

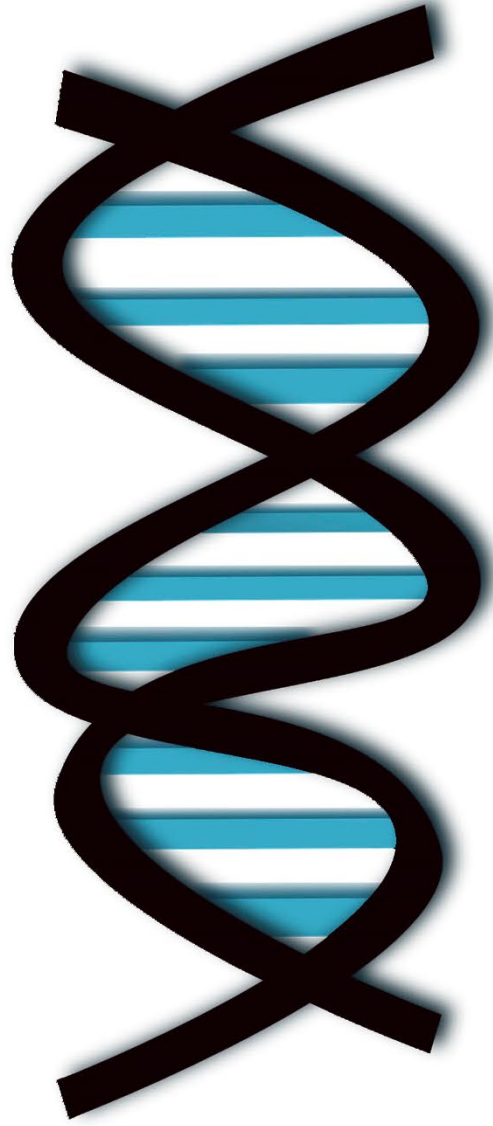
JOURNAL OF

NATURAL LIFE MEDICINE

31.12.2024

e-ISSN: 2757- 7880

ARALIK-DECEMBER  
CİLT/VOLUME :6  
SAYI/ISSUE :2



JOURNAL OF NATURAL LIFE MEDICINE

DOĞAL YAŞAM TIBBİ DERGİSİ

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jnml>



**DergiPark**  
AKADEMİK



## Editör

Prof. Dr. Yıldırım Kayacan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yaşar Doğu Spor  
Bilimleri Fakültesi, Samsun, Türkiye

kayacan@gmail.com

Doç.Dr. Hayrullah Yazar

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D.  
Sakarya, Türkiye

drhyazar@hotmail.com

## Kıdemli Yardımcı Editörler:

- Prof. Stefano Guandalini

University of Chicago Medicine Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition,  
Founder and Director Emeritus, University of Chicago Celiac Disease Center

sguandalini@peds.bsd.uchicago.edu

- Prof. Dr. Mustafa Ayyıldız

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D. Samsun, Türkiye

mayyildiz@omu.edu.tr

- Prof. Dr. Sedat Yıldız

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D. Malatya, Türkiye

sedat.yildiz@inonu.edu.tr

## Sosyal Medya Editörü

Dr. Mehmet Zahit Yılmaz  
İstanbul, Türkiye

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,

## Editör Kurulu

- Associate Professor. Hayrullah Yazar, Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry Sakarya, TÜRKİYE (drh.yazar@gmail.com)
- Prof. Mustafa Ayyıldız Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Samsun, TÜRKİYE
- Prof. Sedat Yıldız Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Malatya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Mehtap Ünlü Söğüt Ondokuz Mayıs University, Faculty of Health Sciences / Nutrition And Dietetics, Samsun, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Yıldırım Kayacan Ondokuz Mayıs University, Yasar Dogu Faculty of Sports Sciences, Samsun, TÜRKİYE

- Assoc. Prof. Hayrullah Yazar Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Sakarya, TÜRKİYE
- Prof. Stefano Guandalini Pediatrics–Gastroenterology, University of Chicago, UNITED STATES
- Assoc. Prof. Mehmet Işık Necmettin Erbakan University, Meram School of Medicine, Surgical Medical Sciences, Konya TÜRKİYE
- Assist. Prof. Hosam E. E. Gasmalla Warwick Medical School, University of Warwick Coventry, Clinical Anatomy, UNITED KINGDOM
- Dr. Mohammad Hassan Mohamud Zamzam University of Science and Technology, Faculty of Medicine, Mogadishu, SOMALIA
- Assoc. Prof. Tuba Özgöçer Harran University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE
- Prof. Turan Yıldız İnönü University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Malatya, TÜRKİYE
- Prof. Yusuf Yürümez Sakarya University Faculty of Medicine Emergency Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Çağlayan Geredeli Medical Park Hospital Medical Oncology Clinic, İstanbul, TÜRKİYE
- Prof. Zekeriya İlçe Umraniye Training and Research Hospital Pediatric Surgery Clinic, İstanbul, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Bahri Elmas Sakarya University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Sakarya, TÜRKİYE
- Prof. Ertuğrul Güçlü Sakarya University Faculty of Medicine Infection Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Necattin Fırat Sakarya University Faculty of Medicine General Surgery Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Prof. Oğuz Karabay Sakarya University Faculty of Medicine Infection Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. İsa Yuvacı Sakarya University Faculty of Medicine Ophthalmology Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Hilal Uslu Yuvacı Sakarya University Faculty of Medicine Gynecology and Obstetrics Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Prof. Leonid Godlevsky Odesa National Medical University, Department of Biophysics, Informatics, and Medical Devices, UKRAINA
- Dr. Halil İbrahim Kurt Auburn University, The Department of Mathematics and Statistics, Auburn, Alabama, UNITED STATES
- Assoc. Prof. Yonca Betil Kabak, Department of Pathology Faculty of Veterinary Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, TÜRKİYE
- Dr. Tuğçe Doğan Department of Dermatology, Hattingen, GERMANY
- Dr. Es Salaam, Department of Neurosurgery, Nicephorus Boniface Rutabasibwa, TANZANIA
- Dr. Refik Çabuk, Department of Coaching Education, Bayburt University, TÜRKİYE

- Prof. Dr. Murat Kabak, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Basic Sciences of Veterinary Medicine, Department of Anatomy, Ondokuz Mayıs University, TÜRKİYE
- Assoc Prof Sokol Duro, Faculty of Veterinary Medicine, Agricultural University of Tirana, Tirana, ALBANIA (durosokol@ubt.edu.al)
- Assoc Prof Olga Bevz, Bila Tserkva National Agricultural University, Faculty of Veterinary Medicine Department of Anatomy and Histology, UKRAINE (olga-bevz@ukr.net)
- Assist Prof Nedzad Hadziomerovic, Department of Basic Sciences of Veterinary Medicine, University of Sarajevo–Veterinary Faculty, Sarajevo, BOSNIA and HERZEGOVINA (nedzad.hadziomerovic@vfs.unsa.ba)
- Ph.D. Lecturer, Dr. Chatkamon Singhnoy, Faculty of Sport Sciences, Burapha University, Chonburi, THAILAND (chatkamon@gmail.com)
- Prof.Dr.Şehabettin Selek, Bezmi Alem University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry İstanbul, TÜRKİYE (sahselek@gmail.com)
- Dr. Refik Çabuk, Ondokuz Mayıs University Yaşar Doğu Faculty of Sports Sciences, Samsun, Türkiye

## İÇİNDEKİLER

1. Cornelia de Lange Sendromlu Çocukta Sensory Activation Solutions (SAS) Müzik Dinleti Programı Uygulamasının Bilişsel Seviye Üzerine Etkisi. [Onur Birol KIRIŞ](#), [Evren ERİK](#)
2. Evaluation of the Fracture Resistance of Endocrown Restorations Prepared at Different Heights Above the Enamel-Cement Junction. [İsmail UZUN](#), [Kevser ŞENEL](#)
3. Yüksek Yoğunluklu Fonksiyonel/Crossfit Antrenman Yöntemlerinin Askeri Fiziksel Performans ve Sağlığı Üzerindeki Etkisi: Literatürün Gözden Geçirilmesi. [Merve Cin](#)
4. Spor Lisesi Öğrencilerinin İlk Yardım ve Temel Yaşam Desteği Bilgi Düzeyi. [Nazan YÜKSEL ÇAYLAK](#), [Azize AYDEMİR](#), [Mustafa AYYILDIZ](#)



# Cornelia de Lange Sendromlu Çocukta Sensory Activation Solutions (SAS) Müzik Dinleti Programı Uygulamasının Bilişsel Seviye Üzerine Etkisi

Received: 25/10/2024

Published: 31/12/2024

Doi: 10.71051/jnlm.1573934

Onur Birol KIRIŞ<sup>1\*</sup>, Evren ERİK<sup>2</sup>

1- Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, M.A. (Müzik), Ph. D. Öğr. (Nörobilim), İstanbul, Türkiye, \*Sorumlu Yazar: onurkiris@gmail.com

2- SenseCosmos FTR Danışmanlık, Uzman Fizyoterapist, İstanbul, Türkiye

## ABSTRACT

Cornelia de Lange Syndrome (CdLS) is a rare genetic disorder characterized by cognitive and physical developmental delays. Sensory Activation Solutions (SAS) is a music and sound-based neural activation system designed to strengthen neural networks in the brain and enhance cognitive processes. This study was conducted using a single-subject research design within the framework of a quasi-experimental design. It examined the participation of a three-year-old child diagnosed with CdLS in the SAS music listening program, which comprised three cycles, each lasting 21 days, with daily sessions of 30 minutes. Post-intervention assessments indicated a 10-15% improvement in the child's cognitive abilities. These findings may suggest that music-based neuromodulation holds therapeutic potential for complex conditions such as CdLS.

## KEYWORDS

Auditory Stimulation, CdLS, Cognition, Music Therapy, SAS

## ÖZET

Cornelia de Lange Sendromu (CdLS), nadir görülen bir genetik bozukluk olup bilişsel ve fiziksel gelişim geriliği ile karakterizedir. Sensory Activation Solutions (SAS), müzik ve ses temelli bir nöral aktivasyon sistemi olarak beyindeki sinir ağlarını güçlendirmeyi ve bilişsel süreçleri iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Bu çalışma, yarı deneysel bir yöntem kullanılarak tek denekli araştırma deseni çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmada, CdLS tanılı üç yaşındaki bir çocuğun toplam üç kürden oluşan SAS müzik dinleti programına, her biri 21 gün sürecek şekilde günde 30 dakika katılımı incelenmiştir. Müdahale sonrası çocuğun bilişsel becerilerinde %10-15 oranında bir ilerleme kaydedilmiştir. Bu bulgular, müzik tabanlı nöromodülasyonun CdLS gibi karmaşık durumlarda terapötik potansiyel taşıdığını gösterebilir.

## ANAHTAR KELİMELE

Biliş, CdLS, İşitsel Uyarım, Müzik Terapisi, SAS



## GİRİŞ

Cornelia de Lange sendromu (CdLS), otosomal dominant yolla aktarılan, multiple konjenital anomalilerle karakterize edilen ender görülen bir genetik bozukluktur. Bu sendrom, yüz deformiteleri, mikrosefali, büyüme geriliği, mental retardasyon, ekstremitelerde anormallikler ve gastrointestinal problemler gibi çeşitli klinik bulgularla tanımlanmaktadır (Kline vd., 2018). CdLS'nin genetik temelleri NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21 ve HDAC8 gibi çeşitli genlerdeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir (Deardorff vd., 2012). Tanı sürecinde moleküler genetik testler, klinik değerlendirme ve fenotipik bulguların dikkatlice değerlendirilmesi önemlidir (Liu ve Krantz, 2009). CdLS'nin yönetimi, multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir ve bu hastaların yaşam kalitesini artırmak için erken tanı, müdahale ve destekleyici tedavilerin önemi vurgulanmaktadır (Kline vd., 2007).

Müzik, limbik sistem ve kortikal bölgeler arasındaki etkileşimleri teşvik ederek duygusal ve bilişsel işlevlerin entegrasyonuna yardım etmektedir (Sertbaş ve Torun, 2024). Bu entegrasyon, özellikle CdLS'li bireylerde bilişsel gelişimi destekleyen sinirsel bağlantıların güçlenmesine katkıda bulunabilir. Müziğin beyindeki işleyişi ve bilişsel süreçler üzerindeki etkilerini anlamak için yapılan çalışmalar, çeşitli görüntüleme tekniklerini ve nörofizyolojik ölçümleri kullanmaktadır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi beyin görüntüleme teknikleri, müziğin işlenmesi sırasında hangi beyin bölgelerinin etkinleştiğini ve bu bölgeler arasındaki etkileşimleri incelemek için kullanılmaktadır. Artık daha fazla araştırma, müziğin insanlar üzerindeki etkisinin sadece duygusal olmadığını; beyin gelişimi ve bilişsel gelişim üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Zhang, 2020). Son yıllarda yapılan birçok çalışma, müziğin bilişsel, duygusal-motor ve duygusal işlevlerle ilişkili çeşitli beyin yapılarını aktive ettiğini ve nörogelişimsel bozuklukları olan bireylerde olumlu etkiler sağladığını göstermektedir (Toader vd., 2023; Yıldırım Gökay

ve Şahin Kamişli, 2024). Müziğin çeşitli frekansları ve tonları, beynin farklı bölgelerinde nöral aktivasyonları tetikleyerek öğrenme ve gelişim süreçlerini olumlu yönde etkileyebilir. Bu nedenle, müziksel uyarılar uzun süreli, düzenli ve etkili bir şekilde tekrarlandığında beyindeki sinirsel bağlantıları yeniden yapılandırabilmektedir (Torun, 2016).

Araştırmalar, müzik terapisinin nörolojik rehabilitasyon, dil gelişimi ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerini kanıt temelli olarak ortaya koymaktadır (Bonomo vd., 2022). Müzik terapisi, yerleşik teknik ve yöntemlere sahip bilimsel bir disiplin olarak, Tomatis, Berard ve Nörolojik Müzik Terapisi (NMT) gibi çeşitli psikobilişsel sorunlara yönelik müzik tabanlı yaklaşımların gelişimine de zemin hazırlamıştır. Bu yaklaşımlar arasında yer alan Sensory Activation Solutions (SAS), 2009 yılında Steven Michaelis tarafından geliştirilmiş ve nöral aktivitelerin hedeflenen işlev doğrultusunda yönlendirilmesini amaçlamaktadır. Yapılandırılmış müziğin ritmik ve melodik unsurlarının bilişsel işlevler üzerindeki faydalarına dayanarak, SAS yöntemi; kolay uygulanabilirliği, uzaktan erişimle sürdürülebilirliği ve sürecin düzenli olarak izlenebilirliği gibi avantajlarıyla öne çıkmaktadır.

SAS metodunda, müzik ve konuşmaların beyin yarı küreleri arasındaki iletişimi artırıcı şekilde tasarlanmış olması, beynin iki yarı küresinin senkronize bir şekilde çalışmasını teşvik etmektedir. Bu sayede, iki yarı küre arasındaki koordinasyonun güçlendirilmesi bilişsel ve duygusal işlevlerde iyileşmeye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Michaelis, 2013). Ses spektrumunun işlevsel açıdan önemli özelliklerine yönelik uygun nöral tepkileri başlatmak amacıyla özel olarak yapılandırılmış müzik, binaural frekans farklılıkları, ses ve anlatı modifikasyonlarını içeren SAS metodu, dinleyiciye özgü hazırlanan geniş bantlı orkestra müziği ve benzer akustik özelliklere sahip keskin piyano müziklerini kullanarak, terapi uygulamalarının gelişimsel süreçler ve öğrenme becerileri üzerindeki etkilerini desteklemektedir (Sertbaş ve Torun, 2024).

Bu çalışma, CdLS ile ilişkili bilişsel ve gelişimsel zorlukların ele alınmasında yapılandırılmış müziğin terapötik bir araç olarak kullanım potansiyelini incelemeyi ve literatüre özgün bir katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Literatür taramaları, CdLS üzerine yapılan kapsamlı çalışmaların sınırlı olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, CdLS'li bireylerde müziğin olası terapötik etkilerini değerlendirmek üzere yapılandırılmış müzik tabanlı SAS metodunun uygulanması tercih edilmiştir. Çalışma, CdLS tanısı almış bir çocuğun bilişsel ve duygusal işlevlerini destekleme potansiyeline sahip SAS metodunun etkinliğini değerlendirerek, bu alandaki multidisipliner yaklaşımlara yenilikçi bir bakış açısı kazandırmayı hedeflemektedir.

## METOT

Bu çalışmada, CdLS tanısı konulmuş bir çocuğun, her biri 21 gün süren ve toplamda üç kürden oluşan SAS müzik dinleti programına günlük 30 dakikalık katılımı incelenmiştir. Bu etkinin değerlendirilmesi amacıyla yarı deneysel bir yöntem çerçevesinde tek denekli araştırma deseni kullanılmıştır. Araştırmada, deneğe ilişkin bilgiler, kullanılan araştırma deseni, ölçme araçları ve elde edilen verilerin analizine dair ayrıntılar aşağıda sunulmaktadır.

### *Katılımcı Bilgileri*

Sunulan çalışmada, 4 Şubat 2021 tarihinde 38 hafta 6 günlükken ve 2400 gram ağırlığında doğan, CdLS'li üç yaş bir aylık bir erkek çocuk ele alınmaktadır. Ailenin Sense Cosmos Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Danışma Merkezi'ne başvurma nedeni, çocuğun fiziksel ve bilişsel işlevlerindeki yetersizliklerin gözlemlenmesidir.

Aileden alınan gelişim öyküsüne göre, çocuğun sağ elinde yüzük parmağı bulunmamakta ve serçe parmağı eklemsiz ve işlevsizdir. Doğum sonrası genel pediatrik muayene sürecinde çocuk, bilişsel işlevleri etkileyebilecek çeşitli durumların değerlendirilmesi için nöroloji, kulak-burun-boğaz, ortopedi ve göz bölümlerine sevk edilmiştir. İşitme becerilerinde önemli bir faktör olan İşitsel Beyinsapı Yanıtı

(ABR) testlerinde orta-ileri derecede işitme kaybı saptanmış, kulak yolunun dar olduğu belirlenerek işitme cihazı kullanımı önerilmiştir. Ortopedik incelemelerde çift taraflı kalça çıkığı ve dirsek fleksiyon kısıtlılığı tespit edilmiş olup bu durumların çocuğun motor gelişimi üzerindeki kısıtlamalarının yanı sıra, motor becerilerin bilişsel işlevlerle olan etkileşimi nedeniyle bilişsel becerileri üzerinde de olumsuz etkiler yaratabileceği öngörülmüştür.

Emme refleksi eksikliği nedeniyle 20 gün boyunca yoğun bakımda takip edilen çocuk, bu süreçte enfeksiyonlarla mücadele etmiş ve refleksi sonradan kazanmıştır. Ancak, beslenme şikayetleri devam etmiş ve pilor stenozu tanısıyla 60 günlükken ameliyat edilmiştir. Kalp ve solunum sorunları gözlemlenen çocuk için kardiyolojik takip başlatılmış ve aynı dönemde CdLS tanısı doğrulanmıştır. Göz kapaklarının düşüklüğü nedeniyle 2021'de frontal askı ameliyatı yapılmış, sürekli göz akıntısı sorununa yönelik ise 2024'te prob ve silikon entülasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu sağlık uygulamalarına ek olarak, fizik tedavi ve ergoterapi desteği sürekli sağlanmış ve 24 aylıkken yürüme becerisi kazanılmıştır. Ancak, geçirdiği birçok tıbbi müdahale ve yaşadığı komplikasyonlar çocuğun motor becerilerinde kısıtlılıklara yol açmış, bu süreçte karşılaşılan beslenme yetersizlikleri, stres ve travma faktörleri bilişsel gelişim sürecini olumsuz yönde etkileyerek ilerlemesinde yavaşlamaya neden olmuştur.

### *Araştırma Deseni*

Bu çalışma, Üsküdar Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınan 61351342 Aralık 2023-09 numaralı izin ile onaylanmıştır. Çocuğun bilişsel gelişimini desteklemek amacıyla uygulanan SAS müzik dinleti programı, toplamda üç kür halinde planlanmıştır. Her kür 21 gün sürmüş ve kürler arasında 1 hafta ara verilmiştir. Seanslar, günde 30 dakika süreyle, çocuğun gece uykusu sırasında ve annesinin gözetimi altında gerçekleştirilmiştir. Dinleti süresince kulaklıklar çıkarılmamış ve 21 günlük süre boyunca herhangi bir ara verilmemiştir. Program, her iki kulaklıktan farklı frekansta seslerin dinletilmesi esasına dayandığı ve kulaklıklar arası ses geçiş

tekniki kullanıldığı için dinletiler için stereo çıkışlı kulaklık tercih edilmiştir. Programın içeriği, kürler halinde yapılandırılmış ve her kür belirli bir nöral aktivasyonu hedefleyecek şekilde düzenlenmiştir.

**Birinci Kür (6 Ocak- 26 Ocak 2024):** İlk kürde, beyin dalgalarının 30 Hz'den 12 Hz'e kademeli olarak düşürülmesi hedeflenmiştir. Parasempatik sinir sistemini aktive ederek stresin azalması ve bilişsel işlevlerin iyileşmesine katkıda bulunabilmek adına solunum hızının dakikada 30'dan 14 nefese kadar yavaşlaması beklenmiştir (Çakar vd., 2018). Yumuşak interhemisferik müzik hareketleri dakikada 60 geçişle sınırlandırılmış, çoğunlukla sağ hemisferde konuşma, sol hemisferde müzik işlemi tercih edilmiştir. Bu yapılandırma ile özellikle başlangıç seviyesinde bilişsel hazırlığı ve hemisferler arası senkronizasyonu artırma amaçlanmıştır (Michaelis, 2013).

**İkinci Kür (2 Şubat- 22 Şubat 2024):** İkinci kürde beyin dalgaları 12 Hz ile 30 Hz arasında ayarlanırken solunum hızının yine dakikada 30'dan 14 nefese düşmesi beklenmiştir. Müzik hareketleri "yumuşak" (dakikada 60 geçiş) ve "dalgalandırılmış" (dakikada 100 geçiş) geçişlerle desteklenmiştir. Bu dönemde, sağ hemisferde konuşma ve sol hemisferde müzik hâkim olup, hemisferler arası etkileşimi artıracak interhemisferik geçişler de yer almıştır. Bu kürdeki yapı, bilişsel uyarılmayı artırarak adaptasyon süreçlerini desteklemeyi hedeflemiştir (Sertbaş ve Torun, 2024).

**Üçüncü Kür (29 Şubat- 20 Mart 2024):** Üçüncü kürde, beyin dalgaları yine 12 Hz ile 30 Hz arasında tutulmuş, solunum hızının dakikada 30'dan 14 nefese düşmesi hedeflenmiştir. Bu kürde "güçlü" interhemisferik müzik hareketleri (dakikada maksimum 180 geçiş) ve "dalgalandırılmış" geçişler (dakikada maksimum 100 geçiş) uygulanarak hemisferler arası daha dinamik bir etkileşim sağlanması beklenmiştir. Normal konuşma hızı ile uyaran yoğunluğu artmış ve bilişsel-emosyonel entegrasyonun güçlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu kürde özellikle bilişsel esneklik ve duygusal dengeyi desteklemeye yönelik hedefler öne çıkarılmıştır (Michaelis, 2013).

## Ölçme Araçları

Çalışmanın başlangıcında, çocuğun ve ailesinin kişisel bilgilerini içeren kısa bir anket formu uygulanmış, ayrıca bilişsel seviye değerlendirmesi amacıyla Erasmus+ Programı kapsamında Avrupa Komisyonu tarafından desteklenen 0-36 Aylık Gelişimi Risk Altındaki Çocuklar için Gelişimsel Destek Programı (GEDEP) formu tercih edilmiştir. GEDEP formu, gelişimsel risk altındaki çocuklar için özel olarak tasarlanmış kapsamlı bir değerlendirme aracı olarak çocuğun bilişsel gelişimine dair ayrıntılı veriler sunmakta; bu sayede çalışmanın başlangıcında ve sonunda uygulanarak bilişsel seviye değişimlerinin sistematik bir şekilde izlenmesine olanak tanımaktadır. Bu form, beş temel parametre hakkında bilgi sağlamaktadır: bilişsel seviyeler, dil-iletişim gelişimi, motor gelişimi, sosyal-duygusal gelişim ve öz bakım becerileri. Testin cevap kısmı üç seçenekten oluşmaktadır: "Yapamıyor", "Kısmen Yapabiliyor" ve "Yapabiliyor". Formdaki "yapamıyor" ve/veya "kısmen yapabiliyor" şeklinde işaretlenen beceriler, çocuğun GEDEP'i uygulayarak üzerinde çalışılması gereken becerileri hakkında bilgi vermektedir. Bu test, bilişsel seviye değerlendirmesi için 36 soru ve dil becerileri için alıcı dil ile ifade edici dil olarak iki kategoriye ayrılmış toplam 96 soru (35 alıcı dil, 61 ifade edici dil) içermektedir. Ayrıca, teste motor gelişim için 22 soru, sosyal-duygusal gelişim için 31 soru ve öz bakım becerileri için 42 soru eklenmiştir. Bu çalışmada, formun yalnızca bilişsel beceriler alt parametresine yönelik bölümü kullanılmıştır.

Ek olarak, çocuğun kaba motor ve denge, ince motor beceriler, duyuşsal sistem (işitsel, görsel, dokunsal), dikkat, konsantrasyon, sosyal beceriler, bilişsel beceriler, dil ve konuşma becerileri ile duygudurum ve davranış becerilerinin analiz edilmesi amacıyla 40 sorudan oluşan SAS Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır. Bu ölçek, çocuğun çok boyutlu gelişim süreçlerini ayrıntılı bir şekilde incelemek ve değerlendirmek amacıyla tasarlanmış olup, çalışma kapsamında yalnızca SAS ölçeğinin bilişsel beceriler bölümü sunulmuştur (Tablo 1).



**Tablo 1.** SAS Değerlendirme Ölçekleri Bilişsel Becerilere Ait Maddeler

1.	Fermuar kapatabilir ve cırtırtı açabilir.
2.	Geometrik şekilleri uygun yerlere yerleştirebilir.
3.	Tanıdığı kitapların görsellerini takip edebilir.
4.	Renkleri ve şekilleri gruplandırabilir.
5.	İki veya daha fazla yere saklanan nesneyi bulabilir.
6.	Taklit oyunları oynar.
7.	Oyunlarında olay sıralaması yapabilir.
8.	Basit yönergeleri yerine getirme konusunda güçlük çeker.
9.	İsmi söylenen nesneyi gösterebilir.
10.	Nesnelerin (çatal, kaşık, fırça vb.) ne işe yaradığını bilmez.
11.	İki adımlı yönergeleri takip edebilir.
12.	Hareketleri ve sözcükleri taklit etmekte güçlük çeker.
13.	Edinilmiş becerileri kaybeder.

### Verilerin Analizi

Bu çalışmada, SPSS 27 yazılımı kullanılarak GEDEP testine verilen yanıtların istatistiksel analizleri gerçekleştirilmiş olup yalnızca bilişsel beceriler parametresi analiz edilmiştir. Bilişsel beceriler, SAS değerlendirme ölçeğinde kullanılan 5'li Likert sistemiyle yapılandırılmış sorulara verilen yanıtlar aracılığıyla da ölçülmüş ve sonuçlar yüzdesel olarak ifade edilmiştir. Yüzdesel dağılımın kullanılma sebebi tek kişilik bir örneklem olması ve GEDEP'in niceliksel bir değer yerine 'yapamıyor, kısmen yapabiliyor, yapabiliyor' şeklinde kategorize bir sonuç sunmasıdır. Kategorik değişkenlerin frekans analizi ile yüzdesel dağılımlarına ulaşılmıştır. Benzer şekilde tek kişilik bir örneklem olduğundan dolayı SAS Değerlendirme Ölçeğinin sonuçlarını aktarırken sadece toplam puanın betimsel istatistiği sunulmuştur.

## BULGULAR

GEDEP testine verilen yanıtların dağılımı ilk figürde sunulurken (bkz. Figür 1), bilişsel becerileri değerlendiren 36 soruluk testin ön ve son test farklarının yüzdesel dağılımı ise ikinci figürde gösterilmektedir (bkz. Figür 2).

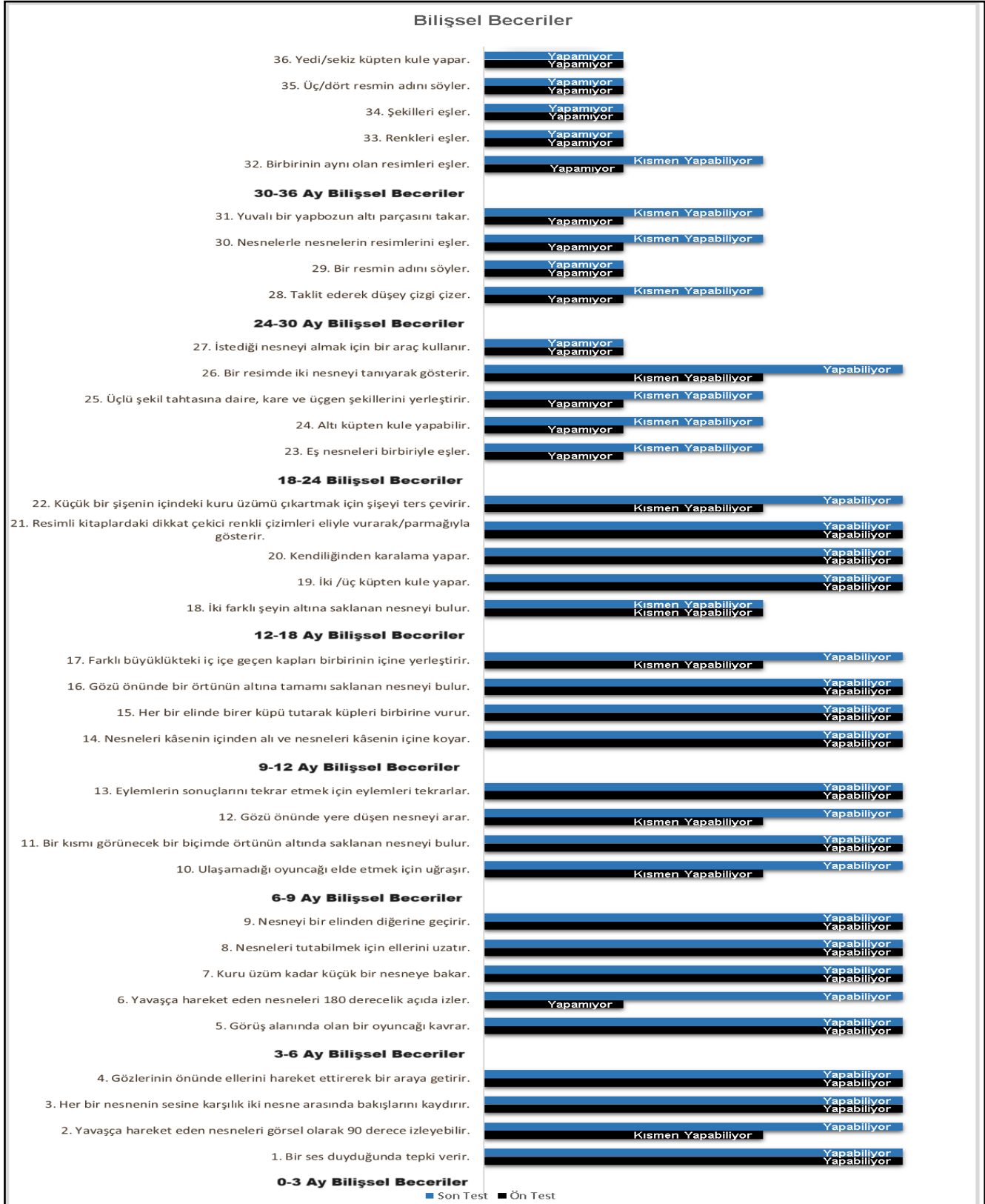
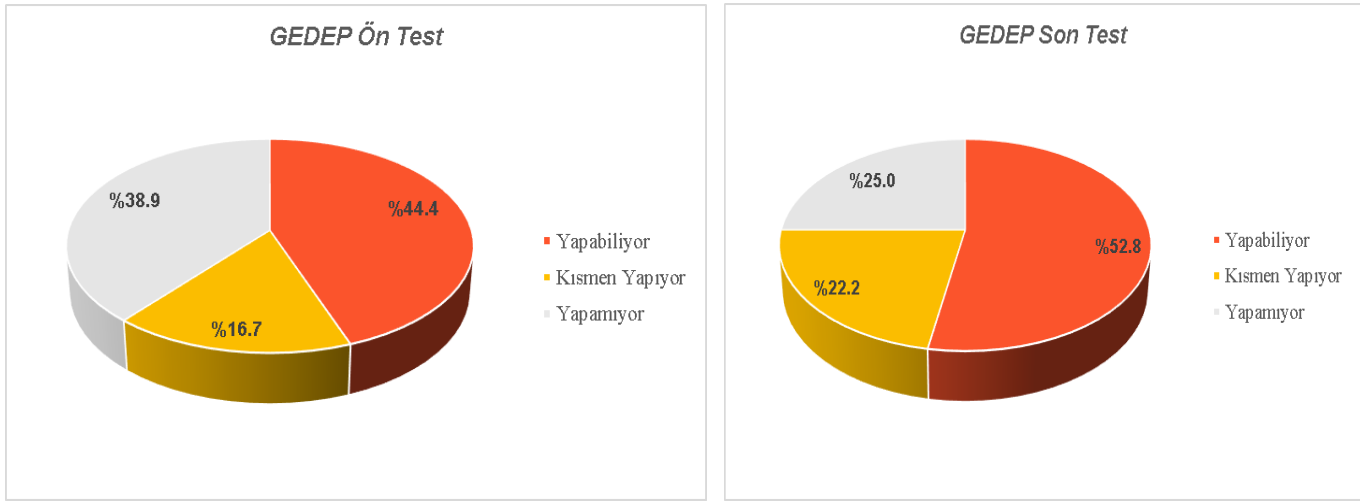


Fig 1. Bilişsel Becerilerin Ön Test ve Son Test Karşılaştırmalarına Ait Sütun Grafiği

GEDEP testine göre normal gelişim basamaklarında ilk 18 aylık süreçte yapamadığı ve/veya kısmen yapabiliyor olan becerileri yapabiliyor konuma gelmiştir. Bu beceriler arasında nesne takibi yapabilme ve farklı büyüklükteki iç içe geçen kapları birbirinin içine yerleştirmeyi artık yapabiliyor seviyededir. Aynı zamanda 12-18 aylıkken yapılması gereken şişe içerisinde kuru üzümü çıkarmak için şişeyi ters çevirme becerisini artık yapabiliyor seviyededir. 18-24 aylık beceriler incelendiğinde eş nesnelere birbirleri ile eşleme, altı küpten kule yapma, üçlü şekil tahtasında daire-kare-üçgen şekillerini yerleştirme becerilerini yapamıyor durumdayken kısmen yapabiliyor seviyeye gelmiştir. Bir resimdeki iki nesneyi gösterebilme becerisi ise kısmen yapabiliyordan yapabiliyor duruma gelmiştir. 24-30 aylık becerilere baktığımızda ise taklit ederek düşey çizgi çizebilme, nesnelere nesnelere resimlerini eşleme ve yuvalı bir yapbozun 6 parçasını takar becerilerinin yapamıyordan kısmen yapabiliyor seviyesine geldiği görülmektedir. 30-36 aylık becerilerde birbirinin aynı olan resimleri eşler becerisi yapamıyordan kısmen yapabiliyor seviyesine gelmiştir.



**Fig 2.** Bilişsel Becerilerin Ön Test ve Son Test Karşılaştırmalarına Ait Pasta Grafiği

Yukarıdaki pasta grafiğine göre, GEDEP ön test sonuçlarına göre verilen cevapların oranları şu şekildedir: %38,9 "yapamıyor", %16,7 "kısmen yapabiliyor" ve %44,4 "yapabiliyor". GEDEP son test sonuçlarına göre ise cevapların oranları şu şekilde değişmiştir: %25,0 "yapamıyor", %22,2 "kısmen yapabiliyor" ve %52,8 "yapabiliyor". Bu verilere göre, "yapamıyor" cevabında %13,9'luk bir azalma, "kısmen yapabiliyor" cevabında %5,5'lik bir artış ve "yapabiliyor" cevabında ise %8,4'lük bir artış gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler, bilişsel beceri düzeyinde toplamda %13,9'luk bir artışa işaret etmektedir.

SAS değerlendirme ölçeğinin bilişsel beceriler bölümüne ait müdahale öncesi ve her kür sonrasında, ailenin verdiği yanıtlardan elde edilen değerlendirme sonuçları yüzdesel olarak ifade edilip Highcharts kullanılarak grafiksel olarak sunulmuştur (Bknz. Figür 3).

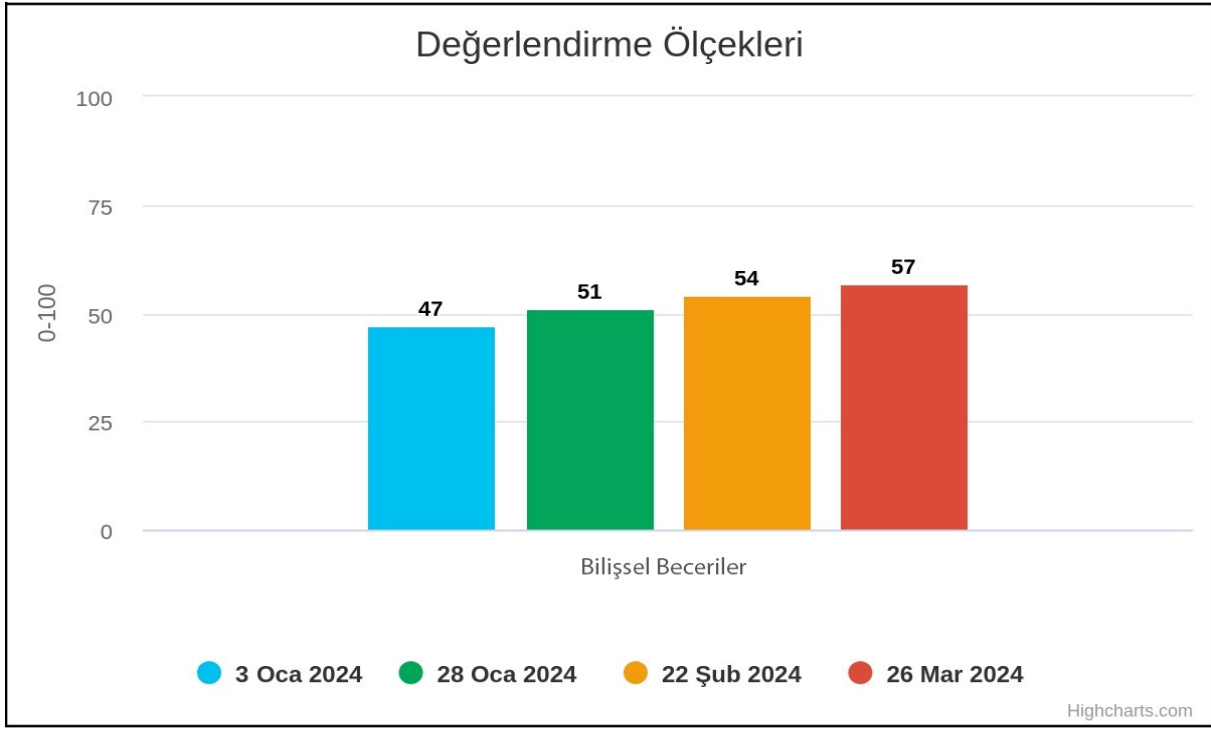


Fig 3. SAS Değerlendirme Ölçekleri Bilişsel Beceriler Grafiği

Ön test sonuçlarına göre, çocuğun aldığı puan 100 üzerinden %47 iken, birinci program sonrasında %51'e, ikinci programın ardından %54'e ve üçüncü program sonunda %57'ye yükselmiştir. Bu süreçte toplamda %10'luk bir ilerleme kaydedildiği gözlemlenmiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, CdLS tanılı bir çocuğa uygulanan SAS müzik dinleti programının bilişsel gelişim üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışma sonucunda, müdahale sonrası çocuğun bilişsel becerilerinde %10-15 oranında bir ilerleme kaydedilmiştir. Bu bulgular, CdLS gibi karmaşık durumlarda müzik tabanlı nöromodülasyon yaklaşımlarının terapötik bir potansiyel taşıyabileceğini gösterebilir.

Müzik, duyuşsal, bilişsel ve duyuşsal bileşenlerin işlenmesini sağlayan çeşitli dağıtılmış kortikal modülleri etkileyen karmaşık bir yapıya sahiptir (Warren, 2008). Literatür, CdLS'li bireylerin genellikle müziği anlama, duyuşsal ifade ve iletişim becerilerinde güçlükler yaşadığını ortaya koymaktadır (Kline ve Deardorff, 2021). Bununla birlikte, SAS metodunun interhemisferik senkronizasyon ve binaural beats (çift kulak vuruşları) tekniklerini kullanarak, CdLS'li bireylerde duyuşsal deneyimi artırabileceği, duyuşsal ifadeyi teşvik edebileceği ve sosyal etkileşimleri geliştirebileceği öne sürülmektedir (Kırış, 2024). CdLS'nin kompleks klinik özellikleri ve bilişsel zorlukları göz önüne alındığında, müzik temelli nöral aktivasyon sisteminin terapötik destek potansiyelinin araştırılması hem duyuşsal denge hem de bilişsel gelişim açısından klinik pratiğe önemli katkılar sağlayabilir.

Literatürde yapılan çalışmalar, Down sendromu, otizm spektrum bozukluğu (OSB), zihinsel engellilik ve serebral palsi gibi tanılara sahip, sağlıklı gelişim göstermeyen çocuklarda müzik terapisinin birçok gelişim alanında olumlu etkiler yarattığını ortaya koymaktadır (Ölçer, 2018; Sakarkaya vd., 2019; Karataş ve Karataş, 2021). Bu bağlamda, müzik temelli müdahalelerin bilişsel gelişim üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmalar, mevcut çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir. Örneğin, Lai vd.(2012) tarafından yapılan bir çalışmada, OSB'li çocuklarda müzikal yapının konuşmaya kıyasla bilişsel gelişim açısından daha etkili olduğu

belirtmiştir. Benzer şekilde, Hardy ve LaGasse (2013), işitsel ritmik uygulamaların OSB olan bireylerde duyu-motor becerileri geliştirdiğini rapor etmiştir.

Müzik dinlemenin yaratıcı biliş ve semantik bellek üzerinde olumlu etkiler yaratabildiğini gösteren çalışmalar (Eskine vd., 2020), müzik tabanlı müdahalelerin bilişsel işlevlerde iyileşme sağlayabileceği yönündeki hipotezleri destekler niteliktedir. Özellikle, müziğin hem semantik bellek geri çağırmasını hem de yaratıcı bilişi artırdığına dair bulgular, CdLS gibi kompleks nörogelişimsel durumlarda müzik temelli müdahalelerin nöroplastisiteye katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Ancak, CdLS gibi nadir görülen sendromlara yönelik müzik temelli müdahaleler konusunda literatür oldukça sınırlıdır.

Mevcut çalışma, CdLS tanılı bireylerde müzik temelli müdahalelerin etkilerini inceleyen bu alandaki boşluğu doldurmaya yönelik özgün bir katkı sağlayabilir. Bu kapsamda, literatürde yer alan önceki bulgular ve mevcut çalışmanın elde ettiği veriler, CdLS gibi karmaşık klinik profillere sahip bireylerde müzik temelli müdahalelerin potansiyel etkilerini anlamaya yönelik önemli bir perspektif sunabilir.

Araştırmada gözlemlenen %10-15 oranındaki bilişsel gelişim, müzik temelli müdahalelerin etkilerini ele alan literatürle büyük ölçüde örtüşmektedir. Ancak, bu uyumluluğun uygulama farklılıklarından kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Kullanılan müzik programının içeriği, müdahale süresi, bireysel farklılıklar, nörogelişimsel varyasyonlar ve değerlendirme yöntemleri gibi etmenler, sonuçların çeşitlenmesine neden olabilir. CdLS gibi nadir sendromlarda nörogelişimsel farklılıklar, müdahalenin etkisini belirleyen önemli bir faktör olabilir. Ayrıca, SAS müzik dinleti programının özgün yapısı ve kişiye özel deneyim sunan uygulama süreci, elde edilen sonuçlarda etkili olmuş olabilir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılandırılmış müzik dinletileri, CdLS'li bireylerde yaşam kalitesini artırma ve bilişsel, duygusal, sosyal gelişim süreçlerini destekleme potansiyeline sahip terapötik bir araç olarak değerlendirilebilir. SAS metodu, bu bireylerde duygusal iyilik halini artırma, dikkat ve odaklanma becerilerini geliştirme ile iletişim ve sosyal etkileşimlerde ilerleme sağlayabilir. Bu bağlamda, SAS metodunun diğer terapötik yöntemlerle entegre edilerek destekleyici bir yaklaşım olarak kullanılması önerilebilir.

Çalışmamız, mevcut literatür incelendiğinde, SAS metodunun CdLS'li bireylerde bilişsel beceriler üzerindeki etkilerini inceleyen ilk öncül çalışmalardan biri olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte, SAS metodunun temelini oluşturan yapılandırılmış müziğin, CdLS'li bireylerde bilişsel işlevler üzerindeki potansiyel katkılarını daha kapsamlı bir şekilde değerlendirebilmek için, daha geniş örneklerle ve uzun süreli, detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, farklı yaş gruplarını ve bilişsel zorlukların çeşitliliğini göz önünde bulundurarak, SAS metodunun etkilerini daha derinlemesine inceleme fırsatı sunacaktır.

### Çalışmanın Sınırlılıkları

Bu çalışma, yalnızca tek bir örneklem üzerinden gerçekleştirildiği için elde edilen sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır. Çocuğun yaşı itibarıyla kendi kendine raporlama yapamaması nedeniyle, değerlendirmelerin büyük ölçüde anne tarafından verilen cevaplara dayanması, çalışmaya subjektif bir boyut katabilir; fakat bu durum, katılımcının iletişim kısıtlılıklarını telafi etmeye yönelik bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Gelecekte yaşça daha büyük bireylerle ve daha niceliksel yöntemlerle yapılacak çalışmalar, bu alanda daha güçlü ve genişletilmiş sonuçlar elde edilmesine katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

Bonomo, M. E., Brandt, A. K., Frazier, J. T., & Karmonik, C. (2022). Music to My Ears: Neural modularity and flexibility differ in response to real-world music stimuli. *IBRO Neuroscience Reports*, 12, 98-107.

Çakar, F., Şimşek, H., & Sever, A. (2018). Gençlerde diyafragmatik solunum egzersizinin bazı mental ve fiziksel sağlık düzeylerine etkisi. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 7(2), 42-47.

Deardorff, M. A., Bando, M., Nakato, R., Watrin, E., Itoh, T., Minamino, M., & Shirahige, K. (2012). HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature*, 489(7415), 313-317.

Eskine, K. E., Anderson, A. E., Sullivan, M., & Golob, E. J. (2020). Effects of music listening on creative cognition and semantic memory retrieval. *Psychology of music*, 48(4), 513-528.

Hardy, M. W., & LaGasse, A. B. (2013). Rhythm, movement, and autism: using rhythmic rehabilitation research as a model for autism. *Frontiers in integrative neuroscience*, 7, 19.

Karataş, Y., & Karataş, A. (2021). Down sendromlu bireylerin gelişiminde müzik eğitiminin rolü. *İnönü Üniversitesi Kültür ve Sanat Dergisi*, 7(1), 226-232.

Kırış, O. B. (2024). Binaural beats içeren müzik dinletilerinin iyi oluş üzerindeki etkisine genel bir bakış. *Mutluluk ve İyi Oluş Dergisi (Journal of Happiness and Well-Being)*, 17, 65-76. <https://doi.org/10.32739/usmut.2024.10.17.114>.

Kline, A. D., & Deardorff, M. (2021). Cornelia de Lange syndrome. *Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes*, 207-223.

Kline, A. D., Krantz, I. D., Sommer, A., Kliewer, M., Jackson, L. G., FitzPatrick, D. R., & Selicorni, A. (2007). Cornelia de Lange syndrome: Clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143(12), 1287-1296.

Kline, A. D., Moss, J. F., Selicorni, A., Bisgaard, A. M., Deardorff, M. A., Gillett, P. M., & Hennekam, R. C. (2018). Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nature Reviews Genetics*, 19(10), 649-666.

Lai, G., Pantazatos, S.P., Schneider, H., Hirsch, J. (2012). Neural systems for speech and song in autism. *Brain A Journal Of Neurology*, 135, 961-975.

Liu, J., & Krantz, I. D. (2009). Cornelia de Lange syndrome, cohesin, and beyond. *Clinical Genetics*, 76(4), 303-314.

Michaëlis, S. (2013). *The Science behind SAS*. London: 2013. Erişim tarihi: 15 Haziran 2024 <https://sascentre.com/page/science>

Ölçer, G. (2018). *Serebral palsili çocuklarda nörolojik müzik terapi eğitiminin yaşam kalitesi, katılım ve günlük yaşam aktiviteleri üzerine etkisi (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü)*.

Sakarkaya, S., Eğilmez, H. O., & Engür, D. (2019). Müzik eğitiminin hafif düzey zihinsel engelli öğrencilerin sosyalleşme düzeylerine etkisi. *Anemon Muş Alparslan Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 7(4), 35-43.

Sertbaş G., Torun Ş. (2024) *The Effect of a Music-Based Sensory Activation System (SAS) on Self- Perception, Self-Efficacy, and Self-Control Skills in Children (Conference presentation)*. IAMM & ISfAM 2024 Congress. Berlin, Germany, 2024.

Toader, C., Tataru, C. P., Florian, I. A., Covache-Busioc, R. A., Bratu, B. G., Glavan, L. A., Bordeianu, A., Dumitrascu, D. I., & Ciurea, A. V. (2023). *Cognitive Crescendo: How Music Shapes the Brain's Structure and Function*. *Brain Sciences*, 13(10), 1390.

Torun, Ş. (2016). *Müziğin Beynimizdeki Yolculuğu/The Journey of Music in Our Brains*. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38(1).

Yıldırım Gökay, N., & Şahin Kamişli, G. İ., (2024). *Examining the Impact of Musical Interest on Auditory Processing and Cognitive Skills in Young Adults Genç Erişkinlerde Müzikal İlginin İşitsel İşleme ve Bilişsel Beceriler Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi*. *Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery*, vol.32, no.2, 89-95.

Warren, J. (2008). How does the brain process music? *Clinical Medicine*, 8(1), 32-36.

Zhang, S. (2020). *The positive influence of music on the human brain*. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 10(01), 95.



# Evaluation of the Fracture Resistance of Endocrown Restorations Prepared at Different Heights Above the Enamel-Cement Junction

Received: 30/11/2024

Published: 31/12/2024

Doi: 10.71051/jnlm.1593777

Ismail UZUN<sup>1\*</sup>, Kevser ŞENEL<sup>2</sup> \* Corresponding Author: ismail.uzun@omu.edu.tr

1- Ondokuz Mayıs University, Faculty of Dentistry, Department of Endodontics, Samsun, Türkiye

2- Ordu Central Dental Hospital, Ordu, Türkiye

## ABSTRACT

### Objective

This study evaluated the fracture resistance of endocrown restorations prepared at different heights above the enamel-cement junction (ECJ). It sought to elucidate the effects of restoration margins on biomechanical behavior and the success of restorations.

### Materials and Methods

Eighty extracted mandibular molars were divided into four groups. In Group I, restorations were prepared at the ECJ level; in Group II, 1 mm above; in Group III, 2 mm above and Group IV, 4 mm above the ECJ. Restorations were fabricated from lithium disilicate ceramics using CAD/CAM technology and cemented with appropriate adhesive protocols. The fracture resistance of the restorations was tested using a universal testing machine. Data were assessed for non-normal distribution using the Shapiro-Wilk test, and intergroup comparisons were conducted using the Kruskal-Wallis H test, followed by Dunn's test.

### Results

The fracture resistance of Group II (1 mm) and Group III (2 mm) was significantly higher compared to the other groups, with mean values of  $1423 \pm 75$  N and  $1389 \pm 68$  N, respectively ( $p < 0.05$ ). Group I (at the ECJ level) exhibited the lowest fracture resistance, with a mean of  $1023 \pm 95$  N. Group IV (4 mm) demonstrated a mean fracture resistance of  $1225 \pm 81$  N, which was significantly lower than Groups II and III ( $p < 0.05$ ). These findings indicate that positioning the restoration margins closer to the enamel-dentin transition enhances biomechanical stability.

### Conclusion

Endocrown restorations prepared 1–2 mm above the ECJ demonstrated superior fracture resistance within the scope of this study. The findings emphasize the significance of preparation height in achieving optimal biomechanical performance. While lithium disilicate ceramics were utilized in this research, the study did not compare different material types. Therefore, further investigations are necessary to evaluate the influence of alternative restorative materials. Additionally, long-term clinical studies are required to validate these findings under intraoral conditions.

### Keywords

Endocrown, enamel-cement junction, fracture resistance, CAD/CAM technology, lithium disilicate ceramic, restoration design, biomechanical stability



## INTRODUCTION

The restoration of teeth following endodontic treatment is a critical phase aimed at restoring the functional and aesthetic properties of the tooth. However, the loss of hard tissue and structural changes in the tooth during endodontic procedures increase the fracture risk in restored teeth. This highlights the necessity of better understanding the impact of restoration margins, particularly at the ECJ level, on the success of restorations (da Cunha et al., 2015; Zhu, Wang, Rong, Qian, & Wang, 2020).

The ECJ is often used as a reference point in restorations. Various studies have examined the durability, fracture risk, and stress distribution of restorations prepared at different heights above this level. For instance, it has been reported that restorations prepared close to the ECJ exhibit increased stress concentration, leading to a higher fracture risk in these regions (Tribst et al., 2018). Additionally, positioning the restoration margin above this level can enhance biomechanical stability (Otto & Mörmann, 2015).

Endocrown restorations offer a minimally invasive solution, particularly for endodontically treated teeth with significant substance loss. These restorations provide long-term durability through macro-mechanical retention achieved by the axial walls of the pulp chamber and micro-mechanical stability derived from adhesive bonding (Sedrez-Porto, Münchow, Valente, Cenci, & Pereira-Cenci, 2019). The literature demonstrates that endocrown restorations require less tissue removal than traditional crown and post-core restorations, while offering advantages in terms of clinical fit (Biacchi & Basting, 2012).

The type and properties of restorative materials also directly influence the durability of restorations. Using ceramic materials with high fracture resistance and excellent aesthetic properties, such as lithium disilicate, significantly enhances the success of endocrown restorations. However, there is limited information in the literature regarding the effect of different heights above the ECJ on restoration

durability (Mannocci et al., 2022; Sedrez-Porto, da Rosa, Da Silva, Münchow, & Pereira-Cenci, 2016; Tribst et al., 2018).

This study aims to evaluate the fracture resistance of endocrown restorations prepared at different heights above the ECJ. The study seeks to better understand restoration margins' impact on biomechanical behavior and clinical success. In this context, the findings are expected to guide clinical practices and restorative materials selection. The null hypothesis of the study states that the preparation height above the ECJ does not affect the fracture resistance of endocrown restorations.

## MATERIALS AND METHODS

### *Ethical Approval and Reporting Guidelines*

The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the university (Reference: B.30.2.ODM.0.20.08/790). This laboratory study was conducted by the Preferred Reporting Items for Laboratory Studies in Endodontology (PRILE) 2021 guidelines.

### *Sample Preparation*

Eighty extracted permanent mandibular first and second molars with no caries, fractures, or restorations obtained due to periodontal disease were selected. Teeth with separated roots were cleaned using an ultrasonic scaler to remove debris. The teeth' crown-root lengths, mesiodistal, and buccolingual widths were measured with a digital caliper (CEN-TECH, Virginia, USA) to ensure morphological similarity. After selection, the specimens were stored in thymol solution for the first 24 hours and subsequently preserved in distilled water at room temperature. The sample size was determined using a power analysis based on similar studies in the literature. To achieve an alpha level of 0.05 and a statistical power of 0.80, a minimum of 15 specimens per group was calculated as necessary. To account for potential specimen loss during experimental procedures, 20 specimens were allocated to each group, resulting in a total of 80 teeth.



## Root Canal Treatment and Cavity Preparation

### Root Canal Treatment

Endodontic access cavities were prepared using a diamond fissure bur and removed pulp tissue. Working lengths were determined using a #15 K-type file (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Switzerland). Root canals were shaped using rotary nickel-titanium files (ProTaper Next, Dentsply Maillefer) with the crown-down technique, finishing with an X2 (#25.06) file for mesial root canals and an X3 (#30.07) file for distal root canals. During preparation, the root canals were irrigated with 2.5% sodium hypochlorite (NaOCl) after each file to disinfect the canal and dissolve organic tissue. A final rinse was performed using 17% EDTA to remove the smear layer, followed by distilled water to neutralize residual irrigants. The root canals were dried with paper points (Diadent; Diadent Group International; Chongchong Buk Do, South Korea). After drying the root canals with paper points, the root canals were obturated with appropriate gutta-percha cones (Dentsply Maillefer and Diadent #25.02, Diadent Group International, South Korea) using AH Plus (Dentsply, De Trey Konstanz, Germany) as the sealer and the lateral compaction technique. Excess gutta-percha was removed using a heated instrument.

### Cavity Preparation

Cavity preparation was performed using blunt-tipped tapered diamond burs (Piranha Diamond, SS White, NJ, USA) to achieve a minimum coronal wall thickness of 2 mm and a taper angle of 8°–10° toward the occlusal plane. The cavity wall thickness was standardized using a periodontal probe and a digital caliper, and sharp edges and corners were rounded. After preparation, the cavities were sealed with Cavit G (3M Espe, Seefeld, Germany) and stored in distilled water.

### Grouping of Samples

The samples were divided into four groups based on the ECJ level and a control group. The grouping was performed by

making cuts at the ECJ level and 1 mm, 2 mm, and 4 mm above it using a water-cooled, low-speed linear precision saw (Isomet 5000, Buehler, Illinois, USA).

- **Group I:** Cavity preparation at the ECJ level.
- **Group II:** Cavity preparation 1 mm coronally above the ECJ level.
- **Group III:** Cavity preparation 2 mm coronally above the ECJ level.
- **Group IV:** Cavity preparation 4 mm coronally above the ECJ level.

After removing the temporary filling in each group, the pulp chamber was treated with alcohol. The height of the pulp chamber was standardized using a periodontal probe. For specimens with pulp chamber heights exceeding 2 mm, canal orifices were sealed with flowable composite resin (3M Filtek Ultimate, 3M ESPE, St. Paul, USA). The pulp chamber floor was flattened to a depth of 2 mm using a diamond fissure bur, and the final shaping of the walls was completed with coarse and fine diamond burs. A minimum wall thickness of 2 mm was maintained throughout the preparation.

### Preparation of Restorations Using the CAD/CAM System

#### Digital Impression and Molding

Digital impressions of all specimens were taken using the Cerec Omnicam (Sirona Dental Systems, Bensheim, Germany). To preserve the contours of each tooth, the teeth were covered with a silicone impression material (Optosil, Heraeus Kulzer, Germany), extending 2 mm below the ECJ.

#### Restoration Design and Milling

The restoration design process was done using CEREC Software 4.4.4 (Sirona Dental Systems) on a CEREC AC

computer screen. Milling was performed using the CEREC MC XL milling unit (Sirona Dental Systems).

### Standardization and Milling Parameters

The ECJ level was standardized based on the crown length of mandibular first molars and second molars and the minimum required porcelain thickness for the occlusal surface. Measurements were determined as 5.5 mm from the cervical band to the central fossa and 6.5 mm to the highest cusp tip. These dimensions were aligned parallel to the long axis of the tooth. The milling time for each restoration block was approximately 12 minutes, and the process was applied uniformly to all 80 specimens.

### Cementation of Restorations

#### Enamel Surface Preparation

1. **Etching:** The enamel surface of each tooth was etched with 37% phosphoric acid for 30 seconds, rinsed with water for 20 seconds, and dried with air.
2. **Adhesive Application:** A bonding agent (Scotchbond Universal Adhesive, 3M ESPE, St. Paul, MN, USA) was brushed onto the surface for 20 seconds, the excess was removed with air, and the surface was light-cured for 10 seconds.

#### Restorative Surface Preparation

1. **Etching:** The restoration surfaces were etched with 9.5% hydrofluoric acid for 40 seconds, rinsed with water, and dried with air.
2. **Silane Application:** A silane agent (Monobond Plus, Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein) was applied to the surface, allowed to sit for 60 seconds, and then dried with air.

### Cementation Procedure

1. **Cement Application:** Maxcem Elite dual-cure resin cement (Kerr Corporation, Orange, CA, USA) was applied to the bonding surface of the tooth and the restoration area.
2. **Placement and Initial Polymerization:** The restoration was placed in the cavity and polymerized with finger pressure. Excess cement was removed after 3 seconds.
3. **Final Polymerization:** All surfaces of the restoration were light-cured for 40 seconds.

### Aging Process

#### Simulation Setup:

The specimens were placed in a dual-axis chewing simulator with six experimental chambers (MOD Dental; Esetron, Ankara, Turkey). This computer-controlled system features dual motors for horizontal and vertical movements, ensuring coordinated thermal cycling and mechanical motions.

#### Thermal Cycling and Mechanical Loading

- **Thermal Cycling:** The specimens underwent 5000 cycles of thermal changes between 5°C and 55°C, each cycle lasting 60 seconds.
- **Mechanical Loading:** Chewing forces of 50 N were applied using stainless steel balls with a 5 mm diameter. Each specimen was subjected to 250,000 vertical movements over a 2 mm distance at a speed of 50 mm/s. The simulation parameters were chosen based on the methods of Krejci et al. to represent one year of chewing forces.

The thermal cycling protocol involved 5000 cycles between 5°C and 55°C, simulating approximately one year of intraoral conditions based on previous studies ( Tribst et al., 2018). This parameter was chosen to replicate the thermal stress

experienced in the oral cavity due to daily temperature variations.

The mechanical loading protocol applied a 50 N chewing force, representing the average masticatory force exerted on posterior teeth. This value was selected to simulate clinical conditions while minimizing excessive force that could lead to unrealistic failure modes, as supported by findings in Biacchi & Basting (2012) and other biomechanical studies.

### *Post-Simulation Storage*

Following the simulation, the specimens were stored in distilled water at room temperature until fracture testing.

### *Fracture Resistance Testing*

#### *Test Procedure*

The fracture resistance of each specimen was evaluated using a universal testing machine (Instron; Instron Corp, MA, USA). Specimens were positioned parallel to the ground in the device, and a stainless steel indenter with a 5 mm diameter was placed at the center of the occlusal surface of the restoration. A vertical force was applied perpendicular to the occlusal plane at a 1 mm/min crosshead speed until fracture occurred.

#### *Data Recording and Classification*

The maximum force at the fracture point was recorded in Newtons (N). Specimens not fracturing under the devices maximum capacity of 2000 N were classified as "No Fracture."

In this study, some specimens did not break under the maximum force of 2000 N and were evaluated as "No Fracture."

### *Fracture Type Analysis*

#### *Stereomicroscopic Examination*

After fracture testing, each specimen was analyzed using a stereomicroscope (Leica EZ4 D, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). Detailed photographs of the tooth surfaces were taken, and fracture characteristics were closely examined. Fractures were categorized based on their location and nature into restorable (above the ECJ) and non-restorable (below the ECJ). These categorizations were used to evaluate the potential for clinical repair, with the majority of fractures being classified as restorable in this study

#### *Statistical Analysis*

The data were analyzed using IBM SPSS V23 (Chicago, IL, USA). The normality of data distribution was assessed with the Shapiro-Wilk test. For non-normally distributed data, fracture resistance comparisons among groups were performed using the Kruskal-Wallis H test. Pairwise comparisons between groups were conducted using the Dunn test. Numerical data were presented as mean  $\pm$  standard deviation, while categorical data were expressed as frequency (percentage). Results with a p-value  $< 0.05$  were considered statistically significant.

## RESULTS

### *1. Fracture Resistance Values of the Groups*

The fracture resistance values of the groups revealed that Group II exhibited the highest fracture resistance compared to the other groups. Statistical analyses confirmed significant differences among the groups ( $p < 0.05$ ). The fracture resistance values of the groups are summarized as follows and presented in Table 1:

**Table 1:** Fracture Resistance Values of the Groups (Newtons)

Group	Mean ± Standard Deviation (N)	Median (N)
Group I	1023 ± 95	1010
Group II	1423 ± 75	1430
Group III	1389 ± 68	1390
Group IV	1225 ± 81	1230

These results demonstrate that restorations in Group II (1 mm above the ECJ) and Group III (2 mm above the ECJ) outperformed the others in terms of fracture resistance. In contrast, Group I (at the ECJ level) exhibited the lowest fracture resistance. The findings suggest that preparing the restoration margin 1–2 mm above the ECJ is critical to restoration success.

## 2. Normality Test

The Shapiro-Wilk test results indicated that none of the groups followed a normal distribution ( $p < 0.05$ ). Consequently, non-parametric analysis methods were employed.

## 3. Intergroup Difference Analysis

The Kruskal-Wallis H test revealed a statistically significant difference among the groups ( $p = 0.027$ ). This finding indicates that fracture resistance varied significantly between the groups. The analysis results are presented in Table 2:

**Table 2:** Kruskal-Wallis H Test Results

Test Statistic	p-value
9.16	0.027

## 4. Pairwise Comparisons

Dunn's test was performed to further explore the significant differences among the groups. After applying the Bonferroni correction, a statistically significant difference was found between Group I and Group II ( $p = 0.0394$ ). No significant differences were observed between the other group pairs. The pairwise comparison results are summarized in Table 3:

**Table 3:** Pairwise Comparison Results

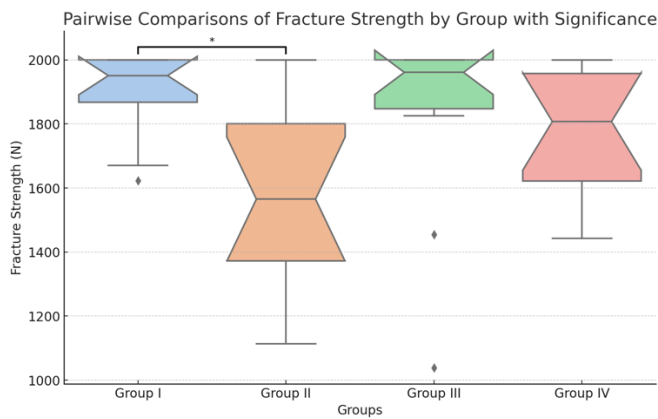
Group 1	Group 2	U Statistic	p-value	Bonferroni Corrected p-value
Group I	Group II	119.0	0.0066	0.0394
Group I	Group III	77.0	0.7895	1.0000
Group I	Group IV	100.5	0.1033	0.6198
Group II	Group III	37.0	0.0447	0.2684
Group II	Group IV	47.0	0.1569	0.9411
Group III	Group IV	93.5	0.2232	1.0000

## 5. Visualization and Distribution Analysis

The distribution of fracture resistance among groups was visualized using both box plots and histogram density plots (Figures 1 and 2). These visualizations provide a clearer understanding of the differences and distribution characteristics across the groups.

**Fig 1:** Distribution of Fracture Resistance by Group (Box Plot)

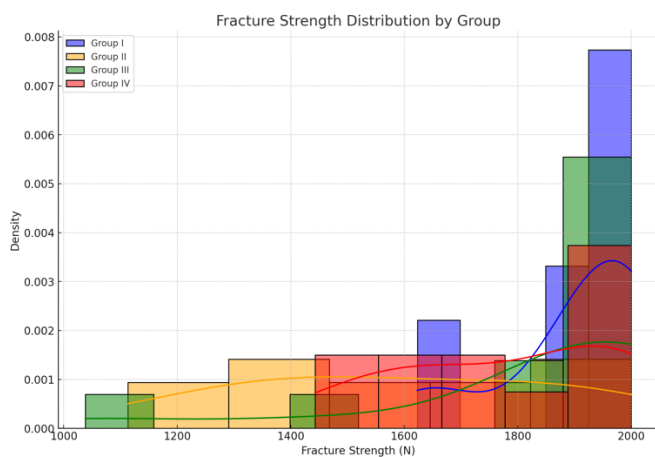
A significant difference was observed between Group I and Group II ( $p < 0.05$ ).



The fracture resistance values of the groups are visualized, with the significant difference between Group I and Group II indicated by an asterisk (\*).

**Fig 2:** Distribution of Fracture Resistance Among Groups (Density Plot)

The fracture resistance values of the groups are presented using histogram and kernel density plots to illustrate the distribution characteristics.



☑ The fracture resistance values of each group are illustrated using histograms and density functions.

☑ These plots are used to understand better the similarities and differences in the distributions of the groups

### Interpretation of Results

This study evaluated the fracture resistance of endocrown restorations prepared at different heights above the ECJ. The findings demonstrate that Group II exhibited higher fracture resistance than the other groups, underscoring the critical role of the ECJ level in restoration success.

#### Superior Fracture Resistance in Group II:

The higher fracture resistance observed in Group II reflects the biomechanical advantages of positioning the restoration margin near the EDJ. This region allows the restoration to benefit from the structural support of both dentin and enamel, optimizing stress distribution. A systematic review by Sedrez-Porto et al. (2016) also identified the proximity of the restoration margin to the EDJ as a favorable factor for fracture resistance.

#### Difference Between Group I and Group II:

The statistically significant difference between Group I and Group II ( $p < 0.05$ ) indicates that restorations with margins near the ECJ level exhibit reduced fracture resistance. Similarly, Zhu et al. (2020) reported that stress concentration increases when the restoration margin is positioned at the ECJ, leading to a higher fracture risk.

#### Comparison Between Group III and Group IV:

The lack of significant difference between Group III and Group IV suggests that maintaining the restoration margin within a dentin-supported region ensures consistent fracture resistance. This finding aligns with the biomechanical analysis conducted by Tribst et al. (2018).

#### Role of Heights Above the ECJ:

Restorations prepared 1–2 mm above the ECJ exhibited more balanced stress distribution and higher fracture resistance, supporting the study hypothesis. This outcome is consistent with the findings of Biacchi and Basting (2012), who highlighted that endocrowns are less invasive and more durable than post-core restorations.

## DISCUSSION

This study evaluated the fracture resistance of endocrown restorations prepared at different heights above the ECJ. The findings revealed that restorations prepared 1–2 mm above the ECJ exhibited significantly higher fracture resistance than other groups. This underscores the critical role of the ECJ level in determining the success of restorations and its biomechanical behavior. A statistically significant difference was observed only between Group I and Group II, while no significant differences were found between the other group comparisons.

Restoration margins at the ECJ level can directly influence the supportive effects of dentin and enamel tissues. Specifically, restorations prepared closer to the enamel-dentin junction in this study demonstrated improved stress distribution and increased fracture resistance. Similarly, Zhu et al. (2020) reported that restorations nearer to the enamel-dentin junction reduce stress concentration, enhancing restoration success (Zhu et al., 2020).

The mechanical properties of the material used in restorations above the ECJ likely influenced the observed fracture resistance. In this study, lithium disilicate-based ceramics fabricated using CAD/CAM technology were used, known in the literature for their high bonding strength and mechanical durability (Sedrez-Porto et al., 2016). However, although leucite-reinforced glass ceramics provide bonding strength comparable to dentin, they exhibit lower mechanical durability than lithium-disilicate ceramics (Govare & Contrepolis, 2020).

The impact of proximal wall defects on restoration success remains a debated topic in the literature. Although this study did not specifically examine proximal defects, restorations prepared above the ECJ demonstrated high mechanical strength, suggesting that preparation height plays a critical role in maintaining restoration stability. Further studies are needed to evaluate the influence of proximal defect size on fracture resistance. Tribst et al. (2018) emphasized that

understanding stress distribution in restorations under load is crucial for comprehending crack initiation and propagation mechanisms (Huang, Fokkinga, Zhang, Creugers, & Jiang, 2023; Tribst et al., 2018).

Endocrown restorations result in less tooth structure loss compared to traditional post-core restorations. This characteristic not only enhances the long-term durability of the tooth but also reduces potential complications during the restoration process. Biacchi and Basting (2012) highlighted that endocrown restorations are less invasive and offer comparable or even higher fracture resistance than post-core restorations (Biacchi & Basting, 2012).

Lithium disilicate ceramics produced using CAD/CAM technology offer superior mechanical durability and exceptional aesthetics. These ceramics are ideal materials for endocrown restorations due to their resistance to microcracks and strong bonding properties (Sedrez-Porto et al., 2016). However, alternative materials such as leucite-reinforced glass ceramics offer comparable aesthetic performance but are less effective than lithium disilicate in terms of mechanical durability (Huang et al., 2023).

Integrating CAD/CAM technology into endocrown restorations optimizes clinical workflows and enhances patient comfort. Completing restorations in a single session facilitates patient compliance and improves clinical efficiency (Uzun, Timur, & Şenel, 2024). Endocrown restorations enhance stability by combining macro-mechanical and micro-mechanical retention principles. By leveraging support from the pulp chamber, they improve resistance to masticatory forces. Vianna et al. (2018) emphasized that dentin-supported restorations provide more balanced stress distribution, thereby reducing the risk of fracture (Vianna et al., 2018). Endocrowns are particularly suitable for the restoration of posterior teeth. In regions subjected to high masticatory forces, endocrown restorations effectively meet functional and aesthetic expectations.

This study provides valuable insights into the fracture resistance of endocrown restorations prepared at different heights above the ECJ. However, it is important to acknowledge certain limitations. First, the study was conducted under laboratory conditions, and long-term clinical follow-up was not included, which could provide additional insights into the restorations' performance under intraoral conditions. Second, the influence of proximal wall defects was not evaluated, although such defects could impact the mechanical behavior of restorations. Future studies incorporating these variables are necessary to validate and expand upon the findings presented here.

The findings of this study demonstrate that preparing endocrown restorations at a height of 1–2 mm above the ECJ enhances restoration success. Based on these results, clinical recommendations can be summarized as follows:

### 1. Enamel-Cement Junction (ECJ) Guidance

- **1–2 mm Above is Preferred:**

The results indicate that positioning the restoration margin 1–2 mm above the ECJ offers advantages in terms of fracture resistance. A systematic review by Sedrez-Porto et al. (2016) highlighted that restorations placed near the enamel-dentin junction optimize stress distribution and improve fracture resistance (Sedrez-Porto et al., 2016).

- **Avoid Restorations Near the Enamel-Cement Junction (ECJ):**

Zhu et al. (2020) reported that restoration margins close to the ECJ generate high stress concentrations, leading to restoration failure (Zhu et al., 2020).

### 2. Selection of Restoration Material

- **Lithium Disilicate Ceramics are Recommended:**

Lithium disilicate-based ceramics offer superior mechanical durability and aesthetic performance.

This material provides an ideal restorative solution when combined with CAD/CAM technology. Aggarwal et al. (2012) reported that lithium disilicate ceramics are more durable than post-core restorations and represent a minimally invasive option (Aggarwal, Singla, Miglani, & Kohli, 2012).

- **Careful Selection of Alternative Materials:**

Alternative materials like leucite-reinforced glass ceramics may be considered in cases with lower mechanical durability requirements. However, stronger materials like lithium disilicate are recommended for regions subjected to higher stress.

### 3. Preparation and Bonding Procedures

- **Preparation Design:**

In endocrown restorations, the preparation is recommended to effectively utilize the pulp chamber. This approach enhances both macro-mechanical and micro-mechanical retention. Tribst et al. (2018) noted that restorations supported by the pulp chamber provide a more balanced stress distribution (Tribst et al., 2018).

- **Bonding Protocols:**

Effective use of phosphoric acid etching, silane application, and adhesive systems is essential to ensure strong adhesion. Sedrez-Porto et al. emphasized the critical role of appropriate bonding protocols in the success of restorations (Sedrez-Porto et al., 2019).

### 4. Practical Approaches in Clinical Applications

- **Single-Session Restoration:**

With CAD/CAM technology, endocrown restorations can be fabricated and applied in a single session. This enhances patient comfort and accelerates clinical workflows (Dejak & Młotkowski, 2013).

- **Endocrowns for Posterior Teeth:**

Endocrown restorations are an ideal solution for posterior teeth, where high masticatory forces are present, as they effectively meet functional and aesthetic requirements (Inchingolo et al., 2016).

## 5. Monitoring and Maintenance

- **Periodic Check-Ups:**

Regular clinical follow-ups are recommended to enhance the success of endocrown restorations. These check-ups enable early detection of potential cracks or failures. Otto and Mörmann (2015) emphasized that routine monitoring and patient education are critical for the long-term success of endocrown restorations (Otto & Mörmann, 2015).

- **Patient Education:**

Patients should be informed about the importance of maintaining proper oral hygiene and adopting preventive care measures to ensure the longevity of their restorations.

## CONCLUSION

This study evaluated the effect of different heights above the ECJ on the fracture resistance of endocrown restorations. The findings demonstrated that positioning the restoration margin 1–2 mm above the ECJ significantly improves restoration success. Additionally, using ceramic materials with strong mechanical properties, such as lithium disilicate, dramatically enhances the durability of restorations. These results provide clinical guidance in restoration design and material selection. Future studies evaluating different restorative materials and long-term clinical applications will further contribute to understanding the effectiveness of endocrown restorations.

## REFERENCES

- Aggarwal, V., Singla, M., Miglani, S., & Kohli, S. (2012). Comparative evaluation of fracture resistance of structurally compromised canals restored with different dowel methods. *J Prosthodont*, 21(4), 312-316. doi:10.1111/j.1532-849X.2011.00827.x
- Biacchi, G., & Basting, R. (2012). Comparison of fracture strength of endocrowns and glass fiber post-retained conventional crowns. *Operative dentistry*, 37(2), 130-136.
- da Cunha, L. F., Mondelli, J., Auersvald, C. M., Gonzaga, C. C., Mondelli, R. F. L., Correr, G. M., & Furuse, A. Y. (2015). Endocrown with leucite-reinforced ceramic: the case of restoration of endodontically treated teeth. *Case Reports in Dentistry*, 2015(1), 750313.
- Dejak, B., & Młotkowski, A. (2013). 3D-Finite element analysis of molars restored with endocrowns and posts during masticatory simulation. *Dent Mater*, 29(12), e309-317. doi:10.1016/j.dental.2013.09.014
- Govare, N., & Contrepolis, M. (2020). Endocrowns: A systematic review. *J Prosthet Dent*, 123(3), 411-418.e419. doi:10.1016/j.prosdent.2019.04.009
- Huang, Y., Fokkinga, W. A., Zhang, Q., Creugers, N. H., & Jiang, Q. (2023). Biomechanical properties of different endocrown designs on endodontically treated teeth. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 140, 105691.
- Inchingolo, F., Paracchini, L., F. D. E. A., Cielo, A., Orefici, A., Spitaleri, D., . . . Palermo, A. (2016). Biomechanical behaviour of a jawbone loaded with a prosthetic system supported by monophasic and biphasic implants. *Oral Implantol (Rome)*, 9(Suppl 1/2016 to N 4/2016), 65-70. doi:10.11138/orl/2016.9.15.065
- Mannocci, F., Bitter, K., Sauro, S., Ferrari, P., Austin, R., & Bhuvu, B. (2022). Present status and future directions: the restoration of root filled teeth. *International endodontic journal*, 55, 1059-1084.
- Otto, T., & Mörmann, W. (2015). Clinical performance of chairside CAD/CAM feldspathic ceramic posterior shoulder crowns and endocrowns up to 12 years. *International journal of computerized dentistry*, 18(2), 147-161.
- Sedrez-Porto, J. A., da Rosa, W. L. d. O., Da Silva, A. F., Münchow, E. A., & Pereira-Cenci, T. (2016). Endocrown restorations: A systematic review and meta-analysis. *Journal of dentistry*, 52, 8-14.
- Sedrez-Porto, J. A., Münchow, E. A., Valente, L. L., Cenci, M. S., & Pereira-Cenci, T. (2019). New material perspective for endocrown restorations: effects on mechanical performance and fracture behavior. *Brazilian oral research*, 33, e012.



Tribst, J. P. M., Dal Piva, A. M. d. O., Madruga, C. F. L., Valera, M. C., Borges, A. L. S., Bresciani, E., & de Melo, R. M. (2018). Endocrown restorations: Influence of dental remnant and restorative material on stress distribution. *Dental Materials*, 34(10), 1466-1473.

Uzun, İ., Timur, A. H., & Şenel, K. (2024). In-vitro comparison of fracture resistance of CAD/CAM porcelain restorations for endodontically treated molars. *BMC Oral Health*, 24(1), 1187. doi:10.1186/s12903-024-04983-3

Vianna, A., Prado, C. J. D., Bicalho, A. A., Pereira, R., Neves, F. D. D., & Soares, C. J. (2018). Effect of cavity preparation design and ceramic type on the stress distribution, strain and fracture resistance of CAD/CAM onlays in molars. *J Appl Oral Sci*, 26, e20180004. doi:10.1590/1678-7757-2018-0004

Zhu, J., Wang, D., Rong, Q., Qian, J., & Wang, X. (2020). Effect of central retainer shape and abduction angle during preparation of teeth on dentin and cement layer stress distributions in endocrown-restored mandibular molars. *Dental Materials Journal*, 39(3), 464-470.



# Yüksek Yoğunluklu Fonksiyonel/Crossfit Antrenman Yöntemlerinin Askeri Fiziksel Performans ve Sağlığı Üzerindeki Etkisi: Literatürün Gözden Geçirilmesi

Received: 01/10/2024

Published: 31/12/2024

Doi: 10.71051/jnlm.1559236

Merve ÇİN

Jandarma ve Sahil Güvenlik Akademisi, Güvenlik Bilimler Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Bölümü, Ankara, Türkiye, mervecin1988@gmail.com

## ABSTRACT

### Objective

High-intensity functional training (HIFT) is a fitness approach that has recently gained traction among military and law enforcement personnel. The aim of this literature review was to analyze scientific studies evaluating the effect of traditional military fitness activities and the HIFT/Crossfit training approach on military physical fitness parameters.

### Method

For this purpose, randomized controlled trials addressing the effects of high-intensity functional training on occupational physical fitness of military and law enforcement personnel were reviewed in the PubMed database of qualified research in the field of sport science.

### Results

In the reviewed research, most of the eligible studies were designed to promote general physical readiness. As a result of regressions in performance improvement with traditional physical training, HIFT programs have become widespread. However, some concerns have been raised that HIFT programs carry injury risk. Practical benefits of the programs include shorter training times, exercises that simulate

combat missions, lower equipment costs, and appear to provide less injury risk and greater physical performance improvement compared to high-volume endurance training.

### Conclusion

HIFT programs increase muscle strength and overall physical readiness through metabolic effects. While it is recommended that these programs be incorporated into military training standards, there is a lack of large-scale randomized trials to compare the differences and effects between HIFT and traditional military training. Research is also needed on how to implement Crossfit and HIFT to maximize combat-oriented physical skills.

### Key Words

*Physical fitness, exercise, law enforcement, military, high intensity functional training*



## ÖZET

### Amaç

Yüksek yoğunluklu fonksiyonel antrenman (HIFT), askeri ve kolluk personelleri arasında son dönemde ilgi kazanan bir fitness yaklaşımı olarak öne çıkmaktadır. Bu Literatür değerlendirmesinin amacı, geleneksel askeri fitness aktiviteleri ile HIFT/Crossfit antrenman yaklaşımının askeri fiziksel uygunluk parametrelerine olan etkisini değerlendiren bilimsel çalışmaları analiz etmektir.

### Yöntem

Bu amaç doğrultusunda, spor bilimi alanındaki nitelikli araştırmaların yer aldığı PubMed veri tabanında, yüksek yoğunluklu fonksiyonel antrenmanın askeri ve kolluk kuvveti personelinin mesleki fiziksel uygunluğa olan etkilerini ele alan randomize kontrollü çalışmalar incelenmiştir.

### Bulgular

İncelenen araştırmalarda, kriterlere uygun çalışmaların birçoğu, genel fiziksel hazırlığı teşvik etmek için tasarlanmıştır. Geleneksel fiziksel eğitim ile performans gelişimindeki gerilemeler sonucunda, HIFT programları yaygınlaşmıştır. Bununla birlikte, HIFT programlarının yaralanma riski taşıdığına yönelik bazı kaygılar dile getirilmiştir. Programların pratik faydaları arasında daha kısa antrenman süreleri, savaş görevlerini simüle eden egzersizler, düşük ekipman maliyetleri ve yüksek hacimli dayanıklılık antrenmanlarına kıyasla daha az yaralanma riski ve daha büyük fiziksel performans gelişimi sağladığı görülmektedir.

### Sonuç

HIFT programları metabolik etki yaratarak kas gücünü ve genel fiziksel hazırlığı artırır. Bu programların askeri eğitim standartları arasına dahil edilmesi önerilmekle birlikte, HIFT ile geleneksel askeri eğitim arasındaki farkları ve etkilerini karşılaştıracak büyük ölçekli randomize çalışmaların eksikliği vardır. Ayrıca, savaş odaklı fiziksel becerileri en üst düzeye

çıkarmak için Crossfit ve HIFT'in nasıl uygulanacağına dair araştırma gerekmektedir.

### Anahtar Kelimeler

Fiziksel Uygunluk, Egzersiz, Kolluk, Askeri, Yüksek Yoğunluklu Fonksiyonel Antrenman

## GİRİŞ

Yüksek yoğunluklu fonksiyonel antrenman (HIFT), askeri personel arasında yaygın bir fitness yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Bu programlar, farklı hareket düzlemlerinde çeşitli fonksiyonel hareketleri içeren yüksek yoğunlukta performans artırmayı hedefleyen bir antrenman stili olarak tanımlanır (Patel vd., 2013). HIFT antrenmanları, belirli bir fitness alanında uzmanlaşmak yerine genel fiziksel hazırlığı teşvik etmek için tasarlanmıştır. Antrenmanları hem aerobik hem de anaerobik olarak kuvvet, esneklik, hız, dayanıklılık, çeviklik ve koordinasyonu dengeli bir şekilde ele alır (Gist vd., 2015; Ceylan vd., 2014). CrossFit, bu tür egzersiz programlarının en popüler örneğidir. Yüksek yoğunluklu egzersizleri fonksiyonel çok eklemli hareketlerle birleştiren bir antrenman şekli olarak dünya genelinde hızla büyüyen bir yüksek yoğunluklu fonksiyonel eğitim programıdır (Jonas vd., 2010). Bu program kardiyovasküler dayanıklılık, kasal dayanıklılık, güç, esneklik, hız, koordinasyon, çeviklik, denge gibi fiziksel yeterlilik alanlarında optimal gelişimi hedefler (Berria vd., 2011). CrossFit antrenmanları, yüksek yoğunluklu egzersizleri hızlı bir şekilde gerçekleştiren 'günün antrenmanı' olarak adlandırılan bir şekilde yapılır. Antrenmanlar, setler arasında çok az veya hiç toplanma süresi olmadan tekrarlanır (Minghelli vd., 2019; Dasso, 2019).

CrossFit antrenman programı kişinin bireysel özelliklerine, antrenman yapılan ortamın koşullarına, yoğunluk ve süresine göre uyarlanabilmektedir. Bu yöntem sedanter bireyler ve sporcular kadar askeri, itfaiye ve kolluk kuvvetleri personeli arasında da popülerlik kazanmıştır (Pawlak vd., 2015; Dasso, 2019). ABD askeri tesislerinde SEALFIT adında özel olarak tasarlanmış bir CrossFit salon versiyonu da mevcuttur. ABD Deniz Piyadelerinde CrossFit ile benzerlik gösteren bir egzersiz programı olan birden fazla kondisyon bileşenini hedefleyen Yüksek Yoğunluklu Taktik Antrenman (Total Force Fitness) adlı bir program geliştirmiştir (Haddock vd., 2016). HIFT antrenmanlarının askeri personel arasında artan popüleritesi göz önüne alındığında, bu egzersiz

yaklaşımının askeri personelin sağlığı ve fiziksel uygunluğu üzerindeki etkisini değerlendirmek önemli bir konu haline gelmiştir (Berria vd., 2011; Lima vd., 2018). Şu ana kadar yapılan araştırmalar, HIFT egzersiz programlarının diğerlerine kıyasla daha yüksek bir yaralanma potansiyeline sahip olmadığını ve performans gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir (Fortunato vd., 2019; Dehghanzadeh vd., 2021). Ayrıca, Poston ve diğerleri (2016), HIFT antrenmanının sağlık ve fitness üzerine pratik faydalarını kapsamlı bir şekilde raporlamışlardır (Tablo 1). Ancak, CrossFit gibi yaklaşımlardaki yaralanma oranlarını geleneksel askeri fitness programlarıyla karşılaştırmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda, askeri personel için HIFT egzersiz programlarının sağlık ve fiziksel uygunluk testine faydalarını değerlendirmek için bilimsel veriler gözden geçirilecektir. Derlemenin amacı, geleneksel askeri fitness uygulamaları ile HIFT/CrossFit programlarının askeri ve kolluk kuvveti personeline potansiyel performans artışına etkisini karşılaştırmaktır.

**Tablo 1.** HIFT Antrenmanının Sağlık ve Fitness üzerine Pratik Faydaları

Fitness Faydaları	Genel Sağlık Faydaları
Daha Kısa Antrenman Süreleri ve Düşük Hacimli Çalışmalar	Metabolik ve Fizyolojik Adaptasyon Sağlar
Ekipman İhtiyaçları Azalıyor, Maliyetler Düşüyor, Daha Az Alan Kullanımı	Hem Metabolik Kondisyonu Hem de Kas Gücünü Destekler
Egzersizlerde ve İntervallerde vb., Sürekli Değişimi Vurgular, Askeri Kondisyonda Kas Gücünü, Kuvvetini ve Hızını Artırmayı İçeren Savaş Kondisyonuna Yönelik Dengeli Yaklaşım	Vücut Kompozisyonu İçin Birçok Fayda Sağlar
Yüksek hacimli dayanıklılık antrenmanlarıyla ilişkili sorunları (ör. sakatlanma) azaltır	Vücut ve deri altı yağ oranını düşürmede önemli etki gösterir
Tüm fitness seviyelerine uyarlanabilir ve rehabilitasyon ihtiyaçlarına göre ölçeklendirilebilir	Aşırı Kilolu ve Obez Bireylerde Fitness'i Teşvik Etmede Etkili

## YÖNTEM

Bu derlemede, 2005-2024 yılları arasında 'yüksek yoğunluklu fonksiyonel antrenman' 'crossfit' 'kuvvet' 'askeri kolluk' ve

'asker' anahtar kelimeleri kullanılarak kolluk ve askeri kuvvetlerde kullanılan yöntemlerin performans parametreleri üzerindeki etkilerine ilişkin uluslararası çalışmalar ile yayınlanmış makaleler için spor bilimi alanındaki son gelişmeleri içeren PubMed veri tabanı taranmıştır. Derlemeye dahil edilebilmesi için her makalenin belirli kriterleri sağlaması gerekmektedir. Bu kriterler arasında, çalışmanın askeri/kolluk kuvvetleri personelini veya askeri koşullara uygun popülasyonları kapsamaması, uygun yoğunlukta fonksiyonel egzersiz müdahaleleri içermesi, kontrol veya karşılaştırma grupları barındırması ve fiziksel uygunluk testi sonuçlarını raporlaması gerekmektedir. Çalışmaya alınmayan durumlar ise, popülasyonun askeri özelliklere uygun olmaması, katılımcıların 40 yaşın üzerinde olması, çalışmanın fiziksel uygunluk testleri veya fonksiyonel/CrossFit egzersizlerine odaklanmaması ve askeri/kolluk kuvvetleri dışındaki popülasyonlarla ilgili egzersizleri içermesi olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

Araştırmamız, 2005-2024 yılları arasında PubMed veri tabanında askeri ve kolluk kuvvetleri için yapılmış ve bilimsel dergilerde yayımlanmış çalışmalar hariç tutma kriterlerine göre elenenler çıkarılarak ve uygunluk kriterlerine uyan çalışmalar bu derlemeye dahil edilmiştir. Her bir çalışma ayrı ayrı tanımlanmıştır.

Veriler incelendiğinde, dahil edilme kriterlerini karşılayan çalışmaların çoğunluğu genel fiziksel uygunluğu teşvik etmek için tasarlanmıştır. Programların pratik avantajları arasında daha kısa antrenman süreleri, savaş görevlerini simüle eden egzersizler, düşük ekipman maliyeti ve yüksek hacimli dayanıklılık antrenmanlarına kıyasla daha az yaralanma riski ile daha yüksek performans artışı gibi faydalar yer almaktadır (Tablo.1).

## TARTIŞMA

CrossFit antrenmanlarının yüksek yoğunluklu ve kısa aralıklı olması, farklı yaralanma modellerine neden olabilir. ACSM önerileriyle karşılaştırıldığında, CrossFit antrenmanı yoğun ve yüksek şiddetli bir aktivite olarak değerlendirilmektedir. Yaygın olarak uygulanmasına rağmen, CrossFit'in faydaları literatürde henüz tam olarak kanıtlanmamıştır (Claudino vd., 2018).

Sağlık ve Askeri Performans Konsorsiyumu (CHAMP) ve ACSM tarafından hazırlanan raporda, CrossFit gib programlarla yüksek yaralanma riskinin ortaya çıkma potansiyelini ilişkilendirmiştir (Bergeron vd., 2011). Vücut kompozisyonu ve fiziksel uygunluk üzerindeki olumlu etkiler kabul edilmekle birlikte, çalışmalar özellikle yeni başlayanlar için bu zorlu programların uzun süreli iş gücü kaybı, tıbbi müdahale ve kapsamlı rehabilitasyon gerektiren orantısız bir kas-iskelet yaralanması riskine yol açabileceğine vurgu yapmaktadır (Lima-Dos-Santos vd., 2020). Buna ek olarak, setler arasında yeterli dinlenme aralıkları olmaksızın maksimal zamanlı egzersiz tekrarları sırasında ileri düzey teknik gerektiren bir antrenman paradigmasının yüksek hacimli yükler ve antrenman seansları arasında yetersiz bir toparlanma süresinin varlığının risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (Bergeron vd., 2011). Bu aşırı yüklenme durumu erken yorgunluğa, ek oksidatif strese, sonraki tekrarlayan egzersiz zorlanmasına karşı daha az dirence, daha fazla efor algısına ve güvenli olmayan hareket uygulamasına yol açabilir (Rojo vd., 2019). Ayrıca, yetersiz antrenman yükü ilerlemesiyle ilişkili bu antrenman bağlamı, aşırı zorlanma ve aşırı antrenman riski ile yaralanma oranını artırır (Göral vd., 2019; Minghelli vd., 2019). CrossFit'in önerilen risklerine rağmen, diğerleri CrossFit de dahil olmak üzere yüksek yoğunluklu fonksiyonel eğitim programlarının birçok geleneksel fiziksel eğitim aktivitesine benzer veya daha düşük yaralanma potansiyeline sahip olduğunu öne sürmüştür (Claudino vd., 2018; Rojo vd., 2019). Ancak yazarlar, askeri popülasyonlarda yaralanma riskini azaltmak için antrenman hacminin kontrol edilmesi gerektiğini de

belirtmişlerdir. Etkili bir antrenman süreci ve adaptasyonun gerçekleşmesi için antrenman yükünün izlenmesi, ölçülmesi ve düzenlenmesi gereklidir (Crawley, 2016). Antrenman yükünü belirlemek, yaralanma riskini azaltma ve spor performansını optimize etme hedeflerine ulaşmak spor bilimciler için önemli bir konudur (Kraemer ve Szivak, 2012). Bu nedenle, çalışmamız askeri/kolluk kuvvetleri tarafından modellenmiş yüksek şiddetli fonksiyonel antrenman uygulanmasının, geleneksel askeri beden eğitimi uygulayanlara kıyasla fiziksel uygunluklarını geliştirip geliştirmediğini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

### **HIFT ile İlgili Fitness Programları ve Geleneksel Askeri Fiziksel Eğitim**

HIFT eğitiminin askeri personel için önemli olan çeşitli pratik faydaları faydasını bulunmaktadır. HIFT'nin en önemli pratik faydalarından biri, sağlık ve fiziksel uygunluk gelişiminde azalma olmaksızın eğitim süresinin azaltılmasıdır. HIFT eğitim hacimleri, Ordu Fiziksel Hazırlık Eğitimi (APRT) gibi geleneksel askeri eğitim programlarından genellikle %25 ila yaklaşık %80 daha azdır. Örneğin, Westcott ve diğerleri (2007) haftada 75 dakikalık HIFT tabanlı bir döngüsel antrenman Hava Kuvvetleri Uygunluk Testi'nin tüm bileşenlerinde (1,5 mil koşu süresinde veya 1 dakikada tamamlanan şınav ve karın egzersizleri) iyileşmeler sağladığını tespit etmişlerdir. Buna karşılık, geleneksel bir askeri uygunluk eğitim programına katılanlar haftada 240-300 dakika eğitim süresi kaydetmelerine rağmen hiçbir iyileşme göstermemişlerdir (Westcott vd., 2007).

Heinrich ve diğerleri (2012) yaptığı çalışmada ise, Mission Essential Fitness (MEF) adlı bir döngüsel crossfit eğitim programının, Askeri Fiziksel Hazırlık Eğitimi (APRT) ile karşılaştırıldığında, askerlerin uygunluk düzeyini, fizyolojik özelliklerini ve vücut kompozisyonunu üzerindeki etkilerini incelemiştir. Çalışma, 8 haftalık bir eğitim sürecinde kas gücü, kuvvet, hız ve çeviklik gibi fonksiyonel hareketlere odaklanmıştır. Test sonuçlarına göre, MEF programına katılan askerlerin şınav ( $p = 0,033$ ), bench press ( $p = 0,001$ ) ve esneklik ( $p = 0,003$ ) gibi özelliklerinin önemli ölçüde

arttığı, 2 mil koşu ( $p = 0,003$ ) ve step testi kalp atış hızlarının ( $p = 0,004$ ) anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. Her iki grupta da vücut kompozisyonunun korunduğu ( $p > 0,05$ ) ve herhangi bir yaralanma olmadığı ifade edilmektedir. Aynı zamanda bu makalede toplam eğitim süreleri 225 dakika daha az olmasına rağmen, standart 60 dakikalık APRT/seans programıyla karşılaştırıldığında, seans başına 45 dakikalık bir HIFT programının Ordu Fiziksel Hazırlık Testi'nde (APFT) fiziksel uygunluk bileşenini daha önemli gelişim değeri verdiğini bulmuşlardır. Sonuç olarak, MEF programının askeri personelin kas gücü, dayanıklılık, kardiyovasküler dayanıklılık ve esneklik gibi fonksiyonel uygunluk özelliklerini güvenli bir şekilde geliştirdiği sonucuna varılmaktadır (Heinrich vd., 2012).

Heinrich ve diğerleri (2014) fazla kilolu askerlerde benzer bir egzersiz grubunun uygunluk sonuçlarını, geleneksel Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM) önerdiği bir uygunluk programıyla karşılaştırmıştır. Antrenman hacimlerinin önemli ölçüde daha düşük olmasına rağmen (yani, 38,7+15,6/hafta ile 190,0+10,7/hafta), CrossFit grubundaki katılımcılar, geleneksel egzersiz grubundaki katılımcılara göre daha önemli zindelik iyileştirmeleri gösterdi (Heinrich vd., 2014).

Grier ve diğerleri (2013) tarafından ABD Ordusunda yapılan bir çalışma, yeni fitness programlarının yaralanma oranları ve fiziksel uygunluk üzerindeki etkilerini incelemek üzere iki farklı askeri grup arasında yapılmıştır. Bir grup Gelişmiş Taktik Sporcu Kondisyonlama CrossFit/Ranger Athlete Warrior (RAW) programlarına katıldı (1.032 asker), diğer grup ise geleneksel Ordu Fiziksel Hazırlık Eğitimi (APRT) katıldı (340 asker). CrossFit programları, güç ve patlayıcılığa odaklanmak için fonksiyonel hareketlerle çalışma, yüksek yoğunluklu çok eklemli egzersizler yapma, interval antrenman ve azaltılmış koşu hacmi gibi HIFT'in temel unsurlarını içeriyordu. Antrenmanlar, plyometrik, çeviklik egzersizleri, hız antrenmanı, strongman aktiviteleri, kettlebell ve halter kullanımı gibi çeşitli egzersizler içeriyordu. Bu bulgular, diğer fitness programlarıyla

karşılaştırıldığında Ordu Fiziksel Uygunluk Testi (APFT) sırasında 2 mil koşuda performans ( $=15,51$  dakika  $\pm \leq 13,52$  dakika)  $=1,76$ , %95 GA, 1,13-2,74) gelişim verdiğini söylemektedir. Ordudaki HIFT programıyla doğrudan ilgili bir başka çalışmada, Paine ve diğerlerinin (2010), ABD Ordusunda 14 subay üzerinde yapılan bir pilot çalışmada bulunan kondisyon gelişimlerinin ayrıntılı bir analizini yayınladı. Katılımcılar sekiz haftalık CrossFit eğitime tabi tutulmuş ve çeşitli fitness sonuçlarında (patlayıcı kuvvet, sprint ve sıçrama) önemli gelişmeler göstermişlerdir ( $p < 0,05$ ). Ayrıca sekiz haftalık eğitim süresi boyunca herhangi bir yaralanma rapor edilmemiştir.

Ojanen ve diğerleri (2020), tekrarlanan simüle edilmiş bir askeri görev eğitimi sırasında askerler için önemli kuvvet özelliklerini ve özel bir askeri eğitim döneminde bu yetenekleri geliştirmek için etkili olabilecek eğitim türü için kırk iki ( $n = 42$ ) subayı askerlik görevine özgü eğitim grubu (TSG,  $n = 17$ ), kuvvet eğitimi grubu (STG,  $n = 15$ ) ve kontrol grubu (CON,  $n = 10$ ) olmak üzere üç eğitim grubuna ayırmışlardır. Katılımcıların kuvvet performansları ve simüle edilmiş askeri görev testi ölçümleri, 12 haftalık eğitim sürecinin başında, ortasında ve sonunda yapılmıştır. TSG ve STG gruplarında, eğitim sürecinin başı ve ortası arasında gerçekleştirilen simüle askeri görev performansı ölçümlerinde, özellikle kuvvet gerektiren görevlerde anlamlı bir iyileşme kaydedilmiştir; kazazede sürüklenme görevinde %8,3'ten %13,6'ya, kettlebell taşıma görevinde ise %13,2'den %22,4'e kadar artış görülmüştür. Bu nedenle, optimal bir eğitim kombinasyonu, askeri eğitim aşaması ve çevresel olanaklar dikkate alınarak programlanmış yüksek yoğunluklu simüle askeri görev saha eğitimi ve kuvvet eğitimini içermelidir.

Walker ve diğerleri (2011), 8 hafta boyunca 119 ABD Hava Kuvvetleri personeli üzerinde bir HIFT programını incelemiştir. Katılımcılar, güç artışı ve çoklu eklem egzersizleri odaklı, yüksek yoğunluklu fonksiyonel hareket eğitimi ve revize edilmiş bir fiziksel antrenman programına katılmıştır. Sekiz haftalık sürecin sonunda, araştırmacılar

aerobik dayanıklılık, tükenme süresi, ventilasyon eşiği, üst vücut gücü ve zirve gücü gibi çeşitli fiziksel performans ölçümlerinde önemli gelişmeler kaydetmişlerdir. Ek olarak koşu hacminin tipik fiziksel eğitimden %50 daha az olmasına rağmen dayanıklılık ölçümlerinde bu kadar önemli gelişmeler yaşamaları dikkat çekici olduğunu vurgulamışlardır .

Evangelista ve Santos (2023), CrossFit uygulamalarının askeri polis memurlarının fiziksel uygunluk düzeyine etkisini araştırmışlardır. Çalışmada, askeri fiziksel antrenmana ek olarak uygulanan CrossFit'in üst ekstremite kuvveti, esneklik ve kardiyovasküler kapasite gibi fiziksel uygunluk bileşenlerinde artış sağladığı ( $p < 0,05$ ) tespit edilmiştir. Çalışmanın bulgularında, askeri polisin düzenli olarak CrossFit uygulamasını yapması, fiziksel uygunluğun bazı bileşenlerine ve güç kazanımındaki dengeye olumlu yönde etki ettiğini ancak bu etkinin önemini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (Evangelista ve Santos, 2023).

Sonuç olarak, HIFT programları tüm fitness seviyelerine uyarlanabilir niteliktedir. Program tasarımı, askerin fiziksel yetenekleri göz önüne alınarak yaralanma risklerini azaltacak şekilde uyarlanabilir (Poston vd., 2016). Örneğin, HIFT programı standart HIFT'ten Savaşçı modelleşmiş HIFT'e kadar uzanan eğitim seviyesi sağlar. Standart HIFT seviyesi, yeterli fitness seviyelerine sahip ancak düzenli sporcu olmayan Deniz Piyadelerine yöneliktir. Savaşçı HIFT ise yüksek fitness seviyelerine sahip personel için tasarlanmıştır (Bullock vd., 2010). Bu nedenle, HIFT egzersizleri tüm fitness seviyelerindeki askeri/kolluk personeli için uygundur.

### **Askeri Beden Eğitimi ve Yaralanma ilişkisi**

Egzersiz programlarının risk potansiyelini değerlendirirken, değerlendirilen programların niteliği ve riskleri karşılaştırmak için kullanılan ölçütler konusunda net olmak önemlidir. Mevcut Ordu doktrinine göre yaralanmalar mekanik, termal, elektriksel ve ısı veya oksijen gibi temel

unsurların yokluğu nedeniyle vücutta meydana gelen kasıtlı veya kasıtsız herhangi bir hasar olarak tanımlanmaktadır”.

Askeri fiziksel teste bağlı yaralanmalar askeri personel arasında bir sorundur ve genellikle sakatlık içermeyen bir fitness programının tanım gereği etkisiz bir fitness programı olduğu savunulmaktadır. Askeri personel tarafından meydana gelen tüm yaralanmalar arasında en büyük oran (%32-%63 arasında değişen) fiziksel testleri ve sporla (standartların altında kondisyon ve vücut kompozisyonu) ilişkilidir (Nye vd., 2014; Cameron ve Owens, 2014). Temel eğitim, piyade, özel harp ve subay aday okulları gibi çeşitli eğitim bağlamlarında kadınlar için %16,3-%61,7 ve erkekler için %7,5-%50,7 arasında değişen oranlarda olmak üzere, orduda teste atfedilebilecek yaralanma insidans oranlarını incelemiştir (Knapik vd., 2006). Erkek personeller arasında en sık bildirilen yaralanmalar bel ağrısı, tendinit, burkulma, incinme ve stres kırıkları iken, kadınlar arasında en sık bildirilenler kas incinmeleri, stres kırıkları, burkulmalar, tendinit ve aşırı kullanım diz yaralanmalarıdır (Molloy vd., 2012).

Deniz Sağlık Araştırma Merkezi, iki taburda yeni bir Muharebe Koşullandırma Deneme Programı'nı (CCTP) geleneksel USMC muharebe programıyla karşılaştıran 12 haftalık bir HIFT çalışması yürüttü. CCTP, yüksek yoğunluklu sürekli seviyelerde gerçekleştirilen işlevsel hareketleri "mümkün olduğunca çok turunu" gerçekleştirmeye çalışıldı. CCTP'deki Deniz Piyadelerinin geleneksel muharebe testine katılan Deniz Piyadelerine göre %21 daha düşük yaralanma oranı yaşadığını bildirdiler (Haddock vd., 2016). Danimarka silahlı kuvvetleri personellerinde sırt, diz ve omuz bölgesindeki kas ve eklemlerinde sıklıkla görülen sakatlanmaların sebebini araştırdıklarında, verilen eğitimler sırasında daha çok dayanıklılık gelişimine ağırlık verdikleri kuvvet ve güç gelişimine yönelik eğitimler uygulamadıkları için personelin kuvvet yetilerinin gelişemediği sonucuna ulaştılar (Ojanen vd., 2020). Fransa silahlı kuvvetleri (2019), eğitimde yaptıkları fiziksel uygulamaların 3 senelik incelemesi sonucunda personellerinin yalnızca dayanıklılık

antrenmanlarının yaptığını koşu performansı gelişirken kuvvet gelişimi gerektiren teçhizatlı koşu ve patlayıcı kuvvet performansı ile ilgili parametrelerde büyük düşüş yaşadığını bundan dolayı personelinin %15,3'ünde ise ciddi sakatlanmalar yaşadığını tespit etmişlerdir (Piirainen vd., 2019). Grier ve diğerleri (2013), bu yeni programların (uyarlanmış crossfit ve HIFT antrenman döngüsü) yaralanma oranları üzerinde bir etkisi olup olmadığını belirlemek için yaptığı çalışma tasarımında kişisel özellikler, tütün kullanımı, kişisel fiziksel kondisyon eğitimi, ordu fiziksel kondisyon testi sonuçları ve kendi bildirdikleri yaralanmaları toplamak için anketler uygulanmıştır. Tıbbi kayıtlardaki yaralanma verileri yeni programın uygulanmasından 6 ay önce ve 6 ay sonra elde edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında Crossfit tarzı mesleki döngüsel uygulanmasından sonra askerler arasında yaralanma insidansı genel yaralanmalar için %12, aşırı kullanım yaralanmaları için %16 artmıştır. Bununla birlikte, bu uygulamaya katılmayan askerler arasındaki yaralanma insidansı da genel yaralanmalar için %14 ve aşırı kullanım yaralanmaları için %10 artmıştır. Sonuç olarak, uygulamaya katılan askerlerin, katılmayan askerlere kıyasla yaralanma oranlarında benzer değişiklikler gösterdiği göz önüne alındığında, HIFT tarzı antrenman uygulanması lehinde veya aleyhinde herhangi bir tavsiyede bulunulmasının zor olduğunu savunmuşlardır (Grier vd., 2013).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

HIFT programları, askeri personelin ihtiyaç duyduğu fitness alanlarını geliştirmede etkili görünmekle birlikte, özellikle yaralanmalar açısından önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, yaralanmaların önlenmesi için sıklıkla önerilen koşu antrenmanlarının hacminin düşürülmesini sağlamaktadır. Mevcut araştırmalar, CrossFit gibi HIFT programlarının, genel fiziksel uygunluk ve vücut kompozisyonunda, geleneksel askeri fiziksel aktivitelerle karşılaştırıldığında benzer veya daha üstün kazanımlar sağlarken, yaralanma riskinin benzer veya daha düşük düzeyde olduğunu ortaya koymaktadır. Bu tür



programlar, özellikle yeni başlayanlar için orantısız bir kas-iskelet sistemi yaralanma riskine neden olabilir. Ayrıca, yüksek yoğunluklu egzersizlerin uygun toparlanma süreleri olmadan gerçekleştirilmesi aşırı yüklenmeye, yorgunluğa ve güvenli olmayan hareket uygulamalarına yol açabilir. Bu tür risklerin en aza indirilmesi için antrenman yükünün bireysel olarak izlenmesi önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

Bergeron, MF., Nindl, BC., Deuster, PA., Baumgartner, N., Kane, SF., Kraemer, WJ., Sexauer, LR., Thompson, WR., & O'Connor, FG. (2011). Consortium for Health and Military Performance and American College of Sports Medicine consensus paper on extreme conditioning programs in military personnel. *Current sports medicine reports*, 10(6), 383–389. Doi: 10.1249/JSR.0b013e318237bf8a

Berria, J., Daronco, LSE., & Bevilacqua, LA. (2011). Motor fitness and ability for the work of military police of the special operations battalion. *Salusvita*, 30(2), 89-104.

Bullock, SH., Jones, BH., Gilchrist, J., & Marshall, SW. (2010). Prevention of physical training-related injuries recommendations for the military and other active populations based on expedited systematic reviews. *American journal of preventive medicine*, 38(1), S156–S181. doi:10.1016/j.amepre.2009.10.023

Cameron, K. L., & Owens, B. D. (2014). The burden and management of sports-related musculoskeletal injuries and conditions within the US military. *Clinics in sports medicine*, 33(4), 573–589. doi:10.1016/j.csm.2014.06.004

Ceylan, H. İ., Saygın, Ö., & Yıldız, M. (2014). Acute Effects Of Different Warm-Up Procedures On 30m. Sprint, Slalom Dribbling, Vertical Jump And Flexibility Performance In Women Futsal Players. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 8(1), 19-28.

Claudino, J. G., Gabbett, T. J., Bourgeois, F., Souza, H. S., Miranda, R. C., Mezêncio, B., Soncin, R., Cardoso Filho, C. A., Bottaro, M., Hernandez, A. J., Amadio, A. C., & Serrão, J. C. (2018). CrossFit Overview: Systematic Review and Meta-analysis. *Sports medicine - open*, 4(1), 11. doi:10.1186/s40798-018-0124-5

Crawley, A. A., Sherman, R. A., Crawley, W. R., & Cosio-Lima, L. M. (2016). Physical Fitness of Police Academy Cadets: Baseline Characteristics and Changes During a 16-Week Academy. *Journal of strength and conditioning research*, 30(5), 1416–1424. doi:10.1519/JSC.0000000000001229

Dehghanzadeh, SR, Mohsenzade, M, Tibana, RA, Ahmadizad, S. (2021). Effects of CrossFit training on lipid profiles, body composition and physical fitness in overweight men. *Sport Sci Health*.17:855–862.

Dasso N. A. (2019). How is exercise different from physical activity? A concept analysis. *Nursing forum*, 54(1), 45–52. doi:10.1111/nuf.12296

Evangelista, T. S., & Santos, G. A. B. (2023). Physical fitness of military policemen who practice CrossFit. *Revista brasileira de medicina do trabalho : publicacao oficial da Associacao Nacional de Medicina do Trabalho-ANAMT*, 21(1), e2023854. doi:10.47626/1679-4435-2023-854

Fortunato, J., Rojo, JR, Quitzau, EA, Santos, ACB, & Moraes e Silva, M. (2019). "Nothing is created.": crossfit as a resignified body practice. *Motrivência*, 31 (58), 1–17. doi:10.5007/2175-8042.2019e55291

Gist, N. H., Freese, E. C., Ryan, T. E., & Cureton, K. J. (2015). Effects of Low-Volume, High-Intensity Whole-Body Calisthenics on Army ROTC Cadets. *Military medicine*, 180(5), 492–498. doi:10.7205/MILMED-D-14-00277

Grier, T., Canham-Chervak, M., McNulty, V., & Jones, B. H. (2013). Extreme conditioning programs and injury risk in a US Army Brigade Combat Team. *U.S. Army Medical Department journal*, 36–47.

Haddock, C. K., Poston, W. S., Heinrich, K. M., Jahnke, S. A., & Jitnarin, N. (2016). The Benefits of High-Intensity Functional Training Fitness Programs for Military Personnel. *Military medicine*, 181(11), e1508–e1514. doi:10.7205/MILMED-D-15-00503.

Heinrich, K. M., Spencer, V., Fehl, N., & Poston, W. S. (2012). Mission essential fitness: comparison of functional circuit training to traditional Army physical training for active duty military. *Military medicine*, 177(10), 1125–1130. doi:10.7205/milmed-d-12-00143

Heinrich, K. M., Patel, P. M., O'Neal, J. L., & Heinrich, B. S. (2014). High-intensity compared to moderate-intensity training for exercise initiation, enjoyment, adherence, and intentions: an intervention study. *BMC public health*, 14, 789. doi:10.1186/1471-2458-14-789

Jonas, WB., O'Connor, FG., Deuster, PA, Peck, J, Shak,e C., Frost, SS. (2010). Why total force fitness? *Military medicine*. 175(8):6–13

Knapik, J. J., Sharp, M. A., Darakjy, S., Jones, S. B., Hauret, K. G., & Jones, B. H. (2006). Temporal changes in the physical fitness of US Army recruits. *Sports Medicine*, 36, 613-634.

Kraemer, W. J., & Szivak, T. K. (2012). Strength training for the warfighter. *Journal of strength and conditioning research*, 26 Suppl 2, S107–S118. doi: 10.1519/JSC.0b013e31825d8263

Lima-Dos-Santos, A. L., Domingos-Gomes, J. R., Dantas Andrade, O. S., Cirilo-Sousa, M. D. S., Domingos da Silva Freitas et al. (2020). Health-related physical fitness of military police officers in Paraiba, Brazil. *Revista brasileira de medicina do trabalho : publicacao oficial da Associacao Nacional de Medicina do Trabalho-ANAMT*, 16(4), 429–435. doi:10.5327/Z1679443520180304

Molloy, K., Moore, D. R., Sohoglu, E., & Amitay, S. (2012). Less is more: latent learning is maximized by shorter training sessions in auditory perceptual learning. *PLoS one*, 7(5), e36929.

Minghelli, B., & Vicente, P. (2019). Musculoskeletal injuries in Portuguese CrossFit practitioners. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 59(7), 1213–1220. doi:10.23736/S0022-4707.19.09367-8

Nye, N. S., Carnahan, D. H., Jackson, J. C., Covey, C. J., Zarzabal, L. A., Chao, S. Y., Bockhorst, A. D., & Crawford, P. F. (2014). Abdominal circumference is superior to body mass index in estimating musculoskeletal injury risk. *Medicine and science in sports and exercise*, 46(10), 1951–1959. doi:10.1249/MSS.0000000000000329

Ojanen, T., Häkkinen, K., Hanhikoski, J., & Kyröläinen, H. (2020). Effects of Task-Specific and Strength Training on Simulated Military Task Performance in Soldiers. *International journal of environmental research and public health*, 17(21), 8000. doi:10.3390/ijerph17218000

Paine J, Uptgraft J, Wylie R. CrossFit Work (2010) [http://library.crossfit.com/free/pdf/CFJ\\_USArmy\\_Study.pdf](http://library.crossfit.com/free/pdf/CFJ_USArmy_Study.pdf)

Patel, PM., Heinrich, B., Larson, C., Barstow, T., Harms, C., Heinrich, KM. (2013). Effects of high-intensity functional training on glucose control in overweight and obese adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 45(5S):S162–S163.

Pawlak, R., Clasey, J. L., Palmer, T., Symons, T. B., & Abel, M. G. (2015). The effect of a novel tactical training program on physical fitness and occupational performance in firefighters. *Journal of strength and conditioning research*, 29(3), 578–588. doi:10.1519/JSC.0000000000000663

Piirainen, J. M., Rautio, T., Tanskanen-Tervo, M. M., Kyröläinen, H., Huovinen, J., & Linnamo, V. (2019). Effects of 10 weeks of military training on neuromuscular function in non-overreached and overreached conscripts. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 47, 43–48. doi:10.1016/j.jelekin.2019.05.008

Poston, W. S., Haddock, C. K., Heinrich, K. M., Jahnke, S. A., Jitnarin, N., & Batchelor, D. B. (2016). Is high-intensity functional training (HIFT)/CrossFit safe for military fitness training?. *Military medicine*, 181(7), 627-637.

Rojo, J.R., Mezzadri, F.M., & Moraes e Silva, M. (2019). Knowledge Production on Public Policies for Sport and Leisure in Brazil: An Analysis of Researchers and Institutions. *PODIUM Sport, Leisure and Tourism Review*, 8 (1), 128–139. <https://doi.org/10.5585/podium.v8i1.303>

Walker, T. B., Lennemann, L. M., Anderson, V., Lyons, W., & Zupan, M. F. (2011). Adaptations to a new physical training program in the combat controller training pipeline. *Journal of special operations medicine : a peer reviewed journal for SOF medical professionals*, 11(2), 37–44. doi:10.55460/XYKE-P4N6

Westcott, W. L., Skaggs, J. M., Gibson, J. R., Annesi, J. J., Reynolds, R. D., & O'Dell, J. P. (2007). Comparison of two exercise protocols on fitness score improvement in poorly conditioned Air Force personnel. *Perceptual and motor skills*, 104(2), 629-636.



# Spor Lisesi Öğrencilerinin İlk Yardım ve Temel Yaşam Desteği Bilgi Düzeyi

Received: 09/10/2024

Published: 31/12/2024

Doi: 10.71051/jnlm.1564404

Nazan YÜKSEL ÇAYLAK<sup>1</sup>, Azize AYDEMİR<sup>2\*</sup>, Mustafa AYYILDIZ<sup>3</sup>

\*Sorumlu Yazar: azizeaydemir@hotmail.com

1- MEB Tokat Erbaa Erek Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi, Tokat, Türkiye

2- Giresun Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Giresun, Türkiye

3- Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D., Samsun, Türkiye

## ABSTRACT

### Aim

This study aimed to assess the knowledge levels of sports high school students regarding first aid and basic life support.

### Method

224 sports high school students participated in the study. A structured questionnaire was employed was used to collect the data. The questionnaire consists of three sections: student introduction, basic life support knowledge level and first aid knowledge level. There are 12 questions in each section and the knowledge level questions were prepared based on the guidelines of the American Heart Association and the European Resuscitation Council (2015).

### Results

It was determined that 94.6% of sports high school students had a low level of knowledge about first aid and 100% had a low level of knowledge (0-69p) about basic practices. Although 50.4% of the students had previously received first aid training and 59.8% of them felt competent or partially competent in the application of First Aid and

Basic Life Support, they could not prove this with their knowledge. Students were unsuccessful in subjects where technical and practical training is required such as control of vital signs, Basic Life Support application sequence, exhalation time while applying artificial respiration and irreversible brain damage, while they were more successful in pulse control, bleeding stopping methods and first aid in tick bite.

### Conclusion

It was found that the level of first aid and Basic Life Support knowledge of sports high school students was low and they were aware of this situation. Providing structured and hands-on first aid training by competent trainers will benefit the permanence and applicability of the information.

### Keywords

*Sports, first aid, student, first aid in sports injuries, sports high school*

## ÖZET

### Amaç

Bu araştırma ile spor lisesi öğrencilerinin ilk yardım ve temel yaşam desteği konusundaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

### Metot

Araştırmaya 224 Spor lisesi öğrencisi katılmıştır. Verilerin toplanmasında anket yöntemi kullanılmıştır. Anket, öğrenci tanıtımı, temel yaşam desteği bilgi düzeyi ve ilk yardım bilgi düzeyi olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Her bir bölümde 12 soru vardır. Ayrıca bilgi düzeyi soruları Amerikan Kalp Derneği ve Avrupa Resusitasyon Konseyi 2015 kılavuzları ışığında hazırlanmıştır.

### Bulgular

Spor lisesi öğrencilerin %94,6'sının ilkyardım ve %100'ünün temel yaşam desteği uygulamalarına ilişkin bilgi düzeyinin düşük (0-69p) olduğu tespit edilmiştir. Öğrencilerin %50,4'ü daha önce ilkyardım eğitimi almış ve %59,8'i ilkyardım ve Temel Yaşam Desteği uygulama konusunda kendilerini yeterli ve kısmen yeterli hissetseler de bunu bilgileri ile kanıtlayamamışlardır. Hayati bulguların kontrolü, Temel Yaşam Desteği uygulama sırası, suni solunum uygularken nefes verme süresi ve geri dönüşümsüz beyin hasarı süresi gibi teknik ve uygulamalı eğitimin gerekli olduğu konularda öğrenciler başarısız, nabız kontrolü, kanama durdurma yöntemleri ve kene ısırmasında ilkyardım uygulama konularında daha başarılı olmuşlardır.

### Sonuç

Spor lisesi öğrencilerinin ilkyardım ve Temel Yaşam Desteği bilgi düzeyinin düşük olduğu ve bu durumun farkında oldukları tespit edilmiştir. İlk yardım eğitiminin teorik ve uygulamalı olarak yetkin eğitmenler tarafından verilmesi bilgilerin kalıcılığı ve uygulanabilirliğine fayda sağlayacaktır.

### Anahtar Kelimeler

*Spor, ilkyardım, öğrenci, spor yaralanmalarında ilk yardım, spor lisesi*

## GİRİŞ

İlk yardım, yaşamın tehlikeye girdiği durumlarda, profesyonel tıbbi yardım gelene kadar uygulanan acil müdahalelerdir (Neyişçi, 2024; Yüksel vd., 2020). İlk yardım ve temel yaşam desteği (TYD), ani sağlık sorunları yaşandığında bireylerin hayatını kurtarmada kritik öneme sahiptir. İlk yardım temel bilgi ve becerisine sahip bir bireyden, kendisini tehlikeye maruz bırakmadan durumu hızlı ve sakin bir şekilde değerlendirebilmesi, hayatı tehdit edici koşullar ile başa çıkabilmesi, ciddi yaralanma veya hastalık durumunu ayırt edebilmesi, vücudun sistemleri hakkında temel bilgiye sahip olması, tıbbi yardım için acil durum çağrısını aktive edebilmesi ve TYD uygulayabilme becerilerine sahip olması beklenir (Amro ve Qtait, 2017; Orhan ve Aydın, 2020; Yüksel vd., 2020).

TYD hayatın devamı için ilkyardımcı tarafında olay yerinde hava yolu açıklığını, solunumu ve dolaşımı devam ettirmek amacıyla yapılan sistematik girişimler bütünüdür. Yetişkin bir bireyde TYD uygulamasına solunumun durduğunun tespitinden sonra başlanmalıdır (ERC, 2021). TYD'nin zaman kaybetmeden uygulanması, kardiyopulmoner arrest durumlarında beyinde oksijen yetersizliği nedeniyle geri dönüşü olmayan hasarlar oluşmasını önlemek açısından oldukça önemlidir. İlk yardımcının acil sağlık ekipleri gelinceye kadar yüksek kalitede kalp basısını başlatarak sürdürmesi hayat kurtarıcı bir hamle olup tedavi sürecini desteklemektedir (Perman vd., 2024). Bu ise TYD protokollerinin sistematik bir şekilde uygulanmasının öğretilmesi veya bilinmesi ile sağlanabilir (Elgamal ve Mamdouh, 2021). Bu protokoller ilkyardım ve TYD uygulamalarında dünya genelinde standartlaşmayı sağlamak amacıyla Uluslararası Resüsitasyon İrtibat Komitesi (ILCOR) tarafından her beş yılda bir güncellenmektedir (ATTDER, 2020). Dolayısıyla etkin ve etkili bir ilkyardım eğitimi için eğitimcilerinin güncel bilgileri takip etmesi önem arz etmektedir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı TYD eğitim programları ve ilkyardım kursları ile acil durumlara karşı toplumun tümünün bilgi, beceri ve farkındalık düzeyini

arttırmaya yönelik çalışmalarını sürdürmektedir. Bununla birlikte özellikle 11-18 yaş grubundaki okul çağı dönemindeki bireyler için ciddi sağlık sorunlarına yol açan ve hayatı tehdit eden acil durumlardan biri spor kazalarıdır (Arazan ve Weich, 2024; Smith, 2024). Spor kazaları, lise çağındaki bireyler için hem sağlık hem de güvenlik açısından önemli bir risk faktörüdür. Dolayısıyla Milli Eğitim Bakanlığı, tüm lise ve spor liselerinin (SL) eğitim müfredatında ilkyardım dersine yer vermelidir.

Spor kazaları spor aktiviteleri sırasında meydana gelir ve direk travmalar, stres ve mikro travmalar sonucu oluşan her türlü doku hasarını kapsar (Ünal, 2021). Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalar, 11-18 yaş grubundaki bireylerde spor kazalarının nadiren ölümcül olmasına rağmen, majör yaralanmaların %20'sinden sorumlu olduğunu göstermektedir (Arazan ve Weich, 2024; Smith, 2024). Bu durumda SL öğrencilerinin ilkyardım becerisi, spor kazalarına etkin ilk müdahalenin en temel unsurudur. Ayrıca ilkyardım konusunda donanımlı SL öğrencileri doğru ilkyardım uygulamaları ile spor kazaları sonucu gelişebilecek ikincil yaralanmaların önlenmesinde etkin rol oynayabilir.

Bu çalışma, spor kazalarına odaklanmakta ve spor aktiviteleri sırasında karşılaşılabilecek acil durumlarda ilkyardımın hayati önemini vurgulamaktadır. Bu kapsamda spor kazalarına hem müdahale edebilecek hem de mağdur olabilecek SL öğrencilerinin ilkyardım bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Araştırma sonuçları eğitim müfredatlarının ve spor güvenliğinin geliştirilmesi açısından yol gösterici olacaktır. Ayrıca araştırma bulguları lise düzeyinde sunulan ilkyardım ve TYD eğitiminin etkinliğini göstermenin yanında bu konudaki eksikliklerin belirlenmesine de aracılık edecektir.

## METOT

Araştırma tanımlayıcı kesitsel türdedir ve SL öğrencilerinin ilkyardım ile TYD hakkındaki bilgi düzeylerinin tespit edilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Araştırmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurul (13.10.2017/ sayı; 45428382-050-E.104311) onayı ve çalışmanın yapılacağı kurum yöneticilerinden yazılı izinler alındıktan sonra başlanmıştır. Ayrıca bu araştırma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Proje Yönetim Ofisi tarafından desteklenen PYO.TIP.1904.17.017 kodlu projeden türetilmiştir.

Araştırmamanın evrenini Samsun ilindeki SL'de öğrenim gören öğrenciler (224) oluşturmaktadır. Çalışmada örneklem seçimi yapılmamış olup evrenin %98'ine ulaşılmıştır, ulaşılabilen %2'lik kısım araştırmaya katılmaya gönüllü olmayan beş öğrenciden oluşmaktadır.

### Verilerin Toplanması

Verilerin toplanmasında araştırmacıların Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Avrupa Resusitasyon Konseyi'nin (ERC) 2015 yılında güncellenen kılavuzları (Kleinman vd., 2015; Nikolaou vd., 2015) doğrultusunda geliştirdikleri bir anket kullanılmıştır. Anket sorularının oluşturulmasında kılavuzların Türkçe versiyonları kullanılmıştır (ATTDER). Anket, öğrenci tanıtımı, TYD bilgi düzeyi ve ilk yardım bilgi düzeyi olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Her bir bölüm 12 sorudan oluşmakta olup toplam soru adeti 36'dır. Veri toplama aracının geçerlilik ve güvenilirliği için uzman görüşüne başvurulmuştur. Soruların konuya uygunluğu ve puanlanması dört acil tıp uzmanının çalışmaları sonucunda kesinleşmiştir. Eşik değerler, literatürde benzer çalışmaların ölçeklendirme yöntemleri dikkate alınarak acil tıp uzmanları tarafından belirlenmiştir (Ahmadi vd., 2020). Böylece ilkyardım ve TYD sorularından alınan toplam puanların düzeyi; 0-69 puan aralığı "Düşük", 70-79 puan aralığı "Orta", 80-89 puan aralığı "İyi" ve 90-100 puan aralığı "Çok iyi" olarak belirlenmiş ve bu konuda görüş birliğine varılmıştır. Soruların anlaşılabilirliğinin belirlenmesi amacı ile konudan bağımsız, araştırma kapsamında anket uygulanmayan 10 lisans ve 10 lise öğrencisi ile pilot çalışma yapıldıktan sonra anket son haline getirilmiştir.

### Anket Formu

Öğrenci Tanıma Formu, Temel Yaşam Desteği Bilgi Soruları, İlk Yardım Bilgi Soruları olarak üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümden alınabilecek puan yoktur; sorular ile öğrencilerin sosyo demografik özelliklerine ilişkin veriler toplanmıştır. Anketin TYD bilgi düzeyinin ölçüldüğü 12 sorudan alınabilecek en yüksek test puanı 100 olup 1,6,8. ve 10. soruların değeri beş puan diğer soruların değeri 10 puan olarak belirlenmiştir. Anketin ilk yardım bilgi düzeyinin ölçüldüğü 12 sorudan alınabilecek en yüksek puan 100'dür ve 1,8,9. ve 10. soruların değeri beş puan diğer soruların değeri 10 puan olarak belirlenmiştir. Anketler araştırmacılarından biri tarafından 30/10/2017-30/01/2018 tarihleri arasında haftada üç gün öğrencilerin eğitim gördüğü okulda yüz yüze uygulanmıştır. Anket uygulanmadan önce öğrencilere araştırma hakkında bilgi verilmiş ve sözlü ve yazılı gönüllü olurları alınmıştır. Anketin tüm soruları için yaklaşık cevaplama süresi ortalama 25±5 dakikadır. İlk yardım ve TYD sorularının iç tutarlılığı Cronbach's Alpha katsayısı ile değerlendirilmiş ve değer TYD bölümü için 0,75, ilk yardım bölümü için 0,70 olarak bulunmuştur. Bu değerler uygulanan anketin oldukça güvenilir olduğunu göstermektedir (Uzunsakal ve Yıldız, 2018).

Bilgi ölçmek için oluşturulan anket sorularının içeriği:

#### İlk yardım sorularının içerikleri

1. İlk yardımın amacı
2. Birincil değerlendirme
3. Kanama durdurma yöntemleri
4. Yaralıları önceliklendirme
5. Şoku tanımlama
6. Burun kanamasına müdahale
7. Göğüs yaralanmalarına müdahale
8. Yanıklı kişiye ilk yardım
9. Kırıklarda ilk yardım

10. Kene ısırmasında ilk yardım
11. Sara (epilepsi) nöbetinde ilk yardım
12. Çıkkık durumunda ilk yardım

#### TYD sorularının içerikleri

1. TYD amacı
2. Kalp basısı/suni solunum oranı
3. Hayati bulguların kontrolü
4. Yetişkin kalp basısı
5. TYD uygulama sırası
6. Nabız kontrolü
7. Kalp basısının derinliği (kalitesi)
8. Otomatik eksternal defibratör
9. Nefes verme süresi
10. Tam hava yolu tıkanıklığını tanıma
11. TYD sonlandırma kriterleri
12. Geri dönüşümsüz beyin hasarı

#### Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışma verilerinin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Science) 24.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı veriler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri kullanılarak incelenmiştir. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve parametrik/parametrik olmayan testler uygun şekilde seçilmiştir. Veriler normal dağılım gösterdiği için, analizler tek yönlü ANOVA, bağımsız örneklem t-testi kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Katılımcıların ortalama yaşı  $15,74 \pm 1,12$  yıl olup, yarısından fazlası (%62,1) erkektir. SL öğrencilerinin %50,4'ü daha önce ilkyardım ve TYD konularında eğitim almış, %50,4'ü bu eğitimi iki yıldan daha uzun süre önce almış olup %72,6'sı bu eğitimi lisede almıştır. Eğitim alanların %93,8'i teorik

düzende bir eğitim aldığını bildirmiştir. Yarısından fazlası (%77,7) bu konuda güncel bilgileri takip etmeyen SL öğrencilerinin, %76,3'ü ilkyardım ve TYD konusunda tekrar eğitim almak istediğini belirtmiş ve %46,4'ü ise ilkyardım ve TYD uygulamak için kendini kısmen yeterli bulmuştur. (Tablo-1)

**Tablo 1. Spor lisesi öğrencilerinin sosyo-demografik özellikleri(n=224)**

Özellikler	Öğrenciler		
	(n)	(%)	
Cinsiyet	Kadın	85	37,9
	Erkek	139	62,1
Daha önce bu konuda eğitim almış olmak	Alan	113	50,4
	Almayan	111	49,6
Eğitimin kaç yıl önce alındığı (n=113)	1 yıl	11	9,7
	2 yıl	45	39,8
	2 yıldan fazla	57	50,4
Eğitimin nerede alındığı (n=113)	Lise	82	72,6
	Diğer	31	27,4
Uygulamak için kendini yeterli bulma	Yeterli	30	13,4
	Kısmen yeterli	104	46,4
	Yetersiz	90	40,2
Tekrar eğitim alma isteği	Evet	171	76,3
	Hayır	53	23,7
Güncel bilgileri takip etme	Evet	50	22,3
	Hayır	174	77,7

SL öğrencilerinin ilkyardım ve TYD bilgi puanlarının dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur. SL öğrencilerinin ilkyardım bilgi düzeyi ( $36,29 \pm 18,19$ ) ve TYD bilgi düzeyi puanları ( $23,23 \pm 12,54$ ) her iki konuda da bilgi düzeyinin düşük (0-69p) olduğunu göstermektedir. Kadın cinsiyeti ( $40,58 \pm 18,98$ ), daha önce ilkyardım eğitimi almak ( $40,22 \pm 18,90$ ) ilkyardım bilgi puanlarını arttırmış ve bu istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Ancak her iki faktörün de TYD bilgi düzeyine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Ayrıca katılımcıların lisede bu eğitimi almış olmaları ilkyardım ( $p = 0,30$ ) ve TYD ( $p = 0,23$ ) bilgi düzeyleri arasında anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Benzer şekilde, eğitimin kaç yıl önce alındığı veya eğitimin nerden alındığı, tekrar eğitim alma isteği, güncel bilgileri takip etme gibi değişkenlerin bilgi düzeyine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Spor lisesi öğrencilerinin ilkyardım ve TYD bilgi düzeylerinin sosyo-demografik özelliklerine göre dağılımı (n=224)

Özellikler	Öğrenciler	İlk yardım puanı	Test	TYD Puan	Test	
		36,29±18,19		23,23±12,54		
		Ortalama±SS				
Cinsiyet	Kadın	40,58±18,98	t=2,80	22,11±12,01	t=-1,04	
	Erkek	33,66±17,24	<b>p=0,00</b>	23,92±12,85	p=0,29	
Daha önce bu konuda eğitim almış olmak	Alan	40,22±18,90	t=3,33	24,64±13,00	t=1,70	
	Almayan	32,29±16,59	<b>p=0,00</b>	21,80±11,94	p=0,09	
Eğitimin kaç yıl önce alındığı (n=113)	1 yıl	35,00±18,16	F=0,462	26,81±12,50	F=2,492	
	2 yıl	40,66±19,55	p=0,63	21,33±12,31	p=0,08	
	2 yıldan fazla	40,87±18,68		26,84±13,28		
Eğitimin nerede alındığı (n=113)	Lise	41,34±19,35	t=1,02	25,54±13,40	t=-1,20	
	Diğer	37,25±17,59	p=0,30	22,25±11,75	p=0,23	
Uygulamak için kendini yeterli bulma	Yeterli	33,50±20,39	F=0,435	21,66±13,21	F=1,536	
	Kısmen yeterli	37,01±16,91	p=0,64	24,80±12,28	p=0,21	
	Yetersiz	36,38±18,96		21,94±12,53		
Tekrar eğitim alma isteği	Evet	37,13±18,39	t=1,24	22,63±11,89	t=-1,29	
	Hayır	33,58±17,44	p=0,21	25,18±14,37	p=0,19	
Güncel bilgileri takip etme	Evet	35,50±17,99	t=-0,35	24,40±12,92	t=0,74	
	Hayır	36,52±18,29	p=0,72	22,90±12,44	p=0,46	

TYD: Temel yaşam desteği SS: Standart sapma

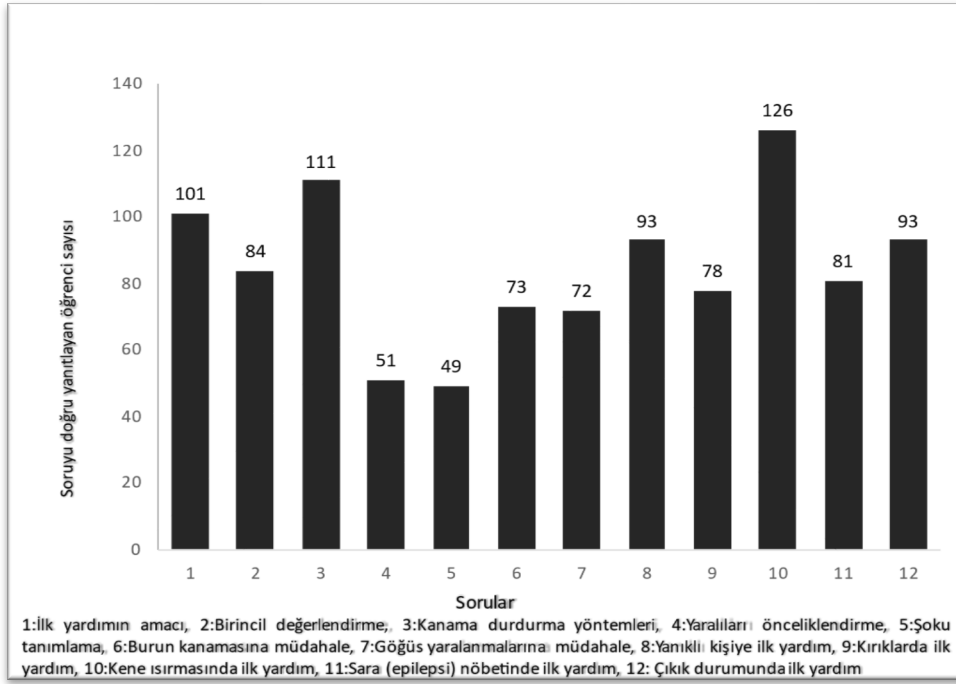
SL öğrencilerinin %94,6'sının (n=202) ilkyardım bilgi düzeyinin düşük, %4,5'inin (n=10) orta ve %0,9'unun (n=2) iyi olduğu saptanmıştır. Katılımcıların %100'ünün (n=224) TYD bilgi düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Spor lisesi öğrencilerinin ilk yardım ve TYD konusunda bilgi puanlarının düzeyi

TYD bilgi düzeyi							
Düşük (0-69)		Orta (70-79)		İyi (80-89)		Çok İyi (90-100)	
n	%	n	%	n	%	n	%
224	100	0	0	0	0	0	0
İlkyardım bilgi düzeyi							
Düşük (0-69)		Orta (70-79)		İyi (80-89)		Çok İyi (90-100)	
n	%	n	%	n	%	n	%
212	94,6	10	4,5	2	0,9	0	0

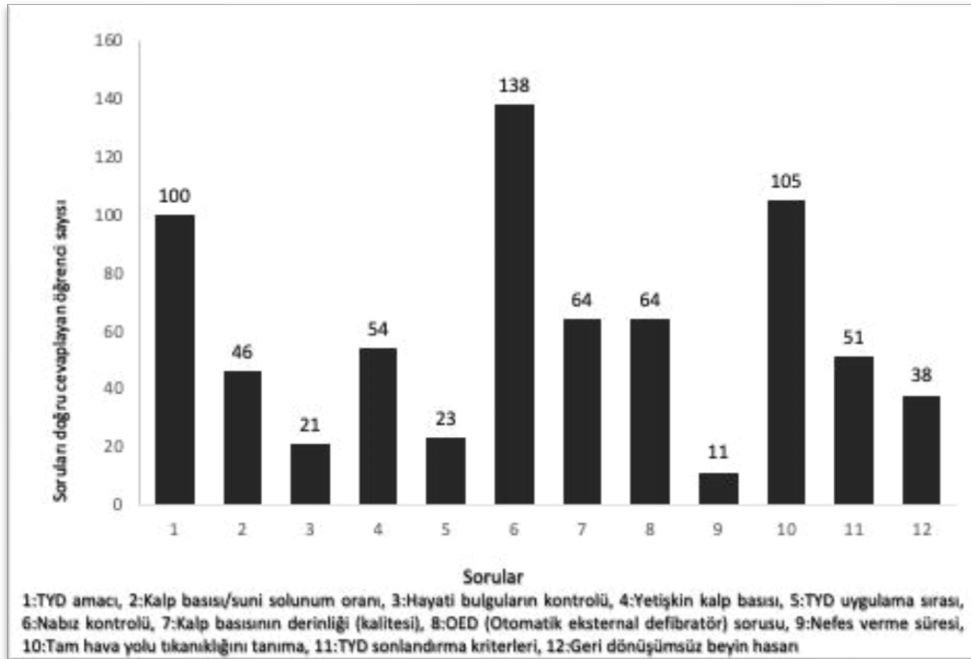
SL öğrencilerinin ilkyardım sorularını doğru yanıtlama dağılımları Fig 1'de sunulmuştur. Katılımcıların en çok doğru yanıt verdikleri ilk üç sorunun içeriğinin; kene ısırıkları (%56,2), kanama durdurma yöntemleri (%49,5) ve ilkyardımın amacı (%45,1) ile ilgili olduğu bulunmuştur. Doğru cevaplanma oranı en düşük üç sorunun ise; şoku tanımlama (21,8), yaralıları önceliklendirme (%22,7) ve göğüs yaralanmalarına müdahale (%32,1) ile ilgili olduğu saptanmıştır (Fig 1).





**Fig 1.** Öğrencilerin ilk yardım sorularını doğru yanıtlama dağılım grafiği

SL öğrencilerinin TYD ile ilişkili doğru yanıtladıkları sorular incelendiğinde en çok doğru cevabın, nabız kontrolü 136 (%61,6), tam hava yolu tıkanıklığını tanıma 105 (%46,8) ve TYD'nin amacı 100 (%44,6) ile ilgili olduğu tespit edilmiştir. Doğru yanıtlanma oranı en düşük soruların ise nefes verme süresi %4,9 (n=11), hayati bulguların kontrolü %9,3 (n=21) ve TYD uygulama sırası %10,2 (n=23) ile ilgili olduğu bulunmuştur (Fig 2).



**Fig 2.** Öğrencilerin TYD sorularını doğru yanıtlama dağılım grafiği

## TARTIŞMA

Araştırma spor yaralanmalarına ilk müdahale yapmak konusunda eğitilmiş olmaları beklenen SL öğrencilerinin ilkyardım ve TYD konularındaki bilgi düzeyini değerlendirmektedir.

SL öğrencilerinin ilkyardım (36,29±18,19) ve TYD (23,23±12,54) konularındaki bilgi düzeyi aynı konuda üniversite öğrencileri ile yapılmış çalışmaların sonuçlarından daha düşük bulunmuştur (Ahmadi vd., 2020; Yüksel vd., 2020). Bu durum ilkyardım ve TYD eğitiminin üniversite öğrencilerine sağlık bilimleri uzmanları tarafından verilmiş olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca SL öğrencilerinin %93,8'inin yalnızca teorik ilkyardım eğitimi alması üniversite öğrencilerinin ise aynı eğitimi teorik ve uygulamalı olarak alması sonuçları etkilemiş olabilir (Yüksel vd., 2020). Literatürde uygulamalı ve teorik eğitim verilen öğrencilerin bilgi puanlarının yalnızca teorik eğitim verilen gruptan daha yüksek olduğuna vurgu yapılmaktadır (Koca vd., 2022). Sunulan çalışmada da SL öğrencilerinin ilkyardım ve TYD bilgi düzeylerinin düşük olduğu bulunmuş ve bu durumun teorik eğitime dayalı mevcut eğitim sisteminden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bazı araştırmalar ilk yardım ve TYD konularında daha önce eğitim almanın fark yarattığına dikkat çekmektedirler (Aktaş vd., 2019; Alfakey ve Alkarani, 2021; Usta vd., 2017). Sunulan araştırma sonuçları da literatürle benzer olup belirli aralıklarla verilen eğitimin bilgi düzeyine olumlu katkıları kanıtlamaktadır. Yine çalışmada ilkyardım ve TYD sorularını doğru yanıtlayan öğrenci sayılarının daha önce ilkyardım eğitimi alan öğrenci sayısı ile sınırlı kaldığı görülmüştür. Araştırmamızda SL öğrencilerinin çok az bir kısmı eğitimi bir yıl önce aldığını bildirmiştir. Hiç eğitim almamış olanlardan eğitimi bir yıl önce alan SL öğrencilerinin puanlarının yüksek olması beklendiği bir sonuçtur. Ancak bir yıl önce eğitim almış olanların 2 yıl ve öncesi eğitim almış olanlardan ilkyardım puanlarının düşük olması ironiktir. Bu sonuç eğitimlerin yetkin kişilerce verilip verilmediği, eğitimlerin hangi metotla verildiği, eğitim materyallerinin

etkinliği gibi konularda birçok soruyu akla getirmektedir. Eğitim sisteminde bu gibi soruların derinlemesine incelenmesi ve gerekli reformların yapılmasına ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

SL öğrencilerinin %59,8'i ilk yardım ve TYD bilgilerinin yeterli ve kısmen yeterli olduğunu bildirmişlerdir. Ancak öğrencilere uygulanan test sorularının toplam puanı incelendiğinde her iki konuda da bilgi düzeylerinin çok düşük olduğu tespit edilmiştir. Bulgumuz ilkyardım konusunda bazı öğrencilerin kendilerini yeterli görmelerine rağmen bilgi düzeyleri ile bunu kanıtlayamamış olmalarına dikkat çeken çalışma ile benzerlik göstermektedir (Altındış vd., 2017). Sonuçlar öğrencilerin ilkyardımın önemine ve yanlış yapılan uygulamanın hayati sonuçlar doğurabileceğine ilişkin farkındalıklarının düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca ilkyardım ve TYD uygulama konusunda kendini yeterli bulanların bilgi puanları diğer gruplardan daha düşük fakat kısmen yeterli bulan SL öğrencilerinin bilgi puanları diğer gruplardan daha yüksektir. Bu sonuç, öğrencilerin öz-yeterlilik algılarının bilgi düzeyleriyle uyumsuz olduğunu göstermektedir. Bu uyumsuzluk, öğrencilere yönelik yapılan eğitimlerin etkisini sorgulamak için bir fırsat sunmaktadır.

Araştırmamızda öğrencilerin dörtte üçü ilkyardım ve TYD konusunda eğitim almak istediklerini belirtmişlerdir. Bu oran üniversite öğrencileri ile yapılan çalışmalarda bildirilen oranlardan (Orhan ve Aydın, 2020; Usta vd., 2017; Yüksel vd., 2020) daha düşük olsa da lise öğrencilerinin de bu konuda duyarlı olduğunu göstermesi bakımından anlamlıdır. İlkyardım uygulamalarının günlük hayat akışı için bir ihtiyaç olması öğrencilerin eğitim eksikliğine ilişkin algılarını etkilemiş olabilir. İlkyardım ve TYD eğitimlerinin, Milli Eğitim Bakanlığı müfredatına zorunlu ders olarak eklenmesi ve bu eğitimlerin, beş yılda bir uygulamalı sınavlarla güncellenmesi ilk öğretim ve lise öğrencilerin bilinçli birer ilkyardımcıya dönüşmesi sonucunda toplum sağlığını destekleyecektir.

TYD'de ve ilkyardım konularında 24 sorudan ancak üçünü araştırmaya katılan lise öğrencilerinin %50'sinden fazlası doğru yanıtlamıştır. Benzer şekilde literatürde aynı konuda

eczacılar ve diş hekimleri ile yapılan çalışmada da doğru cevaplanan soru sayısının düşük olduğu bulunmuştur (Sivri vd., 2021). Katılımcıların %90,2'sinin ilkyardım dersini iki yıl veya daha önce almış olması, yine alınan eğitimlerin yalnızca teorik olarak verilmiş olması bilgilerin daha da erken unutulmasında etkili olmuş olabilir. Dolayısıyla eğitim-öğretim müfredatında yapılacak düzenlemeler ile bu bilgilerin periyodik aralıklarla yenilenmesi gerektiğine, eğitim yöntem ve materyallerinin güncellenmesine gereksinim olduğuna dikkat çekmek yerinde olacaktır.

İlkyardım ve TYD bilgisinin SL öğrencilerinin tamamında düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde bir araştırmada öğrencilerin %92,5'inin ilk yardım konusunda yeterli bilgiye sahip olmadığı (Altındış vd., 2017), diğer bir araştırmada ise öğrencilerin bilgi düzeyinin orta olduğu (Temel vd., 2018) bulunmuştur. Bu bağlamda sonuçlar eğitimin yetkin bir eğitimciden alınıp-alınmamış olmasının bulguları etkilediğini düşündürmektedir. Çünkü Gowri ve Missiriya (2017) öğretmenlerin %78'inin sağlık bakımı üzerine yeterli bilgiye sahip olmadıklarını, Fan vd. (2019) öğretmenlerin yaklaşık %25'inin bu konuda bilgi ile ilgili tüm soruları yanlış cevapladığını ve Neyişçi (2024) ilk öğretim öğretmenlerinin ilkyardım konusunda ön test puanlarının düşük olduğunu bulmuşlardır (Amro ve Qtait, 2017; Fan vd., 2019; Gowri ve Missiriya, 2017; Neyişçi, 2024). Sonuçlar ilkyardım konusunda standart bir eğitim politikasının oluşturulmasına, eğitimcilerin özelliklerinin belirlenmesine, eğitim-öğretim müfredatlarının gözden geçirilmesine, eğitim materyallerinin güncellenmesine ve uygulamalı eğitimlerin artırılmasına ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır.

SL öğrencilerin ilk yardımın amacı, kanama durdurma yöntemleri ile ilişkili soruları yüksek oranda doğru bildikleri bulunmuştur. Ancak sara (epilepsi) nöbetindeki kişiye ilk yardım uygulama, hava yolunun tam tıkanıklığını tanıma ve suni solunum uygulama ile ilişkili soruları yanlış cevapladıkları tespit edilmiştir. SL öğrencilerinin teorik bilgiye dayanan sorularda daha başarılı oldukları uygulamalı eğitimle desteklenmesi gereken sorularda başarısız oldukları

dikkat çekmektedir. Bu bulgu, uygulamalı eğitim verilen grupların daha yüksek bilgi puanlarına ulaştığını gösteren Koca vd. (2022) ve Ahmadi vd. (2020) çalışmalarıyla uyumludur (Ahmadi vd., 2020; Koca vd., 2022).

Konuya ilişkin literatür bu çalışmada da görüldüğü üzere ilkyardım ve TYD gibi önemli bir konuda eğitim alınmış olsa da bireylerin bunu zaman içinde unuttuklarına göstermektedir (Ahmadi vd., 2020; Altındış vd., 2017; Neyişçi, 2024; Usta vd., 2017; Yüksel vd., 2020). Bu sonuçlar, ilkyardım ve TYD konularında uygulamalı eğitimlerin artırılması ve mevcut teorik eğitimlerin, simülasyonlar veya vaka çalışmaları ile desteklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Eğitimlerde interaktif materyallerin kullanımı da faydalı olacaktır. Ebbinghaus'un (1985) unutma eğrisi teorisine göre, öğrenilen bilgiler zamanla unutulmaktadır bu nedenle bilginin kalıcılığı için eğitimlerin en azından beş yıllık periyodik aralıklarla tekrarlanması ve ölçme değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir (Ebbinghaus, 1985).

## SONUÇ

SL öğrencilerinin ilkyardım ve TYD bilgi düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiş, bu durumun özellikle uygulamalı eğitim eksikliğinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Hayati bulguların kontrolü, TYD uygulama sırası, suni solunum uygularken nefes verme süresi ve geri dönüşümsüz beyin hasarı gibi teknik ve uygulamalı eğitimin gerekli olduğu konularda öğrenciler başarı gösterememiştir. Ancak nabız kontrolü gibi deneyimlemek için materyal gerekmeyen kendi vücutlarında deneyebildikleri, kanama durdurma gibi günlük hayatta sık karşılaştıkları ve kene ısırması gibi güncel basında popüler olan konulardaki ilkyardım sorularında daha başarılı olmuşlardır.

İlkyardım konusunda hem farkındalık yaratmak hem de fark yaratmak için daha üstün bir yaklaşım bulunana kadar, en önemli girişimin planlı ve sürekli eğitim olduğu unutulmamalıdır. Üniversiteler ve Milli Eğitim Bakanlığı, ilkyardım ve TYD eğitimlerini müfredata entegre ederek, her

iki yılda bir güncellenen uygulamalı eğitim programları geliştirmelidir. Eğitimcilerin, uluslararası kılavuzlara dayalı sertifikasyon süreçlerinden geçmesi sağlanmalıdır. Eğitim materyalleri, simülasyonlar, vaka çalışmaları ve interaktif araçlarla zenginleştirilerek öğrenmenin etkinliği artırılabilir.

### Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışma yalnızca teorik bilgi düzeyini ölçmüştür. Pratik becerilerin değerlendirilmemesi, bulguların öğrencilerin gerçek yaşam senaryolarındaki yeterliliklerini yansıtmaya kapasitesini sınırlamaktadır. Ayrıca veri toplama işleminin Samsun ilinde bulunan SL'ye odaklanarak ve kesitsel olarak yapılmış olması sonuçların evrensel uyarlanabilirliğini sınırlamaktadır.

### Yazar Katkıları

Çalışma fikri/tasarımı: MA, NY; Veri toplama: NY; Veri analizi ve yorumlama: MA, NY, AA; Literatür tarama: MA, NY, AA; Makalenin yazımı: MA, NY, AA; Eleştirel inceleme: MA, NY, AA; Son onay ve sorumluluk: MA

### Teşekkür

OMÜ BAP Komisyonu Proje Yönetim Ofisi Başkanlığına PYO.TIP.1904.17.017 nolu proje olarak desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

### Çıkar çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### Finansal Destek

OMÜ BAP Komisyonu (PYO.TIP.1904.17.017)

## KAYNAKLAR

Ahmadi, H., Mohebifar, M., Eskandari, P., & Khanpaye, A. (2020). Knowledge about basic cardiopulmonary resuscitation in high school students. *Asian Journal of Research in Cardiovascular Diseases*, 1(1), 25-30.

Aktaş, B., Yılmaz, M., Dereli, F., & Sarı, H. (2019). İlköğretim birinci ve ikinci kademe öğretmenlerinin ilk yardım bilgi düzeyi. *Journal of Academic Research in Nursing (Jaren) Dergisi*, 5(1), 17-22.

Alfakey, M., & Alkarani, A. (2021). Students' Knowledge and Attitudes toward Basic Life Support. *International Journal of Evaluation and Research in Education*, 10(3), 871-877.

Altındış, S., Şeyda, T., Aslan, F. G., ADIGÜL, M. P., Ekerbiçer, H. Ç., & ALTINDIŞ, M. (2017). Üniversite öğrencilerinin ilk yardım bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 7(3), 125-130.

Amro, N. R., & Qtait, M. (2017). General knowledge & attitude of first aid among schoolteacher's in Palestine. *International Journal of Innovative Research in Medical Science (IJIRMS)*, 2(4), 660-665.

Arazan, C. L., & Weich, L. (2024). The intersection of health and justice: An evaluation of Mental Health First Aid Training for justice-involved professionals. *Police Quarterly*, 27(1), 31-52.

Acil Tıp Teknisyenleri ve Teknikerleri Derneği (ATTDER) <https://www.attder.org.tr/> (Erişim: 10 Temmuz 2024)

Ebbinghaus, H. (1985). Remembering Ebbinghaus. *Contemporary Psychology*, 30(7), 519-523.

Elgamal, S., & Mamdouh Eshaba, O. (2021). Investigating the Effect of Cardiopulmonary Resuscitation Training on the knowledge and Skills of High and Middle Schools Students and Teachers in Jeddah, KSA. *Egyptian Journal of Health Care*, 12(2), 2087-2097.

European Resuscitation Council (ERC) 2021 <https://www.cprguidelines.eu/> (Erişim: 10 haziran 2024)

Fan, M., Leung, L.-P., Leung, R., Hon, S., & Fan, K. L. (2019). Readiness of Hong Kong secondary school teachers for teaching cardiopulmonary resuscitation in schools: A questionnaire survey. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, 26(3), 174-178.

Gowri, M., & Missiriya, S. (2017). Knowledge and practice of school teachers on health care of school children. *Int J Pharm Bio Sci*, 8(1), 227-231.

Kleinman, M. E., Brennan, E. E., Goldberger, Z. D., Swor, R. A., Terry, M., Bobrow, B. J., Gazmuri, R. J., Travers, A. H., & Rea, T. (2015). Part 5: adult basic life support and cardiopulmonary resuscitation quality: 2015 American

Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*, 132(18\_suppl\_2), S414-S435.

Koca, B., Bayram, B., Pakdemirli, A., & Bektaş, M. (2022). Psychological effects of Cpr training methods on high school students: a randomized trial. *Current Psychology*, 41(10), 7049-7058.

Neyişçi, N. (2024). Emergency Response Competencies Strengthened by Sustainable Education: First Aid Training Program for Teachers. *Sustainability*, 16(18), 8166.

Nikolaou, G. D. P., Soar, J., Truhlář, A., Wyllie, J., Monsieurs, K. G., Nolan, J. P., Bossaert, L. L., Greif, R., Maconochie, I. K., & Nikolaou, N. I. (2015). Avrupa Resüsitasyon Konseyi 2015 Resüsitasyon Rehberi Geniş Özet.

Orhan, S. İ., & Aydın, A. (2020). Öğretmen Adaylarının ilk yardım bilgi düzeyleri: Kastamonu üniversitesi örneği. *Kastamonu Education Journal*, 28(4), 1657-1667.

Perman, S. M., Elmer, J., Maciel, C. B., Uzendu, A., May, T., Mumma, B. E., Bartos, J. A., Rodriguez, A. J., Kurz, M. C., & Panchal, A. R. (2024). 2023 American Heart Association Focused Update on Adult Advanced Cardiovascular Life Support: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 149(5), e254-e273.

Sivri, H. D. Ç., Çalışkan, H. M., Şahin, Y., Şahin, C., & Çelik, B. (2021). Diş Hekimleri ve Eczacılar da Temel Yaşam Desteği Güncel Bilgi Düzeyi ve Eğitim Etkinliğinin Değerlendirilmesi Evaluation of Current Basic Life Support Knowledge Level and Effectiveness of Training in Dentists and Pharmacists. *Bozok Tıp Dergisi*, 11(3), 13-18.

Smith, L. (2024). Youth Mental Health First Aid Training: Exploring Implementation Factors of Delivering Training in Florida Schools.

Temel, E., Şahin, B., Gezer, N., & Çam, R. (2018). Üniversite öğrencilerinin temel ilkyardım uygulamalarına ilişkin bilgi düzeyleri. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*, 1(3), 34-38.

Usta, G., Küçük, U., & Torpuş, K. (2017). Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin İlkyardım Bilgi Düzeyleri ve Tutumlarının Belirlenmesi. *Hastane Öncesi Dergisi*, 2(2), 67-77.

Uzunsakal, E., & Yıldız, D. (2018). Alan araştırmalarında güvenilirlik testlerinin karşılaştırılması ve tarımsal veriler üzerine bir uygulama. *Uygulamalı Sosyal Bilimler Dergisi*, 2(1), 14-28.

Ünal, M. (2021). Spor Yaralanmaları; İş Kazası? Meslek Hastalığı? Yeni Yüzyıl *Journal of Medical Sciences*, 2(3), 6-11.

Yüksel, N., Aydemir, A., & Ayyıldız, M. (2020). Evaluation of knowledge levels of sports science students on first aid and basic life support. *Eurasian Research in Sport Science*, 7(1), 21-34.



# Hücre Ölüm Mekanizması Ferroptozun Alzheimer Patogenezindeki Rolü

Received: 03/12/2024

Published: 31/12/2024

Doi: 10.71051/jnlm.1595473

Hilal KOYUNCU\*, Tuğba KESKİN, Şengül TURAL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye \*Sorumlu Yazar: hilal.koyuncu@omu.edu.tr

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, accounting for approximately 60-80% of all cases. Despite significant efforts over the years, the exact mechanisms of AD remain incompletely understood. Recently, the roles of iron metabolism, lipid peroxidation, and oxidative stress in the pathogenesis of AD have garnered considerable attention. Moreover, it should be noted that these pathological events are important regulators of a form of cell death known as ferroptosis. Increasing evidence suggests that ferroptosis may be associated with neurological dysfunction in AD. However, the underlying mechanisms have not yet been fully elucidated. The aim of this review is to examine the basic mechanisms of ferroptosis and to comprehensively discuss the potential interactions between AD and ferroptosis within the framework of iron metabolism, lipid peroxidation, and the glutathione/glutathione peroxidase 4 axis.

## Keywords

*Ferroptosis, Iron Metabolism, Lipid Peroxidation, Alzheimer's Pathogenesis, Cell Death Mechanism*

## ÖZET

Alzheimer hastalığı (AH), demansın en yaygın nedenidir ve tüm vakaların yaklaşık %60-%80'ini oluşturmaktadır. Yıllar içinde büyük çabalar harcanmış olmasına rağmen, AH'nin tam mekanizması henüz tamamen aydınlatılamamıştır. Son zamanlarda, AH patogenezinde demir metabolizması, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin rolleri büyük ilgi görmeye başlamıştır. Ayrıca, bu patolojik olayların, ferroptoz adı verilen hücre ölümünün önemli düzenleyicileri olduğunu da belirtmek gerekir. Artan kanıtlar, ferroptozun AH'de nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak, altındaki mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu derlemenin amacı, ferroptozun temel mekanizmalarını gözden geçirmek; AH ve ferroptoz arasındaki potansiyel etkileşimi demir metabolizması, lipid peroksidasyonu ve glutatyon/glutatyon peroksidaz 4 ekseninde kapsamlı bir şekilde ele almaktır.

## Anahtar Kelimeler

*Ferroptoz, Demir Metabolizması, Lipid Peroksidasyonu, Alzheimer Patogenez, Hücre Ölüm Mekanizması*



## GİRİŞ

### Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), bilişsel bozukluklar, hafıza dengesizliği ve davranışsal anormalliklerle tanımlanan yaşa bağlı bir nörodejeneratif hastalıktır. Klinik olarak, epizodik bellek ve kelime bulma, mekansal biliş ve problem çözme gibi ek bilişsel işlevlerin bozulmasıyla karakterizedir (Sun ve ark., 2023). Alzheimer hastalığı (AH) en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır ve tüm demans vakalarının %60-70'ini oluşturur. Parkinson ve iskemi ile birlikte sağlıklı beyin bozulmasının önemli nedenlerinden biridir. AH, özellikle 65 yaşın üzerindeki kişilerde bellekle ilgili davranış değişiklikleri ve engellilik üretebilen çok faktörlü bir hastalık olarak kabul edilmektedir. AH hastalarında bellek bozukluğu işlevleri, insani, sosyal ve ekonomik yüklerle birlikte sürekli olarak epidemik kriterlerine yaklaşmaktadır. Son zamanlarda dünya çapında 50 milyondan fazla kişiye AH tanısı konmuştur. İstatistiksel veriler her 4 saniyede bir kişiye AH tanısı konulduğunu ve buna bağlı olarak 2050 yılına kadar AH tanısı alan hasta sayısının 152 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Toplumdaki AH hastalarının %10-30'u 65 yaş üstü yaşlı nüfustan oluşmaktadır. Şu anda, AH'ın tam tedavisi ve yönetimi için terapötik bir ajan mevcut değildir. Nörotransmitter trafiğini kontrol eden karmaşık biyolojik süreçlerin ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır (Patterson, 2018; Verma ve ark., 2022).

AH, nörodejeneratif ve belirgin bir protein konformasyon hastalığıdır ve temelde normal şartlarda çözünür olan proteinlerin anormal işlenmesi ve polimerizasyonundan kaynaklanmaktadır. Yanlış katlandığında, çözünebilir nöronal proteinler genetik mutasyon, dış faktörler veya yaşlanma nedeniyle değişmiş konformasyonlara ulaşır ve bu durumun birikmesiyle anormal nöronal işlevler ve kayıplar meydana gelir. AH'ın nörodejeneratif bir hastalık olarak keşfedilmesi, hafıza kaybı, dil, yönelim bozukluğu ve halüsinasyonlardan muzdarip 51 yaşındaki Auguste Deter adlı bir kadını muayene eden Alman nörolog Alois Alzheimer'a atfedilmektedir. Otopsisinde serebral kortekste plaklar ve yumaklar tespit

edilmiştir, bu da onu, tipik demansın ötesine geçtiğini düşündürmüştür. Bu keşfi sayesinde demans hastalarında nöritik amiloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) plaklarının varlığını ortaya koyan daha ileri araştırmaların yapılmasını sağlamıştır. Hastalığın genç yaşta başlaması, nadir ancak güçlü bir neden olan Presenilin-1 ( $PS1$ ) genetik mutasyonuna yatkınlığa bağlanmaktadır (Tiwari ve ark., 2019). Dünya çapında çeşitli bilim insanları ve araştırmacılar AH gelişiminde rol oynayan çeşitli patofizyolojileri keşfetmek için büyük çaba sarf etmektedir. Nörotransmitter trafiğini kontrol eden karmaşık biyolojik süreçlerin ilişkisi henüz net değildir. Şimdiye kadar karmaşık beyin fonksiyonlarına dayanan ve birkaç bilinen AH ile ilişkili hipotezler öne sürülmüştür. Bunlar; amiloid-beta ( $A\beta$ ) agregasyonu, tau hiperfosforilasyonu, sinaptik asetilkolin ( $ACh$ ) seviyelerinde azalma, nöronal distrofi gibi çeşitli patofizyolojik özelliklerdir ve AH'ın ilerlemesinde önemli bir oynamaktadır (Tiwari ve ark., 2019).

Alzheimer hastalığının en erken evresi (hücre evre), tau patolojisinin yayılmasını tetikleyen amiloid  $\beta$ 'nin birikmesiyle paralel olarak gerçekleşir. Alzheimer hastalığı riski %60-80 oranında kalıtsal faktörlere bağlıdır ve halihazırda 40'tan fazla Alzheimer hastalığıyla ilişkili genetik risk lokusu tanımlanmıştır ve bunların arasında Apolipoprotein E ( $APOE$ ) alellerinin hastalıkla güçlü ilişkisi vardır. Çok alanlı yaşam tarzına dayalı önleme denemeleri, demans riski artmış katılımcılarda bilişsel faydalar olduğunu göstermektedir. Yaşam tarzı faktörleri Alzheimer hastalığı patolojisini doğrudan etkilemez, ancak yine de Alzheimer hastalığı olan bireylerde olumlu bir sonuca katkıda bulunabilir. Umut vaat eden farmakolojik tedaviler, klinik denemelerin ileri aşamalarında yer almaktadır ve anti-amiloid  $\beta$ , anti-tau ve anti-inflamatuar stratejileri içermektedir (van der Flier ve ark., 2021).

### Alzheimer Hastalığının Patogenezi

AH patogenezi anlamaya yönelik araştırma alanı ve etkili tedaviler tasarlamak oldukça zordur. AH oldukça karmaşık ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. AH'nin bildirilen histopatolojik özellikleri,  $A\beta$  plaklarının hücre dışı

agregasyonları ve hiperfosforile mikrotübül ilişkili Tau proteininden oluşan nörofibriler yumakların (NFT'ler) hücre içi agregasyonlarıdır. A $\beta$  plakları başlangıçta beynin bazal, temporal ve orbitofrontal neokorteks bölgelerinde gelişir ve daha sonraki aşamalarda neokorteks, hipokampus, amigdala, diensefalon ve bazal ganglionlar boyunca ilerler. Kritik vakalarda, A $\beta$  mezensefalon, alt beyin sapı ve serebellar korteks boyunca da bulunur. Bu A $\beta$  konsantrasyonu, beynin locus coeruleus ve transentorhinal ve entorhinal bölgelerinde bulunan Tau-düğüm oluşumunu tetikler. Kritik aşamada hipokampus ve neokortekse yayılır. A $\beta$  ve NFT'ler hastalığın ilerlemesinde başlıca faktörler olarak kabul edilir (Tiwari ve ark., 2019).

### Alzheimer Hastalığında Biyomarker Proteinler

Biyobelirteçler, hastalığı değiştiren terapilerin geliştirilmesi için önem arz etmektedir. Nörodejeneratif hastalıklar için biyobelirteçlere, klinikte tanısıl çalışmaları iyileştirmek ve aynı zamanda etkili hastalık modifiye edici tedavilerin geliştirilmesini ve izlenmesini kolaylaştırmak için ihtiyaç duyulmaktadır. Yaşam tarzı faktörleri Alzheimer hastalığı patolojisini doğrudan etkilemez, ancak yine de Alzheimer hastalığı olan bireylerde olumlu bir sonuca katkıda bulunabilir. Farmakolojik tedaviler anti-amiloid  $\beta$ , anti-tau ve anti-inflamatuar stratejileri içeren klinik denemelerin ileri aşamalarındadır. Alzheimer hastalığında amiloid- $\beta$  ve tau patolojisini saptayan pozitron emisyon tomografisi (PET) yöntemleri, klinik çalışmaların ve gözlemsel çalışmaların tasarımını iyileştirmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. AH denemelerinde, A $\beta$ -PET veya tau-PET genellikle anti-A $\beta$  veya anti-tau tedavilerinin ilaç hedef etkileşimini belirlemek için uygundur. Yeni biyobelirteçler arasında, klinik ve araştırma kullanımı için büyük umut vadeden amiloid  $\beta$  ve fosforile tau için PET taramaları ve plazma testleri yer almaktadır. Son yıllarda, aynı Alzheimer hastalığı patolojilerini tespit eden, kolay erişilebilir ve uygun maliyetli kan bazlı biyobelirteçler geliştirilmiştir; bu da Alzheimer hastalığının tanısıl incelemesinde küresel çapta devrim yaratabilmektedir (van der Flier ve ark., 2021; Sun ve ark., 2023).

### Amyloid-beta (A $\beta$ ) Proteinini

AH patofizyolojisine ilişkin bazı tartışmalara rağmen, senil plaklar (SP'ler) ve nörofibriler yumaklar (NFT'ler) hala en önemli patolojik belirteçler olarak kabul edilmektedir. SP'ler esas olarak amiloid öncü proteininin (APP)  $\beta$ -sekretaz ve  $\gamma$ -sekretaz tarafından sırayla bölünmesinin bir yan ürünü olan amiloid- $\beta$  proteinlerinden (A $\beta$ ) oluşur. A $\beta$ 'nin düzenlenmesi tam olarak anlaşılammış olsa da, A $\beta$ 'nin aşırı üretiminin veya temizlenme işlemlerinin azalması A $\beta$ 'nin anormal birikimine önemli ölçüde katkıda bulunduğu inanılmaktadır. AH, amiloid plaklarında ağırlıklı olarak A $\beta$ 42 ve amiloid anjiyopatisinde A $\beta$ 40 formunda olmak üzere artan miktarda çözünür ve çözünmeyen amiloid- $\beta$  (A $\beta$ ) ile karakterizedir. Amiloid hipotezi, Alzheimer hastalığının A $\beta$  üretimi ve temizlenmesi arasındaki dengesizlikten kaynaklandığını ve bunun Merkezi Sinir Sistemi'nde monomer, oligomer, çözünmeyen fibriller ve plaklar gibi çeşitli formlarda artan miktarda A $\beta$  ile sonuçlandığını ileri sürmektedir. Daha sonra yüksek A $\beta$  seviyeleri nöronal hasar ve ölümle sonuçlanan ve Alzheimer tipi ilerleyici klinik bunama olarak ortaya çıkan bir olaylar dizisini başlatır (Sun ve ark., 2023).

A $\beta$ , birçok dokuda ifade edilen ve nöronal sinapslarda yoğunlaşan transmembran amiloid öncü proteininden (APP) türetilir. APP, A $\beta$ 'yi üretmek için  $\beta$ -APP parçalama enzimi (BACE1) ve ardından  $\gamma$ -sekretaz tarafından parçalanır. A $\beta$  peptidi,  $\gamma$ -sekretaz tarafından parçalanmaya bağlı olarak genellikle 37-43 amino asit içerir ve burada A $\beta$ 40 en yaygın izoformdur. Daha uzun izoformlar (A $\beta$ 42 ve A $\beta$ 43) kümeleşmeye eğilimlidir ve daha küçük kümeler (oligomerler) ve daha büyük çözünmeyen fibrilleri oluşturur. A $\beta$  fibrilleri AH'de bulunan hücre dışı plakların ana bileşenidir ve oligomerlerin oluşumunu katalize edebilirler. Amiloid öncü proteininin (APP) proteolitik parçalanması, A $\beta$  adı verilen küçük protein parçaları üretir. APP, C-terminali ve N-terminali nöronal hücrelerin fosfolipid çift katmanından geçen bir transmembran proteini olarak kabul edilir. APP aktive olduğunda, parçalanır ve oligomerlerin, fibrillerin ve plakların üretimiyle sonuçlanan bir dizi olaydan geçer ve



bunların tümü moleküler veya hücrel iletişim bozulmasına neden olur. İki sekretaz enzimi ( $\alpha$ -sekretaz ve  $\beta$ -sekretaz) öncelikle APP'nin A $\beta$ 'ye parçalanmasından sorumludur.  $\alpha$ -sekretaz, APP $\alpha$  alt birimini üreterek amiloidojenik olmayan yolu takip ederken,  $\beta$ -sekretaz APP $\beta$  alt birimini üreterek amiloidojenik yolu takip eder.  $\gamma$ -sekretaz tarafından daha fazla parçalanma,  $\beta$  alt birimi toksik A $\beta$ 42 agregatları üretir. Artan A $\beta$  agregasyonu, artan A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 oranı, A $\beta$  birikimi ve azalan A $\beta$  klirensi gibi çeşitli faktörlerin hepsi beyinde senil plak oluşumuna katkıda bulunur. Bu plaklar ve fibriller öncelikle AH'nin ilerlemesinden sorumludur. Senil plak oluşumu, spesifik sekretaz inhibitörleri gibi klinik tedavilerin uygulanmasıyla durdurulabilir. Ayrıca, Presenilin'in (*PSEN 1* ve *PSEN 2*) genetik mutasyonu da yüksek A $\beta$  seviyesinden sorumludur. Hem *PSEN 1* hem de *PSEN 2* genleri sırasıyla Presenilin 1 ve 2'yi kodlar. Presenilin, APP'den türetilen proteinlerin parçalanmasını gerçekleştiren  $\gamma$ -sekretaz kompleksinin katalitik kısmıdır. Bu nedenle, A $\beta$  terapisine dayalı potansiyel yeni terapötik ilaçlar geliştirmek çok fazla sabır ve farklı alanlardan iş birliği gerektirir (Verma ve ark., 2022).

### Tau Proteini

Tau proteini, hücre bütünlüğünün korunmasına yardımcı olduğu için mikrotübül stabilitesinde önemli bir işlev görmektedir. Normal bir durumda aksonal membranda fosforile edilmiş formda bulunur. Yetişkinlerde, mikrotübül ilişkili protein Tau (*MAPT*) geninden alternatif mRNA splicing yoluyla altı tau izoformu ekspres edilir. Tau izoformu bileşiminin yanı sıra, translasyon sonrası modifikasyonlar hangi tau filament yapılarının oluştuğunu belirleyebilir. AH'de, prolin erişim bölgesinin fosforilasyonu da dahil olmak üzere belirli translasyon sonrası modifikasyonlar agregasyonu teşvik edebilir. Patolojik tau hücreden hücreye iletme uğrayabilir ve bu da alıcı hücredeki normal tau'nun yanlış katlanmış tau'ya dönüşmesi ve tau agregatlarının oluşumuyla sonuçlanabilir. *MAPT* genindeki mutasyonlar yaygın tau patolojisine neden olabilir ve bu da Pick hastalığı olarak adlandırılan frontotemporal demans (FTD) benzeri bunama, parkinsonizm ve/veya hafıza bozukluğuna neden

olabilmektedir. Tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu mikrotübül instabilitesine neden olur Hiperfosforilasyondan sonra tau, çözünmeyen hücre içi nörofibriler yumaklar (NFT)'lere dönüşür ve nihayetinde nörodejenerasyona ve çözünmezliği nedeniyle, azalmış klirens göstermekte ve bu nedenle bilişsel bozukluğa yol açmaktadır (Verma ve ark., 2022). AH'da tau proteininin hiper-fosforilasyonunu içeren faktörler arasında nükleer faktör-kB (*NF-kB*), tümör nekroz faktörü-alfa (*TNF- $\alpha$* ) ve interleükinlerin (*ILs*) salınımı yer alır ve bunlar sonuçta beyinde nöritik hasara neden olur. Tau protein kinaz-1 (*TPK-1*), mikrotübül afinite düzenleyici kinaz (*MARK*), mitogenle aktive olan protein kinaz (*MAPK*), glikojen sentaz kinaz-3-beta (*GSK-3 $\beta$* ), AMP ile aktive olan protein kinaz (*AMPK*) ve çift özgülüklü tirozin fosforilasyonu ile düzenlenen kinaz 1A (*Dyrk1A*) gibi çeşitli kinazların aşırı aktivasyonu, tau'nun aşırı fosforilasyonu ile sonuçlanan bir dizi olaya neden olabilmektedir. Kinaz kaynaklı tau hiperfosforilasyonu, fosfatazların susturulmasıyla upregüle edilir. Sonuç olarak, araştırmacılar ve bilim insanları, NFT'lerin oluşumunu engellemek veya klirensini artırmak için yeni stratejiler tasarlamaya ve geliştirmeye çalışmaktadır (Verma ve ark., 2022).

### Alzheimer Hastalığında Genetik Mutasyonlar

İkizler üzerinde yapılan çalışmalar, Alzheimer hastalığı riskinin %60-80 oranında kalıtsal faktörlere bağlı olduğunu göstermiştir. Yaygın *APOE  $\epsilon$ 4* aleli bu riskin önemli bir kısmını açıklamaktadır, ancak Alzheimer hastalığının kalıtımsallığını tam olarak tanımlayamamaktadır (van der Flier ve ark., 2021). Amyloid precursor protein (APP), Presenilin-1 (*PSEN1*), Presenilin-2 (*PSEN2*) genlerindeki mutasyonların nadir görülen erken başlangıçlı AH formuna (EOAD) neden olduğu bilinmektedir. Bu genlerin hepsi A $\beta$  üretimi ile bağlantılı olsa da, birkaç varyant tutarlı bir şekilde A $\beta$  bozunması ile bağlantılıdır (Sun ve ark., 2023). Erken başlangıçlı otozomal dominant AH'e katılan 179 *PSEN1* ve 14 *PSEN2* gen mutasyonu mevcuttur. Bu mutasyonlar, hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan plak oluşumunda ve indüklenen nörotoksitede doğrudan rolü olan A $\beta$ 40 ve A $\beta$ 42 gibi daha toksik amiloid formlarının üretimini destekler

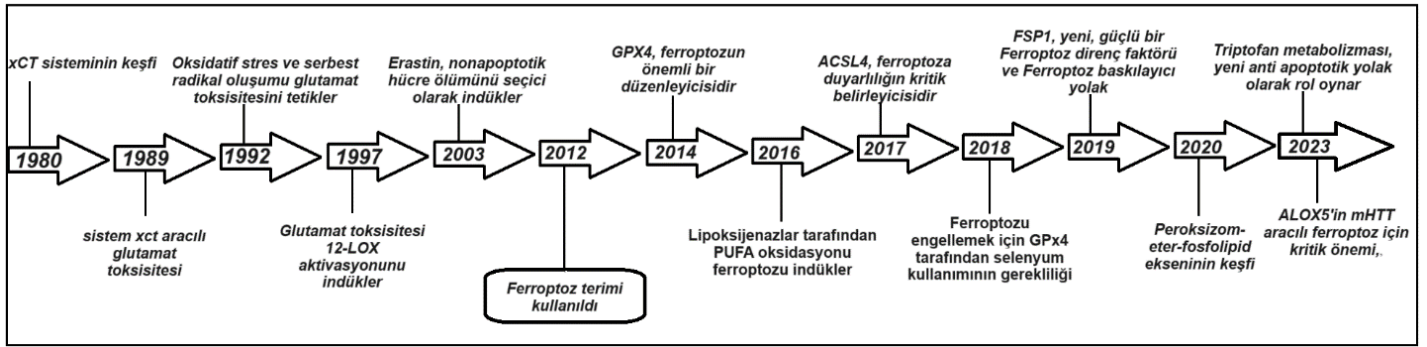
(Tiwari ve ark., 2019). Buna karşın, AH'nin en yaygın formu, bilinen mutasyonlar olmaksızın sporadik olarak ortaya çıkar ve patogenezi hala anlaşılammıştır. Sporadik AH'nin genetik varyantlar ve çevresel maruziyetin bir kombinasyonu tarafından belirlendiği düşünülmektedir. Bugüne kadar Genom Çapında İlişki Çalışmaları (GWAS) ve DNA dizileme teknolojisi ile apolipoprotein E (*APOE*), miyeloid hücrelerde ifade edilen tetikleyici reseptör 2 (*TREM2*), fosfolipaz D aile üyesi (*PLD3*), koloni uyarıcı faktör 1 reseptör (*CSF1R*), sortilin ilişkili reseptör 1 (*SORL1*) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (*ACE*) gibi sporadik AH ile ilişkili birkaç geni gösteren çok sayıda analiz yapılmıştır. Son zamanlarda, bazı çalışmalar nadir varyantların AH için duyarlılığı etkileyebileceğini göstermiştir ve neprilizin ve endotelin dönüştürücü enzim gibi Aβ yıkımı üzerindeki çeşitli enzimler hayvan modellerinde başarıyla değerlendirilmiştir (Sun ve ark., 2023).

### Hücre Ölüm Mekanizması Ferroptoz

Hücre ölümü, hücre fonksiyonunun durması ve nihayetinde hücre ölümü ile sonuçlanan biyolojik bir süreçtir. Ana işlevi, işlevsel olmayan, hasarlı ve zararlı hücreleri ortadan kaldırarak doku homeostazını korumaktır. Bu, doku oluşumu, korunması ve onarımında yer alan doğal bir süreç olmasına rağmen, yaralanma, hastalık veya hasara yanıt olarak da tetiklenebilir ve patolojik hücre ölümüne yol açabilir. Dahası, enfeksiyonlarla savaşmak için kritik öneme sahiptir; düzensiz veya işlevsiz hücre ölümü sinyalizasyonunun neden olduğu çok sayıda hastalıkla ilişkilidir. Sonuç olarak, hastalıkları tedavi etmek amacıyla hücre ölümünü modüle etmeye yönelik artan bir ilgi vardır. Şimdiye kadar apoptoz, nekroptoz ve piroptoz en iyi anlaşılabilir olmak üzere çeşitli hücre ölümü biçimleri tanımlanmıştır. Son yıllarda, farklı yollar arasında karşılıklı etkileşim ve destek mekanizmaları tanımlandıkça, hücre ölümü yöntemlerinin daha karmaşık bir tablosu ortaya çıkmıştır (Kist ve ark., 2021). Ferroptoz kavramı geliştirilmeden önce, ferroptoz indükleyicileri, RAS mutant tümör hücrelerine seçici olarak öldürücü bileşikler olarak keşfedilmiştir. 2003 yılında, erastinin insan sünnet derisi

fibroblastlarında (BJeLR hücreleri) tasarlanmış mutant Ras onkogeninin ekspresyonu ile öldürücü olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, sonraki çalışmalar erastinin neden olduğu hücre ölümü için yeterli hedefleri tanımlayamamıştır. Ras-seçici öldürücü küçük molekül (*RSL*)-3 ve *RSL5* daha sonra 2008 yılında *BJeLR* hücrelerini apoptotik olmayan bir şekilde seçici olarak öldüren sentetik bileşikler olarak tanımlanmıştır. 2012 yılına kadar hücre ölüm şekli ferroptoz olarak adlandırılmamış ve erastinin sistin/glutamat antiporter (*XCT/Xc*- sistemi) tarafından sistin alımını inhibe ederek hücre ölümüne yol açtığı bulunmuştur (Yan ve ark., 2021). Lipid peroksidlerin ölümcül birikimiyle sonuçlanan düzenleyici redoks mekanizmalarının koordinasyon bozukluğuyla tetiklenen, demire bağımlı bir hücre ölüm biçimi olan ferroptoz terimi, 2012 yılında ortaya atılmıştır (Dixon ve ark., 2012).

Ferroptoz, hücresele glutatyon (GSH) bağımlı antioksidan savunmaların inaktivasyonu ile tetiklenmekte ve toksik lipid ROS (L-ROS) birikimine yol açmaktadır. Bu süreç son zamanlarda yüksek düzeyde glutamata (Glu) maruz kalan beyin dokularının yanı sıra iskemi-reperfüzyon hasarına maruz kalan böbrek ve kalp dokularının patolojik hücre ölümüyle ilişkilendirilmiştir. Kanser bağlamında ise ferroptoz, p53' ün aşağı akışında endojen bir tümör baskılayıcı mekanizma olarak hareket edebilir. RAS-RAF-MEK yolağında mutasyonları olan kanser hücrelerini seçici olarak ortadan kaldırmak için ferroptozun küçük molekülü aktivatörlerini kullanmak mümkün olsa da tartışmalıdır. Bu nedenle, bu hücre ölümü yolağının nasıl düzenlendiğini anlamak büyük önem taşımaktadır (Cao ve ark., 2016).



**Fig.1** Ferroptoz alanındaki önemli keşifleri gösteren zaman çizelgesi diyagramı (Yan ve ark., 2021'den modifiye edilmiştir.)

### Ferroptozda Xc- Sistemi

Sistin ve glutamat aminoasitlerinin sodyum iyonundan bağımsız bir şekilde hücrelere alındığı görülmüştür. Çeşitli aminoasitler kullanılarak yapılan inhibisyon çalışmaları, alım sisteminin özgüllüğü hakkında bilgi sağlayarak L-sistin veya L-glutamat alım sisteminin birbirlerine çok benzer substrat özgüllüğü sergilediği gösterilmiştir. L-sistin veya L-glutamatın hücreler tarafından metabolik dönüşümü incelenerek L-glutamat hücrelerden değişmeden geri kazanılırken, L-sistin çok hızlı bir şekilde L-sisteine, glutatyona ve glutatyon ile L-sisteinin karışık disülfidine dönüştürülmüştür. Bununla birlikte, L-glutamatın L-sistin metabolizmasını bozmadan L-sistin alımını engellediği bulunmuştur. Bu sonuçlar, L-sistin veya L-glutamatın büyük kısmının ortak bir taşıyıcı sistem aracılığıyla insan fibroblastlarına taşındığını gösteren sistin/glutamat antiporter (Xc- sistemi) ortaya konmuştur (Bannai ve ark., 1980). Xc- sistemi aracılığıyla, glutamatın indüklediği sitotoksitenin, sistin alımını inhibe etme kabiliyetiyle doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Glutamata (veya düşük sistine) maruz kalmanın glutatyon seviyelerinde düşüğe ve hücre içi peroksitlerin birikmesine neden olduğu gözlenmiştir. N18-RE-105 hücreleri gibi, kültürdeki birincil sıçan hipokampal nöronlarının (glia değil) düşük sistin konsantrasyonlu ortamda dejenere olduğu dolayısıyla, N18-RE-105 hücrelerinde glutamat kaynaklı sitotoksitenin, sistin alımının engellenmesinden kaynaklandığı, buna bağlı olarak da oksidatif strese ve hücre ölümüne yol açtığı bildirilmiştir (Murphy ve ark., 1989). Glutamat ayrıca inme, epilepsi ve diğer merkezi sinir sistemi hasarı durumlarında sinir hücresi

ölümünün başlatılmasıyla da ilişkilendirilmiştir. Temel fibroblast GF (bFGF) gibi bazı büyüme faktörleri (GF'ler) merkezi sinir sisteminde büyük miktarlarda sentezlendiğinden ve GF'ler arasında birçok sinerjik etkileşim olduğundan uyarıcı amino asit glutamat ile bu proteinler arasında spesifik etkileşimler olduğu ve PC-12 hücrelerinin glutamat tarafından öldürüldüğü ve bu ölümün bazı GF'ler ve E vitamini tarafından değiştirildiği belirtilmiştir. Bu nedenle antioksidan desteğinin glutamat toksisitesi üzerine kritik roller oynayabileceği ve antioksidanların bu toksisiteyi hafifletebileceği gösterilmiştir. E vitamini, PC-12 hücrelerini glutamat toksisitesinden kısmen koruyabilmiştir. Diğer klonal sinir hücresi hatlarının glutamat kaynaklı ölümü bu E vitamini konsantrasyonu tarafından tamamen engellenmiştir. Dolayısıyla, glutamatın, PC-12 hücrelerini öldürdüğü en az bir mekanizma oksidatif stres ve serbest radikal oluşumunu içermektedir (Schubert ve ark., 1992).

Glutamat, sistin alımını inhibe ederek glutatyon sentezinde (GSH) bir azalmaya ve hücrenin reaktif oksijen türleriyle (ROS) başa çıkamamasına neden olarak hücre ölümüne yol açar. Oksidatif glutamat toksisitesi ise daha önce bahsettiğimiz gibi E vitamin ve büyüme faktörleri gibi antioksidanlar tarafından hafifletilir. Olgunlaşmamış kortikal nöronlar ve klonal bir sinir hücresi hattı kullanılarak, glutatyondaki (GSH) azalmanın nöronal 12-lipoksijenazın (12-LOX) aktivasyonunu indüklediği, bunun da peroksit üretimine, Ca<sup>2+</sup> akışına ve buna bağlı olarak hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir (Yan ve ark., 2021).

### Bazı Ferroptoz İndükleyicileri ve İnhibitörleri

Erastin, 2003 yılında genotip seçici bir antikanser ajanı olarak ilk kez keşfedilmiştir Dolma ve ark. (2003), Erastin, ferroptozu birden fazla yolla indükler, bunlardan biri de Voltaja bağlı anyon kanalları (VDAC) hedef alarak yapmasıdır (Yagoda ve ark., 2007). VDAC'ların üç izoformu vardır ve VDAC2 ve VDAC3'ün knockdown edilmesi, ilgili hücrelerde erastine karşı dirençle sonuçlanmıştır. Erastin, VDAC2 ile doğrudan bağlanarak lipid ROS üretimini başlatmaktadır. Erastin, glutamat gibi, sistin/glutamat antiporter sistem (sistem xC-) tarafından sistin alınımı inhibe ederek hücrenin antioksidan savunmasında bir boşluk yaratmakta ve bunun sonucunda demire bağlı, oksidatif ölüme yol açmaktadır. Bu nedenle, ferroptozun aktivasyonu bazı kanser hücrelerinin apoptotik olmayan yıkımıyla sonuçlanırken, bu sürecin engellenmesi ise organizmaları nörodejenerasyondan koruyabilir (Dixon ve ark., 2012). Erastin, seçici ferroptozu indükleyerek hem indirgenmiş glutatyonu (GSH) hem de oksitlenmiş glutatyonu (GSSG) önemli ölçüde tüketmiştir. GSH/GSSG'nin önemli ölçüde azalması, erastinin ROS oluşumunu indükleyerek oksidatif hücre ölümüne neden olduğu gerçeğiyle tutarlı bulunmuştur. GSH/GSSG önemli bir hücre antioksidan sistemi oluşturur ve oksidatif türleri ortadan kaldırmak için indirgeyici eşdeğerler sağlar. Üç hücre hattı erastin ile muamele edildiğinde, erastinin doza bağlı, GSH tüketen etkisi doğrulanmıştır. Kültür ortamının GSH veya GSH'nin biyosentetik bir öncüsü olan N-asetilsistein (NAC) ile desteklenmesi de erastin kaynaklı hücre ölümünü önlediğinden, erastin tarafından GSH tükenmesinin erastinin ölümcüllüğü için gerekli olduğu bulunmuştur. GSH tükenmesinin bir sonucunun glutatyonla bağlı peroksidazların (GPX'ler) inaktivasyonu olabileceği düşünülmüştür. GSH tüketen reaktiflerle (erastin gibi) muamele edilen hücrelerden alınan lizatlar analiz edildiğinde, NADPH oksidasyonu önlenmiş, bu da GSH tükenmesi üzerine GPX'lerin inaktive edildiğini göstermiştir. Bu veriler birlikte ele alındığında, erastinin hücre GPX'leri inaktive ederek sitoplazmik ve lipid ROS oluşumuna yol açtığını göstermektedir. Erastin dışında, benzer etkiye sahip

başka bir bileşik olan RAS sentetik letal 5 (*RSL5*) *VDAC3* ile bağlanarak ferroptozu indükler. Ayrıca, VDAC'lar, mitokondriyal anyon kanallarının küçük moleküler allosterik blokörü olan 4,4'-diizotiyosiyano-2,2'-disülfonik asit (*DIDS*) tarafından da inhibe edilebilir. VDAC'ların bloke edilmesi, hücre duyarlılığı iyonize radyasyona karşı artırır ve DNA hasarının onarımını engeller. Bu nedenle, *DIDS*'in kanser tedavisinde radyoterapinin etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (Skonieczna ve ark., 2017).

Hücredeki demir seviyesi, bir diğer önemli göstergedir. Divalent metal taşıyıcı 1 (*DMT1*), hücre içi demir seviyesi ve demir homeostazı ile ilişkilidir. Yeni bir araştırma, glioblastom tedavisinde kullanılan bir antikanser ilacı olan temozolomidin (*TMZ*), *DMT1*'i artırarak ferroptozu indükleyebileceğini göstermiştir (Song ve ark., 2021). *MMR162* adı verilen başka bir küçük molekül, daha yeni keşfedilen bir indükleyici olup, ferritin ağır zincirinin degradasyonunu indüklediği bildirilmektedir (Li ve ark., 2022). Ferroptoz, alternatif olarak lipid metabolizmasını etkileyerek ve doğrudan lipid ROS üretimi yaparak indüklenebilir. Hepatoselüler karsinom tedavisi bağlamında, FDA onaylı bir antikanser ilacı olan sorafenib, uzun zincirli açil-koenzim A sentezleyicisi ailesi üyesi asil-CoA sentetaz 4 (*ACSL4*) varlığında ferroptozu indükleyebilir (Feng ve ark., 2021). Özellikle, sorafenib eklenmesi, hücrelerde lipid ROS üretim metabolik yolunu doğrudan etkiler. Spesifik olarak, *Gpx4-Acsl4* çift nakavt hücreleri, ferroptozu karşı belirgin bir direnç göstermiştir. *ACSL4*, hücre membranları uzun çoklu doymamış ω6 yağ asitleriyle zenginleştirmiştir. Ayrıca bazal benzeri meme kanseri hücre hatlarından oluşan bir panelde tercihen *ACSL4*, eksprese edilmiş ve bu hücre hatlarının ferroptozu duyarlılığını tahmin etmiştir. *ACSL4*'ün bir antidiyabetik bileşik sınıfı olan tiyazolidindionlar ile farmakolojik olarak hedeflenmesi ise, ferroptozun bir fare modelinde doku ölümünü iyileştirmiş ki bu, *ACSL4* inhibisyonunun, ferroptoz ile ilişkili hastalıkların önlenmesinde uygulanabilir bir terapötik yaklaşım olduğunu ortaya koymuştur (Doll ve ark., 2017). Lipid ROS seviyelerini doğrudan etkileyen bir diğer indükleyici ise tersiyer bütül

hidroperoksit (t-BuOOH) olup, uygulandığında oksidatif stres, anormal mitokondriyal zar potansiyeli ve DNA hasarına yol açabilir. Ancak, mitokondriyal zar potansiyelinin çökmesi hücre ölümünün asıl nedeni değildir. Daha yakın zamanlarda ferroptozun bir indükleyicisi olarak rapor edilen t-BuOOH, kardiyolipinlerin oksidasyonu yoluyla işlev görür ve bu oksidasyon, kardiyolipin oksidasyonunun inhibitörleri, örneğin XJB-5-131 ve JP4-039 ile tersine çevrilebilir. t-BuOOH tarafından tetiklenen hücre ölümü, hippo yolu aracılığıyla hücreler arası bağlantılarla da kurtarılabilir (Wenz ve ark., 2019).

Ferroptoz indükleyicilerin geliştirilmesi, tümör tedavisinde büyük bir değere sahipken ferroptoz inhibe ediciler de tümör immünoterapisi ve inme gibi diğer hastalıkların tedavisinde de kullanılabilir (Alim ve ark., 2019). Aşırı demir iyonlarının ortadan kaldırılması, ferroptozu inhibe etmenin doğrudan bir yoludur. Örneğin, siklopiroks olamin (CPX), demir şelatörü olarak rapor edilmiştir ve aynı zamanda geniş spektrumlu antifungal ve antibakteriyel etkinliğe sahiptir (Dixon ve ark., 2012). Demir iyonlarını şelatlayarak ferroptozu inhibe etmenin yanı sıra, olamin tuzu olan CPX (CPX-O), polikistik böbrek hastalığı olan farelerde ferritin degradasyonunu indüklediği kanıtlanmıştır (Radadiye ve ark., 2021). Deferoksamin (DFO), başka bir yaygın kullanılan demir şelatörüdür (Dixon ve ark., 2012) ve travmatik omurilik yaralanmasında tedavi edici bir etkiye sahip olarak ferroptozu inhibe etmek için kullanıldığı bildirilmiştir. CPX ve DFO dışında, deferipron (DFP) ve deferasiroks (DFX) gibi birçok başka demir şelatörü de rapor edilmiştir (Zheng ve ark., 2021).

Ferostatin-1 (*Fer-1*), 2012 yılında Dixon ve arkadaşları tarafından bir ferroptoz inhibitörü olarak tanımlanmış ve HT-1080 hücrelerinde *RSL3* veya erastin ile indüklenen ferroptozu inhibe ettiği kanıtlanmıştır. *Fer-1*'in, birincil aromatik amine sayesinde lipid peroksidasyonunu inhibe ederek işlev gösterdiği gösterilmiştir (Dixon ve ark., 2012). *RSL3* veya erastin tarafından indüklenen ferroptozu inhibe etmenin yanı sıra, bazı çalışmalar *Fer-1*'in

oligodendrositlerde ferroptozu inhibe etmek için GSH seviyesini artırabileceğini göstermektedir (Skouta ve ark., 2014). Başka yaygın olarak kullanılan etkili bir lipid antioksidanı liproksstatin-1'dir. *Fer-1* gibi, liproksstatin-1 de erastin dahil olmak üzere birçok inhibitörü inhibe edebilir. Ayrıca, GPX4 yokluğunda hücreleri ferroptozdan koruyabilir (Friedmann Angeli ve ark., 2014). Buna ek olarak,  $\alpha$ -tokoferol (Vitamin E) ve *Fer-1* analogları olan SRS15-72B, SRS15-72A, SRS16-80 ve SRS16-86 benzer işlevlere sahiptir, ancak farklı etkiler ve stabilitelere sahiptirler. Ayrıca, yakın bir raporda vitamin K (VK)'nın karşılık gelen hidrokinon formuna (VKH2) dönüşebileceği ve bu sürecin *FSP1* tarafından katalize edilebileceği gösterilmiştir. VKH2, VK'nın tamamen indirgenmiş formu olup, lipid oksidasyonunu inhibe etme yeteneğine sahiptir ve ferroptozun inhibisyonunda işlev görür (Du ve Guo, 2022).

### Ferroptozda Glutatyona Bağlı Peroksidaz 4 (GPX4) 'ün Rolü

*GPX4*'ün, lipoksijenaz aracılı lipid peroksidasyonunu baskılayarak ferroptozu karşı korumada çok önemli bir rol oynadığı, *GPX4*'ün aşırı ekspresyonunun ve nakavt edilmesinin 12 ferroptoz indükleyicisinin öldürücü etkisini modüle ettiğini ve *GPX4*'ün ferroptotik kanser hücresi ölümünün önemli bir düzenleyicisi olduğu öne sürülmüştür (Yang ve ark., 2014). *GPX4*'ün küçük moleküllü inhibitörleri ise ferroptozu indükler; ancak bu inhibitörler ile *GPX4* arasındaki etkileşim ve ferroptozun gerçekleşmesini sağlayan reaktif oksijen türlerinin benzerliği belirsiz kalmıştır. Bu amaçla, *GPX4*'te bir ligand bağlanma bölgesi, ferroptoz sırasında oksitlenen spesifik lipidler ve ferroptoz sırasında lipid peroksidasyonunun iki temel etkeni de (lipoksijenazlar ve fosforilaz kinaz G2) belirlenmiştir. Lipid peroksidasyon mekanizması, lipoksijenaz enzimlerine demir mevcudiyetinin fosforilaz kinaz G2 (*PHKG2*) düzenlenmesini içermektedir; bu da bis-allilik pozisyonda çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar) peroksidasyonu yoluyla ferroptozu yönlendirir; aslında, peroksidasyon bölgesinde (D-PUFA) ağır hidrojen izotop döteryum içeren PUFA'larla hücrelerin ön işleme tabi

tutulması, PUFA oksidasyonunu önleyerek ferroptozu bloke etmektedir. Ayrıca ferroptoz indükleyiciler, aktif bölge selenosisteinini kovalent olarak hedefleyerek *GPX4*'ü inhibe ederek PUFA hidroperoksitlerin birikmesine yol açmıştır. Özetle, ferroptoz için *PHKG2*'ye bağımlı bir demir havuzu yoluyla lipoksijenazlar tarafından PUFA oksidasyonunun gerekli olduğu ve *GPX4*'te katalitik selenosisteinin kovalent inhibisyonunun PUFA hidroperoksitlerin eliminasyonunu önlediği bulunmuştur. Bu bulgular, farklı bağlamlarda ferroptozu kontrol altına almak amacıyla yeni stratejiler sunmuştur (Yang ve ark., 2016). Duyarlılığı ve/veya direnci tahmin edebilecek ve ferroptozu modüle etmek için kullanılacak mekanizmalara ihtiyaç duyulmuştur.

*GPX4* tarafından selenosistein kullanımının, peroksit kaynaklı ferroptozu karşı oldukça duyarlı olması nedeniyle geri dönüşü olmayan aşırı oksidasyona karşı mükemmel bir direnç sağladığı ve ferroptozu engellemek için *Gpx4* tarafından selenyum kullanımının gerekliliği ortaya konmuştur (Ingold ve ark., 2018). Daha önce de bahsedildiği gibi *GPX4*'ün inhibisyonu aracılığıyla ferroptozun indüklenmesi, kanser hücresi ölümünü tetiklemek için terapötik bir strateji olarak ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, *GPX4* inhibitörlerine duyarlılık, kanser hücre hatları arasında büyük ölçüde değişiklik göstermektedir; bu, ferroptozu karşı direncin başka faktörlere bağlı olduğunu düşündürmüştü ve CRISPR-Cas9 taraması sonucunda ferroptoz baskılayıcı protein 1 (*FSP1*) güçlü bir ferroptoz direnç faktörü olarak tanımlanmıştır.

### Ferroptozda Aminoasit Metabolizması

Hayati faaliyetlerin vazgeçilmez substratları olan amino asitler (AA), ferroptozu önemli ölçüde düzenler. Amino asit metabolizması, demir ve lipid homeostazının yanı sıra redoks dengesinin korunmasında da rol oynar. Amino asitlerin ferroptoz üzerindeki düzenleyici etkileri karmaşıktır. Bir amino asit, bağlama göre ferroptoz üzerinde zıt etkiler gösterebilir. Nükleotitler, glukozamin ve GSH gibi çeşitli biyomoleküllerin sentezi, AA'lerin katılımını gerektirir. AA metabolizması, bir karbon metabolizması (OCM), üre siklusu

ve trikarboksilik asit (TCA) siklusu ile ilişkilidir. Rapamisin hedefi olan memeli (mTOR) veya NFE2 benzeri bZIP transkripsiyon faktörü 2 (*NFE2L2/NRF2*) ve AA metabolizması, bir dizi biyokimyasal ağ üzerinden karşılıklı olarak birbirini düzenler. AA metabolizmasını hedefleyerek ferroptozu düzenlemek ve çeşitli hastalıkları tedavi etmek, prelinik ve klinik çalışmalarda kullanılmaktadır (Yao ve ark., 2024).

Miristoyilasyon (genellikle bir proteinin N-terminaline (başlangıç kısmına) miristik asit molekülünün bağlanması), *FSP1*'i plazma zarına alarak burada lipofil peroksitlerin çoğalmasını durduran lipofilik radikal yakalayıcı bir antioksidan görevi gören koenzim Q10'u (*CoQ*) (ubikinon-10 olarak da bilinir) azaltan bir oksidoredüktaz olarak işlev görmüştür. Sonuç olarak *FSP1*, kanonik glutatyon bazlı *GPX4* yoluna paralel olarak hareket eden mitokondriyal olmayan *CoQ* antioksidan sisteminin önemli bir bileşeni olarak tanımlanmıştır. Elde edilen bu bulgular bir ferroptoz baskılama yolağını tanımlamakta ve *FSP1*'in farmakolojik inhibisyonunun, kanser hücrelerini ferroptoz indükleyen kemoterapötik ajanlara karşı duyarlı hale getirmek amacıyla etkili bir strateji sağlayabileceğini göstermiştir. Genom çapında CRISPR-Cas9 baskılayıcı taramalar yoluyla ferroptoz duyarlılığı geni üzerine yapılan başka bir çalışmada, oksidatif organel peroksizomlarının, kanser hücrelerinin kaçmasına yardımcı olduğu ve çoklu doymamış eter fosfolipitleri (PUFA-ePL) sentezleyerek ferroptozu duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir (Zou ve ark., 2020).

Ortaya çıkan kanıtlar, amino asit metabolizmasının ferroptotik hücre ölümünde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Metiyoninin sisteine dönüşümünün, tümör hücrelerini, transaminasyon yoluyla sistein açlığı durumunda ferroptozdan koruduğu iyi bilinmektedir. Ancak, amino asitlerin ürettiği metabolitlerin, sistein yolağından bağımsız olarak ferroptozu katılıp katılmadığı büyük ölçüde bilinmemektedir. Triptofan metabolitleri serotonin (5-HT) ve 3-hidroksiantranilik asidin (3-HA), tümör hücrelerinin sistein aracılı ferroptoz inhibisyonundan farklı olarak ferroptozdan

kaçışını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır. Hem 5-HT hem de 3-HA, lipid peroksidasyonunu ortadan kaldırmak amacıyla güçlü radikal yakalayıcı antioksidan (RTA) görevi görmüş ve böylece ferroptotik hücre ölümünü engellemiştir. Sonuç olarak triptofan metabolizmasının, tümör büyümesini desteklemek amacıyla yeni bir anti-ferroptotik yolak olarak çalıştığı ve bu yolağı hedeflemenin tedavi için umut verici bir terapötik yaklaşım olacağı rapor edilmiştir (Liu ve ark., 2023).

RNA interferaz (RNAi) aracılı tarama kullanılarak *ALOX5*, mutant Huntingtinin genişletilmiş poliglutamini (*HTTQ94*) tarafından indüklenen *ACSL4*'ten bağımsız ferroptoz için gerekli olan ana faktör olarak tanımlanmıştır. *ALOX5* ekspresyon kaybının, reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu stres üzerine *HTTQ94* aracılı ferroptozu ortadan kaldırdığı ve yüksek seviyelerde glutamat üzerine nöronal hücrelerde *HTTQ94* aracılı ferroptoz için de gerekli olduğu gösterilmiştir. *HTTQ94*, *ALOX5* aracılı lipoksijenaz aktivitesinin temel bir kofaktörü olan FLAP'ı stabilize ederek *ALOX5* aracılı ferroptozu aktive etmektedir. Özellikle *Alox5* geninin susturulması, Huntingtonlu (HD) farelerin striatal nöronlarındaki ferroptoz aktivitesini ortadan kaldırmış; daha da önemlisi, *ALOX5* kaybının patolojik fenotipleri önemli ölçüde iyileştirdiği ve bu HD farelerin ömrünü uzattığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar *ALOX5*'in mHTT aracılı ferroptoz için kritik rolü olduğu ve *ALOX5*'in Huntington hastalığı için potansiyel yeni bir hedef olduğu rapor edilmiştir (Song ve ark., 2023).

### Ferroptozun Moleküler Mekanizması

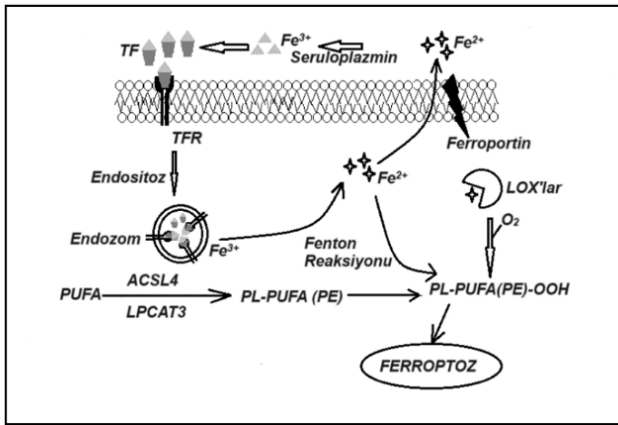
Çoğu araştırmacı, ferroptoz geçiren hücrelerin genellikle nekroz benzeri morfolojik değişiklikler gösterdiği konusunda hemfikirdir. Bu özellikler arasında plazma membran bütünlüğünün yitilmesi, sitoplazmik şişme (onkoz), sitoplazmik organellerin şişmesi ve orta derecede kromatin yoğunlaşması yer almaktadır. Bazı vakalarda, ferroptoz hücrelerin ayrılması ve yuvarlanmasının yanı sıra artan otofagozomlar da eşlik eder. Bir hücrede meydana gelen ferroptozun hızlı yayılan bir dalga halinde komşu hücrelere yayılabileceği bildirilmiştir. Ultrastrüktürel düzeyde,

ferroptotik hücreler genellikle yoğunlaşma veya şişme, artmış membran yoğunluğu, azalmış veya hiç olmayan krista ve dış membranın yırtılması gibi mitokondriyal anormallikler sergiler. Mitokondriyal morfolojideki bu önemli değişikliklere rağmen, bu organellerin ferroptozdaki rolü tartışmalı olmaya devam etmektedir. Mitokondri aracılı ROS üretiminin ferroptoz için gerekli olmadığını gösteren önceki bir çalışma ile çelişen, daha yeni kanıtlar, mitokondri aracılı ROS üretimi, DNA stresi ve metabolik yeniden programlamanın lipid peroksidasyonu ve ferroptoz indüksiyonu için gerekli olduğunu göstermektedir. Ferroptoz, demir birikimi ve lipid peroksidasyonu olmak üzere iki ana biyokimyasal özellik ile ilişkili ROS'a bağlı bir hücre ölümü şeklidir (Tang ve ark 2021).

### Ferroptozda Demir Birikimi ve Metabolizmasının Rolü

Canlı organizmalar için hayati önem taşıyan demir, sistemik ve hücrel oksijen taşınması, biyoenerjetik reaksiyonlar ve enzim katalizi dahil olmak üzere birçok önemli fizyolojik süreçte kullanılır. Demirin sayısız katalitik reaksiyonda çok yönlü kullanımı, redoks döngüsü yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Kimyasal açıdan bakıldığında, demirin oksidasyon durumu -2 ile +7 arasında değişebilir. Ancak biyolojik sistemler çoğunlukla 2+ [demir, Fe(II)] ve 3+ [ferrik, Fe(III)] redoks durumlarını kullanır. Elektron kabul etme ve verme kapasitesiyle demir, demir [Fe(II)] ve ferrik [Fe(III)] formları arasında döngü yaparak hem olmayan ve hem içeren birçok enzimin düzgün çalışmasını sağlar. Bu özellik aynı zamanda demirin Fenton reaksiyonuna katılmasını sağlar:  $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + HO\cdot + HO^-$ , difüzyon kontrollü hızlarda lipitler de dahil olmak üzere herhangi bir biyomoleküle ayırım gözetmeksizin saldırabilen hidroksil radikali (HO $\cdot$ ) üretir. Bu reaksiyon çözüldüğüde iyi bir şekilde karakterize edilmiş olsa da, hücre ve dokulardaki rolü daha az belirgindir ve yalnızca aşırı demir yükü durumlarda veya yüksek düzeyde koordinasyonsuz demir metabolizmasının diğer patolojik durumlarıyla ilgili olabilir. Normal koşullar altında, redoks-aktif demirin mevcudiyeti hem sistemik hem

de hücre içi olarak sıkı bir şekilde kontrol edilir. Ancak demir, PUFA içeren fosfolipidlerin peroksidasyonunu katalize ederek ferroptozda önemli bir role sahiptir. Hem lipoksijenazlar (LOX) gibi hem olmayan demir proteinlerinin katalitik merkezlerindeki demir hem de sitozolik kararsız demir havuzundaki (LIP) demir, ferroptozda fosfolipid hidroperoksitlerin oluşumunda rol oynar (Bayır ve ark., 2023). Bağırsak emilimi veya eritrosit yıkımı ile oluşan  $Fe^{2+}$ , seruloplazmin tarafından  $Fe^{3+}$ 'e oksitlenebilir, bu da hücre zarındaki transferrine (TF) bağlanarak TF- $Fe^{3+}$  oluşturur ve bu kompleksi endositoz için membran proteini TF reseptörü 1 (TFR1) aracılığıyla bir kompleks oluşturur.  $Fe^{3+}$  daha sonra prostatin altı-transmembran epitelyal antijeni 3 (STEAP3) tarafından  $Fe^{2+}$  'ye indirgenir ve  $Fe^{2+}$  daha sonra iki değerli metal taşıyıcı 1 (DMT1) veya Çinko-Demir düzenleyici protein ailesi 8/14 (ZIP8/14) aracılığı ile kararsız demir havuzunda (LIP) ve ferritinde depolanır. Fazla  $Fe^{2+}$ , ferroportin (FPN) tarafından  $Fe^{3+}$  'e oksitlenir. İç demirin bu geri dönüşümü, hücrelerdeki demir homeostazını sıkı bir şekilde kontrol eder (Şekil 2).



**Fig 2.** Ferroptozda demir metabolizması (Li ve ark., 2020'den modifiye edilmiştir.)

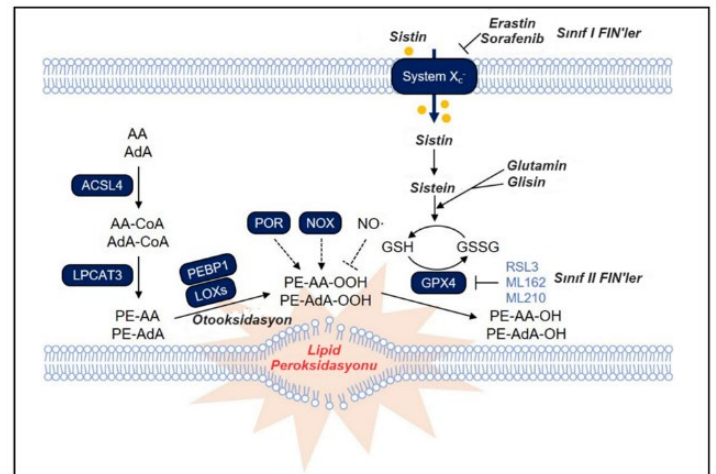
TFR1'i kodlayan gen olan TFRC'nin susturulması erastin ile indüklenen ferroptozu inhibe edebilirken, heme oksijenaz-1 (HO-1) demir takviyesi yaparak erastin ile indüklenen ferroptozu hızlandırabilir. Isı şok proteini beta-1'in (HSPB1) TRF1 ekspresyonunu inhibe ederek hücre içi demir konsantrasyonlarını daha da azaltabileceği ve bu nedenle aşırı eksprese edilen HSPB1'in ferroptozu önemli ölçüde

inhibe edebileceği bulunmuştur. Ayrıca ferritin, ferritin hafif zincir (FTL) ve ferritin ağır zincir 1'den (FTH1) oluşur. Demir metabolizmasının ana transkripsiyon faktörü olan demir yanıt elemanı bağlayıcı protein 2'nin (IREB2) ekspresyonunun inhibe edilmesi, FTL ve FTH1 ekspresyonunu önemli ölçüde artırabilir ve böylece erastin tarafından indüklenen ferroptozu inhibe edebilir (Li ve ark., 2020).

## Ferroptozda Lipid Peroksidasyon

### Mekanizmasının Rolü

Peroksil radikallerinin oluşumuyla lipid hidroperoksitler üretmek için oksijenin lipidlerle birleştiği süreç lipid peroksidasyonu olarak tanımlanmaktadır. Ferroptozun seçici olarak tercihen araşidonik asit (AA) gibi fosfatidiletanolamin içeren spesifik çoklu doymamış yağ asitlerini (PUFA'lar) oksitleyerek lipid peroksidasyonuna ve ferroptozu açtığı doğrulanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, AA-OOH-PE'nin ferroptozu indüklediğini göstermiştir. Bu süreçte, AA-CoA oluşumu asil-CoA sentetaz uzun zincirli aile 4 (ACSL4) tarafından katalize edilir. Ardından, lizofosfatidilkolin açıltransferaz 3 (LPCAT3) bunu AA-PE'ye esterleştirir ve bu da lipoksijenazlar (LOXs) tarafından AA-OOH-PE'ye oksitlenir. AA-OOH-PE içeriği indirgeme sisteminin kapasitesini aştığında, ferroptoz meydana gelecektir (Bai ve ark., 2020).



**Fig 3.** Ferroptoz sinyali yolu.



Membran fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) lipid peroksidasyonuna uğrayarak hücrel membranı doğrudan tahrip eder ve böylece ferroptoz yoluyla nekrotik hücre ölümüne neden olur. Glutasyon Peroksidaz 4 (GPX4), glutasyonu (GSH) oksitleyerek lipid peroksidi lipid alkole indirger ve böylece hücreleri normal koşullar altında ferroptozdan korur. GPX4'ün inaktivasyonu veya GSH'nin tükenmesi bu nedenle büyük lipid peroksidasyonuna yol açar ve ferroptozu indükler. Ferroptozu indükleyen bileşikler (FIN'ler) iki ana gruba ayrılır: xc- sistemini inhibe ederek GSH seviyelerini düşürenler (sınıf I FIN'ler) ve GPX4'ü doğrudan inhibe edenler (sınıf II FIN'ler). Çeşitli membran fosfolipidleri arasında araşidonik asit (AA) ve adrenik asit (AdA) içeren fosfatidiletanolamin (PE) ve fosfatidilkolin (PC) lipid peroksidasyonu için birincil hedeflerdir. Asil-KoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4 (ACSL4) serbest PUFA'ları CoA'ya bağlayarak yağ asil-CoA esterleri oluşturur ve bunlar lizofosfatidilkolin asiltransferaz 3 (LPCAT3) tarafından PC/PE'ye dahil edilir. PE-AA ve PE-AdA lipoksijenazlar (LOX'lar) tarafından oksitlenebilir. LOX, membran üzerinde lipid peroksidasyonunu indüklemek için fosfatidiletanolamin bağlayıcı protein 1'e (PEBP1) ihtiyaç duyabilir. Buna ek olarak, diğer oksijenazlar, örneğin NADPH oksidazlar (NOXs) ve sitokrom P450 oksidoredüktazın (POR) lipid peroksidasyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Lipid peroksidasyonuna, ferroptotik hücre ölümünün nihai itici gücü olduğu öne sürülen nonenzimatik otoksidasyon da aracılık eder. Buna karşın NO, lipid peroksidikallerle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu ve ferroptozu azaltır (Lee ve ark., 2021).

GPX4 inhibisyonunu takiben, lipid peroksitler önce perinükleer membranlarda ve daha sonra membran permeabilizasyonundan hemen önce plazma membranında birikebilir. İlk lipid peroksit birikiminin daha spesifik bir bölgesi ER'dir ancak bazı bağlamlarda lizozomlarda, peroksizomlarda veya mitokondride de ilk birikim meydana gelebilir. Bilinmeyen oksitlenmiş lipid türlerinin ilk birikimini takiben, ACSL4'ün aktivasyonu, transkripsiyon faktörü NRF2'nin inhibisyonu veya değiştirilmiş iyon akışları yoluyla

plazma membranında lipid peroksidasyonunu artıran ileri beslemeli döngüler, bazı lipid peroksidasyon eşik seviyeleri aşıldığında hücre ölümünün gerçekleşmesine yardımcı olabilir. Bununla birlikte, membran lipid peroksit birikiminin erken evrelerinde artan Ca<sup>2+</sup> akışları, membran hasarını sınırlayabilen ve ölümcül membran permeabilizasyonunu önleyebilen taşıma için gerekli endosomal ayırma kompleksi III (ESCRT-III) proteinleri merkezli membran onarım mekanizmalarını da tetikleyecektir. PUFA'ların alımı ve metabolizması ile PUFA fosfolipidlerinin (PUFA-PL'ler) sentezi, ferroptozu karşı hücrel hassasiyeti önemli ölçüde şekillendirir. Buna karşılık, daha az oksitlenebilir tekli doymamış yağ asitlerinin (MUFA'lar) daha fazla oksitlenebilir PUFA'ların yerine alımını veya sentezini ve ardından fosfolipidlere dahil edilmesini destekleyen süreçlerin evrensel olarak lipid peroksidasyonunu sınırladığı ve böylece ferroptozu önlediği görülmektedir. Ekzojen MUFA'larla inkübasyon veya ACSL4'ün silinmesi gibi ferroptozu engelleyebilen belirli koşullar, perinükleer membranlarda lipid peroksit birikimini engellemiyor gibi görünse de ferroptozun başlamasını tamamen engellemektedir. Bir bütün olarak ele alındığında bu sonuçlar, hücrel düzeyde ferroptoz indüksiyonunun karmaşıklığını vurgulamaktadır (Pope ve Dixon., 2023).

## Alzheimer Hastalığında Hücre Ölüm

### Mekanizması Ferroptozun Rolü

Demansın en yaygın şekli olan Alzheimer hastalığı (AH), zaman içinde giderek kötüleşen bilişsel işlev, öğrenme ve bellekte azalma ve nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize bir hastalıktır. Çalışmalar, AH ile ilişkili beyin patolojik değişikliklerinin demans semptomları ortaya çıkmadan 20 yıl veya daha uzun bir süre önce başladığını ve hastaların belirgin hafıza ve dil bozuklukları yaşamasının yıllar aldığını göstermiştir. Bunun nedeni, beyinde düşünme ve hafıza ile ilişkili nöronların hasar görmesidir. Epidemiyoloji, Alzheimer hastalığının 50 milyondan fazla insanı etkilediğini ve hasta sayısının hala hızla arttığını, giderek dünyanın en pahalı ve ölümcül hastalıklarından biri haline geldiğini göstermektedir.

Alzheimer hastalığının patogenezi net değildir, ancak altta yatan mekanizmalar arasında çözünmeyen amiloid plakları oluşturmak için çözünür amiloidin toplanması, tau proteininin anormal fosforilasyonu ve hücre içi nörofibriler yumakların (NFT'ler) oluşumu, nöroinflamasyon, ferroptoz, oksidatif stres ve metal iyon bozukluğu vb. yer almaktadır (Zhao ve ark., 2023).

Hücre dışı SP'lerin ve hücre içi NFT'lerin birikiminin yanı sıra, demir dishomeostazi, lipid peroksidasyonu ve oksidatif hasar da Alzheimer patolojisine dahil edilmektedir. Bu koşullar ferroptozda da önemli bir rol oynamaktadır, bu da ferroptozun AH ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir, ancak bu olası ilişkiyi araştıran nispeten az sayıda doğrudan çalışma vardır (Zheng ve ark., 2021). Bu bölümde, demir metabolizması, lipid peroksidasyonu ve GSH/GPX4 eksenini açısından AH ve ferroptoz arasındaki potansiyel ilişkiyi tanımlamayı ve ferroptoz ile AH arasındaki potansiyel ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarını gözden geçirmeyi hedeflemekteyiz.

## Alzheimer Hastalığında Demir Metabolizması

### Alzheimer Hastalığında Aşırı Demir

#### Birikimi

Merkezi sinir sisteminde demir elementi, oksijen taşınması, DNA sentezi, mitokondriyal solunum ve nörotransmitterlerin sentezi ve metabolizması gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde kilit rol oynamaktadır. Bununla birlikte, demir seviyesi vücudun fizyolojik gereksinimlerini aştığında, fazla demir bir dizi patolojik süreçle dokulara, hücrelere ve proteinlere zarar vererek yıkıcı etkilere sebebiyet verebilir. Beyindeki demir seviyeleri, fizyolojik homeostazi korumak için sıkı bir şekilde modüle edilmektedir. Beynin belirli bölgelerindeki aşırı demir (bölgesel sideroz), özellikle korteks ve hipokampüste nörotoksiteyi ilerlettiği görülmektedir. Bu nedenle, beyinde demir dengesini korumak oldukça önemlidir (Wu ve ark., 2023).

1953 yılında histokimyasal tekniklerle AH hastalarının korteksinde artmış demir bulunmuştur. Sonraki birkaç yıl içinde araştırmacılar, AH hastalarının beyinlerinin amigdala,

hipokampus ve koku alma yollarında art arda aşırı demir birikimi bulmuşlardır. Demir birikimi, A $\beta$  plaklarının ve NFT'lerin yanlış katlanma sürecine katılmaktadır. Araştırmacılar AH beyinde A $\beta$  agregasyonu ve NFT'lerde seçici demir birikimi tespit etmişlerdir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile birleştirildiğinde, beyin demir yükünün A $\beta$  birikimine bağlı bilişsel eksikliklerle pozitif ilişkisinin olduğu ve demirin, bilişsel bozukluğu şiddetlendirmek için A $\beta$  ile birleşebileceği gösterilmiştir. Beyindeki demir fazlalığı, sadece AH patogenezinde rol oynamakla kalmaz aynı zamanda hafif bilişsel bozukluğun (MCI, AH'nin erken bir aşaması) AH'ye dönüşümünün bir öngörücüsü olduğunu da belirtmek gerekmektedir. Dahası, farklı bölgelerdeki ferritin (FT) seviyesi AH için önemli bir belirleyicidir. Tau/A $\beta$ 42 oranına benzer şekilde, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) FT, MCI'nin AH'ye ilerlemesini tahmin etmek için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. BOS'ta FT'nin azalması, MCI'nin AH'ye dönüşmesini 3 yıla kadar geciktirebilir. Ayrıca, serumdaki FT seviyesi, AH'nin erken teşhisi için bir belirteç olan neokortikal amiloid- $\beta$  yükü (NAL) miktarı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Yüksek NAL grubunda, düşük NAL grubuna kıyasla daha yüksek serum FT seviyeleri gözlenmektedir, bu da serumdaki FT seviyesinin erken AH için bir belirteç olabileceğini kanıtlayabilir. Özetle, beyindeki aşırı demirin, AH'nin patolojik ilerlemesinde rol oynadığı ve AH için bir biyobelirteç olma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir. A $\beta$  öncü proteini (APP), tau ve apolipoprotein E (APOE) gibi AH ile ilişkili birkaç protein, serebral demir homeostazını modüle edebilir. Bu proteinlerdeki hastalıkla ilişkili değişiklikler, demir biyokimyasını etkileyebilir ve ferroptotik hasarla ilişkili olabilir (Wu ve ark., 2023).

### A $\beta$ öncü proteini (APP) ve Demir Dengesi

A $\beta$  öncü proteinindeki (APP) proteolitik bölünme  $\alpha$ -sekretaz veya  $\beta$ -sekretaz ve  $\gamma$ -sekretaz içeren enzim kompleksleri yoluyla meydana gelen amiloidoz ve amiloidoz olmayan şekilde iki gruba ayrılmaktadır. Amiloid protein üretimi, APP'nin N- ve C-termininin  $\beta$ - ve  $\gamma$ -sekretazlar tarafından ardışık olarak bölünmesini ve böylece A $\beta$  peptitlerinin (genellikle 38, 40 ve 42 amino asit uzunluğunda) üretilmesini

ve salınmasını içerir. Aβ peptidleri salgılandıktan sonra Aβ oligomerleri, Aβ protofibrilleri ve Aβ fibrilleri oluşturmak üzere toplanır ve bunlar daha sonra amiloid plakları oluşturmak üzere üst üste yığılır. Aşırı hücre içi demir birikimi, furin (kesme aktif bir proteaz) transkripsiyonunu inhibe ederek β-sekretaz aktivitesini artırır, böylece amiloid protein üretim yolu üzerinden doğrudan Aβ üretimini arttırmış olur. Amiloid olmayan protein üretim süreci, APP'nin α-sekretaz aracılı bölünmesini içerir ve çözünür amiloid öncü proteini (sAPP)α ve 83-amino asit CTF (C83) ile sonuçlanır. APP'nin amiloidoz dışı işlenmesinin, α-sekretaz aktivitesini ve sAPPα'nın primer korteks nöronlarındaki dağılımını etkileyen demir tedavisinden etkilendiği bildirilmiştir. APP, plazma membranındaki ferroportini (Fpn) bağlar ve stabilize eder ve demir salınımını kolaylaştırır. APP nakavt farelerin beyinlerindeki Fpn seviyeleri aşağı doğru düzenlenmiş ve beyindeki demir çıktı kapasitesi önemli ölçüde azalmıştır. Ayrıca, demir içeriği artmış ve buna kortikal nöronların oksidatif stresi eşlik etmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada APP ailesindeki mutasyonların Fpn'nin yerini değiştirerek nöronlardaki demiri etkileyebileceği gösterilmiştir. Dahası, APP'nin post-translasyonel modifikasyonları (glikozilasyon veya fosforilasyon gibi) APP'nin hücre yüzeyine taşınmasını engellemiştir. Böylece *FPN1*'in stabilitesine müdahale ederek hücre yüzeyindeki *FPN1* seviyesini azaltmış, nöronal demir homeostazını değiştirmiş ve hücre içi demir tutulmasına yol açmıştır. Özetle, APP demir ile etkileşime girerek AH hasarında önemli bir rol oynamaktadır (Wu ve ark., 2023).

### Tau Proteini ve Demir Dengesi

Tau proteini, birincil işlevi mikrotübül oluşumunu ve stabilizasyonunu teşvik etmenin yanı sıra aksonal taşıma ve nöron sağkalımını sürdürmek olan yüksek oranda çözünür, mikrotübülle ilişkili bir proteindir. Bir fosfoprotein olarak, fosforilasyon modifikasyonu mikrotübül oluşumunu uyarma yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilir. Ayrıca, hiperfosforilasyonun tau agregasyonunun oluşumu için kritik olduğu varsayılmaktadır ve proteozom veya otofaji yoluyla

degradasyonunu değiştirmektedir. Nöronal mikrotübülleri stabilize etme, aksonal büyüme teşvik etme ve aksonal taşınmayı düzenleme rolünün yanı sıra tau, nöronal demir akışını kolaylaştırma işlevi de görür. Lei ve ark. (2012) tau eksikliğinin (yani çözünür tau kaybının) APP aracılı demir aktarımını bozabileceğini ve ardından nörotoksik demir birikimine ve nörodejenerasyona yol açabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca, nörofibriler yumaklardaki (NFT'ler) toplanmış tau proteini, biliverdin, serbest demir ve karbon monoksit (CO) üretmek için hücrel hemi oksitleyebilen heme oksijenaz-1'in (*HO-1*) indüksiyonu ile ilişkilidir. Serbest kalan demir daha sonra Fenton reaksiyonunu katalize ederek beyin hücre içi oksidatif stresini devam ettiren yüksek seviyelerde endojen reaktif oksijen türleri (ROS) üretir. Bu bulgular, tau proteininin hücrel demir homeostazının düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynadığını ve tau anormalliğinin hücre içi aşırı demir yüküyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (Wang ve ark., 2022).

Demir, tau fosforilasyonunu modüle edebilir; dahası, hiperfosforile tau birikimini tetikleyebilir. Çalışmalar NFT'lerin demir redoksu ile ilişkili olduğunu göstermiştir.  $Fe^{3+}$ 'ün  $Fe^{2+}$ 'ye indirgenmesi tau agregasyonunu tersine çevirmiştir; bunun nedeni  $Fe^{3+}$ 'ün Aβ peptidinin histidin kalıntılara bağlanması ve bu sinyali aşağı akım tau proteinine iletmesi olabilir. Hücre kültürü modellerinde, demir, tau'daki demir bağlama motifi ve insülin sinyalleme düzensizliği yoluyla hiperfosforile tau'nun agregasyonuna yol açabilir. Çalışmalar, tau proteininin nöronal mikrotübülleri stabilize ederek demir taşınmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Normal fizyolojide, tau proteini hücre zarına taşınarak hücrel demir akışını düzenleyebilir ve tau proteininin hiperfosforilasyonu ve agregasyonu da demir akışını etkileyerek nöronal demir birikimine yol açabilir. Ayrıca, demir birikimi nörodejeneratif bölgelerde NFT'lerle birlikte lokalize olur (Wang ve ark., 2022). Kısacası, tau proteini demir ile etkileşime girmekte ve AH patolojik sürecine katılmaktadır.

## ApoE ve Demir Dengesi

Apolipoprotein E (APOE - gen; apoE - protein), Alzheimer hastalığı (AH; risk  $\epsilon 2 < \epsilon 3 < \epsilon 4$ ) için risk oluşturan üç ortak izoformu olan 34 kDa lipid taşıyıcı bir glikoproteindir. APOE alel varyasyonunun bu riski nasıl sağladığı tartışılmaktadır, ancak apoE'nin sinaptik fonksiyonun düzenlenmesi, nörogenez, yanlış katlanmış proteinlerin uzaklaştırılması ve inflamasyon gibi çeşitli fizyolojik rolleri öne sürülmüştür. APOE  $\epsilon 4$  taşıyıcılarının bir özelliği de düşük beyin omurilik sıvısı (BOS) apoE proteini seviyeleridir. Düşük BOS apoE düzeyleri de genotipten bağımsız olarak AH'nin bir özelliğidir. Daha önce BOS apoE düzeyleri ile ferritin (beyin demirinin bir biyobelirteci) arasında şaşırtıcı bir korelasyon tespit edilmiş ve APOE  $\epsilon 4$  taşıyıcılarında BOS ferritininin  $\approx 20$  daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Son veriler, AH'de kortikal demir yükünün hastalığın ilerlemesini öngördüğünü ortaya koymaktadır. Ayrıca, yüksek BOS ferritininin pre-semptomatik APOE  $\epsilon 4$  taşıyıcılarında yedi yıl içinde hızlanan bilişsel gerilemeyi öngördüğünü ve bilişsel olarak gerileyen deneklerden stabil olanları ayırt edebildiği bulunmuştur. BioFINDER kohortunda, daha yüksek BOS ferritin düzeyleri,  $\epsilon 4$  taşıyıcılarında  $\epsilon 4$  olmayanlara kıyasla daha güçlü olan biyobelirteç onaylı klinik AH ile ilişkilendirilmiştir (Ayton ve ark., 2021). Ayrıca, yüksek hücre dışı demir seviyeleri nöronlarda APOE- $\epsilon 4$  ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyerek A $\beta$  birikimini şiddetlendirmiştir (Xu ve ark., 2016). Sonuç olarak, demir homeostazı AH'nin patolojik mekanizmasında ferroptoz ile yakından ilişkilidir.

## Alzheimer Hastalığında Lipid Metabolizması

### Alzheimer Hastalığında Lipid

### Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu (LPO) başlatma, yayılma ve sonlandırma olmak üzere üç farklı aşama ile karakterize edilen kontrolsüzce ilerleyen enzimatik olmayan bir süreçtir. Hidroksil, alkoksil veya peroksil radikalleri tarafından başlatılan LPO, doymamış yağ asitlerinin karbon-karbon çift bağına bitişik metilen grubunda hidrojen soyutlaması yoluyla

ilerler. Karbon merkezli lipid radikalının oksijenlenmesi, daha sonra bitişik doymamış yağ asitlerinden bir hidrojen soyutlayan bir lipid peroksil radikali üretir ve kendi kendini sürdüren bir zincir reaksiyonu başlatarak ilk oksidatif olayın amplifikasyonuna yol açar. Sonlandırma ya radikal-radikal nötralizasyonu ya da  $\alpha$ -tokoferol, yani E vitamini gibi zincir kırıcı antioksidanlarla radikal etkileşimi sonucu gerçekleşir (Yin ve ark. 2011).

LPO'nun ikincil yan ürünleri ya oksijenli lipid yeniden düzenleme ürünleri ya da ayrılmış hidroperoksit yan ürünleri olarak kategorize edilebilir. Oksijenli lipid yeniden düzenleme ürünleri arasında çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) araşidonik asitten (ARA) türetilen izoprostan (IsoP) izomerleri ve PUFA dokosaheksaenoik asitten (DHA) türetilen nöroprostan (NeuroP) izomerleri bulunur. Fosfolipitlerin ana bileşeni olan PUFAs (çoklu doymamış yağ asitleri), özellikle (1Z, 4Z) pentadien grubu içerenler, lipid peroksidasyonuna en duyarlı olanlardır. Antioksidan sistemin aşırı lipid peroksidasyonunu kontrol edememesi durumunda, bozulmuş redoks homeostazisi meydana gelir ve bu da farklı patolojik durumlarda oksidatif stres hasarına yol açar. Neuronlarda büyük miktarda PUFA bulunması nedeniyle, bunlar ROS (reaktif oksijen türleri) saldırısına daha yatkın olup lipid peroksidasyonu kaskadına yol açabilir ve bu durum tersine daha fazla ROS üretimine neden olarak bir kısır döngü yaratabilir.

Membran fosfolipitleri ve yağ asitleri, Alzheimer hastalarında, bol miktarda SP'ler (amiloid beta plakları) ve NFT'ler (neurofibriler yumaklar) içeren bazı spesifik beyin bölgelerinde önemli ölçüde azalır. Membran fosfolipitlerinin bu kaybı, artmış lipid peroksidasyonu ile meydana gelebilir. Toksik A $\beta$  peptidi ve bol miktarda beyin demiri, serbest radikal üretiminin aşırı şekilde artmasına neden olabilir, bu radikaller doymamış yağ asitleriyle lipid peroksidasyonu yoluyla etkileşime girerek, membran fosfolipitlerinin kaybına ve AH patolojisinde görülen oksidatif stres hasarına yol açabilir. Hücre kültürü ve hayvan çalışmaları ile AH otopsi örnekleri, lipid peroksidasyonunda rol oynayan bazı

enzimlerin, LOX'lar, COX'lar, sitokrom c ve NOX'lar dahil olmak üzere, AH patolojisinin etiyolojisinde önemli rol oynadığını göstermiştir (Zheng ve ark., 2021). Örneğin, 12/15-lipooksijenaz (12/15-LOX) enzimi aktivitesi, AH hastalarının beyinlerinde belirgin şekilde artmış ve bu seviyeler, AH fare modellerinde hafıza ve öğrenme yeteneklerini de etkilemiştir. Bu bulgular, lipid peroksidasyonunun AH patolojik ilerlemesinde olası bir rolünü göstermektedir. Hücrelerdeki PUFA yoğunluğu ne kadar yüksekse, lipid peroksidasyonu ve ferroptoz tarafından neden olunan hasar o kadar büyük olur. Lethal seviyelere kadar büyük miktarda lipid peroksit birikimi, ferroptozun bir özelliğidir. Lipid peroksidasyonunun biyomarkerleri, AH patolojisinde artmıştır. A $\beta$ , ferroptoz lipid peroksidasyon süreci ile de potansiyel bir bağlantıya sahiptir. Deneyler, beyindeki A $\beta$  oligomer açısından zengin bölgede 4-HNE gibi lipid peroksitlerin seviyesinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir, bu da A $\beta$  açısından zenginleşmenin lipid peroksidasyonunu içerebileceğini düşündürmektedir. A $\beta$  oligomerleri lipid çift katmanlarına gömülebilir, serbest radikal sentezi sırasında membran fosfolipidlerinin dehidrojenasyon etkinliğini etkileyebilir ve ferroptoz lipid peroksidasyonunun enzimatik olmayan süreçlerinin başlangıcını kontrol edebilir (Garcia-Vinuales ve ark., 2022).

Ferroptoz lipid peroksidasyon yolunda önemli bir antioksidan olan CoQ10, AH modeli farelerin serebral korteks ve hipokampusundeki A $\beta$  seviyelerini azaltmıştır (Plascencia-Villa ve Perry, 2021). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, patolojik A $\beta$  hücre içi amiloid toksitesinin oksitosin/ferroptoz ile düzenlenen hücre ölümünü indüklediği bulunmuştur. AH'nin önemli bir patolojik ürünü olan A $\beta$  ile ferroptoz lipid peroksidasyon sürecinin birbiriyle etkileşime girebileceğini göstermiştir (Huang ve ark., 2020). Bununla birlikte anormal fosforile tau proteini de ferroptoz lipid peroksidasyon süreci ile ilişkilidir. Fosforile tau proteininin hücre membranının lipid çift katmanına bağlandığı ve sitotoksik bir tau-fosfolipid kompleksi oluşturmak için membran fosfolipidleriyle etkileşime girdiği doğrulanmıştır, ancak ikisi arasındaki spesifik etki

mekanizması bilinmemektedir (Bok ve ark., 2021). Çalışmalar, A $\beta$  peptidlerinin ve anormal fosforile tau proteininin lipid peroksidasyonuna neden olduğunu ve bunun sonucunda lipid peroksidasyon ürünlerinin de APP işlenmesini teşvik ettiğini, böylece A $\beta$  peptidlerinin birikimini arttırdığını göstermiştir. Sonuç olarak, lipid peroksidasyonu AH patolojisinde önemli bir rol oynamakta ve bazı lipid peroksidasyon ürünlerinin, erken ve invaziv olmayan tanı için bir temel sağlayabileceği düşünülmektedir (Wu ve ark., 2023).

### Lipid Peroksidasyonunda Demirin Rolü

Serbest demir son derece reaktif bir element olup daha az reaktif bir formda farklı hücre bileşenlerinde depolanır. Buna rağmen, hücre içindeki serbest demir veya değişken demir havuzu, Fenton reaksiyonu ile ROS üretme kapasitesine sahiptir, yani Fe<sup>2+</sup> ile hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) arasındaki etkileşim ve sonrasında Fe<sup>3+</sup> ve hidroksit anyonunun oluşumu. Bu nedenle, demir içeriği sıkı bir şekilde düzenlenmelidir. Serbest demir, peroksidasyonu iki mekanizma ile başlatabilir ve yayabilir: doğrudan lipid hidroperoksit (LOOH) ile etkileşim veya hidrojen peroksit ile reaksiyon.

Fe<sup>2+</sup> LOOH ile reaksiyona girerek Fenton reaksiyonu yoluyla Fe<sup>3+</sup> ve LO $\cdot$  oluşturabilir. Ayrıca, Fe<sup>2+</sup>'in LOOH ile etkileşimi, Haber-Weiss reaksiyonu yoluyla LOO $\cdot$  üretir. Dahası, demir, lipooksijenazların demir bağımlı enzimler olması nedeniyle enzimatik peroksidasyona da dahil olur. Ayrıca, serbest demir, ikincil lipid peroksidasyon yan ürünlerinin elektrofille reaksiyona girerek parçalanmasına da katılır (Zhao ve ark., 2021).

Demirin lipid peroksidasyonundaki rolü iyi bir şekilde açıklanmış olsa da aşırı demir yüklenmesindeki lipid peroksidasyonunun etkisi yeterince ele alınmamıştır. Hücre zarlarındaki aşırı lipid peroksidasyonunun, normal işlevini bozan lipitler ve proteinleri hasara uğratarak özellikle mitokondri gibi organellerin ve membran bağımlı süreçlerin, örneğin veziküler trafik ve otofaji/mitofaji, işlevlerini

değiştirdiği hipotez edilmiştir. Bu değişiklikler, demir açısından zengin lipofuscin şeklinde demir birikimini tetikleyebilir (Villalón-García ve ark., 2022). Ayrıca, lipofuscin demiri çekerek Fenton reaksiyonunu katalize eden ve serbest radikal oluşumunu artıran redoks aktif bir yüzey oluşturur ve bunun sonucunda da lipid peroksidasyonunu artırır.

Villalón-García ve ark. (2022), Fosfolipaz A2 ile ilişkili nörodejenerasyon (PLAN) patofizyolojisini taklit etmeyi amaçlayarak lipid peroksidasyonunu indüklemek amacıyla radikal bir başlatıcı olan tert-Bütül peroksit ile demir ve lipofuscin birikimini değerlendirmişlerdir ve lipid peroksidasyonunun sağlıklı kontrol hücrelerinde indüklenmesinin demir/lipofuscin birikimine yol açtığını, kontrol hücrelerine demir takviyesi yapmanın lipid peroksidasyonunu artırdığını bulmuşlardır. PLAN ve kontrol hücre modellerindeki bu bulgulara dayanarak, lipid peroksidasyonunun temelde demir/lipofuscin birikimini indüklediği ve demir/lipofuscin birikiminin de lipid peroksidasyonunu bir kısır döngü içinde indüklediği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte vitamin E 'nin ise lipid peroksidasyonunun yayılmasını engelleyen ve etkili bir ferroptozis inhibitörü olarak, lipid peroksidasyonunu ve demir/lipofuscin birikimini azalttığı, mitokondriyal disfonksiyonu düzelttiği ve PLAN hücre modellerindeki ana patolojik değişiklikleri iyileştirdiği bildirilmiştir (Villalón-García ve ark., 2022; Villalón-García ve ark., 2023).

### Alzheimer Hastalığında Redoks Dengesi

Redoks reaksiyonları genellikle metabolik yolların bir parçasıdır ve katabolik ve anabolik reaksiyonlarda rol oynar. Bu nedenle, moleküllerin parçalanması ve enerjinin serbest bırakılması, ayrıca aminoasitler/proteinler, yağ asitleri/lipidler ve nükleotitler/nükleik asitler gibi kompleks moleküllerin biyosentezi için gereklidir. Redoks homeostazi, sağlıklı fizyolojik homeostazın önemli bir parçasıdır. Anormal demir seviyeleri veya serbest demirin (LIP) varlığı, oksidatif stres oluşturarak beyin metabolizmasını değiştirebilir ve bu durum, beyin oksidatif hasara karşı yüksek derecede hassas

olduğundan nörodejenerasyona yol açabilir. Oksidatif stres belirteçleri (tiobarbitürik asit reaktif maddeler, 3-nitrotirozin, protein karbonil grupları, 4-HNE ve akrolein gibi) AH hastalarında artarken, antioksidan enzimler (GPX, glutatyon-S-transferaz ve süperoksit dismutaz gibi) MCI, hafif AH ve AH hastalarının frontal korteks dokularındaki mitokondri ve sinaptomozom bölümlerinde azalmıştır. GSH, çoğunlukla sitoplazmada ve bazı organellerde (örneğin mitokondri) bulunan önemli bir hücrel enzim olmayan antioksidandır. Ferroptozda kritik olan birçok biyolojik süreçte rol oynamaktadır. AH ile ilişkili GSH seviyeleri, hem in vitro hem de in vivo AH'nin gelişimi ve ilerlemesinde bulunmuştur GSH seviyeleri, beyin amiloidozu ve AH patolojisiyle yakından ilişkilidir. GSH, Fe<sup>2+</sup> ile bağlanarak demir bağımlı oksidasyonu engellemek için kararsız LIP'te bulunur ve GPX4 aracılı lipid detoksifikasyonu için bir substrat olarak görev yaparak redoks homeostazını iki açıdan korumaktadır (Friedmann Angeli ve ark., 2014). Birçok çalışma, GSH içeriğindeki değişikliklerin redoks homeostazını bozduğunu ve AH'de ferroptozun oluşumu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Hambricht ve ark., 2017).

Casley ve ark. (2002), Aβ eklenmesinin kültürlenmiş nöronlarda GSH tükenmesine yol açabileceğini bildirmiştir. Tersine, GSH öncüsü gamma-glutamil sistein etil esterinin (GCEE) verilmesi, hücrel GSH seviyelerini artırmış ve nöronal hücrelerde Aβ ile indüklenen nörotoksititeye karşı koruyucu rol üstlenmiştir. Ayrıca, AH'nin başlangıcı ve ilerlemesi sırasında in vitro ve in vivo beyindeki GSH seviyelerinde azalmalar gözlemlenmiştir. Bu bulgular, GSH homeostazındaki bozulmanın AH patolojisiyle ilişkili olduğunu güçlü bir şekilde göstermektedir. GSH seviyelerindeki değişikliklerin yanı sıra, GSH ile 4-HNE arasındaki reaksiyonu katalize eden GSH ile ilişkili antioksidan enzim olan glutatyon S-transferazlarının (GST) AH patolojisinde değiştiği de görülmüştür (Aquilano ve ark., 2014). GST'lerin enzim aktivitesi ve protein seviyeleri, AH hastalarında çoğu beyin bölgesinde ve beyin omurilik sıvısında (BOS) önemli ölçüde azalmıştır (Lovell ve ark., 1998). Dahası, glutatyon S-transferaz omega-1 ve 2 genleri

(*GSTO1*, *GSTO2*) polimorfizmleri, AH'nin daha erken başlangıcı için risk faktörleri olarak ilişkilendirilmiştir (Allen ve ark., 2012). Bu nedenle, *GSH* seviyelerinin geri kazandırılması, AH ilerlemesini hafifletmenin etkili bir yolu olabilir. *GSH* sentezinin bozulmasının yanı sıra, *Gpx4*'ün inhibe edilmesi, ferroptozla ilişkili AH patogenezinde başka bir hassasiyet faktörüdür (Friedmann Angeli ve ark., 2014). *GPX4*, antioksidan enzim ailesinin bir üyesi olup sekiz izoenzimden (*GPX1-GPX8*) oluşur ve bunlar arasında en yaygın olarak beyin dokusunda ifade edilen *GPX4*, *GSH* veya diğer biyolojik redüktantlar tarafından hidroperoksitleri katalize eder. *GPX4*, toksik lipid hidroperoksitlerini, *GSH*'yi substrat olarak kullanarak toksik olmayan lipid alkollerine indirger. *GSH*'nin tükenmesi veya doğrudan *GPX4* inhibisyonu, lipid peroksidasyonuna/oksidatif strese yol açabilir ve nihayetinde hücre ölümüne neden olabilir. *GPX4*'ün, Alzheimer hastalığında ferroptozun kritik bir düzenleyici enzimi olduğu gösterilmiştir (Yang ve ark., 2014).

*GPX4* beyin indüksiyonlu knockout farelerinde, hipokampusta nörodejenerasyon ve bilişsel bozulma gözlemlenmiştir. Ayrıca, *GPX4* translasyonunu kontrol eden guanin-zengin dizi bağlayıcı faktör 1 (*Grsf1*) ekspresyonu, AH fare beyinlerinde azalmıştır. *Gpx4*'ün ön beyinde, AH patolojisinde sıklıkla etkilenen bölgede yok edilmesi, *Gpx4* beyin indüklenebilir knockout (*Gpx4BIKO*) farelerinde bilişsel bozulma ve hipokampal nörodejenerasyona yol açmıştır. Ayrıca, yüksek lipid peroksidasyonu, hücre dışı sinyal regülasyonlu kinaz (*ERK*) aktivasyonu ve artmış nöroinflamasyon gibi ferroptozun klasik özellikleri de gözlemlenmiş ve ferroptoz inhibitörü ile tedavi, bu farelerde nörodejenerasyonu iyileştirebilmiştir (Hambright ve ark., 2017).

Dahası, *Gpx1* ve *Gpx4*'teki polimorfizmler, Güney Brezilya popülasyonunda hafıza bozulması ve AH ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Mevcut çalışmalar, AH hastalarından alınan beyin hücrelerinde *GSH* bozulması, *GPX4* inaktivasyonu, artmış ROS'a yol açan demir metabolizması dengesizliği, lipid peroksidasyonu ve mitokondriyal

anormallikler dahil olmak üzere ferroptoz benzeri biyokimyasal ve morfolojik özellikler sergilediğini ve demir metabolizması bozukluğunun amiloid beta (A $\beta$ ), senil plaklar (SP'ler) ve nörofibriller yumaklarla (NFT) yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Pena-Bautista ve ark., 2018).

Bir bütün olarak ele alındığında bu bulgular, azalmış *GSH* içeriği ve düşük *Gpx4* seviyelerinin redoks dengesizliğine yol açtığını ve bu redoks homeostaz yolu hedef alındığında AH'deki ferroptoz ile ilişkili hasarın hafifletilebileceğini düşündürmektedir.

## SONUÇ

Alzheimer hastalığı, patolojik ve klinik olarak heterojen bir grup hastalıktır ve birden fazla faktör, hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini etkileyebilir. Şu anda onaylanmış klinik ilaçlar, AH'nin semptomlarını kontrol etmekte ancak ilerlemesini tedavi edememektedir. AH'nin sağlık sistemleri, aileler ve bireyler üzerindeki ağır yükü göz önüne alındığında, AH patofizyolojisinden sorumlu temel mekanizmaları keşfetmeye acil bir ihtiyaç vardır.

Şimdiye kadar, AH'nin patogenezinde yer alan birkaç farklı moleküler mekanizma ve yolak gösterilmiştir; bunlar arasında demir dengesizliği, lipid peroksidasyonu ve bozulmuş glutatyon metabolizması bulunmaktadır; bunların hepsi ferroptotik hücre ölümü ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ferroptoz tanımlandığından beri, patogenezi ve klinik uygulamaları araştırmaların ilgi odağı olmuştur. Yeni bir hücre ölümü şekli olarak, birçok çalışmada kanser tedavi müdahalesindeki potansiyeline odaklanılmıştır.

AH ile ferroptoz arasındaki mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamıştır ancak AH'deki demir dengesizliği, lipid peroksidasyonu ve *GSH/GPX4* ekseninin bozulması gibi dolaylı kanıtlar, ferroptozun AH patogenezine dahil olduğunu bize göstermektedir. Bu nedenle, bu görüşü doğrulamak amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve bu tür çalışmalardan elde edilecek sonuçların, AH'nin seyrini

değiştirebileceği ve AH'li hastalar için fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması içinde olmadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

Alim, I., Caulfield, J. T., Chen, Y., Swarup, V., Geschwind, D. H., Ivanova, E., ... & Ratan, R. R. (2019). Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke. *Cell*, 177(5), 1262-1279.

Allen, M., Zou, F., Chai, H. S., Younkin, C. S., Miles, R., Nair, A. A., ... & Ertekin-Taner, N. (2012). Glutathione S-transferase omega genes in Alzheimer and Parkinson disease risk, age-at-diagnosis and brain gene expression: an association study with mechanistic implications. *Molecular neurodegeneration*, 7, 1-12.

Aquilano, K., Baldelli, S., & Ciriolo, M. R. (2014). Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant. *Frontiers in pharmacology*, 5, 196.

Ayton, S., Janelidze, S., Roberts, B., Palmqvist, S., Kalinowski, P., Diouf, I., ... & Hansson, O. (2021). Acute phase markers in CSF reveal inflammatory changes in Alzheimer's disease that intersect with pathology, APOE ε4, sex and age. *Progress in Neurobiology*, 198, 101904.

Bai, Q., Liu, J., & Wang, G. (2020). Ferroptosis, a regulated neuronal cell death type after intracerebral hemorrhage. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, 591874.

Bannai, S., & Kitamura, E. (1980). Transport interaction of L-cystine and L-glutamate in human diploid fibroblasts in culture. *The Journal of biological chemistry*, 255(6), 2372-2376.

Bayır, H., Dixon, S. J., Tyurina, Y. Y., Kellum, J. A., & Kagan, V. E. (2023). Ferroptotic mechanisms and therapeutic targeting of iron metabolism and lipid peroxidation in the kidney. *Nature Reviews Nephrology*, 19(5), 315-336.

Bok, E., Leem, E., Lee, B. R., Lee, J. M., Yoo, C. J., Lee, E. M., & Kim, J. (2021). Role of the lipid membrane and membrane proteins in tau pathology. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 653815.

Cao, J. Y., & Dixon, S. J. (2016). Mechanisms of ferroptosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73, 2195-2209.

Casley, C. S., Land, J. M., Sharpe, M. A., Clark, J. B., Duchon, M. R., & Canevari, L. (2002). 6-Amyloid fragment 25-35 causes mitochondrial

dysfunction in primary cortical neurons. *Neurobiology of disease*, 10(3), 258-267.

Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., ... & Stockwell, B. R. (2012). Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *cell*, 149(5), 1060-1072.

Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y. Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., ... & Conrad, M. (2017). ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nature chemical biology*, 13(1), 91-98.

Dolma, S., Lessnick, S. L., Hahn, W. C., & Stockwell, B. R. (2003). Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer cell*, 3(3), 285-296.

Du, Y., & Guo, Z. (2022). Recent progress in ferroptosis: inducers and inhibitors. *Cell death discovery*, 8(1), 501.

Feng, J., Lu, P. Z., Zhu, G. Z., Hooi, S. C., Wu, Y., Huang, X. W., ... & Lu, G. D. (2021). ACSL4 is a predictive biomarker of sorafenib sensitivity in hepatocellular carcinoma. *Acta Pharmacologica Sinica*, 42(1), 160-170.

Friedmann Angeli, J. P., Schneider, M., Proneth, B., Tyurina, Y. Y., Tyurin, V. A., Hammond, V. J., ... & Conrad, M. (2014). Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nature cell biology*, 16(12), 1180-1191.

García-Viñuales, S., Sciacca, M. F., Lanza, V., Santoro, A. M., Grasso, G., Tundo, G. R., ... & Milardi, D. (2021). The interplay between lipid and Aβ amyloid homeostasis in Alzheimer's Disease: risk factors and therapeutic opportunities. *Chemistry and Physics of Lipids*, 236, 105072.

Hambright, W. S., Fonseca, R. S., Chen, L., Na, R., & Ran, Q. (2017). Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration. *Redox biology*, 12, 8-17.

Huang, L., McClatchy, D. B., Maher, P., Liang, Z., Diedrich, J. K., Soriano-Castell, D., ... & Currais, A. (2020). Intracellular amyloid toxicity induces oxytosis/ferroptosis regulated cell death. *Cell death & disease*, 11(10), 828.

Ingold, I., Berndt, C., Schmitt, S., Doll, S., Poschmann, G., Buday, K., ... & Conrad, M. (2018). Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis. *Cell*, 172(3), 409-422.

Kist, M., & Vucic, D. (2021). Cell death pathways: intricate connections and disease implications. *The EMBO Journal*, 40(5), e106700.

Lee, J. Y., Kim, W. K., Bae, K. H., Lee, S. C., & Lee, E. W. (2021). Lipid metabolism and ferroptosis. *Biology*, 10(3), 184.



- Lei, P., Ayton, S., Finkelstein, D. I., Spoerri, L., Ciccotosto, G. D., Wright, D. K., ... & Bush, A. I. (2012). Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export. *Nature medicine*, 18(2), 291-295.
- Li, J., Cao, F., Yin, H. L., Huang, Z. J., Lin, Z. T., Mao, N., ... & Wang, G. (2020). Ferroptosis: past, present and future. *Cell death & disease*, 11(2), 88.
- Li, J., Lama, R., Galster, S. L., Inigo, J. R., Wu, J., Chandra, D., ... & Wang, X. (2022). Small-molecule MMRi62 induces ferroptosis and inhibits metastasis in pancreatic cancer via degradation of ferritin heavy chain and mutant p53. *Molecular cancer therapeutics*, 21(4), 535-545.
- Liu, D., Liang, C. H., Huang, B., Zhuang, X., Cui, W., Yang, L., ... & Chu, B. (2023). Tryptophan metabolism acts as a new anti-ferroptotic pathway to mediate tumor growth. *Advanced Science*, 10(6), 2204006.
- Lovell, M. A., Xie, C., & Markesbery, W. R. (1998). Decreased glutathione transferase activity in brain and ventricular fluid in Alzheimer's disease. *Neurology*, 51(6), 1562-1566.
- Murphy, T. H., Miyamoto, M., Sastre, A., Schnaar, R. L., & Coyle, J. T. (1989). Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress. *Neuron*, 2(6), 1547-1558.
- Patterson, C. The state of the art of dementia research: New frontiers, *World Alzheimer Report* (2018).
- Peña-Bautista, C., Vigor, C., Galano, J. M., Oger, C., Durand, T., Ferrer, I., ... & Cháfer-Pericás, C. (2018). Plasma lipid peroxidation biomarkers for early and non-invasive Alzheimer Disease detection. *Free Radical Biology and Medicine*, 124, 388-394.
- Plascencia-Villa, G., & Perry, G. (2021). Preventive and therapeutic strategies in Alzheimer's disease: focus on oxidative stress, redox metals, and ferroptosis. *Antioxidants & redox signaling*, 34(8), 591-610.
- Pope, L. E., & Dixon, S. J. (2023). Regulation of ferroptosis by lipid metabolism. *Trends in Cell Biology*.
- Radadiya, P. S., Thornton, M. M., Puri, R. V., Yerrathota, S., Dinh-Phan, J., Magenheimer, B., ... & Sharma, M. (2021). Ciclopirox olamine induces ferritinophagy and reduces cyst burden in polycystic kidney disease. *JCI insight*, 6(8).
- Schubert, D., Kimura, H., & Maher, P. (1992). Growth factors and vitamin E modify neuronal glutamate toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(17), 8264-8267.
- Skonieczna, M., Cieslar-Pobuda, A., Saenko, Y., Foksinski, M., Olinski, R., Rzeszowska-Wolny, J., & Wiechec, E. (2017). The impact of DIDS-induced inhibition of voltage-dependent anion channels (VDAC) on cellular response of lymphoblastoid cells to ionizing radiation. *Medicinal Chemistry*, 13(5), 477-483.
- Skouta, R., Dixon, S. J., Wang, J., Dunn, D. E., Orman, M., Shimada, K., ... & Stockwell, B. R. (2014). Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models. *Journal of the American Chemical Society*, 136(12), 4551-4556.
- Song, Q., Peng, S., Sun, Z., Heng, X., & Zhu, X. (2021). Temozolomide drives ferroptosis via a DMT1-dependent pathway in glioblastoma cells. *Yonsei medical journal*, 62(9), 843.
- Song, S., Su, Z., Kon, N., Chu, B., Li, H., Jiang, X., ... & Gu, W. (2023). ALOX5-mediated ferroptosis acts as a distinct cell death pathway upon oxidative stress in Huntington's disease. *Genes & Development*, 37(5-6), 204-217.
- Sun, Z., Zhao, C., Liu, X., Zhang, P., Wang, X., Man, X., ... & Xiang, Y. (2023). Mutation analysis of the ECE1 gene in late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 129, 58-61.
- Tang, D., Chen, X., Kang, R., & Kroemer, G. (2021). Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell research*, 31(2), 107-125.
- Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International journal of nanomedicine*, 5541-5554.
- Van der Flier PhD, W. M. (2021). Philip Scheltens, Bart De Strooper, Miia Kivipelto, Henne Holstege, Gael Chételat, Charlotte E Teunissen, Jeffrey Cummings, Wiesje M van der Flier. *Lancet*, 397, 1577-90.
- Verma, A., Waiker, D. K., Bhardwaj, B., Saraf, P., & Shrivastava, S. K. (2022). The molecular mechanism, targets, and novel molecules in the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*, 119, 105562.
- Villalón-García, I., Álvarez-Córdoba, M., Povea-Cabello, S., Talaverón-Rey, M., Villanueva-Paz, M., Luzón-Hidalgo, R., ... & Sánchez-Alcázar, J. A. (2022). Vitamin E prevents lipid peroxidation and iron accumulation in PLA2G6-Associated Neurodegeneration. *Neurobiology of disease*, 165, 105649.
- Villalón-García, I., Povea-Cabello, S., Álvarez-Córdoba, M., Talaverón-Rey, M., Suárez-Rivero, J. M., Suárez-Carrillo, A., ... & Sánchez-Alcázar, J. A. (2023). Vicious cycle of lipid peroxidation and iron accumulation in neurodegeneration. *Neural Regeneration Research*, 18(6), 1196-1202.
- Wang, C., Chen, S., Guo, H., Jiang, H., Liu, H., Fu, H., & Wang, D. (2022). Forsythoside a mitigates alzheimer's-like pathology by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation via Nrf2/GPX4 axis activation. *International Journal of Biological Sciences*, 18(5), 2075.
- Wang, S., Jiang, Y., Liu, Y., Liu, Q., Sun, H., Mei, M., & Liao, X. (2022). Ferroptosis promotes microtubule-associated protein tau aggregation via

GSK-3 $\beta$  activation and proteasome inhibition. *Molecular Neurobiology*, 59(3), 1486-1501.

Wenz, C., Faust, D., Linz, B., Turmann, C., Nikolova, T., & Dietrich, C. (2019). Cell-cell contacts protect against t-BuOOH-induced cellular damage and ferroptosis in vitro. *Archives of toxicology*, 93, 1265-1279.

Wu, L., Xian, X., Tan, Z., Dong, F., Xu, G., Zhang, M., & Zhang, F. (2023). The role of iron metabolism, lipid metabolism, and redox homeostasis in Alzheimer's disease: from the perspective of ferroptosis. *Molecular Neurobiology*, 60(5), 2832-2850.

Xu, H., Perreau, V. M., Dent, K. A., Bush, A. I., Finkelstein, D. I., & Adlard, P. A. (2016). Iron regulates apolipoprotein E expression and secretion in neurons and astrocytes. *Journal of Alzheimer's Disease*, 51(2), 471-487.

Yagoda, N., Von Rechenberg, M., Zaganjor, E., Bauer, A. J., Yang, W. S., Fridman, D. J., ... & Stockwell, B. R. (2007). RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature*, 447(7146), 865-869.

Yan, H. F., Zou, T., Tuo, Q. Z., Xu, S., Li, H., Belaidi, A. A., & Lei, P. (2021). Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 49.

Yang, W. S., Kim, K. J., Gaschler, M. M., Patel, M., Shchepinov, M. S., & Stockwell, B. R. (2016). Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(34), E4966-E4975.

Yang, W. S., SriRamaratnam, R., Welsch, M. E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V. S., ... & Stockwell, B. R. (2014). Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 156(1), 317-331.

Yao, H., Jiang, W., Liao, X., Wang, D., & Zhu, H. (2024). Regulatory mechanisms of amino acids in ferroptosis. *Life Sciences*, 122803.

Yin, H., Xu, L., & Porter, N. A. (2011). Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical reviews*, 111(10), 5944-5972.

Zhao, D., Yang, K., Guo, H., Zeng, J., Wang, S., Xu, H., ... & Ge, J. (2023). Mechanisms of ferroptosis in Alzheimer's disease and therapeutic effects of natural plant products: a review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 164, 114312.

Zhao, T., Guo, X., & Sun, Y. (2021). Iron accumulation and lipid peroxidation in the aging retina: implication of ferroptosis in age-related macular degeneration. *Aging and disease*, 12(2), 529.

Zheng, H., Jiang, J., Xu, S., Liu, W., Xie, Q., Cai, X., ... & Li, R. (2021). Nanoparticle-induced ferroptosis: detection methods, mechanisms and applications. *Nanoscale*, 13(4), 2266-2285.

Zou, Y., Henry, W. S., Ricq, E. L., Graham, E. T., Phadnis, V. V., Maretich, P., ... & Schreiber, S. L. (2020). Plasticity of ether lipids promotes ferroptosis susceptibility and evasion