of Dermatology, 61(3), 451-485.
- 5) Ricceri, F., Pescitelli, L., Tripo, L., & Prignano, F. (2013). Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D correlates with severity of disease in chronic plaque psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology, 68(3), 511-512.
- 6) Saeki H et al. Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Japanese patients with psoriasis vulgaris. (2002). Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Japanese patients with psoriasis vulgaris. Journal of dermatological science, 30(2), 167-171.
- 7) Mattozzi, C., Paolino, G., Richetta, A. G., & Calvieri, S. (2016). Psoriasis, vitamin D and the importance of the cutaneous barrier's integrity: an update. The Journal of dermatology, 43(5), 507-514.
- 8) Schwalfenberg GK. (2011). A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. Molecular nutrition & food research , 55:96–108.
- 9) Van de Kerkhof, P. C. M. (1998). An update on vitamin D3 analogues in the treatment of psoriasis. Skin Pharmacology and Physiology, 11(1), 2-10.
- 10) Lemire, J. M., Archer, D. C., Beck, L., Spiegelberg, H. L. (1995). Immunosuppressive actions of 1, 25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. The Journal of nutrition, 125(suppl_6), 1704S-1708S.
- 11) Gisoni, P. et al. (2012). Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. British Journal of Dermatology, 166(3), 505-510.
- 12) Fidan, F., Alkan, B. M., & Tosun, A. (2014). Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. Türk Osteoporoz Dergisi, 20, 71-4.
- 13) Parlak, M., Kuşkay, S., Erdem, T., Altay, Z., Umudum, Z. (1997). Psoriasis ve D Vitamini Metabolizması. Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology, 7(2), 92-95.
- 14) Zuchi, M. F., Azevedo, P. D. O., Tanaka, A. A., Schmitt, J. V., & Martins, L. E. A. M. (2015). Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in psoriatic patients. Anais brasileiros de dermatologia, 90(3), 430-432.
- 15) Uçar, F., Taşlıpınar, M.Y., Soydaş, A.Ö., Özcan ,N. (2012). Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalarda 25-OH Vitamin D düzeyleri. Eur J Basic Med Sci, 2(1), 12-15.
- 16) Staberg, B., Oxholm, A., Klemp, P., Christiansen, C. (1987). Abnormal vitamin D metabolism in patients with psoriasis. Acta dermato-venereologica, 67(1), 65-68.

**COMPARISON OF THE EFFECTS OF GENERAL ANESTHESIA WITH REMIFENTANIL
AND SPINAL ANESTHESIA ON NEWBORN AND MOTHER IN ELECTIVE CESAREAN
SECTION****AYDIN MERMER**

Konya Training and Research Hospital

YASİN TİRE

Konya Training and Research Hospital

ABDULLAH CELEP

Konya Training and Research Hospital

ŞEREF OTELCİOĞLU

N.E. University Meram Medical Faculty

ABSTRACT**Introduction**

Today, both general and regional anesthesia (spinal, epidural and combined spinal-epidural) techniques are applied to the patients who will be applied cesarean section. Both anesthesia techniques used in the cesarean section have their own advantages and disadvantages. In our study, we aimed to compare the maternal and neonatal effects of spinal anesthesia with general anesthesia using remifentanyl and low dose thiopental.

Methods

Sixty pregnant women with ASA I-II physical status were included in the study. Patients were randomly divided into two groups as general anesthesia and spinal anesthesia. A computer-generated randomization program using a random block size was used. All the patients were taken to the operation room and routine monitoring was performed in both groups. Age, height, weight and gestational week of each patient were recorded in the operation room. Systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), mean arterial pressure (MAP), peripheral oxygen saturation (SPO₂), heart rate (HR) were measured and the values were recorded as baseline values. 10IU oxytocin was slowly given IV in both groups. 10-20 units of oxytocin were added into 1000 ml of isotonic. The 1st and 5th min. Activity-Pulse-Grimace-Appearance-Respiration (APGAR) values of the newborns were evaluated by the same pediatrician. Umbilical artery blood gas, 2nd hour and 24th-hour neurologic and adaptive *capacity scoring system* (NACS) values of all newborns were recorded. In both groups the anesthesia since infant hatching, uterine incision- infant hatching, and duration of anesthesia, neonatal resuscitation when the requirement (mask ventilation or intubation) were recorded. Postoperatively the first time in the newborn can receive their mother's breast as effectively as the absorption time was recorded.

Results

SAB values were higher in the general anesthesia group and there was a statistically significant difference between the groups ($p = 0.00 *$). In the same way, after the patients undergoing spinal / intubation, 5th, 10th, and 15th min. Mean arterial pressure (MAP) and diastolic arterial pressure (DAB) values were higher in the general anesthesia group and there was a statistically significant difference between the groups ($p = 0.00 *$).

Discussion

In this study, it was concluded that the use of remifentanyl at the doses specified in the induction in general anesthesia did not affect the APGAR values, NACS values, respiratory depression status, umbilical artery blood gas values.

Conclusion

We think that general anesthesia performed with remifentanil and thiopental used in the elective cesarean section may be applied as an alternative to spinal anesthesia in terms of mother and newborn health.

Keywords: Remifentanil, spinal anesthesia, mother, newborn.

Introduction

Today, both general and regional anesthesia (spinal, epidural and combined spinal-epidural) techniques are applied to the patients who will be applied cesarean section. In a normal surgical procedure, only one person's safety and optimal conditions should be ensured, and the fetus affected by any changes in the mother and mother must be secured during the cesarean section. This gives a distinctive feature to cesarean anesthesia [1]. Both anesthesia techniques used in a cesarean section have their own advantages and disadvantages. Advantages of general anesthesia in cesarean section; providing fast induction, less hypotension, and less cardiovascular depression, allowing better airway and respiratory control. In recent years, the more frequently preferred regional anesthesia in cesarean section; The patient has advantages such as being conscious, not carrying the risk of aspiration, not making a respiratory depression in the newborn and not causing uterine atony[2, 3].

The risks of general anesthesia in cesarean operations are a pulmonary aspiration of gastric contents and difficulty in intubation[4, 5]. Difficult intubation is the leading cause of maternal mortality due to anesthesia. In patients undergoing obstetric surgery under general anesthesia, there is a higher rate of intubation compared to other surgical patients[6, 7]. However, hypotension due to sympathetic blockade in spinal anesthesia applied in cesarean may adversely affect uteroplacental blood flow and may cause fetal distress. The inhalation anesthetics and intravenous (IV) anesthetics used in general anesthesia reduce blood pressure and ultimately uterorelaxant. They also cause fetal depression in very few cases. Because of the rapid onset and rapid termination of remifentanil effect, which is metabolized independently of the organ by nonspecific plasma esterases, it may be possible to prevent maternal hemodynamic stability and to be aware of it without neonatal depression [6, 7].

In our study, we aimed to compare the maternal and neonatal effects of spinal anesthesia and general anesthesia using remifentanil and low dose thiopental.

Methods

Patients

An elective cesarean section was included in 60 pregnant women with ASA I-II status, who were 18 years and older. Case reports, fetal anomaly, fetal growth retardation, Rh incompatibility and congenital malformations such as obstetric complications and cases less than 2500 grams of the fetus was excluded from the study.

Study Protocol

The study was carried out with the approval of the Ethics Committee of Meram Medical Faculty of the University of Selcuk (2011/017 dated 27.01.2011). All patients were informed about the preoperative operation and their approvals were obtained. Patients were randomly divided into two groups as general anesthesia and spinal anesthesia. A computer-generated randomization program using a random block size was used. After all, patients were taken to the operation room, IV injection was performed with 18 G cannula and 10 ml/kg isotonic was given and they were kept in 15 ° left lateral tilt position until the end of the operation. In both groups, 100% O₂ and 3-5 minutes preoxygenation were applied to the cases. Age, height, weight and gestational week of each patient were recorded in the operation room. Systolic arterial pressure (SAD), diastolic arterial pressure (DAB), mean arterial pressure (MAP), peripheral oxygen saturation (SpO₂), heart rate (HR) were measured and the values were recorded as baseline values. The same measurements were recorded after intubation in the general anesthesia group, 5 minutes after the operation started and repeated every 5 minutes until the end of the operation. 10IU oxytocin was slowly given IV in both groups. 10-20 units of oxytocin were added into 1000 ml of isotonic.

The 1st and 5th min APGAR values of the newborns were evaluated by the same pediatrician. Umbilical artery blood gas, 2nd hour and 24th-hour NACS values of all newborns were recorded. In

both groups, the onset of anesthesia-infant hatching, uterine incision, infant hatching, and anesthesia duration, resuscitation requirement of the newborn (mask ventilation or intubation) were recorded.

The patients in the Spinal Anesthesia group were recorded 5 minutes after the operation was started and every 5 minutes for the end of the operation. After the skin disinfection with the appropriate antiseptic solution was provided to all pregnant women, 25 G atraumatic spinal needle from L3-L4 interval was entered into the subarachnoid space. Bupivacaine 10mg was given after the free, clear CSF flow. In the case of significant hypotension in the spinal anesthesia group (starting from 20-30% of the initial SOD) ephedrine 5-10 mg IV bolus was performed. 20 mg IV tenoksikam was administered to the spinal anesthesia group after delivery of the baby for postoperative analgesia.

In the general anesthesia group, a dose of 0.5 µg/kg remifentanil was given as a bolus in 30 sec and then infused at 0.2 µg/kg/min. Intravenously. The induction was completed with 1.5 mg/kg thiopental and 1 mg/kg succinylcholine. Endotracheal intubation was performed after muscle relaxation. Anesthesia was maintained with remifentanil infusion (0.2 µg/kg/min) at 50% O₂ + 50% N₂O . At the end of the operation, remifentanil infusion was closed when the fascia was closed and N₂O was closed and 100% O₂ was given. In order to provide postoperative analgesia, 2 mg/kg tramadol and a 20 mg IV bolus of tenoksikam were administered to the general anesthesia group.

When there was a sign of wakefulness in the general anesthesia group (eye-opening, eye wrinkling, hand-foot motor response) or SAB increased by 25% compared to baseline, remifentanil dose was increased by 25%; The remifentanil dose was reduced by 25% when SAB was 25% below baseline or below 90 mmHg. The reduction of HR to less than 50 per minute was accepted as bradycardia and a bolus of atropine 0.5 mg was planned.

In both groups, the onset of anesthesia, infant hatching, uterine incision, infant hatching, and anesthesia duration, resuscitation requirement of the newborn (mask ventilation or intubation) were recorded. In the postoperative period, the first time that the newborn could effectively receive the mother's breast was recorded as sucking time. All neonates were monitored by a pediatrician for 30 min after cesarean section. In terms of side effects that may develop in the newborn, physical conditions, masking devices and all kinds of resuscitation equipment were made available for mask ventilation and endotracheal intubation.

Statistical Analysis

SPSS 22 (IBM, Armonk, NY) version was used for statistical analysis. In the case of the normal distribution of quantitative data, it is compared with the Student's t-test. Otherwise, Mann-Whitney U test was used. Qualitative data were compared with Pearson's chi-square test. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

There were 60 patients in total and these patients were divided into two equal groups. Demographic profiles of both groups were compared in terms of age, weight, height and gestational week (Table I). There was no statistically significant difference between the groups in terms of demographic data ($p > 0.05$).

Table I. Demographic data of cases (Mean ± SD)

	Spinal Anesthesia Group (n=30)	General Anesthesia Group (n=30)	P
Age (year)	30,73±4,99	29,00±5,05	0,18
Height (cm)	159,80±20,37	162,10±6,27	0,55
Weight (kg)	79,73±12,00	77,03±11,33	0,37
Gestational (week)	38,23±0,81	38,10±0,71	0,50

There was no significant difference between spinal and general anesthesia groups in the baseline, after spinal / intubation, heart rate (HR) values of the 5th, 10th and 15th minutes of operation ($p > 0.05$) (Graph I).

Graphic I. Comparison of mean values of HR in groups (beat/min.) (Mean \pm SD).

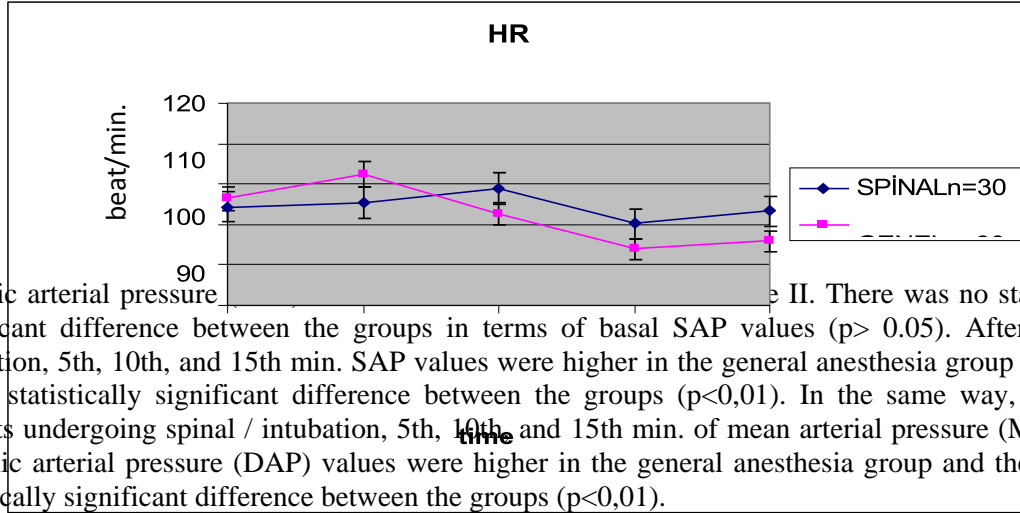


Table II. There was no statistically significant difference between the groups in terms of basal SAP values ($p > 0.05$). After spinal / intubation, 5th, 10th, and 15th min. SAP values were higher in the general anesthesia group and there was a statistically significant difference between the groups ($p < 0.01$). In the same way, after the patients undergoing spinal / intubation, 5th, 10th, and 15th min. of mean arterial pressure (MAP) and diastolic arterial pressure (DAP) values were higher in the general anesthesia group and there was a statistically significant difference between the groups ($p < 0.01$).

Table II. Comparison of SAP mean values of groups (mmHg) (Mean \pm SD).

	Spinal Anesthesia Group (n=30)	General Anesthesia Group (n=30)	P
Baseline	132,13 \pm 17,23	134,27 \pm 12,34	0,58
After Spinal / Int.	128,57 \pm 18,44	142,40 \pm 20,76*	0,00*
5. min.	115,20 \pm 19,58	134,90 \pm 16,70*	0,00*
10. min.	123,47 \pm 12,83	133,33 \pm 14,14*	0,00*
15. min.	116,70 \pm 14,04	126,57 \pm 13,75*	0,00*

* $p < 0,01$ significant difference.

APGAR and NACS values of newborns are shown in Table III and Table IV. No significant difference was found between the 1st and 5th min. APGAR values and 2nd and 24th-hour NACS values ($p > 0.05$)

Table III. 1st and 5th min. APGAR Values (Mean \pm SD).

	Spinal Anesthesia Group (n=30)	General Anesthesia Group (n=30)	P
APGAR 1st	8,00 \pm 1,08	8,00 \pm 1,35	0,56
APGAR 5th	10,00 \pm 0,50	9,00 \pm 0,54	0,10

Table IV. 2nd and 24th min. NACS values (Mean \pm SD).

	Spinal Anesthesia Group (n=30)	General Anesthesia Group (n=30)	P
NACS 2nd h.	38,00±1,58	37,50±1,63	0,51
NACS 24th h.	40,00±0,98	39,00±1,17	0,06

Total anesthesia time, spinal / induction-infant hatching and suction time were shorter in the general anesthesia group and there was a statistically significant difference between the groups ($p<0.01$) (Table V)

Table V. Comparison of Groups Anesthesia, infant hatching and Absorption Times (Mean ± SD).

	Spinal Anesthesia Group (n=30)	General Anesthesia Group (n=30)	P
Anesthesia time (min.)	37,60±6,52*	31,30±5,14	0,00*
Spinal/Induction- infant hatching (sec.)	806,57±204,60*	331,47±66,56	0,00*
Uterus incision -- infant hatching (sec.)	29,23±6,35	29,60±6,06	0,82
Breast-feeding (min.)	60,43±27,58*	47,47±21,59	0,04*

* $p<0,01$ significant difference.

In the spinal anesthesia group, 3 (10%) neonates and 4 (13%) newborns in the general anesthesia group received mask ventilation. There was no statistically significant difference between the groups ($p>0.05$). None of the newborns in both groups required endotracheal intubation, intensive care follow-up, and naloxone.

Discussion

In this study; It has been concluded that the use of remifentanyl at the doses specified in the induction in general anesthesia is not affected by APGAR values, NACS values, respiratory depression status, umbilical artery blood gas values.

In recent years, there have been reports that remifentanyl can be used safely at appropriate doses in pregnant women. The fetal and neonatal effects of the anesthetic agents given to the mother in general anesthesia depending on the amount of the drug reaching the fetus [1]. Intravenous agents and inhalation agents used in general anesthesia may cause fetal depression, low APGAR and NACS values, fetal acidosis and late absorption [2] and to prevent being aware.

Hypotension is the biggest problem encountered in spinal anesthesia in pregnant women. The sudden disappearance of sympathetic activation in regional anesthesia results in hypotension. In addition, inferior vena cava compression and aortic occlusion of the uterus in the supine position cause a decrease in the venous return to the heart, resulting in a deeper hypotension[3].

Mueller et al. Reported that maternal arterial hypotension was the most common complication in cesarean section by regional anesthesia in 5806 case epidemiological studies. They also stated that hypotension may cause fetal acidosis due to its negative effect on uteroplacental blood flow [4]. In obstetric spinal anesthesia, methods such as tilting the uterus to the left to prevent hypotension, using compression sock, preoperative volume loading and vasopressor are used [5].

In our study, 10 ml/kg isotonic was given to all pregnant women undergoing spinal anesthesia. Hypotension (falling from 20-30% below the baseline) occurred in 5 pregnant women requiring spinal anesthesia. In order to correct hypotension in these pregnant women, maintenance fluid was increased or 5-10 mg ephedrine was applied.

Kavak et al., 84 patients in the general and spinal anesthesia on the effects of spinal anesthesia in their studies investigating the pH of the pH, PO₂, PCO₂ and HCO₃ values of both groups were found to be similar [6]. In our study, no difference was found between the pH, PCO₂, PO₂ and HCO₃ values in umbilical blood gas compared to the general anesthesia group of the spinal anesthesia group. The results of this study were consistent with the results of Kavak et al., Marx et al.

Data et al. [7], Hodgson et al. [8] and Dyer et al. [9] investigated the effects of general and spinal anesthesia on fetal well-being. They found that APGAR values at 1st min. were higher in the spinal anesthesia group, and APGAR values at 5th min. were similar in both groups. In our study, APGAR values of 1st and 5th min. of all newborns were evaluated. No statistically significant difference was found between the APGAR values at the 1st and 5th min. when comparing both types of anesthesia. The number of newborns with the APGAR values below 7 was found to be 4 in the general anesthesia group and 3 in the spinal anesthesia group. The APGAR values of all newborns at the 5th min. were higher than 7.

In Özden et al.'s studies, it was given a dose of 0.5 µg/kg remifentanil bolus in general anesthesia and continued to infuse at a dose of 0.2 µg/kg/min. There was no difference between APGAR, NACS and umbilical blood gases between the group used with remifentanil and the unused group [10]. In our study, NACS values of newborns were evaluated at 2nd and 24th hours. There was no difference between NACS values at the 2nd and 24th hours between the two groups. NACS values of all newborns at the 2nd and 24th hours were over 35 in both groups.

In a study by Şener et al., The time that the newborn first absorbed the mother was shorter in the regional anesthesia group than in the general anesthesia group [11]. In our study, the time that the newborn first absorbed the mother was shorter in the general anesthesia group than in the spinal anesthesia group. We believe that this may be due to the lower dose of the drugs used in the general anesthesia group and the rapid metabolism of remifentanil in the fetus due to the fact that the newborn is less affected by general anesthetic drugs.

In addition, the reason for the prolongation of the newborn first absorbed the mother time undergoing spinal anesthesia is that the pregnant women are kept in the operating room or in the wake room after the operation. Because this situation causes mothers to reach their babies late.

Conclusion

As a result, it was concluded that remifentanil infusion and thiopental use in general anesthesia in cesarean operations compared to spinal anesthesia, umbilical artery blood gases, APGAR values, and NACS values were not different. In addition, it was found that neonates absorbed the mother's breast earlier due to the use of remifentanil and thiopental in cesarean operations. We think that general anesthesia performed with remifentanil and thiopental used in the elective cesarean section may be applied as an alternative to spinal anesthesia in terms of mother and newborn health.

References

1. Erdem, M., S. Özgen, and F. Coşkun, *Obstetrik anestezi ve analjezi*. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Melisa Matbaacılık, 1996: p. 173-186.
2. Cunningham, F.G., P.C. MacDonald, and N.F. Gant, *Williams obstetrics*. Vol. 21. 2005: McGraw-Hill Professional New York, NY.
3. Purtuloğlu, T., et al., *Elektif sezaryen uygulanan olgularda genel ve spinal anestezinin maternal ve fetal etkilerinin karşılaştırılması*. Comparison of maternal and fetal effects of general and spinal anesthesia in patients undergoing elective cesarean section. *Gülhane Tıp Dergisi*, 2008. **50**: p. 91-7.
4. Cook, T., et al., *Major complications of airway management in the UK: results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 1: anaesthesia*. *British journal of anaesthesia*, 2011. **106**(5): p. 617-631.
5. Kinsella, S., *Anaesthetic deaths in the CMACE (Centre for Maternal and Child Enquiries) Saving Mothers' Lives report 2006-08*. *Anaesthesia*, 2011. **66**(4): p. 243-246.

6. Van de Velde, M., et al., *General anaesthesia with target controlled infusion of propofol for planned caesarean section: maternal and neonatal effects of a remifentanil-based technique*. International journal of obstetric anaesthesia, 2004. **13**(3): p. 153-158.
7. Kee, W.D.N., et al., *Maternal and neonatal effects of Remifentanil at induction of general anaesthesia for cesarean delivery: a randomized, double-blind, controlled trial*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2006. **104**(1): p. 14-20.
8. Littleford, J., *Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anaesthesia: a review*. Canadian Journal of Anaesthesia, 2004. **51**(6): p. 586-609.
9. Moya, F., et al., *Influence of maternal hyperventilation on the newborn infant*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1965. **91**(1): p. 76-84.
10. Jadon, A., *Complications of regional and general anaesthesia in obstetric practice*. Indian journal of anaesthesia, 2010. **54**(5): p. 415.
11. Mueller, M.D., et al., *Higher rate of fetal acidemia after regional anaesthesia for elective caesarean delivery*. Obstetrics & Gynecology, 1997. **90**(1): p. 131-134.
12. Gogarten, W., *Spinal anaesthesia for obstetrics*. Best practice & research Clinical anaesthesiology, 2003. **17**(3): p. 377-392.
13. Kavak, Z.N., A. Başgöl, and N. Ceyhan, *Short-term outcome of newborn infants: spinal versus general anaesthesia for elective caesarean section: A prospective randomized study*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2001. **100**(1): p. 50-54.
14. Datta, S., et al., *Neonatal effect of prolonged anaesthetic induction for caesarean section*. Obstetrics and gynecology, 1981. **58**(3): p. 331-335.
15. Hodgson, C. and T. Wauchob, *A comparison of spinal and general anaesthesia for elective caesarean section: effect on neonatal condition at birth*. International journal of obstetric anaesthesia, 1994. **3**(1): p. 25-30.
16. Dyer, R.A., et al., *Prospective, randomized trial comparing general with spinal anaesthesia for caesarean delivery in preeclamptic patients with a nonreassuring fetal heart trace*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2003. **99**(3): p. 561-569.
17. ÖZDEN, M., et al., *Maternal and Neonatal Effects of Remifentanil at Induction and Maintenance of Anaesthesia for Cesarean Delivery*. Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology & Reanimation, 2011. **9**(1): p. 7.
18. Sener, E.B., et al., *Comparison of neonatal effects of epidural and general anaesthesia for caesarean section*. Gynecologic and obstetric investigation, 2003. **55**(1): p. 41-45.

**ASSESSMENT OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION: RESULTS FROM A
SURVEY OF TURKISH ANESTHESIOLOGISTS****YASİN TİRE**

Konya Training and Research Hospital

EYÜP AYDOĞAN

Konya Training and Research Hospital

MEHMET SARGIN

Selcuk University Medical Faculty

BETÜL KOZANHAN

Konya Training and Research Hospital

Introduction

The number of the elderly who are undergoing surgery and anesthesia is increasing in the World. (1) Additional diseases and poor basal functional status of elderly patients lead to postoperative complications and mortality. (2) Postoperative cognitive dysfunction is one of the most common complications in elderly surgical patients. (3, 4) Postoperative delirium occurs in older patients who are at the highest risk, in the postoperative period. (4) The incidence of postoperative delirium is up to 53.3%. (5) Distinctive diagnosis of delirium is quite difficult. (6) Contrary to delirium, postoperative cognitive dysfunction is a definition that needs to be assessed both preoperatively and postoperatively with preoperative delirium prevention and management guidelines. (7) However, it is unknown whether anesthetists use these guidelines in clinical practice.

We conducted a questionnaire to evaluate Turkish anesthesiologists' perspectives for postoperative cognitive disorders, determine information gaps and determine routine clinical practice among Turkish anesthesiologists, and identify, prevent and treat postoperative cognitive dysfunction.

Methods

Approval for this study (protocol number 2018/1387) was provided by the Clinical Research Ethics Committee Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine on June 1 at 2018. With permission from the authors, we created a survey on a web-based based on a previously validated survey by Jildenstal et al. The study has been divided into three sections:(1) Demographic data; (2) Questions regarding knowledge, subjective preferences and routine clinical practices; and (3) management of cases. The three main topics of interest were: (1) Preoperative evaluation, risk assessment and risk factors for postoperative cognitive disorders;(2) Intraoperative management and monitoring of anesthesia depth; (3) Prevention and management of postoperative delirium and follow up of patients with postoperative cognitive dysfunction. The survey has included 30 questions, and the answers have been either presented in a Likert-scale from 1 to 5 (completely disagree, disagree, no opinion, partly agree, completely agree), or as close-ended, multiple-choice yes/no/don't know options.

Respondents had to answer all questions for the survey to be validated. The study was available online from May 2018 to August 2018, and a total of three reminders have been sent. Potential respondents were anesthesiologists working in hospitals affiliated with the Turkey national health system. The questionnaire consisting of 30 questions, has been prepared by using the Google forms program, has been sent to anesthesiologists working in clinics. Potential participants have been contacted through an e-mail that included a brief introductory note, instructions, a link to the survey and the authors' contact information. Participation was voluntary and anonymous. The National Anesthesiologist's Society has sent the connection with the study through their mailing database to active members and maintained its availability on their official website throughout the three month period. Increasing the response rate, a call e-mail has been sent to the Heads of all Anesthesiology Departments of the national health system affiliated hospitals so they could incentivize participation and forward the survey to

anesthesiologists working in their departments. Participants have been asked to respond to a web-based questionnaire consisting of questions about POCD and feedback has been received from 129 participants.

The IBM SPSS Statistics for Windows 10, version 24.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) has been used to perform the statistical data analysis. Demographic data and results for the multiple choice questions have been presented as frequency and percentage. Responses for the Likert scale questions have been given as frequency and rate calculated as the number of a positive (4 --- Partly agree; 5 --- Completely agree) or negative (1 --- Completely disagree; 2 --- Disagree) finding. A secondary analysis was conducted to compare the results of the Likert scale questions between residents and attendings using the Mann-Whitney U test for ordinal variables. Results are shown in mean \pm Standard Deviation (SD) and two-sided statistical significance was set at 0.05.

Results

We analyzed 129 surveys (9.9 % of the total potential respondents). The rate of study in the anesthesiologist training hospital is 65.8%. The participants were divided into two groups as state hospital and education hospital and compared statistically. The comprehensive survey results are detailed demographic data is in Table 1

Table 1. Demographic Data of SurveyParticipants

Age (years (25-34/35-44/45-54/55 andolder)	26 (20.2)/ 67 (51.9)/ 35 (27.1)/ 1 (0.8)
Institution (StateHospital / PrivateHospital / Training andResearchHospital / UniversityHospital)	34 (26.4)/ 10 (7.8)/ 53 (41.1)/ 32 (24.8)
Experience, years (1-5/6-10/11-15/16 andmore)	36 (27.9)/ 40 (31.0)/ 26 (20.2)/ 27 (20.9)
CurrentPosition (Specialist / Assist.Prof. / Assoc.Prof / Prof)	95 (73.6)/ 14 (10.9)/ 13 (10.1)/ 7 (5.4)

Data has been presented as n (%).

When anesthesiologists asked for “which of the following will affect your preference of anesthesia technique?” most of the anesthesiologists thought that cardiovascular and pulmonary risks would affect the choice of anesthesia. (74.4% (n = 96)) There were no statistically significant differences between the two groups in the answers to question 7 in Table 2.

Table 2. Question 7: Inwhichpreoperativeevaluation, which of thefollowingwillaffectyourpreference of anesthiatechnique?

	Strongly Disagree	Disagree	No idea	Partly Agree	Strongly Agree
Patientspreference	6 (4.7)	13 (10.1)	8 (6.2)	49 (38.0)	53 (41.1)
Postoperativenauseaandvomiting risk	10 (7.8)	18 (14.0)	16 (12.4)	56 (43.4)	29 (22.5)
Postoperativepain risk	8 (6.2)	4 (3.1)	9 (7.0)	34 (26.4)	74 (57.4)
Postoperativecognitivedysfunction	7 (5.4)	11 (8.5)	26 (20.2)	49 (38.0)	36 (27.9)
Postoperativecardiovascularandpulmonaryrisks	12 (9.3)	6 (4.7)	2 (1.6)	13 (10.1)	96 (74.4)

Data has been presented as n (%).

When anesthesiologists asked for “which pre-operative evaluation of the patient characteristics does your anesthetic technique affect?” most of the anesthesiologists thought that “Older than 70 years risks” would affect the choice of anesthesia. (57.4% (n = 74)). A small number of the anesthesiologists thought that the “male gender” and “hypertension risks” would affect the choice of anesthesia (15.5% (n = 20)) (Table 3). “Diabetes” would affect the choice of anesthesia (3.45 \pm 0.92 vs. 3.76 \pm 0.81; p = 0.049) were statistically significant to state when compared to training hospital (Fig. 1).

Table 3. Question 9: Which pre-operative evaluation of the patient characteristics does your anesthetic technique affect?

	Strongly Disagree	Disagree	No idea	Partly Agree	Strongly Agree
Older than 70 years	4 (3.1)	8 (6.2)	8 (6.2)	35 (27.1)	74 (57.4)
Male gender	4 (3.1)	15 (11.6)	47 (36.4)	43 (33.3)	20 (15.5)
Low education level	7 (5.4)	27 (20.9)	34 (26.4)	37 (28.7)	24 (18.6)
Major surgery	4 (3.1)	6 (4.7)	9 (7.0)	41 (31.8)	69 (53.5)
History of myocardial infarction	2 (1.6)	12 (9.3)	37 (28.7)	47 (36.4)	31 (24.0)
History of cerebrovascular disease	4 (3.1)	5 (3.9)	10 (7.8)	53 (41.1)	23 (17.8)
Diabetes	2 (1.6)	11 (8.5)	42 (32.6)	51 (39.5)	23 (17.8)
Hypertension	2 (1.6)	13 (10.1)	42 (32.6)	52 (40.3)	20 (15.5)
ASA score	4 (3.1)	17 (13.2)	20 (15.5)	51 (39.6)	37 (28.7)

Data has been presented as n (%).

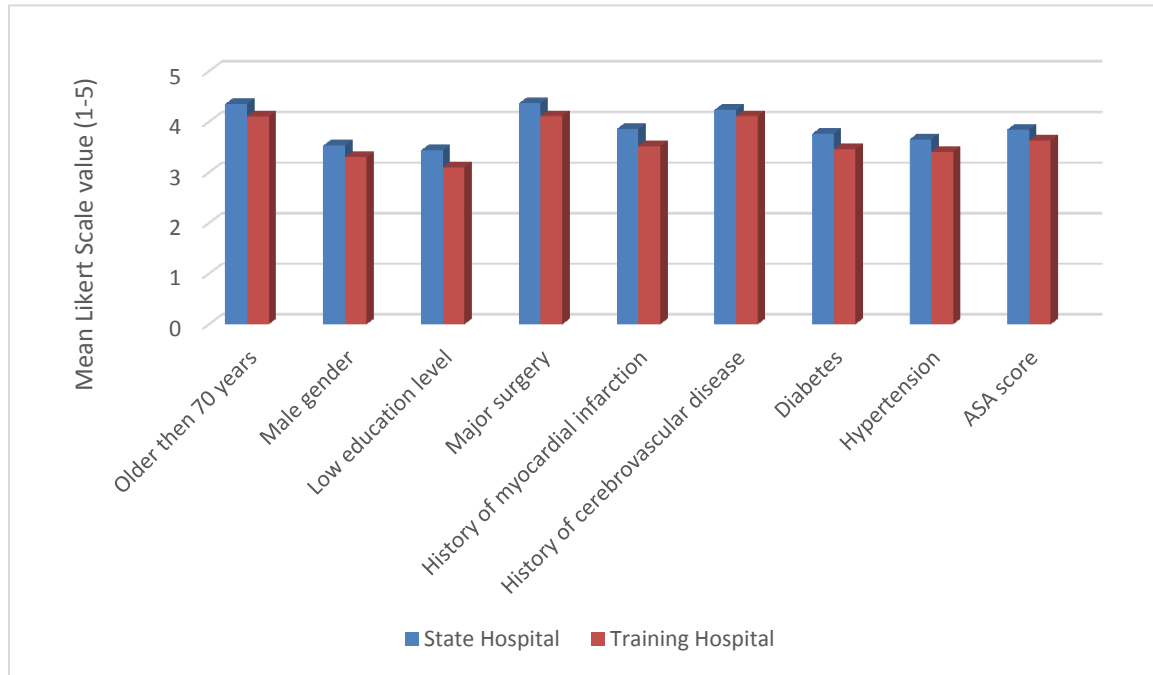


Figure 1: Question 9- Which pre-operative evaluation of the patient characteristics does your anesthetic technique affect?

In the intra-operative evaluation, the question of “Is your clinic performing anesthesia depth monitoring?” 33.3% of the participant preferred the answer as YES. (Table 4) Most of the anesthesiologists thought that use of the anesthesia depth monitoring only in high-risk patients (15.5% (n = 20)), a small number of the anesthesiologists thought that use of the anesthesia depth monitoring, only in patients who performed general anesthesia with

neuromuscular blockers. (1.6% (n = 2)) There were no statistically significant differences between the two groups in the answers to question 11 in Table 4.

Table 4. Question 10, 11: Is your clinic performing an anesthesia depth monitoring?

YES, 43 (33.3)	NO, 86 (66.7)
If the answer is YES, What is the frequency of anesthesia depth monitoring?	
→ Always, 5 (3.9)	
→ If required equipment presents, 13 (10.1)	
→ Only in high risk patients, 20 (15.5)	
→ Only in patients whom performed general anesthesia with neuromuscular blockers, 2 (1.6)	
→ Very rare, 3 (2.3)	

Data has been presented as n (%).

When were anesthesiologists asked “Which of the following cognitive disorders do you experience in your clinical practice?” most of the anesthesiologists thought that postoperative cognitive dysfunction was experienced in their clinical practice very rarely. (56.6% (n = 73)), a small number of the anesthesiologists thought that postoperative delirium, anesthetic awareness were experienced in their clinical practice every day and once a week. (0,8% (n = 1)) (Table 5) The postoperative cognitive dysfunction experience (1.95 ± 0.83 vs. 2.42 ± 0.85 ; $p = 0.001$) were statistically significant to state when compared to training hospital (Fig. 2).

Table 5. Question 8: Which of the following cognitive disorders do you experience in your clinical practice?

	Never encounter	Very rare	Once a month	Once a week	Everyday
Postoperative cognitive dysfunction	18 (14.0)	73 (56.6)	28 (21.7)	6 (4.7)	4 (3.1)
Postoperative delirium	18 (14.0)	63 (48.8)	39 (30.2)	8 (6.2)	1 (0.8)
Agitation while recovering	6 (4.7)	16 (12.4)	35 (27.1)	56 (43.4)	16 (12.4)
Anesthetic awareness	71 (55.0)	45 (34.9)	12 (9.3)	1 (0.8)	0 (0)

Data has been presented as n (%).

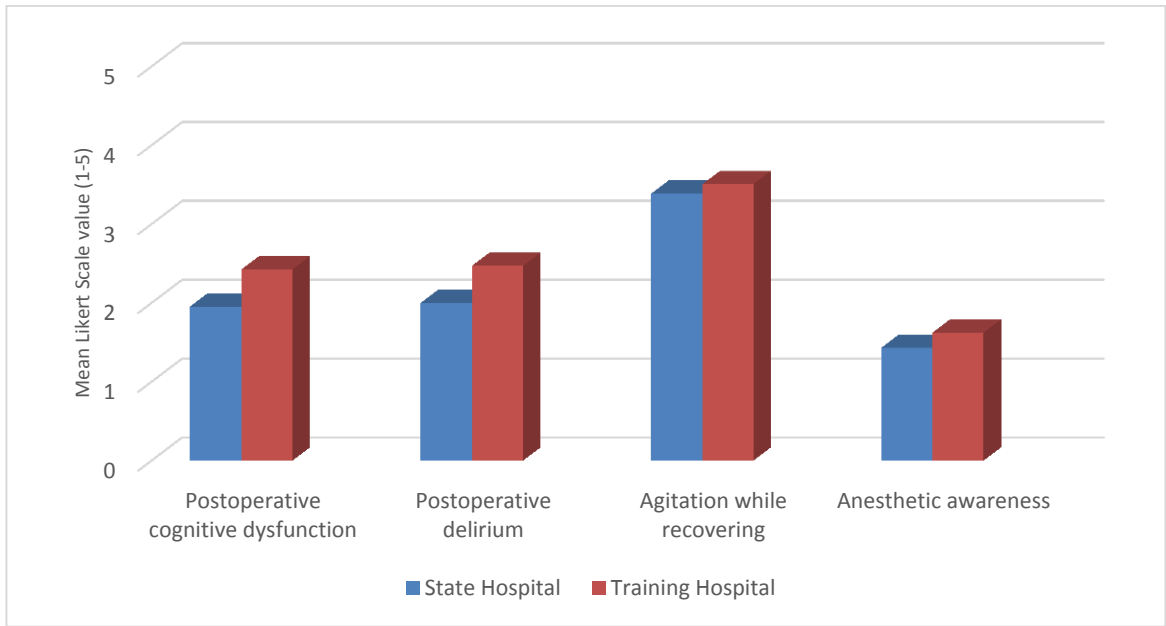


Figure 2: Question8- Which of the following cognitive disorders do you experience in your clinical practice?

The questions

12-17, regarding the anesthesia depth monitoring choice of the anesthesiologists, were shown in table 6. Do you think EEG-based anesthesia depth monitoring is a reliable method for controlling the depth of anesthesia? The answer was 'partly agreed' (3.79 ± 1.13 vs. 4.30 ± 0.85 ; $p = 0.003$) were statistically significant to state when compared to training hospital (Fig. 3).

Table 6. Question 12-17: Anesthesia depth monitoring

	Strongly Disagree	Disagree	No idea	Partly Agree	Strongly Agree
Do you want to have anesthesia depth monitoring if your relative is operated?	3 (2.3)	6 (4.7)	19 (14.7)	44 (34.1)	57 (44.2)
Do you think that anesthesia depth monitoring reduce awareness?	1 (0.8)	4 (3.1)	11 (8.5)	59 (45.7)	54 (41.9)
Do you think EEG-based anesthesia depth monitoring is a reliable method for controlling the depth of anesthesia?	2 (1.6)	8 (6.2)	22 (17)	62 (48.1)	35 (27.1)
Do you think the reason for not using anesthesia depth monitoring is expensive?	3 (2.4)	8 (6.2)	17 (13.2)	57 (44.2)	34 (26.4)
Do you think that the depth of anesthesia monitoring should be used routinely in our country, as recommended in the US and UK guidelines, in the risky patients undergoing TIVA?	2 (1.6)	2 (1.6)	11 (8.5)	54 (41.9)	60 (46.5)

II.

ULUSLARARASI GEVHER NESİBE SAĞLIK BİLİMLERİ KONGRESİ

Do you think that preoperative neurocognitive function assessment may be useful to detect patients at risk of postoperative cognitive dysfunction?	0 (0)	4 (3.1)	16 (12.4)	48 (37.2)	61 (47.3)
--	-------	---------	-----------	-----------	-----------

Data has been presented as n (%).

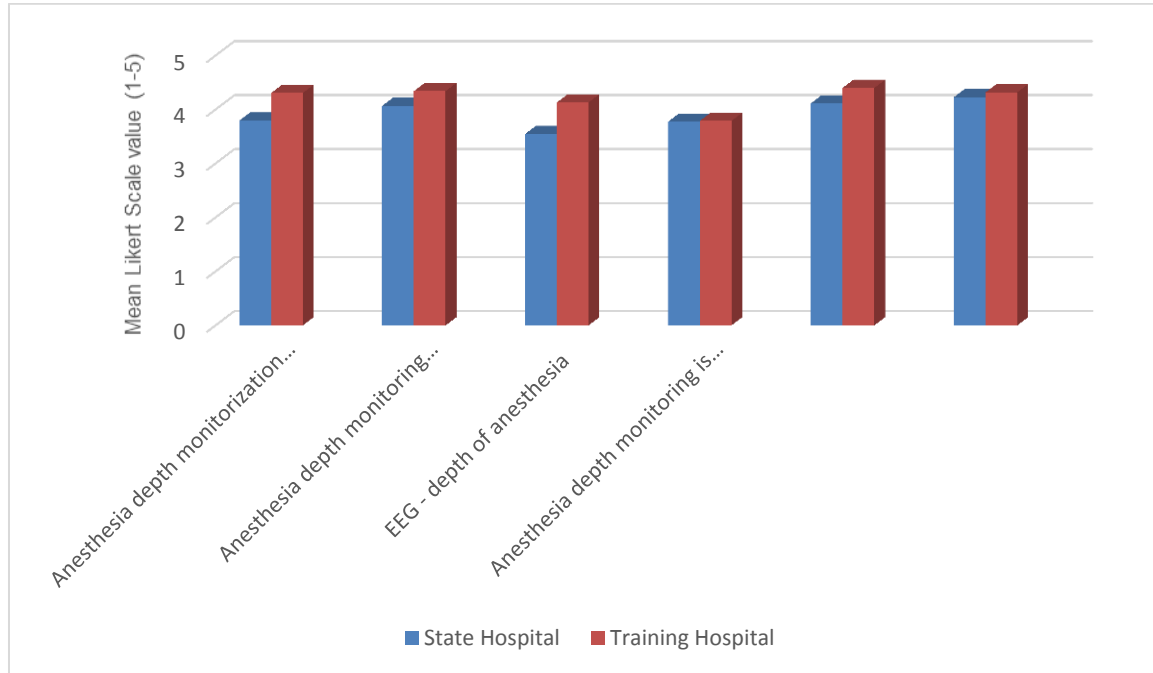


Figure 3: Question 12-17: Anesthesia depth monitoring

The questions 18-24, regarding the anesthesia depth monitoring choice of the anesthesiologists, were shown in table 7. There were no statistically significant differences between the two groups in the answers of the question 18-24 in Table 7.

Table 7. Question 18-24: Case 1 Assessment

Question	Answer the following questions by considering the following case of postoperative delirium. Case 1: A 75-year-old female patient was admitted for emergency femoral fracture operation. Opioid analgesic was applied for pain. SpO ₂ : 88%, arterial blood pressure: 160/110 mmHg, heart rate: 110 / min. The patient has fever, he was agitated and confused and, having problems in responding to the questions.			
	Yes we have and we use	Yes we have but we don't use	No we don't have	I don't know
Do you have a written protocol for the use of preoperative analgesic agents for patients at high risk of post-operative delirium?	10 (7.8)	2 (1.6)	111 (86.0)	6 (4.7)

Do you use it if present?				
Do you have a written protocol on the use of pre-operative anxiolytic agents for patients at high risk of post-operative delirium? Do you use it if present?	12 (9.3)	3 (2.3)	105 (81.4)	9 (7.0)
What is your preference for anesthesia in the case above?				
Inhalasyon, 6 (4.7)	TİVA, 14 (10.9)	Spinal blok, 72 (55.8)	Epidural blok, 21 (16.3)	Periferik blok, 16 (12.4)
Do you apply anesthesia depth monitoring in case of general anesthesia in the above case?				
Yes, 67 (51.9)		No, 62 (48.1)		
If yes; which anesthesia depth monitoring method do you apply?				
→ Auditory evoked potential (AED), 1 (1.5)				
→ Bispectral index (BIS), 52 (77.6)				
→ Entropy, 7 (10.4)				
→ Cerebral status indicator monitor (CSI), 4 (5.9)				
→ Others, 3 (4.4)				
In the above case, the patient removed the venous access and also monitors, but it is unclear if the patient has pain. What would be your first approach to this patient?				
Apply pain killer, 19 (14.7)	Apply anxiolytic, 39 (30.2)	Both pain killer and anxiolytic 71 (55.0)		
If you prefer to apply anxiolytic agent in the above case, which of the following will you choose?				
Benzodiazepine group, such as midazolam, 67 (51.9)	Alfa 2 agonists, such as klonidine/deksmetomidine, 28 (21.7)	Neuroleptics, such as haloperidol, 28 (21.7)	Hypnotics, such as propofol, 6 (4.7)	
What would you do if there was no change in the patient's condition after 2 hours in the above case?				
I prefer to keep in PACU until the patient stabilizes, 85 (65.9)				
I prefer to send the patient to a clinic which have a written protocol about post-operative delirium, 37 (28.7)				
I prefer to send the patient to a clinic even if the clinic do not have a written protocol about poacd, due to absence of PACU beds, 7 (5.4)				

When were anesthesiologists asked for they have a protocol in PACU, service or ICU to monitor patients with postoperative cognitive dysfunction (Question 25-26) (Table 8). Most of the anesthesiologists' answer was NO. There were no statistically significant differences between the two groups in the responses of the question 25-26 in Table 8.

Table 8. Question 25-26: Postoperative cognitive dysfunction protocol

Do you have a protocol to monitor patients with postoperative cognitive dysfunction?			
	Yes	No	No idea
PACU	16 (12.4)	104 (80.6)	9 (7.0)
Service	4 (3.1)	99 (76.7)	26 (20.2)
Intensive care	27 (20.9)	78 (60.5)	24 (18.6)
Do you use the confusion evaluation scale and the intensive care delirium screening checklist in			

theevaluation of postoperativecognitivedysfunction in PACU?

Yes, 17 (13.2) No, 97 (75.2) No idea, 15 (11.6)
Data has been presented as n (%).

The questions 27-30, regarding the anesthesia depth monitoring choice of the anesthesiologists, were shown in table 9. There were no statistically significant differences between the two groups in the answers of the questions 27-30.

Table 9. Question 27-30: Case 2 Assessment

Answer the following questions by considering the following case of postoperative cognitive dysfunction. Case 2: 55 years old, male, farmer, alcohol addict, history of CABG, functional limitation of minor cerebrovascular event, he has admitted 4 weeks later after gastric resection. He is sad and angry, as in the past. He had amnesia and neurocognitive dysfunction. What is the approach for your patient in your hospital?

	Yes	No	No idea
Do you have a written treatment / care protocol?	6 (4.7)	109 (84.5)	14 (10.9)
Is cognitive function assessment performed?	48 (37.2)	63 (48.8)	18 (14.0)
Would you like a psychiatry / neurology consultation?	122 (94.6)	2 (1.6)	5 (3.9)
Do you experience cases with persistent cognitive dysfunction in your daily practice?	52 (40.3)	50 (38.8)	27 (20.9)
	Yes	No	
Do you think postoperative cognitive dysfunction is a neglected issue in anesthesia practice?	124 (96.1)	5 (3.9)	
Do you think post-operative delirium is a neglected issue in anesthesia practice?	109 (84.5)	20 (15.6)	
Do you think there is a neglected issue in the field of anesthesia for awareness during anesthesia?	90 (69.8)	39 (30.2)	

Discussion

Our study results demonstrate the awareness of postoperative cognitive disorders among anaesthesiologists in Turkey. Increased cardiovascular complications, pulmonary complications, central nervous system, and many other complications were seen with the application of anesthesia to elderly patients. (1, 8) Postoperative mortality and morbidity rates have decreased significantly in years. One of the most important in this development is to identify the risks in the perioperative period and take the necessary measures. (8) The results of our study coincide with these findings. Most of the participants reported that they preferred patient preference, the risk of postoperative nausea and vomiting, choice of anesthesia technique, postoperative pain, cardiovascular and pulmonary risks. However, the results of this decision were taken to a lesser extent in the risk of postoperative cognitive dysfunction. According to the results of our study, anesthesiologists are aware of high-risk patients and evaluate the possible complications when making decisions. However, the importance of POCD in this evaluation is still a question mark. According to the results of our study, in the selection of anesthesia technique, over 70 years of age and significant surgical planning were considered as more important. The male gender, low education level, myocardial infarction, cerebrovascular event, diabetes, hypertension, American Society of Anesthesiology (ASA) score were less critical. However, people with diabetes were statistically different in the participants in the state hospital. We think that this difference is not clinically significant.

Participants were asked about the most common neurocognitive dysfunction. Participants in the state hospital stated that they were more likely to encounter postoperative cognitive dysfunction. Long-term studies have also indicated that POCD is the most common. (9) There were no statistically significant differences between the two groups. The reason for this situation is that the participants who are not

academic, except for the education hospital, may have evaluated each neurocognitive disorder as POCD without considering the differential diagnosis. In a study conducted by Rundshagen et al. (10), it was emphasized that the determination of POCD might be confused with other differential diagnoses.

Considering the frequency of complications, the risk increases in the geriatric population and patients undergoing major surgery. It was also emphasized in the same study that postoperative delirium should be prevented. (1) Our current results suggested that participants were more focused on cardiovascular complications and major surgery. According to the results of our study, anesthesia depth monitoring was not performed in the clinic where 66.7% of the participants were working. A study conducted in Sweden (11) reported that only 3.9% had routine and 15.5% had anesthesia depth monitoring in only high-risk patients. As can be seen in Table 6, participants agreed that anesthesia depth monitoring should be used to reduce the awareness during their anesthesia of relatives. However, the reason for not performing anesthesia depth monitoring was that both electroencephalograms (EEG) were expensive. Participants also agreed that routine anesthesia depth monitoring should be used routinely. Studies have also reported that EEG is a critical data that can provide health information about the anesthesia depth monitoring. (12) These results suggest that the anesthesiologists are in favor of applying anesthesia depth monitoring, but they do not allow to anesthesia depth monitoring due to cost, or they can not reach the monitors.

Participants reported that they had rarely encountered cognitive deficits such as postoperative cognitive dysfunction and postoperative delirium. The rate of respondents who said that they met at least once a week during agitation was 43.4%. The rate of unawareness of the participants during anesthesia was 55%. In the study of Orhan et al., it was reported that the diagnosis of POCD was difficult to reliably and therefore the right frequency of POCD was not known. (13) However, another study indicated that the incidence of POCD could be as high as 40%. (10) The current studies, which contradict with the results of our research, suggested the awareness of POCD should be questioned in Turkish anesthesiologists. In Table 7, it was stated that a written protocol is not applied in a high proportion to prevent postoperative delirium in high-risk patients. These findings were supported by the idea that there is a written protocol requirement.

For POCD, although age is a leading risk factor, many factors are primarily responsible. (13) At this point, it was considered that the protocol should be prepared by taking into consideration other factors as well as age. They have agreed that the evaluation of the preoperative neurocognitive function is useful in determining the risk of postoperative neurocognitive dysfunction. It is one of our limitations that it was not questioned. At this point, we believe that new studies to be examined regarding workload, cost, and efficiency will be useful. In the study of Sung et al., preoperative evaluation was reported to decrease postoperative neurocognitive complications. (14)

The majority of the participants said that they did not have preoperative analgesic or anxiolytic application for patients with postoperative delirium risk in their institution. For patients with a high risk of postoperative cognitive dysfunction, the majority of the participants stated that they would prefer spinal anesthesia. However, the reason of this circumstance was not questioned is one of the limitations of our survey study. In the study of Rasmussen et al. there was no significant relationship between benzodiazepine group and POCD.(15)

In patients with high risk of POCD, 51.9% of the participants preferred general anesthesia with depth monitoring using Bi-spectral index (BIS) monitoring. The rate of those who prefer to monitor the depth of anesthesia is 48.1%. Although not directly asked, considering the above results, we think that the cost or the effectiveness level of the method may be the reason for this. In the study of Gregory et al., the effect of general anesthesia and regional anesthesia on POCD was investigated. In this study, no difference was found between the two anesthesia methods and the impact of POCD.(16)

In cases where the postoperative agitation is not apparent, 55% of the participants prefer both anxiolytic and analgesic, while those who prefer anxiolytic are only 30.2% and the rate of those who prefer analgesic is 14.7%. However, we think that this choice may be caused by 'the idea that the agitation is because it is a pain.' In the study of de Cosmo et al., fentanyl and remifentanyl were compared regarding POCD effect and no significant difference was found between the two. (17)

Most of the participants preferred midazolam for anxiolytic agent. Easy access and relatively fewer complications are considered to be preferred. According to the studies, it was emphasized that there was no significant difference between benzodiazepine and POCD.(15)

If the patients were agitated, 65.9% of the participants reported that they preferred to keep them in post-anesthesia care unit (PACU) until they were stable. However, the increased workload and delay of the diagnosis are considered to be disadvantages of this choice. The fact that most of the participants reported that there was no post-operative cognitive dysfunction follow-up protocol and confusion evaluation checklist in PACU, in service and intensive care unit, suggests that this situation was not adequately considered.

Most of the participants reported that there was no written follow-up/treatment protocol for patients with high risk of postoperative cognitive dysfunction and congenital function evaluation was performed. Participants agree to seek psychiatric or neurological consultation for patients with a high risk of postoperative cognitive dysfunction. Moreover, most of the participants stated that they thought that postoperative cognitive dysfunction, postoperative delirium, and awareness during anesthesia were neglected in anesthesia practice. The reason for neglect is that cognitive evaluation is the subject of neurology or psychiatry, and we think that the reason for the risk of POCD is that they refer patients to neurology or psychiatry consultation. In the study of Warren et al., preoperative evaluation protocols of POCD and postoperative delirium were presented by the American Geriatrics Society and the benefits of the postoperative period were discussed. (18)

Conclusion

As a result, there is a need for protocols to be taken perioperatively to protect elderly patients from neurocognitive complications such as POCD and postoperative delirium, devices to be used and, more importantly, evaluation criteria. Considering the burden on health care for elderly patients, we believe that these and other studies will bring positive feedback on behalf of health professionals and patients.

References

1. Etzioni DA, Liu JH, Maggard MA, Ko CY. The aging population and its impact on the surgery workforce. *Annals of surgery*. 2003;238(2):170.
2. Hamel MB, Henderson WG, Khuri SF, Daley J. Surgical outcomes for patients aged 80 and older: morbidity and mortality from major noncardiac surgery. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(3):424-9.
3. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, Van Der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2008;108(1):18-30.
4. Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *Jama*. 2012;308(1):73-81.
5. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *International Psychogeriatrics*. 2007;19(2):197-214.
6. Lahtinen P. Pain after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. Kuopio: Itä-Suomen yliopisto Kopijyvä Oy. 2012.
7. Ward RR. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium: erratum. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35:718-9.
8. Katz JD. Issues of concern for the aging anesthesiologist. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;92(6):1487-92.
9. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2009;110(3):548-55.
10. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(8):119.
11. Jildensstål PK, Rawal N, Hallén JL, Berggren L, Jakobsson JG. Perioperative management to minimize postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: Results from a Swedish web-based survey. *Annals of medicine and surgery*. 2014;3(3):100-7.

12. Ünal C, Eskidere Ö, Tosun M, editors. Effects of sevoflurane in general anesthesia on EEG power spectrum and anesthesia depth-oriented variables. Medical Technologies National Conference (TIPTEKNO), 2015; 2015: IEEE.
13. ORHAN ME. Geriatrik Anestezide Postoperatif Kognitif Disfonksiyon. Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation Special Topics. 2011;4(1):60-7.
14. Sung T-Y, Cho C-K. Preoperative assessment of geriatric patients. Journal of the Korean Medical Association. 2017;60(5):364-70.
15. Rasmussen L, Steentoft A, Rasmussen H, Kristensen P, Moller J. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD Group. International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. British journal of anesthesia. 1999;83(4):585-9.
16. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. Canadian Journal of Anesthesia. 2006;53(7):669.
17. De Cosmo G, Sessa F, Fiorini F, Congedo E. Effect of remifentanyl and fentanyl on postoperative cognitive function and cytokines level in elderly patients undergoing major abdominal surgery. Journal of clinical anesthesia. 2016;35:40-6.
18. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, Esnaola NF. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. Journal of the American College of Surgeons. 2012;215(4):453-66.

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNUN TEDAVİSİNDE KETOJENİK DİYETİN ROLÜ

DR. ÖĞR. ÜYESİ ELVAN YILMAZ AKYÜZelvan.yilmazakyuz@sbu.edu.tr

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

DYT. SULTAN ÇULFAdyt.sultanculfa@gmail.com

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Özet

Bu çalışmada otizm ve ketojenik diyet tedavisi arasındaki sonuçların olası nedenleri tartışılacak ve alternatif tedavilerin etkisi yapılan çalışmalarla değerlendirilecektir. Otizm spektrum bozukluğu; sosyal etkileşim ve iletişim bozukluğu, yeni terapilere ihtiyaç duyan kısıtlı, takıntılı, tekrarlayıcı davranışlar ve duyuşal işitme bozukluğu gibi birçok semptomu barındıran, karmaşık, nörogelişimsel bozukluktur. Genetik ve çevresel faktörler otizmin etiyojisine zemin oluşturmaktadır. Otizm prevelansının gün geçtikçe artması ve henüz kesin bir tedavisinin olmaması araştırmacıları ilaç dışı tedavilere yönlendirmiştir. Bunlar arasında bireylere ketojenik veya glutensiz ve kazeinsiz diyet tedavilerinin uygulanması yer almaktadır. Ketojenik diyet (KD) düşük karbonhidrat, orta düzeyde protein ve yüksek yağ içeren bir diyet olarak tanımlanmaktadır ve otizm için olası bir tedavi olabileceği kısıtlı çalışmalarla desteklenmektedir. Yapılan bir çalışmada otizm erken çocukluk döneminde epilepsi ile ilişkilendirilmiş ve otizmlı çocukların %40'ına epilepsi tanısı konulmuştur. Bu açıdan yaklaşıldığında ketojenik diyetin epilepsi tedavisindeki gibi otizmde ve bilişsel bozukluğu olan diğer bireylerde çalışılması gelecek vaat edebilir. Otizm belirtilerinin iyileştirilmesi ve mekanizması üzerine çeşitli hayvan ve insan çalışmaları yapılmaktadır. Daha önceki çalışmalarda otizmde mikrobiyal profilin sağlıklı bireylere göre çok farklı olduğu belirlenmiştir ve ketojenik diyetin mikrobiyotayı olumlu yönde etkileyebileceği öngörülmüştür. Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada da KD tüketimi, toplam konakçı bakteriyel bolluğunu önemli ölçüde değiştirerek anti-mikrobiyal bir etkiye neden olduğu bildirilmiştir. Otizmlı bireylerde ketojenik diyetin etkilerinin çalışıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bu çalışmalar ketojenik diyete MCT takviye edilmesi veya glutensiz diyet gibi içeriklerle desteklenmiştir. Ketojenik diyet- mikrobiyotaya- otizm ilişkisi üzerine insanlarda yapılmış, yayınlanmış bir çalışma ise yoktur. Tüm bu çalışmalar henüz yeterli kanıt oluşturmasada ketojenik diyetin birçok farklı semptomu birlikte barındıran otizm için olumlu mikrobiyal değişimler ile tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otizm, Ketojenik Diyet, Mikrobiyotaya**GİRİŞ**

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), tekrarlayan davranışlar ve kısıtlı ilgi alanları ile birlikte sosyal iletişim ve sosyal etkileşimlerdeki bozukluklarla tanımlanan nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Etiyolojisi kesin olmamasına rağmen otizmi kalıtsal ve çevresel faktörlerin birlikte etkilediği düşünülmektedir. İkiz kardeşler üzerinde yapılan çalışmalarda otizm gelişiminde genetik faktörlerin baskınlığını gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tek yumurta ikizlerindeki otizmin ortak tanı oranı %60-90 aralığında olduğu bildirilmiştir (2). Fakat tek faktörün kalıtım olmadığı düşünülmekte ve çevreye duyarlı genler üzerine odaklanması gerektiği de önerilmektedir (3). Otizmin 1943'te tanımlanmasının ardından yıllar geçmesine rağmen mekanizması henüz açığa kavuşturulamamış ve kesin tedavisi bulunamamıştır (4). Otizm prevelansının gün geçtikçe artması ve henüz kesin bir tedavisinin olmaması araştırmacıları yüksek yan etkilere sahip ilaç dışı tedavilere yönlendirmiştir. Otizmlı bireyler, normal bireylere göre epilepsiye 3-22 kat daha yatkındır. OSB' li bireylerin yaklaşık % 25'i, yaşamlarının herhangi bir noktasında klinik nöbet geçirmektedir (5). Son zamanlarda epilepsi tedavisi için kullanılan ketojenik diyetin otizm gibi bazı nörolojik bozukluklar için fayda sağlayabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ketojenik diyet (KD); düşük karbonhidrat, orta düzeyde protein ve yüksek yağ içeren bir diyet olarak tanımlanmaktadır ve otizm için olası bir tedavi olabileceği bildirilmektedir (6). Klasik KD, %80 yağ, %15 protein ve %5 karbonhidrattır. Yağın çoğu, uzun zincirli trigliseritler

olarak alınmaktadır. Klasik KD daha sonraları farklı çalışmalarda farklı hasta gruplarında modifiye edilmiştir. Orta zincirli trigliserit (MCT) eklenmesi, yağ oranının düşürülmesi, kazein ve glutenin diyetten çıkarılması (GFCF-KD), modifiye edilmiş Atkin diyeti (MAD) gibi farklı müdahaleler yapılmıştır (7-8). Bu çalışmada ketojenik diyetin otizme etkisi üzerine yapılmış insan ve hayvan çalışmalarının sonuçları derlenmiştir.

YÖNTEM

Çalışmaya, ketojenik diyetin otizme etkisi üzerine yapılmış çalışmalar dahil edilmiştir. PubMed, ScienceDirect ve Google Scholar veri tabanları'otizm, ketojenik diyet, glutensiz diyet, kazeinsiz diyet, modifiye Atkin diyeti' anahtar kelimeleri kullanılarak taranmıştır. Bu çalışmada son 15 yılda yapılmış 11 çalışma derlenmiştir.

BULGULAR

Ketojenik diyetin otizmlili bireylerin tedavisindeki rolüne yönelik 2003 yılında yapılan ilk çalışma, otistik davranışa sahip 4 ila 10 yaşları arasındaki 30 çocuk üzerinde gerçekleştirilmiştir. Diyet, altı hafta boyunca, iki hafta ara verilerek toplam altı ay uygulanmıştır. Çalışmayı tamamlayan 18 hastada çeşitli parametrelere ve Çocukluk Çağı Otizmini Derecelendirme Ölçeği' ne (CARS) göre iyileşme kaydedilmiştir. CARS'daki >12 birimlik gelişme önemli, 8-12 birimlik gelişme orta, 2-8 birimlik gelişme daha az önemli olarak kabul edilmektedir. Bu ölçütlere göre 2 hastada önemli iyileşme, 8 hastada orta düzeyde iyileşme ve diğer 8 hastada da daha az önemli iyileşme görülmüştür (9).

Herbert ve arkadaşları (2013) otizm tanısı konan ve sonrasında epilepsi atakları geçiren 12 yaşındaki obez bir çocuğa kazeinsiz ve glutensiz diyet uygulamışlardır. Bu diyetle orijinal KD değiştirilerek orta zincirli trigliseritler (MCT) kullanılmıştır. Orta zincirli trigliseritlerin mitokondriye taşınmasının karnitine bağımlı olmaması ve metabolizması kompleks I' i atladığı için klasik ketojenik diyetin kullanımında sıklıkla görülen kolesterol artışı riskini azalttığı belirtilmiştir. MCT'nin yüksek ketojenik etkisinden dolayı ılımlı karbonhidrat ve protein alımını ifade eden 1,5:1 oranında KD kullanılmıştır. Glutensiz kazeinsiz 1,5: 1 oranındaki ketojenik diyetin, ketozis elde edilmesinden birkaç hafta içinde nöbetlerin klinik olarak önemli ölçüde iyileştiği belirtilmiştir. CARS ölçek değeri 49 puandan 17 puana düşmüştür. Hasta GFCF-KD diyetinin ardından kilo vermiştir. Bu da çalışmanın bir diğer olumlu sonucu olarak gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda OSB' lilerde gluten ve kazein içermeyen ketojenik diyetin uygulanmasının nöbet geçiren çocuklarda tek başına farmakolojik ajanlardan çok daha fazla etkili olacağı bildirilmiştir. (10).

OSB tanısı olan 187 çocukta doğuştan gelen metabolizma hastalıklarını (IEM) araştıran bir çalışmada 16 hastaya KD tedavisi uygulanmak istenmiştir. Otistik hastalarda uygulanması zor bir diyet olduğu için 16 hastadan sadece 6'sına KD uygulanabilmiş ve bu altı hastadan birinin CARS skalasında belirgin bir düzelme gösterilmiştir. Hastanın ilaç tedavisi kesilmiş ve hasta klinik problemleri olmadan okuluna devam etmiştir (11).

Yakın zamanda yapılan bir klinik çalışmada, 2-17 yaş arasındaki 15 çocukta 3 ay süreyle uygulanan MCT 'li glutensiz modifiye ketojenik diyetin etkisi araştırılmıştır. Sonuçlarda; MCT eklenmiş glutensiz modifiye ketojenik diyet uygulanan çocukların, diyetin 3. ayından sonra Otizm Tanısal Gözlem Çizelgesi- 2 (ADOS-2) ile değerlendirilen temel otizm özellikleri önemli ölçüde iyileşmiştir (P = 0.006). Kısıtlı ve tekrarlayıcı davranış skorunda (P = 0.125) anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Altı çocukta önemli oranda iyileşme, iki çocukta orta düzeyde iyileşme gözlenmiş, yedi çocukta da az ya da hiç iyileşme gözlenmemiştir. Çalışmanın başlangıcından altı ay sonra tekrar değerlendirilen on katılımcı, toplam ADOS-2 ve sosyal etki alt etki skorlarında iyileşmeyi sürdürmüştür (P = 0.019; P = 0.023). Ancak kısıtlı ve tekrarlayıcı davranış puanlarında yine anlamlı bir iyileşme olmadığı kaydedilmiştir (P = 0.197). Diyet protokolünden 3 ay sonra CARS-2 skorundaki önemli gelişmeler, taklit etme, vücut kullanımı, korku ve sinirlilikte olmuştur (P = 0.031, P = 0.008, P = 0.039). ADOS-2 skorunun başlangıçtan 3. aya kadar olan yüzde değişimi, başlangıçtaki HDL seviyeleri ($\rho = .60.67$, P = 0.007) ve albümin seviyeleri ($\rho = -0.60$, P = 0.019) ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. MCT ile modifiye edilen glutensiz ketojenik diyet, otizm spektrum bozukluğunun temel özelliklerini iyileştirmek için potansiyel olarak yararlı bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir (12).

Bir başka yakın zamanlı çalışma, DSM-5 ölçütlerine göre OSB tanısı alan 3-8 yaş arası 45 çocuk üzerinde yapılmıştır. Hastalar üç gruba ayrılmış; birinci gruba ketojenik diyetin daha az kısıtlandırılmış hali olan modifiye Atkins diyeti (MAD), ikinci gruba glutensiz kazeinsiz ketojenik diyet (GFCF) diyet ve üçüncü gruba kontrol grubu olarak dengeli beslenme uygulanmıştır. Her iki diyet grubu, kontrol grubuna kıyasla Otizm Tedavi Değerlendirme Formu (ATEC) ve CARS skorlarında belirgin bir iyileşme göstermiştir. Ancak MAD grubunun, GFCF diyet grubuna kıyasla bilişsel ve sosyal alanda daha iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir (13).

Bir vaka çalışmasında CARS ölçek puanı yüksek (43 puan), ciddi OSB vakası kabul edilen 6 yaşında aşırı aktif, duygularını kontrol etmede sıkıntıları olan, birçok işitsel fobiye sahip ve nesne saplantıları olan ancak sözel olmayan iletişimi normal bir yıl süreyle takip edilen bir çocuk vakası değerlendirilmiştir. 4 hafta klasik bir KD uygulanmıştır. Klasik ketojenik diyet sonrası 15-18 gram/gün karbonhidrat daha artışla ve daha fazla proteine izin verilerek diyet değiştirilmiştir ve beş ay boyunca devam ettirilmiştir. Diyet iyi tolere edilmiştir ve MAD' dan beş ay sonra, hasta gerekli yağ alımını reddetmiş ve diyet önerilerine uygun olarak Düşük GI' li diyete (LGIT) geçilmiştir. Gözlem boyunca kan laboratuvar parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Klinik olarak ise klasik KD başlangıcından itibaren 1 ay gibi erken bir zamanda pozitif etkiler gözlenmiştir. Çocukta daha az hiperaktivite ve agresif davranışlar görülmüş, KD' nin hiçbir yan etkisi gözlenmemiştir. Tüm diyet tedavisi boyunca, ayrıca hiçbir psikofarmakolojik tedaviye gerek duyulmamıştır. Klasik KD uygulamasından sonra gerçekleştirilen psikolojik değerlendirmede hastanın, CARS ölçek puanı önemli ölçüde azalmıştır (16 puan). Ayrıca hastanın iletişim yeteneğinin de geliştiği bildirilmiştir. (14)

Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada 10-14 gün boyunca standart bir diyetle (CD,% 13 kcal yağ) ya da ketojenik diyet (KD,% 75 kcal yağ) ile rastgele seçilerek beslenen B6/BTBR farelerinin diyet sonrası analiz için dışkı örnekleri toplanmıştır (Sırasıyla n=21,n=25). Kontrole kıyasla KD tüketimi, toplam konakçı bakteriyel bolluğunu önemli ölçüde azaltmış, bu da anti-mikrobiyal bir etkiye neden olmuştur. BTBR hayvanlarında KD, OSB patogenezi ile ilişkilendirilen Akkermansia muciniphila içeriğini azaltmıştır. (15).

Başka bir çalışmada 5 haftalık BTBR fareleri, kontrol diyeti (CD), ketojenik diyet (KD) ve kontrol diyeti ile ketojenik diyet (KD+CD) olmak üzere üç diyet grubundan birine randomize edilmiştir. İlk aşamada, hem KD grubu hem de KD+ CD grubu üç hafta boyunca KD ile beslenip davranış testi uygulanmıştır. İkinci aşamada her iki gruba da üç hafta KD uygulanmış ancak ikinci periyodun son 5 gününde, KD+CD grubu CD' ye döndürülmüş ve son kez davranış testinden geçirilmiştir. Çalışma sonucunda KD' in sosyallik üzerinde pozitif etkilerinin olduğu görülmüş ancak kalıcı etkilere sahip olmadığı gösterilmiştir (16).

Enerji metabolizmasında yer alan protein O-bağlı-β-N-asetil glukozamindaki (O-GlcNAc) anormallik epilepsi, Alzheimer hastalığı ve OSB gibi çeşitli nörolojik hastalık durumlarında belirgindir. KD'nin, otizm oluşturulan fare modelinde O-GlcNAc' de değişikliklere neden olup olmadığını araştırıldığı bir çalışmada; farelere 10-14 gün boyunca kontrol diyeti (% 13 kcal yağ) veya KD' yi (% 75 kcal yağ) tükettirilmiştir. Sonuçta; KD tüm hayvanların karaciğerlerinde O-GlcNAc'yi azaltmıştır (p <0.05) ve KD'nin O-GlcNAc üzerinde dokuya özel etkileri olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Fakat değişim tüm hayvanlarda olduğu için KD' nin O-GlcNAc ile ilgili yollarla OSB'de terapötik yarar sağlamasınınbu yolak aracılığı ile olmadığı sonucuna varılmıştır (17).

Bir başka deneysel çalışmada OSB 'nin davranışsal özelliklerini azaltmak için metabolizmaya dayalı bir tedavi olan KD ile ilişkili gen ekspresyonundaki değişiklikler incelenmiştir. Çalışmada dişi BTBR fareleri ve B6 fareleri kullanılmıştır. Kontrol fareleri olan B6 fareleri standart bir diyet (STD), BTBR farelerinin ise yarısına STD, diğer yarısına ise KD uygulanmıştır BTBR+ STD, B6+ STD ve BTBR+ KD ve her grupta 9 fare olmak üzere üç deney grubu ile 14 gün boyunca çalışma devam etmiştir. Çalışma aşırı miyelin oluşumu ve bozulmuş GABA enerjik sistem gibi OSB ile ilişkili önceden bilinen bozuklukların birçoğunu desteklemiştir (18).

Otizm nedeni olarak maternal immün aktivasyonu (MIA) öngörüldüğü bir çalışmada; KD'nin MIA' ya maruz kalan farelerdeki OSB semptomları üzerindeki etkilerini incelenmiştir. Fareler süten kesildikten sonra üç hafta boyunca KD veya kontrol diyetiyle beslenmiştir. KD ile beslenme, erkeklerde MIA kaynaklı davranışsal anormallikleri kısmen veya tamamen tersine çevirmiştir. Dişilerde ise bir etkilenme görülmemiştir. (19).

TARTIŞMA-SONUÇ

Bu derlemede ketojenik diyetin OSB’de bilişsel, davranışsal ve biyokimyasal sonuçlara etkisine odaklanılmıştır. Literatür sonuçları incelendiğinde yapılan çalışmalarda kullanılan standart bir ketojenik diyet uygulamasının olmadığı, ihtiyaca ya da uyuma göre yağ miktarının azaltılması, gluten ve/veya kazeinin diyetten çıkarıldığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda uzun zincirli trigliserit yerine orta zincirli trigliserit kullanımı ve daha ilımlı karbonhidrat alımı uygulanmıştır. Hayvan çalışmalarında standart KD’e uyum konusunda sıkıntı görülmezken, insanlarda özellikle de çocuklarda diyetin daha ilımlı olması uygulanmasını ve sürdürülebilirliğini kolaylaştıracaktır. İnsan çalışmalarında genellikle klasik KD yerine daha esnek hale getirilen MAD kullanılmıştır. Ketojenik diyetin otizmde kullanılmasıyla ilgili insanlar üzerine yapılan klinik çalışmalar henüz yetersizdir. Yapılan çalışmaların genel sonucunda KD’nin anlamlı ölçüde otizm belirtilerini iyileştirdiği, bazı vakalarda ilaç tedavisine gerek kalmadan yaşamaya ve epilepsi ataklarıyla başarılı şekilde mücadeleye yardımcı olduğu görülmüştür. OSB’ lilerde KD’ nin mikrobiyotayı değiştirdiği belirlenmiştir ve bu değişiklikler mikrobiyota-beyin eksenindeki sıkı ilişkiyi gösteren çalışmaları destekler niteliktedir. Yapılmış olan insan ve hayvan çalışmalarının verileri ışığında KD’ nin, OSB gibi rahatsızlıklarda kullanımının potansiyel bir tedavi seçeneği olduğu söylenebilir; ancak bu faydayı hangi mekanizma ile başardığı henüz soru işareti olsa da yakın tarihte yapılacak çalışmaların bu mekanizmayı da aydınlatacağı umulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. American Psychiatric Association (APA) [Online]. Cautionary statement for forensic use of DSM-5. In Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.), 2013, Available From: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
2. Stubbs, E.G. Cheng, K. Autism spectrum disorders. In K. Cheng , K. M. Myers (Eds.), Child and adolescent psychiatry: The Essentials, 2005; 227-246.
3. Herbert MR, Russo JP, Yang S, Roohi J, Blaxill M, Kahler SG, Cremer L, Hatchwell E. Autism and environmental genomics. Neurotoxicology. 2006; 27:671–684.
4. Kanner L, Eisenberg L. Early infantile autism, 1943-1955. Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc. 1957; 7: 55-65
5. Frye, R.E., Sreenivasula, S., Adams, J.B. Traditional and non-traditional treatments for autism spectrum disorder with seizures: an on-line survey. BMC Pediatr. 2011; 11(1), 37.
6. Ruskin D N, Svedova, J, Jessica L. C, Sandau U, Rho J M, Kawamura M, Boison D, Masino S A. Ketogenic Diet Improves Core Symptoms of Autism in BTBR Mice. PLoS One. 2013; 8(6): e65021
7. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EP. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. Epilepsy Behav. 2007 ;10(3): 432-6.
8. Liu YM, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. Biomed J. 2013; 36(1):9-15. doi: 10.4103/2319-4170107154.
9. Evangelidou A, Vlachonikolis I, Helen Mihailidou, Application of a Ketogenic Diet in Children With Autistic Behavior: Pilot Study.. J Child Neurol. 2003; 18: 113.
10. Herbert MR, Buckley JA. Autism and dietary therapy: case report and review of the literature. J Child Neurol. 2013; 28(8):975-82. doi: 10.1177/0883073813488668.
11. Spilioti M, Evangelidou AE, Tramma D, et al. Evidence for treatable inborn errors of metabolism in a cohort of 187 Greek patients with autism spectrum disorder (ASD). Front. Hum. Neurosci. 2013; 7: 858.
12. Lee R, Corley MJ, Pange A, Arakakif G, Abbottc L, Nishimotoa M et al. Modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. Physiol Behav. 2018; 188: 205–211. doi:101016/j.physbeh.2018.02.006.
13. El-Rashidy O, El-Baz F, El-Gendy Y, Khalaf R, Reda D, Saad K. .Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study. Metab Brain Dis. 2017; 32(6):1935-1941. doi: 10.1007/s11011-017-0088-z.

14. Żarnowska I, Chrapko B, Gwizda G, Nocuń A, Mitosek-Szewczyk K, Gasio M, Therapeutic use of carbohydrate-restricted diets in an autistic child; a case report of clinical and 18FDG PET findings. *Metabolic Brain Disease*. 2018; 33(4) :1187–1192
15. Newell C, Bomhof M.R. , Reimer R A. , Hittel D S. , Rho J.M. Shearer J. Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Molecular Autism Brain, Cognition and Behavior*. 2016; 7:37 <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0099-3>
16. Foley, Elizabeth M. Persistent Effects of the Ketogenic Diet on the Core Symptoms of Autism in BTBR Mice. Senior Theses, Trinity College, Hartford, CT 2017. Trinity College Digital Repository, <https://digitalrepository.trincoll.edu/theses/649>
17. Newell C, Johnsen VL, Yee NC, Xu WJ. Kleina M.S., Khan A. et al. *Ketogenic diet leads to O-GlcNAc modification* in the *BTBR^{+/Tf/j}* mouse model of autism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863(9):2274-2281. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.05.013.
18. Mychasiuk R, Rho JM. Genetic modifications associated with ketogenic diet treatment in the BTBR^{T+/Tf/j} mouse model of autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2017 ;10(3):456-471. doi: 10.1002/aur.1682.
19. Ruskin DN, Murphy MI, Slade SL, Masino SA. Ketogenic diet improves behaviors in a maternal immune activation model of autism spectrum disorder. *PLoS ONE*. 2017; 12(2): e0171643. doi:10.1371/journal.pone.0171643.

HEPATİK GLİKOJEN DEPO HASTALIĞINDA TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNİN
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ**DR. ÖĞR. ÜYESİ ELVAN YILMAZ AKYÜZ**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü
elvan.yilmazakyuz@sbu.edu.tr**DYT. BÜŞRA AKYOL**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
dyt.busraakyol57@gmail.com**Özet****Amaç:** Bu çalışmanın amacı ise verilen beslenme tedavisinin metabolik kontrolleri üzerine etkisini değerlendirmektir.**Yöntem:** Hepatik glikojen depo hastalığı tanısı almış 3 aylık verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik verileri, beden kütle indeksi (BKI) ve biyokimyasal bulguları (Glikoz, ALT, AST, Ürik asit, TG) taranmıştır.**Bulgular:** Çalışmada hastaların 5'i (%83,3) erkek, 1'i (%16,7) kız, 6 hepatik glikojen depo hastalığı tanısı almış hasta incelenmiştir. Hastaların başlangıç ve son kilo, boy ölçüm ortalamaları anlamlı derecede yüksek (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,027$), ALT ortalaması ise anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p=0,035$). Hastaların kan glikoz değeri yükselmiş, AST ortalaması düşmüş ancak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,402$, $p=0,055$).**Tartışma ve Sonuç:** Çalışma verilerimize göre doğru verilen tıbbi beslenme tedavisinin büyüme, gelişimi desteklediği ve bazı biyokimyasal parametrelerde kısa sürede dahi pozitif etkili olduğu görülmüştür.**Anahtar Kelimeler:** Glikojen Depo Hastalığı, Çocuk, Diyet**GİRİŞ**

Glikojen depo hastalığı, glikojen metabolizmasındaki herhangi bir enzimin bozukluğu sonucu ortaya çıkan ve özellikle kas, karaciğer dokularındaki glikoz sentezinde ve parçalanmasında bozukluklara yol açan birçok gruptan oluşan kalıtsal bir hastalıktır [1,2]. Glikojen depo hastalıkları, etkilediği organa göre karaciğer, kas ve jeneralize şeklinde 3 gruba ayrılmıştır [3]. Hepatik glikojen depo hastalık özellikle glikoliz ve glikojenoliz metabolizmalarındaki bir enzimin bozukluğu sonucu karaciğer ve kasta ortaya çıkar ve tedavi edilmezse ölüm riski yüksektir [2].

Hepatik glikojen depo hastaları altı alt grupta incelenmektedir. Glikojen depo hastalığı tip 0, tip 1, tip 3, tip 4, tip 6, tip 9 ve kas glikojen depo hastalığı olarak adlandırıldığı halde klinik bulguları hepatik özellik taşıyan Fanconi Bickel Sendromu da dahil edilmektedir [3]. Glikozun glikojen olarak depo edilmesi karaciğer ve kasta olmaktadır. Dolayısıyla glikojen yıkımı bozukluğunda en çok karaciğer etkilenmektedir. Karaciğer etkilendiğinde daha çok hipoglisemi ve hepatomegali görülürken, ayrıca hiperlaktatemi, hiperürisemi de görülmektedir. Bu klinik bulgular uzun vadede çocuklarda büyüme geriliği, böbrek ve diğer organlarda glikojen birikimine yol açarak, organların işlevini etkilemekte, dolayısıyla hastalar için tıbbi beslenme tedavisinin önemi artmaktadır [4].

Hepatik glikojen depo hastalıklarında beslenme tedavisinin amacı hipoglisemiyi önlemek, glikoz regülasyonu sağlamak ve böylelikle ikincil metabolik düzensizlikleri en aza indirmektir. Bu amaçla uzun yıllar hastaların beslenmesine ek olarak nazogastrik beslenme tedavisi uygulanırken, son yıllarda çığ mısır nişastası eklenmesi önerilmektedir [5]. Çığ mısır nişastası, amiloz oranı yüksek dirençli nişasta grubunda olup soğuk suda çözünmeyen bir polisakkarittir. Yavaş sindirilmesi özelliği ile mısır nişastası, hipoglisemileri önleyerek, kan glikoz regülasyonunu sağlamaktadır. Bu özelliği sayesinde hepatik glikojen depo hastalarının tedavisinin en önemli bileşeni haline gelmiştir [6]. Bu çalışmada hepatik glikojen hastalarına verilen beslenme tedavisinin biyokimyasal parametreler üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

YÖNTEM

Çalışmada Ocak-Haziran 2018 tarihleri arasında İstanbul'da bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Beslenme Polikliniğine başvuran hepatik glikojen depo hastalarına verilen tıbbi beslenme tedavisinin biyokimyasal parametrelere etkisi retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma kapsamını yeni tanı almış ve üç ay süresince takip edilen 6 HGD tanılı hastanın verileri oluşturmaktadır. Hastaların demografik verileri, beden kütle indeksi (BKI) ve biyokimyasal bulguları (glikoz, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), ALP(alkalen fosfataz), Ürik asit, TG) taranmıştır. Elde edilen veriler SPSS 15.0 for Windows programı değerlendirilmiş, verilen çözümünde yüzde, ortalama, standart sapma, Paired t test ve Wilcoxon Analizi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmadaki hastaların 5'i (%83,3) erkek, 1'i (%16,7) kız, ilk tanı yaşları minimum 2 ay, maximum 11 yaştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	5	83,3
	Kadın	1	16,7
Tanı Tipi	Fanconi- Bickel Send.	1	16,7
	GSD tip 1	1	16,7
	GSD tip 3	3	50,0
	GSD tip 9	1	16,7
İlk Bulgu	Hepatomegali, hipoglisemi		66,7
	Hepatomegali, transaminaz yüksekliği	1	16,7
	Hiperlisemi, hepatomegali	1	16,7

Hastaların başlangıç ve üç ay sonraki kilo, boy ve beden kütle indeksi değerlendirilmesi Tablo 2'de verilmiştir. Kilo ve boy ortalamalarının ilk ölçüme göre arttığı belirlenmiştir.

Tablo 2: Hastaların ilk ve son boy, kilo, BKI ölçüm değerleri

	1.Ölçüm		2.Ölçüm		p
	Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks	
Kilo	23,2±17,1	3,6-51,9	24,2±16,8	5-52,5	0,004
Boy	1,05±0,37	0,56-1,60	1,08±0,35	0,63-1,6	0,027
BKI	18,1±3,6	11,5-22,2	18,3±3,2	12,6-22	0,461

Hastalara verilen ilk ve son diyetin enerji ve makro besin ögesi içerikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Hastalara verilen diyetlerin içeriği

	Diyet 1		Diyet 2	
	Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks
Enerji (kcal)	1286,8±483,6	450-1800	1509,7±472,2	646-2000

Karbonhidrat %	44,9±10,8	33,6-63	41,7±8,4	32-57
Protein %	19,6±5,1	15-28	19,8±3,9	13-24
Yağ %	34,2±10,7	14-44	38,6±4,7	30-44
Mısır Nişastası (g/kg)	0,80±0,67	0-2	1,08±0,54	0,5-1,8

Hastaların biyokimyasal parametrelerindeki değişimler Tablo 4’de belirtilmiştir.

Tablo 4: Biyokimyasal parametreler

	1.Ölçüm		2.Ölçüm		p
	Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks	
Glikoz	86,8±29,4	54-132	94,3±16,7	78-119	0,402
ALT	341,8±193,3	83,4-596,1	192,7±137,4	71-441	0,035
AST	458,4±355,0	83-1108	222,7±203,6	69-584	0,055
Ürik asit	3,90±1,51	1,08-5,65	3,72±1,58	0,71-4,9	0,467
TG	196,1±119,5	72,8-412,3	242,0±159,4	112-524	0,133
Laktat	2,52±1,63	1-5,2	3,02±1,17	1,5-4,7	0,307

TARTIŞMA-SONUÇ

Glikojen depo hastalıklarında en sık görülen klinik bulgunun hipoglisemi olmasından kaynaklı beslenme tedavisi bu hastalarda oldukça önemlidir. Çalışmada hastalarının kan glikoz seviyelerinde artış saptanmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada 72 saat verilen diyet öncesi ve sonrası hipoglisemi olma durumu değerlendirildiğinde hastalarda anlamlı bir düşüş görülmüştür[7]. Glikoz artışının olması hipoglisemi riskinin azaltıldığının ve verilen diyet tedavisinin başarılı olduğunun bir göstergesidir.

Glikojen depo hastalarında beslenme tedavisiyle kan şekeri regülasyonunun sağlanması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonların önlenmesi, ayrıca çocukların büyüme ve gelişmesi için gereken enerji ve besin öğelerinin sağlanması amaçlanmaktadır. Çalışma verilerimize göre üç ay süreyle izlenen hastaların, kilo ve boy ortalamalarında anlamlı bir artış görülmüştür.

Karaciğer enzimlerinin bir kısmı hepatositlerden bir kısmı da safra kanalı epitellerinden sentezlenir. ALT ve özellikle AST iskelet kası ve kalp kasında, ALP ise kemikler ve barsak epitel hücrelerinde de sentezlenmektedir [8]. Hastaların verilen tıbbi beslenme tedavisinin karaciğer enzimleri üzerine etkisi incelendiğinde; AST enziminde düşüş olduğu görülmüş, ancak özellikle karaciğere daha spesifik olan ALT enziminde anlamlı düşüş saptanmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada üç yıl boyunca incelenen hepatik glikojen depo hastalarının verilen beslenme tedavisinde AST değerinde anlamlı düşüş görülürken, ALT değerinde düşüş görülmekte, büyüme ve gelişimlerine bakıldığında boy gelişimlerinde anlamlı bir artış olduğu görülmektedir. [9]. Başka bir çalışmada bir yıl takip edilen hepatik glikojen depo hastalarının tıbbi beslenme tedavisi öncesi ve sonrası, biyokimyasal parametreleri (AST, ALT, Kolesterol, TG, Ürika sit) incelenmiş, düşüslere neden olduğu fakat anlamlılık bulunamadığı belirtilmiştir. [10] Yine bir çalışmada bir yıl boyunca incelenen hepatik glikojen depo hastalarının beslenme tedavisinin metabolik kontrol üzerine etkisi incelenmiş, AST değerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir [11]. Çalışma verilerimiz yapılan diğer çalışma verileriyle uyumludur.

Sonuç olarak çocuklarda doğru verilen tıbbi beslenme tedavisinin büyüme, gelişimi desteklediği ve çığ mısır nişastasının hipoglisemi sıklığını azaltırken, bazı biyokimyasal parametrelerde kısa sürede bile pozitif etkili olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKÇA

1. Margaret A Chen, David A. Weinstein. Glycogen storage diseases, Diagnosis,treatment and outcomes. Translational Science of Rare Diseases 1 (2016) 45–72
2. William L. Stone; Abdullah Adil. Glycogen Storage Disease. October. 2017.
3. G. Peter A. Smit, Jan Peter Rake, Hasan O. Akman, Salvatore DiMauro. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. Inborn Metabolic Diseases 2006, 101-116.
4. Ozen H.Glycogen storage diseases, New perspectives. World J Gastroenterol. 2007;13:2541–53.
5. Vanessa Shaw,Margaret Lawson, 2007. Clinical Paediatric Dietetics, 3rd_edition. Nov 2014, Wiley-Blackwell.
6. Kaustuv Bhattacharya. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I.J Inherit Metab Dis (2011) 34:621–629
7. Kasapkara ÇS, Cinasal Demir G, Hasanoğlu A, Tümer L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. Eur J Clin Nutr. 2014 Jan;68(1):101-5.
8. Ersoy O. karaciğer Enzim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi. Ankara Medical Journal. 2012; 12(3):129-135.
9. Hanaa El-Karakasy, Mona S. El-Raziky, Ghada Anwar, Engy Mogahed. The effect of tailoring of cornstarch intake on stature in children with glycogen storage disease type III. J Pediatr Endocr Met 2015; 28(1-2): 195–200
10. Ross KM, Brown LM, Corrado MM, Chengsupanimit T, Curry LM, Ferrecchia IA, Porras LY, Mathew JT, Weinstein DA. Safety and Efficacy of Chronic Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Type I. JIMD Rep. 2016;26:85-90.
11. Katalin M. Ross, Laurie M. Brown, Michelle M. Corrado, Tayoot Chengsupanimit, Latravia M. Curry, Iris A. Ferrecchia, Laura Y. Porras, Justin T. Mathew, Monika Damska, David A. Weinstein. Safety and Efficacy of Long-Term Use of Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Types 0, III, VI,and IX. Journal of Nutritional Therapeutics, 2015, 4.

MİKROBIOTA, BESLENME VE SAĞLIK

DOÇ. DR. ALİYE ÖZENOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, SBF Emekli Öğretim Üyesi, aozenoglu@yahoo.com**Özet**

Bağırsak mikrobiyotası insan sağlığı için esansiyeldir. Mikrobiyota; gastrointestinal sistem, endokrin sistem, santral ve otonom sinir sistemi, immün sistemi etkileyerek bu sistemlerde yağ depolama ve enerji dengesi, gastrointestinal bariyer fonksiyonu, genel düşük dereceli inflamasyon, anksiyete ve depresif-benzeri davranışlarda artışa yol açabilir. Mikrobiyotanın beyin aktivitesini ve dolayısıyla davranışını güçlü bir şekilde etkilediği; anksiyete bozuklukları, otizm, depresyon gibi hastalıklarda rol oynadığı çalışmalarla gösterilmiştir. Pro / anti-inflamatuar yolların dengesi ve serotonerjik düzenleyici mekanizmanın sinerjik hareketi, iştah, uyku ve ruh halini etkiler, kortizol ve türevi maddelerin salınımını modüle eder. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının nöral, immün ve hipotalamus-hipofizer-adrenal aks gelişiminde rol oynadığı kabul edilmektedir. Mikrobiyota kaynaklı nöral, immün ve endokrin sinyaller obezite, inflammatuar hastalıklar ve nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmektedir.

Bu derlemede, mikrobiyotanın beslenme ile ilişkisi ve immunité, inflamasyon, nörogelişim, kanser ve obezite gelişimi üzerine etkileri araştırılmıştır.

Giriş

İnsanlar tüm yaşamları boyunca diğer canlı türleri ile devam eden bir etkileşim içerisinde. Bu canlı türlerini büyük oranda mikroorganizmalar oluşturmaktadır (Sekirov vd., 2010). Doğumdan itibaren; çoğunluğu bakteriler olmak üzere mantar, virüs ve protozoaları içeren değişik mikrobiyal topluluklar çeşitli vücut sistemlerinde konaklamaktadır. İnsan vücudunda insan hücrelerinin en az 10 katı kadar, trilyonlarca bakteri olduğu düşünülmektedir.

Spesifik bir çevrede yerleşmiş mikroorganizma topluluğu anlamına gelen mikrobiyota, insan ve hayvanlarda başta gastrointestinal sistem olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Gastrointestinal sistem hem geniş yüzey alanı hem de mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle kolonizasyon için en uygun ortam olmaktadır. Bu nedenle, vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlası kolonda bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası kişinin yaşı, beslenme alışkanlıkları, coğrafik kökeni, yaşam tarzı, doğum şekli, antibiyotik kullanımı gibi çeşitli çevresel faktörlerden de etkilenmektedir (Vajro vd., 2013; O'Hara ve Shanahan., 2006). Bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakterilerin çoğunluğu Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia grubundandır (Kim vd., 2013; Lang vd. 2014).

Gastrointestinal sistem mikrobiyotasında; anaerob, fakültatif anaerob ve aerob bakteriler bulunmaktadır. Ancak, intestinal mikrobiyotanın en önemli kısmını (yaklaşık %90) başta Bacteroides ve Firmicutes'larınıyer aldığı anaerob bakteriler oluşturur (Eckburg vd., 2005). Mikrobiyota kişiye özgü olup yaşam boyu değişen endojen ve ekzojen faktörlere duyarlılık göstermektedir. İntestinal mikrobiyota insan sağlığında metabolizmada bir dizi geniş enzimatik reaksiyonda, konak homeostazında, mikrobesein sentezinde, detoksifikasyonda, epitel doku gelişimi ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi birçok alanda önemli rol oynamaktadır (Lozupone vd., 2013).

Beslenme ve Mikrobiota

Günümüzde yaşam tarzındaki değişikliklerle birlikte batı tipi beslenme giderek yaygınlaşmış ve bunun sonucunda obezite ve ilişkili hastalıkların sıklığında artış olmuştur. Mikrobiyota bileşimi üzerine birinci derecede etkili faktörün beslenme alışkanlıkları ve diyet olduğu bilindiğine göre; beslenme tarzındaki bu değişikliklerin hem genel sağlığı ve hem de mental sağlığı etkilemesi beklenen bir sonuçtur. Obezite ile birlikte depresyon, anksiyete gibi ruhsal bozuklukların sıklığında da artış olduğu bilinmekle birlikte, bu artışta beslenmenin mikrobiotada oluşturduğu değişikliklerin katkısı çok iyi bilinmemektedir. Öte yandan günümüzde obezitenin önlenmesi amacıyla proteinden zengin beslenmeyi öneren akımlar ya da yaklaşımlar da bulunmaktadır. Oysa ki yüksek proteinli diyetlerin

yapılarındaki glikojenik amino asitler aracılığı ile insülin direncine katkıda bulunarak obeziteye neden olacağı; ayrıca yüksek proteinli diyetle karbonhidrat oranı düşük kalacağından, bu durumun beyne triptofan geçişini azaltarak depresyona yol açacağı ve depresyonun ise tekrar bireyi karbonhidrat tüketmeye teşvik edeceği bilinmektedir (Özenoğlu, 2017). Yüksek proteinli diyetlerin yol açtığı dengesiz beslenmenin mikrobiyota üzerine etkileri ve bunun stres, inflamasyon, obezite ve kanser gelişmesi üzerine etkilerini gösteren kapsamlı klinik ve deneysel çalışmalar yetersizdir.

Son yıllarda beslenme ve yaşam tarzındaki değişikliklerle başta obezite olmak üzere diyabet, kardiyometabolik hastalıklar, kanser ve hatta depresyon, anksiyete bozuklukları, şizofreni gibi mental hastalıkların görülme sıklığında da artış olmuştur. Bu artışta rol oynayan beslenme faktörleri arasında özellikle hayvansal protein, doymuş yağ ve rafine karbonhidrat tüketiminin artması sorumlu tutulmaktadır (Meijnikman vd., 2018; Micah vd., 2018).

Batı tipi beslenme sonucu diyetle rafine karbonhidratlar (şekerli yiyecek/içecekler) tüketimi artarken, lifli besinlerin tüketimi buna paralel olarak azalmıştır. Buna bağlı olarak prebiyotik besinlerin alımı da azaldığı için bağırsakta probiyotiklerin çoğalması olasılığı da azalmıştır. Probiyotikler, yeterli miktarlarda alındığında konağın sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı organizmalar olarak tanımlanmakta olup bu yararlı etkilerinin inflamatuvar hastalıklardan nörogelişimsel bozukluklara kadar uzandığı kabul edilmektedir. Diğer taraftan intestinal mikrobiyotanın doğuştan ve kazanılmış immun işlevler üzerinde kritik rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle bireyin beslenme alışkanlığı, gastrointestinal sistem mikrobiyotasını etkileyen majör faktörlerden birisidir (Graf vd., 2015). Yapılan çeşitli çalışmalarda, intestinal mikrobiyotanın; beslenme, inflamasyon, immun sistem, nöral ve endokrin sistem ile sıkı ilişkileri nedeniyle, gastrointestinal sistem dışında da çok sayıda hastalığın patogeneğinde etkili olduğu gösterilmiştir (Micah vd., 2018; Meijnikman vd., 2018)

Mikrobiyota diyet, fiziksel aktivite, yaş, stres, ilaçlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Beslenmeleri tipik olarak yüksek miktarlarda hayvansal kaynaklı doymuş yağ ve rafine karbonhidrat (KH) yönünden zengin olan batılı toplumlarda obezite kadar, inflamatuvar hastalıkların da sık olduğu bilinmektedir. Yüksek hayvansal yağ/yüksek şeker ve rafine karbonhidrat diyeti, postprandiyal inflamasyon ve obezite ile ilişkilidir (Gerard, 2016). Mikroflorada totalin yaklaşık %90 kadarını oluşturan dominant bakteri türleri Bacteroidetes (B) ve Firmicutes (F) dir. Batı tipi, yüksek enerjili diyetler, bağırsak mikrobiyota profilini değiştirir ve Firmicutes popülasyonunu artırır. Kompleks karbonhidrat yönünden zengin bir diyet, B/F oranında artışla ilişkilidir (Chassard ve Lacroix., 2013).

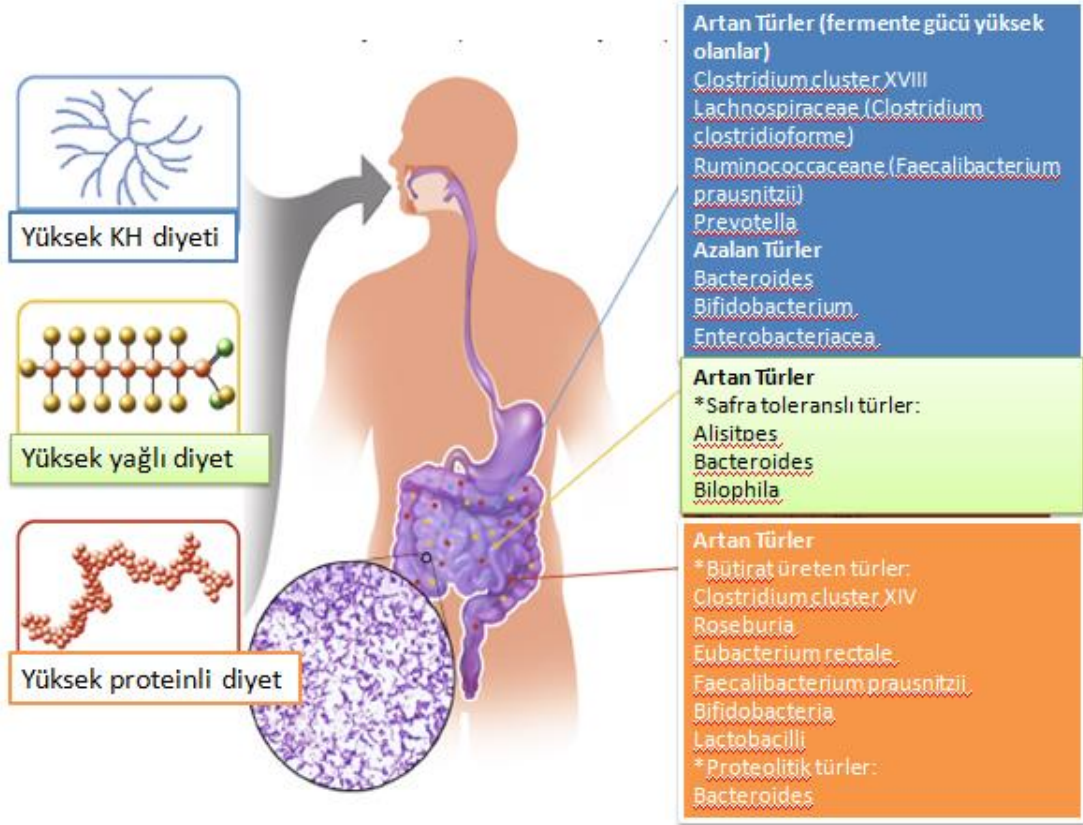
Bağırsak mikrobiyotası bileşiminde diyetin etkisi:

a) Makro besinler ile ilgili etki:

Çeşitli çalışmalar, diyet müdahalelerinin bağırsak mikrobiyota bileşimini şekillendirme potansiyelinden dolayı diyet ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki bağlantıyı araştırmıştır. Her çeşit makrobesin (proteinler, diyet lifleri, yağ) bağırsak mikrobiyotasını spesifik olarak etkiler (Şekil 1).

Diyetteki majör makro besleyiciye bağlı olarak, bağırsak mikrobiyotalarında belirli tür kategorilerinin uyarıldığı vurgulanmıştır. Vejetaryen ve vegan diyetleri, protein ve yağ içeriğinin daha düşük olması nedeniyle, yüksek karbonhidrat içeriğine sahip olma eğilimindedir. Omnivor ve hayvan bazlı diyetler aksine, yüksek protein ve yağ içeriği ile düşük karbonhidrat içeriği gösterir. İkinci diyetler (omnivor ve hayvan bazlı), Bacteroides, Alistipes ve Bilophila (Maukonen ve Saarela, 2015; Flint vd. 2015), bütirat üreten bakteriler, özellikle de Clostridium küme XVI gibi safra toleranslı bakterilerin artışıyla ilişkilidir (Graf vd. 2015). Vejetaryen ve vegan diyetleri yüksek karbonhidrat içeriğine sahip olduklarından, bağırsak mikrobiyotaları Prevotella (Flint vd, 2015), Clostridium clostridioforme ve Faecalibacterium prausnitzii (Graf vd, 2015) gibi yüksek karbonhidratı fermente edebilen bakterilerle donatılmıştır. Batı ve batı dışı diyetler arasındaki fark esas olarak işlenmiş gıdaların batı diyetindeki varlığına bağlıdır (Jandhyala vd. 2015).

Bifidobakteriler, anne sütü ile beslenen bebeklerin bağırsak mikrobiyotasında, büyümelerini uyarıcı insan sütü oligosakkaritlerinin (HMOs) varlığına bağlı olarak çok bol miktarda bulunurken (Maukonen ve Saarela, 2015; Charbonneau vd. 2016), yetişkinlerde agropastoral türevli ürünlerin tüketimi ile ilişkili görünmektedir (Graf vd. 2015).



Şekil 1: Diyetin bağırsak mikrobiota bileşimine etkisi.

Bir diyet tipindeki majör makro besleyiciye bağlı olarak, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, spesifik makrobesin için sindirim modeline uyum sağlamak üzere geçici olarak değiştirilebilir. Spesifik bakteriyel popülasyonlar ve fonksiyonlar buna göre uyarılır. (M. Tidjani Alou et al. / Human Microbiome Journal 1 (2016) 3–11'dan uyarlanmıştır)

b) Prebiyotik ve Probiyotiklerin bağırsak mikrobiotasına etkileri:

Probiyotikler, bireyler tarafından yeterli miktarlarda alındığında, sağlık için kabul edilen faydalı bir etkiye sahip bakteriyel türlerdir. Bu probiyotikler genellikle, sindirilmeyen karbonhidratlar olan prebiyotikler ile ilişkilidir. Prebiyotiklerin metabolizması, spesifik probiyotik türlerini uyarır. Probiyotik ve prebiyotik kombinasyonu bir sinbiyotik olarak adlandırılır. Prebiyotikler, probiyotik özelliklerine sahip spesifik türlerin büyümesini iyileştirmek, bağırsak mikrobiyota bileşimini süreç içinde değiştirmek ve bunun sonucunda sağlığı geliştirmek için kullanılabilir. Gerçekte, prebiyotiklerin fermentasyon ürünleri genellikle SCFA (Jandhyala vd. 2015) olup, sağlığa temel yararları arasında anti-inflamatuar ve anti-apoptotik aktiviteler ile kolorektal kanser ve kolitin önlenmesi yer almaktadır.

Anne sütü ile beslenen bebeklerde, prebiyotikler, anne sütünün Bifidobacterium türlerinin kolonizasyonunu destekleyen insan sütü oligosakkaritleri (Human Milk Oligosaccharides - HMO) tarafından sağlanır. Bu etki aynı zamanda bebek formülasına galakto-oligosakkaritler ve frukto-oligosakkaritler (FOS) takviyesi ile de elde edilir. Bunu takiben, Bifidobacterium türleri prebiyotikleri fermente ederek SCFA üretir ve bağışıklık sisteminin uyarılmasına katılır. Fetal ve erken çocukluk döneminde, primer kolonizasyon aşamasında, bifidobakteri ve laktobasil gibi probiyotik organizmalar pro- ve anti-inflamatuar yanıtlar arasında sağlıklı bir denge kurulmasını sağlamaktadır. Bu bakteriler konağın nöroimmün ve nöroendokrin gelişiminde temel rol oynamaktadır.

Yetişkinler için klasik prebiyotikler olan FOS, inülin, galakto-oligosakkaritler ve laktuloz, hepsi doğal olarak bulunan enginar, soğan, hindiba, sarımsak ve pırasa gibi sebzelerde yer alır (Maukonen ve

Saarela, 2015). Söz konusu prebiyotiklerle diyetin takviyesi sonucunda *Latobacilli*, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* ve *F. prausnitzii*'de artış gözlenmiştir. Prebiyotik kapasitesi için bazı gıdalar halen test edilmektedir. Bağırsak mikrobiyota bileşimini modüle edebilen ve genel popülasyona kolayca ulaşabilen prebiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler için bu araştırma ve testlerin devam etmesine ihtiyaç vardır.

Bağırsak mikrobiyotasının sindirimdeki rolü, onu enerji dengesizliğinde ve dolayısıyla beslenme bozukluklarında aracı bir faktör haline getirmektedir. Disbiozis bir patoloji ile ilişkili mikrobiyal dengesizliklerin olması durumu olarak tanımlanır. Obezite, yetersiz beslenme ve anoreksiya nervoza gibi beslenme bozukluklarında bağırsak mikrobiotasının disbiozisi gözlemlenmiştir (Alou vd. 2016; Gerard, 2016). Anoreksik hastaların bağırsak mikrobiotası üzerinde yeterince çalışılmamıştır ve bağırsak mikrobiyotasının bu hastalıkta nasıl bir rol oynadığı konusunda daha iyi bir anlayışa sahip olmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Buna karşın insan ve hayvan çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde obezitenin ve kardiyometabolik hastalıkların bağırsak mikrobiotasının doğasını değiştirdiği, bağırsak mikrobiyotasının bakteri dengesini değiştirmeye yönelik bir manipülasyonunun obez insanların tedavisi için yeni bir strateji olabileceğini ortaya koyulmuştur (Meijnikman vd. 2018; Micah vd. 2018).

Diğer taraftan bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunun inflamasyonu iyileştirebileceği, psikolojik sıkıntıyı azaltabileceği ve hatta obezite ile ilişkili metabolik hastalıkların önlenmesine katkıda bulunabileceği öngörülmüştür. Probiyotikler, stresle ilişkili gastrointestinal bozukluklarda güçlü terapötik etkilidirler. Probiyotiklerin hormonal ve nöro-kimyasal mekanizmaları ile nöro-psikiyatrik bozuklukları hafifletebileceği ileri sürülmüştür. Deneysel çalışmaların bulguları, doymuş yağların hem nöro-immun ve hem de nöro-psikiyatrik bozukluklar için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Mikrobiota ve Immunité

Bağırsak mikrobiyotasının doğuştan ve kazanılmış immun işlevler üzerinde kritik rol oynadığı gösterilmiştir (Backhed vd., 2007; Round vd., 2010). Bir çalışmaya göre perinatal dönemde oluşan mikrobiyota çeşitliliği naturel killer T lenfositler üzerinde ömür boyu devam eden bir etki meydana getirebilmektedir (Olszak vd., 2012). Mikrobiyota ve bağırsak mukozası arasındaki etkileşim, interlökin (IL) -8 ve IL-1 gibi proinflamatuvar, IL-10 ve TGF-B (transforming growth factor B) gibi çeşitli sitokin ve kemokinlerin üretimini düzenlemektedir (Neish, 2009). Ek olarak, mikrobiyota enterositlerin büyümesini uyararak bağışıklık sisteminin gelişimine yardım etmektedir. Bazı organizmalar bakteriyosin üreterek patojenlerin yapışmasını bloke eder ve immun yanıtı düzenleyip sekretuar IgA üretimini uyararak *Clostridia* gibi patojenlerden konağı korurlar (Tennyson vd., 2008). İntestinal mikrobiyotanın en önemli faaliyetlerinden birisi de alınan gıdalardan verimli kalori sağlaması olarak açıklanmaktadır. Diyetle alınan ve sindirilemeyen polisakkaritlerden fermentasyon yolu ile kısa zincirli yağ asidi oluşturması buna bir örnektir. Aynı zamanda, mikrobiyota K vitamini, çeşitli B vitaminleri, H₂, CO₂, metan gazı, lizin üretimini ve amonyak-üre dönüşümünü de gerçekleştirmektedir (Hooper vd., 2002).

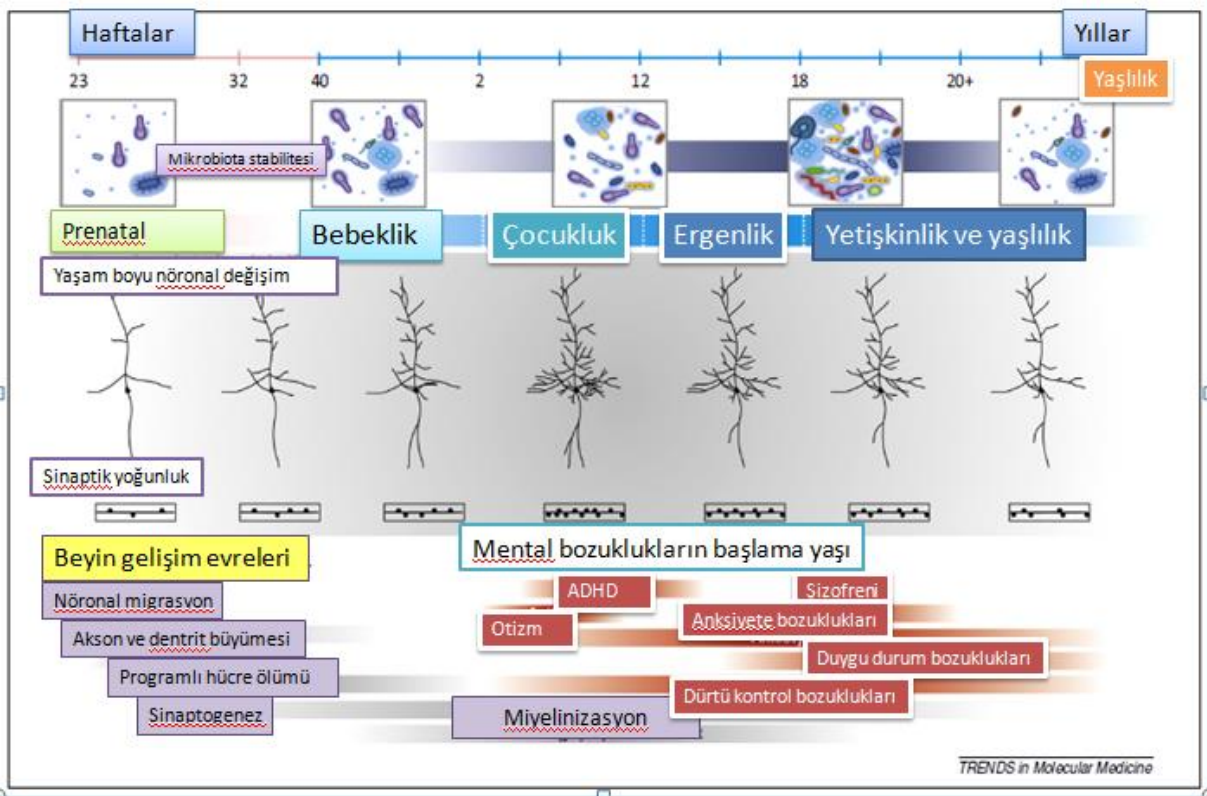
Mikrobiota ve İnflamasyon

Mikrobiyota dengesinde herhangi bir bozulma meydana geldiğinde; bağırsak geçirgenliğinde artma, kısa zincirli yağ asidi üretiminde değişme, kolon rezistansında azalma olduğu gösterilmiştir (Sekirov vd., 2010:). Patojenik antijenlerin dolaşıma karışması ile immun yanıt oluşabilir (Fetissov ve Dechelotte, 2011). Kemirgenlerle yapılan çalışmalarda, bağırsak permeabilitesindeki bozulma sebebiyle bakteri kaynaklı lipopolisakkaritlerin sistemik kan dolaşımına geçmesinin; TLR4 ve diğer TLR'lerin stimülasyonu ile inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırdığı gösterilmiştir (Ait-Belgnaoui vd., 2012). Bakteriyel çeşitlilikte azalma, özellikle anaerobik Firmicutes suşlarında azalmanın ve *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Proteus*, ve *Escherichia coli* gibi bakterilerin artışının hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyona bağlı ishaller, kolon kanseri, tip 2 diyabet ve obezite gibi sistemik hastalıkların patofizyolojisinde; inflamatuvar bağırsak hastalığı, ateroskleroz, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendrom, immun yetmezlik, otizm gibi birçok hastalıkta intestinal mikrobiyota içeriğinde değişiklik olduğu ortaya konulmuştur (Cani vd., 2007; Gao vd., 2017; Alou vd. 2016). Obezite vakalarında gram-negatif Proteobacteria daha fazla ve

Faecalibacterium prausnitzii gibi kısa zincirli yağ asidi üreten bakterilerin daha az olduğu gösterilmiştir (Kootte vd., 2012). Fizyolojik koşullarda sindirim sistemi mikrobiyotasında son derece dinamik bir denge söz konusudur. Günlük diyet ve çevre değişiklikleri ile mikrobiyotada kısa süreli değişiklikler gözlemlendiği gibi yaşlanmayla birlikte uzun süreli ve kalıcı değişiklikler meydana gelebilir. Özellikle bireyin beslenme alışkanlığı, gastrointestinal sistem mikrobiyotasını etkileyen majör faktörlerden birisidir. Karbonhidratlardan zengin beslenme alışkanlığı, mikrobiyotada belirgin değişikliklere yol açarken; insanlarda özellikle inulin içeren prebiyotik tüketimi *F. prausnitzii* ve *Bifidobacterium*'ların florada daha baskın hale gelmesine neden olmaktadır (Chassard ve Lacroix, 2013). Beslenme alışkanlıklarının, intestinal mikrobiyotanın oluşumu üzerine direkt etkili olduğu, aynı zamanda immün sistem gelişiminde de en önemli rolü oynadığı bilinmektedir. Diğer yandan intestinal mikrobiyota, immün sistem dışında birçok metabolik olayda etkili olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile intestinal mikrobiyotanın aslında birçok metabolik olayda, sistemik ve mukozal immün sistem fonksiyonlarında önemli işlevleri olan bir "organ" gibi davrandığı anlaşılmıştır (Kau vd., 2011; Ley, 2010). İntestinal mikrobiyotanın, gastrointestinal sistem epitelinin matürasyonu ve bağırsak peristaltizminin gelişimi üzerine etkileri göz önünde bulundurulduğunda, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi inflamasyon ile seyreden ve irritabl bağırsak hastalığı gibi motilite ile ilişkili hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (Manichanh vd., 2006; Saulnier vd.,2011). İntestinal mikrobiyota; beslenme ve metabolizma üzerine olan etkileri nedeniyle başta obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet olmak üzere, özellikle çocuklarda da atopik dermatit ve birçok allerjik hastalıkta rol oynamaktadır. Diğer yandan, intestinal mikrobiyotanın inflamasyon kaskadıyla olan yakın ilişkisi, romatoid artrit gibi otoinflamatuvar hastalıklarda da bağırsak mikroorganizmalarının etkili olmasına neden olmaktadır. Görüldüğü üzere intestinal mikrobiyota söz konusu olduğunda otizmden fibromiyaljiye kadar uzanan çok geniş bir hastalık spektrumunda bağırsak mikroorganizmalarının rolünden bahsetmek mümkündür (Vrieze vd., 2010; Hsiao vd. 2013).

Mikrobiota ve Nörogelişim

Bağırsak mikrobiyotası, beyin ve bağırsak arasında karşılıklı bir ilişki oluşturarak insan sağlığı üzerinde temel ve önemli bir rol oynar. Klinik gözlemler ve hayvan deneyleri beyin ile bağırsak arasında güçlü bir bağlantı olduğu yönünde çok sayıda kanıt ortaya koymuştur. Bu bağlantı intrauterin dönemde kurulup yaşam boyu etkisini sürdürmektedir. Bağırsaklarda yaşayan mikroorganizmaların bağırsak epiteli ve bağışıklık sistemi hücreleri ile iletişim içinde olduğu, bu iletişim sayesinde başta otoimmün hastalıklar olmak üzere obezite, diyabet gibi metabolik hastalıklar ve şizofreni, otizm, anksiyete, depresyon gibi nöropsikiyatrik bozukluklarla bağlantılı olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Sampson ve Mazmanian, 2015; Borre vd., 2014).Yeni araştırmalar, gastrointestinal sistemde yaşayan dost, zararlı ve probiyotik mikroorganizmaların bağışıklık sistemini, nöral yolları ve ardından merkezi sinir sistemini uyardığını ortaya koymaktadır. Bu mikroorganizmalar bağırsak beyin ekseninde rol oynayan gama-amino butirik asit ve serotonin gibi nöroaktif maddeleri üretmektedir. Preklinik hayvan deneyleri bazı probiyotik bakterilerin anksiyolitik ve antidepresan etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Evrensel ve Ceylan, 2015; Borre vd., 2014).



Şekil 2: Yaşam boyu mikrobiota stabilitesi/çeşitlilik derecesi ve ruhsal bozuklukların başlangıç yaşı bakımından nörogelişimsel dizilerin geçiş profili.

Bağırsak mikrobiotası insan sağlığı için esansiyeldir ve GİS ile CNS arasındaki çift yönlü iletişimde başyüncüdür. Yaşam boyunca mikrobiota dinamik olarak değişir, bebeklik, adolesan ve yaşlılık süresince kritik aşamalarda konak ile simbiotik ilişkiler kurar. Bu aşamalarda organizma dış stresörlere karşı duyarlıdır ve bu durum mental bozukluklarla sonuçlanabilir. Gelişmekte olan bağırsak Mikrobiyotasının erken yaşamda maruz kaldığı olumsuzluklar nörogelişimsel süreci etkileyebilir ve sonraki yaşamda olumsuz ruh sağlığı sonuçlarına yol açabilir. (Trends in Molecular Medicine, September 2014; 20(9):509-518'dan uyarlanmıştır).

Gastrointestinal sistem (GİS) en büyük immün organdır ve GİS ile ilgili ürünler nöropa-tojenik olabilir. (Severance vd., 2013). Mikrobiyotanın merkezi sinir sistemi üzerine etkisinin potansiyel mekanizmaları; mikrobiyal içerikteki değişiklikler (Collins ve Bercik, 2009), immün uyarılma, nöral yollar (nervus vagus aracılığıyla), triptofan metabolizması (O'Mahony vd., 2015), bağırsak hormonal cevabı (Wren ve Bloom, 2007), bakteriyel metabolitler (Borre vd., 2014) şeklinde özetlenebilir.

Karbonhidrat ağırlıklı diyetlerin fermentasyonu sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitleri sistemik dolaşıma karışarak beyin işlevlerini etkilemektedir (Macfarlane ve Macfarlane, 2003; Macfabe, 2012; Kimura vd., 2013). Nervus vagus ise beyin ile mide ve bağırsaklar arasında geniş bir otoban gibi doğrudan bağ kurmaktadır. Bağırsaklardaki hormonal, sinirsel ve bakteriyel değişim nervus vagus üzerinden beyine iletilmektedir (Perez-Burgos vd., 2013). Barsak mikrobiyotasının BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), siniptofizin, PSD-95 gibi pek çok nörotrofin ve protein salgılayarak beyin gelişimi ve plastisitesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Heijtz vd., 2011; Douglas-Escobar, 2013). Bu bağırsak-beyin eksenini, yani gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişim sistemi nöral (hem enterik hem de merkezi sinir sistemi), hormonal ve immünolojik sinyalleşmeler arasındaki homeostazda önemli bir rol oynamaktadır. Bu karmaşık ağ sayesinde bağırsak visseral mesajlar aracılığıyla beyni etkileyebilir, ya da tam tersine beyin -motilite, sekresyon ve müsin üretimi gibi- gastrointestinal fonksiyonları ve -mukozal immün sistem hücreleri tarafından sitokin üretiminin modülasyonu gibi- bağışıklık fonksiyonlarını etkileyebilir (Oriach vd., 2016).

Mikrobiyotanın şizofreni üzerine etkisinin incelendiği klinik araştırmada, serolojik immün belirteçler şizofrenler, bipolar hastalar ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmış ve sistemik dolaşıma katılan

mikrobiyal ürünlerin şizofrenlerde immun dengesizlikler yaptığı saptanmıştır (Severance vd., 2013). Mikrobiyota ve anksiyete/depresyon arasındaki ilişki daha çok hayvan deneylerinde incelenmiştir. *Campylobacter jejuni*'nin subklinik dozlarda oral yoldan verildiği farelerde immun cevap olmaksızın anksiyete benzeri davranışa yol açtığı gösterilmiştir (Lyte vd., 1998). Glukozla beslenmiş (GF) farelerde deneysel olarak yükseltilmiş hipotalamopituitar adrenal (HPA) eksen cevabı ve depresyon, sadece tek bir bakterinin, *Bifidobacterium infantis*'in verilmesiyle geriye döndürülebilmektedir (Desbonnet vd., 2010). *Bifidobacterium infantis* yenidoğan bağırsağında ve probiyotik ilaçlarda baskın şekilde bulunmaktadır. Antidepresan etki göstermesi nedeniyle bu bakteri "psikobiyotik" olarak tanımlanmıştır (Dinan vd., 2013).

Farelerde mikrobiyota ve anksiyete ile ilişkili davranışlar arasındaki bağlantı birçok çalışmayla gösterilmiştir (Neufeld vd., 2011; Heijtz vd., 2011; Clarke vd., 2013). On dört gün boyunca *Lactobacillus helveticus* ve *Bifidobacteria longum* verilen ratların, anksiyete testlerinde düşük puan aldıkları saptanmıştır (Messaoudi vd., 2011a). Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çift kör plasebo kontrollü ve randomize paralel gruplu çalışmada ise deneklere 30 gün boyunca *L.helveticus* ve *B.longum* ya da plasebo verilmiştir. Psikiyatrik parametreler testlerle değerlendirilmiştir. Her gün düzenli şekilde probiyotik kullanan deneklerde psikolojik stres düzeylerinin gerilediği, idrar serbest kortizol seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir (Messaoudi vd., 2011b). Başka bir deneyde 28 gün boyunca *Lactobacillus rhamnosus* verilen farelerde hem anksiyete hem depresyon puanlarında düşüş saptanmıştır (Bravo vd., 2011). Bağırsak beyin aksında immun düzenlemenin rolünü ortaya koyan araştırmada, yüksek yağlı diyetle elde edilen anksiyete benzeri davranış 21 gün süreyle *Lactobacillus helveticus* verilmesiyle önlenirken; IL-10 yoksunu farelerde aynı uygulama yapıldığında anksiyetede değişiklik elde edilememiştir (Ohland vd., 2013).

Klinik çalışmalarda Bacterioides ailesi depresyonla ilişkili bulunmuştur (Naseribafrouei vd., 2014). Sağlıklı bireylerde probiyotik bakterilerle fermente edilmiş sütler, duygusal merkezler üzerine olumlu etki oluşturmuştur. Berk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; depresyonda kronik, düşük düzeyli bir inflamatuvar durumun bulunduğunu, bunun da bağırsak permeabilite bozukluğu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Berk vd., 2013). Sağlıksız beslenme ve depresyon arasındaki ilişkide mikrobiyotanın anahtar rolünün olduğu düşünülmektedir. Prenatal valproik asit uygulamasıyla otistik davranışlar sergiler hâle getirilmiş farelerde nöroinflamatuvar belirteçlerin arttığı saptanmıştır (de Theije vd., 2014). Bu otistik davranışlar, *Bacteroides fragilis* ile tedavi edilmiştir. Bağırsak permeabilite bozuklukları, tight junction ekspresyonu ve sitokin üretimi sayesinde bakteri tarafından tamir edilmiştir. Otistik farelerde bir bakteri metaboliti olan 4-etil fenilsülfat düzeyi serumda yüksek saptanmıştır. Bu maddenin normal farelere verilmesiyle otistik davranışların ortaya çıktığı gözlenmiştir (Hsiao vd., 2013). Otistik çocuklarda bifidobakter türlerinde düşüklük, lactobacillus türlerinde yükseklik ve ayrıca bacterioides türlerinde de yükseklik (Finegold vd., 2010) saptanmıştır. Yüksek karbonhidratlı beslenme sonucunda bağırsaklarda kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin arttığı ve bunların sistemik dolaşıma karışmasıyla otistik davranışlara neden olduğu yönünde görüşler de vardır (Macfabe, 2013).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)'nda çok sayıda araştırma probiyotiklerin faydalı etkilerini ortaya koymuştur. Paralel gruplu plasebo kontrollü bir çalışmada *Bifidobacterium infantis* gastrointestinal belirtilerde belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir (O'Mahony vd., 2005). Bu tedavi etkisi proinflamatuvar sitokinlerin azalmasıyla açıklanmıştır. Beslenme tarzındaki değişikliklerinin bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğinde farklılaşmaya yol açarak öğrenme ve hafıza işlevlerini etkilediği gösterilmiştir (Sampson and Mazmanian, 2015). Muccioli ve arkadaşları, bağırsak mikrobiyotasının beyin sapındaki kanabinoid reseptörleriyle etkileşimi olduğunu, özellikle *Lactobacillus acidophilus*'un kanabinoid reseptörlerinin üretimini uyardığını ve böylelikle bu bakterinin obezite ile ilişkisinin olabileceğini öne sürmüştür (Muccioli vd., 2010). Bir fare deneyinde yüksek yağlı diyet alan farelerden gaita alınarak normal diyet uygulanan farelerin bağırsaklarına nakledilmiştir (fokal mikrobiyota transplantasyonu, FMT). Normal diyetle beslenen farelerin bağırsak duvarı devamlılığında bozulma, dolaşımdaki endotoksinlerde artma, TLR-2 ve TLR-4 düzeylerinde artma, nöroinflamasyonda artma, serebrovasküler homeostaziste bozulma ve davranış değişiklikleri saptanmıştır. Obez tip bağırsak mikrobiyotasının daha obezite oluşmadan immünolojik ve davranışsal değişikliklere neden olması ilginç bir bulgudur (Bruce-Keller vd., 2015).

FMT *Clostridium difficile* enfeksiyonu, İBH ve diğer inflamatuvar bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit ve crohn hastalığı) tedavisinde eskiden beri başarıyla uygulanmaktadır (Reddy ve Brandt, 2013). Kardiyometabolik ve otoimmün bozuklukların tedavisindeki etkinliği üzerine son zamanlarda çalışmalar artmıştır. İdeal olan yaklaşım ise FMT'na gerek kalmadan mikrobiyotayı probiyotiklerle restore etmek olmalıdır.

Mikrobiota ve Obezite

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, batı diyeti ile beslenen obez farelerin kolon mikrobiyotasında Firmicutes'in arttığı ve Bacteroidetes'in azaldığı saptanmıştır (Turnbaugh vd., 2008). Bacteroidetes'in sahip olduğu lipid ve karbonhidrat metabolizması ile ilişkili enzim genleri, Firmicutes'e göre daha azdır (Kallus ve Brandt, 2012). Bununla birlikte, Bacteroidetes ailesi içerisinde Bacteroidetes thetaiotaomicron'un konağın besin emilimi ve işlenmesini iyileştirdiği gösterilmiştir (Hooper vd., 2001). İnsan çalışmalarında obezlerde değişken Firmicutes/Bacteroidetes oranı saptanmıştır. Çalışmaların bazıları Firmicutes/ Bacteroidetes oranının arttığını (Armougom vd., 2009; Million vd., 2012; Santacruz vd., 2010), bazıları ise vücut kitle indeksi ile Firmicutes/Bacteroidetes oranı arasında ilişki olmadığını veya ters ilişki olduğunu göstermiştir (Arumugam vd., 2011; Moreno-Indias et al 2014). Turnbaugh ve arkadaşları obezlerde artmış Actinobacteria, azalmış Bacteroidetes saptarken Firmicutes miktarında ise anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (Turnbaugh vd., 2009). Obez hastalarda, zayıf kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı sayıda daha fazla *Lactobacillus* türünün (Firmicutes ailesinden) olduğunu bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır (Armougom vd., 2009). Diğer bir çalışmada, artmış *Lactobacillus reuteri* ile azalmış *Lactobacillus casei /paracasei* ve *Lactobacillus plantarum* sayılarının obezite ile ilişkili olduğu savunulmuştur (Million vd., 2012). Ayrıca, obezlerde kilo kaybettirici diyet altında butirat üreten Firmicutes sayısının azaldığı da gösterilmiştir (Duncan vd., 2008). Bir diğer obezite ile ilişkili bakteri Actinobacteria ailesine mensup *Bifidobacterium*'dur. Bir çok araştırmada azalmış *Bifidobacterium* sayısı ile obezite arasında ilişki bulunmuştur (Million vd., 2012; Schwartz vd., 2010; Kalliomaki vd., 2008).

İnsanlar üzerinde yapılmış birçok araştırmada obezite ile bakteriyel tür arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çocuklar ve gebelerde fazla kilolu olma ile *Staphylococcus aureus* arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Collado vd., 2008; Kalliomaki vd., 2008). Normal kilolu ve aşırı kilolu gebeler karşılaştırıldığında, Bacteroidetes'in sayıca azaldığı, *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* ve *Escherichia coli* 'nin arttığı bulunmuştur (Santacruz vd., 2010). Obez çocuklarda *Faecalibacterium prausnitzii* (Firmicutes ailesinden) sayısının obez olmayanlara göre arttığı bildirilmiştir (Balamurugan vd., 2010). Ayrıca, obez adolesanların kilo vermesinden sonra Bacteroidetes-Prevotella türünün arttığı da gösterilmiştir.

Bağırsak mikrobiyotasının obezite ve ilişkili metabolik hastalıklar üzerindeki potansiyel etkisine ilişkin birçok hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan birisi, enerji ekstraksiyonu hipotezidir. İnce bağırsaklarda, konağın sindirim enzimi olmadığı için sindirilemeyen dirençli nişasta ve fiberlerin mikrobiyata tarafından sindirilmesi ile ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) sağladığı ek enerji olarak tanımlanabilir. KZYA'leri asetat, propionat ve butirat kolonik mukoza tarafından emilerek lipid ve glukozun *de novo* sentezinde kullanılır. Bunun sonucunda günlük kaloringin %10'u kadar ek kalori sağlanır. Schwart, zayıf ve obezlerin fekal KZYA'lerini incelediğinde, KZYA'lerinin obezlerde %20 daha fazla olduğunu saptamıştır (Schwartz vd., 2010). Backhed, bağırsak mikrobiyotasının KZYA'leri ve lipopolisakkaridler gibi ürünleri ile konak gen ekspresyonunu düzenlediğini öne sürmüştür (Backhed vd., 2012). Zayıf fenotipte fareler yüksek yağlı diyet ile beslendiği zaman, farelerin iskelet kası ve karaciğerlerinde fosforilize olmuş adenosin monofosfat ile aktive protein kinaz seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Backhed vd., 2007). Ayrıca, açlık ile uyarılan yağ dokusu faktörünün mikrobiyata tarafından baskılanması lipopolisakkarit aktivitesinin artmasına ve beta oksidasyonda görevli "peroksisomal proliferator-aktive reseptör ko-aktivatör 1(Pgc-1)" in baskılanmasına neden olarak obezite gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (Backhed vd., 2012). Kısa zincirli yağ asitleri GPR41 ve GPR43 gibi 2 adet G protein aracılı reseptörün ligantıdır. GPR41 için ligand olan KZYA'leri fare kültürü adipositlerinde leptin ekspresyonunu uyarırken, asetat ve propionatın GPR43 üzerinden fare yağ hücrelerinde adipogenezisi uyardığı gösterilmiştir (Dewulf vd., 2011). Enerji artımı ve depolanmasına ek olarak mikrobiyotanın proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar özellikleri de obezite gelişimi ile ilişkili olabilir. Bakteri duvarından salınan lipopolisakkaritler

inflamasyonu başlatır ve Toll-like reseptörlerin (TLR) ekspresyonunu artırır. Mikrobiyatanın konağın yeme davranışlarını ve insülin direnci gelişimini TLR5'e bağlı olarak düzenlediği saptanmıştır (Caesar vd., 2010). Bundan başka, bağırsak permeabilitesi ve adipogenezisi kontrol eden endokannabinoid sistem ile mikrobiyata arasında bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (Geurts vd., 2011).

Antibiyotiklerin mikrobiyota bileşimini bozduğu bilinmektedir ve kısa süreli antibiyotik tedavisini takiben hızlı bir iyileşme gözlenirken, tekrarlanan antibiyotik tedavilerinden sonra yaygın etkiler elde edilebilir (Ge'ard, 2016; Dethlefsen vd., 2008) Yetmiş yıl önce, düşük dozda antibiyotik uygulamasının civcivlerde büyümenin desteklenmesiyle sonuçlandığı gösterilmiştir (Ge'ard, 2016). Bu etki memeli hayvancılığında (inekler, domuzlar ve koyunlar) doğrulanmıştır ve antibiyotikler 60 yıldan uzun bir süredir çiftlik hayvanlarında kilo alımını teşvik etmek için kullanılmıştır. İlginç olan, vücut kitlesindeki artışların sadece yaşamın erken döneminde antibiyotik maruziyeti ile elde edilmesidir.

İnsanlarda, 1950'lerde antibiyotik tedavilerinin büyümeyi destekleyici bir etkisi bildirilmiştir (Haight ve Pierce, 1955; Ozawa, 1955), ancak bu çalışmalar bağırsak mikrobiyotası ve obezite arasındaki yakın geçmişteki bilgilere kadar göz ardı edilmiştir. Bu nedenle, farklı ülkelerde bebeklik döneminde antibiyotik tedavisinin obezite gelişimi riski üzerindeki etkisini değerlendirmek için epidemiyolojik çalışmalar yakın zamanda başlatılmıştır. İlk yayınlanan sonuçlar, erken yaşamda antibiyotiklere maruz kalmanın artmış vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır (Ajslev vd., 2011; Bailey vd., 2014; Murphy vd., 2014; Trasande vd., 2013). Bu durum, son yıllarda Batı ülkelerinde obezite prevalansındaki artışa paralel olarak büyük çapta antibiyotik kullanımının rolü olabileceğini düşündürmektedir (Ge'ard, 2016; Ley vd., 2005).

Bağırsak mikrobiyotasının daha iyi anlaşılması ile antibiyotik, prebiyotik ve probiyotikleri içeren tedavi yaklaşımlarının obezite, diyabet ve ilişkili hastalıklar için yeni tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. Probiyotikler, tarımda uzun yıllardır büyüme-destekleyici etkileri için kullanılsa da, bazı çalışmalar probiyotiklerin hem hayvan modellerinde hem de insanlarda obezite ve ilişkili metabolik bozuklukları iyileştirebileceğini göstermiştir. Özellikle, Bifidobacterium içeren probiyotiklerin, yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde ve sığırcılarda bağırsak bariyer fonksiyonunu artırarak, bakteriyel translokasyon ve endotokseminin azalmasına yol açarak, ayrıca inflamasyon, insülin duyarlılığı ve yağ birikimi ile serum kolesterol ve trigliserid düzeylerini düzelterek bağırsakta yararlı etkiler gösterdikleri belirlenmiştir (Yin vd.,2010; Kondo vd.,2010; An vd., 2011; Chen vd., 2012; Chen vd.,2011; Cano vd., 2013; Moya-Perez vd., 2015). Cani ve arkadaşları (2008), yüksek yağ içerikli diyet alan obez farelere dört hafta boyunca ampicilin ve neomisin vermiş, sonuçta Lactobacillus, Bifidobacterium ve Bacteriodes-Prevotella sayısının azalarak mikrobiyatanın değiştiğini göstermişlerdir. Ayrıca metabolik endotoksemi, sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve yağ dokusundaki makrofaj infiltrasyonunun azaldığı saptanmıştır.Yine aynı araştırmacılar bir insan çalışmasında prebiyotiklerin doyma ve intestinal hormonlar üzerine etkisini araştırmış, iki hafta süreli prebiyotik tedavisinin bağırsak mikrobiyata fermentasyonunu iyileştirdiği, açlık durumunu azalttığı ve postprandiyal glukoz cevabını düzelttiğini göstermişlerdir. Bu etkiler esnasında plazma glukagon benzeri peptid-1 ve peptid YY'nin arttığı saptanmıştır (Cani vd., 2009). Parnel ve Reimer (2012), obez ve fazla kilolu hastalarda oligofruktoz desteğinin kilo ve açlık üzerine etkisini araştırmış, on iki haftalık tedavi sonunda hastalarda kilo kaybı, kalori alımında azalma ve glukoz toleransında artma gözlenmiş, bu değişiklikler postprandial ghrelin azalması ve peptid YY'nin artmasına bağlanmıştır. Lee ve arkadaşları (2006), probiyotik olarak *Lactobacillus rhamnosus*'u obez farelere sekiz hafta süre ile vermiş, süre sonunda farelerde kilo kaybı ve beyaz adipoz dokuda azalma olduğunu göstermiştir. Bu etkilerin adiposit boyutlarında azalmaya değil apoptozise bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Martinve arkadaşları (2008) ise insan mikrobiyotası taşıyan fareleri *Lactobacillusparacasei*, *Lactobacillus rhamnosus* ve plasebo ile beslemişler, plasebo ile karşılaştırıldığında probiyotik verilen farelerde hepatik lipid metabolizmasının değiştiğini, plazma lipoprotein seviyelerinin azaldığını ve glikolizin arttığını göstermişlerdir. Probiyotik, prebiyotik ve simbiyotiklerin enerji ekstraksiyonunu, endotoksemiye, yağ depolanmasını azaltıp, doyunluk ve enerji harcanmasını artırarak obezite riskini azaltacak potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (Moreno-Indias vd., 2014).

Mikrobiota ve Kanser

Bir konağın mikrobiyotası, kanser hassasiyetinde bir artış yada azalma yapabilir veya hiç bir etkisi olmayabilir. Kansere özgü mikroplara ve mikrobiyotalara nedensel roller vermek, karsinogenezde çevresel faktörlerle konak-mikrobiyota etkileşimlerini ortaya çıkarmak ve bu tür bilgilerin kanser teşhis ve tedavisi için kullanılmasını sağlamak yoğun ilgi alanlarıdır.

Kanser ve mikroplar arasındaki ilişki karmaşıktır. Kanser genel olarak konak genetiği ve çevresel faktörlerin bir hastalığı olduğu düşünülse de, mikroorganizmalar insan malignitelerinin ~% 20'sinde rol oynar. Dünya üzerinde yaşayan yaklaşık 3.7×10^{30} mikropun sadece 10 tanesi, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IACR) tarafından insanlar için kanserojen olarak belirlenmiştir (Ce De Martel, vd., 2012). Kanser, dünya genelinde ölümlerin en önde gelen ikinci nedenidir ve 2018'deki tahmini 9.6 milyon ölümden sorumludur. Küresel olarak, yaklaşık 6 ölümden 1'i kanserden kaynaklanmaktadır. Kanser yükünün 2018'de 18.1 milyon yeni vakaya ve 9.6 milyon kanser ölümüne yükseldiği bildirilmiştir (World Cancer Report. 2018). Kanser gelişiminde çevresel faktörler %90-95 oranında rol oynarken, genetik faktörlerin etkisi %5-10 kadardır. Çevresel faktörler arasında diyet, obezite, sigara kullanımı, enfeksiyonlar, radyasyon, stres, fiziksel aktivite azlığı ve çevre kirliliği sayılmaktadır. Beslenme alışkanlıkları ve obezitenin tüm çevresel faktörler arasında en yüksek etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Anand, vd., 2008). Mikrobiyotanın uzak organlardaki karsinogenezise, tümör nekrozis faktör (TNF) tarafından düzenlenen sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve epitelyal genotoksite ile katkıda bulunduğu tanımlanmıştır (Iida vd., 2013). P53 ya da tümör [protein 53](#) (TP53), hücre döngüsünü düzenleyen transkripsiyon faktör olarak tanımlanmaktadır. P53; genomik stabilitenin sağlanması, apoptozdaki rolü, DNA tamiri, hücre siklusunda G1/S regülasyonu ve anjiyogenez inhibisyonu gibi çok sayıda mekanizma ile antikanser aktivite göstermektedir (*Gilbert Developmental Biology, 10th ed; Mraz, vd., 2009*). N-mycdownstream-regulated gene1 (NDRG1); prostat, kolon ve meme kanserleri gibi çoğu kanserde downregüle olan metastaz süpresör gen olarak bilinmektedir (Thomas vd., 2008).NDRG1 gen upregulasyonunun tümör büyüme hızını baskıladığı ve metastazını önlediği gösterilmiştir.(Le ve Richardson, 2004). Serum-and glucocorticoid-regulated kinase1 (*SGK1*), serine/threonine kinaz ailesinin bir üyesidir (Lang, vd., 2010; Lang ve Shumilina, 2013). *SGK1*'in kanser ile yakın ilişkisi olduğu ve birçok tümörde belirgin bir şekilde upregüle olduğu gösterilmiştir (Lang, vd., 2009). Buna karşılık in vitro kanser hücresi çalışmalarında *SGK1* mRNA ekspresyonundaki azalma ile proliferasyon inhibisyonu arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Salis vd., 2014). Mikrobiyotanın önemli bakterilerinden olan bakteriodes fragilis kapsüler polisakkarit A ile IL-10 sekrete eden Treg diferensiyasyonunu sağlar ve bu mekanizma kolit gelişiminde koruyucu özelliğindedir (Mazmanian vd., 2008).

İnsan onkovirüsleri, onkogenleri konakçı genomlara entegre ederek karsinogenez başlatabilir. İnsan papillomavirüsleri (HPV), E6 ve E7 gibi onkoproteinleri eksprese eder. HPV + servikal kanserlerin son genomik analizlerinden elde edilen veriler, viral entegrasyonun, kanserde yerleşik rollere sahip yollarda konakçı genlerin amplifikasyonunu seçici olarak tetiklediğini göstermektedir.

Mikroplar ayrıca genomik stabiliteyi, hücre ölümüne karşı direnci ve proliferatif sinyalleme etkileyerek transformasyona yol açar. Pek çok bakteri, mikrobiyal dünyada hayatta kalmak ve rakiplerini öldürmek için DNA'ya zarar veren mekanizmalar geliştirmiştir. Ne yazık ki, bu bakteriyel savunma faktörleri karsinogenezde katkıda bulunan mutasyon olaylarına yol açabilir. Örnekler arasında pks locus tarafından kodlanan colibactin [B2 grubu Escherichia coli ve diğer Enterobacteriaceae (*Putze vd.,2009*) tarafından eksprese edilen], enterotoksijenik B. fragilis tarafından üretilen Bacteroides fragilis toksini (Bft) ile birkaç ϵ - ve γ -proteobacteria tarafından üretilen sitolethal distile toksin (CDT) sayılabilir. Colibactin, insan kolorektal kanserlerinde pks + E. coli'nin saptanması ve farelerde intestinal tümör oluşumunu hızlandırmak için colibactin eksprese eden E. coli yeteneği göz önüne alındığında, kolorektal karsinogenezde bir ilgi konusu olarak ortaya çıkmıştır (Artur vd., 2014). Biriken veriler ayrıca, kolon tümörlerinin hem insan hem de hayvan modellerinde (Boleij vd., 2015;. Dejea vd., 2014) enterotoksijenik B. fragilis'in rolünü destekler. Hem colibactin hem de CDT, memeli hücrelerinde çift iplikli DNA hasarına neden olabilir. Aksine, Bft, dolaylı olarak yüksek düzeyde reaktif oksijen türlerini (ROS) ortaya çıkararak etki eder ve bu da konakçı DNA'ya zarar verir (Goodwin vd., 2011). Kronik olarak yüksek ROS seviyeleri, bir konağın DNA onarım mekanizmalarını aşabilir ve böylece DNA hasarına ve mutasyonlara yol açar. Hasarlı DNA'nın ötesinde, çeşitli mikroplar karsinogenezde rol alan ana yollara etki eden proteinlere sahiptir. Hem

enflamatuar hastalıkların kronik, yüksek dereceli inflamasyonu (örn., İltihaplı bağırsak hastalığı), hem de malignitelerin ve obezitenin düşük dereceli sessiz inflamasyonu, tümöre izin veren bir çevreyi harekete geçirir. Reaktif oksijen ve nitrojen türleri, sitokinler ve kemokinler gibi inflamatuvar faktörler, tümör büyümesine ve yayılmasına katkıda bulunabilir. İnsan dokuları ve hayvan modellerinden elde edilen veriler, tümörlerin Toll-benzeri reseptörler dahil olmak üzere birçok desen tanıma reseptörünü düzenleyebileceğini ve aktive edebileceğini göstermektedir (Schwabe vd., 2013; Abreu ve Peek, 2014). Bu reseptörlerin aktivasyonu, kansere bağlı iltihaplanmanın ana düzenleyicisi olan NF- κ B aktivasyonunun ileriye dönük döngüleri ile sonuçlanır. NF- κ B'nin F. nucleatum tarafından aktivasyonu, model tanıma reseptör angajmanının veya E-cadherin'in FadA angajmanının bir sonucu olabilir. Nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon domeni benzeri reseptör (NLR) aile üyeleri NOD-2, NLRP3, NLRP6 ve NLRP12 gibi diğer patern tanıma reseptörleri, kolorektal kansere aracılık etmede bir rol oynayabilir; Bu NLR'lerde eksik olan fareler kolitle ilişkili kolorektal kansere (caCRC) karşı gelişmiş bir duyarlılık sergiler (Chen vd., 2011; Garet vd., 2015). Hem konakçı hem de mikropları, diyet lifi, yağlar, etanol ve fitoöstrojenlerin metabolizmasını etkiler. Mikroplarda olduğu gibi, metabolitler immün hücre fonksiyonunu, bariyer fonksiyonunu ve hücre çoğalmasını ve ölümünü etkileyebilir. Kanser üzerinde yerleşik bir etkiye sahip olan diyet lifi ve yağlarından üretilen metabolitler, son zamanlarda ilgi odağı olmuştur. Diyet lifinin bağırsak fermentasyonu, kolonik mikrobiyotanın üyeleri tarafından, asetik, propiyonik ve bütirik asitler dahil olmak üzere birkaç kısa zincirli yağ asidi (SCFA) üretilmesine neden olur. Bu SCFA'lar, miyeloid hücreler ve kolonik düzenleyici T hücreleri (Smith vd., 2013) üzerindeki anti-enflamatuar etkiler dahil olmak üzere birçok hücre tipi üzerinde, intratümöral inflamasyonun sonuçlarıyla bir dizi etkilere sahiptir. SCFA'nın etkileri bağlandıkları reseptörler tarafından ayarlanabilmektedir (örneğin, Niacr1 / Gpr109a, Gpr43, Gpr41 veya Olfr78). Gpr109a, niasin ve bütirat için bir reseptördür. Hem lifli epitelyal hücreler hem de bağırsak miyeloid hücreleri tarafından eksprese edilen, diyet lifinin ve mikrobiyotanın kolondaki etkilerine aracılık etmede önemli bir rol oynar. Gpr109a'nın bütirat ile aktivasyonu, düzenleyici T hücresi oluşumuna yol açan miyeloid hücrelerde anti-enflamatuar konakçı tepkileri ile sonuçlanır ve Gpr109a'nın kaybı, caCRC'ye duyarlılığı artırır (Garet vd., 2015).

SCFA'lar, hem reseptör aracılı hem de reseptörden bağımsız mekanizmalar yoluyla konakçı gen ekspresyon paternlerini, hücre proliferasyonunu ve hücre ölümünü de etkiler. SCFA'lar ve Gpr43'ün aktivasyonu, lösemi hücrelerinin proliferasyon oranını azaltır. ~ 70 insan kolon adenokarsinomu üzerinde yapılan bir çalışmada, sağlıklı dokuya karşı kanserde GPR43 ekspresyonu azalmıştır; Bir insan kolon kanseri çizgisinde GPR43'ün restorasyonu, SCFA maruziyeti üzerine apoptotik hücre ölümünü arttırmıştır (Tang vd., 2011). SCFA'ların konak hücrel süreçler üzerindeki etkileri, konsantrasyon ve konakçı genotipine göre değişir. Diyet lifi, mikrobiyota ve bütiratın kolorektal tümör oluşumuna ilişkisine dair farklı sonuçlara ulaşan iki yeni fare çalışması, bu heterojen cevabı SCFA'lara yansıtılmaktadır. Diyet lifi ve bütirat üreten bakteriler, kesin olarak tanımlanmış mikrobiyal toplulukları barındıran, özel diyetler almış ve azoxymetan ve dekstran sodyum sülfatla tedavi edilen farelerde tümörleri bastırdı (*Donohoe vd., 2014*). Bu çalışmanın verileri, kanser hücrelerinin glikolitik metabolizmasının, bütiratın azaltılmış metabolizması ve gelişmiş bütirat nükleer birikimi ile sonuçlandığı bir modeli desteklemiştir. Yüksek intranükleer bütirat seviyeleri histon asetilasyonunu arttırdı ve apoptozun artmasına ve hücrel proliferasyonun azalmasına yol açtı. Hem Apc genindeki mutasyonlar ve hem de Msh2 uyumsuzluk geni mutasyonları tarafından yönlendirilen bir intestinal tümör oluşumunun bir fare modelinde, mikrobiyota ve bütirat tümör destekleyici etkilere sahiptir (Belcheva vd., 2014). Bütiratın bu model sistemdeki başlıca etkisi, Msh2 eksikliği olan epitelyal hücrelerde hiperproliferatif bir yanıt oluşturmaktır. Kanser genetiği ve bütirat konsantrasyonları, SCFA'ların bu çalışmalar arasındaki tümörjenez üzerindeki farklı etkilerinde kritik faktörlerdir. Bu çalışmalar, mikrobiyom, diyet ve kanser temel bilim verilerinin kanser riskini azaltmak için diyet müdahaleleri için fikir birliği ilkelerine dönüştürülmesinin zorluklarını vurgulamaktadır. Tek bir mikrobiyal metabolitin, tümör modellerinde bir dizi etkiye aracı olabileceği göz önüne alındığında, araştırmacılar, sağlık ve kanser duyarlılığı için insan mikrobiyal meta-metabolomunun etkilerini açığa çıkarmak için ek deneysel sistemlere ihtiyaç duyacaktır.

Bağırsak mikrobiyotası ayrıca kemoterapinin etkinliğini de etkiler. Oksaliplatin, birkaç gastrointestinal maligniteyi tedavi etmek için kullanılan bir platin bazlı kemoterapidir. Birlikte mikrobiyota ve

bağışıklık sistemi oksaliplatinin etkinliğine katkıda bulunur. Yüksek seviyeli ROS üretimi için bağırsak mikrobiyo asal miyeloid hücreleri. Ortaya çıkan intratümöral oksidatif stres, oksaliplatinle ilişkili DNA hasarını artırır ve kanser hücresi ölümünü tetikler. Hematolojik malignitelere ve solid tümörlerde kullanılan alkilleyici bir ajan olan siklofosamid, ince bağırsak epitelyumuna zarar verebilir. Takip eden bariyer ihlali bağırsak mikrobiyotaya bağımlı, T yardımcı (TH) hücre aracılı antitümör yanıtları ile sonuçlanır (Garet vd., 2015). Model sistemlerde kemoterapiye yanıt olarak bağırsak mikrobiyotalarının rollerinin belirlenmesi ve kanser riski taşıyan ve risk altındaki hastalarda mikrobiyom analizi ile epidemiyolojik çalışmaların üstlenilmesi, mikrobiyotayı etkinliğini artıran veya kemoterapilerin toksisitesini azaltan bir adjuvan tedavi olarak gerçekleştirmek için kritik olacaktır.

İnsanlarda Müdahaleler:

Diyet, Pro ve Prebiyotikler ve Fekal Mikrobiota Transplantasyonu

Daha önce de belirtildiği gibi, bağırsak mikrobiyotaya bileşiminin yanı sıra bağırsak mikrobiyal fonksiyonu, konağın beslenmesi ile yüksek oranda ilişkilidir. Endüstrileşmiş ülkelerdeki bitkisel bazlı diyet posasının göreceli yetersizliğinin, obezite ve ilişkili komplikasyonların artan prevalansına katkıda bulunacak şekilde, bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonel kapasitesindeki yaygın değişimin arkasında bir itici güç olduğu ileri sürülmüştür (Meijnikman vd., 2018). Makrobesin alımına ek olarak, yapay tatlandırıcılar gibi gıda katkı maddelerinin, hem bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde ve fonksiyonunda değişikliğe yol açtığı, hem de metabolik sendromun özelliklerinde artışı indüklediği gösterilmiştir (Chassaing vd., 2015; Suez vd., 2014). Bağırsak mikrobiyotasına kolaylıkla erişilebildiği ve besin kompozisyonundaki değişikliklere hızlı bir şekilde cevap verdiği için, diyet takviyeleri obezite için çekici bir tedavi hedefi olarak öne sürülmüştür. Bununla birlikte, diyetlere uyumun genel olarak düşük olması yanı sıra, bireylerin diyetlere yanıtı arasında büyük farklılık bulunması bu yöndeki çabaları zorlaştırmaktadır. Örneğin, kompleks karbonhidrat takviyesi, sıkı kontrol edilen 10 haftalık diyet müdahalesine katılan tüm deneklerin bazılarında nişasta indirgeyici taksonu artırmıştır (Walker vd., 2011). Tam tahıl ekmeği ile 3 günlük bir müdahalenin ardından glikoz metabolizması düzelen denekler, müdahalelerden sonra, yanıt vermeyenlere göre daha yüksek oranda *Prevotella* / *Bacteroidetes* oranına sahip olmuştur (Kovatcheva-Datchary vd., 2015). Diyete bireyler arası cevaptaki farklılık, özellikle Zeevi ve çalışma arkadaşlarının (Zeevi vd., 2015), yüksek glisemik yüklü bir yemeğe bireysel postprandiyal glisemik yanıtın yüksek oranda değişken olduğunu gösteren dönüm noktası niteliğindeki çalışması ile daha iyi anlaşılmıştır. Bu cevap bireysel mikrobiyota kompozisyonu ile ilişkilidir. İlginç bir şekilde, bir makine öğrenme yaklaşımı kullanılarak, belirli bir diyet rejiminin bireysel tepkisi ve başarısı, mevcut mikrobiyota bileşimi temelinde tahmin edilebilir. Bu çalışma, bağırsak mikrobiyotalarının diyet stratejilerine yanıt verme rolüne dair önemli bir öngörü sağlamıştır. Diyetle indüklenen kilo verme rejimlerine karşı daha düşük tepki oranına sahip olduğu tahmin edilen insanların bağırsak mikrobiyotaya bileşimini modifiye etmek için yeni, kişiselleştirilmiş prebiyotikler veya probiyotikler kullanmak, diyet stratejilerinin etkinliğini optimize edebilir.

Probiyotikler, konakçı metabolizmasını doğrudan iyileştirme potansiyeline sahip olan (örn., Bağırsak bariyeri fonksiyonunu iyileştirerek veya SCFA üretimini artırarak) veya pH'ı, antibakteriyel bileşik üretimini modüle ederek ve patojenlerle rekabet ederek bağırsak dengesini daha elverişli hale getirebilme kapasitesine sahip olan canlı mikroorganizmalardır (Micah vd., 2018). İnsanlarda, *Lactobacillus reuteri* uygulaması, obez, insülin dirençli deneklerde artan insülin sekresyonu ile ilişkili bulunmuştur (Simon vd., 2015). Ayrıca, fazla kilolu kişilerde çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma (Kadooka vd., 2010), *Lactobacillus gasserii*'nin sadece fermente süt kullanımına kıyasla kilo kaybı üzerindeki yararlı etkilerini göstermiştir.

Prebiyotikler, mikrobiyal bileşim ve fonksiyon üzerinde olumlu bir etki yaratan mikrobiyal olmayan varlıklardır (genellikle diyet lifleridir). Prebiyotikler bu nedenle bağırsak mikrobiyotalarını modüle etmek için uygun bir araç olabilir. Prebiyotiklerin takviyesi, hem insanlarda hem de farelerde plazma lipid seviyeleri ve glisemik kontrolde iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (Robertson vd., 2005; Cani vd., 2007). Oligofruktozun farelerde tokluk teşvik edici PPY ve GLP-1 hormonunun salınımını arttırdığı gösterilmiştir. T2DM'li insanlarda, oligofruktozun yararlı bir prebiyotik olduğu kanıtlanmıştır: 3 ay boyunca takviye edilmesi, plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında kilo kaybı ve

glukoz kontrolünü arttırmıştır (Parnell ve Reimer, 2009). Probiyotik suşların artırılması, probiyotik suş yönetiminin etkinliğini artırmaya yardımcı olabilir. Gıda endüstrisinin mikrobiota bileşimi ve fonksiyonun modüle etmek için yeni prebiyotikler ve probiyotiklerin geliştirilmesine odaklanması bu yöndeki çabalara katkı sağlayabilir.

Fekal mikrobiota transplantasyonu: FMT'nin uzun bir tıbbi geçmişi vardır ve birkaç GI hastalığının tedavisi için kullanılmıştır. 1700 yıl kadar önce, FMT, Çin'de gıda zehirlenmesi ve ishali olan hastaları tedavi etmek için uygulanmıştır (Zhang vd., 2012). Hijyenin bulaşıcı hastalıkları önlemede önemli bir rol oynadığının anlaşılmasından sonra FMT modası geçmiş oldu. 1958'de, uzun bir sessizlik döneminden sonra, FMT, fulminan enterokoliti tedavi etmedeki kullanımını takiben tekrar ilgi topladı (Eiseman vd., 1958). FMT'nin tedavi modalitesi olarak gerçek atılımı, açık etiketli, randomize, kontrollü bir çalışmanın yayınlanmasından sonra olmuştur. FMT şimdi tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonunun tedavisi için tercih edilen yöntemdir. Bununla birlikte, FMT, aynı zamanda, inflamatuvar bağırsak hastalığı, obezite ve metabolik sendrom dahil olmak üzere geniş bir hastalık yelpazesi için terapötik modalite olarak da ilgi çekicidir. Ayrıca, nörolojik ve psikolojik bozukluklar FMT'den fayda sağlayabilir. İnsanlardaki iki ayrı çalışmada, FMT'nin insülin duyarlılığı üzerinde yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Etkiler zamansal ve değişken olsa da, FMT'nin metabolik sendrom için bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç

Yeni nesil sıralama tekniklerinin kullanılmasından bu yana, çok sayıda çalışma, obezite ve diyabet gelişiminde bağırsak mikrobiyotasının veya bağırsak mikrobiyal metabolitlerinin bileşimi arasında çarpıcı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, sadece birkaç çalışma, insanlarda metabolik hastalıkların gelişiminde bağırsak mikrobiyotasının önemli rolünün mekanik veya nedensel kanıtını sağlamıştır. Etnik köken, konağın genetiği, diyet alışkanlıkları ve ilaç kullanımı arasındaki karmaşık etkileşim, mikrobiyal toplumu şekillendirmede önemli bir rol oynamaktadır. Bakteriyel metabolitler ve bakterilerden türetilen bileşenler, insan metabolizmasının önemli modifiye edicileri olabilir. Genetik, değişmiş bağırsak mikrobiyomu / metaboliti ve bağışıklık arasındaki ilgi çekici bir etkileşim, T1DM'nin gelişiminde rol oynayabilir. Obezite ve / veya T2DM geliştirme riski yüksek olan hastalarda erken müdahale, mikrobiyota bazlı diyet stratejileri veya fekal mikrobiota transplantasyonu (FMT) gibi kişiselleştirilmiş bir yaklaşımda bağırsağın mikrobiyal modülasyonundan yararlanabilir. Bağırsak mikrobiyotalarının metabolik hastalık gelişimini etkileyip etkilemediğini anlamak için büyük insan kohortlarındaki prospektif ve müdahale çalışmalarının mekanistik çalışmalar ile birleştirilmesi gerekir. Multiomik bir yaklaşım kullanarak, konak-mikrop, mikrop-mikrop ve diyet-mikrop etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması sağlanabilir. Böylece, metabolik hastalıkların gelişiminin altında yatan mekanizmaların hiyerarşisine ışık tutulmuş ve bireye özgü bir bağırsak mikrobiyotasının belirlenmesine olanak sağlanmış olacaktır. Bu, kardiyometabolik hastalık gelişimini tahmin etmek için stratejilerin geliştirilmesini hızlandıracak ve daha da önemlisi, insanlarda metabolik patolojileri ele almak için kişiselleştirilmiş, mikrobiyota bazlı müdahalelerin geliştirilmesi için araçlar oluşturacaktır. Bu alandaki multidisipliner araştırmalar, kanıta dayalı veri sağlamak ve belirli mikropların rollerine ışık tutmak için yardımcı olacaktır. Bir sonraki adım, bağırsak mikrobiyotasını obeziteyi ve ilişkili metabolik bozuklukları önleyecek veya tedavi edecek şekilde modifiye etmek için farmakolojik, diyetel veya fekal transplant müdahalelerinin keşfedilmesi olacaktır.

Kaynaklar

- Abreu, M.T., Peek, Jr R.M. (2014). Gastrointestinal malignancy and the microbiome. *Gastroenterology* 146,1534–1546.e3 doi:10.1053/j.gastro.2014.01.001
- Ait-Belgnaoui, A., Durand, H., Cartier, C., Chaumaz, G., Eutamene, H., Ferrier, L., Houdeau, E., Fioramonti, J., Bueno, L., Theodorou, V. (2012). Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 37(11):1885-95. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.024.
- Ajslev, T.A., Andersen, C.S., Gamborg, M., Sorensen, T.I., Jess, T. (2011). Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)* 35(4):522–529. doi:10.1038/ijo.2011.27

- Alou, M.T., Lagier, J.C., Raoult, D. (2016). Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. *Human Microbiome Journal*; 1: 3–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humic.2016.09.001>
- An HM, Park SY, Lee do K, Kim JR, Cha MK, Lee SW, Lim HT, Kim KJ, Ha NJ. (2011). Antiobesity and lipid-lowering effects of Bifidobacterium spp. in high fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis* 10:116. doi:10.1186/1476-511X-10-116
- Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, et al. (2008). Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharmaceutical Research*; 25(9): 2097–2116.
- [Armougom, F.](#), [Henry, M.](#), [Viallettes, B.](#), [Raccach, D.](#), [Raoult, D.](#) (2009). Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One*. 4(9):e7125. doi: 10.1371/journal.pone.0007125.
- Artur JC, et al: (2014). Microbial genomic analysis reveals the essential role of inflammation in bacteria-induced colorectal cancer. *Nat. Commun.* 5, 4724. doi:10.1038/ncomms5724
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D.R., Fernandes, G.R., Tap, J., ..., Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473(7346):174–180. doi:10.1038/nature09944
- [Bäckhed, F.](#), [Manchester, J.K.](#), [Semenkovich, C.F.](#), [Gordon, J.I.](#) (2007). Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 16;104(3):979-84.
- Backhed, F., Fraser, C.M., Ringel, Y., Sanders, M.E., Sartor, R.B., Sherman, P.M., Versalovic, J., Young, V., Finlay, B.B. (2012). Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 12(5):611–622. doi:10.1016/j.chom.2012.10.012
- Bailey, L.C., Forrest, C.B., Zhang, P., Richards, T.M., Livshits, A., DeRusso, P.A. (2014). Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr* 168(11):1063–1069. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1539
- Balamurugan, R., George, G., Kabeerdoss, J., Hepsiba, J. (2010). Quantitative differences in intestinal Faecalibacterium prausnitzii in obese Indian children. *British Journal of Nutrition*; 103 (3): 335-338. <https://doi.org/10.1017/S0007114509992182>
- Battson, M.L., Lee, D.M., Weir, T.L., Gentile, C.L. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *Journal of Nutritional Biochemistry* 56 (2018) 1 – 15
- Belcheva A, et al. (2014). Gut microbial metabolism drives transformation of MSH2-deficient colon epithelial cells. *Cell* 158, 288–299 doi:10.1016/j.cell.2014.04.051
- Berk, M., Williams, L.J., Jacka, F.N., O’Neil, A., Pasco, J.A., Moylan, S., Allen, N.B., Stuart, A.L., Hayley, A.C., Byrne, M.L. and Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, 11: 200
- Boleij A, et al. (2015). The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. *Clin. Infect. Dis.* 60, 208–215 doi:10.1093/cid/ciu787
- Borre, Y.E., O’Keeffe, G.W, Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T.G., and Cryan, J.F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine*, Vol. 20, No. 9: 509-518.
- [Bravo, J.A.](#), [Forsythe, P.](#), [Chew, M.V.](#), [Escaravage, E.](#), [Savignac, H.M.](#), [Dinan, T.G.](#), [Bienenstock, J.](#), [Cryan, J.F.](#) (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 108(38):16050-5. doi: 10.1073/pnas.1102999108.
- [Bruce-Keller, A.J.](#), [Salbaum, J.M.](#), [Luo, M.](#), Blanchard, E., [Welsh, D.A.](#), [Berthoud, H.R.](#) (2015). Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry*. 77(7):607-15. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.012.
- Caesar, R., Fak, F., Backhed, F. (2010). Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J Intern Med*, 268: 320–328. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02270.x>

- [Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A.M., Fava, F., Tuohy, K.M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., ..., Burcelin, R.](#) (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. [Diabetes](#),56(7):1761-72.
- Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 50(11):2374–2383.
- Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 57(6):1470–1481
- Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, De Backer F, Neyrinck AM, Delzenne NM. (2009). Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr*. 90(5):1236–1243. doi:10.3945/ajcn.2009.28095
- Cano PG, Santacruz A, Trejo FM, Sanz Y. (2013). Bifidobacterium CECT 7765 improves metabolic and immunological alterations associated with obesity in high-fat diet-fed mice. *Obesity (Silver Spring)* 21(11):2310–2321. doi:10.1002/oby. 20330
- Ce De Martel, J. Ferlay, S. Franceschi, J. Vignat, F. Bray, D. Forman, M. Plummer. (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 13, 607–615. [10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](#) pmid:22575588 doi:10.1016/S1470-2045(12)70137-7).
- Charbonneau, M.R., O'Donnell, D., Blanton, L.V., Totten, S.M., Davis, J.C.C., Barratt, M.J., et al. (2016). Sialylated milk oligosaccharides promote microbiota-dependent growth in models of infant undernutrition. *Cell*;164:859–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.024>.
- Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, Gewirtz AT. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*.519(7541):92–96.
- Chassard, C and Lacroix, C. (2013). Carbohydrates and the human gut microbiota. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 16:453 – 460 DOI:10.1097/MCO.0b013e3283619e63
- Chen J, Wang R, Li XF, Wang RL. (2011). Bifidobacterium longum supplementation improved high-fat-fed-induced metabolic syndrome and promoted intestinal Reg I gene expression. *Exp Biol Med* 236(7):823–831. doi:10.1258/ebm.2011.010399
- Chen J, Wang R, Li XF, Wang RL. (2012). Bifidobacterium adolescentis supplementation ameliorates visceral fat accumulation and insulin sensitivity in an experimental model of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 107(10):1429–1434. doi:10.1017/S0007114511004491
- Chen GY, et al: (2011). A functional role for Nlrp6 in intestinal inflammation and tumorigenesis. *J. Immunol*. 186, 7187–7194. doi:10.4049/jimmunol.1100412
- [Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R.D., Shanahan, F., Dinan, T.G., Cryan, J.F.](#) (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. [Mol Psychiatry](#). 18(6):666-73. doi:10.1038/mp.2012.77.
- Collado, M.C., Isolauri, E., Laitinen, K., Salminen, S. (2008). Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 88(4):894–899.
- Collins, S.M. and Bercik, P. (2009). The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. [Gastroenterology](#). 136(6):2003-14. doi:10.1053/j.gastro.2009.01.075.
- [de Theije, C.G., Wopereis, H., Ramadan, M., van Eijndthoven, T., Lambert, J., Knol, J., Garssen, J., Kraneveld, A.D., Oozeer, R.](#) (2014). Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. [Brain Behav Immun](#). 37:197-206. doi:10.1016/j.bbi.2013.12.005..

- Dejea CM, et al. (2014). Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111, 18321–18326 doi:10.1073/pnas.1406199111
- [Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Kiely, B., Cryan, J.F., Dinan, T.G.](#) (2010). Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 170(4):1179-88. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005.
- Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M.L., Relman, D.A. (2008). The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 6(11):e280. doi:10.1371/journal.pbio.0060280
- Dewulf, E.M., Cani, P.D., Neyrinck, A.M., Possemiers, S., VanHolle, A., Muccioli, G.G., Deldicque, L., ..., Delzenne, N.M. (2011). Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR γ -related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 22 (8): 712-722. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.05.009>
- [Dinan, T.G., Stanton, C., Cryan, J.F.](#)) 2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 74(10):720-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
- *Donohoe, D.R., Holley, L.B., Collins, S.A., Montgomery, A.C., Whitmore, A., Hillhouse, K.P., Curry, S.W., Renner, A., et al.* (2014). A gnotobiotic mouse model demonstrates that dietary fiber protects against colorectal tumorigenesis in a microbiota- and butyrate-dependent manner. *Cancer Discov.* 10.1158/2159-8290.CD-14-0501 doi:10.1158/2159-8290.CD-14-0501
- [Douglas-Escobar, M., Elliott, E., Neu, J.](#) (2013). Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr.* 167(4):374-9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.497.
- Duncan, S.H., Lobley, G.E., Holtrop, G., Ince, J., Johnstone, A.M., Louis, P., Flint, H.J. (2008). Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)* 32(11):1720–1724.
- Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., et al. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*; 308: 1635 -8.
- Evrensel, A. and Ceylan, M.E. (2015). The Gut-Brain Axis: The Missing Link in Depression. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 13(3): 239–244. doi: [10.9758/cpn.2015.13.3.239]
- Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. (1958). Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 44(5):854–859
- Fetissov, S.O., Dechelotte, P. (2011). The new link between gut-brain axis and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*;14(5):477-82. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834936e7.
- [Finegold, S.M., Dowd, S.E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K.E., Wolcott, R.D., Youn, E., Summanen, P.H., Granpeesheh, D., Dixon, D., Liu, M., Molitoris, D.R., Green, J.A.](#) (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 16(4):444-53. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.06.008.
- Flint, H.J., Duncan, S.H., Scott, K.P., Louis, P. (2015). Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proc Nutr Soc*;74:13–22. <http://dx.doi.org/10.1017/S0029665114001463>.
- Gao, R., Gao, Z., Huang, L. & Qin, H. (2017). Gut microbiota and colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 36:757–769 DOI 10.1007/s10096-016-2881-8
- Garet WS, et al.(2015). Cancer and the microbiota. *Science*, 348 (6230): 80-86
- Gerard, P. (2016). Gut microbiota and obesity. *Cell. Mol. Life Sci.* 73:147–162 doi: 10.1007/s00018-015-2061-5
- [Geurts, L., Lazarevic, V., Derrien, M., Everard, A., Van Roye, M., Knauf, C., Valet, P.](#), et al. (2011). Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue. *Front Microbiol*. 13;2:149. doi: 10.3389/fmicb.2011.00149
- *Gilbert, Scott F. Developmental Biology, 10th ed. Sunderland, MA USA: Sinauer Associates, Inc. Publishers. p. 588*

- Graf, D., Di Cagno, R., Fak, F., Flint, H.J., Nyman, M., Saarela, M. and Watzl, B. (2015). Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microbial Ecology in Health & Disease*, 26: 26164 - <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v26.26164>
- Goodwin AC, et al: (2011). Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 15354–15359 doi:10.1073/pnas.1010203108
- Haight, T.H., Pierce, W.E. (1955). Effect of prolonged antibiotic administration of the weight of healthy young males. *J Nutr* 56(1):151–161
- Heijtz, R.D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M.L., Forsberg, H., and Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(7): 3047–3052.
- Hooper, L.V., Wong, M.H., Thelin, A., Hansson, L., Falk, P.G., Gordon, J.I. (2001). Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 291(5505):881-4.
- Hooper, L.V., Midtvedt, T., Gordon, J.I. (2002). How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr*;22:283-307.
- Hsiao, E.Y., McBride, S.W., Hsien, S., Sharon, G., Embriette, R., Hyde, E.R., McCue, T., Codelli, J.A., Chow, J., Reisman, S.E., Petrosino, J.F., Patterson, P.H. and Mazmanian, S.K. (2013). The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism. *Cell*. Dec 19; 155(7): 1451–1463. doi: [10.1016/j.cell.2013.11.024]
- Iida, N., Dzutsev, A., Stewart, C. A., Smith, L., Bouladoux, N., Weingarten, R. A., Molina, D. A. et al. (2013). Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*. 342: 967–970.
- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*; 21:8787–803. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>.
- Kadooka, Y., Sato, M., Imaizumi, K., Ogawa, A., Ikuyama, K., Akai, Y., Okano, M., Kagoshima, M., Tsuchida, T. (2010). Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 64(6):636–643.
- Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. (2008). Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 87(3):534–538
- Kallus SJ, Brandt LJ. (2012). The intestinal microbiota and obesity. *J Clin Gastroenterol*. Jan;46(1):16-24. doi: 10.1097/MCG.0b013e31823711fd.
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. (2011). Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 15;474(7351):327-36. doi: 10.1038/nature10213.
- Kim MS, Hwang SS, Park EJ, Bae JW. (2013). Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation. *Environ Microbiol Rep*; 5: 765 -75.
- Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, Terasawa K, Kashihara D, Hirano K, Tani T, Takahashi T, Miyauchi S, Shioi G, Inoue H, Tsujimoto G. (2013). The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 4:1829. doi: 10.1038/ncomms2852.
- Kondo S, Xiao JZ, Satoh T, Odamaki T, Takahashi S, Sugahara H, Yaeshima T, Iwatsuki K, Kamei A, Abe K. (2010). Antiobesity effects of *Bifidobacterium breve* strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem* 74(8):1656–1661. doi:10.1271/bbb.100267
- Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie GM, Zoetendal EG, de Vos WM, Groen AK, Hoekstra JB, Stroes ES, Nieuwdorp M. (2012). The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 14(2):112-20. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01483.x.

- Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, Lee YS, De Vadder F, Arora T, Hallen A, Martens E, Björck I, Backhed F. (2015). Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of prevotella. *Cell Metab.* 22(6):971–982.
- Lang, F., Artunc, F., Vallon, V. (2009). The physiological impact of the serum and glucocorticoid-inducible kinase SGK1. *Curr Opin Nephrol Hypertens*;18:439–48.
- Lang, F, Strutz-Seebohm, N., Seebohm, G., Lang, U. (2010). "Significance of SGK1 in the regulation of neuronal disease". *The Journal of Physiology* 588 (18): 3349–3354. doi:10.1113/jphysiol.2010.190926.
- Lang, F., Shumilina, E. (2013). "Regulation of ion channels by the serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1". *The FASEB Journal* 27.
- Lang JM, Eisen JA, Zivkovic AM. (2014). The microbes we eat: abundance and taxonomy of microbes consumed in a day's worth of meals for three diet types. *PeerJ* 2:e659; DOI 10.7717/peerj.659
- Le, N.T. and Richardson, D.R. (2004). Iron chelators with high antiproliferative activity up-regulate the expression of a growth inhibitory and metastasis suppressor gene: a link between iron metabolism and proliferation. *Blood*, 104:2967–2975.
- Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, Paek KS, Lee Y, Park JH. (2006). Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta* 1761(7):736–744. doi:10.1016/j.bbali.2006.05.007
- Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(31):11070–11075
- Ley RE. (2010). Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol.* 26(1): 5-11. doi: 10.1097/MOG.0b013e328333d751.
- [Lozupone CA](#), [Stombaugh J](#), [Gonzalez A](#), [Ackermann G](#), [Wendel D](#), [Vázquez-Baeza Y](#), [Jansson JK](#), [Gordon JI](#), and [Knight R](#). (2013). Meta-analyses of studies of the human microbiota. *Genome Res.* 23(10): 1704–1714. doi: [[10.1101/gr.151803.112](#)]
- [Lyte M](#), [Varcoe JJ](#), [Bailey MT](#). (1998). Anxiogenic effect of subclinical bacterial infection in mice in the absence of overt immune activation. *Physiol Behav.* 65(1): 63-8.
- MacFabe DF. (2012). Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis.* 23: 10.3402/mehd.v23i0.19260.
- [MacFabe D](#). (2013). Autism: Metabolism, Mitochondria, and the Microbiome. *Glob Adv Health Med.* 2(6): 52–66. doi: [[10.7453/gahmj.2013.089](#)]
- [Macfarlane S](#), and [Macfarlane GT](#). (2003). Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc.* 62(1):67-72.
- Manichanh C, [Rigottier-Gois L](#), [Bonnaud E](#), [Gloux K](#), [Pelletier E](#), [Frangeul L](#), [Nalin R](#), [Jarrin C](#), [Chardon P](#), [Marteau P](#), [Roca J](#), and [Dore J](#). (2006). Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 55(2): 205–211. doi: [[10.1136/gut.2005.073817](#)]
- Martin FP, Wang Y, Sprenger N, Yap IK, Lundstedt T, Lek P, Rezzi S, Ramadan Z, van Bladeren P, Fay LB, Kochhar S, Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. (2008). Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model. *Mol Syst Biol* 4:157. doi:10.1038/msb4100190
- Maukonen J, Saarela M. (2015). Human gut microbiota: does diet matter? *Proc Nutr Soc*; 74:23–36. <http://dx.doi.org/10.1017/S0029665114000688>.
- Mazmanian, S.K., Round, J.L. and Kasper, D.L. (2008). A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature.* 453: 620–625
- Meijnikman, A.S., Gerdes, V.E., Nieuwdorp, M., and Herrema, H. (2018). Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans. *Endocrine Reviews* 39(2): 133 – 153.
- [Messaoudi M](#), [Lalonde R](#), [Violle N](#), [Javelot H](#), [Desor D](#), [Nejdi A](#), [Bisson JF](#), [Rougeot C](#), [Pichelin M](#), [Cazaubiel M](#), [Cazaubiel JM](#). (2011a). Assessment of psychotropic-like properties of a

probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. [Br J Nutr.](#) 105(5):755-64. doi: 10.1017/S0007114510004319.

- [Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C.](#) (2011b). Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers. [Gut Microbes.](#) 2(4):256-61. doi: 10.4161/gmic.2.4.16108.
- Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. (2012). Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. [Microb Pathog](#) 53(2):100–108. doi:10.1016/j.micpath.2012.05. 007
- [Mraz M, Malinova K, Kotaskova J, Pavlova S, Tichy B, Malcikova J, Stano Kozubik K, Smardova J, Brychtova Y.](#) (2009). "MiR-34a, miR-29c and miR-17-5p are downregulated in CLL patients with TP53 abnormalities". [Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.](#) 23 (6): 1159–63. doi:10.1038/leu.2008.377.PMID 19158830.
- [Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones F.J., and María Isabel Queipo-Ortuñ M.I.](#) (2014). Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. [Frontiers in Microbiology | Evolutionary and Genomic Microbiology, Volume 5 | Article 190 | 1-10.](#) doi: 10.3389/fmicb.2014.00190
- [Moya-Perez A, Neef A, Sanz Y.](#) (2015). Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT 7765 reduces obesity-associated inflammation by restoring the lymphocyte-macrophage balance and gut microbiota structure in high-fat diet-fed mice. [PLoS One](#) 10(7):e0126976. doi:10.1371/journal.pone.0126976
- [Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, Cani PD.](#) (2010). The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. [Mol Syst Biol.](#) 6:392. doi: 10.1038/msb.2010.46.
- [Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA, Group IPTS.](#) (2014). Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. [Int J Obes \(Lond\)](#) 38(8):1115–1119. doi:10.1038/ijo.2013.218
- [Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linlökken, A., Wilson, R., Rudi, K.](#) (2014). Correlation between the human fecal microbiota and depression. [Neurogastroenterol Motil.](#) 26(8):1155-62. doi: 10.1111/nmo.12378
- [Neish AS.](#) (2009). Microbes in gastrointestinal health and disease. [Gastroenterology.](#) 136(1):65-80. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.080.
- [Neufeld KAM, Kang N, John Bienenstock J, Foster JA.](#) (2011). Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. [Commun Integr Biol.](#) 4(4): 492–494. doi: [10.4161/cib.4.4.15702]
- [O'Hara AM, Shanahan F.](#) (2006). The gut flora as a forgotten organ. [EMBO Rep.](#) 7(7):688-93.
- [Ohland, C.L., Kish, L., Bell, H., Thiesen, A., Hotte, N., Pankiv, E., Madsen, K.L.](#) (2013). Effects of Lactobacillus helveticus on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. [Psychoneuroendocrinology.](#) 38(9):1738-47. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.02.008.,
- [Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, Glickman JN, Siebert R, Baron RM, Kasper DL, Blumberg RS.](#) (2012). Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. [Science.](#) 27;336(6080):489-93. doi: 10.1126/science.1219328.
- [O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM.](#) (2005). Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. [Gastroenterology.](#) 128(3):541-51.

- O'Mahony SM, G.Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research Volume 277*, 15 January 2015, Pages 32-48
- Oriach CS, Robertson RC, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. (2016). Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clinical Nutrition Experimental. Volume 6*, Pages 25-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yclnex.2016.01.003>
- Ozawa E. (1955) Studies on growth promotion by antibiotics. II. Results of aurofac administration to infants. *J Antibiot* 8(6):212–214.
- Özenoğlu, A. (2017). Beslenme Psikiyatrisi. Özenoğlu Aliye. (Ed.) Beslenme ve Diyetetiğin Psikososyal Boyutu İçinde (s. 127-164). I. Baskı. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Parnell, J.A. and Reimer, R.A. (2009). Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 89(6):1751–1759.
- Parnell JA, Reimer RA (2012). Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter Bacteroidetes and Firmicutes in lean and obese JCR:LA-cp rats. *Br J Nutr* 107(4):601–613. doi:10.1017/S0007114511003163
- [Perez-Burgos A](#), [Wang B](#), [Mao YK](#), [Mistry B](#), [McVey Neufeld KA](#), [Bienenstock J](#), [Kunze W](#). (2013). Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 304(2):G211-20. doi: 10.1152/ajpgi.00128.2012.
- *Putze J, et al.* (2009). Genetic structure and distribution of the colibactin genomic island among members of the family Enterobacteriaceae. *Infect. Immun.* 77, 4696–4703 doi:10.1128/IAI.00522-09
- [Reddy SS](#), [Brandt LJ](#). (2013). Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 47(8):666-71. doi: 10.1097/MCG.0b013e31828b288a.
- Robertson MD, Bickerton AS, Dennis AL, Vidal H, Frayn KN. (2005). Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. *Am J Clin Nutr.* 82(3):559–567.
- Round JL, Ryan M.O'Connell RM, Mazmanian SK. (2010). Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. *Journal of Autoimmunity*; 34 (3): J220-J225
- Salis O, Bedir A, Gulden S, Okuyucu A, Kulcu C, Alacam H. (2014). Cytotoxic Effect of Fluvastatin on MCF-7 Cells Possibly Through a Reduction of the mRNA Expression Levels of SGK1 and CAV1. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 29(9):368-75
- [Santacruz A](#), [Collado MC](#), [García-Valdés L](#), [Segura MT](#), [Martín-Lagos JA](#), [Anjos T](#), [Martí-Romero M](#), [Lopez RM](#), [Florido J](#), [Campoy C](#), [Sanz Y](#). (2010). Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr.* 104(1):83-92. doi: 10.1017/S0007114510000176.
- Sampson TR and Mazmanian SK. (2015). Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome. *Cell Host Microbe.* 17(5): 565–576. doi:10.1016/j.chom.2015.04.011.
- [Saulnier DM](#), [Riehle K](#), [Mistretta TA](#), [Diaz MA](#), [Mandal D](#), [Raza S](#), [Weidler EM](#), [Qin X](#), [Coarfa C](#), [Milosavljevic A](#), [Petrosino JF](#), [Highlander S](#), [Gibbs R](#), [Lynch SV](#), [Shulman RJ](#), [Versalovic J](#). (2011). Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 141(5):1782-91. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.072.
- Schwabe, R.F., et al. (2013). The microbiome and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 13, 800–812 doi:10.1038/nrc3610
- Schwiertz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 18(1):190–195
- [Sekirov I](#), [Russell SL](#), [Antunes LC](#), [Finlay BB](#). (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
- Severance, E.G., Kristin, L., Gressitt, K.L, Stallings, C.R., Origoni, A.E., Khushalani, S., Leweke, F.M., Dickerson, F.B., Yolken, R.H. (2013). Discordant patterns of bacterial translocation

markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013 Aug; **148(0): 130–137.**

- Simon, M.C., Strassburger, K., Nowotny, B., Kolb, H., Nowotny, P., Burkart, V., Zivehe, F., et al. (2015). Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes Care.* 38(10):1827–1834
- Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly YM, Glickman JN, Garrett WS. (2013). The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 341(6145):569–573. doi:10.1126/science.1241165
- Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, ..., Elinav E. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 514(7521):181–186.
- Tang Y, et al. (2011). G-protein-coupled receptor for short-chain fatty acids suppresses colon cancer. *Int. J. Cancer* 128, 847–856 doi:10.1002/ijc.25638
- Tennyson CA, Friedman G. (2008). Microecology, obesity, and probiotics. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity:* [15 \(5\): 422 – 427](#) doi: 10.1097/MED.0b013e328308dbfb
- Thomas P, Ellen TP, Ke Q, Zhang P. (2008). NDRG1, a growth and cancer related gene: regulation of gene expression and function in normal and disease states. *Carcinogenesis,* 29:2–8.
- Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. (2013). Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)* 37(1):16–23. doi:10.1038/ijo.2012.132
- Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. (2008). Diet induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 3(4):213–223
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 457(7228):480–484
- [Vajro P, Paoella G, Fasano A.](#) (2013). Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. [J Pediatr Gastroenterol Nutr.](#) 56(5):461-8. doi: 10.1097/MPG.0b013e318284abb5.
- [Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M.](#) (2010). The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. [Diabetologia.](#) 53(4):606-13. doi: 10.1007/s00125-010-1662-7.
- Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, Brown D, Stares MD, Scott P, et al. (2011). Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J.* 5(2):220–230.
- World Cancer Report. World Health Organization. 2018. Erişim tarihi; 12.12.2018. <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
- [Wren AM,](#) and [Bloom SR.](#) (2007). Gut hormones and appetite control. [Gastroenterology.](#) 132(6):2116-30.
- Yin YN, Yu QF, Fu N, Liu XW, Lu FG. (2010). Effects of four Bifidobacteria on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol* 16(27):3394–3401
- Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, Ben-Yacov O, et al. (2015). Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell.* 2015; 163(5):1079–1094.
- Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. (. 2012). Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol,* 107(11): 1755; author reply 1755–1756.

**PEDIATRIC VENOUS ACCESS WITH TRANSILLUMINATION IN INFANTS; A
THEORETICAL APPROACH****UZM. DR. EYUP AYDOĞAN**Konya Training and Research Hospital, eypaydogan@hotmail.com**Objective:**

The objective of the article is to discuss ‘how to improve the technique of difficult intravenous access in infants by combining both medical and technological aspects’.

Introduction

The consensus panel has defined peripheral difficult venous access (DVA) as a clinical condition in which multiple attempts and/or special interventions are anticipated or required to achieve and maintain peripheral venous access (1,4).

Identifying Children at Risk for Peripheral DVA: Key factors that influenced cannulation success were the patient’s age, medical history (Weight <5 kg or <10th percentile, Prematurity (<38 weeks’ gestation), difficulties with puncture, venous fragility, poor venous visibility and palpability due to small size, peripheral vasoconstriction, and cooperation level, as well as the number of available access sites, the number of days the child was expected to require intravenous therapy, and the parent’s level of anxiety and degree of cooperation (1).

The second tool, called the Difficult Intravenous Access (DIVA) score, was created by Yen and colleagues using a prospective analysis of 615 children undergoing peripheral intravenous catheterization. The DIVA score is the cumulative number of points for 4 factors: vein not being visible (2 points), vein not being palpable (2 points), history of prematurity (3 points), and age 1 to 2 years (1 point) or younger than 1 year (3 points). (3). Highly anxious parents can cause nurses to feel stressed and distracted, making the delicate task of cannulation more difficult. In addition, children are very sensitive to their parent’s emotions; therefore, anxious parents increase the anxiety level of their children. Similarly, providers who are inexperienced in pediatric intravenous line insertion techniques, or who are anxious or fatigued, may have greater difficulty achieving venous access.(4). Resource limitations such as inadequate staff, safety regulations that make supplies difficult to access, and rooms with poor lighting or temperature control are barriers to the management of DVA (1).

Alternative routes of intravenous access include oral rehydration therapy(4), subcutaneous infusion(4), intraosseous infusion(5), central venous catheter(4), percutaneously inserted central catheter(4), peripheral venous cutdown (4). Substances are thought to pass from the marrow cavity into sinusoids, to large medullary venous channels, to nutrient and emissary veins, and finally into the systemic venous circulation (5). However these alternative methods, the main goal of the article is to discuss ‘how to improve the technique of difficult intravenous access in infants by combining both medical and technological aspects’. The new approach must also be applicable in every condition, by any medical staff with his/her own, and should be as conservative as limited to just an intravenous access invasion.

Solution proposals: Examples of special intervention are technologies for enhanced vein visualization or staff with unique expertise (eg, intravenous team, anesthesia department, transport team) (1). A recent study of 593 attempts in centers with pediatric hospitalist services revealed that the average child required 2.2 sticks to achieve venous access, and that successful insertion took more than half an hour. (time, cost increase, pain) (1,4). Peripheral intravenous lines could not be placed at all in 5% of cases (1). A separate review of peripheral intravenous line insertions in children revealed that the first attempt was successful in just 53% of cases, while 67% were successful within 2 attempts and 91% were successful within 4 attempts. Initial success rates in infants may be even lower (33%)(2). Even for experts, peripheral venipuncture in infants is difficult because of small and deeply-located veins (6). While the Vein-Viewer showed no significant improvement in easy veins, it enhanced the first-

attempt success rate from 5/20 to 14/24 in cases of difficult veins (6). Still no first attempt success in 40% of DVA. These findings make practitioners look for more specific and successful techniques in infants. So the question is ‘how?’.

Strategies to Improve Venous Access

A number of approaches can be used to enhance the visibility and palpability of peripheral veins, including gentle slapping of the overlying skin, use of a proximal venous tourniquet or blood pressure cuff, warming the limb, topical application of nitroglycerin ointment alone or with a eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream to induce local vasodilation, the “trigger” method (in which the hand and index finger are used to stretch the skin and obstruct venous flow in a downward motion), bevel down position of intervention area. While the Vein-Viewer showed no significant improvement in easy veins, it enhanced the first-attempt success rate from 5/20 to 14/24 in cases of difficult veins (6).

Transillumination is a more advanced technology that can improve the visualization of nonpalpable, nonvisible veins in infants and young children (7). An infrared light source can be used to view both superficial and deep veins and reportedly reduces the number of needle sticks required to achieve venous access by 40% (6).

Other techniques such as ultrasound, fluoroscopy, and micropuncture may improve intravenous line success rates, but they have not been systematically investigated in children (6). Proper preparation involves providing an age-appropriate explanation of the procedure when the time is right and allowing sufficient time to answer questions and allay fears.

Medical Imaging via Transillumination

The Vein-Viewer® (Luminetx Corporation, 2006) is the latest of such devices and was designed to facilitate vascular access by using near-infrared light (NIR) (6). NIR emitted from the device is absorbed or scattered in the forward direction by blood, whereas it is distributed in all directions in the skin and subcutaneous fat tissue. The light reflected from the vein is detected with a video camera. A computer processes the resulting image and then projected back onto the skin, showing veins as black lines against a green background (6).

Suggestion to Improve Technique

-Examples of particular intervention are technologies for enhanced vein visualization or staff with unique expertise (e.g., intravenous team, anesthesia department, transport team).

- A number of approaches can be used to enhance the visibility and palpability of peripheral veins, including gentle slapping of the overlying skin, use of a proximal venous tourniquet or blood pressure cuff, warming the limb, topical application of nitroglycerin ointment alone or with a eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream to induce local vasodilation, the “trigger” method (in which the hand and index finger are used to stretch the skin and obstruct venous flow in a downward motion), bevel down position of intervention area.

-Transillumination is a more advanced technology that can improve the visualization of nonpalpable, nonvisible veins in infants and young children.

-An infrared light source can be used to view both superficial and deep veins and reportedly reduces the number of needle sticks required to achieve venous access by 40%.

-Other techniques such as ultrasound, fluoroscopy, and micropuncture may improve intravenous line success rates, but they have not been systematically investigated in children.

-Demographical features must be identified in any different population. Contrastly to the other studies, in the article it is suggested that demographical data of smaller populations must be studied which effects transillumination such as the color of skin, thickness of tissue, wavelength (color) and intensity of the light used for transillumination, body part (such as hand, palm, etc.),

Limitations

Difficulties with the puncture, venous fragility and poor venous palpability due to small size, peripheral vasoconstriction cannot be improved with imagination techniques or by the method for better vision of veins. Poor venous visibility is the key point of the devices and techniques for DVA. Also, resource limitations such as inadequate staff, safety regulations that make supplies challenging to access, and rooms with poor lighting or temperature control are barriers to the management of DVA, and these are regardless of the technique used.

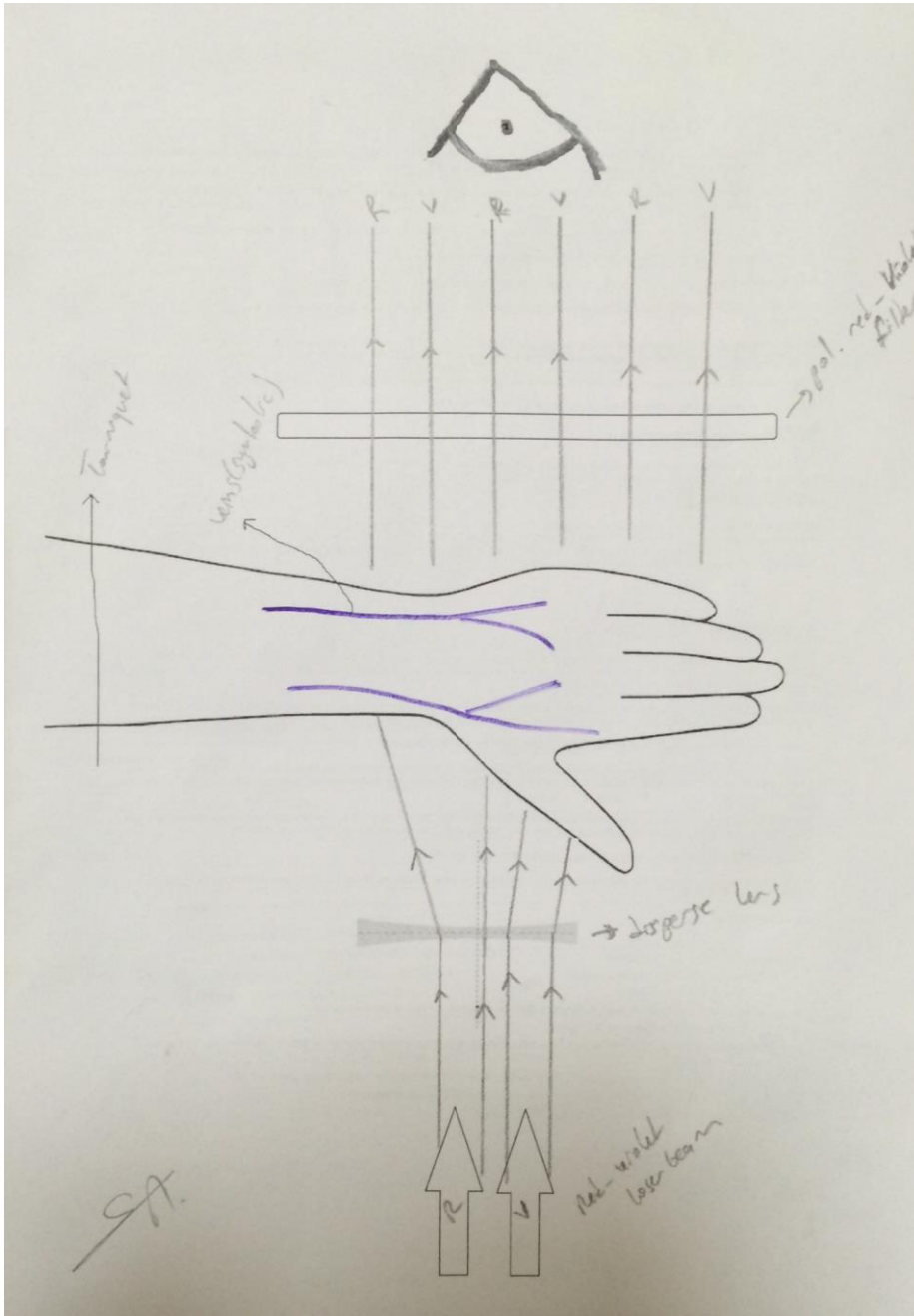
Transillumination is the only technique to be discussed in the article. Many other techniques/devices are present and could be combined with transillumination but, this does not point of the article.

Future Aspects

The previous system is expensive, there are too many electronic parts inside, and it is difficult to reach (high price obstacle), and effectiveness in the infants is controversial (6).

Our suggestion will be to send the dispersed laser beams at the different wavelengths from one side of the extremity and to convey the image passing through the filtered windows to the user by the other side. Instead of the electronic image generated, the actual image will reach the user. With this mechanism, veins can be seen better in infants and, it will be ergonomic, inexpensive and useful. The method we recommend has been shown in figure 1.

Figure 1. Diagram of method



References

1. Difficult Venous Access In Children: Taking Control

Authors: Laura L. Kuensting, MSN(R), RN, CPNP, Scott DeBoer, RN, MSN, CEN, CCRN, CFRN, EMT-P, Reneé Holleran, RN, PhD, CEN, CCRN, CFRN, CTRN, FAEN, Barbara L. Shultz, RN, BSN, Rebecca A. Steinmann, RN, APN, CEN, CCRN, CCNS, and Jeanne Venella, RN, MS, CEN, September 2009 35:5 JOURNAL OF EMERGENCY NURSING

2. Pediatric Intravenous Insertion in the Emergency Department: Bevel Up or Bevel Down?

Black, Karen J.L. MD, FRCPC*; Pusic, Martin V. MD, FRCPC†; Harmidy, Debbie RN‡; McGillivray, David MD, FRCPC§

Pediatric Emergency Care: November 2005 - Volume 21 - Issue 11 - p 707-711

doi: 10.1097/01.pec.0000186422.77140.1f

3. Derivation of the DIVA Score: A Clinical Prediction Rule for the Identification of Children With Difficult Intravenous Access

Yen, Kenneth MD, MS; Riegert, Anne RN; Gorelick, Marc H. MD, MSCE

Pediatric Emergency Care: March 2008 - Volume 24 - Issue 3 - p 143-147

doi: 10.1097/PEC.0b013e3181666f32

4. Peripheral Difficult Venous Access in Children

Daniel Rauch, MD, FAAP, Denise Dowd, MD, MPH, FAAP, David Eldridge, MD, FAAP, Sharon Mace, MD, FACEP, FAAP, Gregory Schears, MD, and Kenneth Yen, MD, MS

Clinical Pediatrics Volume 48 Number 9, November 2009:895-901 doi:10.1177/0009922809335737

5. Intraosseous Infusion: An Alternative Route of Pediatric Intravascular Access, Valerie A Rosetti, MD Bruce M Thompson, MD Jeff Miller, MD James R Mateer, MD

Charles Aprahamian, MD Annals of Emergency Medicine 14:9 September 1985:103-106

6. Efficacy of VeinViewer in pediatric peripheral intravenous access: a randomized controlled trial. Min Joung Kim, Joon Min Park, Nuga Rhee, Sang Mo Je, Seong Hee Hong, Young Mock Lee, Sung Phil Chung, Seung Ho Kim

Eur J Pediatr (2012) 171:1121–1125 DOI 10.1007/s00431-012-1713-9

7. A Biomedical Device to Improve Pediatric Vascular Access success. Holly A. Hess, Pediatr Nurs. 2010 Sep-Oct;36(5):259-63

PERİFERİK SİNİR KILIFI TÜMÖRLERİ: 76 OLGUNUN KLİNİKOPATOLOJİK
DEĞERLENDİRMESİPERİPHERAL NERVE SHEATH TUMORS: CLINICOPATHOLOGICAL EVALUATION
OF 76 CASES

ASUMAN KİLİTCİ

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kırşehir, e-mail: dr.asuk@gmail.com

ZİYA ASAN

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırşehir, e-mail: ziyaasan@gmail.com

ÖZET

Bu çalışmanın amacı Kırşehir popülasyonunda örneklenen PSKT'nin epidemiyolojik verilerini tanımlamaktır. Hastanemizde Ocak 2010-Mayıs 2018 tarihleri arasında histopatolojik olarak periferik sinir kılıfı tümörü tanısı alan 76 olgunun verileri geriye dönük analiz edildi. Klinik ve histopatolojik özellikleri incelendi. Serimizde yer alan 76 olgunun % 52.6 (n:40; E/K:26/14)'sı NF, % 35.6 (n:27; E/K:15/12)'sı Schwannom, % 9.2 (n:7; E/K:4/3)'si Nörom, % 2.6 (n:2; E/K:2/0)'sı Granüler hücreli tümördü. Malign tanılı olgu saptanmadı. Ortalama yaş NFda 49.1, Schwannomda 42.3, Nöromda 36.1, Granüler hücreli tümörde 50.5'di. Hastaların yaşları 16-78 yılları arasında değişmekte olup ortalaması 45.5 idi. Olguların 47'si erkek, 29'u kadındı. Tümörlerin hepsi tam olarak çıkarılmaya çalışılmıştı. NFların yaklaşık yarısı baş-boyun dışı yerleşimli olup (19 olgu: 4'er olgu sırt ve kol, 3 olgu göğüs önyüz, 2'şer olgu parmak ve ayak, 1'er olgu lomber, aksilla, karın ve penis), 16 olgu baş-boyun yerleşimli (16 olgu: 4 olgu yüz, 3 olgu skalp, 2'şer olgu boyun, postaurikular, alın, çene, 1 olgu burun), 5'inde lokalizasyon belirtilmemişti. Schwannomların yaklaşık %78'i baş-boyun dışı (21 olgu: 4 olgu el, 3 olgu ayak bileği, 2'şer olgu ayak, elbileği, bacak, parmak, sırt, 1'er olgu kol, uyluk, karın, spinal kanal), geri kalan 4 olgu; skalp, boyun, dil, antrakoanal bölgedeydi, 2'sinde lokalizasyon belirtilmemişti. Nöromların 2'si el, 2'si ayak (2 Morton nöromu), 1'i dudak, 1'i çene, 1'i frontal yerleşimliydi. Granüler hücreli tümörler özefagus ve kol yerleşimliydi. 2 NF olgusunda lezyonlar multipl yerleşimli idi. Eksize edilen kitlelerde nüks izlenmedi. Olguların tamamı benign idi. En sık histolojik tip NFdu. Tüm tümör gruplarında erkek olguların oranı-nörofibromda daha fazla olmak üzere-daha fazlaydı. Tümörler en sık orta yaş grubunda, 40-50 yaş arasında dağılım gösteriyordu. Lokalizasyon olarak tümörlerin tamamında baş-boyun dışı yerleşim daha sıklıkla (total:% 60.6); Schwannom tanılı olguların büyük kısmı; NF olgularının ise yaklaşık yarısı baş-boyun dışı yerleşimliydi. PSKT'leri, genellikle benign, yavaş büyüyen kitleler halinde bulunurlar, ancak nadir yerleşimli bölgelerde yanlış teşhise ve suboptimal cerrahi tedaviye yol açabilir. Preoperatif planlama, dikkatli bir cerrahi eksizyon ve histopatolojik değerlendirme tümör nüksünü önlemek ve postoperatif fonksiyonel sonuçları iyileştirmek için gereklidir.

Anahtar kelimeler: periferik sinir, kılıf tümörü, patoloji, klinik

Abstract

The purpose of the study was to determine the epidemiological data of PNST sampled in Kırşehir population. The data of 76 cases who were histopathologically diagnosed as PNST in our hospital between January 2010 and May 2018 were retrospectively evaluated. Clinical and histopathological features were examined. Of the 76 cases 52.6%(n:40,M/F:26/14) were diagnosed as NF, 35.6%(n:27,M/F:25/12) as schwannoma, 9.2%(n:7,M/F:4/3) as neuroma, 2.6%(n:2,M/F:2/0) as granular cell tumor. No malignant lesion was determined. The mean age value was 49.1 for NF, 42.3 for schwannoma, 36.1 for neuroma and 50,5 for granular cell tumor. The age of the patients ranged from 16 to 78 with the mean value of 45.5. Forty-seven male and 29 female patients were included. All the tumors were planned to be fully excised. In approximately half of NF cases the lesions had non head and neck localization (19 cases, 4 case on back and arm, 3 case on chest, 2 cases on foot and finger, 1 case on lomber area , axillary, abdomen and penis.16 cases had head and neck

localization (4 case on the face, 3 on the scalp, 2 on the neck, 2 on the postauricular area, 2 on the forehead, 2 on the chin and 1 on the nose), localization was not mentioned in 5 patients. Approximately 78% of schwannomas were located in non head and neck region (21 case:4 case hand, 3 case foot ankle, 2 foot, wrist, leg, finger, back, 1 for arm, thigh, abdomen and spinal canal, the remaining 4 cases scalp, neck, tongue, antrochoanal region. The localization was not mentioned for two patients of the neuromas,2 of them were localized on hand, while 2 of them on the foot,1 on the lip,1 on the chin,1 on the frontal region. The localizations of granular cell tumors were esophagus and arm. Multipl lesions were observed in 2 of NFs. Recurrence was not detected in the localization of excised lesions. All of the PNST were reported to be benign. The most prevalent histologic type was NF. Male population -with the most in NF-was predominant in all tumor groups. Tumors were more frequently seen in middle age group especially between 40-50 years. In all tumor groups, most of the tumors were localized in non head and neck region (total:60.6%);the vast majority of schwannoma lesions and approximately half of NF were localized in non head and neck region. PNST are generally benign, slow growing lesions but when found in atypical localizations wrong diagnosis can be established and this may lead to suboptimal surgical treatment. Preoperative planning, meticulous surgical excision and histopathological evaluation are essential for the prevention of recurrences and optimizing postoperative functional results.

Keywords: peripheral nerve, sheath tumor, pathology, clinic

GİRİŞ

Periferik sinir kılıfı tümörleri (PSKT'ler) periferik sinir ile ilişkili yumuşak doku neoplazmlarıdır. PSKT'leri benign ve malign olarak sınıflandırılabilir. Birinci kategori nörofibrom (NF), schwannom, nörom (travmatik, Morton ve palisaded enkapsüle nörom (PEN)), ikinci kategori ise malign periferik sinir kılıfı tümörünü (MPSKT) içerir. Bu tümörler ortak bir nöral orijini paylaşırlar ancak mikroskopik ve klinik heterojenite gösterirler (1). Benign periferik sinir kılıfı tümörleri (BPSKT'ler), benign yumuşak doku neoplazmalarının %10-12'sini oluşturur. MPSKT'ler tüm yumuşak doku sarkomlarının %5-10'unu oluşturur ve genel popülasyonun %0.001'inde görülür (2). Bu çalışmanın amacı Kırşehir popülasyonunda örneklenen PSKT'lerinin epidemiyolojik verilerini tanımlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde Ocak 2010-Mayıs 2018 tarihleri arasında histopatolojik olarak PSKT tanısı alan 76 olgunun verileri geriye dönük analiz edildi. Klinik ve histopatolojik özellikleri incelendi.

BULGULAR

Serimizde yer alan 76 olgunun %52.6 (n:40; E/K:26/14)'sı NF, %35.6 (n:27; E/K:15/12)'sı Schwannom, %9.2 (n:7; E/K:4/3)'si Nörom, %2.6 (n:2; E/K:2/0)'sı Granüler hücreli tümördü. Malign tanılı olgu saptanmadı. Ortalama yaş NF'da 49.1, Schwannomda 42.3, Nöromda 36.1, Granüler hücreli tümörde 50.5'di. Hastaların yaşları 16-78 yılları arasında değişmekte olup ortalaması 45.5 idi. Olguların 47'si erkek, 29'u kadındı. Tümörlerin hepsi tam olarak çıkarılmaya çalışılmıştı. NF'ların yaklaşık yarısı baş-boyun dışı yerleşimli olup (19 olgu: 4'er olgu sırt ve kol, 3 olgu göğüs önyüz, 2'şer olgu parmak ve ayak, 1'er olgu lomber, aksilla, karın ve penis), 16 olgu baş-boyun yerleşimli (16 olgu: 4 olgu yüz, 3 olgu skalp, 2'şer olgu boyun, postaurikular, alın, çene, 1 olgu burun), 5'inde lokalizasyon belirtilmemişti. Schwannomların yaklaşık %78'i baş-boyun dışı (21 olgu: 4 olgu el, 3 olgu ayak bileği, 2'şer olgu ayak, elbileği, bacak, parmak, sırt, 1'er olgu kol, uyluk, karın, spinal kanal), geri kalan 4 olgu; skalp, boyun, dil, antrakoanal bölgedeydi, 2'sinde lokalizasyon belirtilmemişti. Nöromların 2'si el, 2'si ayak (2 Morton nöromu), 1'i dudak, 1'i çene, 1'i frontal yerleşimliydi. Granüler hücreli tümörler özefagus ve kol yerleşimliydi. 2 NF olgusunda lezyonlar multipl yerleşimli idi. Eksize edilen kitlelerde nüks izlenmedi.

TARTIŞMA-SONUÇ

Çalışmamızda, olguların tamamı benign idi. Tüm tümör gruplarında erkek olguların oranı-nörofibromda daha fazla olmak üzere-daha fazlaydı. Tümörler en sık orta yaş grubunda, 40-50 yaş arasında dağılım

gösteriyordu. Lokalizasyon olarak tümörlerin tamamında baş-boyun dışı yerleşim daha sıklıkla (total:% 60.6).

NF, çoğunlukla 20-30 yaş grubunda ve baş-boyun bölgesinde görülür. Özellikle lokalize, pedinküle büyüme gösterdikleri yüzeysel kutanöz bölgelerde nispeten yaygındır. Büyüme paterni iyi sınırlı intranöral veya yumuşak dokunun ektranöral alanlarında diffüz infiltrasyon şeklindedir. NF schwann hücreleri, perinöral hücreler ve endonöral fibroblastların bir karışımından oluşan, sınırlı, kapsülsüz bir tümördür. Miksoid zemin ve inceden kalına değişen dalgalı kollajen lifler anahtar stromal özelliklerdir. Gros olarak kesit yüzü ten-beyaz renkte, parlak özelliktedir (3,4). Çeşitli çalışmalarda PSKT'lerinin çoğunluğunu schwannomlar oluşturmasına rağmen çalışmamızda en sık histolojik tip NF'du (2,4-6). NF olgularının ise yaklaşık yarısı baş-boyun dışı yerleşimliydi. Lezyonlar 2 olguda multipl saptandı. Ortalama yaş 49.1'di.

Schwannomlar çoğu tesadüfen tanı konan, cinsiyet tercihi olmayan, orta yaşlı kişilerde görülen, yavaş büyüyen soliter tümörlerdir. Antoni tip A ve Antoni tip B olarak iki şekilde düzenlenmiş schwann hücrelerinden oluşan kapsüllü bir neoplazmdir. Herhangi bir bölgede ortaya çıkabilse de, en sık brakial pleksus ve spinal sinirleri tutarak %25-48'i baş-boyun bölgesinden çıkar; ekstremiteler daha seyrek olarak tutulur. 20-50 yaş arasında daha sıklıkla. En periferde lokalize olan schwannomlar minimal veya hiç postoperatif nörolojik defisit olmaksızın rezekte edilebilir (1,3,4,7). Çalışmamızda, ortalama yaş literatürle uyumlu olarak 42.3'dü. Serimizde 2.sık histolojik tip olup literatürden farklı olarak büyük kısmı yaklaşık %78'i (n:21) baş-boyun dışı yerleşimliydi. Bunların da çoğunluğunun (n:17) ekstremitelere yerleşimli (parmak, el, elbileği, kol, ayak, ayak bileği, bacak, uyluk) olması dikkat çekiciydi.

Travmatik nörom, bir sinir hasarından sonra ortaya çıkan schwann hücrelerinin ve sinir liflerinin proliferasyonu ile karakterize bir lezyondur. PEN, schwann hücreleri ve arasına girmiş sinir demetleri ile karakterize palizatlanma gösteren, kapsüle bir proliferasyondur (1). Morton nörom, ayakta metatarsal kemiklerin başında gelişen ağrılı lezyonlardır. Kitle, digital plantar sinirlerin degeneratif ve proliferatif büyümeleri sonucu oluşur. En sık orta yaş kadınlarda görülür (8). Serimizdeki 7 nörom tanılı olgunun 4'ü PEN, 2'si Morton nörom, 1'i travmatik nörom idi.

Granüler hücreli tümörün kökeni nöroektodermal olduğu kanıtlanmıştır. Granüler hücreli tümör de schwann hücrelerinden gelişmektedir. Bu tümörler baş-boyun bölgesinde yaygındır ve Noonan sendromunun bir komponentidir. Mikroskopik olarak, bu tümörler adını aldığı granüler eozinofilik sitoplazmaya sahiptir (3). Çalışmamızda granüler hücreli tümör, özefagus yerleşimli 45 yaşında erkek ve kol yerleşimli 56 yaşında erkek olmak üzere 2 hastada görüldü.

MPSKT'ler sinirden, NF'dan, schwannomdan veya sinir içeren dokulardan kaynaklanan iğsi hücreli sarkomlardır. Baş-boyun bölgesinde %8-16 MPSKT gelişir. BPSKT'den farklı olarak MPSKT nadirdir (%0.001) ve yaş grubu 16 ile 60 arasında değişmektedir. MPSKT'ler, benign PKST'lerin aksine, baş-boyun bölgesine göre, ekstremitelerin proksimal kısımlarında ve gövdede daha yaygındır. MPSKT'nin ayırıcı tanısı, rabdomiyosarkom, leiomyosarkom, sinoviyal sarkom, fibrosarkom ve malign fibröz histiyositom gibi diğer mezenkimal tümörleri içerir (1,3).

Schwannom ve NF'nin tanısı kolaydır ve nadiren immünohistokimya gerektirir. S100'ün, Schwannom ve NF'de sıklıkla ekspresye edildiği bulunur. MPSKT'nin ayırıcı tanısı geniş olduğundan, doğrulamak için immünohistokimya gereklidir. BPSKT'de sıklıkla ekspresye olan S-100, tüm MPNST olgularında pozitif olmayabilir. BPSKT ve MPSKT'nin zor olgularında, proliferatif hücre nükleer antijeni ve Ki-67 tanıya yardımcı olur (3).

PSKT'leri, genellikle benign, yavaş büyüyen kitleler halinde izlenirler, ancak serimizde de olduğu gibi baş-boyun dışında nadir yerleşimli bölgelerde de bulunabilmesi, yanlış teşhise ve suboptimal cerrahi tedaviye yol açabilir. Preoperatif planlama, dikkatli bir cerrahi eksizyon ve histopatolojik değerlendirme tümör nüksünü önlemek ve postoperatif fonksiyonel sonuçları iyileştirmek için gereklidir.

KAYNAKLAR:

- 1) Salla, J. T., Johann, A. C. B. R., Garcia, B. G., Aguiar, M. C. F., & Mesquita, R. A. (2009). Retrospective analysis of oral peripheral nerve sheath tumors in Brazilians. *Brazilian oral research*, 23(1), 43-48.

- 2) Guha, D., Davidson, B., Nadi, M., Alotaibi, N. M., Fehlings, M. G., Gentili, F., ... & Zadeh, G. (2018). Management of peripheral nerve sheath tumors: 17 years of experience at Toronto Western Hospital. *Journal of neurosurgery*, 128(4), 1226-1234.
- 3) Chikkannaiah, P., Boovalli, M. M., Nathiyal, V., & Venkataramappa, S. (2016). Morphological spectrum of peripheral nerve sheath tumors: an insight into World Health Organization 2013 classification. *Journal of neurosciences in rural practice*, 7(3), 346.
- 4) Gabhane, S. K., Kotwal, M. N., & Bobhate, S. K. (2009). Morphological spectrum of peripheral nerve sheath tumors: a series of 126 cases. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 52(1), 29.
- 5) Erlandson, R. A., & Woodruff, J. M. (1982). Peripheral nerve sheath tumors: an electron microscopic study of 43 cases. *Cancer*, 49(2), 273-287.
- 6) Artico, M., Cervoni, L., Wierzbicki, V., D'andrea, V., & Nucci, F. (1997). Benign neural sheath tumours of major nerves: characteristics in 119 surgical cases. *Acta neurochirurgica*, 139(12), 1108-1116.
- 7) Karaman, İ., Öner, M., Kafadar, İ. H., Güney, A., & Argun, M. (2015). Periferik Sinir Schwannomlarının Cerrahi Eksizyonu: On bir Hastanın Analizi. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 49(2), 139-143.
- 8) Akbay, A., Nöroma, T., & Nöroma, M. (2005). Periferik sinir tümörleri. *Türk Nöroşirürji Der*, 15, 225-6.

**KANATLILARDA SICAKLIK STRESİNE BAĞLI OLARAK ŞEKİLLEN FİZYOLOJİK VE
BİYOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

VETERİNER HEKİM AYTEN AŞKIN KILIÇ
Ankara Tavukçuluk Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü
*Sorumlu yazar:aytenaskin@gmail.com

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ BÜLENT BAYRAKTAR
Bayburt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ EMRE TEKCE
Bayburt Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Fakültesi
Organik Tarım İşletmeciliği Bölümü

ÖZET

Stres, canlı organizmada immun sistem başta olmak üzere birçok fizyolojik sistem, verim parametrelerini olumsuz yönde etkileyen en önemli sorunlardan birisidir.

Strese karşı en duyarlı canlılardan birisi de kanatlılardır. Kanatlılar için fizyolojik faaliyetlerini etkileyen en önemli çevre etmenlerinden birisi de sıcaklıktır. Tavukların kendini iyi hissettiği ve üretime yönelik olarak fonksiyonlarını en iyi bir şekilde gerçekleştirebildiği sıcaklık (14-25 °C) değerlerine ait bölge konfor (rahatlık) bölgesi olarak adlandırılmaktadır. Bu sıcaklık değeri 25 °C'nin üzerine çıkması durumunda anatomik olarak ter bezlerinin bulunmaması ve vücutlarının %95'i tüylerle kaplı ve derileri geniş oranda yağ tabakası içerdiğinden vücut sıcaklığı düşürülememesine bağlı olarak oluşan sıcaklık stresi oluşmaktadır. Böylece, vücutta asit baz dengesi, H/L oranı ve vücutta bir çok fizyolojik, biyokimyasal parametreler olumsuz yönde etkilenmektedir. Ayrıca, yem tüketimi, canlı ağırlık kazancı, yumurta verimi ve kabuk kalitesinin düşmesi gibi verime yönelik performans parametrelerini olumsuz etkileyerek ekonomik sonuçlara neden olması nedeniyle sıcaklık stresi kanatlı sektöründe önemli konulardan birisidir.

Bu kapsamda, kanatlılarda sıcaklık stresinde fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklerin incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, bu alanda yapılanları bir araya getirerek elde edilecek verilerin sonraki çalışmalara değerli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanatlı, Sıcaklık Stresi, İmmun sistem, Fizyolojik ve biyokimyasal parametreler

ABSTRACT

Stress is one of the most important problems affecting the yield parameters in the negative direction of many physiological systems, especially the immune system in the living organism.

One of the most sensitive creatures to stress is birds. One of the most important environmental factors affecting the physiological activities of poultry is temperature. The region is called the comfort zone for the values of temperature (14-25 °C) where chickens feel good and can perform their functions for production in the best way. If this temperature value rises above 25 °C, there are no anatomical sweat glands and 95% of their bodies are covered with feathers and their skins contain a large amount of fat, resulting in temperature stress due to the fact that the body temperature cannot be reduced. Thus, the acid base balance in the body, H/L ratio and many physiological, biochemical parameters in the body are negatively affected. In addition, feed consumption, live weight gain, egg yield and shell quality decline, such as the performance parameters of the yield adversely affect the economic results caused by the heat stress is one of the important issues in poultry sector.

In this context, it is aimed to examine physiological and biochemical changes in temperature stress in poultry. Moreover, it is thought that the data to be gathered together in this field will be a valuable resource for the subsequent studies.

Key words: Chicken, temperature stress, immune system, physiological and biochemical parameters

GİRİŞ

Dünya çapında çevresel stresörlerin giderek artış göstermektedir. Bu açıdan strese karşı en duyarlı canlılardan birisi de kanatlılardır. Kanatlılar için bu önemli stresörlerden sıcaklık stresidir. Kanatlılar için termonötral veya konfor sıcaklık aralığı 18-27 °C arasındadır. Bu sıcaklık değerlerin üzerine çıkmasında sıcaklık stresi meydana gelmektedir (McKee ve ark., 1997). Sıcaklık stresi, kanatlılarda performans, verimliliğin azalması, antioksidan savunma sistemini zayıflatarak hastalıkların insidansının artmasına neden olması nedeniyle kanatlı sektöründe önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Bollengier-Lee ve ark., 1998).

Sıcaklık stresi kanatlılarda fizyolojik, hormonal, davranışsal ve moleküler değişikliklere yol açarak büyümeyi yavaşlatma, ölüm oranını artırma ve immunosüpresif etkisi nedeniyle önemli bir stres faktörüdür (Moraesa ve ark., 2003; St-Pierre ve ark., 2003).

Bu kapsamda, Kanatlılarda sıcaklık stresine bağlı olarak şekillen fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklerin incelenmesi hedeflenmektedir.

KANATLILARDA SICAKLIK STRESİNE BAĞLI OLARAK ŞEKİLLEN FİZYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER

Sıcaklık stresine maruz kalan broilerler de daha çok H₂O (23 °C üstündeki her 1°C için H₂O tüketimi %5) tüketimi artar ve yem tüketimi (27 °C üstündeki her 1°C için yem tüketimi %1-1,5 ve 30°C üstündeki her 1°C için %5) azalır. Buna bağlı olarak canlı ağırlık kaybı oluşturur (Siegel, 1980; Defra, 2005).

Isının artması sonucu, broilerler de buna ilk yanıt hızlı solunum yapmak ile gerçekleşir. Solunum yolları ve ağız yüzeyindeki buharlaşma sayesinde vücut ısısını düşürmeye çalışır. Solunum artınca akciğerde CO₂ azalır. Buna bağlı olarak, kan plazmasında bikarbonat ve CO₂ kısmi basıncı azalır. Bu reaksiyona karşılık olarak hidrojen iyon konsantrasyonu azalması, kan plazmasında pH (7,4 üstünde) artmasına, periferel dirençte azalmaya ve kalp debisinde artış ile kan basıncında azalmaya sebep olur. Bu durumun uzun süre devam etmesi kanda K ve P azalmasına, Na ve Cl artmasına sebep olur. Bir süre sonra hızlı hızlı solunum yaptığı için yorulur ve karanlık bir kenara çekilerek titremeye başlar. Bu durum alkalozis olarak adlandırılır (Hadimli ve ark., 2007; Çiftlik Dergisi, 2013; Defra, 2005).

Yüksek çevre sıcaklığına bağlı olarak kanatlıların vücut ısısında artış meydana gelmektedir. Meydana gelen ısı artışına bağlı olarak polipne gibi ısı kaybı mekanizmalarını çalışmaktadır. Kanatlılarda ter bezleri bulunmaması nedeniyle yüksek çevre sıcaklığına duyarlıdır. Isı stresinin etkisiyle kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortikosteron salgılamaktadır (Siegel, 1995; Zulkifli ve ark., 1994). Kanda kortikosteron hormonun artışına bağlı olarak heterofil/lenfosit oranını (H/L oranı) artışı meydana gelmektedir (Flynn, 1984; Ising, 1981). Piliçlerde H/L oranının plazma kortikosteron düzeyine göre daha güvenilir bir stres göstergesi olabileceği belirtilmektedir (McFarlane ve Curtis, 1989). Birçok fizyolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır Sıcaklık stresine maruz kalan broilerde hemoglobin miktarında önemli bir azalış, lökosit sayısında ise önemli bir artış gözlenmektedir (Vecerek ve ark., 2002). Sıcaklık stresi, 39 ± 1 °C uygulanan borilerde monosit ve lenfosit oranında azalma gözlenirken heterofil ve bazofil oranında artış eozinofil ve hematokrit değerlerinde ise herhangi bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir (Altan ve ark., 2000). Diğer yandan Donkoh ve ark. (1989) tarafından yapılan araştırmada (30 ve 35 °C) tutulan etlik piliçlerde alyuvar sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerler ve total plazma proteinlerinde azalma saptamışlardır.

SONUÇ

Sıcaklık stresinin piliçlerin ve yumurtlayan tavukların refahı ve verimliliğini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, kümes hayvanlarında ısı stresinin olumsuz etkileriyle ilgili temel mekanizmaların bilgisini geliştirmek ve etkili müdahaleler geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Altan O, Altan A, Cabuk M, Bayraktar H, 2000. Effect of heat stres on some blood parameter in broilers. Turk J Vet Anim Sci, 24: 145-148.
- Bollengier-Lee S., Mitchell MA., Utomo DB., Williams PE., Whitehead CC., 1998. Influence of high dietary vitamin E supplementation on egg production and plasma characteristics in hens subjected to heat stress. Br Poult Sci, 39, 106-112.
- Çiftlik Dergisi, Kumeslerde sıcaklık (sıcakta ve soğukta stres). <http://www.Ciftlikdergisi.com.tr/kumeslerde-sicaklik-sicakta-ve-sogukta-stres.html>.6 Kasım 2013.
- Defra (Department for Environment, Food and Rural Affairs) , heat stress in poultry solving the problem. department for environment, *Food and Rural Affairs Nobel House*. 2005,1:1-10.
- Donkoh A, 1989. Ambient temperature: a factor affecting performance and physiological response of broiler chickens. Int J Biometeorol, 33: 259-265.
- Flynn A, 1984. Control of in vitro lymphocyte proliferation by copper, magnesium and zinc deficiency. J Nutr., 114:2034- 2042.
- Hadimli HH. Kav K.Erganiş O. sıcaklık stresinin broiler piliçlerin humoral bağışıklıkları üzerine etkisi. *Veteriner Bilimler Dergisi*, 2007, 1: 37-40.
- Ising H, Interaction of noise-induced stress and Mg decrease. Artery, 1981;9:205-211.
- McFarlane J M, Curtis S E, 1989. Multipl concurrent stressors in chicks.3. Effects of p l a s m a c o r t i c o s t e r o n e a n d t h e heterphil:lymphocyte ratio. Poultry Sci, 68:522-527.
- McKee JS., Harrison PC., Riskowski GL., 1997. Effects of supplemental ascorbic acid on the energy conversion of broiler chicks during heat stress and feed withdrawal. Poult Sci, 76, 1278- 1286.
- Moraesa VMB., Malheirosb RD., Bruggemanb V., Collinc A., Tonab K., Van Asb P., Onagbesanb OM., Buyseb J., Decuypere E., Macaria M. Effect of Thermal Conditioning During Embryonic Development on Aspects of Physiological Responses of Broilers to Heat Stres. J. of Thermal Biol. 2003;28(2), 133-140.
- Siegel HS. PHysiological stressin bird. *Bioscience Science*, 1980, 30;529-533.
- St-Pierre N.R, Cobanov B, Schnitkey G. Economic losses from heat stress by US livestock industries. J. Dairy Sci.86(E. Suppl.).2003; E52–E77.
- Vecerek V, Strakova E, Suchy P, Voslarova E, 2002. Influence of high environmental temperature on production and hematological and biochemical indexes in broiler chickens. Czech J Anim Sci, 47: 176- 182

**TÜMÖR NEKROZ FAKTÖRÜ (TNF-a) FİZYOLOJİK, BİYOKİMYASAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

VETERİNER HEKİM AYTEN AŞKIN KILINÇ
Ankara Tavukçuluk Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü
*Sorumlu yazar:aytenaskin@gmail.com

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ BÜLENT BAYRAKTAR
Bayburt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

VETERİNER HEKİM BAHADIR KILINÇ
Ankara Etlik Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü

Sitokinler hücre sel büyüme, inflamasyon, immünite, doku onarımı ve hematopoez gibi önemli biyolojik olaylarda rol oynayan glikoproteinlerdir. Doğal immü nitenin önemli bir sitokini olan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), adipoz dokudan salgılanan 26 kDa ağırlığında bir çok fizyolojik sistem üzerinde önemli etkisi bulunan önemli bir hormondur.

Tümör Nekroz Faktörü (TNF-a), IL-1 beta, IL-6,IL-8 inflamatuvar sitokinlerin salınımı uyarmaktadır. Bunun yanı sıra, endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, Eselectin) güçlü bir aktivatörü olarak rolü bulunmaktadır. TNF- α önemli diğer bir fonksiyonu ise inflamatuvar reaksiyonlara ait süreçlerin başlaması ve sürdürülmesini sağlamaktadır.

Bu kapsamda, Tümör Nekroz Faktörü (TNF-a)'nün fizyolojik, biyokimyasal özelliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, bu alanda yapılanları bir araya getirerek elde edilecek verilerin sonraki çalışmalara değerli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tümör Nekroz Faktörü (TNF-a), Sitokin, İmmünite,

**INVESTIGATION OF THE PHYSIOLOGICAL, BIOCHEMICAL PROPERTIES OF THE
TUMOR NECROSE FACTOR (TNF- α)**

Cytokines are glycoproteins involved in important biological events such as cellular growth, inflammation, immunity, tissue repair, and hematopoiesis. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), an important cytokine of natural immunity, is an important hormone that has a significant effect on many physiological systems weighing 26 kDa secreted from adipose tissue.

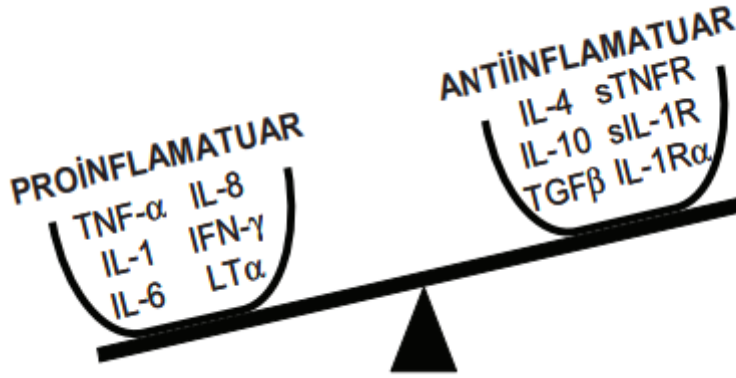
Tumor Necrosis Factor (TNF- α), IL-1 beta, IL-6, IL-8 induce release of inflammatory cytokines. Furthermore, endothelial adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, Eselectin) have a role as a potent activator. Another important function of TNF- α is the initiation and maintenance of the processes of inflammatory reactions.

In this context, we aimed to investigate the physiological and biochemical properties of Tumor Necrosis Factor (TNF- α). Moreover, it is thought that the data to be obtained by bringing together these fields will be a valuable resource for the subsequent studies.

Keywords: Tumor Necrosis Factor (TNF- α), Cytokine, Immunity

GİRİŞ

Tümör nekroz faktörü (TNF-a), polipeptik yapıda geniş biyolojik spektrumlu bir hormondur (Camussi ve ark., 1991; Maury ve Teppo, 1989). 233 aminoasit bir aminoasitlik (aa) bir propeptit şeklinde salınmaktadır. İnsanlarda geni 6. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Hücre membranında bulunan özgül reseptörüne (MA 300 kDa) bağlanarak etkisini göstermektedir (Camussi ve ark., 1991). Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) özellikle T hücre aracılı doku hasarında inflamasyonun oluşmasında önemli rolü oynamaktadır. TNF-a, monosit-makrofaj, lenfosit, doğal öldürücü ("naturel killer") hücreler, astrositler, mikroglialar, kupffer hücrelerinden salınmaktadır (Camussi ve ark., 1991).



Şekil 1: İnflamasyonda sitokin dengesi (Özen, 2009).

TNF alfa sentez ve salınımını başta en önemlisi lipopolisakkarid olmak üzere, toksinler (endo ve enterotoksin), virüsler, mantarlar, parazitler, mikobakteriler, immünkompleksler TNF-a sentezini arttıran etmenlerdir (Camussi ve ark., 1991).

TÜMÖR NEKROZ FAKTÖRÜ (TNF- α) FİZYOLOJİK, BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

TNF- α 'nın molekül ağırlığına göre TNFR1 (p55 reseptörü) ve TNFR2 (p75 reseptörü) olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır. TNFR1, birçok fizyolojik sürecin başlamasında TNFR2 ise yardımcı reseptör görevi bulunmaktadır (Feldmann ve Maini, 2001). TNFR1 ve TNFR2 reseptörlerinin farklı sitoplazmik etki alanları bulunması nedeniyle farklı sinyal yollarını aktive etmektedirler. İnflamatuar etkilerin büyük bir kısmı TNFR1 e bağlıdır, TNFR2 ise TNF uyarılabilirliğinin hassasiyeti artmaktadır (Amar ve ark., 1996; Peschon ve ark., 1998).

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), kaşektin olarak da isimlendirilmektedir. Birçok normal ve tümör hücresinden, virüsler, bakteriler, parazitler, sitokinler ve mitojenler TNF-a uyarımını arttırmaktadır.

Solüsyonda, TNF- α trimerik bir moleküldür. Hem transmembran hem de eriyebilir, salgılanan TNF- α formları biyolojik aktiftir. TNF- α , reseptörlerinin aynı zamanda birçok yerde mevcut olma yeteneğine bağlı, multipl sinyal üretim mekanizmalarını aktive etme yeteneği ve çok geniş sayıda genin ekspresyon indüklemeye veya baskılamaya yeteneğinden dolayı ileri derecede pleiotropik (tek bir sitokin birden çok hücre tipi üzerine etkili olabilir) bir sitokindir. Tümör nekrozis faktör-alfa'nın (TNF- α), 1975'de BCG-hazırlanmış endotoksin ile tedavi edilen hayvanlardaki tümörde hemorajik nekroz yapma kabiliyetinde olduğu görülmüştür. (55).

TNF- α , değişik tip hücre ve dokularda geniş bir biyolojik aktiviteye sahiptir. TNF- α , kaşeksi ve neoplastik doku yıkımı, tümöre bağlı lokal ve sistemik bazı etkilerden sorumludur. TNF- α 'nın, tümör anjiyogenezi ve bazı kanserlerde protümerojenik etkisi bildirilmektedir (Matsumoto ve ark., 1996; Peschon ve ark., 1998).

TNF- α , Lipopolisakkarit ile uyarım sonrasında üretilerek salınmaktadır. Çok sayıda hücreyi etkileyebilmektedir. Genel olarak fizyolojik etkileri şunlardır: fibroblastları uyararak kollejenaz salınmasını uyararak vasküler permeabiliteyi arttırmaktadır. IL-1 α ve β , IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin ve MMP lerin salınımını uyararak adezyon moleküllerinin üretimini arttırmaktadır. IL-1'le sinerjik etki göstererek kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır (Wajant ve ark., 1998; Erdemir ve ark., 2004).

SONUÇ

TNF-a, inflamasyon ve koagülasyon sistemindeki çok çeşitli biyolojik etkilerinin yanısıra iskemi sırasında endotel hücrelerinden adezyon molekülleri, PAF, ve çeşitli sitokinlerin salınımını arttırmaktadır. Böylece lökositlerin bölgeye göçüne ve iskemik zedelenmenin şiddetlenmesine neden olmaktadır. Ancak TNF-a farklı hastalıklardaki fizyolojik rolünün aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Amar S., Van Dyke T., Eugster H., Schultze N., Koebel P., Bluethmann H.(1996). TNF-induced cutaneous necrosis is mediated by tumor necrosis factor receptor R1. *J Inflamm*, **47**:180-186.
- Maury CPJ, Teppo AM: Circulating tumor necrosis factor-a (cachectin) in myocardial infarction. *J Int Med* 1989; 225:333-336 Sitosidal etkisi "tümör nekroz faktörü" olarak isimlendirilmektedir
- Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F: The molecular activation of tumor necrosis factor-a. *Eur J Biochem* 1991; 202:3-14.
- Erdemir E.O., Duran İ., Haliloğlu S.(2004). Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-a in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, **31**: 99-104.
- Feldmann M; Maini RN Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol*. 2001;19:163-96.
- Özen, S. C. (2009). Behçet hastalığında aktivite göstergesi olarak serum CRP, IL-6, TNF- α , IL-18 ve total siyalik asidin karşılaştırma çalışması (Doctoral dissertation, Ege Üniversitesi).
- Peschon J., Torrance D., Stocking K.(1998). TNF receptor deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol*, **160**: 943-952.
- Matsumoto M., Mariathasan S., Nahm M., Baranyay F., Peschon J.,Chaplin D. (1996). Role of lymphotoxin and the type 1TNF receptor in the formation of germinal centers. *Science*,**271(5253)**:1289-1291.
- Wajant H., Pfeffer K., Phizenmaier K., Scheurich P. (1998). Tumor necrosis factors in 1998. *Cytokine Growth Factor Rev*, **9**:297-302.

**KANATLILARDA OSTEOMYELITİS ENFEKSİYONU VE FİZYOLOJİK,
BİYOKİMYASAL, PATOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ****DR. VETERİNER HEKİM UFUK ÜLKER**

Ankara Etlik Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü

*Sorumlu yazar: ufuk ulker @gmail.com

VETERİNER HEKİM BAHADIR KILINÇ

Ankara Etlik Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ BÜLENT BAYRAKTAR

Bayburt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ EMRE TEKCE

Bayburt Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Fakültesi Organik Tarım İşletmeciliği Bölümü

VETERİNER HEKİM AYTEN AŞKIN KILINÇ

Ankara Tavukçuluk Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü

Bakteriyel kondronekroz ve osteomyelit, dünya çapında ticari piliç tavuklarında giderik artış gösteren bir kemik enfeksiyonudur. Osteomyelit oluşumunda kemik dokunun direncini azaltan lokal ya da sistemik predispozan faktörler önemli yer tutmaktadır. Bu predispozan faktörler arasında lokalize travma, kronik hastalık, malnütrisyon ve immün sistem yetersizliği çoğunlukla Staphylococcus aureus bakterisinden kaynaklanmaktadır. Enfeksiyon, kan dolaşımıyla yayılarak kemiğe ulaşmasıyla kemik enfeksiyonları aniden ortaya çıkabilir veya uzun bir süre boyunca gelişebilmektedir. Uygun şekilde tedavi edilmezse, kemik kalıcı olarak hasar görmesine neden olmaktadır. Osteomyelit teşhisinin konulmasında laboratuvar testleri ve radyolojik değerlendirme önemli olmasına rağmen patogenezi tam olarak anlayamamıştır.

Bu kapsamda, kanatlılarda osteomyelitis enfeksiyonu ve fizyolojik, biyokimyasal, patolojik etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, bu alanda yapılanları bir araya getirerek elde edilecek verilerin sonraki çalışmalara değerli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Osteomyelitis, Kanatlı, Kemik, Patoloji.

ABSTRACT

Bacterial chondronecrosis and osteomyelitis are bone infections that increase diarrhea in commercial chicken chickens worldwide. In osteomyelitis, local or systemic predisposing factors that reduce bone tissue resistance are important in the formation of osteomyelitis. Localized trauma among these predisposing factors, chronic disease, malnutrition, and lack of immune system are mostly due to Staphylococcus aureus bacteria. Bone infections can occur suddenly or develop for a long time by spreading through the bloodstream and reaching the bone. If not treated properly, the bone is permanently damaged. Although laboratory tests and Radiological evaluation are important in the diagnosis of osteomyelitis, pathogenesis is not fully understood.

In this context, it is aimed to examine the physiological, biochemical and pathological effects of osteomyelitis infection in poultry. Moreover, it is thought that the data to be gathered together in this field will be a valuable resource for the subsequent studies.

Key Words: Osteomyelitis, Chicken, Bone, Pathology.

1. GİRİŞ

Son zamanlarda, Osteomyelitis, broyler tavuklarda topallığın en önemli ve yaygın sebeplerinden birisi olarak kabul edilmektedir.

Osteomyelitis genellikle 30-35 günlük yaştaki broylerlerde görülmektedir. Kanatlılarda ağrı, hastalıkla birlikte gelişen topallık nedeniyle gelişmede gerileme, dehidrasyon, ölüm şekillenmektedir (Thorp, 1996). Enfeksiyon, kan dolaşımıyla yayılarak kemiğe ulaşmasıyla kemik enfeksiyonları aniden ortaya çıkabilir veya uzun bir süre boyunca gelişebilmektedir. Uygun şekilde tedavi edilmezse, kemiklerin kalıcı olarak hasar görmesine neden olmaktadır. Osteomyelitis teşhisinin konulmasında laboratuvar testleri ve radyolojik değerlendirme önemli olmasına rağmen patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu kapsamda, kanatlılarda osteomyelitis enfeksiyonu ve fizyolojik, biyokimyasal, patolojik etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, bu alanda yapılanları bir araya getirerek elde edilecek verilerin sonraki çalışmalara değerli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

2. OSTEOMYELITİS

2.1. TANIMI

Osteomyelitis, kemiklerde kalıcı hasar ve deformitelerle sonuçlanabilen diğer yaş gruplarında da ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıktır (Thorp, 1996).

2.2. ETİYOLOJİ

Osteomyelitis hastalığının en yaygın etkeni Staphylococcus aureus'tur. Ticari broylerin kemik hastalıklarında bacak ve eklemlerden yoğun olarak izole edilmektedir (Nairn ve Watson, 1972; Griffiths et al., 1984; McNamee, 1998). Osteomyelitis'e neden olan diğer bakteriler; koagulaz pozitif staphylococ (Staph. Hyicus), koagulaz negatif staphylococ (S.Xylosus ve S.Simulans), E.coli, Mycobacterium avium, Salmonella spp. ve Enterococcus spp.'dir (Thorp ve ark., 1993; McNamee, 1998).

2.3. SEMPTOMLAR

Staphylococ enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişen septisemi sonucu, arthritis, tenosynovitis ve/veya suppuratif arthritis görülebilmektedir (Griffiths ve ark., 1984; Thorp ve ark., 1993, McNamee et al., 1998).

Bacak kemiklerinde şekillenen enfeksiyonda, kanatlılar topallık semptomu göstermektedir Broiler tavuklarda %5'e kadar mortalite ile birlikte topallığın insidensini %50'ye ulaşabilmektedir. Hastalıktan etkilenmiş kanatlılar, karakteristik olarak topallayan bir yürüyüşe sahiptirler (Nairn ve Watson, 1972).

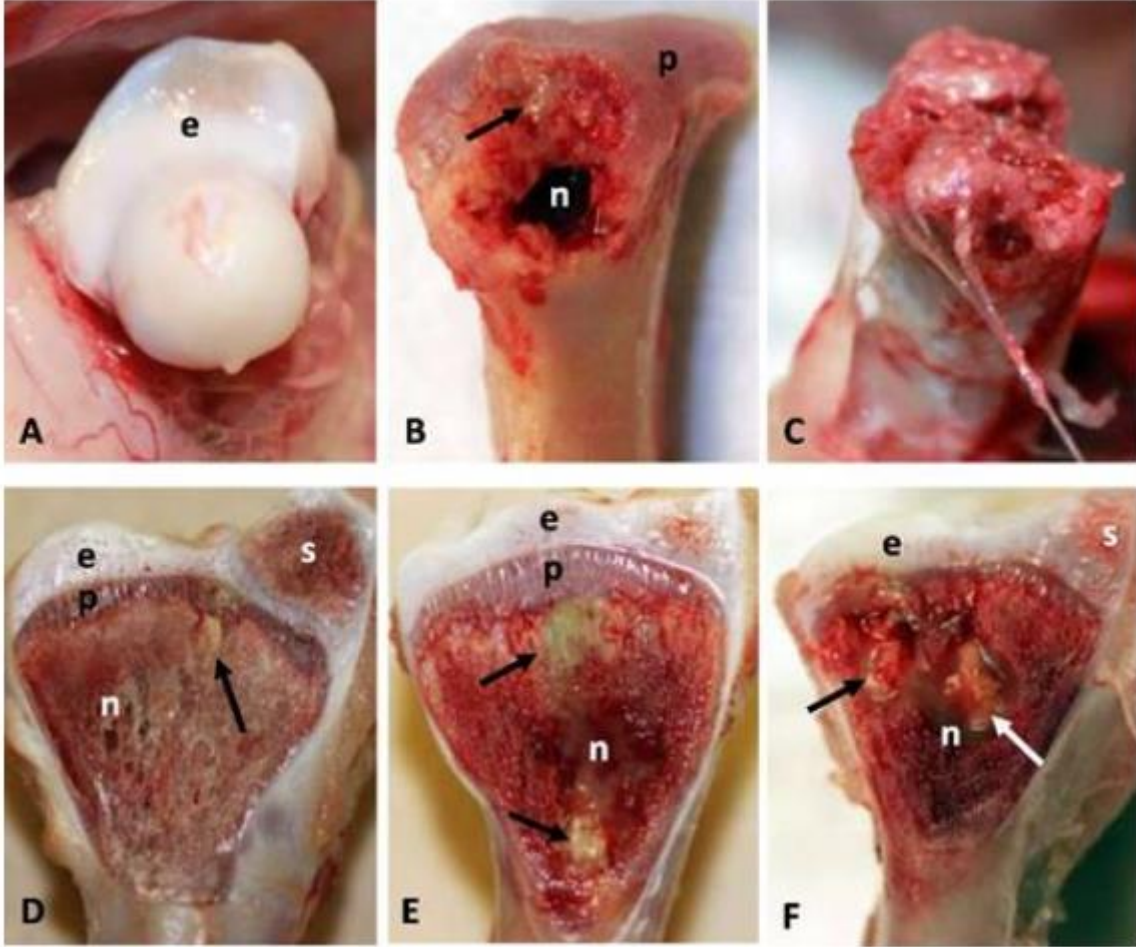


Şekil 1: Osteomyelitisli bir tavukta gözlenen kalça fleksiyonu hareketinin klinik görünümü

Hastalığın ilerleyen süreçteki kanatlılarda hareketsizlik, yem ve su tüketiminde azalma, canlı ağırlık kaybı meydana gelmektedir (Griffiths et al., 1984) (Emslie & Nade, 1985).

3. PATOLOJİK, FİZYOLOJİK, BİYOKİMYASAL, ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Osteomyelitis sonucu septisemiye bağlı olarak biyokimyasal ve fizyolojik etkiler sonucu kronik osteomyelitte Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), hafif yüksek veya normal olabilmekte ve anemi gözlenmektedir. Patogenezis tam patogenezisi bilinmemekle birlikte metafizial kan damarlarının uçlarının, kanda bulunan bakteriye maruz kalması neticesinde şekillendiği bildirilmektedir. Makroskobik olarak; etkilenmiş olan kemikler kırılğan yapıda ve çoğu lezyon sadece mikroskobik olarak görülebilmektedir (McNamee, 1998).



Şekil 2: Osteomyelit ile bakteriyel kondronekrozda ilerleyen proksimal femoral (A – C) veya tibial (D – F) dejenerasyon aşamaları (Robert ve Wideman, 2016).

A. Beyaz kapaklı epifiz kırırdağı (e) ile proksimal femur başı; **B.** Femur epifiz, femur disartiküle edildiğinde asetabulumda (epifizeoliz) kaldı, büyüme plağının altta yatan yüzeyini ya da physis (p), fibrinonekrotik eksüda (ok) ve nekrotik bir boşluğu (n) ortaya koyan büyük bir kırık (n) büyüme plakasının altında yatan metafiz; **C.** Distalikülasyon sırasında geniş çapta dağılmış nekroz ile zayıflayan diyafizin femoral epifiz, fiziz ve metafizinin çoğu asetabulumu bağlı kalmıştır; **D.** Fizinin (p) düzensiz ve düzensiz bir bakteri sekestremuna (ok) ve metafizde küçük nekrotik boşluklara (n) sahip olduğu erken proksimal tibial BCO; ossifikasyonun ikincil merkezi (1er); **E.** Tibial BCO, bakteriyel infiltrasyonun kaslı bölgelerini (oklar), metafizde büyük bir nekrotik boşluk (n) ve enfeksiyon ve vasküler tahribatın metafizeal zonu üzerinde kalınlaşmış (osteokondrotik) bir fizi (p)

gösterir; F. Büyük nekrotik boşluklar (n) ile çevrelenmiş metafizin (oklar) ve epifiz (e) 'nin altında yatan büyüme plakasının ciddi şekilde bozulması.

Lezyonlar, uzun kemiklerin büyüme plakalarında özellikle femur ve tibiotarsus'un proksimal büyüme plağında görülmekle birlikte diğer kemiklere de yayılım göstermektedir. Femurun proksimal ucunda lezyonun şekillenmesi durumunda, kanatlılar hareket ederlerken tipik olarak bir veya her iki kanat uçlarını veya kalça fleksiyonu hareketi görülmektedir (Şekil 1). Lezyona bağlı olarak etkilenen bölge palpable edildiğinde hayvan acıdan ötürü yüksek şekilde ses çıkarmaktadır (Thorp ve ark., 1993).

SONUÇ

Osteomyelitis, broylerlerde çok önemli bir problemdir. En yaygın sebebi, kontrolü zor olan Staph. aureus yol açacağı ciddi önemli kayıpları önlemek için zamanında tedbirler alınmalı, hijyen koşullarına dikkat edilmelidir. Uygun şekilde tedavi edilmezse, kemik kalıcı olarak hasar görmesine neden olmaktadır. Osteomyelitis teşhisinin konulmasında laboratuvar testleri ve radyolojik değerlendirme önemli olmasına rağmen patogenezi tam olarak anlayamamıştır. Bu kapsamda, kanatlılarda önemli sorunlara yol açması ve topallıktan ölüme kadar etkiye yol açan osteomyelitis ile ilgili çalışma ve araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Emslie K. R., Nade S. (1985). Acute hematogenous staphylococcal osteomyelitis. *Comp. Pathol. Bull.*
- Griffiths G. L., Hopkinson W. L., Lloyd J. (1984). Staphylococcal necrosis in the head of the femur in broiler chickens. *Aust. Vet. J.* 61, 293.
- McNamee P. & Smyth J.A (1998). Bacterial chondronecrosis with osteomyelitis ('femoral head necrosis') of broiler chickens: a review. *Merck Veterinary Manual*.
- McNamee P. T., McCullagh J. J., Thorp B. H., Ball H. J., Graham D., McCullough S. J., et al. (1998). Study of leg weakness in two commercial broiler flocks. *Vet. Rec.* 143, 131–135.
- Nairn M. E., Watson A. R. A. (1972). Leg weakness of poultry – a clinical and pathological characterisation. *Aust. Vet. J.* 48, 645–656. [10.1292/jvms1939.25.93](https://doi.org/10.1292/jvms1939.25.93).
- Riddell, C. 1981. Skeletal deformities in poultry.
- [Robert F. Wideman, Jr.](#) Bacterial chondronecrosis with osteomyelitis and lameness in broilers: a review *Poultry Science*, Volume 95, 2016, Pages 325–344.
- Thorp B. H., Whitehead C. C., Dick L., Bradbury J. M., Jones R. C., Wood A. (1993). Proximal femoral degeneration in growing broiler fowl. *Avian Pathol.* 22, 325–342. [10.1016/S0034-5288\(97\)90183-1](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(97)90183-1).
- Thorp, B.H. & Waddington, D. (1997). Relationships between the bone pathologies, ash and mineral content of long bones in 35 day-old broiler chickens.

**KANATLI HAYVAN BESLEMESİNDE KALSİYUM FOSFOR DENGESİNİN FİZYOLOJİK
ROLÜ VE PATOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ****YÜKSEK ZİRAAT MÜHENDİSİ MURAT DOĞU**

Ankara Tavukçuluk Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü

*Sorumlu yazar: murat.dogu@tarimorman.gov.tr

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ BÜLENT BAYRAKTAR

Bayburt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

VETERİNER HEKİM BAHADIR KILINÇ

Ankara Etlik Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü

VETERİNER HEKİM AYTEN AŞKIN KILINÇ

Ankara Tavukçuluk Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü

Kalsiyum/fosfor (Ca/P) dengesini oluşturan kalsiyum ve fosfor, kanatlılarda sürü sağlığında büyüme, gelişme ve performans parametrelerini etkileyen ve organizma için hayati öneme sahip esansiyel elementlerdir. Vücutta Ca/P dengesi bozulduğunda kanatlılarda büyüme hızında gerileme, raşitizm gibi patolojik hastalık ve bozukluklara ortaya çıkmaktadır.

Kalsiyum dengesini, kemik mineralizasyonu ve hücrel işlevler için gerekli kalsiyum düzeyini kalsiyum alım, emilim, atılım döngüsü belirlemektedir. Fosfor dengesini ise, böbrekler fosfor dengesinin ana belirleyicisi rolündedir. Fosforun geri emilim kapasitesini azaltıp artırarak organizmanın ihtiyaçlarını karşılar. *Kanatlılarda* fosfor, *fitaz enzimi yetersizliği nedeniyle etkin bir şekilde* kullanılamamaktadır. *Yetersizliği* yumurta verimi ve kalitesinde de azalma, büyümede performansında gerileme ve pika, raşitizm gibi ölüme kadar uzanabilen genel durum bozuklukları oluşmaktadır. Bu nedenle kanatlı hayvan beslemesinde Ca/P dengesi ölüme kadar uzanabilen metabolik, patolojik, rahatsızlıklara yol açması nedeniyle önemli konular içerisinde yer almaktadır.

Bu kapsamda, kanatlı hayvan beslemesinde kalsiyum fosfor dengesinin fizyolojik rolü ve patolojik etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, bu alanda yapılanları bir araya getirerek elde edilecek verilerin sonraki çalışmalara değerli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum, Fosfor, Raşitizm, Kanatlı.

**INVESTIGATION OF THE PHYSIOLOGICAL ROLE AND PATHOLOGICAL EFFECTS
OF CALCIUM PHOSPHORUS BALANCE IN POULTRY NUTRITION**

Calcium / phosphorus (Ca / P) balance forming calcium and phosphorus, poultry population health, growth, development and performance parameters affecting and essential elements of vital importance for the organism. When the Ca/P balance in the body is disrupted, pathological diseases and disorders such as decrease in growth rate in birds, rickets occur.

Calcium is essential for bone health and for bone health. Phosphorus balance is the main determinant of the balance of phosphorus in the kidneys. It meets the needs of the organism by reducing and increasing the absorption capacity of phosphorus. Phosphorus in poultry cannot be used effectively due to lack of phytase enzyme. Deficiency in egg yield and quality decline in, growth performance decline and pika, rickets, such as death, such as the common condition disorders occur. For this reason, the Ca/P balance in poultry feeding is one of the important issues because of its metabolic, pathological and physiological causes.

In this context, the physiological role and pathological effects of calcium phosphorus balance in poultry feeding are investigated. Moreover, it is thought that the data to be gathered together in this field will be a valuable resource for the subsequent studies.

Key Words: Calcium, Phosphorus, Rickets, Poultry.

GİRİŞ

Mineraller, vücut fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde yerine getirilmesi için gerekli olan elementlerdir. Kanatlı hayvanların beslenmesinde önemli minerallerden biriside kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) dur. Kanatlılarda ideal Ca/P 2 oranı civciv ve piliç döneminde 1/1, 2/1 den başlamak üzere yumurta döneminde 4/1 ve 6/1'e oranına kadar artış gözlenebilmektedir. Rasyonda Ca ve P düzeyleri fitat fosfor kullanılabilirliğini önemli derecede etkilemektedir. Rasyonda kalsiyum miktarda olması fitat hidrolizini tamamen engelleyebilmektedir. Aynı durumda Ca/P oranı da fitat hidrolizinde etkisi bulunmaktadır (Kahraman, 2008).

Yumurta tavuklarında bazı verim kriterleri bakımından için önerilen ideal Ca ve Py düzeylerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Vücutta Ca/P dengesi bozulduğunda kanatlılarda büyüme hızında gerileme, raşitizm gibi patolojik hastalık ve bozukluklara ortaya çıkmaktadır. Bu kapsamda, kanatlı hayvan beslemesinde kalsiyum fosfor dengesinin fizyolojik rolü ve patolojik etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, bu alanda yapılanları bir araya getirerek elde edilecek verilerin sonraki çalışmalara değerli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

**KANATLI HAYVAN BESLEMESİNDE KALSİYUM FOSFOR DENGESİNİN FİZYOLOJİK
ROLÜ VE PATOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Kanatlılar için Kalsiyum (Ca), vücut minerallerinden en fazla bulunan hayati bir öneme sahip bir elektrolittir. Sinir iletimi, kas kasılması, mitozis, kan pıhtılaşması gibi fizyolojik süreçlerde rolü bulunmaktadır. Fosfor, hücre fonksiyonunda önemli rolü bulunan ve tüm dokularda yoğun olarak bulunan majör intrasellüler bir anyondur (Silver ve Kronenberg 1996, ss.325-46). Fosfor adenozin trifosfattaki (ATP) yüksek enerji fosfatının (Silver ve Kronenberg 1996, ss.325-46) ve hücre membranlarındaki fosfolipidin kaynağı (Aarskog ve Harrison 1994, ss.1027-83), birçok enzimatik reaksiyonun ve protein fonksiyonları (3-difosfogliserat [2,3-DPG] sentezinin düzenlenmesi aracılığıyla hemoglobinin oksijen taşıma mekanizması) için gerekli olan esansiyel elementtir (Nicholson ve Pesce, 1996, ss.2031-84). Kanatlılarda fosfor yararlanma derecesi, bitkisel kaynaklarda fosforun fitik asit formunda bulunması nedeniyle oldukça düşüktür (Nelson, 1967, ss.862-71).

Kanatlı rasyonlarında fosforun yetersiz seviyede olması, iştah ve yem tüketimi ve canlı ağırlık artışının azalması, iskelet gelişiminin yavaşlaması, pika denilen bozukluk ve genç hayvanlarda raşitizm ve yağlı karaciğer sendromu meydana gelmektedir. Şiddetli noksanlık durumunda ise, iştah mekanizması tamamen bozulması sonucu büyüme ve yem tüketimi durmakta ve hayvanlar aşırı zayıflıktan ölmektedirler (Underwood, 1981). Yağ, protein ve hücre membranının primer bileşeni, hücreler arası haberleşmede önemli olan adenozin monofosfat yapısında bulunan bir elementtir. Normal plazma değeri 2.5-4.5 mg/dl arasında değişmektedir. 1.5 mg/dl altındaki serum fosfor düzeyine düştüğünde ölüm riski oluşmaktadır (Savica 2006, ss.2065-2068.). Vücutta inorganik fosfatın kontrolü ve fosfor dengesinin sağlanmasında, gastrointestinal, üriner ve iskelet sisteminin rolü bulunmaktadır (Savica 2006, ss.2065-2068.).

İdeal Ca/P 2 oranı civciv ve piliç döneminde 1/1, 2/1 den başlamak üzere yumurta döneminde 4/1 ve 6/1'e oranına artış gözlenebilmektedir. Diyetel Ca ve P düzeyleri fitat fosfor kullanılabilirliğini önemli ölçüde etkilemektedir. Kalsiyumun etkisi fosfor düzeyinin etkisinden daha önemlidir ve diyetel kalsiyumun yüksek düzeyde olması fitat hidrolizini tamamen engelleyebilir. Benzer şekilde Ca/P oranı da fitat hidrolizini etkilemektedir (Kahraman, 2008). Fosfor yetersizliğinden kaynaklanan raşitizm, paratiroid bezlerinin azalmış aktivitesine yüksek serum kalsiyum, düşük serum fosfor düzeyinin eşlik ettiği bir dereceye kadar atipik bir tablo ile seyreder. Büyüme plaklarında veya kemiklerde çok belirgin histopatolojik değişimler gözlenmez. Kalsiyum ve Vitamin D3 eksikliğinden kaynaklanan raşitizmde kemik uçları genişlemiş ve yumuşak yapıdır. Bu durum özellikle kaburga kemiklerinde çok belirgindir. Fosfor eksikliğinden kaynaklanan raşitizmde ise kemik uçlarında bu defektler açık değildir. Raşitizm (Rickets), kalsiyum (Ca), vitamin D3, fosfor (P) birbirleri ile aralarındaki dengesizliğe ya da her birinin eksikliğinden kaynaklanmaktadır (Kahraman, 2008).

SONUÇ

Kanatlı hayvanların beslenmesinde önemli minerallerden biriside kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) dur. Yumurta tavuklarında vücutta Ca/P dengesi bozulduğunda kanatlılarda büyüme hızında gerileme, raşitizm gibi patolojik hastalık ve bozukluklara ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, kanatlı hayvan beslemesinde kalsiyum fosfor dengesinin fizyolojik rolü önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

Kahraman Z (2008). Farklı düzeyde Ca ve P içeren yumurta tavuğu yemlerine sitrik asit ilavesinin performans, yumurta kalitesi, mineral madde yararlanımı ve bağırsak mikroflorası üzerine etkileri, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Zootekni Anabilim Dalı, Doktora Tezi.

Nicholson FJ, Pesce MA. Laboratory medicine and reference tables. İn: Behrman R.E, Kliegman RM, Arvin AM, eds. Nelson textbook pediatrics, 16th ed.Philadeplhia, WB Saunders Co, 1996:2031-84.

Savica V, Calò LA, Monardo P et al. (2006) Phosphate binders and management of hyperphosphataemia in end-stage renal disease.Nephrol Dial Transplant.21:2065-8.

Silver, J., Kronenberg, HM. (1996). Parathyroid hormone:molecular biology and regulation. Bilezikian Jp, Raisz LG, Rodan GA, eds. Principles of bone biology. Newyork,Academic Press, 325-46.

Underwood EJ. (1981). The mineral nutrition of livestock. Commonwealth Agricultural Bureau, London.1981.

PSÖDOEFEDRİNİN FETAL KORTİ ORGAN GELİŞİMİNE OLASI ETKİSİ

POSSIBLE EFFECT OF PSEUDOEPHEDRINE ON FETAL CORTIS ORGAN
DEVELOPMENT

PINAR BİLGİCİ

Erciyes Üniversitesi, pinar.cnsbilgici@gmail.com

ÖĞR.GÖR. ESRA BALCIOĞLU

Erciyes Üniversitesi, esrabalcioglu79@hotmail.com

ÖĞR.GÖR. HÜSEYİN YİĞİT

Kapadokya Üniversitesi, hsyn.yggt@gmail.com

DOÇ.DR. ARZU YAY

Erciyes Üniversitesi, arzu.yay38@gmail.com

ARŞ. GÖR. GÖZDE ÖZGE ÖNDER

Erciyes Üniversitesi, gozdeozgekorkmaz@hotmail.com

PROF. DR. ERDOĞAN UNUR

Erciyes Üniversitesi, unur@erciyes.edu.tr

Psödoefedrin (PSE), fenil-etil-amin ve amfetamin ailesine mensup, sempatomimetik ve psikostimulant bir ilaçtır. Soğuk algınlığı ve alerjide gözlenen, burun tıkanıklığı, ödem ve hiperemili doku gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmasının yanı sıra sinüs salgılarının drenajını ve tıkanmış üstaki borusunun açılmasını da sağlar. Her 6 kadından biri hamilelik süresince farklı dozlarda PSE'ye maruz kalmaktadır. Genellikle tavsiye edilen dozda (30-120 mg/gün) alınması güvenli ve etkili olarak düşünülmektedir. Ancak yetişkinlerde vazokonstrüksiyon ve artmış kan basıncına sebep olsa da, bunun erken fetal dönemde ne gibi etkileri olduğu net olarak bilinmemektedir. Literatürden elde edilen bilgiler doğrultusunda PSE maruziyetinin embriyonel 21. günde korti organ gelişimi üzerindeki etkisinin histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle belirlenmesi amaçlanmıştır.

Sprague-Dawley cinsi 25 adet gebe sıçan 5 gruba (kontrol, 25mg/kg/gün PSE, 50mg/kg/gün PSE, 100mg/kg/gün PSE, 200mg/kg/gün PSE) ayrıldı. Deney gruplarına hamileliğin 9. gününden itibaren 11 gün boyunca oral yolla PSE uygulamasına maruz bırakıldı. Gebeliğin 21. gününde hayvanlar anestezi altında sakrifiye edilerek embriyoların kohleaları alınarak %4'lük formaldehit solüsyonunda 24 saat tespit edildi. Rutin histolojik doku hazırlama basamaklarından geçirilerek bloklandı ve 5 µm kalınlığında kesitler alınarak genel yapıyı gözlemek için Hematoksilen-Eozin ve Masson's Trikrom, Apoptotik hücre sayımını yapmak için ise TUNEL yöntemi uygulanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Işık mikroskopik bulgulara göre; hem kontrol hem de deney gruplarında kohlear kanalın 2,5tur oluşturduğu ve yalancı çok katlı prizmatik epitel hücreleriyle çevrelendiği gözlemlendi. Aynı zamanda yalancı çok katlı epitel hücrelerinin postnatal dönemdeki mekanosensör saçlı hücreler ve duyuşal olmayan destekleyici hücrelere yerleşim olarak karşılık geldiği tespit edildi. Elde edilen bulgulara ilaveten deney gruplarında doz artışına bağlı olarak yalancı çok katlı prizmatik epitel hücrelerinde düzensizlikler ve hücre dökülmeleri mevcuttu. TUNEL yöntemi uygulanarak boyanan kontrol ve deney grubu kesitlerinde apoptotik çekirdeğe sahip hücreye rastlanmadı.

Sonuç olarak; Korti organ oluşumu karmaşık bir yapı sergilediğinden bu gelişime izin veren moleküler mekanizmaların anlaşılabilmesi için farklı embriyonel ve postnatal dönemlere ait yapılacak araştırmaların alana katkı sağlayacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Korti Organ, Psödoefedrin, Sıçan.

Giriş

Pseudoefedrin fenil-etil-amin ve amfetamin ailesine mensup, sempatomimetik ve psikostimulant bir ilaçtır (1). Efedrin'in stereo izomeri olup, IUPAC adı (1S,2S)-2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol'dur (2). İlk olarak sentezi Profesör Nagayoshi Nagai tarafından 1885 yılında Japonya'da gerçekleştirilmiştir (3). Efedra (*MaHuang*) cinsine ait bitkilerde doğal bir alkaloid olarak bulunur. Yunanistan, Rusya, Hindistan gibi ülkelerde ve Amerika kıtasında *E. pachyclada* ile *E. intermedia* türleri özellikle dinsel ve tıbbi amaçlarla yaygın olarak kullanılmaktadır (4).

Pseudoefedrin sempatomimetik, uyarıcı bir ajan olup, temel etki mekanizması adrenerjik reseptör sistemine doğrudan etkili olmasına bağlıdır. PSE'nin ürettiği vazokonstriksiyonun temel olarak α -adrenerjik reseptör tepkisinden olduğuna inanılmaktadır (5). PSE stümulant özelliği bulunmasının yanı sıra şişmiş nazal mukoz membranın daraltılması için sıklıkla dekonjestan olarak kullanılmaktadır. Soğuk algınlığı ve alerjide sıklıkla gözlenen; burun tıkanıklığı, ödem ve hiperemili doku gibi rahatsızlıklarda sıklıkla tercih edilmektedir. Bunların yanında sinüs salgılarının drenajını ve tıkanmış üstaki borusunun açılmasını sağlamasından dolayı klinik tedavide sıklıkla kullanılmaktadır (6). Diğer taraftan farklı ilaçlarla beraber kullanıldığında alerjik rinit, krup hastalığı, sinüzit, otitis media ve trakeobronşit gibi rahatsızlıklarda optimum sonuçlar elde edilebilmektedir (7).

Pseudoefedrin, hamilelik döneminde oldukça yaygın kullanılan ilaçlardandır. Her 6 kadından 1'i hamilelik süresince bu ilaca maruz kalmaktadır. Genellikle tavsiye edilen dozda (30-120 mg/gün) alınmasının güvenli ve etkili olduğu düşünülmektedir (8,9). Yetişkinlerde vazokonstriksiyon ve artmış kan basıncına sebep olsa da, bunun erken fetal dönemde ne gibi etkileri olduğu net olarak bilinmemektedir. Plasentayı geçtiği düşünülmesine rağmen yeteri kadar hemodinamik çalışma yapılmamıştır. Bu konuda literatürde sadece bir çalışma olmakla beraber, bu çalışmada da gebeliğin 3. trimesterinde bulunan 12 gebe kadına tek seferlik 60 mg PSE verilmiştir. Fetal aort ya da a. uterinada herhangi bir hız artışı gözlenmemiştir (10).

Memelilerde işitsel duyusu, iç kulaktaki ventral bölgede yer alan sarmal kohlea içindeki korti organı olarak bilinen duyuşal bir epitel aracılığıyla gerçekleşir. Korti organında yer alan saçlı hücreler tek sıra halinde yerleşim gösteren iç saçlı hücreler ve üç sıra halinde dizilim gösteren dış saçlı hücreler şeklinde düzenlenmiştir. Destekleyici hücre popülasyonu ise Deiters hücreleri, Falangeal hücreler, İç ve Dış Pillar hücrelerinden meydana gelmektedir. Korti organının oluşumu karmaşıktır ve gelişmesine izin veren moleküler mekanizmalar hala tam olarak bilinmemektedir.

Sıçanlarda korti organının embriyonik gelişimini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda; embriyonel 16-18. günler arasında kohlear kanalın dorsal yüzünün epitelyal hücreler şeklinde gözleendiği ve kohlear tünelin bölmenmesinin meydana gelmediği, bu gelişimin yaklaşık olarak postnatal 4. haftada tamamladığı bildirilmiştir (11-13). Yapılan bir başka çalışmada da sıçanlarda işitme fonksiyon deneylerinin postnatal erken dönemlerde yapılmasının uygun olmadığı tespit edilmiştir (14-16).

Bu bilgiler doğrultusunda PSE maruziyetinin embriyonel 21. günde korti organ gelişimi üzerine olası etkisini histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelemesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod

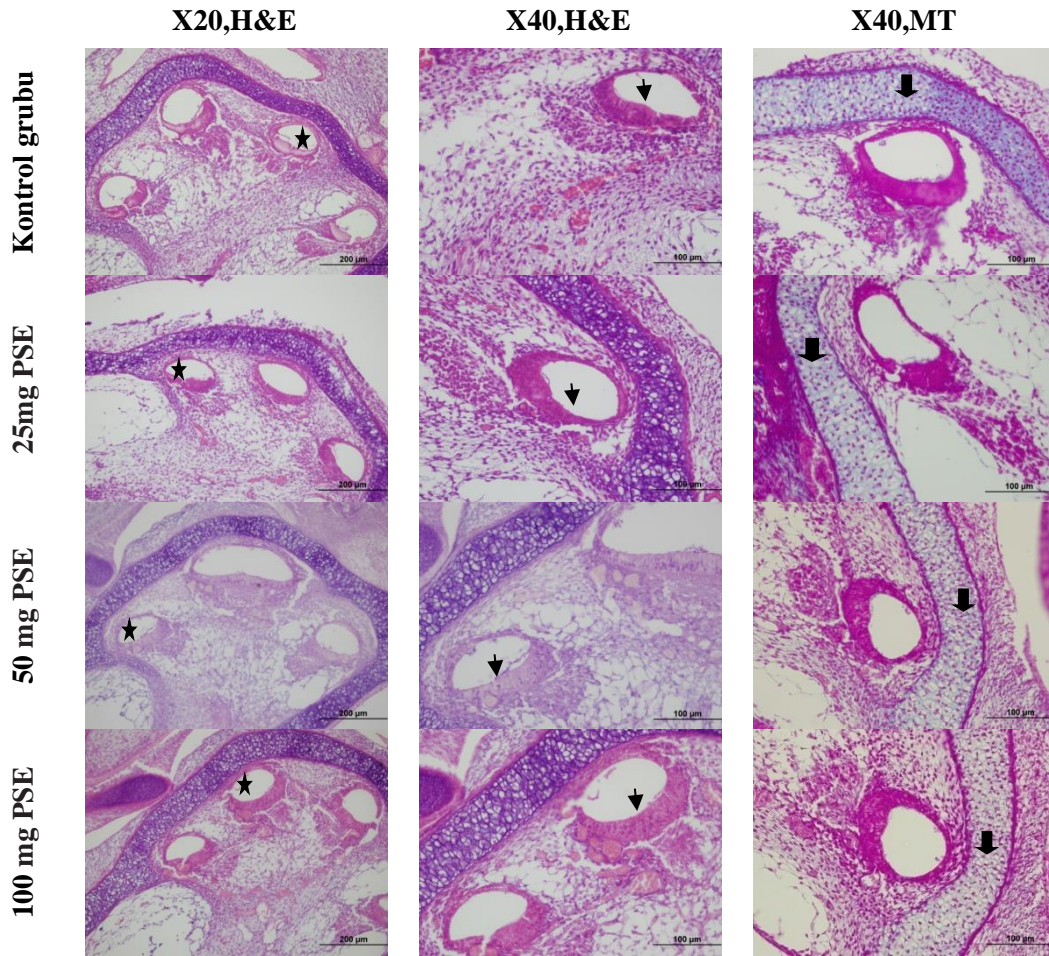
Sprague-Dawley cinsi 25 adet gebe sıçan 5 gruba (kontrol, 25mg/kg/gün PSE, 50mg/kg/gün PSE, 100mg/kg/gün PSE, 200mg/kg/gün PSE ayrıldı. Deney gruplarına hamileliğin 9. gününden itibaren 11 gün boyunca PSE oral yolla verildi. Gebeliğin 21. gününde hayvanlar anestezi altında sakrifiye edilerek embriyoların kohleaları çıkarıldı, %4'lük formaldehit solüsyonunda 24 saat tespit edildi. Rutin histolojik doku hazırlama basamaklarından geçirilerek bloklandı ve 5 µm kalınlığında kesitler alınarak genel histolojik yapıyı görmek amacıyla Hematoksilin-Eozin (H&E) ve Masson's Trikrom ile boyanarak Olympos BX51 mikroskopunda incelendi.

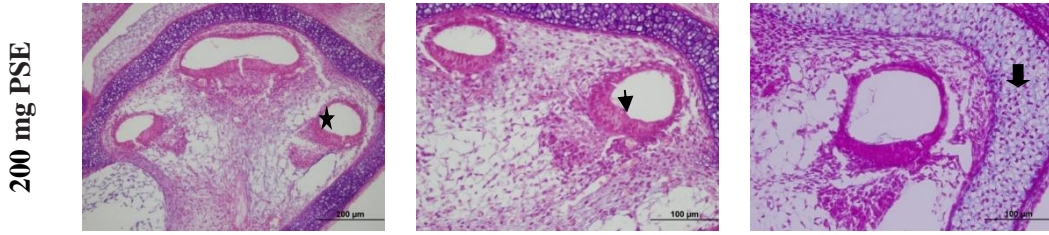
Apoptotik hücre ölümü, TUNEL metodu ile değerlendirildi. Bu amaçla parafin bloklardan alınan 5-6 µm'lik kesitler polilizin kaplı lamlara yayıldı. Hazırlanan lamlar standart histolojik yöntemler kullanılarak ksilen ile parafini uzaklaştırıldı ve dereceli alkol serilerinden geçirilip sulandırıldı. Fosfat tamponu (PBS) ile yıkanan kesitler %10'luk sitrat tamponu (pH 6.0) içerisinde 300W'da 10 dakika inkübe edildi ve daha sonra 10 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. İki kez beşer dakika PBS ile yıkandıktan sonra TUNEL reaksiyon karışımında (TdT enzim solüsyonu + labelling solüsyon)

karanlıkta 37°C de 1 saat boyunca inkübe edildi. Negatif kontrol dokusuna TdT solüsyonu yerine PBS damlatıldı. Tekrar PBS ile yıkama yapıldı. Daha sonra converter-AP ile 37°C de nemli ve karanlık ortamda 30 dakika muamele edildi. PBS ile yıkanan dokular Fast Red solüsyonu ile inkübe edilerek apoptotik hücreler işaretlendi. Gill hematoksilen ile zıt boyanan kesitler birkaç kez distile su ile yıkandı. Dokular gliserollü kapatma solüsyonu ile kapatılarak ışık mikroskopunda incelendi.

Sonuç

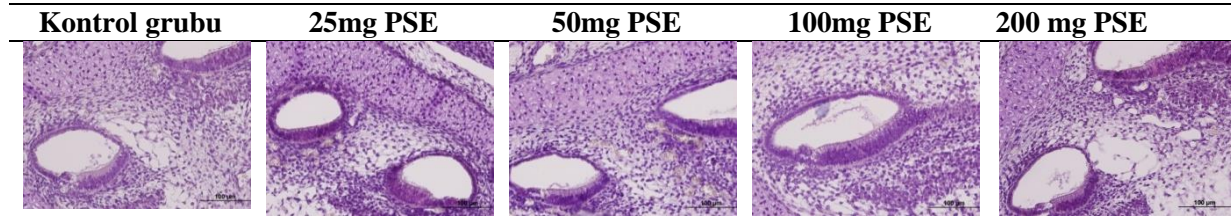
Hem kontrol hem de deney gruplarındaki 21 günlük embriyolardan elde edilen ışık mikroskopik görüntüler incelendiğinde; kohlear kanalın postnatal dönemde olduğu gibi modiulus etrafında 2,5 tur oluşturduğu gözlemlendi. Elde edilen bulgulara ilaveten tüm gruplarda kohlear kanal epitelinin postnatal dönemdekinden farklı olarak yalancı çok katlı prizmatik epitel özelliğinde olduğu tespit edildi. Yalancı çok katlı prizmatik epitel hücrelerinin postnatal dönemdeki mekanosensör saçlı hücreler ve duysal olmayan destekleyici hücrelere yerleşim olarak karşılık geldiği belirlendi. Fakat postnatal dönemde olduğu gibi modiulusa yakın bölgede tek sıra saçlı hücre ve sirtia vaskularise yakın bölgede üç sıra halinde yerleşim gösteren saçlı hücreler net bir şekilde ayırt edilememekteydi. Aynı zamanda destekleyici hücreler olarak adlandırılan Deiter ve Hensen hücreleriyle, İç ve Dış Pillar hücreleri de belirgin olarak gözlenememekteydi. Ancak kontrol grubundan farklı olarak PSE uygulanan gruplarda doz artışına bağlı olarak kohlear kanalın dorsal duvarında yer alan yalancı çok katlı prizmatik epitel hücrelerinde düzensizlikler ve hücre dökülmeleri gözlemlendi(Şekil 1).





Şekil 1: Kontrol ve deney gruplarına ait koklear kanalın ışık mikroskopik görüntüsü, ;koklear kanal, ;yalancı çok katlı prizmatik epitel, ; hyalin kıkırdak.

PSE uygulaması sonucunda kohlea duvarında meydana gelen apoptotik hücre sayısını belirlemek için uygulanan TUNEL yöntemi sonucunda; 21 günlük embriyoların farklı dokularında apoptotik hücelere rastlanmasına rağmen, koklear kanalın dorsal yüzeyinde yer alan yalancı çok katlı prizmatik epitel hücelerinde apoptotik çekirdeklere rastlanmadı ve apoptozisin hücre boyutunda olmadığı kanısına varıldı (Şekil 2).



Şekil 2: Kontrol ve deney gruplarına ait koklear kanalın TUNEL görüntüleri x40.

Tartışma

PSE şişmiş nazal mukoz membranın daraltılması, burun tıkanıklığı, ödem ve hiperemili doku rahatsızlıklarının tedavi edilmesinde, sinüs salgılarının drenajını ve tıkanmış üstaki borusunun açılmasını sağlamasından dolayı klinik tedavide tercih edilmektedir (6). Hamilelik dönemindeki anne adaylarının yaklaşık olarak %16'sı oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat fetal dönemde efedrin, teofilin ve feno-barbital ilaç kombinasyonuna maruz kalan çocuklarda şiddetli bacak anomalilerinin gözlenmesinin ardından PSE'nin embriyolar üzerindeki etkisi araştırmacıların dikkatini çekmiştir (17). Bu veriler dikkate alınarak gebelik döneminde PSE'ye maruziyetin embriyonal dönemdeki koklear kanal gelişimi üzerine olası etkilerinin değerlendirildiği çalışmamızda; kontrol ve deney gruplarında koklear kanalın dorsal yüzünün yalancı çok katlı prizmatik epitel ile döşeli biçimde geliştiği gözlemlendi. Elde edilen bu bulgulara ilaveten PSE uygulamasına maruz kalan gruplarda doz artışına paralel olarak yalancı çok katlı prizmatik epitel hücelerinde düzensizlikler ve hücre dökülmeleri gözlemlendi.

Gilbert-Barness et. al. (17) tarafından 2000 yılında yapılan bir çalışmada tavsiye edilen dozlarda efedrin, teofilin ve feno-barbital ilaç kombinasyonu uygulandığında, 68 yavrudan %15'inde anensefali, kardiyovasküler, ventral duvar defekti ve bacak anomalileri gözlemlendiği bildirilmiştir. Ancak kontrol grubundaki 48 yavrudan herhangi bir malformasyon meydana gelmediği belirtildi. Meydana gelen malformasyonların, herhangi bir ajanı mı yoksa bu ajanların kombinasyonuna mı ait olduğunu hakkında ayrıntılı bir açıklama bulunmamaktadır.

Hamileliği süresince günde ortalama 16,8 g guanefezin, 79,8 mL etanol, 1,68 g dekstrometorfan ve 5 g PSE içeren oksürük şurubu kombinasyonuna maruz kalan kadının bebeğinde hipertonsite, titreme ve irritabiliteyi de içeren fetal alkol sendromu belirtilerinin gözlemlendiği bildirilmesine rağmen, meydana gelen bu belirtilerin guanefezin, psödoefedrin, etanol ya da dekstrometorfan bileşenlerinin hangisinden kaynaklandığı bilinmemektedir (18).

Gestasyonun erken döneminde, yüksek doz fenil-efedrine maruz kalan gebe sıçanlarda situs inversusun arttığı ve bununla alfa adrenerejik reseptörlere bağlı olduğunu ileri sürdüler (19,20). Literatürden elde edilen bilgilere paralel olarak çalışmamızda koklear kanalın dorsalindeki yalancı çok katlı prizmatik epitel hücelerde dökülmeler ve sitoplazmalarında vakoalizasyon gözlemlendi.

Kım J et. al. (21) farklı haftalara (8-9,11-12,14-15 haftalar) ait insan fetusları üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada da 8. ve 9. haftalar arasında fetusda kohlear kanalın bölmelenmediği sadece dorsal yüzeyde yalancı çok katlı prizmatik epitel hücrelerinin gözlemlendiği bildirilmiştir. 11-12. haftalardaki fetus kohlea kesitlerinde tektorial membranın belirginleştiği ancak scala vestibuli, scala timpani ve scala medianın tam ayırt edilemediği, ancak 14. 15. haftalarda alınan kesitlerde kohleanın timpani, media ve vestibül kanallarının reissner ve baziller membran ile ayrıldığı belirlenmiştir. Bu çalışmada ise; hem kontrol hem de deney gruplarındaki koklear kanal gelişiminin sıçanlarda embriyonal dönemde tamamlanmadığı tespit edildi. Embriyonal 21. günde kohlear kanalın dorsal bölgesinin yalancı çok katlı prizmatik epitle çevrelenmiş olduğu, fetus kohlea kesitlerinde tektorial membranın belirginleşmediği, scala vestibuli, scala timpani ve scala medianın tam ayırt edilmediği tespit edildi. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda insan fetusunda kohlear gelişimin embriyonik dönemde tamamladığı, fakat deney hayvanlarında kohlear gelişimin postnatal 25-30. günlere kadar sürdüğü bildirilmiştir (11-13).

Elde edilen bulgular ışığında; korti organ gelişiminin karmaşık bir yapı sergilediği, bu gelişime izin veren moleküler mekanizmaların anlaşılabilmesi için farklı embriyonel ve postnatal dönemlere ait yapılacak histopatolojik ve immünohistokimyasal araştırmaların alana katkı sağlayacağı kanısındayız.

Kaynakça

1. Hodges K, Hancock S, Currell K, Hamilton, B Jeukendrup, AE ."Pseudoephedrine enhances performance in 1500-m runners". US National Library of Medicine National Institutes of Health; 2006;38 (2): 329–33.
2. PubChem, URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, Description: Data deposited in or computed by PubChem. (Erişim tarihi: 15.10.2017)
3. Anon. Begrüßung von Professor Dr. W. N. Nagai. Ber Dtsch Chem Ges. 1927; 60:167–75.
4. MR Lee. The history of Ephedra (ma-huang). J R Coll Physicians Edinb. 2011; 41:78–84 .
5. American Medical Association, AMA Department of Drugs (1977). AMA Drug Evaluations. PSG Publishing Co., Inc. p. 627.
6. Bicopoulos D, editor. AusDI: Drug information for the healthcare professional, 2nd edition. Castle Hill:Pharmaceutical Care Information Services; 2002
7. BARRY D. WEISS, M.D., University of Arizona College of Medicine, Tucson, Arizona Am Fam Physician. 2005 Jan 15;71(2):315-322.
8. Werler MM, Teratogen update: pseudoephedrine, Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2006 Jun;76(6):445-52.
9. Rowe GG, Castillo CA, Crumpton CW, Maxwell GM.. Systemic and coronary hemodynamic effects of pseudoephedrine. Proc Soc Exp Biol Med 1965;118:682– 684.
10. Smith CV, Rayburn WF, Anderson JC, et al. Effect of a single dose of oral pseudoephedrine on uterine and fetal Doppler blood flow. Obstet Gynecol 1990;76(Pt 1):803– 806.
11. Kelley MW Regulation of cell fate in the sensory epithelia of the inner ear. Nat Rev Neurosci 2006; 7(11):837–849.
12. Kelley MW, Driver EC, Puligilla C. Regulation of cell fate and patterning in the developing mammalian cochlea. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2009;17(5):381–387.
13. Sato M, Leake PA, Hradek GT . Postnatal development of the organ of Korti in cats: a light microscopic morphometric study. Hear Res 1999; 127(1–2):1–13.
14. Blatchley BJ, Cooper WA, Coleman JR. Development of auditory brain-stem response to tone pip stimuli in the rat. Dev Brain Res 1987;32:75–84.
15. Geal-Dor M, Freeman S, Li G, Sohmer H. Development of hearing in neonatal rats: air and bone conducted ABR thresholds. Hear Res 1993;69:236–42.
16. Iwasa H, Potsic WP. Maturational change of early, middle, and late components of the auditory evoked-responses in rats. Otolaryng Head Neck 1982;90:95–102.
17. Gilbert-Barnes E, Drut RM. Association of sympathomimetic drugs with malformations. Vet Hum Toxicol 2000;42:168 –171.
18. G Briggs BPharm, Roger K Freeman MD Drugs in Pregnancy and Lactation, 6th edition: Gerald, Sumner J Yaffe MD By Lippincott Williams & Wilkins Publishers (November 2001).

19. Fujinaga M, Baden JM. Critical period of rat development when sidedness of asymmetric body structures is determined. *Teratology* 1991;44:453–462.
20. Fujinaga M, Lowe LA, Kuehn MR. alpha(1)-Adrenergic stimulation perturbs the left-right asymmetric expression pattern of nodal during rat embryogenesis. *Teratology* 2000; 62:317–324.
21. Kim J, Rodri'Guez-Va ' JF; Zquez S et al. Early Fetal Development of the Human Cochlea. *The Anatomical Record* 2011; 294:996–1002.

ANTERİOR BÖLGEDE DİREKT KOMPOZİT LAMİNATE VENEERLERLE ESTETİK
YAKLAŞIMLAR

ARAŞ. GÖR. DT. AYŞENUR GÜNGÖR BORSÖKEN

Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD.,
gungoraysenur@hotmail.com

DR. ÖĞR. ÜYESİ DERYA SÜRMEİOĞLU

Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD., h-d-gursel@hotmail.com

ÖZET

Günümüzde estetik görünüm çok önemli hale geldiğinden, insanlar daha beyaz ve düzgün görünen dişlere sahip olmak için diş hekimlerine daha sık başvurmaya başladılar. Mevcut estetik problemleri çözmek için daha konservatif yaklaşımlar tercih edilmektedir. Renk defekti olan dişlerin tedavisinde diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılan adeziv uygulamalar, protetik diş tedavilerinden çok daha konservatif ve daha ucuz bir uygulamadır ve bu da bu uygulamaya olan ilgiyi artırır.

Anterior bölgede estetik yaklaşımlar ile kliniğimize başvuran hastalarımıza direkt kompozit laminate veneer tedavisi uygulanmış olup 6 ay sonra kontrole çağrılarak takip edilmiştir. Yaptığımız vakalarda mine yüzeyi 15 sn boyunca asitle (Etching Gel, Kerr, USA) pürüzlendirildikten sonra bonding ajanı (primer&bond universal, Dentsply Sirono, USA) uygulanıp 10 sn süresince ışınlanmıştır. Estetik kompozit seti (G-Aenial, GC EUROPE, Japan; Essentia, GC EUROPE, Japan) kullanılarak restorasyon tamamlanmıştır. sonrasında polisaj lastikleri ve diskleriyle (Sof-Lex, 3M ESPE, USA) bitirme ve cilalama işlemleri yapılmıştır. hastalar tedaviden 6 ay sonra kontrole çağırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kompozit veneer, direk kompozit uygulama, estetik dolgu

GİRİŞ

Günümüzde; gelişen teknoloji ve yükselen hayat standardı, estetik görünüm beklentisi daha ön plana, daha az madde kaybı ile daha sağlıklı restorasyonların gelişimini sağlamıştır.

Anterior dişlerin renk, şekil ve yapısal ve pozisyon anormallikleri, hastalar için önemli estetik problemlere yol açabilir.¹ Ön grup dişlerin estetik problemlerini; dişlerde mevcut olan veya ağartma teknikleri ile giderilemeyen renklemeler, diastema ve çapraşıklıklar, aşırı diş çürükleri, abrazyon ve diş kırılması sonucu meydana gelen doku kayıpları oluşturmaktadır. Bu tür problemleri çözmek için, sıklıkla tercih edilen teknik, dişlerin protetik yaklaşımlarla kronlanmasıdır. Ancak, aşırı diş preparasyonları ve diş eti gibi çevre dokulara verilen hasarlar, maliyetin fazla olması, işlemlerin birkaç seans gerektirmesi kronların bazı dezavantajlarıdır. Bu nedenle, son yıllarda, laminate veneerler diş hekimliğinde daha estetik ve daha konservatif tedavi seçenekleri olarak restorasyonlar kullanılmaya başlanmıştır.^{3,4,5} Diş dokusunu olabildiğince koruyan tedavi çeşitlerinden olan laminate veneerler özellikle ön ve yan dişlerde uygulanan, dişin labial yüzeyine ince bir akril rezin, kompozit rezin veya seramik materyalinin uygulanması ile elde edilen estetik bir restorasyondur.^{6,7,8}

I.OLGU

İlk vakamız olan 34 yaşındaki bayan hasta, ön dişlerindeki eski restorasyonlarından(Resim 1) şikayetçi olduğu için kliniğimize başvurdu. Hastamızın öncelikli olarak mevcut restorasyonları kaldırıldı ve restorasyonlar altında gelişen sekonder çürükler temizlendi(Resim 2). Rubberdam uygulaması yapılarak dişlerin izolasyonu sağlandı(Resim 3). Kaviterler serumla yıkanarak kurutuldu ve restorasyon aşamasına hazırlandı. Dişler 15 sn boyunca % 37 lik ortofosfoik asitle (Gel Etchant, Kerr, USA) pürüzlendirildi. Sonra 30 sn boyunca basınçlı su ile yıkanıp hava ve pamukla 10 sn boyunca kurutulan dişlere 7. jenerasyon bonding ajanı (Primer&bond universal, Dentsply Sirono, USA) 10 sn uygulanıp 20 sn boyunca LED cihazı (Valo Cordless, Ultradent, 0 South South Jordan, UT) ile polimerize edildi. Daha sonra uygun renk kombinasyonlarındaki kompozit rezin (Essentia, GC, Japan) diş yüzeylerine uygulanarak LED cihazı ile 20 saniye polimerize edildi. Polimerizasyonu takiben restorasyonun bitirme ve polisaj işlemlerine geçildi. Kompozit materyalin yerleştirilmesi esnasında ara

II.

ULUSLARARASI GEVHER NESİBE SAĞLIK BİLİMLERİ KONGRESİ

yüzeyle taşan kompozit varlığı kontrol edilerek hem konturun düzeltilmesi hem de fazlalıkların uzaklaştırılması amacıyla şerit kompozit zımparalar kullanıldı. Restorasyonların tamamlanmasını takiben anatomik formun tam olarak sağlanmadığı veya oklüzyon kontrollerinde kompozit fazlalığı olduğu tespit edilen yüzeyler kırmızı ve sarı bantlı elmas frezler ve diskler (Sof-Lex, 3M ESPE, USA) kullanılarak bitirme ve polisaj işlemleri tamamlandı(Resim 5). Oklüzyon, restorasyonun sentrik ve fonksiyonel hareketleri engellememesi için artikülasyon kağıdı ile kontrol edildi(Resim 6).



Resim 1: Vakanın ilk görüntüsü



Resim 2: Restorasyon ve çürüklerin kaldırılması



Resim 3: Rubber-dam uygulaması



Resim 4: Kompozit seti



Resim 5: Polisaj için disk seti



Resim 6: Vakanın son görüntüsü

II.OLGU

İkinci vakamızda ise kama lateral dediğimiz formda olan yan keser dişin kompozit laminate veneerle estetik görünümüne kavuşturulması amaçlanmıştır(Resim 7). Rubberdam uygulaması yapılarak dişlerin izolasyonu sağlandı. Dişler 15 sn boyunca % 37 lik ortofosfoik asitle (Gel Etchant, Kerr, USA) pürüzlendirildi(. Sonra 30 sn boyunca basınçlı su ile yıkayıp hava ve pamukla 10 sn boyunca kurutulan dişlere 7. jenerasyon bonding ajanı (Primer&bond universal, Dentsply Sirono, USA) 10 sn uygulanıp 20 sn boyunca LED cihazı (Valo Cordless, Ultradent, 0 South South Jordan, UT) ile polimerize edildi. Daha sonra uygun renkte kompozit rezin (G-aenial, GC, Japan) diş yüzeylerine tabaka tabaka uygulanarak LED cihazı ile 20 saniye polimerize edildi(Resim 8). Polimerizasyonu takiben restorasyonun bitirme ve polisaj işlemlerine geçildi. Kompozit materyalin yerleştirilmesi

esnasında ara yüzeylere taşan kompozit varlığı kontrol edilerek hem konturun düzeltilmesi hem de fazlalıkların uzaklaştırılması amacıyla şerit kompozit zımparalar kullanıldı. Restorasyonların tamamlanmasını takiben anatomik formun tam olarak sağlanamadığı veya oklüzyon kontrollerinde kompozit fazlalığı olduğu tespit edilen yüzeyler kırmızı ve sarı bantlı elmas frezler ve diskler (Sof-Lex, 3M ESPE, USA) kullanılarak bitirme ve polisaj işlemleri tamamlandı. Oklüzyon, restorasyonun sentrik ve fonksiyonel hareketleri engellememesi için artikülasyon kağıdı ile kontrol edildi (Resim 9).



Resim 7: Vakanın ilk görüntüsü



Resim 8: Kullandığımız kompozit seti



Resim 9: Vakanın son görüntüsü

TARTIŞMA

Kompozit rezinler mevcut kusurları düzeltir, fiziksel özellikleri artırır ve seramik laminate veneer uygulamaları yerine daha estetik seçenekler sunar.² Günümüzde diş hekimliği daha konservatif tedavi seçenekleri gerektirir.⁹ Bu nedenle, diş yapısından daha az madde kaybı sağlayan kompozit laminate veneer restorasyonları en iyi tedavi seçeneklerinden biridir.^{1,3,9,10} Tüm tedavi süresi için sadece bir randevu, seramiklere kıyasla çok düşük maliyetler ve uzun laboratuvar prosedürlerine gerek duyulmaması gibi avantajları ile, direkt kompozit laminate veneerler günümüzde daha popülerdir.² İlk vakada dişlerin mevcut restorasyonları kaldırıldığında madde kaybının fazla olması ve hastanın zaman probleminin olması nedeniyle tek seansata daha konservatif yaklaşım sağlayan direkt kompozit veneer uygulaması yapılmıştır.

İkinci vakamızda ise hastamızın yaşının küçük olması ve dişlerinin hiçbir şekilde aşındırılmasını istememesi seramik laminate veneer yerine kompozit laminate uygulamasını tercih etmemize neden olmuştur.

Hastalarımız 6 ay sonra kontrole çağırılmış ve restorasyonlarda herhangi bir problem olmadığı gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Yüzüğüllü B, Tezcan S. Renk değişimine ve mine erozyona uğramış dişlerde laminat veneer restorasyon seçeneklerin endikasyon bakımından karşılaştırılması. CÜ Dişhek. Fak Der . 2005;8:133–7.
2. Zorba YO, Ercan E. Direkt uygulanan kompozit laminate veneerlerin klinik değerlendirilmeleri: iki olgu sunumu. SÜ Dişhek Fak Der . 2008;17:130–5.

3. Bağış B, Bağış HY. Porselen laminate veneerlerin klinik uygulama aşamaları: Klinik bir olgu sunumu AÜ Dişhek Fak Der 2006;33:49-57. Klinik bir olgu sunumu AÜ Dişhek Fak Der.2006;33: Klinik bir olgu sunumu AÜ Diş Hek Fak Der 2006;33.
4. Aristidis GA, Dimitra B. Five-year clinical performance of porcelain laminate veneers. Quint Int . 2002;33:185–9. 5. Faunce FR, Myers DR. Laminate veneer restoration of permanent incisors. J Am Dent Assoc . 1976;93:790–2.
6. Dal EBG, Aschheim KW. Esthetic Dentistry. Lea & Febiger London, 1993.
7. Garber, DA, Goldstein RE, Feinman RA: Porcelain laminate veneers. Chicago. Quintessence Publishing Co., 1988.
8. Zaimoglu A, Karaağaçlıoğlu L. Microleakage in porcelain laminate veneers. J Dent 19: 369-372, 1991.
9. Hickel R, Heidemann D, Staehle HJ, Minnig P, Wilson NHF. Direct composite restorations extended use in anterior and posterior situations. Clin Oral Invest . 2004;8:43–4.
10. Türkün LS. Conservative restoration with resin composites of a case of amelogenesis imperfecta. Int Dent J . 2005;55:38–41.

SAĞLIKTA ŞİDDET

ÖĞR. GÖR. DENİZ ZEYNEP SÖNMEZ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, dzeynep@gmail.com

Ülkemizde ve Dünyada şiddet olgusu giderek büyüyen bir sorun olmaya devam etmektedir. Şiddet yaşamın tüm alanlarında ortaya çıkabilmektedir. İş yerlerinde yaşanan şiddet olguları içinde en sık yaşanan sağlık iş yerlerinde şiddet olmaktadır. Çalışmalar diğer iş yerlerine oranla sağlık işyerlerinde şiddetin 16 kat daha fazla yaşandığını göstermiştir. Sağlık kurumlarında yaşanan şiddet “Hasta, hasta yakını ya da diğer herhangi bir kişiden gelen, sağlık çalışanı için risk oluşturan, tehdit davranışı, sözel tehdit, fiziksel saldırı ve cinsel saldırıdan oluşan durumdur”. Sağlık hizmetlerinde yaşanan şiddet çok boyutlu bir sorundur. Bu durum sadece sağlık hizmetleri sunan personeli etkilememektedir. Sağlık çalışanlarını hedef alan şiddet, şiddete uğrayan kişiyi hedef alıyor gibi gözükmekle beraber aslında hizmet alan vatandaşların da sağlık hizmeti alma hakkını elinden almaktadır. Yaşanan şiddet nedeniyle verilen sağlık hizmeti kesintiye uğramaktadır. Çalışanların iş gücü kaybına, verilecek olan hizmetin gecikmesine neden olmaktadır. Sağlık çalışanlarının maruz kaldığı şiddetin önlenmesi verilecek olan sağlık hizmetlerinin ve toplum sağlığının da korunması demektir. Sağlıkta yaşanan şiddetin analizine ve önlenmesine yönelik birçok araştırma yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar sağlık hizmetlerinde yaşanan şiddete neden olabilecek faktörleri araştırmıştır. Şiddet uygulayan kişinin özelliği, sistem ile ilgili sorunlar, bakım veren personelin özellikleri, medyanın sağlıkta şiddet haberlerini verirken kullanmış olduğu dil, sosyal nedenler, hukuksal yaptırımın yetersizliği gibi konular incelenmiş ve bu konuların şiddeti yaratma potansiyeli araştırılmıştır. Bu çalışmada sağlık çalışanlarına yönelik şiddet ile ilgili yapılmış olan araştırmalar incelenmiş, buna göre Ülkemizde sağlıkta şiddetin günümüzdeki durumu, neden ve sonuçları, alınması gereken tedbirler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Şiddet, Sağlıkta Şiddet, Şiddetin önlenmesi, Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet.

Giriş:

Ülkemizde ve Dünyada şiddet olgusu giderek artmakta, şiddetle mücadele etmek için alınan önlemler yetersiz kalmaktadır. Şiddet, “Kendine, bir başkasına, grup ya da topluluğa yönelik olarak ölüm, yaralama, ruhsal zedelenme, gelişimsel bozukluğa yol açabilecek ya da neden olacak şekilde fiziksel zorlama, güç kullanımı ya da tehdidin amaçlı olarak uygulanmasıdır (Büyükbayram ve Okçay 2013). Hayatın her alanında yer alan şiddet iş yerlerinde de sık görülen bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. İş yerlerinde ortaya çıkan şiddet oranlarına bakıldığında en yoğun şiddet olaylarının sağlık sektöründe yaşandığı görülmektedir (Büyükbayram ve Okçay 2013). Sağlık işyerlerinde sağlık çalışanlarına yönelik şiddet birçok ülkede görülen bir sorundur (Duğan ve Arslan 2015, Öksüz ve ark, 2016). Ülkemizde de sağlık çalışanlarına yönelik şiddet üzerinde önemle durulması gereken ciddi bir sorun haline almıştır. Sağlık kurumlarında yaşanan şiddet “Hasta, hasta yakını ya da diğer herhangi bir kişiden gelen, sağlık çalışanı için risk oluşturan, tehdit davranışı, sözel tehdit, fiziksel saldırı ve cinsel saldırıdan oluşan durum olarak tanımlanabilmektedir (Tetik ve ark.2017) . Özcan ve Yavuz tarafından (2017) bildirildiğine göre son 2015-2016 yıllarında sağlık personeline yönelik 23.120 adet sağlıkta şiddet olgusu rapor edilmiştir. Günümüzde özellikle medyada tıbbi bir komplikasyon, bazen yeterince araştırılmadan sağlık personeline karşı haksız bir tepki oluşturulmaktadır. Ancak buna karşı bir yaptırım uygulanmamaktadır.

Sağlık hizmetlerinde yaşanan şiddet çok boyutlu bir sorundur. Bu durum sadece sağlık hizmetleri sunan personeli etkilememektedir. Dünya Sağlık Örgütü sağlıkta yaşanan şiddeti bir halk sağlığı problemi olarak tanımlamıştır (Devebakan,2018). Sağlık çalışanlarını hedef alan şiddet, şiddete uğrayan kişiyi hedef alıyor gibi gözükmekle beraber aslında hizmet alan vatandaşların da sağlık hizmeti alma hakkını elinden almaktadır. Yaşanan şiddet nedeniyle verilen sağlık hizmeti kesintiye uğramaktadır. Çalışanların iş gücü kaybına, verilecek olan hizmetin gecikmesine neden olmaktadır. Sağlık çalışanlarının maruz kaldığı şiddetin önlenmesi aynı zamanda verilecek olan sağlık hizmetlerinin ve toplum sağlığının da korunması demektir. Şiddet olayları değerlendirilirken, yaşanan

kültürde kabul görüp görmediği önemli bir konudur. Eğer o kültürde kabul görüyorsa meşru bir eyleme dönüşme riski artmaktadır. Sağlıkta yaşanan şiddetin bu açılardan da değerlendirilmesi gerekmektedir (Yeşilbaş, 2016). Sağlık hizmetlerinde yaşanan şiddet olayları önlenmediği takdirde bir kısır döngüyü de beraberinde getirecektir. Verilen hizmetten memnun olmama bahanesi ile sağlık çalışanlarına şiddet uygulanması, şiddete bağlı olarak hizmetin aksamasına yol açacak ve bu durum memnuniyetsizliğin daha da artmasına neden olacaktır (Coşkun Us ve Erdem,2016).

Sağlık hizmetlerinde yaşanan şiddetin çok çeşitli nedenleri vardır. Sağlıkta şiddet olgusu incelenirken nedenleri ve sonuçları ayrı ayrı ele alınmalıdır. Sağlık hizmetlerinde yaşanan şiddet olgularının nedenleri arasında sağlık hizmetlerinin sunumunun kesintisiz 24 saat olması, hasta başına düşen sağlık personelinin yetersiz olması, hastaların bekleme sürelerinin uzun olması, hastanelerin fiziki koşullarındaki yetersizlikler, güvenlik sistemlerinin yetersizliği, yönetimlerin şiddet olaylarını önleme ve çözüm üretme konusunda yetersiz oluşu gibi çeşitli sorunlar gösterilebilir. Tüm bunların dışında şiddet uygulayan kişiye ait bireysel faktörler de şiddetin ortaya çıkmasında etkili bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Coşkun Us ve Erdem,2016; Duğan ve Arslan 2015). Sağlık çalışanlarının özellikle duygusal problem yaşayan ve sorunu olan kişilerle iletişim kurması ve onlara hizmet vermesinin gerekliliği de şiddet olgusuna neden olan faktörler arasında sayılabilir. Tanı ve tedavi işlemleri esnasında hasta ile yakın fiziksel temas kurulması, bu işlemlerin izole ortamlarda yapılması, stres düzeylerinin yüksek olduğu ortamlarda görev yapılması, hastaların tedaviden memnun olmayışı, ihmal edilme düşüncesi de önemli oranda olumsuz duygu ve düşüncelere yol açmaktadır. Şiddete karşı yasalarda bir sınırlamanın bulunmaması, cezaların caydırıcılıktan uzak olması bir başka neden olarak karşımıza çıkmaktadır. (Yeşilot ve Altıntaş, 2017) Şiddet eyleminde bulunan kişilerin profiline bakıldığında bu kişilerin daha çok 21-30 yaşları arasında ve eğitim düzeyi düşük kişilerden oluştuğu görülmektedir (Serin ve ark, 2015).

Yapılan çalışmalar sağlık hizmetlerinde meydana gelen şiddet olgularının en fazla acil servis, yoğun bakım ve psikiyatri gibi servislerde yaşandığını, özellikle sözel şiddetin daha fazla yaşandığını ve şiddetin çoğunlukla hasta yakınları tarafından uygulandığını göstermektedir (Emiroğlu ve ark, 2016; Serin ve ark, 2015). Birçok çalışmada belirtildiği üzere sağlık çalışanları karşılaştıkları her şiddet vakasını rapor etmemektedir. Kayıt altına alınan vaka sayısı gerçek vaka sayısından çok daha fazla olduğu belirtilmektedir (Emiroğlu ve ark, 2016). Öksüz ve ark (2016) yaptığı bir çalışmada 2012-2013 yıllarında bir hastanede yaşanan şiddet olayları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmaya göre şiddete maruz kalanların %53,3 ü kadın olmakla birlikte %26,7 vakanın cinsiyetine ilişkin kayıt bulunmamaktadır. Yapılan çalışmada vakaların bildirimlerinde eksiklikler olduğu yeterli kayıt olmadığı bildirilmiştir. Yılmaz ve ark (2014) yaptıkları çalışmada 112 çalışanlarının yüksek düzeyde şiddete maruz kaldıklarını ancak şiddet olaylarının yeterli bir şekilde rapor edilmediği için bu oranların gerçek oranlardan düşük olduğunu belirtmişlerdir. Takak ve Artantaş (2018) tarafından yapılan bir çalışmada ise hasta ve hasta yakınlarına sağlık çalışanlarına yönelik şiddete ilişkin görüşleri sorulmuştur. Bu çalışmada katılımcıların %56,3'ü sağlık çalışanlarına yönelik şiddet eylemlerinde verilen cezaların caydırıcı olması gerektiği görüşünü belirtmiş; %53,7'si ise güvenlik önlemlerinin artırılması gerektiğini belirtmiştir.

Sonuç:

Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet eylemleri her geçen gün daha ciddi boyutlara ulaşmaktadır. Toplumsal yaşamın her alanında olduğu gibi sağlık hizmetlerinde artan şiddet olaylarını önleyebilmek için şiddetin altında yatan nedenlerin tespit edilmesi ve bu nedenlerin ortadan kaldırılması önemlidir. Sağlıkta şiddet sadece sağlık çalışanlarına zarar veriyormuş gibi algılansa da toplumsal anlamda olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Sağlık çalışanlarının yaşadığı olumsuz durumun bakım verdiği hasta grubunu etkileyeceği ve bunun da topluma sunulan sağlık hizmetinin kalitesini düşüreceği açıkça görülmektedir. Sağlıkta şiddetin önlenmesi için şiddetin nedenlerinin ve sonuçlarının doğru bir biçimde ortaya konulması, kurumlar arası işbirliği ile çalışmalar yapılması gerekmektedir. Hastanelerde özellikle personel azlığından kaynaklanan uzun bekleme sürelerinin kısaltılması, sağlık personeline düşen hasta sayısının azaltılması öncelikli yapılması gerekenler arasındadır. Ayrıca tüm çalışanlara doğru iletişim teknikleri ile ilgili eğitimlerin sürekli hale getirilmesi, güvenlik tedbirlerinin yeterli hale getirilmesi, şiddet uygulayan kişilere yönelik cezaların caydırıcı olması, hastane

yönetimlerinin şiddete maruz kalan çalışanlarına yeterli desteği sağlaması gibi konulara özellikle önem verilmesi şiddetin önlenmesinde önemli adımlar olarak yer alacaktır.

Kaynaklar

Bahar A. Şahin S, Akkaya Z, Alkayış M (2015). Acil serviste çalışan hemşirelerin şiddete maruz kalma durumu ve iş doyumuna etkili olan faktörlerin incelenmesi. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*. 6(2):57-64.

Büyükbayram A, Okçay H. (2013). Sağlık çalışanlara yönelik şiddeti etkileyen sosyokültürel etmenler. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*. 4(1):46-53.

Devebakan N. (2018). Sağlık kurumlarında işyeri şiddeti ve Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde beyaz kod başvurularının değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*. 23(2):383-399.

Duğan Ö, Arslan A. (2016). Sağlıkta şiddetin sağlık çalışanı hasta iletişimi boyutu üzerine bir derleme.

https://www.researchgate.net/publication/310793569_SAGLIKTA_SIDDETIN_SAGLIK_CALISANI_HASTA_ILETISIMI_BOYUTU_UZERINE_BIR_DERLEME Erişim Tarihi: 15.12.2018

Emiroğlu ON, Çopur EÖ, Kuru N. (2016). Analysis on incident of violence towards health care workers in Turkey between 2012 and 2016: Reflected in the press. *International Journal of Health Sciences and Research*. 7(1):193-201.

Öksüz PE, Uygun A, Özdem Ş. (2016). Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet: Bir kamu hastanesindeki şiddet olaylarının araştırılması. *Balkan Journal of Social Sciences. International Congress of Management Economy and Policy*.

<http://acikerisim.nku.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/20.500.11776/1781/229-521-1-PB.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Erişim Tarihi: 15.12.2018

Özcan F, Yavuz E. (2017). Türkiye'de sağlık çalışanları şiddet tehdidi altında. *Journal of Turkish Family Physician*. 8(3):66-74.

Serin H, Serin S, Bakacak M, Ölmez S. (2015). Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 24(3):109-113.

Takak SÖ, Artantaş AB. (2018). Hastalar ve yakınlarının sağlık çalışanlarına yönelik şiddetin nedenleri konusunda görüş ve tutumlarının değerlendirilmesi. *Ankara Med. J.* 1:103-16.

Tetik BK, Bağ GH, Paksoy N ve ark (2017). İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi 1. ve 6. Sınıf öğrencilerinin gözünden Hekime Şiddet Nedenleri. *ACU Sağlık Bil. Dergisi*. 9(4):390-394.

Us NC, Erdem R. (2016). Şiddet ve Sağlık. 10. Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi. Sözel Bildiri. https://sbdergi.ahievran.edu.tr/makaleler/4nsz3w_tammetin.pdf Erişim Tarihi: 15.12.2018

Yeşilbaş H. (2016). Sağlıkta şiddete genel bakış. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*. 1(3):44-54.

Yeşilot Ş, Altıntaş G. (2017). Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet. *Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Dergisi*. 56:39-42.

Yılmaz A, Dal O, Yaylacı S, Uyanık E. (2014). Rate of exposure to violence in 112 staff in Denizli city. *Eurasian Journal of Emergency Medicine*. 14:103