



ÇUKUROVA MEDICAL STUDENT JOURNAL

ÇUKUROVA TIP ÖĞRENCİ DERGİSİ

2021

CİLT/VOLUME: 1

SAYI/ISSUE

1

ISSN 2791-8491

Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi

CİLT/VOLUME 1 | SAYI/NUMBER 1 | 2021



Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinin Bilimsel Yayın Organıdır ,
Official Publication of Cukurova University Faculty of Medicine



Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi
CİLT/VOLUME 1 | SAYI/NUMBER 1 | 2021
ISSN 2791-8491

Sahibi/Owner
Dekan (Dean)
Derya Gümürdülü, MD

Danışman Editör/Consulting Editor
Lut Tamam, MD

Öğrenci Editörü
Student Editor (2021-2023)
İdil Tarikoğulları

Öğrenci Yayın Kurulu
Student Editorial Board (2021-2023)
Duygu Duman
Fırat Ongun
Hüseyin Bilik
Kayra Baybora Özer
Başak Çolak
Safıye Özcan
Zehra Göksu Ulusoy
Özge Su Aras

Yayın Sekreteri /
Editorial Secretary
Tülay Hanoğlu
Mahmut Şimşekçi

ALTI AYDA BİR ÇIKAR / PUBLISHED BIANUAALLY

YAZIŞMA ADRESİ / CORRESPONDENCE
Ç.Ü.Tıp Fakültesi Yayın ve Dokümantasyon Kurulu Başkanlığı
"Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi " 01330 Balcalı-ADANA, TURKEY
E-mail: editor.cutf@gmail.com

WEB ADRESİ / WEB SITE
<https://cutipogr.cu.edu.tr/>

BASILDIĞI YER / PRINTED IN
Çukurova Üniversitesi Basımevi – ADANA



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

EDİTÖRDEN/EDITORIAL


- Yeni bir başlangıç: Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi** i
A new beginning: Cukurova Medical Student Journal?
Derya Gümmürlü (Dekan)
- 2 Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi ilk sayısıyla şimdi yayında** ii
Çukurova Medical Student Journal is now online with its inaugural issue
İdil Tarikoğulları (Editör)
- RESEARCH/ARAŞTIRMA**
- 1 Online eğitimin göz sağlığına olan etkisi** 1
The effect of online education on eye health
Fırat Ongun, Duygu Duman, Ahmet Işık, Ersin Nazlıcan
- 2 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin ABO kan grubu sistemine göre dağılımları** 5
Distribution of students of Çukurova University Faculty of Medicine based on ABO blood group system
Hamid Birdal, Nur Hilal Kırbıyık, Raziye Uğuz, Beyza Tuğçe Kabraman, Ayper Boğa Pekemezekmek
- DERLEME/REVIEW**
- 3 Optogenetik ve tıptaki uygulama alanları** 11
Optogenetics and application areas in medicine
Kayra Baybora Özer, Zebra Göksu Ulusoy, Kübra Akıllıoğlu
- 4 Kilo vermede kullanılan bitkisel ürünlerin ve diyet takviyelerinin hepatotoksik etkileri** 19
Hepatotoxic effects of herbal products and dietary supplements used in weight loss
Başak Çolak, Safiye Özcan, Hikmet Akkız
- 5 Sheehan sendromu** 28
Sheehan syndrome
Duygu Duman, Ahmet Işık, İdil Tarikoğulları, Fırat Ongun, Mehtap Evran



EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Yeni bir başlangıç: Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi

A new beginning: Cukurova Medical Student Journal

Derya Gümürdülü¹ 

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Adana, Turkey

Sevgili Öğrenciler,

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrenci Dergimizin ilk sayısını yayımlamanın gururunu yaşıyoruz. Bilimsel yaratıcılık için hayal kurmak, gözlemlemek, çok çalışmak ancak en önemlisi merak ve ilgi gereklidir. Yoğun ders programınız yanısıra çoğunuzun araştırma yapmak, makale, derleme, olgu sunumu hazırlamak için meraklı ve hevesli olduğunuzu da biliyorum. Artık bu çalışmalarınızı yayımlayabileceğiniz bir derginiz var.

Dergimiz siz öğrencilerimizin bilgi ve bilimin ışığında, büyük emek ve çaba ile hazırlayacağınız yazılarınızı bekliyor. Biz öğretim üyeleri de sizlere danışmanlık etmekten mutluluk duyacağız. Derginin yayın kurulu sizlerden oluşacak, güzel bir ekip çalışması yapacağınıza ve çok yararlı çalışmalar çıkaracağınıza inanıyorum. İlk sayıda emeği geçen bütün öğrenci arkadaşlarımızı kutluyor ve başarılarınızın devamını diliyorum. Prof. Dr. Lut Tamam başta olmak üzere desteklerini esirgemeyen bütün öğretim üyelerimize teşekkür ederim.

Sevgiler

Prof. Dr. Derya Gümürdülü

Dekan



EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi ilk sayısıyla şimdi yayında

Çukurova Medical Student Journal is now online with its inaugural issue

İdil Tarıkoğulları¹ 

¹ Kurucu Öğrenci Editörü, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Turkey

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri olarak, dergimizin ilk sayısını çıkarmanın gururu ve mutluluğu içerisindeyiz. Covid-19 pandemisi başta sağlık olmak üzere hayatımızın her alanını etkilerken aldığımız uzaktan eğitimde her ne kadar fiziksel olarak okulumuzdan uzak kalsak da, kendimize her gün gelişen ve yenilenen bilim dünyasında bir yer edinmek istedik. Böylece tıp öğrencileri olarak sadece bir öğrenci olmanın yanı sıra, editör kurulunu oluşturduğumuz ve yayımında görev aldığımız bu bilimsel dergide araştırmalar yapmanın, makale yazmanın yanı sıra bir ekip olarak hareket ettik. 4 ay gibi kısa bir sürede editöryal kurumumuzu oluşturup yeni bir dergi kurduk. Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi'nde tıp fakültesi öğrencilerinin yayımlayacağı olgu sunumları, orijinal, araştırma ve derleme makaleler yer alacaktır.

İlk sayı 2 orijinal, 3 derleme makale içeriyor. Bunlar arasında Ongun ve arkadaşları geçtiğimiz süreçte aldığımız online eğitimin göz sağlığına etkisini inceledi. 167 tıp öğrencisi üzerinde yapılan bu orijinal makalede günlük ortalama ders saatiyle görme bozukluğu arasındaki ilişkiyi okuyabilirsiniz. Birdal ve arkadaşları Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin ABO kan grubu sistemine göre dağılımları incelemişlerdir. Duman ve arkadaşlarının makalesi gelişmiş ülkelerde nadir görülmesinin yanı sıra az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülmeye devam eden Sheehan Sendromu derleme makalesinde hastalığın tanı ve tedavisi hakkında bilgiler içermektedir. Hızla değişen dünyada artan tüketimle beraber popülerleşen, kilo vermede kullanılan takviyeler ve bitkisel ürünlerin hepatotoksik etkilerini inceleyen Çolak ve arkadaşlarının derleme makalesinde son derece ilginç bilgilere ulaşacağımıza inanıyorum. Ayrıca tıp dünyasında oldukça gelecek vaat eden optogenetik alanında Özer ve arkadaşları detaylı bir araştırma sonucu yeni bilgilere ulaşacağımız Optogenetik ve Tıptaki Uygulama Alanları makalesini yazdılar. Her geçen gün ilerleme kaydedilen optogenetiğin gelecekte birçok hastalığa kesin tedavi yöntemi sunacağı inanılmaktadır.

İlk sayımızın yayımlanmasında emeği geçen sevgili arkadaşlarıma ve işin mutfağında kendimizi geliştirmemize fırsat sunan Sayın Dekanımız Prof. Dr. Derya Gümürdülü'ye, danışman hocamız Prof. Dr. Lut Tamam'a ve bize bu yolda yön veren saygıdeğer öğretim görevlilerimize teşekkür ediyorum.

İdil TARİKOĞULLARI

Kurucu Öğrenci Editörü



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Online eğitimin göz sağlığına olan etkisi

The effect of online education on eye health

Fırat Ongun¹, Duygu Duman¹, Ahmet Işık¹, Ersin Nazlıcan²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

Purpose: Our aim in this study; is to examine visual disorders in people who get an online education in the pandemic process, to determine which visual disorders have come up more, to determine the relationship between daily online lesson hours and visual disorders. Finally, we aim to create resources to scientific literatures and service servers.

Materials and Methods: This study is a descriptive study and it includes between September 2020- May 2021. The universe of the study consists of the 167 students randomly selected from Çukurova University Faculty of Medicine who took online education and filled out our questionnaire through Google Forms between May 13 – May 20 2021. In the questionnaire form we distributed in our study; age, gender, class, average daily online course duration in the last eight months, regular eye control status, previous use of glasses, whether there was a new eye problem in the last eight months, if there was a new eye problem, its severity, type, when it started; after the new complaints, the status of applying to the doctor and his diagnosis were questioned..

Conclusion: This study, which we will do to determine the effects of the average daily online training time on eye health; will be useful in terms of showing that human health and education come first by providing a resource for both the literature and the relevant authorities for the regulation of online training periods.

Keywords: COVID-19, online education, eye, vision problems

Öz

Amaç: Bu çalışmamızdaki amacımız; pandemi sürecinde online eğitim alan kişilerde görme bozukluklarının dağılımı incelemek, hangi görme sorunlarının daha fazla meydana geldiğini, günlük ortalama online ders saatiyle görme bozukluğu arasındaki ilişkiyi saptamak ve elde edilen sonuçlar ışığında bilimsel literatüre ve hizmet sunucularına kaynak oluşturmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tanımlayıcı bir çalışmadır. Yapacağımız çalışma Eylül 2020 – Mayıs 2021 arasını kapsamaktadır. Çalışmamızın evrenini; anketimizi Google Formlar aracılığıyla 13 Mayıs – 20 Mayıs 2021 tarihleri arasında rastgele dağıttığımız, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde online eğitim alan 167 öğrenci oluşturmuştur. Çalışmamızda dağıttığımız anket formunda; yaş, cinsiyet, sınıf, son sekiz ay içinde günlük ortalama online ders süresi, düzenli göz kontrolü durumu, daha önce gözlük kullanımı, son sekiz ay içinde yeni oluşan göz problemi olup olmadığı, yeni oluşan göz problemi varsa şiddeti, türü, ne zaman başladığı; yeni oluşan şikayetler sonrasında doktora başvuru durumu, tanısı sorgulanmıştır..

Sonuç: Günlük ortalama online eğitim süresinin göz sağlığına etkilerini belirlemek amacıyla yapacağımız bu çalışma; hem literatüre hem de online eğitim sürelerinin düzenlenmesi için ilgili makamlara bir kaynak sunarak insan sağlığının ve eğitimin her şeyden önde geldiğini göstermek açısından faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, online eğitim, göz, görme sorunları

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fırat Ongun, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, turkey

E-mail: ongunfırat01@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.01.2021 Kabul tarihi/Accepted: 13.05.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 23.07.2021

GİRİŞ

2019'un sonlarında Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkan ve daha sonra tüm dünyayı etkisi altına alan Covid-19 salgını, aynı zamanda tüm dünyayı küresel bir karantina sürecine sürükleyerek dijitalleşmeyi zorunlu hale getirmiştir. Bu kapsamda; dünyanın en büyük sorunlarından bir tanesi 'eğitimin sürdürülebilirliği' konusu olmuştur¹. Ülkemiz de bu sorunun altından online eğitim platformlarına geçiş yaparak kalkmaya çalışmıştır. Bu süreçte online eğitim alan bireylerin göz sağlığı şikayetlerinde ve görme şikayetlerinin sıklığında artış gözlenmiştir^{2,3,4}.

Normal göz, ışığı retinaya odaklamak için kırarak net bir görüntü oluşturur. Bu fonksiyon bozulduğunda kırma kusurları ortaya çıkar^{5,6,7}. Kırma kusurları, görmeyi bozan birtakım bozukluktur çünkü kornea ışığı veya görüntüleri gözün arkasına doğru şekilde odaklayamaz^{8,9}. Kırma hataları her yaş grubunda ortaya çıkabilir¹⁰. En yaygın kırılma hataları; miyop, hipermetrop ve astigmatizmdir. Kırılma sorunları dışında; göz tembelliği(ambliyopi), glokom, çift görme(diplopi), göz sulanması, göz kuruluğu; gözde kızarıklık, kaşıntı, yanma gibi göz sağlığını etkileyen önemli sağlık problemleri de vardır^{11,12,13,14}.

Bu çalışmamızdaki amacımız; pandemi sürecinde online eğitim alan kişilerde görme bozukluklarının dağılımı incelemek, hangi görme sorunlarının daha fazla meydana geldiğini, günlük ortalama online ders saatiyle görme bozukluğu arasındaki ilişkiyi saptamak ve elde edilen sonuçlar ışığında bilimsel literatüre ve hizmet sunucularına kaynak oluşturmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; online eğitim alan öğrencilerin önemli bir kısmının, görme şikayetlerinin arttığını ifade etmesi üzerine yapılmıştır. Çalışmamız; Google Formlar aracılığıyla ilettiğimiz 14 soru üzerinden yapılmıştır. Çalışmamıza; Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde okuyan 167 öğrenci katılmıştır. Çalışmamızda; öğrencilere yaş, cinsiyet, sınıf, son sekiz ay içerisinde günde ortalama kaç saat online ders işledikleri, düzenli göz kontrollerini yaptırıp yaptırmadıkları, son sekiz ayın öncesinde gözlük kullanıp kullanmadıkları, *son sekiz ay içerisinde yeni meydana gelen görme şikayetlerinin olup olmadığı* (8.soru), 8.soruya cevapları 'evet' ise 'şikayetinizi 5 üzerinden puanlar mısınız?' sorusu, (8.soruya cevapları 'evet' ise) ne tür bir görme şikayetlerinin olduğu (birden fazla işaretlenebilir), (8.soruya cevapları 'evet' ise) 'Görme şikayetleri, Eylül ayının başlangıcından kaç gün sonra

başladı?' sorusu, (8.soruya cevapları 'evet' ise) *doktora başvurup başvurmadıkları*(12.soru), (12.soruya cevapları evet ise) doktora başvurmuşlarsa tanı alıp almadıkları, almışlarsa hangi tanıyı aldıkları, (8.soruya cevapları evet ise) görme bozukluklarının oluşumunda online eğitimin payının olduğunu düşünüp düşünmedikleri sorulmuştur. Soruları yönelttiğimiz katılımcıların onamları alınmıştır. Sorularımıza verilen cevaplar SPSS 20.0 paket programına aktarılmış ve gerekli analizler yapılmıştır.

BULGULAR

Öğrencilere yönelttiğimiz sorulara verilen cevaplar ışığında; çalışmamıza katılan öğrencilerin 113 tanesinin cinsiyeti kadın (%67,7), 54 tanesinin cinsiyeti erkek (%32,3) olarak belirlenmiştir. Çalışmamıza katılan öğrencilerin 16 tanesinin 18 yaşında (%9,6), 28 tanesinin 19 yaşında (%16,8), 38 tanesinin 20 yaşında (%22,8), 24 tanesinin 21 yaşında (%14,4), 19 tanesinin 22 yaşında (%11,4), 14 tanesinin 23 yaşında (%8,4), 17 tanesinin 24 yaşında (%10,2), 7 tanesinin 25 yaşında (%4,2), 3 tanesinin 26 yaşında (%1,8) ve 1 tanesinin 30 yaşında (%0,6) olduğu belirlenmiştir. Öğrencilerin 51 tanesinin dönem-1 (%30,5), 34 tanesinin dönem-2 (%20,4), 21 tanesinin dönem-3 (%12,6), 33 tanesinin dönem-4 (%19,8), 11 tanesinin dönem-5 (%6,6) ve 17 tanesinin dönem-6 (%10,2) olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda yer alan öğrenciler içerisinde 14 tanesi günde ortalama 2 saatten az (%8,4), 22 tanesi günde ortalama 2-3 saat (%13,2), 81 tanesi günde ortalama 4-5 saat (%48,5) ve 50 tanesi günde ortalama 6 saatten fazla (%29,9) online ders işlediğini beyan etmiştir. Çalışmamızda yer alan öğrenciler içerisinde 107 tanesi herhangi bir şikayeti yoksa göz kontrollerine gitmediğini (%64,1), 49 tanesi uzun aralıklarla (>6 ay) göz kontrollerine gittiğini (%29,3) ve 11 tanesi kısa aralıklarla (<6 ay) göz kontrollerine gittiklerini (%6,6) ifade etmiştir. Katılımcıların 95 tanesi son sekiz ayın öncesinde gözlük kullandığını (%56,9),

72 tanesi ise son sekiz ayın öncesinde gözlük kullanmadığını (%43,1) ifade etmiştir.

**Katılımcıların 107 tanesi, son sekiz ay içerisinde yeni görme şikayetlerinin başladığını (%64,1); 60 tanesi ise herhangi bir görme şikayetinin ortaya çıkmadığını (%35,9) ifade etmiştir. (* Bu soruya olumlu yönde cevap veren katılımcıların 12 tanesi, yeni görme şikayetini 5 puan üzerinden 1 olarak (%11,2); 23 tanesi, 5 puan üzerinden 2 olarak (%21,5); 52 tanesi, 5 puan üzerinden 3 olarak (%48,6); 18 tanesi, 5 puan üzerinden 4 olarak (%16,8)*

ve 2 tanesi, 5 üzerinden 5 puan olarak (%1,9) puanlamışlardır. (*) işaretli soruya olumlu yönde cevap veren katılımcıların 11 tanesi, şikayetlerinin ilk bir ay içerisinde başladığını (%10,3); 25 tanesi, 2.ay başladığını (%23,4); 35 tanesi, 3.ay başladığını (%32,7); 25 tanesi, 4.ay başladığını (%23,4); 5 tanesi, 5.ay başladığını (%4,7); 3 tanesi, 6.ay başladığını (%2,8) ve 3 tanesi ise 6.aydan sonra başladığını (%2,8)

ifade etmiştir. (*) Bu soruya cevap veren katılımcıların **23 tanesi doktora başvurduğunu (%21,5), 84 tanesi ise doktora başvurmadığını (%78,5) beyan etmiştir. (**) Bu soruya olumlu yönde cevap veren katılımcıların 4 tanesi miyop-astigmat tanısı (%17,4), 5 tanesi miyop tanısı (%21,7), 6 tanesi göz kuruluğu tanısı (%26,1) ve 6 tanesi derecede yükselme tanısı (%26,1) almıştır.

Tablo 1. Şikayetlerin tipi ve yüzdesi

Şikayetler	Sayı (n=107)	Yüzde (%)
Uzağı Görme Problemi Yaşayanlar	50	46,7
Yakını Görme Problemi Yaşayanlar	8	7,4
Görmeye Bulanıklık Yaşayanlar	55	51,4
Göz Tembelliği Yaşayanlar	14	13,08
Göz Sulanması Yaşayanlar	36	33,6
Göz Yanması Olanlar	53	49,5
Göz Kuruluğu Olanlar	45	42,05
Göz Kızarıklığı Olanlar	37	34,5
Gözünde Kaşıntı Olanlar	38	35,5
Çift Görme Problemi Yaşayanlar	8	7,4

Tablo 2. Görme şikayetlerinizde online eğitimin payının olduğunu düşünüyor musunuz? sorusuna verilen yanıtlar)

	Sayı	Yüzde
Kesinlikle evet	53	49,5
Evet	44	41,1
Fikrim yok	9	8,4
Hayır	1	,9
Total	107	100,0

TARTIŞMA

Metnimizin giriş kısmında; amacımızın, online eğitim alan kişilerde görme bozukluklarının dağılımını incelemek, hangi görme sorunlarının daha fazla meydana geldiğini, günlük ortalama online ders saatiyle görme bozukluğu arasındaki ilişkiyi saptamak olduğunu ifade etmiştik. Bu ifadelerden yola çıkarak, çalışmamızın sonunda ortaya çıkardığımız bazı sonuçları burada paylaştık. Bunlardan birincisi; online ders saatleri arttıkça yeni göz şikayetleri de anlamlı olarak artmaktadır (p:0,001). Bunların dışında; kadın katılımcılarda son 6 ayda yeni görme problemi erkeklere göre anlamlı derecede daha fazlaydı. (p:0,035). Bir ve ikinci sınıflarda yeni göz sorunları gelişmesi diğer sınıflara göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p:0,004). Bunun sebebinin; dönem-1 ve dönem-2 öğrencilerinin teorik ders yükünün diğer üst sınıflara göre daha fazla olması olarak görüyoruz. Düzenli göz kontrolü ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark yoktu. Cinsiyet ile şikayetin derecesi arasında

anlamlı bir ilişki yoktu. Her iki cinsiyet de en çok orta derece şiddeti işaretlemişti. Doktora başvuru açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktu. Şikayetin şiddeti (puanlama) ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Sınıf ve düzenli göz kontrolleri arasında da anlamlı fark yoktu. Sınıf ile doktora başvuru arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Yaş ile şikayet puanlama arasında, cinsiyet ile şikayet puanlama arasında anlamlı ilişki yoktu.

COVID-19 pandemisi; birçok sektörde olduğu gibi eğitim sektörünü de büyük ölçüde etkilemiştir. Etkileri içerisinde en önemli payı ise yüz yüze eğitimden online/çevrimiçi eğitime geçiş oluşturmaktadır. Online eğitim; ilkökul seviyesinden doktora seviyesine kadar eğitimin bütün kademelerini önemli ölçüde etkilemiştir. Bununla beraber birtakım sorunları da beraberinde getirmiştir. Bu sorunlardan bazıları; bir grup öğrencinin internete ve teknolojik araçlara erişememesi, eğitime uyum problemleri ve araştırma konumuz olan göz problemleridir. Online

eğitime geçişle birlikte öğrenciler; günün belirli saatlerini bilgisayar veya tablet gibi araçların başında geçirmişlerdir ve bu durum çeşitli görme sorunlarını beraberinde ortaya çıkarmıştır. Bunlardan bazıları; uzağı görme problemi, yakını görme problemi, görmede bulanıklık, göz tembelliği, göz sulanması, göz yanması, göz kuruluğu, göz kızarıklığı, gözde kaşıntı ve çift görme gibi sorunlardır. Bu sorunların önüne geçebilmek için online eğitimin süresinin önemli ölçüde azaltılması ve bireylerin düzenli göz kontrollerini yaptırması büyük önem taşımaktadır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: FO, DD, AI, EN; Veri toplama: FO, DD, AI, EN; Veri analizi ve yorumlama: FO, DD, AI, EN; Yazı taslağı: FO, DD, AI, EN; İçeriğin eleştirel incelenmesi: FO, DD, AI, EN; Son onay ve sorumluluk: FO, DD, AI, EN; Teknik ve malzeme desteği: FO, DD, AI, EN; Süpervizyon: FO, DD, AI, EN; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı

Hakem Değerlendirmesi: Editoryal.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Desteği: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : FO, DD, AI, EN; Data acquisition: FO, DD, AI, EN; Data analysis and interpretation: FO, DD, AI, EN; Drafting manuscript: FO, DD, AI, EN; Critical revision of manuscript: FO, DD, AI, EN; Final approval and accountability: FO, DD, AI, EN; Technical or material support: FO, DD, AI, EN; Supervision: FO, DD, AI, EN; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: For this study, non-interventional clinical research ethics committee approval was obtained from Çukurova University Faculty of Medicine

Peer-review: Editorial.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Yıldırım A. Dijital çağda dijital pandemi: Türkiye’de Covid-19 gündemi. *Intermedia International E-journal*. 2020;7:381-401.
2. Saw SM, Chua WH, Hong CY, Wu HM, Chan WY, Chia KS et al. Nearwork in early-onset myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:332-9.
3. Ip JM, Saw SM, Rose KA, Morgan IG, Kifley A, Wang JJ et al. Role of near work in myopia: findings in a sample of Australian school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:2903-10.
4. Brody JE. Millions at risk of computer vision syndrome. *ET Healthworld*. (May 31, 2016). <https://www.giftechs.com.ng/2016/05/millions-at-risk-of-computer-vision.html>. Retrieved May 10, 2021
5. Daien V, Pérès K, Villain M, Colvez A, Delcourt C, Carrière I. Visual impairment, optical correction, and their impact on activity limitations in elderly persons: the POLA study. *Arch Intern Med*. 2011;171:1206-7.
6. Hong T, Mitchell P, Burlutsky G, Gopinath B, Liew G, Wang JJ et al. Visual impairment and depressive symptoms in an older Australian cohort: longitudinal findings from the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:1017-21.
7. Mutti DO, Mitchell GL, Hayes JR, Jones L, Moeschberger ML, Cotter SA et al. Accommodative lag before and after the onset of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:837-46.
8. Klein BE, Klein R, Lee KE, Cruickshanks KJ. Performance-based and self-assessed measures of visual function as related to history of falls, hip fractures, and measured gait time. *The Beaver Dam Eye Study*. *Ophthalmology*. 1998;105:160-4.
9. Ivers RQ, Mitchell P, Cumming RG. Sensory impairment and driving: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Public Health*. 1999;89:85-7.
10. Sherrod CE, Vitale S, Frick KD, Ramulu PY. Association of vision loss and work status in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1239-42.
11. Porcar E, Pons AM, Lorente A. Visual and ocular effects from the use of flat-panel displays. *Int J Ophthalmol*. 2016;9:881-5.
12. Izquierdo NJ; Townsend W. Computer vision syndrome. <https://www.webmd.com/eye-health/computer-vision-syndrome>. Retrieved May 10, 2021.
13. Stringham J, Stringham N; O’Brien K. Macular carotenoid supplementation improves visual performance, sleep quality, and adverse physical symptoms in those with high screen time exposure. *Foods*. 2017;6:47..
14. Rosenfield M, Li RT, Kirsch NT. A double-blind test of blue-blocking filters on symptoms of digital eye strain. *Work*. 2020;65:343-8.



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin ABO kan grubu sistemine göre dağılımları

Distribution of students of Çukurova University Faculty of Medicine based on ABO blood group system

Hamid Birdal¹, Nur Hilal Kırbıyık¹, Raziye Uğuz¹, Beyza Tuğçe Kahraman¹, Ayper Boğa Pekmezecmek²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

Purpose: In the present study, the history of the ABO and Rh blood group system was presented and the distribution of these blood groups in various continents, countries and Turkey was reviewed. Our aim in the study is to determine and evaluate which continent/country/city is closest to the distribution of blood groups of our medical students coming from various cities of Turkey.

Materials and Methods: a questionnaire consisting of 2 questions was applied to the students and 1042 answers were analyzed. 55.01% of the students participated in the survey.

Results: The situation in participating students are close to the ABO and Rh blood group distribution in Turkey in general. It has been observed that our blood groups between continents are generally more compatible with the European continent blood group incidence.

Conclusion: the results of the ABO and Rh system distributions made and presented by the scientists are different from each other even in the same region/country/continent. We think that it is possible to reveal the reason for these differences with a joint work of scientists all over the world.

Keywords: ABO blood group, Rh system, Turkey, Countries, Continents

Öz

Amaç: Çalışmada ABO ve Rh kan grubu sistemi tarihçesi sunulmuş ve bu kan gruplarının çeşitli kıtalar, ülkeler ve Türkiye'deki dağılımları gözden geçirilmiştir. Çalışmadaki amacımız Türkiye'nin çeşitli şehirlerinden gelen Tıp öğrencilerimizin kan gruplarının dağılımının hangi kıta/ülke/şehre daha yakın olduğunu saptayıp değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu kapsamda öğrencilere 2 soruluk bir anket uygulanmış ve gelen 1042 cevap analiz edilmiştir. Öğrencilerin %55,01'inin ankete katılım sağlamıştır.

Bulgular: Katılım sağlayan öğrencilerin genel itibari ile Türkiye geneli ABO kan grubu dağılımına yakın olduğu ortaya çıkmıştır. Kıtalar arasında kan gruplarımızın genel olarak Avrupa kıtası kan grubu insidansına daha uyumlu olduğu görülmüştür.

Sonuç: ABO ve Rh sistemi dağılımı sonuçlarının aynı bölge/ülke/kıtada bile birbirinden farklı olduğu gözlenmiştir. Tüm dünyada bilim adamlarının ortak bir çalışması ile bu farklılıkların nedeninin ortaya konulabilmesinin mümkün olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: ABO kan grubu, Rh sistemi, Türkiye, ülkeler, kıtalar

GİRİŞ

Kan grupları dağılımı dünya çapında nüfusa ve ırka ve alt popülasyonlara göre farklılık gösterir¹. Mekansal ve etnik/ırk farklılıkları, ABO-Rh kan grubu frekansları tek bir popülasyonda bile geçici olarak değişebilir. ABO gen dağılımının sosyo-ekonomik

duruma göre değişimi İngiltere'de de gösterilmiştir. Bu nedenle kan gruplarının çeşitli popülasyonlardaki dağılımı konusunda güvenilir ve güncel verilere sahip olunması zorunludur².

Günümüzde kan gruplarının bilinmesi tıbbi, sosyal veya adli açıdan önemlidir. Tıbbi olarak kan nakli ve doku naklinde, sosyal olarak, insanların kanlarını

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayper Boğa Pekmezecmek, Fizyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Çukurova Üniversitesi, Adana, Turkey E-mail: ayperbog@cu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 21.01.2021 Kabul tarihi/Accepted: 17.05.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 23.07.2021

bilmeleri; herhangi bir acil durumda kan bağışında bulunmak istediklerinde, adli olarak da herhangi bir ebeveyn anlaşmazlığı veya tıbbi yasal sorunlar olması durumundagereklidir¹. Ayrıca kan nakillerinin güvenle yapılabilmesi için toplumlarda kan grubunun bilinmesi gerekir³. Kanla ilgili elde edeceğimiz bilgiler sadece hematoloji de değil, aynı zamanda antropoloji, genetik, biyokimya, iç hastalıkları, cerrahi, adli tıp antropolojisi gibi bilim dallarında da büyük önem taşımaktadır^{4,5}.

Kan ile ilgili kayıtlarda görülen ilk çalışma 1875 yılında Landois tarafından başlatılmış fakat 1900 yıllarına kadar insan kanının fizyolojik özellikleri ile ilgili ayrıntılı bilgi bulunamamıştır⁶. İnsandan insana ilk kan transfüzyonu 1818 yılında yapılmış olsa da⁷, 1899'da Shattock⁸ ve 1900 yılında Landsteiner⁹ tarafından "kanın bazı fiziksel özellikleri bakımından bireyden bireye farklılık gösterdiği⁹ ve her grubun farklı antijenlere sahip olduğu belirtince güvenli kan transfüzyonu yapılabilmiştir. Landsteiner bu buluşu nedeniyle 1930 yılında Nobel ödülü almıştır¹⁰.

Landsteiner konuyu, Sağlıklı insan serumu, sadece hayvan kan hücreleri üzerinde değil, aynı zamanda insan kan hücreleri üzerinde de aglutinasyon etkisine sahiptir" şeklinde raporlamıştır¹¹. Landsteiner, 1901 yılında insanların 'A', 'B' ve 'C' (C grubu sonraları 'O' grubu olarak adlandırılmış) kan gruplarından birine sahip olduğunu belirtmiştir⁶. Daha sonra Landsteiner'in öğrencileri olan Decastello ve Sturli, dördüncü olarak "AB" kan grubunu bulmuşlardır^{6,9}.

Kan grupları eritrositlerin yüzeyindeki antijenlere göre adlandırılmışlardır (A antijeni, B antijeni v.b)⁷. 2010 yılında yapılan çalışmalara göre 33 kan grubu ve 300 ün üzerinde kan grubu antijeni bulunduğu belirtilmiş ve bunlar listelenmiştir^{12,13}.

2015 yılında ise Uluslararası Kan transfüzyon derneği, 36 kan grubu ve 400'ü aşkın antijeni tanımlamıştır¹⁴. Bu kan gruplarının genleri, antijen ve kromozom sayısı farklılıklarına göre kataloglanmıştır¹⁰. Buna göre önemli kan grubu olan ABO, 9. kromozomda bulunan genler tarafından oluşturulmuştur^{6,10,14}.

İlk tanımlanan ve klinik öneme sahip ABO sistemi, transfüzyon ve doku naklinde halen çok önemlidir. Rhesus(Rh), Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, Lewis ve MNS sistemlerinin kan grubu uyumsuzlukları zararsız olabilmesine karşın ABO uyumsuzluğu ölümcül

olabilmektedir^{10,14}. Sebebi ise plazmada Anti A ve Anti B antikorunun bulunmasıdır¹⁴.

Rh kan grubu bilinen ikinci en önemli kan grubudur. İnsanda Rh kan grubu sistemi 50 den fazla antijen içerir ama esas olarak C, D, E, c, d, e antijenlerinden oluşur. En yüksek immüniteye sahip olan D antijendir¹⁴. Rh faktörü 6. kromozomda bulunan genler tarafından oluşturulmuştur^{6,10,14}.

Rh sisteminde D antijeni varsa Rh (+) yoksa Rh (-) olarak adlandırılır. Rh faktörü 1937 yılında Landsteiner ve Wiener tarafından bulunmuştur. Bilim adamları bunun için Macacus Rhesus cinsi maymunun eritrositlerini bir tavşana zerkederek bağışıklık oluşturmuş ve tavşandan alınan serumla yaptıkları çalışmalarda, beyaz ırktaki insanların %85'inin eritrositlerinin aglutine (Rh+) olduğunu bulmuşlardır^{6,7}. Türklerde kan grubu çalışmaları ise 1918'de Hirszfild tarafından Makedonya' da yaşayan 500 kadar Türk de yapmıştır^{5,6,15} (Tablo 1). Akın ve Dostbil e göre⁵; ülkemizde 1931 yılında Kansu, kan gruplarının tayini, başka hastalıklarla (egzama) ilişkisi ve toplumdaki kan grubu dağılımının ırklara göre farklılık gösterdiğini belirten bir makale sunmuştur⁵. Kan gruplarının dünya genelindeki dağılımı A %41; B %9 ve AB %3, 0 grubu %47 olarak bildirilmiştir¹⁶.

Ülkemizde ise ABO kan gruplarının dağılımı A, %42,84; B, %16,46; AB, %8,03; O, grubu %32,67 olarak bildirilmiştir. Dünya genelinde bildirilen yüzdelerden farklı olarak ülkemizde A grubunun hâkim olduğu görülmektedir⁵.

Dünyada kıtalar arası ve Türkiye de bölgeler arasında buluna farklılık sebebiyle ülkemizin çeşitli bölgelerinden gelen Ç.Ü Tıp öğrencilerimizin Kan grubu dağılımının saptanması literatüre katkı sağlayacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın planlanmasına sebep olan, aşağıda tabloda verilen (Tablo 1) ve çeşitli yıllarda Türkiye ve/veya Türkiye'nin çeşitli illerinde yapılan kan grubu dağılım çalışmaları (ABO ve Rh)' nın birbirinden farklı sonuçlar verdiği gözlemlendiği için, ülkemizin çeşitli şehirlerinden gelen öğrencilerimizde bu dağılımın nasıl olduğu ve bu dağılımın Türkiye mi yoksa dünya geneline mi benzerlik gösterdiğini hazırladığımız anketle saptamak istedik.

Tablo 1. Türkiye’de çeşitli yıllarda kan grubu dağılımı çalışmaları

Araştırmacı	Yıl	n	A%	B%	AB%	O%	Rh+ %	Rh- %
Hirszfeld and Hirszfeld(Makedonya)	1918	500	38.80	18.60	6.60	36.80	-	-
Braun ve Babacan	1937	2000	45.65	13.60	6.60	34.15	-	-
Mizan	1963	75049	43.13	16.11	7.19	33.57	86.6	13.4
Özgüven	1970	6000	47.10	16.00	7.70	29.20	-	-
Öktem (Diyarbakır)	1974	15971	41.76	19.26	8.40	30.58	90.67	9.33
Saran	1975	1421	42	17	8	33	84	16
Saatçioğlu	1978	3881	41.98	16.72	7.60	33.7	-	-
Binyıldız	1979	201.317	43.33	16.12	7.54	33.01	89.61	10.39
Denli Diyarbakır	1987	964	40.10	15.10	8.60	36.20	92.01	7.99
Ergün ve Aksoy (Adana Kayseri Trabzon)	1987	41833	43	15.30	5.20	36.50	88.30	11.70
Akbay	1989	9931	42.09	16.55	7.95	33.41	89.79	10.22
Ergün ve Yardımcı	1993	288469	44.62	15.45	7.69	32.24	88.13	11.87
Yaprak ve ark.(Trakya)	1993	6777	45.95	16.54	6.46	31.05	87.66	12.34
Akın ve Dostbil (Van)	2003	6982	39.99	17.09	14.66	28.26	89.66	10.51
Çiftçi ve ark.	2004	18.308	45.05	16.14	8.16	30.65	90.37	9.63
Yanaşık ve ark.(İstanbul)	2020	136.231	41.88	15.26	7.93	34.92	83-87	13-17

Çalışmamızda Çukurova Tıp Fakültesi öğrencilerinin kan grubu dağılımları değerlendirmek için, pandemi dönemi şartları göz önünde bulundurularak anket hazırlanmıştır. Bu anket Google Forms üzerinden hazırlanmış ve öğrencilere iletilmiştir. Ankete 1042 öğrencimiz katılmış (öğrencilerimizin %55’i) ve aşağıdaki 2 soruya yanıt vermişlerdir.

1-Cinsiyetiniz nedir?

- A. Kadın
- B. Erkek

2-Kan grubunuz nedir?

- A. A Rh+
- B. A Rh-
- C. B Rh+
- D. B Rh-
- E. Rh+
- F. Rh-
- G. AB Rh+
- H. AB Rh-

Çalışmamızın etik kurul onayı için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’na başvurulmuş ve onay alınmıştır (Sayı: 50243401/2021-7).

Yaptığımız literatür taramasında kadın ve erkeğe ait kan grubu dağılımı karşılaştırılması bulunamamıştır. Çalışma bu yönüyle de literatüre katkı sağlayacaktır.

İstatistiksel analiz

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar yüzde olarak değerlendirilmiştir ve gruplar arası farklılıklar ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 19.0 paket program kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda elde edilen tüm veriler tablo 2 de sunulmuştur

Tablo 2. Deneklerin ABO ve Rh(+)ve (-)kan grupları

Kan Grubu	Sayı
A Rh+ Erkek	179
A Rh+ Kadın	211
A Rh- Erkek	13
A Rh- Kadın	18
B Rh+ Erkek	52
B Rh+ Kadın	94
B Rh- Erkek	10
B Rh- Kadın	8
O Rh+ Erkek	124
O Rh+ Kadın	203
O Rh- Erkek	13
O Rh- Kadın	16
AB Rh+ Erkek	37
AB Rh+ Kadın	53
AB Rh- Erkek	3
AB Rh- Kadın	8
Toplam	1042

Tablo 3. ABO ve Rh Faktörünün kadın ve erkek dağılımı

Kan Grubu	Sayı	Yüzde
A Rh+	390	%37,428
A Rh-	31	%2,975
B Rh+	146	%14,011
B Rh-	18	%1,727
O Rh+	327	%31,381
O Rh-	29	%2,207
AB Rh+	90	%8,637
AB Rh-	11	%1,055

Tablo 4.ABO ve Rh Sistemlerinin Total Dağılımları

Kan Grubu	n	%Yüzde
A	421	%40,403
B	164	%15,738
O	356	%34,165
AB	101	%9,692
Rh+	953	%91,458
Rh-	89	%8,541

Kadın ve erkeğin gruplararası ABO ve Rh sistemi değerlendirmesi

Erkek ve Kadın ayrı, ABO kan gruplarının ve Rh kan gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır (Erkek;p=0,162, Kadın;p=0.523; Total de ise p=0.427.

Tablo 5. Erkeklerin ABO ve Rh dağılımı

Kan Grubu	n	%
A	192	%44,547
B	62	%14,385
O	137	%31,786
AB	40	%9,280
Rh+	392	%90,951
Rh-	39	%9,048

Tablo 6. Kadınların ABO ve Rh dağılımı

Kan Grubu	-n	%
A	229	%37,479
B	102	%16,693
O	219	%35,842
AB	61	%9,983
Rh+	561	%91,816
Rh-	50	%8,183

ABO kan grubu ($p=0.149$) ve Rh ($p=0.653$) kan grubu ile cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Erkeklerde 'A' grubunun kadınlara göre ve 'O'

grubunun ise kadınlarda erkeklere göre daha fazla yüzdeye sahip olduğu gözlenmektedir (Tablo 4 ,5)

TARTIŞMA

Elde edilen anket sonuçlarına göre yapılan analizlerde, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri arasında en yaygın kan grubu %40,403 ile A kan grubu olurken en az görülen kan grubu %9,692 ile AB kan grubu olmaktadır. Eğer sonuçlarda ABO ve Rh faktörünü birlikte gözetirsek en yaygın A Rh (+) (%37,428), en az ise AB Rh (-) (%1,055) olarak ortaya çıkmaktadır. Ankete tabii öğrencilerin %91,458'i Rh+ ve %8,541'i Rh- olarak bulunmuştur.

Cinsiyetlerin genele göre dağılımına baktığımız zaman kadınlarda kan grubu dağılımı A; %37,47; B; 16.69, AB, %9.98, O; 35.84, Rh+ %91.81, Rh - %8.18 ve erkeklerin kendi aralarında kan grupları A, %44,54; B, %14,38;AB,%9.28;0,%31,78; Rh+ 90.95,Rh(-)9.04 olarak saptanmıştır. Kadınlarda A grubu insidansı erkeklere göre yaklaşık %7 az, "0" grubu ise erkeklerden yaklaşık %4 daha fazladır. Bu farklılığın sebebi bilinmemektedir

2021 yılı içerisinde yapılan bu projenin kapsamının 1042 kişi olduğu göz önünde bulundurularak toplam öğrencilerin yaklaşık %55,01'inin projeye katılım sağladığı ve bunun çoğunluğu ifade ettiği görülmektedir. Çalışmada elde edilen veriler ve proje kapsamında yapılan anket sonuçları Dünya ve Türkiye ile karşılaştırılırsa aşağıdaki tablo ortaya çıkmaktadır;

Tablo 6. Dünya, Türkiye ve Çalışmamızda kan grubu yüzdeleri

Kan Grubu	Dünya Geneli	Türkiye Geneli	Proje Sonucu
A	41	42,84	40,403
B	47	32,67	35,842
AB	3	8,03	9,983
O	9	16,46	16.693

Tablo 6'ya bakıldığında Çalışmamızda A kan grubu Dünya geneli dağılımına daha yakın olup Türkiye geneli dağılımının altında kalmaktadır. B kan grubu ise Türkiye geneline daha yakın bir yüzdeye sahiptir. O kan grubu neredeyse Türkiye ile aynı; AB kan grubunda ise çok az bir farkla daha fazladır. Sonuçta Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin kan grubu dağılımının genel itibari ile Türkiye geneli kan grubu dağılımına daha yakın olduğu görülmektedir.

Tablo 7. Kıtalararası kan grubu farklılıkları¹⁷

Kıta	Örnek Ülke	A	B	AB	O
Afrika	Somali	29.6	15.2	5.1	50.1
Asya	Japonya	38	22	10	30
Avrupa	Bulgaristan	44	15	8	32
Güney Amerika	Brezilya	41	20	4	47
Kuzey Amerika	Kanada	42	9	3	46
Okyanusya	Papua Yeni Gine	27	23	9	41

Kıtalar bazında baktığımızda gerek çalışmamızda ve gerek Türkiye'de ki A kan grubu insidansının Kuzey Amerika kıtasına benzerlik gösterdiği ve çalışmamızda AB grubu insidansının Asya(Japonya) insidansına benzerlik gösterdiği gözlenmiştir. Genel olarak yüzdeler baktığımızda ise kan gruplarımızın Avrupa kıtasına benzerlik oranının daha yakın olduğunu söyleyebiliriz. Diyar ve ark.2018'e göre Avrupa ırkları, yüksek A kan grubu sıklığı ve çok düşük B kan grubu kaydedilirken, Asya ırkları arasında, hem A hem de B tiplerinin yüksek sıklığı rapor edilmiştir¹.

İnsan kan gruplarının birkaç milyon yıl içinde gelişen genetiksel değişimlerle ortaya çıkmış olabileceği ileri sürülmektedir¹⁵. Toplumlar da gen frekansının farklılıklar gösterdiği de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bir popülasyonda mevcut kalıtsal yapının korunması bir noktada izolasyona bağlıdır. Fakat, çağımızdaki ulaşım olanaklarının fazlalığı, sanayileşme mevcut teknoloji ve çeşitli nedenlerle meydana gelen göçler, toplumların kalıtsal yapılarını birbirine benzemeye yöneltmiştir^{4,5,8}.

Mekansal ve etnik ırk farklılıkları, ABO-Rh kan grubu frekansları tek bir popülasyonda bile geçici olarak değişebilir. ABO gen dağılımının sosyo-ekonomik duruma göre değişimi İngiltere'de de gösterilmiştir².

Yaptığımız çalışma ve literatür taramasında kan gruplarının dağılımı ve aynı bölge/ülke/kıtadaki değişim nedenleri tam olarak saptanamamıştır. Dünyanın globalleşmesi ve artan yer değiştirmeler bu farklı sonuçları doğuruyor olabilir. Bunun tam anlaşılabilmesi için belki de tüm kıtalardan seçilecek bir pilot ülkede aynı anda yapılacak bir ortak çalışma bu farklı sonuçların sebebinin açıklamak için bir başlangıç olabilecektir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: HB, NHK, RU, BTK, ABP; Veri toplama: HB, NHK, RU, BTK, ABP; Veri analizi ve yorumlama: HB, NHK, RU, BTK, ABP; Yazı taslağı: HB, NHK, RU, BTK, ABP; İçeriğin eleştirel incelenmesi: HB, NHK, RU, BTK, ABP; Son onay ve sorumluluk: HB, NHK, RU, BTK, ABP; Teknik ve

malzeme desteği: HB, NHK, RU, BTK, ABP; Süpervizyon: HB, NHK, RU, BTK, ABP; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna başvurulmuş ve onay alınmıştır (Sayı: 50243401/2021-7).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : : HB, NHK, RU, BTK, ABP; Data acquisition : : HB, NHK, RU, BTK, ABP; Data analysis and interpretation : : HB, NHK, RU, BTK, ABP; Drafting manuscript : : HB, NHK, RU, BTK, ABP; Critical revision of manuscript : : HB, NHK, RU, BTK, ABP; Final approval and accountability : : HB, NHK, RU, BTK, ABP; Technical or material support : : HB, NHK, RU, BTK, ABP; Supervision : : HB, NHK, RU, BTK, ABP; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: For this study, Non-Interventional Clinical Research Ethics Board was applied and approved (issue: 5023401/2021-7).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Diyar EM, Al-Wehibi KM, Al-Nasseri JS, Al-Ghadani IS, Al-Baloushi KM, Al-Araimi AH et al. Assessment of blood group's awareness among the Omani Population. *Madridge J Nurs.* 2018;3:10.
2. Golassa L, Tsegaye A, Erko B and Mammo H. High rhesus (Rh(D)) negative frequency and ethnic-group based ABO blood group distribution in Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2017;10:330.
3. Kansu A. Adli tıp ve kan grupları. *İstanbul Darülfünunu Tıp Fakültesi Mecmuası.* 1931;11-12:447-58.
4. Mizan N. (ABO) ve (Rh) Kan gruplarının dağılımı. *Türk Hijyen Tecrübi Biyoloji Dergisi.*1963;23:332-52.
5. Akın G, Dostbil N. Türkiye' de kan grubu araştırmaları. *Y.Y.Ü. Fen Bilimleri Dergisi.*2003;8:28-36.
6. Çiftçi İH, Önder E, Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Korkoca H, Kurtuluş MG. Van ilinde kan gruplarının Dağılımı. *Van Tıp dergisi.* 2004;11:22-4.
7. Eren C. İstanbul ilinde ABO ve Rh kan grupları dağılımının analizi. *Dicle Tıp dergisi.* 2019;46:241-46 (Turkish).
8. Saatcioglu A. ABO genleri yönünden Türkiye'nin yeri, bu ülkedeki genetik çeşitlilik üzerine biyometrik bir inceleme. *Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Cografya Fakültesi Yayınları No 282, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara,1978.*
9. Farr AD. Blood group serology—the first four decades (1900–1939). *Med Hist.*1979;23:215-26.
10. Ranadhir Mitra, Mishra N, Rath GP. Blood groups systems. *Indian J Anaesth.* 2014;58:524–28.
11. Daniels G. *Human Blood Groups.* 2.edition. by Blackwell publishing Company, 2008.
12. Lögdberg L, Reid ME, Lamont RE, Zelinski T. Human blood group genes 2004: Chromosomal locations and cloning strategies. *Transfus Med Rev.* 2005;19:45–57.
13. Lögdberg L, Reid ME, Zelinski T. Human blood group genes 2010: Chromosomal locations and

- cloning strategies revisited. *Transfus Med Rev.* 2011;25:36–46.
14. Bülbül M. İnsan Fizyolojisi. In *Kan ve İmmünoloji* (Ed Erdal Ağar):166-186. TFBİD, İstanbul Tıp kitabevi 1. Baskı, 2021.
 15. Yanasık M, Tunc T, Huslu M, Kalayoglu Besiık S. The overall distribution of ABO and Rh (D) groups in the most populous city Istanbul as representing the complex ethnicity of Turkey. *Med J Bakirkoy.* 2020;16:363-8.
 16. Guyton ve Hall. Tıbbi Fizyoloji. In *Kan hücreleri, Bağışıklık ve Kan pıhtılaşması* (Ed. Berrak Çağlayan): 477-482. Güneş Tıp Kitabevi 13.baskı, 2017.
 17. Kan grubu tiplerinin dağılımı. https://en.wikipedia.org/wiki/Blood_type_distribution_by_country. Accessed in 9.08.2021.



DERLEME / REVIEW

Optogenetik ve tıptaki uygulama alanları

Optogenetics and application areas in medicine

Kayra Baybora Özer¹, Zehra Göksu Ulusoy², Kübra Akılhoğlu³

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

Optogenetics is a field that modulates neurons, which regulate cognitive, behavioral and molecular events in living cells and organisms, by means of light and genetics. It is the synthesis of optical and molecular strategies used to monitor certain cellular activities in living tissues and cells using genetically photosensitive receptor proteins. This technology is formed by combining certain neurons or proteins with optical technology based on the role of certain neurons in the neural activities of living things. Optogenetic applications are used to make some changes or corrections in the functions of nerve pathways in various parts of the brain. Neuromodulation is used as a promising technique in the treatment of various neurological disorders. This optogenetic signal transduction, gene expression, cell migration, protein and organelle-related events that have emerged in recent years have enabled the modification and regulation of various molecular and cellular processes using light.

Keywords: Optogenetics, medicine,

Öz

Optogenetik; canlı hücre ve organizmalarda bilişsel, davranışsal ve moleküler olayları düzenleyen nöronları ışık ve genetik sayesinde modüle etmeye yarayan bir alandır. Genetik olarak ışığa duyarlı reseptör proteinler kullanılarak canlı doku ve hücrelerde belirli hücresel aktiviteleri izlemek için kullanılan optik ve moleküler stratejilerin sentezidir. Bu teknoloji belirli nöronların veya proteinlerin, canlıların sinirsel aktiviteleri üzerindeki rolünü esas alarak optik teknoloji ile birleştirilmesi sayesinde oluşmuştur. Optogenetik uygulamalar beyin çeşitli bölgelerindeki sinir yollarının işlevlerinde birtakım değişiklikler veya düzeltmeler yapmak için kullanılmaktadır. Nöromodülasyon çeşitli nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde gelecek vaat eden bir teknik olarak kullanılmaktadır¹. Son yıllarda ortaya çıkan bu optogenetik sinyal iletimi; gen ekspresyonu, hücre göçü, protein ve organellerle alakalı olayların ışık kullanılarak çeşitli moleküler ve hücresel süreçlerin değiştirilmesi ve düzenlenmesine imkan sağlamıştır

Anahtar kelimeler: Biyobelirteç, miyokard enfarktüs, SYNTAX

GİRİŞ

Optogenetik; canlı hücre ve organizmalarda bilişsel, davranışsal ve moleküler olayları düzenleyen nöronları ışık ve genetik sayesinde modüle etmeye yarayan bir alandır. Genetik olarak ışığa duyarlı reseptör proteinler kullanılarak canlı doku ve hücrelerde belirli hücresel aktiviteleri izlemek için kullanılan optik ve moleküler stratejilerin sentezidir. Bu teknoloji belirli nöronların veya proteinlerin, canlıların sinirsel aktiviteleri üzerindeki rolünü esas

olarak optik teknoloji ile birleştirilmesi sayesinde oluşmuştur. Optogenetik uygulamalar beyin çeşitli bölgelerindeki sinir yollarının işlevlerinde birtakım değişiklikler veya düzeltmeler yapmak için kullanılmaktadır. Nöromodülasyon çeşitli nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde gelecek vaat eden bir teknik olarak kullanılmaktadır¹. Son yıllarda ortaya çıkan bu optogenetik sinyal iletimi; gen ekspresyonu, hücre göçü, protein ve organellerle alakalı olayların ışık kullanılarak çeşitli moleküler ve hücresel süreçlerin değiştirilmesi ve düzenlenmesine imkan sağlamıştır²

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kayra Baybora Özer, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye e-mail: k.bybora@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.01.2021 Kabul tarihi/Accepted: 17.05.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 23.07.2021

OPTOGENETİĞİN TARİHÇESİ

Yaklaşık yarım yüzyıl önce bilim adamları, bazı bakterilerin ışığa tepki olarak plazma zarı boyunca iyon akışını doğrudan düzenleyen bir takım proteinler içerdiğini keşfettiler. Ardından 1971'de bacteriorodopsinin yeşil ışıkla aktive olan bir proton pompası olarak işlev gördüğü tespit edildi³. 1995 yılında, Georg Nagel ve Ernst Bamberg, mikrobiyal rodopsinlerin heterolog ekspresyonunu denedi ve ışıkla indüklenen akımı gösterdi.2002 yılında Drosophila'dan rodopsin ve arrestin genleri ile fotoreseptörler, nöronları ışığa duyarlı hale getirmek için birleştirildi⁴. 2003'te Zemelman ve Miesenböck geçici reseptör potansiyel katyon kanalı alt ailesinden TRPV1 ile TRPM8 ve purinoseptör ailesine ait P2X2'nin kullanıldığı, nöronların ışığa bağlı aktivasyonunu sağlamak amacıyla yeni bir yöntem ortaya koydu⁵.Yapılan çalışmalar sonucunda TRPV1 kanalları kullanılarak geliştirilen tekniğin aydınlatma tetikleyicisi olmadığı ancak sonraları birkaç laboratuvar tarafından hayvanlarda beslenmeyi, hareket yeteneğini ve davranışsal direnci değiştirmek için kullanıldı^{6,7,8}. Daha sonraları bu bahsedilen yaklaşımlar sinirsel aktiviteleri değiştirmek için kullanılmadı çünkü kanalrodopsin (ChR) kullanımının daha kolay ve daha uygulanabilir olduğu anlaşıldı ve ChR tekniği uygulanmaya başlandı⁹. Opsinlerin nörobilim üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Optogenetik sayesinde, ışığın neden olduğu iyon akışı kullanılarak, hedeflenen nöronların zar potansiyelini kontrol edebilirler. Bu teknik, nöronal ağların nasıl çalıştığını ve davranışsal tepkilerle nasıl ilişkili olduklarını anlamamız için çığır açıcı niteliktedir. Aynı zamanda optogenetik teknikler, sinir devrelerinde kodlama ve hesaplama hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Fakat,2005 yılına kadar opsinlerin bu uygulamasının başarılı olma ihtimalinin düşük olduğu düşünülüyordu çünkü opsin kaynaklı foto akımların memeli nöronlarında bir aksiyon potansiyeli ortaya çıkarmak için çok yavaş ve zayıf olduğu var sayılıyordu. Ancak 2005 yılında, Karl Deisseroth tarafından yapılan çalışmalar, ChR-2'nin kanal iletkenliğinin, memeli nöronlarını aksiyon potansiyeli eşliğinin üzerine çıkarmak için yeterli olduğunu gösterdi¹⁰ ve spesifik nörostimulasyon için "optogenetik" kavramını bilim camiasına kazandırdı.

Bu metod 2010'da "Yılın Metodu" seçildi¹¹, bu alanda çalışmalarını sürdüren Karl Deisseroth daha sonra 2017 yılında "optogenetik ve hidrojel doku kimyasındaki keşifleri" nedeniyle "Else Kröner Fresenius Araştırma Ödülü"ne layık görüldü

ardından 2018'de "optogenetik ve nedensel sistemler nörobiliminin geliştirilmesi " ile 2018 Kyoto Ödülü ve 2020'de Hollanda Kraliyet Sanat ve Bilim Akademisi'nden " Heineken Tıp Ödülü" nün sahibi oldu^{12 13}.Sonuç olarak optogenetik oldukça yeni bir metod olmasına rağmen bugüne kadar 800 civarı optogenetik çalışma merkezi kurulmuştur ve hakkında yapılan çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir¹¹.

OPTOGENETİĞİN MOLEKÜLER TEMELİ VE MEKANİZMASI

Optogenetik; viroloji, optik ve genetik yöntemler kullanılarak nöronların özgül gruplarının aktive edilmesini veya susturulmasını sağlar. Böylece beyin ve sinir sisteminin işleyişi daha iyi anlaşılabilir, kontrolü daha spesifik bir şekilde sağlanabilir. Bu kontrol hücre tiplerine özgü, ışığa duyarlı iyon iletimi düzenleyici proteinler olan 'opsinler' ile sağlanır¹⁴. Opsinler, opsin genleri tarafından kodlanır. Retina bağlayıcı, G proteini kenetli ve ışığa duyarlı proteinler ailesidir. Opsinler ışığa duyarlı iyon pompaları veya duyuşal reseptör olarak işlev görebilir, bakteriler ve ökaryotlar dahil olmak üzere tüm organizmalarda bulunur. Opsin genlerini iki farklı ailede inceleyebiliriz: Mikrobiyal opsinler (tip 1) ve hayvan opsinleri (tip 2). Mikrobiyal opsinler prokaryotlarda, mantarlarda ve algelerde bulunur; all-trans konfigürasyonunda retinal kullanan proteinleri kodlar. Hayvan opsinleri ise sadece yüksek ökaryotlarda bulunur ve temel olarak görmeden sorumludur. G proteinine bağlı reseptörleri kodlar ve karanlıkta 11-cis konfigürasyonunda retinaya bağlanır. Mikrobiyal opsinler ışık enerjisini yakalayıp bu enerjiyi zardan aktif bir şekilde iyon geçişini sağlayan pompaları uyarmak veya zar boyunca pasif olarak iyon geçişine izin verecek kanalları açmak için kullanır.Mikrobiyal opsinleri ışığa duyarlılığı olmayan hücrelere aktardığımız zaman bu hücrelerin optik kontrolünü sağlamış oluruz.Mikrobiyal opsinler, belki de optogenetiğin temel yaratım amacı olan, kimyasal kullanmadan memeli beyinde hızlı sinirsel aktivasyon ve susturma yapma özelliğini bize sunar. Bu amaçla optogenetikte kullanılan mikrobiyal opsinler ChR'ler ve halorodopsinler(NpHR) gibi ışığa duyarlı pompaları içerir^{15,9}.

Kanalrodopsin (CHRS)

Kanalrodopsin; Chlamydomonas reinhardtii isimli tek hücreli yeşil bir algde keşfedilmiştir.Bu protein

ışık kapılı bir iyon kanalıdır. Nöronların aktivitelerini kontrol etmek için kullanılan ilk mikrobiyal opsin olan ChR-2, bu organizma tarafından üretilen iki kanalrodopsinlerden biridir¹⁶. ChR-2, mavi ışıkla uyarıldığında açılarak katyonların geçişine ve bununla birlikte ilgili hücrenin depolarizasyonuna izin veren ışık kapılı bir katyon kanalıdır⁹. ChR-2, 2005 yılında kültürlenmiş hipokampal nöronlara tanıtıldı ve spiking aktivitesini ince zamansal hassasiyetle kontrol etmek için kullanıldı¹⁶. Bu öncü makalenin gösterdiği gibi, milisaniye ile ifade edilen kısa sürelerdeki mavi ışık darbeleri, ChR-2 ihtiva eden nöronlarda tek hareket potansiyellerini indüklemek amacıyla kullanılabilir. Daha sonraları birçok rapor, nöronal aktivitenin kontrolü için ChR-2'nin işlevselliği ile ilgili olarak yayınlandı^{17 18 19 20}. ChR-2 ilerleyen zamanlarda memeli sistemlerinde gen ifadesini ve fotoakımı daha iyi ve kullanışlı hale getirebilmek için tasarlanmıştır.

Halorodopsin (NPHR)

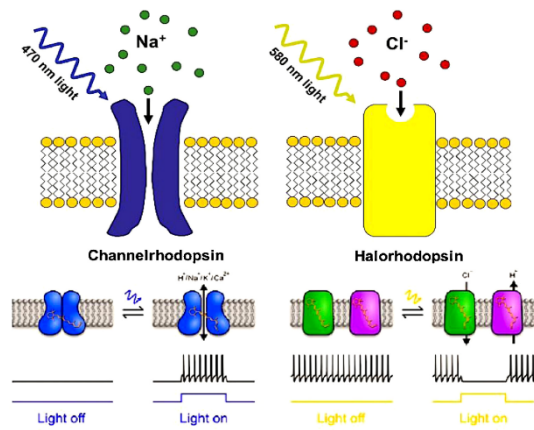
1977 yılında *Halobacterium salinarum*'da tespit edilen sarı ışığa duyarlı bir iyon kanalıdır¹¹. Optimum olarak 540 nanometre dalga boyundaki ışığa yanıt verir²¹. Halorodopsinler, bir klorür taşıyıcı içerir²². Klor iyonlarını hücre içine taşıyarak hücrenin hiperpolarize olmasına neden olur ve kanalrodopsinin aksine hücrenin susturulmasını sağlar. Natromanas Pharaonis'den izole edilen bir diğer halorodopsin türü de efektif bir şekilde nöronların aksiyon potansiyellerini inhibe etmek için kullanılmaktadır¹¹. Kısaca Np HR'ler; sarı ışıkta aktive olur, nöronların inhibisyonunda görev alırlar (hiperpolarizasyon). ChR'ler ise; mavi ışıkta etkinleşip nöronların aktivasyonunda rol oynarlar (depolarizasyon).

MEKANİZMA

Optogenetik mekanizması temelde kanalrodopsin ve halorodopsin gibi opsinerler sayesinde yürür, bu yüzden optogenetik uygulamalarının yürütülebilmesi için bu opsinerlerin hedef canlıya aktarılması gerekir²⁴. Bir proteini doğrudan hedefe aktarmak etkili bir yöntem olmadığı için kullanılan esas yöntem opsini kodlayan genin hedef hücreye aktarılmasıdır. Hedef hücreye opsin geninin aktarılması için zararsız bir virüs vektör kullanılır²⁵. Uygulama mekanizması temel olarak iki aşamadan oluşur. Birinci aşama opsin geninin çoğaltıldıktan sonra vektöre aktarılması yani "elektroporasyon" işlemi. İkinci aşama ise vektörün hedef canlının beynine enjekte edilmesidir²⁶. Birinci aşamada uygulanan yöntem opsin geninin izole

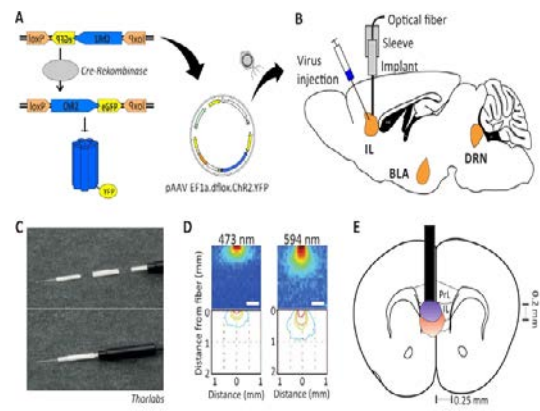
edilmesi ile başlar. Opsin geninin izole edilebilmesi RNA'ya Bağlı DNA Polimeraz ile sağlanabilir. Eğer opsin proteinini izole edebilirsek, bu proteini üretecek mRNA dizisini okuyabiliriz. Translasyon ürünü olan mRNA izole edilirse RNA'ya bağlı DNA Polimeraz enzimiyle cDNA üretilir. Sonra cDNA tamamlanır ve PCR ile çoğaltılır. Böylece elde edilen gen vektöre aktarılmaya hazır hale gelmiş olur. Hücre ve dokulara kısa zamanlı çok kuvvetli elektrik akımı uygulayarak, hücre zarında nanometre boyutunda geçici porlar oluşturulması işlemine elektroporasyon denir. Bu durumda hücre zarı, hücrelerin içine; DNA, enzim, antikor gibi makromoleküllerin geçişine izin verir²⁷. Bu yöntemle dayanarak izole hale gelmiş opsin geni vektöre aktarılır. Viral aktarım yönteminin en önemli dezavantajı büyük genetik materyal taşıyamamalarıdır fakat opsinerleri yüksek seviyede ifade edebilirler. Araştırma çalışmalarını kolay hale getirmenin bir yolu da doğuştan opsinerlere sahip olan transgenik hayvanları kullanmaktır fakat bu yöntemin de dezavantajı daha düşük opsin ekspresyon seviyesi göstermesidir²⁸. Bugüne kadar, nöronal hücrelere gen transfeksiyonu için bazı yöntemler önerilmiştir. Sıklıkla, hücrelerin toplu elektroporasyonu, biyolistik transfeksiyon ve tam bir transgenik hayvan yaratılmasıyla gen transfeksiyonu sağlanır fakat bu tekniklerde verme yönteminin kendisi herhangi bir hücre seçiciliği veya özgünlüğü sağlamaz; ancak moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak, ilgilenilen genin ekspresyonu, belirli bir hücre tipine veya tanımlanmış küçük bir doku hacmine hedeflenebilir. Ancak tüm bu yaklaşımlarla tek hücre özgüllüğü elde edilemez. Bu sorun modifiye yama sıkıştırma, anel mikroenjeksiyon ve tek hücreli elektroporasyon yöntemleri geliştirilerek kısmen çözülmüştür. fakat hala hepsi hız ve verim açısından problemlidir ve oldukça zahmetlidir. Ayrıca birincil nöron hücrelerine DNA transfeksiyonu uzun bir süre sağlanamamıştır ve zordur. Plazmid DNA sitoplazmaya başarılı bir şekilde iletirse bile, nükleer membranı pasif olarak geçme olasılığı düşüktür²⁹. Transfeksiyon işlemi gerçekleştirildikten sonraki son aşama beyne yerleştirilen fiberoptik kablo ve elektrotlar ile aydınlatma yapılarak aksiyon potansiyeli oluşturmak ve istenilen fizyolojik, davranışsal değişikliklerin oluşmasını sağlamaktır. Şu anda ışık kaynağı olarak kullanılan beyne cerrahi olarak implante edilmiş fiber optik kablolar enfeksiyon ve doku hasarı riski taşır. Ayrıca dış ışığın beyinden iletilmesi; dokuların absorpsiyonu ve ışığın saçılması yüzünden yeterince verimli değildir. Örneğin mavi lazer ışını (480 nm) serebral korteksten 200 µm derinlikte %50, 1 mm

derinlikte ise %90 oranında zayıflar. İnvaziv işlemin bu dezavantajlarından dolayı uzaktan kumanda sistemli kablosuz implantlar geliştirilmektedir. Lantanit nanoparçacıkları kanalrodopsinleri aktive eden görünür ışığı yaymak için kullanılır. Mekanizma temel olarak şöyledir: nanoparçacıklar görünen ışığın yüksek enerjili fotonlarını yaymak için düşük enerjili yakın kızılötesi fotonları absorbe ederler. Fiber optik kablolarla bir diğer alternatif de kimyasal genetik ve opsin kombinasyonudur. Bazı araştırmacılar tek bir füzyon proteini biçiminde olan luminopsini geliştirdiler. Bu füzyon proteini aktivatör ChR veya inhibitör NpHR'den ve bu opsinlere bağlanan lusiferaz enziminden oluşmaktadır. Lusiferaz opsinler ile birleştiğinde ışık üreten bir protein görevi görebilir. Bu proteinler Luminopsin (LMO) ve inhibitör LMO olarak adlandırılmıştır. LMO ve inhibitör LMO, coelenterazine'ye yanıt olarak nöral aktiviteyi uyandırabilir veya susturabilir³⁰.



Şekil 1.

Optogenetik ile ilgili çalışmalar genelde farelerde güzel bir şekilde çalışsa da, bu tekniklerin daha büyük ve insan gibi karmaşık organizmalar için kullanımı halen büyük eksiklikler içerir. Bu eksikliklerin giderilebilmesi için teknik iyileştirmelerin yapılması gerekir. Mikrobiyal opsinler gibi hidrofobik heterolog proteinlerin yüksek ekspresyon seviyeleri canlılar için toksik olabilir ve hücre zarının içsel özelliklerini değiştirebilir. Bu toksik etkileri ortadan kaldırmak ya da azaltmak membran trafiğini iyileştirmek, daha hızlı kinetik ve daha yüksek fotoakım elde etmek için opsinlerin daha fazla optimizasyonu yapılmalıdır³⁰.



This figure has been modified from Berg et al. 2019 PLoS One

ŞEKİL 2. A) Opsin geni enjeksiyon için adeno ilişkili virüs (AAV) içine paketlenir. B) Medial prefrontal korteksin IL bölgesine virüsün enjekte edilmesi C) İmplant edilmiş fiber optik, kılıf ve ışık kaynağının görünümü D) Beyin dokusuna mavi ve kırmızı lazer ışıklarının yayılması E) Optik fiber ile doğrudan sol IL'nin üzerindeki tek taraflı implantasyonun koronal görünümü.

TIPTAKİ UYGULAMA ALANLARI

Retinitis pigmentosa

Retinitis Pigmentosa (RP), 71'den fazla genin mutasyonuna dayanan, kalıtsal ve ilerleyen bir hastalıktır. Fotorseptör hücrelerin kaybına bağlı olarak gelişir ve ilerleyen zamanlarda körlüğe yol açabilir. RPE65 geninin mutasyonunun sebep olduğu bir RP formu için gen replasman tedavisi haricinde herhangi bir tedavi bulunmamaktadır. Son zamanlarda bu hastalığın tedavisi için yapılan optogenetik araştırmalar sonucu birtakım gelişmeler elde edildi. Bu tedaviye "optogenetik görme restorasyonu" adı verilir ve RP'nin geç evrelerinde, görme kaybından sonra görme işlevinin tekrardan sağlanabilmesi için mutasyondan bağımsız olan bir tedavi şeklidir.

Tedavinin ilk aşamasında kötü gören göze kırmızı floresan protein tdTomato ile birleştirilmiş channelrhodopsin içeren viral vektör, intravitreal enjeksiyonla uygulandı.

Tedavide çevredeki görüntüyü toplamak için ışık uyarıcı "gözlükler" denen, farklı yoğunluklardaki değişiklikleri pikseller halinde algılayan, nöromorfik kameralar kullanarak çevreden görüntüler alan gözlükler kullanılır. Gözlüklerin kullanılma amacı RP'da retinanın ışığa verdiği tepkinin değişerek ışığın

görüldüğünün zorlaşmasıdır. Bu gözlükler daha sonra olayları monokromatik görüntülere çevirerek görüntüleri ışık darbeleri halinde optogenetikle dönüştürülmüş retina gangliyon hücrelerine yansıtır.

Tedavi uygulandıktan sonra, görme keskinliği sadece ışık algısıyla sınırlı bir hastanın görme yetisinin kısmi bir şekilde tekrardan yüklenildiği bildirildi. Bu hasta daha sonra vektör enjekte edilerek tedavi edilen gözüyle, gözlük takılı iken cisimleri buldu, algıladı ve saydı³².

Parkinson hastalığı hayvan modeli

Bir grup araştırmacı Halorhodopsin (NpHR) genini substantia nigra compacta'ya transfekte ederek optik uyarı yoluyla hastalığın şiddetini modüle edebilen bir optogenetik Parkinson Hastalığı modeli geliştirdi. İki farklı sıçan grubu oluşturuldu. Birinci sıçan grubunun beyinin substantia nigra bölümüne içine NpHR – YFP geni aktarılmış AAV plazmidini enjekte edildi ve frekans genişliği 5 Hz-10 ms (n= 5), 5 Hz-100 ms (n= 5) , 50 Hz- 10 ms (n= 5) olan 3 optik uyarı koşuluyla 590 nm ışık dalga boylarında aydınlatmaya maruz bırakıldı. İkinci sıçan grubuna ise geleneksel Parkinson Hastalığı modelini oluşturmak için 6-hidroksidopamin enjeksiyonu uygulandı. Sonuçta Optogenetik modeller, geleneksel modellere benzer karakteristik Parkinson belirtileri gösterdi. Düşük aydınlatma değerine (5 Hz-10 ms) maruz bırakılan sıçanlar geleneksel kısmi modelle benzerlik gösterdi, yüksek aydınlatma değerine maruz bırakılan (5 Hz-100 ms ve 50 Hz-10 ms) sıçanlar ise geleneksel modele tam benzedi. Bu çalışma sonucunda optogenetik yöntemiyle sıçanlar üzerinde Parkinson hastalığı oluşturulmuş oldu³³.

İnme sonrası iyileşme

İnme, zayıflayan beyin kan akımının beyin hücre ölümüne sebep olması durumudur³⁴. İnme, infarkt çevresindeki fonksiyonel nöronal bağlantıları bozar. İnmeden sonra fonksiyonel iyileşmeler gerçekleşebilir. Bu iyileşme enfarktüse bitişik veya bağlantılı alanlardaki nöral bağlantıların yeniden kurulmasıyla gerçekleşir. Stanford Üniversitesi'nden Michelle Y. Cheng ve ekibi Optogenetiği kullanarak belirli sinir devrelerini ve hücre tiplerini milisaniyeler içinde spesifik olarak etkinleştirmek ve inhibe etmek suretiyle nöral devrelerin yeniden haritalanması ve onarımı sayesinde inme sonrası iyileşme üzerine çalışmalarını sürdürmektedirler³⁵.

Otizm

Nöronal stimülasyon ve inhibisyon (E:I dengesi) arasındaki denge değişimlerinin otizmle ilgili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada E:I dengesinin azaltılmasının farelerin sosyal davranışlarındaki eksikliği düzeltip düzeltilemeyeceği araştırıldı. Deneyde otizmle ilişkilendirilen CNTNAP2 geninden yoksun fareler kullanıldı ve inhibitör parvalbumin nöronlarının uyarılabilirliği optogenetik ile değiştirilerek E:I dengesinin kontrollü bir şekilde artırılıp azaltılması sağlandı. Sonuçta E:I dengesi azaltılmış farelere hiperaktivite ve sosyal davranış eksiklikleri akut olarak düzeltildi³⁶.

Ağrı yolları

Ağrı, birçok hastalığın en sık semptomu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle ağrı tedavisi çözülmesi gereken büyük bir sağlık problemi haline gelmiştir. Ağrı tedavisinin çoğu ilaçlara, davranış rehabilitasyonuna, rizotomi ve nörotomi gibi beyin cerrahisi yöntemlerine bağlıdır. Fakat bu tedavi yöntemleri, normal nöral aktiviteye zarar vermemek için spesifik bir alanı hedefleyemez³⁷. Bu yüzden bilim insanları nosiseptif sinyallerin nevraksinin her seviyesinde nasıl kodlandığını ve sistemin nasıl işlediğini açığa çıkarmak için optogenetik sayesinde ışığı farklı kilit bölgelere ulaştırıp ağrı yollarının çözümlenmesi ve tedavisi için çalışmalar yapmaktadırlar³⁸.

Hafızanın kontrolü

Anıların, LTP(Long Term Potentiation) ve LTD(Long Term Depression) gibi mekanizmalar sayesinde sinaptik değişimlerle kodlandığı düşünülmektedir. Bu sebeple bu çalışmayla birlikte belleğin ,optogenetik teknikler sayesinde LTP ve LDP kullanılarak inaktivasyonu ve tekrardan aktivasyonu desteklenmiştir. LDP uyarısının optogenetik ile birlikte işitsel uyarıya karşı verilmesi şokun etkisiz hale getirilmesine sebep olur. LTP'nin verilmesi ise şokun hafızasını yeniden etkinleştirir³⁹.

Anksiyete

Anksiyete ya da kaygı, stresli ya da tehdit edici durumlara karşı karşıya kalındığında ortaya çıkan bir korku hissidir. Tehlikeyle karşı karşıya kalındığında normal bir tepkidir ve çok doğaldır ancak bunaltıcıysa, duygu devam ederse ve tehlikeden bağımsız olarak ortaya çıkmaya başladıysa anksiyete bozukluğu olarak kabul edilebilir⁴⁰. Bazolateral

amigdala (BLA) ve ventral hipokampus (vHPC), anksiyete ile ilgili davranışlara etki etmektedir. Fakat BLA girdilerinin vHPC'ye fonksiyonel katkısı doğrudan yeterince araştırılmamıştır. Optogenetik sayesinde, NpHR ile Vhpc'ye BLA girdilerinin inhibisyonunun kaygı ile ilgili davranışları azalttığı ortaya konulmuştur. Bunun tam zıttı da aynı şekilde çalışmalarda ortaya konulmuştur. Chr2 ile Vhpc'ye BLA girdilerinin optogenetik aktivasyonu anksiyete ile ilgili davranışları arttırmaktadır⁴¹.

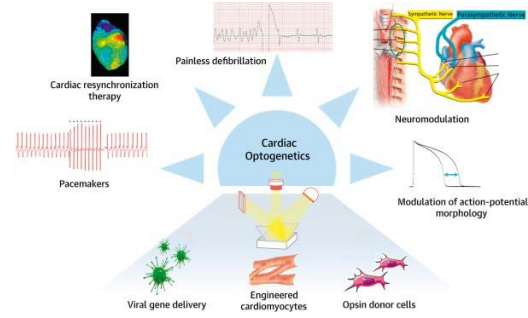
Yeme dürtüsünün düzenlenmesi

Fare zona incerta gama aminobütirik asit(ZIGABA) nöronlarının optogenetik ile aktivasyonu farelerde hızla tıkanır şekilde yemek yeme dürtüsünü uyandırır, bu da vücut ağırlığında hızlı bir artış sağlar. Aynı şekilde ZI ile uyarılan fareler normal yiyecekleri tercih etmek yerine yüksek yağ içerikli ve tatlı yiyecekleri tercih etmişlerdir⁴².

Kardiyoloji

Uyarılabilir kalp dokusunun opsinler kullanılarak ışığa duyarlı hale getirilip elektriksel fonksiyonunun düzenlenmesine "kardiyak optogenetiği" adı verilir. İlaçlar ya da elektriksel aygıtlar kalp atışını durdurabilir veya kalbin kontrolünü sağlayabilir. Ancak bunu yaparken hemen hemen tüm kalpte bir sarsıntı yaratırlar. Kardiyak optogenetiği ise kalpte sorunlu olan bölgeyi spesifik olarak etkileyerek sorunun çözümüne olanak sağlar. Kardiyak optogenetiği ile ilgili 2010 yılında Chr-2 enjekte edilmiş fare kardiyak miyositlerinde yapılan bir araştırmada mavi ışık stimülasyonu ile aksiyon potansiyeli oluşturuldu ve kalbin hızlanmasına neden oldu. Aynı zamanda başka bir çalışmada ise zebra balığında NpHR bulunduran miyositlerde turuncu ışık yardımıyla inhibisyon yapıldı ve kalp geçici olarak durduruldu⁴³.

Yapılan başka bir çalışmada ise optogenetikle susturulmuş sol stellat gangliyonu (LSG) baskılanmasının miyokardiyal iskemiye bağlı oluşan ventriküler aritmilere (VA) karşı bağışıklık sağladığı gösterildi⁴⁴. Stellat gangliyonu boynun her iki tarafında da bulunan ve bedenin üst kısımlarında düzenlemeler yapan sempatik bir gangliyondur⁴⁵. Çalışma sonucunda optogenetik sayesinde LSG'nin aktivitesi geri dönüştürülebilir bir şekilde inhibe edilmiştir ve miyokardiyal iskemi sonucu oluşan VA'ların önüne geçilebildiği gösterilmiştir⁴⁴.



Şekil 3.



Şekil 4. Optogenetik Stimülasyon Cihazı

SONUÇ

Birçok hastalığın tedavisinin geliştirilmesinde optogenetik büyük gelecek vaat eden bir tekniktir. Kısa zamanda özellikle yukarıda bahsedilenler olmak üzere birçok alanda kesin tedavi yöntemleri sunacağı öngörülmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: KBÖ, ZGU, KA; Veri toplama: KBÖ, ZGU, KA; Veri analizi ve yorumlama: KBÖ, ZGU, KA; Yazı taslağı: KBÖ, ZGU, KA; İçeriğin eleştirilip incelenmesi: KBÖ, ZGU, KA; Son onay ve sorumluluk: KBÖ, ZGU, KA; Teknik ve malzeme desteği: KBÖ, ZGU, KA; Süpervizyon: KBÖ, ZGU, KA; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay:

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : KBÖ, ZGU, KA; Data acquisition: KBÖ, ZGU, KA; Data analysis and interpretation: KBÖ, ZGU, KA; Drafting manuscript: KBÖ, ZGU, KA; Critical revision of manuscript: KBÖ, ZGU, KA; Final approval and accountability: KBÖ, ZGU, KA; Technical or material support: KBÖ, ZGU, KA; Supervision: KBÖ, ZGU, KA; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval:

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Wykes RC, Kullmann DM, Pavlov I, Magloire V. Optogenetic approaches to treat epilepsy. *J Neurosci Methods*. 2016;260:215-20.
2. Liu Q, Tucker QC. Engineering genetically-encoded tools for optogenetic control of protein activity, *Curr Opin Chem Biol*. 2017;40:17-23.
3. Oesterhelt WS. Rhodopsin-like protein from the purple membrane of *Halobacterium halobium*. *Nat New Biol*. 1971;233:149-52.
4. Zemelman BV, Lee GA, Ng M, Miesenböck G. Selective photostimulation of genetically chARGed neurons. *Neuron*. 2002;33:15-22.
5. Zemelman BV, Nesnas N, Lee GA, Miesenböck G. Photochemical gating of heterologous ion channels: remote control over genetically designated populations of neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:1352-7.
6. Arenkiel BR, Klein ME, Davison IG, Katz LC, Ehlers MD. Genetic control of neuronal activity in mice conditionally expressing TRPV1. *Nat Methods*. 2008;5:299-302.
7. Güler AD, Rainwater A, Parker JG, Jones GL, Argilli E, Arenkiel BR et al. Transient activation of specific neurons in mice by selective expression of the capsaicin receptor. *Nat Comm*. 2012;3:746.
8. Wang M, Perova Z, Arenkiel BR, Li B. Synaptic modifications in the medial prefrontal cortex in susceptibility and resilience to stress. *J Neurosci*. 2014;34:7485-92.
9. Nagel G, Szellas T, Huhn W, Kateriya S, Adeishvili N, Berthold P et al. Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:13940-5.
10. Shirai F, Hayashi-Takagi A. Optogenetics: Applications in psychiatric research. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71:363-72.
11. Alp Mİ, Demir EA, Gergerlioğlu HS. Basics of Optogenetics. *Eur J Basic Med Sci*. 2014;4:37-43.
12. Kyoto Prize, Inamori Foundation". Kyoto Prize, Inamori Foundation. Retrieved 13 March 2019. "karl-deisseroth-wins-kyoto-prize-for-optogenetics.html". "heineken-prize-for-medicine-2020-awarded-to-karl-deisseroth"
13. Zhang F, Vierock J, Yizhar O, Fenno LE, Tsunoda S, Kianianmomeni A et al. The microbial opsin family of optogenetic tools. *Cell*. 2011;147:1446-57.
14. Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, Deisseroth K. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*. 2005;8:1263-8.
15. Li X, Gutierrez DV, Hanson MG, Han J, Mark MD, Chiel H et al. Fast noninvasive activation and inhibition of neural and network activity by vertebrate rhodopsin and green algae channelrhodopsin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:17816-21.
16. Schroll C, Riemensperger T, Bucher D, Ehmer J, Völler T, Erbguth K et al. Light-induced activation of distinct modulatory neurons triggers appetitive or aversive learning in *Drosophila* larvae. *Curr Biol*. 2006;16:1741-7.
17. Bi A, Cui J, Ma YP, Olshevskaya E, Pu M, Dizhoor AM et al. Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration. *Neuron*. 2006;50:23-33.
18. Shizuka T, Kakuda M, Araki R, Yawo H. Kinetic evaluation of photosensitivity in genetically engineered neurons expressing green algae light-gated channels. *Neurosci Res*. 2006;54:85-94.
19. Jiang J, Cui H, Rahmouni K. Optogenetics and pharmacogenetics: principles and applications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;313:R633-45.
20. Pedersen NP, Gross RE. Neuromodulation using optogenetics and related technologies. In *Neuromodulation (Second Edition)* (Eds ES Krames, PH Peckham, AR Rezaei):487-500. Cambridge, MA, Academic Press, 2018
21. Natasha G, Tan A, Farhatnia Y, Rajadas J, Hamblin MR, Khaw PT et al. Channelrhodopsins: visual regeneration and neural activation by a light switch. *N Biotechnol*. 2013;30:461-74.
22. Boyden ES. A history of optogenetics: the development of tools for controlling brain circuits with light. *F1000 Biol Rep*. 2011;3:11.
23. Pama EA, Colzato LS, Hommel B. Optogenetics as a neuromodulation tool in cognitive neuroscience. *Front Psychol*. 2013;4:610.
24. Schneider-Warme F. The power of optogenetics: Potential in cardiac experimental and clinical electrophysiology. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2018;29:24-9.
25. Dike ö İ.Ü. Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
26. Pama EA, Colzato LS, Hommel B. Optogenetics as a neuromodulation tool in cognitive neuroscience. *Front Psychol*. 2013;4:610.
27. Antkowiak M, Torres-Mapa ML, Witts EC, Miles GB, Dholakia K, Gunn-Moore FJ. Fast targeted gene transfection and optogenetic modification of single neurons using femtosecond laser irradiation. *Sci Rep*. 2013;3:3281.
28. Shirai F, Hayashi-Takagi A. Optogenetics: Applications in psychiatric research. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71:363-72.
29. Berg L, Gerdey J, Masseck OA. Optogenetic Manipulation of Neuronal Activity to Modulate Behavior in Freely Moving Mice. *J Vis Exp*. 2020 Oct 27;(164).
30. Sahel JA., Boulanger-Scemama, E., Pagot, C. et al. Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nat Med* (2021).<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01351>
31. Lee E.J, Yoon H.H., Park E.S, Min J, Jeon S.R. A novel animal model of Parkinson's disease using

- optogenetics: representation of various disease stages by modulating the illumination parameter. *Stereotact Funct Neurosurg* 2018;96:22–32
32. What Is a Stroke?!. www.nhlbi.nih.gov/.
33. Michelle Y. Cheng, Markus Aswendt, Gary K. Steinberg Optogenetic Approaches to Target Specific Neural Circuits in Post-stroke Recovery Neurotherapeutics. 2016 Apr; 13(2): 325–340
34. Aslihan Selimbeyoglu, Christina K. Kim, Masatoshi Inoue, Soo Yeun Lee, Alice S. O. Hong, Isaac Kauvar, Charu Ramakrishnan, Lief E. Fenno, Thomas J. Davidson, Matthew Wright and Karl Deisseroth. Modulation of prefrontal cortex excitation/inhibition balance rescues social behavior in CNTNAP2-deficient mice *Sci Transl Med.* 2017 Aug 2; 9(401): eaah6733.
35. Sufang Liu, Changsheng Li, Ying Xing, Yanqing Wang, Feng Tao Role of Neuromodulation and Optogenetic Manipulation in Pain Treatment *Curr Neuropharmacol.* 2016 Aug; 14(6): 654–661.
36. Feng Wang, Erik Bélanger, Marie-Eve Paquet, Daniel C. Côté, Yves De Koninck Probing pain pathways with light <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.09.035>
37. Sadegh Nabavi, Rocky Fox, Christophe D. Proulx, John Y. Lin, Roger Y. Tsien, Roberto Malinow Engineering a memory with LTD and LTP *Nature.* 2014 Jul 17; 511(7509): 348–352.
38. Erin Dean *Anxiety Nurs Stand* 2016 Jul 13;30(46):15
39. Ada C Felix-Ortiz, Anna Beyeler, Changwoo Seo, Christopher A Leppla, Craig P Wildes, Kay M Tye BLA to vHPC inputs modulate anxiety-related behaviors *Neuron* 2013 Aug 21;79(4):658-64.
40. Xiaobing Zhang and Anthony N. van den Pol Rapid binge-like eating and body weight gain driven by zona incerta GABA neuron activation *Science.* 2017 May 26; 356(6340): 853–859.
41. Franziska Schneider-Warme The power of optogenetics, Potential in cardiac experimental and clinical electrophysiology *Herzschr Elektrophys* 2018 · 29:24–29
42. Lior Gepstein, Amit Gruber Optogenetic Neuromodulation of the Heart <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.003>
43. Mehmet Ali Elmacioğlu NEURAL THERAPY APPROACH TO THE HYPERTENSION AND PAIN EXACERBATION AFTER STELLATE GANGLION BLOCKADGE
44. <https://www.noldus.com/applications/optogenetics>



DERLEME / REVIEW

Kilo vermede kullanılan bitkisel ürünlerin ve diyet takviyelerinin hepatotoksik etkileri

Hepatotoxic effects of herbal products and dietary supplements used in weight loss

Başak Çolak¹, Safiye Özcan¹, Hikmet Akkız²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

Herbal treatment methods, which have been applied by all societies around the world for thousands of years, are still being used today. Arising from this deep-rooted understanding, the perception that herbal products are completely natural and healing, causes these products to be described as safe and to be used outside of medical doctor control. Although the use of herbal products, primarily for weight loss, has increased its popularity dramatically, its potential life-threatening side effects are overlooked by millions of people. These products, which are also increasingly accessible in Turkey, are preferred as a fat burning tool because they stimulate lipolysis and inhibit lipogenesis. The ingredients of these products, which can easily find a place in the market due to their "herbal" formula, are not as innocent as they seem. They contain plants such as Malabar tamarind (*Garcinia Gambocia*), Green tea (*Camellia Sinensis*), Wall germander (*Teucrium Chamaedrys*), Ma huang (*Ephedra Sinica*) which can cause many side effects, especially acute liver damage and hepatotoxicity. This review article considers the underlying mechanism of hepatotoxicity associated with herbal products and dietary supplements.

Keywords: Herbal products, dietary supplements, hepatotoxicity, weight loss

Öz

Binlerce yıldır dünya genelinde tüm toplumların başvurduğu bitkisel tedavi yöntemleri günümüzde hala kullanılmaya devam etmektedir. Bu köklü anlayıştan doğan, bitkisel ürünlerin tamamen doğal ve şifalı olduğu algısı, bu ürünlerin güvenilir olarak nitelendirilmesine ve hekim kontrolü dışında kullanılmasına yol açmaktadır. Bitkisel ürünlerin başlıca kilo verme amacıyla kullanılması, popülaritesini ciddi oranda artırsa da yaşamı tehdit eden potansiyel yan etkileri milyonlarca insan tarafından göz ardı ediliyor. Türkiye’de de erişimi giderek kolaylaşan bu ürünler, lipolizi stimüle ve lipogenezi inhibe etmesi nedeniyle bir yağ yakma aracı olarak tercih ediliyor. Formüllerinin "bitkisel" olmasıyla piyasada kendine kolayca yer bulabilen bu ürünlerin içerikleri sanıldığı kadar masum değil. İçerdikleri; Malabar demirhindi (*Garcinia Gambocia*), Yeşil çay (*Camellia Sinensis*), Dalak otu (*Teucrium Chamaedrys*), Ma huang (*Ephedra Sinica*) gibi bitkiler, akut karaciğer hasarı ve hepatotoksisite başta olmak üzere birçok yan etkiye neden olabiliyor. Bu derleme makale, bitkisel ürün ve diyet takviyeleriyle ilişkin olarak ortaya çıkan hepatotoksisitenin altında yatan mekanizmayı ele alıyor.

Anahtar kelimeler: Bitkisel ürünler, diyet takviyeleri, hepatotoksisite, kilo verme

GİRİŞ

Günümüzde dramatik olarak artan Batı tipi beslenme alışkanlıkları sonucu insidansı yükselen obezite ve insanların kısa sürede fazla kilo verme beklentisi, piyasada bu beklentiyi karşılayabileceğini vaadeden bitkisel ürünlerin kullanımını ciddi oranda artırıyor.

Kilo verme amacıyla bitkisel ürünlere gösterilen ilgi artsa da pek çok bitkisel ürünün verimine ve güvenilirliğine dair yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Bu ürünlerin doğal olduğu için toksin içermediği, yan etkilerinin olmadığı ve uzun süreli kullanıma müsait olduğu algısı yanıltıcıdır¹. Bu algı, sağlık okuryazarlığı düşük toplumlarda tehlikeli durumlara yol açabilir. Bitkisel ürünler içeriklerinde birçok bileşen barındırır, bu bileşenlerin bilinmeyen

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Safiye Özcan, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, E-mail: ozcansafiye01@gmail.com, sozcan@student.cu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 21.01.2021 Kabul tarihi/Accepted: 17.05.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 23.07.2021

özellikleri çeşitli yan etkilere sebep olabilir¹. Bitkisel ürünlerin sebep olduğu yan etkiler; ürünün kontaminasyonu, bileşenlerinin değişimi, uygun olmayan koşullarda işlenmesi, hazırlanması veya saklanması kaynaklanabilir¹. Ürünlerin yeterli bir kılavuz olmaksızın kullanımı; hepatotoksisiteye, akut karaciğer yetmezliğine, fulminan karaciğer yetmezliğine, kronik karaciğer hastalığında klinik tabloda bozulmaya, karaciğer hasarına ve ölüme yol açabilir.

Paracelsus'un "Tüm maddeler zehirdir; doğru doz bir zehri ilaçtan ayırır." sözü 16. yüzyıldan günümüze, terapötik olan ve olmayan ilaçların artmasıyla daha da geçerli hale gelmiştir². Dolayısıyla bitkisel ürünlerin ve diyet takviyelerinin toksisitesi, doza bağlı kantitatif bir kavramdır diyebiliriz². Aynı zamanda bu ürünlerin kullanım süresi de toksisitenin ortaya çıkmasında önem taşır¹. Örneğin yeşil çayın yüksek doz ve uzun süreli kullanımında hepatotoksisite vakaları gözlenmiştir¹.

Söz konusu ürünlerin, sosyal medya üzerinden tanıtımlarının arttığını ve insanların günlük hayatının bir parçası haline geldiğini gözlemledik. Bu makaleyi yazma amacımız halk sağlığını ciddi ölçüde tehdit ettiğini düşündüğümüz bu ürünlere karşı insanları ve bizim gibi tıp öğrencilerini bilinçlendirmek ve durumun ciddiyetini gözler önüne sermektir.

HEPATOTOKSİSİTE

Karaciğer, ilaç metabolizmasının ve detoksifikasyonun önemli bir kısmını üstlenir². Dolayısıyla dışarıdan alınan ilaç ve kimyasalların yaratabileceği hasarlara açıktır². Meydana gelen hasarlar; direkt toksisite, ksenobiyotik bir maddenin karaciğerde aktif bir toksine dönüşmesi veya immün mekanizmalar sebebiyle oluşabilir².

Karaciğerin ana fonksiyonlarından biri olan detoksifikasyon, vücuda giren ksenobiyotiklerin suda çözünür ürünler oluşturmak amacıyla metabolize edilmesi ve bu sayede vücuttan atılması işlemidir. Söz konusu ksenobiyotikler; çevreden sindirim, solunum ve cilt teması yoluyla vücut tarafından emilebilen ekzojen kimyasallardır². Ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu iki aşamalıdır². Faz 1'de ksenobiyotikler hidroliz, oksidasyon veya redüksiyon gibi reaksiyonlara uğrayabilir². Bu reaksiyonların ürünleri Faz 2'de glukuronidasyon, sülfatlama, metilasyon ve glutatyon (GSH) ile konjugasyon reaksiyonları yoluyla suda çözünür bileşikler halinde metabolize edilir ve suda çözünür bileşikler kolayca organizmadan atılır². Ancak bazı ajanlar vücuda girdiklerinde modifiye edilmez ve ajanın aktivasyonu toksik olan reaktif metabolitlerin oluşmasıyla sonuçlanabilir².

..

Tablo 1. Bitkisel hepatotoksisitenin patogenetik olgu sınıflandırılması³.

Tanım	Zorunlu Kriterler
İdiyosinkratik (Öngörülemez) Form	Dozdan bağımsız Uzun ve değişken latent evre Düşük insidanslı Deneysel tekrarlanabilirliği yok
Metabolik Tıp	Maruz kalma süresi: 1 haftadan 12 aya kadar değişir. Nadiren düşük doza dahi bağımlılık Hipersensitif özelliklerin yoksunluğu Tekrarlanan maruziyete gecikmiş yanıt (haftalar)
İmmünolojik Tıp	Maruz kalma süresi: 1 ile 5 hafta arasında değişir. Hipersensitif özelliklerin varlığı 1 veya 2 dozla tekrarlanan maruziyete hızlı yanıt
İntrensek (Öngörülebilir) Form	Açıkça doza bağımlı Kısa ve tutarlı latent evre Yüksek insidanslı Deneysel tekrarlanabilirliği var

Reaktif metabolitlerin oluşmasından sitokrom P-450 sistemi sorumludur². Tüm organlarda bulunan P-450 sistemi, aktivasyonunun büyük çoğunluğunu karaciğerin endoplazmik retikulumunda gösterir ve

Faz 1 reaksiyonlarında bulunan en önemli hücresel enzim sistemidir². Bu sistem ksenobiyotikleri detoksifiye edebilmesinin yanında ksenobiyotikleri, hepatotoksisiteye neden olan aktif metabolitlerine

dönüştürebilen tepkimeleri de katalize eder². Her iki durumda da bu tepkimelerin bir yan ürünü olarak hücre hasarına sebep olabilecek reaktif oksijen türevleri (ROT) ortaya çıkabilir². Reaktif metabolitler ise hücrel moleküller (enzimler, reseptörler, membranlar, DNA) üzerinde değişikliklere yol açar². Moleküler ve hücrel onarım gerçekleşmediği takdirde bu değişiklikler toksisiteye sebep olur²

[Frenzel, C., Teschke, R. *Herbal hepatotoxicity: clinical characteristics and listing compilation*. International Journal of Molecular Sciences. 2016; 17: 588'den çeviri yapılmıştır.]

Karaciğerde ciddi hasara yol açabilen toksisite, öngörülebilir (intrensek) veya öngörülemez (idiyosinkratik) şekilde ortaya çıkar (Tablo 1) ². İntrensek ilaç ya da toksin reaksiyonları, bu ilaç ya da toksinlere maruz kalan her bireye doza bağlı olarak etki eder². İdiyosinkratik reaksiyonlar ise bireyin, bir antijenik uyarıya immün cevap oluşturma eğilimine ya da ksenobiyotığın metabolize edilme hızına bağlı olarak meydana gelir². Her iki hasar tipi de aniden gelişebilir veya görülmesi haftalar hatta aylar sürebilir²

Hepatotoksisite tanısı konulurken birtakım laboratuvar testlerinden yardım alınır. Serum enzim düzeylerinin yükselmesi karaciğer toksisitesinin hassas biyobelirtecidir⁴. Laboratuvar testleri incelenirken alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz (ALP), γ -glutamil transpeptidaz (γ -GGTP), serumdaki laktat dehidro-genaz (LDH) gibi çeşitli karaciğer enzimlerinin ve serum lipid profilinin [kolesterol, trigliseritler, yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)] saptanması, karaciğer hasarını tespit etmek için karaciğerin fonksiyonel durumunu anlamaya yardımcı olur⁴. Toplam serum bilirubininin, idrar bilirubin seviyesinin ve safra asidinin ölçülmesi de karaciğerin ilaç ya da ksenobiyotikleri metabolize etme kapasitesini değerlendirmek için yararlı parametrelerdir⁴. Transaminaz yüksekliği ile birlikte bilirubin seviyesinin iki katından fazla artış göstermesi, bir başka hepatotoksisite belirteçidir⁴. Karaciğer fonksiyonlarının diğer hassas biyobelirteçleri ise albümin konsantrasyonu, toplam protein ve protrombin zamanıdır⁴.

İlaç ya da toksinlerin sebep olduğu karaciğer hasarı tanısı konulurken iki ayrı grafik izlenir². İlk olarak ilaç ya da toksin maruziyeti ile karaciğer hasarı arasındaki

ilişkiye ve bununla birlikte ajanın uzaklaştırılmasıyla iyileşme (genellikle) arasındaki zamansal değişime bakılır². Bu değişimler incelenirken diğer potansiyel nedenlerin dışarıda tutulmasıyla tanı konulur².

Ortaya çıkan karaciğer hasarı tanısının bitkisel üründen mi yoksa doğrudan bitkiden mi kaynaklandığını anlayabilmek için spesifik hasar algoritmasına ve erken toksisite belirteçlerine bakılır⁵. Spesifik hasar algoritması olan Roussel Uclaf Nedensellik Değerlendirme Yöntemi (RUCAM), bitki ya da ilaç kaynaklı karaciğer hasarının nedensellik ilkesinin incelenmesinde kullanılan en yaygın metoddur⁵.

Bitkisel ürünlerin birçoğu için istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkması bu ürünlerin güvenliği açısından endişeye yol açmıştır⁵. Bitkisel diyet takviyeleri; fulminant hepatik yetmezlik, akut karaciğer hasarı ve hepatotoksisitenin başlıca nedenlerinden biridir⁵. Uğraklı (2017) uzmanlık tezinde “İrlanda’da yapılan prospektif bir çalışmada ilaç kaynaklı karaciğer hasarı tanısı alan bireylerin %16’sında nedenin bitkisel içerikli ürünler olduğu bildirilmiştir. ABD’de yapılan kapsamlı bir çalışmada ise 2004-2013 yılları arasında ilaç kaynaklı karaciğer hasarı tanısı alan 839 hastanın %15.5’inde nedenin bitkisel içerikli ürünler olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda 2004 yılından 2013 yılına kadar bitkisel içerikli ürünler nedeniyle gelişen ilaç kaynaklı karaciğer hasarı oranı %7’den %20’ye çıkmıştır. Asya’da ise bu oran daha yüksektir. Kore’de yapılan prospektif bir çalışmada bitkisel içerikli ürünlerin ilaç kaynaklı karaciğer hasarlarının %62.5’ini oluşturduğu bildirilmiştir.” (s. 24) diyerek dünya genelinde bitkisel ürünlerin ilaç kaynaklı karaciğer hasarının önemli bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir⁶.

İLİŞKİLİ ZAYIFLATICI BİTKİSEL ÜRÜNLER VE DİYET TAKVİYELERİ

İnsanların kilo verme sürecini hızlandırmak ve kolaylaştırmak için başvurdukları bitkisel yöntemler, ani ya da zamanla gelişen hepatotoksisite tabloları olarak karşımıza çıkabiliyor. Literatürde ölümle sonuçlanan vakaların artması bu konuda alınması gereken önlemlerin ciddiyetini ortaya koyuyor.

Yazının devamında; dünyanın her yanında kilo verme amacıyla tüketimi yaygın olan Hydroxycut, Herbalife gibi bitkisel ilaç ve bu ilaçların formüllerinde bulunan *Garcinia cambogia* (Malabar demirhindi), *Camellia Sinensis* (Yeşil çay), *Teucrium Chamaedrys* (Dalak otu), *Ephedra Sinica* (Ma huang) gibi bitkisel içeriklerin

hepatotoksisite başta olmak üzere karaciğer hasarları ile ilişkisi ortaya konulmuştur.

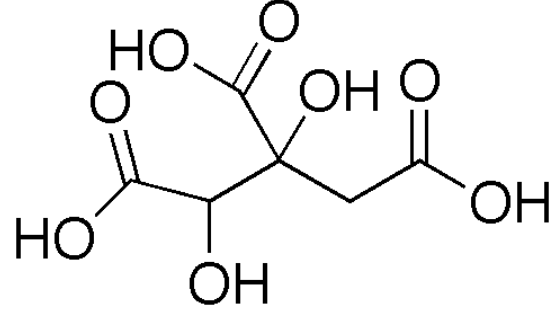
Garcinia Cambogia (Malabar Demirhindi)

Garcinia cambogia (GC); Güneydoğu Asya ve Afrika'da yetişen, kabuğunda hidrosisitik asit (HCA) bulunduran tropikal bir meyvedir⁷. HCA, glikojen depolamada ve yağ asidi biyosentezinde görevli adenozin trifosfat (ATP) sitrat liyaz enzimini inhibe eder⁷. Bu aktif bileşen; yağ asidi, kolesterol ve trigliserit sentezinde anahtar rol oynayan, sitratın asetil-koenzim A'ya dönüşüm sürecinin de katalizörüdür⁸. GC özü ve HCA'nın, serotonin seviyelerini düzenleyerek tokluğu artırması, lipogenezi azaltması ve yağ oksidasyonunu artırıyor olmasının kilo kaybına neden olduğu öne sürülmektedir.⁸ Bu nedenle kilo verme ürünlerinin içinde sıkça GC/HCA'ya rastlanır⁷.

HCA'nın güvenilirliğinin düşük olduğuna ve kilo kaybı kontrolündeki veriminin zayıf araştırıldığına dair çeşitli bakış açıları vardır⁹. Potansiyel sağlık riski oluşturup oluşturmadığına dair tartışmalar sürse de yapılan hayvan deneyleri GC'nin; oksidatif stres, inflamasyon ve hepatik fibroze sebep olduğunu göstermiştir⁷. Bunların yanı sıra hepatik kollajen birikimi ve lipid peroksidasyonunu da indüklediği görülmüştür⁷.

Crescioli ve arkadaşları (2018), GC'nin kilo kontrolünde kullanımı ve güvenilirliğine dair Ocak 2000 ve Ekim 2017 arasında yayınlanmış 24 olgu sunumu ve 8 olgu serisi incelemişlerdir⁹. Bu 32 çalışmadan 17'sinde, GC diyet takviyeleri veya GC saf özü tüketen 50 hasta gözlemlenmiştir⁹. Bu hastalarda akut karaciğer hasarı, karaciğer yetmezliği ve hepatotoksisite vakaları tespit edilmiştir⁹. (s. 860)

Italian Surveillance System of Natural Health Products bünyesinde Italian National Institute of Health (İtalyan Ulusal Sağlık Enstitüsü) tarafından koordine edilen ve 2002'de kurulan, uzmanlardan oluşan multidisipliner bir grup; GC içeren diyet takviyelerinin özellikle akut hepatotoksisiteye bağlı ve acil servise gelen yan etkilerini raporlamaya başlamıştır⁹. Nisan 2002'den Aralık 2017'ye kadarki süreçte toplam 1510 vaka raporlanmıştır⁹. Bunlardan 14 tanesi GC'ye bağlı kilo verme ürünlerinin ortaya çıkardığı yan etkilerdir ve gözlemlenen yan etkilerin 6'sı da akut karaciğer toksisite vakasıdır⁹. Yapılan çalışmalar birçok kez HCA'nın hepatotoksisiteye neden olduğunu gösterse de altında yatan mekanizma tamamen açıklanamamıştır⁹.



Şekil 1. Hidrosisitik Asit (1,2-Dihidroksiopropan-1,2,3-trikarboksilik asit), (C₆H₈O₈)

Camellia Sinensis (Yeşil Çay)

Yeşil çay; termojenez, yağ oksidasyonu ve lipid atılımı gibi farklı mekanizmalar yoluyla enerji tüketimini artırarak adipogenezi inhibe etme yeteneğine sahiptir¹⁰. Bu sebeple kilo kaybı için en yaygın kullanılan bitkilerden biridir¹⁰. Yeşil çay; oksitlenmemiş, kısmen oksitlenmiş ya da tam oksidasyon işleminden geçmiş siyah çay gibi çeşitli formlarda pazarlanmaktadır¹⁰. Bu formların tümü yüksek miktarda kateşin ve gallik asit içerir¹⁰. Kateşinler tarafından uyarılan ve mitokondriyal membran potansiyelini etkileyen reaktif oksijen türlerinin oluşumunun, hepatotoksisitenin altında yatan mekanizmanın bir parçası olduğu görülmüştür¹¹.

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), diyet takviyeleriyle alınan yeşil çay kateşinlerinin güvenliğini değerlendirdiğinde, çok sayıda tüketiciye kıyasla son derece düşük vaka sayısı karşılaştı¹¹. Bu kıyaslamayı göz önüne aldığında, yeşil çay infüzyonları gibi içeceklerle kateşin alımının normalde güvenli olduğu sonucuna vardı¹¹. Ancak, 800 mg/gün üzerindeki dozlarda uzun süreli kateşin alımının, hepatotoksisitenin bilinen bir biyobelirteci olan serum transaminazlarının artışıyla ilişkili olduğunu gösterdi¹¹.

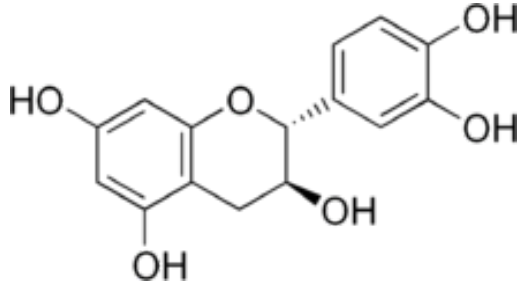
Mancak Karakuş ve Küçükboyacı (2020), yeşil çay ekstralarının yüksek dozda kullanılmasının hepatotoksisite ile ilişkisini inceleyen klinik çalışmalara bakmışlardır. Bu çalışmalar, hepatotoksisitenin karaciğer enzimlerinin düzeylerindeki değişiklikler şeklinde tespit edildiğini göstermiştir (Tablo 2) (s.234)¹². Ayrıca çeşitli yeşil çay ürünlerinin kullanımına bağlı olarak 1999 yılından itibaren akut karaciğer yetersizliğini de içeren bazı hepatotoksisite raporları yayınlanmıştır¹³.

Tablo 2. Yeşil çayın ekstre şeklinde kullanıldığı klinik çalışmalara ait bilgiler¹²

Hasta Bilgisi	Tek seferde kullanım miktarı	Kullanım sıklığı, şekli ve süresi	EGCG/gün	Karaciğer bulguları	Kaynaklar
Prostat kanseri olan 24 erkek hasta, BKİ ortalama 26.9 ± 3.4	4 kapsül (800 mg EGCG)	1x/gün Yemekle birlikte (her sabah) 3-6 hafta	800 mg	Hafif ALT yükselmesi (%4)	Nguyen ve ark., 2012
71 fazla kilolu veya obez kadın, BKİ 27,2-31,8	1 veya 2 kapsül (200 mg veya 400 mg EGCG)	2x/gün Yemekle birlikte 2 ay	800 mg (en yüksek doz)	Normal sınırlarda hafif, anlamlı ALT yükselmesi	Wu ve ark., 2012
Persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonu ve düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazisi olan 41 kadın, vücut ağırlığı 40-121 kg	4 kapsül (800 mg EGCG)	1x/gün Yemekle birlikte 4 ay	800 mg	4 hastada AST yükselmesi ve 1 hastada ciddi olmak üzere 5 hastada ALT yükselmesi	Garcia ve ark., 2014
Kronik lenfositik lösemili 42 hasta,	5 veya 10 kapsül (1000 mg veya 2000 mg EGCG)	2x/gün Yemekle birlikte 6 ay	7 gün 2000 mg daha sonra 4000 mg	13 hastada hafif, 6 hastada orta ve 1 hastada ciddi transaminüt	Shanafelt ve ark., 2013
Barrett özofagusu olan 33 hasta (10 kadın/23 erkek)	1 veya 3 kapsül (200, 400 veya 600 mg EGCG)	2x/gün Yemekle birlikte 6 ay	1200 mg	Çalışma, yan etkiler nedeniyle erken sonlanmıştır 2 hastada kalıcı hafif ALT yükselmesi (1200 mg grubunda)	Joe ve ark., 2015
Meme kanseri olan 30 kadın, BKİ 21.1-40.7	2 veya 4 kapsül (400, 600 veya 800 mg)	2x/gün Yemekle birlikte 6 ay	1600 mg	2 hastada hafif transaminüt, 1 hastada ciddi ALT yükselmesi, hafif alkalin fosfataz yükselmesi	Crew ve ark., 2012
Multipl sklerozu olan 7 hasta (5kadın/2erkek),	2 kapsül (400 mg EGCG)	2x/gün Yemekle birlikte 1 yıl	800 mg	Çalışma, yan etkiler nedeniyle erken sonlanmıştır. 4 hastada hafif seviyede anormal karaciğer enzimi, 1 hastada çok ciddi seviyede anormal karaciğer fonksiyonu	Lovera ve ark., 2015
27 sağlıklı erkek	1 kapsül (200 mg, 400 mg veya 800 mg EGCG)	1x/gün Aç 10 gün	800 mg (en yüksek doz)	800 mg grubunda 1 hastada hafif ve geri dönüşümlü ALT yükselmesi	Ullmann ve ark., 2004
39 obez kadın	1 kapsül yeşil çay ekstresi	3x/gün Yemekten 30 dakika sonra 12 hafta	856.8 mg	Normal sınırlarda, anlamlı ALT yükselmesi	Chen ve ark., 2016

Aşırı kilolu 70 hasta (7 erkek/63 kadın), BKİ 25-32	2 kapsül [her bir kapsül 375 mg, % 25 kateşinle (EGCG) standardize edilmiş % 80 etanollü kuru ekstre]	2x/gün Belirtilmemiş 12 hafta	1080 mg	1 hastada transaminaz yükselmesi	Chantre ve Lairon, 2002
538 menopoz sonrası meme kanseri için risk altında olan kadın (meme yoğunluğuna bağlı olarak), ortalama BKİ 25.2 ± 3.7	2 kapsül [her bir kapsül 375 mg, % 25 EGCG ile standardize edilmiş % 80 etanollü kuru ekstre]	2x/gün Yemekle birlikte 1 yıl	843 mg	Tedavi grubunda 53 hastada ALT yükselmesi insidansı: 39 hafif, 7 orta, 6 ciddi ve 1 çok ciddi ALT yükselmesi	Dostal ve ark., 2015
Servikal lezyonlu 10 kadın hasta	1 kapsül (200 mg EGCG)	1x/gün Belirtilmemiş 12 hafta	200 mg	4. haftadan sonra meydana gelen geçici anormal karaciğer fonksiyonu, tedaviye devam edilmesinin ardından 8. ve 12. haftalarda normale dönmüştür	Ahn ve ark., 2003

(ALT, Alanin aminotransferaz; AST, Aspartat aminotransferaz; BKİ, Beden kitle indeksi; EGCG, Epigallokateşin gallat; HPV, Human papilloma virüsü)



Şekil 2. Kateşin [(2R,3S)-2-(3,4-Dihidroksifenil)-3,4-dihidro-2H-kromen-3,5,7-triol], (C₁₅H₁₄O₆)

Yeşil çayın karaciğerde meydana getirdiği yan etkilerin kullanım dozuna, dozaj formuna ve kullanım koşullarına bağlı olduğu görülmüştür (Tablo 2)¹². Yeşil çayın kalite endişeleri ve diğer risk faktörleri dışlandığında normal miktarda (1-2 bardak/gün) tüketilmesinde herhangi bir sağlık problemine yol açmayacağı düşünülmektedir¹². Yapılan çalışmalara

göre yeşil çayın aç karnına iki aydan uzun süre ve yüksek dozda (3-4 fincan/gün üzerinde) olumsuz sonuçlar doğurduğu tespit edilmiştir (Tablo 2)¹².

Herbalife® Ürünleri

Kilo kontrolü için kullanılan ve kapsül, tablet, toz, enerji çubuğu gibi formlarda bulunan Herbalife® ürünleri, internet üzerinden ve bağımsız satıcılardan temin edilebilmektedir¹³. 60 ülkede satışı olan Herbalife® ürünleri ile ilişkili hepatotoksisite raporları, 2007 yılından itibaren çeşitli ülkelerden yayımlanmaktadır¹³.

Bazı Herbalife® ürünlerinin ana içerikleri olan yeşil çay ve aloe vera bitkilerinin zararlı etkileri bulunmuştur¹⁴. 2003 yılında Herbalife® ürünü olan Exolise'in sebep olduğu, dördü İspanya'dan, dokuzu Fransa'dan olmak üzere toplam 13 hepatotoksisite vakası raporlanmıştır¹⁴. Yeşil çay içeren Herbalife® ürünlerinde belirtilen ekstraktın miktarına dair kesin bir bilgi yoktur¹⁴. Aynı zamanda çeşitli yazarlar, aloe vera bitkisinin oral yoldan alınımıyla karaciğer hasarı

arasında ilişki olduğunu belirtmiştir¹⁴.

Herbalife® ürünlerinin üretim sürecinin ülkeden ülkeye farklılık göstermesi yani standardizasyonun olmaması, aynı zamanda içerdiği bitkisel özlerin karmaşıklığı ve değişkenliği, içeriklerinin kesin olarak bilinmemesine sebep olmaktadır¹⁴. Ayrıca, farklı ülkelerde üretilen aynı ürün bile bu sebeplerden dolayı farklı tipte karaciğer hasarına neden olabilmektedir¹⁴. Herbalife® ürünleri kaynaklı karaciğer hasarının mekanizması tamamen bilinmemektedir ancak yüksek ihtimale genetik duyarlılığın önemli bir rol oynadığı immün aracılı hepatotoksiste olduğu düşünülmektedir¹⁴.

Hydroxycut Ürünleri

Hydroxycut; kilo kaybı, yağ yakma ve vücut geliştirme için pazarlanan çok bileşenli bir besin takviyesidir¹⁵. İçerdiği krom, Garcinia cambogia özü ve Camellia sinensis çoğunlukla hepatotoksiste ile ilişkili bileşenler olarak gösterilmiştir¹⁵. Buna rağmen Hydroxycut'un akut karaciğer hasarından tam olarak sorumlu özel bileşeni tanımlanmamıştır¹⁵.

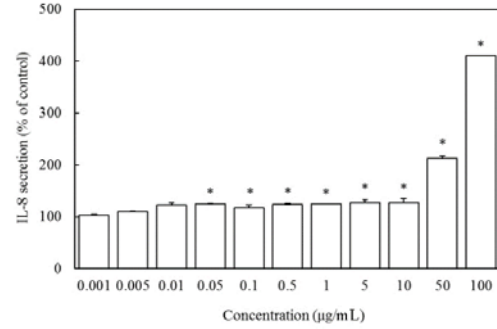
Hydroxycut formülleri, 2009 yılında yaklaşık 23 hepatotoksiste vakası ile ilişkilendirilmiştir¹⁵. Bu nedenle Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Hydroxycut ürünlerinin kullanımına karşı bir uyarı yayınlayıp bu ürünleri piyasadan toplatmıştır¹⁵. Ancak daha sonra Hydroxycut'un birkaç yeni formülasyonu, popüler kilo verme ürünleri olarak piyasada tekrar kendine yer bulmuştur¹⁵. Ürünlerin son 10 yılda değişen formüllerine rağmen, yeni karaciğer hasarı olguları görülmeye devam etmiştir¹⁵.

Hydroxycut kaynaklı karaciğer hasarı belirtileri 2-12 hafta içinde görülmeye başlar¹⁵. Kliniğe başvurma sebepleri çoğunlukla bulantı, karın ağrısı, yorgunluk ve sarılıktır¹⁵. Hasarın baskın paterni genellikle transaminazların belirgin olarak yükselmesiyle birlikte hepatoselülerdir¹⁵. Ölüm oranı, sarılık ile başvuran vakalarda ortalama %10 olarak bildirilmiştir¹⁵. Ölümcül olmayan Hydroxycut ilişkili karaciğer hasarı vakaları ise genelde ilerlemeden 1-3 ay içinde düzelir¹⁵. Ancak bazı vakalar ölümcül olabilir ve ciddi sonuçlar doğurabilir¹⁵.

Ephedra Sinica (Ma Huang)

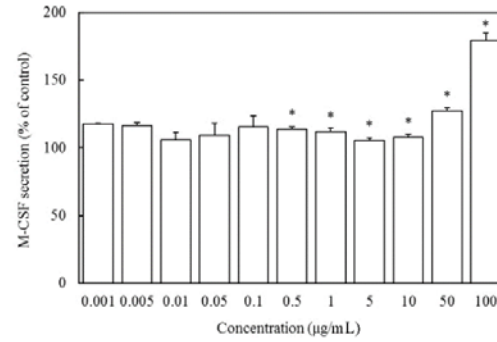
Ma Huang, geleneksel bir Çin bitkisi¹³. Kilo vermeye yardımcı olarak bilinse de Ma Huang içeren değişik zayıflatıcı bitkisel ürünlerle ilişkili birçok yan etki bildirilmiştir¹³. Bu yan etkiler ciddi hepatit, akut

karaciğer yetmezliği ve otoimmün hepatitin fulminan alevlenmesi gibi karaciğer hasarlarını kapsar¹³.



Şekil 3. HepG2 hücrelerinin Ma Huang özü ile IL-8 salgılaması.¹⁶

Ma Huang özü uygulanmış HepG2 hücrelerinin 24 saat sonra IL-8 salgısı araştırıldı. Sonuçlar kontrolün %'si olarak sunuldu. Değerler ortalama±SD (n=3) olarak temsil edilir; *p<0.05 kontrol grubuyla kıyaslandığında.



Şekil 4. HepG2 hücrelerinin Ma Huang özü ile M-CSF salgılaması.¹⁶

Ma Huang özü uygulanmış HepG2 hücrelerinin 24 saat sonra M-CSF salgısı araştırıldı. Sonuçlar kontrolün %'si olarak sunuldu. Değerler ortalama±SD (n=3) olarak temsil edilir; *p<0.05 kontrol grubuyla kıyaslandığında.

Ma Huang'ın in vitro hepatotoksik mekanizması üzerine çalışan Kim (2019), HepG2 hücrelerine %70 etanolik Ma Huang ekstraktları uygulamış ve hücre ölümünü, sitokin salgılanmasını, yağ birikiminin derecesini ölçerek araştırmıştır. Ma Huang ekstraktları ile işleme tabi tutulan HepG2 hücrelerinde, hücre ölümünü yaklaşık 5-100 µg/mL konsantrasyonlarda gözlemlemiştir (p<0.05). 0.05-100 µg/mL konsantrasyonlarında inflamatuvar sitokin olan interlökin 8 (IL-8) salgılanması ve 0.5-100 µg/mL konsantrasyonlarında ise makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) salgılanmasının arttığını tespit etmiştir (p<0.05). Yaptığı laboratuvar çalışmasında

Ma huang ekstraktlarının IL-8 ve M-CSF gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyardığı ve hepatositlerde yağ birikmesine yol açarak hepatositlerin iltihaplanmasına neden olduğunu göstermiştir. Hücre ölümüne varabilecek ciddi toksisiteye sebep olan konsantrasyondan yaklaşık 10-500 kat daha düşük konsantrasyonlarda dahi hepatotoksikite gözlemlenmiştir. Bu durumda hepatik toksisitenin (hepatit) düşük bir dozda uyarılabileceğini öne sürmüştür (s. 24)¹⁶. Ayrıca sebep olduğu kardiyotoksikite vakalarından dolayı, formülünde Ma huang içeren Hydroxycut, 2004 yılında piyasadan toplatılmıştır¹⁵. Buna rağmen Ephedra sinica, halen farklı isimlerde çeşitli internet satıcıları tarafından pazarlanmaktadır.

Teucrium Chamaedrys (Dalak Otu)

Germader olarak da bilinen Dalak otu, şifalı olduğu düşünülerek eski zamanlardan beri kullanılan Akdeniz bölgesine özgü yaprak dökme küçük bir çalı bitkisidir¹⁷. Dalak otu binlerce yıldır dispepsi, hipertansiyon, gut, diabet ve obezite gibi sorunlarda kullanılmaktadır¹³. Bu özelliklerinden ötürü 1980'lerin ortalarından başlayarak bitki çayı poşetleri ve kilo kaybı için kapsül üretiminde kullanılmıştır¹⁷. Ne yazık ki, bir anı ölüm vakası dâhil olmak üzere Dalak otu bazı takviyelerle ilişkili, elliden fazla hepatotoksikite (esas olarak hepatit ve karaciğer sirozu) olgusu raporlanmıştır¹⁷. Olguların çoğunda üreticinin önerdiği dozda alınmasına rağmen 2 ay kadar sonra hepatotoksikite ortaya çıkmıştır¹³. Klinik bulguları iştahsızlık, kusma, karın ağrısı, sarılık şeklinde görülmüştür ve belirgin ALT (alanin aminotransferaz) yüksekliği saptanmıştır¹³. Kullanımı bırakıldıktan sonra genelde 8 hafta içinde sarılık tablosu düzelmiştir¹³.

SONUÇ

Yapılan literatür taraması sonucunda bitkisel ürün ve ilaç ilişkili hepatotoksikite vakalarının önemli bir kısmının kilo verme amacıyla kullanılan ürünlerden kaynaklandığı görülmüştür. Bu ürünlerin bazıları ülkemizde ve dünyada hala kolayca erişilebilmekte olup halk sağlığını tehdit etmektedir. Doğal olanın zararsız olduğu düşüncesi insanları bu ürünleri kullanmaya yönlendirse de bildirilen olgu sunumları bu durumun böyle olmadığını göstermiştir.

Camellia sinensis'in (Yeşil çay) doza bağımlı intrensek formda ve Herbalife® ürünlerinin ise idiyosinkratik formun immünolojik tipinde hepatotoksikite vakaları

olduğu görülmüştür. Garcinia cambogia'nın aktif bileşeni olan HCA'nın hepatotoksik etkisi gösterilmiş olsa da mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ephedra sinica'nın (Ma huang) ise yapılan laboratuvar çalışmalarında düşük dozlarda bile hepatik toksisiteye sebep olabileceği öne sürülmüştür. Hydroxycut ürünlerinin içerdiği bazı bileşenlerin hepatotoksik etkisinin olduğu bilirse de içeriğindeki hangi bileşenin hepatotoksikiteye neden olduğu açıkça gösterilememiştir.

Hepatotoksikite vakalarının klinik bulguları; iştahsızlık, kusma, karın ağrısı, sarılık, yorgunluk, bulantı vs. olarak karşımıza çıkmaktadır ve genellikle belirgin transaminaz artışı da saptanmaktadır. Germader ve Hydroxycut ürünlerinin kullanımı bıraktığında bazı hastaların karaciğer hasarı tablosu önemli ölçüde düzelme göstermektedir. Ancak literatürde ölümle sonuçlanan vakaların varlığı ve bu ürünlerin güvenilirliğinin kanıtlanmaması, kilo vermenin en doğru yolunun yaşam biçimini değiştirmek ve sağlıklı beslenmek olduğunu ortaya koymaktadır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: BÇ, SÖ, HA; Veri toplama: BÇ, SÖ, HA; Veri analizi ve yorumlama: BÇ, SÖ, HA; Yazı taslağı: BÇ, SÖ, HA; İçeriğin eleştirel incelenmesi: BÇ, SÖ, HA; Son onay ve sorumluluk: BÇ, SÖ, HA; Teknik ve malzeme desteği: BÇ, SÖ, HA; Süpervizyon: BÇ, SÖ, HA; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay:

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : BÇ, SÖ, HA; DK, GSE, UK, NI, MHS, PK, NT; Data acquisition: NT, GSE, PK; Data analysis and interpretation: UK, DK; Drafting manuscript: GSE, DK, NT, UK; Critical revision of manuscript: HS, GSE, DK; Final approval and accountability: DK, UK, GSE, PK, NT, MHS, NI; Technical or material support: NT, PK; Supervision: DK, GSE, UK, NI, MHS, PK, NT; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval:

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Gümüsel B. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının toksikolojik açıdan değerlendirilmesi. Geleneksel Ve Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Ruhsatlandırılması Sempozyumu (9 Aralık 2016) Raporu, Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA), Ankara, 2017;43.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji (10. Baskı) (Çeviri Eds. S Tuzlalı, M Güllüoğlu). Ostim/Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2020;301-302, 651-652.
3. Frenzel C, Teschke R. Herbal hepatotoxicity: clinical characteristics and listing compilation. International

- Journal of Molecular Sciences. 2016; 17, 588. (doi:10.3390/ijms17050588).
4. Ingawale DK, Mandlik SK, Naik SR. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism(s): A critical discussion. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2013;37:118–133. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2013.08.015>).
 5. Bilir Ö. Zayıflama ilaçları ve bitkisel ürünlere bağlı zehirlenmeler. ATUDER Kapadokya Toksikoloji Sempozyumu (21-13 Eylül 2018), Kapadokya. (file:///C:/Users/samsung/Downloads/toyMDTfo vWqa.pdf).
 6. Uğraklı M. Toksik hepatit tanısı alan hastalarda laboratuvar değerleri, karaciğer biyopsi sonuçları ve yapılan tıbbi işlemlerin retrospektif değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Konya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2017.
 7. Kothadia JP, Kaminski M, Samat H, Olivera-Martinez M. Hepatotoxicity Associated with Use of the Weight Loss Supplement *Garcinia cambogia*: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Hepatology*. 2018; Article ID 6483605, 5 pages. (<https://doi.org/10.1155/2018/648360>).
 8. Sharma A, Akagi E, Nije A, Goyal S, Arsene C, Krishnamoorthy G, Ehrinpreis M. Acute Hepatitis due to *Garcinia Cambogia* Extract, an Herbal Weight Loss Supplement. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. 2018; Article ID 9606171, 4 pages. (<https://doi.org/10.1155/2018/9606171>).
 9. Crescioli G, Lombardi N, Bettioli A, Marconi E, Risaliti F, Bertoni M et al. Acute liver injury following *Garcinia cambogia* weight-loss supplementation: case series and literature review. *Internal and Emergency Medicine*. 2018; 13, 857–872. (<https://doi.org/10.1007/s11739-018-1880-4>).
 10. Alfaifi FF, Alghamdi AM, Al-omarani B, Dawaji EH, Aljabry H, Al-Gayyar MM. Comprehensive Study of Scientific Evidence and Potential Risk of Herbal Medicine Use for Body Weight Reduction in North West Saudi Arabia. *Cureus*. 2020; 12(10), e10903. (DOI 10.7759/cureus.10903).
 11. Jakopin Ž. Risks associated with fat burners: A toxicological perspective. *Food and Chemical Toxicology*. 2019;123:205–224. (<https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.051>).
 12. Mancak Karakuş M, Küçükboyacı N. Yeşil Çayın Hepatotoksisite Riskinin Değerlendirilmesi. *FABAD J. Pharm. Sci.* 2020;45:3,229-241.
 13. Tuncer K. Bitkisel Ürünlere Bağlı Hepatotoksisite (Bölüm 2). Geleneksel alternatif ve tamamlayıcı Tıp uygulamaları, Türk Tabipleri Birliği Halk Sağlığı Kolu. Ankara, Türk Tabipleri Birliği Yayınları, Kasım 2017;251-271.
 14. Jurčić D, Gabrić M, Perić RT, Pršo AML, Mirat J, Včev A, Alerić I et al. Herbalife® associated severe hepatotoxicity in a previously healthy woman. *Acta Clin Croat*. 2019; 58, 771-776. (doi: 10.20471/acc.2019.58.04.26).
 15. Khetpal N, Mandzhieva B, Shahid S, Khetpal A, Jain AG. Not All Herbals are Benign: A Case of Hydroxycut-induced Acute Liver Injury. *Cureus*. 2020; 12(2), e6870. (DOI 10.7759/cureus.6870).
 16. Kim I. In vitro hepatocyte inflammation by *Ephedra sinica* extracts. *Korean Journal of Food Science and Technology*. 2019;51(1), 24-28. (<https://doi.org/10.9721/KJFST.2019.51.1.24>).
 17. Piccolella S, Scognamiglio M, D'Abrosca B, Esposito A, Fiorentino A, Pacifico S. Chemical Fractionation Joint to In-Mixture NMR Analysis for Avoiding the Hepatotoxicity of *Teucrium chamaedrys* L. subsp. *chamaedrys*. *Biomolecules*. 2021; 11, 690. (<https://doi.org/10.3390/biom11050690>).



DERLEME / REVIEW

Sheehan sendromu

Sheehan syndrome

Duygu Duman¹, Ahmet Işık¹, İdil Tanıkoğulları¹, Fırat Ongun¹, Mehtap Evran²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

The pituitary enlarges due to the effect of the increased estrogen hormone during pregnancy so the sensitivity of the pituitary gland to hypovolemia and bleeding also increases during this period. Sheehan syndrome is complete or partial pituitary insufficiency due to pituitary necrosis resulting from excessive bleeding and hypovolemia during or after delivery. Depending on the degree of pituitary damage, symptoms can occur acutely or chronically. The first symptoms are absence of lactation after delivery and the menstrual cycles do not start again. Also, depending on the deficiency of other pituitary hormones, patients may apply to the clinic or emergency room with different signs and symptoms. Although Sheehan syndrome is a rare health problem in developed countries, it is an ongoing problem in underdeveloped and developing countries due to inadequate postpartum care conditions. Early diagnosis and appropriate treatment are very important to reduce morbidity and mortality in these patients.

Keywords: Sheehan syndrome, postpartum hemorrhage, pituitary failure

Öz

Gebelikte artan östrojen hormonunun etkisiyle hipofiz bezinde büyüme meydana geldiğinden, bu dönemde hipofiz bezinin hipovolemi ve kanamaya duyarlılığı da artmaktadır. Sheehan sendromu; doğum sırasında veya sonrasında aşırı kanama ve hipovolemi sonucu ortaya çıkan hipofiz nekrozuna bağlı gelişen, tam veya kısmi hipofiz yetmezliğidir. Hipofiz hasarının derecesine göre belirtiler akut ya da kronik olarak ortaya çıkabilmektedir. İlk belirtiler doğum sonrasında laktasyonun olmaması ve menstrüel siklusların tekrar başlamamasıdır. Ayrıca diğer hipofiz hormonlarının eksikliğine bağlı olarak farklı belirti ve bulgularla hastalar kliniğe veya acile başvurmaktadır. Sheehan sendromu, gelişmiş ülkelerde nadir görülen bir sağlık sorunu olmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde postpartum bakım şartlarındaki yetersizlik nedeniyle devam eden bir sorundur. Erken konulan teşhis ve uygun yapılan tedavi bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Sheehan sendromu, postpartum kanama, hipofiz yetmezliği

GİRİŞ

Hipofiz yetmezliği (hipopituitarizm) hipofiz hormonlarının bir veya daha fazlasının eksik olmasıdır. Nedenleri primer ya da sekonder olabilmektedir. Primer nedenler ön hipofiz bezinin harabiyeti sonucu oluşurken, sekonder nedenler ise hipotalamustan salgılanan uyarıcı faktörlerin eksikliği sonucu hipofiz bezinin uyarılmamasına bağlı gelişmektedir. Hipopituitarizmin nedenleri arasında büyük hipofiz tümörleri, kraniyofarenjioma gibi invaziv nedenler; postpartum nekroz (sheehan

sendromu), hipofizer apopleksi gibi infarktüse bağlı nedenler; sarkoidoz, hemokromatozis gibi infiltratif hastalıklar; lenfositik hipofizitis gibi immünolojik nedenler; GH eksikliği, LH eksikliği, FSH eksikliği gibi izole nedenler; cerrahi, radyasyon maruziyeti veya ilaçlar gibi nedenler yer almaktadır¹.

Sheehan sendromu (postpartum hipopituitarizm) doğum sırasında veya sonrasında aşırı kanama ve hipovolemi nedeni ile hipofiz bezinin yeterince kanlanamaması sonucu gelişen hipofiz nekrozudur. Empty sella sendromunun önemli bir nedenidir².

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Duygu Duman, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye
E-mail: duygodumaann@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.01.2021 Kabul tarihi/Accepted: 17.05.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 23.07.2021

Gebelikte östrojen etkisiyle boyutları büyüyen hipofiz bezi iskemi ve nekroza daha duyarlı hale gelmektedir. Posterior hipofiz, inferior hipofizeal arter ile beslenir ve kollateral dolaşım nedeni posteriör hipofizde iskemi görülme riski daha azdır. Anterior hipofizin ise kendine ait bir arteri yoktur, hipotalamohipofizer portal sistem ile beslenir ve iskemiye yatkınlığı daha fazladır. Bu sebeple anterior hipofiz, posterior hipofize göre daha çok etkilendir.

TANISI

Sheehan sendromunda hipofiz bezinde izole hormon eksikliğinden panhipopituitarizme kadar değişik derecelerde etkilenebilir gözlenebilir. Sheehan sendromu tanısı için öncelikle klinik belirti ve bulguların akla gelmesi ve sorgulanması gereklidir. Postpartum kanama öyküsünün olması, laktasyonun olmaması, adet döngüsünün doğumdan sonra tekrar başlamaması, hipotiroidi ve hipoglisemi belirti ve bulguları teşhiste önemli ipuçlarıdır. Belirtiler hemen ortaya çıkabileceği gibi yıllar sonra da ortaya çıkabilir³. Tedavilerdeki gelişmelerden dolayı gelişmiş ülkelerde hipofiz yetmezliğinin nadir nedenlerindenidir. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde ise hipofiz yetmezliğinin yaygın nedenlerinden biridir⁴.

Hastalığın tanısı; detaylı bir anamnez, fizik muayene, klinikle ilişkili hormon eksiklikleri, radyolojik incelemeler ve gerekirse hipofiz stimülasyon testleri ile konulmaktadır. Laboratuvar testi olarak hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, FSH, LH, prolaktin, östrojen, kortizol ve büyüme hormonu bakılmalıdır. Hipotalamohipofizer-adrenal aksın değerlendirilmesinde İnsülin Tolerans Testi altın standart kabul edilir ve kontrendike olmayan hastalarda tanıda kullanılır⁵.

Sheehan sendromunda normositer normokrom anemi, trombositopeni, pansitopeni, kazanılmış faktör VIII ve von Willebrond faktör yetmezliği gibi hematolojik problemlerin bulunması yaygın olarak görülür⁶.

Sheehan sendromuna bağlı olarak oluşan hipotiroidizmde TSH seviyeleri anormal olarak normal ya da normalden yüksek olabilir⁷. TSH'nin ritmik salgılanması bozulur ve tonik bir şekilde salgılanmaya başlar. Biyolojik aktivitesi azalır. TRH stimülasyonuna azalmış TSH cevabı alınır⁸.

Hastalar akut hipofiz yetmezliği ile acile gelebilir veya kronik hipofiz yetmezliği belirti ve bulgularıyla yıllarca tanı almadan hayatını idame ettirebilir. Ancak

tanı almayan bu hastalar herhangi bir stres durumunda (travma, operasyon, enfeksiyon gibi) glukokortikoid eksikliğine bağlı olarak adrenal yetmezlik tablosu (hipotansiyon, hipoglisemi) ile karşımıza gelebilmektedir. Sekonder hipotiroidili bazı hastalar miksödem tablosu ile acile başvurabilmektedir. Klinik şüphe durumunda ön hipofiz hormonlarının ölçülmesi ve bir takım dinamik endokrinolojik testlerin yapılması gereklidir. Tablo 1'de Sheehan sendromu düşünülen hastalarda yapılabilecek testler gösterilmiştir^{9,10}.

Tablo 1. Hipopituitarizm tanısal testler

Hormon	Testler
Growth Hormon	İnsülin Tolerans Testi, GHRH Testi, L-DOPA Testi
Prolaktin	TRH Testi
ACTH	İnsülin Tolerans Testi, Metirapon Testi, ACTH Stimülasyon Testi
FSH/LH	Gnrh Testi
Kombine anterior pituitier test	

KLİNİK

Hastalar çoğunlukla asemptomatik seyredirler. Oluşan hasarın derecesine göre tek hormon eksikliğinden tüm hormonların eksikliğine (panhipopituitarizm) kadar çeşitli klinik tablolarla başvurabilirler. Hipofiz bezi yetmezliğine bağlı semptom ve bulguların ortaya çıkması için anterior hipofiz bezinin %75'inden fazlasının çalışamaz hale gelmesi gerekir. Klinik, ön hipofiz hormonlarının (FSH, LH, Prolaktin, GH, ACTH, TSH) yetmezliğine bağlı semptom ve bulgularla kendini gösterir. Doğum sonrası masif hemorajisi olan gebelerin %32'sinde hipofiz yetmezliği geliştiği bildirilmiştir¹¹. Aşağıda ön hipofiz hormon eksikliğine bağlı olarak gelişen belirti ve bulgular sıralanmıştır:

Prolaktin eksikliği: Sheehan sendromunda ilk görülen bulgu genelde prolaktin hormon salınımındaki bozukluğa bağlı postpartum dönemde anne sütünün yeteri kadar salgılanmaması ya da hiç oluşmamasıdır.

Gonadotropin eksikliği: Premenopozal kadınlarda menstruasyon düzensizliği ilk belirtidir. Oligomenore, amenore veya infertilite görülür. Pubik kıllanmada azalma da görülebilir.

Growth Hormon eksikliği: Abdominal obezite, kas kitlesinde azalma, güçsüzlük, egzersiz kapasitesinde

azalma, depresyon, sosyal izolasyon ve göz, ağız çevresinde ince kırışıklıklar görülebilir.

TSH eksikliği: Geç dönemlerde tiroid hormonlarında azalma ve adrenal yetersizlik ortaya çıkar. TSH eksikliğine bağlı hipotiroidi belirtileri (soğuk intoleransı, halsizlik, iştah azalması, depresif belirtiler) ortaya çıkabilir. ACTH eksikliği: Adisson hastalığına benzer klinik bulgular gözlenebilir. Adisson hastalığından farklı olarak ACTH eksik olduğu için hiperpigmentasyon görülmez. Halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı görülür. Hipopituitarizmde sık görülen bir elektrolit bozukluğu hiponatremidir¹². Hipopituitarizm arginin vazopressin sekresyonunu uyarak uygunsuz ADH salınımına neden olabilir. Uygunsuz ADH salınımı da hiponatremiye neden olabilir. Hem hipotiroidiye bağlı hem de glukokortikoid eksikliğine bağlı hiponatremi ortaya çıkabilir. Tablo 2'de Sheehan Sendromu belirti ve klinik bulguları gösterilmektedir.

Tablo 2. Sheehan sendromu belirti ve klinik bulguları

Laktasyonun olmaması ya da yetersizliği	Hipotiroidi belirti ve bulguları
Amenore/İnfertilite	Pelvik tüylenmede azalma
Güçsüzlük	Diyabetes İnsipidus
Yorgunluk	ACTH yetersizliği
Hipotansiyon	Kuru ve kırılğan saçlar
Meme atrofi	Uterus atrofi
Hipopigmentasyon	Suluk deri
Göz ve ağız etrafında ince kırışıklıklar	

TEDAVİSİ

Hipopituitarizmin tedavisinde altta yatan nedenin tedavisi önemlidir. Hipofiz veya hipotalamik hastalığı olan bireylerde saptanan hormon eksikliklerinin her birinin tedavisinin yapılması gerekir. Bu tedaviler endokrin tedaviler ya da altta yatan diğer nedenlerin tedavisi şeklindedir.

Sheehan sendromunun tedavisi eksik olan hormonu yerine koyma prensibine göre planlanmalıdır. Kortikotropin (ACTH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), lüteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) eksikliklerinin tedavileri birçok yönden bu hormonların hedef bezlerinin primer eksikliklerinin tedavisi ile aynıdır. Büyüme hormonu (GH) eksikliğinin tedavisi hipopituitarizme özgüdür. Sheehan sendromunda ACTH yetersizliği fazlasıyla dikkate alınması gereken bir durumdur ve acilen tedaviye başlanması gerekir. Özellikle ağır hastalarda

glukokortikoid tedavisine zaman kaybetmeden başlanmalıdır. Kortikotropin (ACTH) eksikliğinin birincil sonucu kortizol eksikliğidir. Tedavi, normal kortizol salgılama modelini taklit edecek miktarda ve zamanlamada hidrokortizon verilmesinden oluşur. Primer adrenal yetersizlikten farklı olarak hastalarda genelde mineralokortikoid yetersizliği beklenmez, bu nedenle mineralokortikoid replasmanı gerekli değildir¹³.

TSH eksikliği, tiroksin (T4) eksikliği ile sonuçlanır ve T4 (levotiroksin) ile tedavi edilir. Serum TSH ölçümü, T4 replasmanının yeterliliği konusunda bir kılavuz olarak kullanılamaz. Bu yüzden T4 tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde serbest T4 ölçümü kullanılır. Santral hipotiroidizmi olan hastalarda levotiroksin tedavisine başlamadan önce genellikle bir ACTH stimülasyon testi ile hipofiz-adrenal fonksiyonu değerlendirilmelidir. Adrenal yetmezlik varsa, T4 ile birlikte glukokortikoid tedavisine başlanmalıdır¹⁴.

Gonadal hormonlardan; Luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) eksikliğinin tedavisinde östrojen replasman tedavisi esastır ve yeterli östrojen tedavisi ile sekonder seks karakterleri sürdürülür, osteoporoz önlenir, vazomotor semptomlar ortadan kalkar, hastanın kendisini iyi hissetmesi sağlanır. Östrojen tedavisine 45-50 yaşa kadar devam edilmelidir. Sheehan sendromu nedeniyle hipogonadizmi olan ve gebelik planlamayan kadınlar östradiol-progestin replasman tedavisi ile tedavi edilmelidir. Premenopozal kadınlarda cinsel fonksiyonların korunması, osteoporozun önüne geçilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için gonadokortikoidlere başlanmalıdır. Amaç mümkün olduğunca eksik olan hormonun fizyolojik olarak yerine konmasıdır¹⁴.

GH replasman tedavisi, GH eksikliği olan kişilerde vücut kütlesi, lipid profili ve dolaylı yoldan yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Sheehan sendromlu hastalarda insülin-like growth faktör-I (IGF-1) düzeyi daha düşüktür. Sheehan sendromlu hastalarda GH eksikliğinin etkileri, Sheehan sendromu dışındaki GH eksikliğine sahip hastalara göre daha fazla görülür ve tedavide göreceli olarak daha yüksek dozda GH'ya ihtiyaç duyulur. GH eksikliği hafıza ile ilgili sorunlara, bilişsel sorunlara ve kardiyovasküler mortalitede artışla ilgili metabolik sendroma neden olduğundan tedavi edilmelidir. Tedavinin yüksek maliyeti ve yan etkileri gibi dezavantajlar nedeniyle GH replasman tedavisinin başlanacağı hastalar iyi

değerlendirilmelidir¹⁵. Tablo 3'de hipopituitarizm tedavisinde kullanılan ilaçlar gösterilmiştir.

Tablo 3. Hipopituitarizm tedavisi

ACTH		Hidrokorizon
TSH		L-Tiroksin
FSH/LH	Erkek	Testosteron enantat
	Kadın	Konjuge östrojen
GH		Soma halentotropin
Vazopressin		İntranazal vazopressin

SONUÇ

Son yıllarda Sheehan sendromu tanısı azalsa da halen ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler için önemli bir hipofiz yetmezliği nedeni olmaya devam etmektedir. Erken tanı ve yaklaşım için hastalığın klinik belirti ve bulgularını bilmek önem arz etmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: DD, AI, IT, FO, ME; Veri toplama: DD, AI, IT, FO, ME; Veri analizi ve yorumlama: DD, AI, IT, FO, ME; Yazı taslağı: DD, AI, IT, FO, ME; İçeriğin eleştirel incelenmesi: DD, AI, IT, FO, ME; Son onay ve sorumluluk: DD, AI, IT, FO, ME; Teknik ve malzeme desteği: DD, AI, IT, FO, ME; Süpervizyon: DD, AI, IT, FO, ME; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : DD, AI, IT, FO, ME; Data acquisition: DD, AI, IT, FO, ME; Data analysis and interpretation: DD, AI, IT, FO, ME; Drafting manuscript: DD, AI, IT, FO, ME; Critical revision of manuscript: DD, AI, IT, FO, ME; Final approval and accountability: DD, AI, IT, FO, ME; Technical or material support: DD, AI, IT, FO, ME; Supervision: DD, AI, IT, FO, ME; Securing funding (if available): n/a.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

- Şişman P, Öz Gül Ö. Erişkinde hipopituitarizmin tanı ve tedavisi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019;45: 225-229
- Ertürk E. Hipofiz görüntüleme yöntemleri. Türkiye Klinikleri. 2006;2:62-6
- Ishikawa K, Sohmiya M, Furuya H, Kato Y. A case of Sheehan's syndrome associated with severe anemia and empty sella proved 48 years after postpartum hemorrhage. Endocr J. 1995;42:803-809.
- Shivaprasad C. Sheehan syndrome: Newer advances. Indian J Endocrinol Metab. 2011;15:203-207
- Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. Eur J Endocrinol. 1996;135:27-33. (
- Bayraktaroglu T, Colak N, Nalcaci M, Yenerel MN. Sheehan's syndrome associated with glanzmann's thrombasthenia: Case report and literature review. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008;116:549-553.
- Muller B, Trepp R, Diem P, Christ E. das Paradoxon der TSHERho hung bei Sheehan-Syndrom. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127:2610-2612.
- Abucham J, Castro V, Maccagnan P, Vieira JG. Increased thyrotrophin levels and loss of the nocturnal thyrotrophin surge in Sheehan's syndrome. Clin Endocrinol. 1997;47:515-522.
- Sert M, Tetiker T, Kirim S, Kocak M. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. Endocrine journal. 2003;50:297-301.
- Olgun ME, Ballı HT. Sheehan's syndrome with edema in optical neural sheaths: A case report. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2013;38:299-304.
- Barkan A. L. Pituitary atrophy in patients with Sheehan's syndrome. The American journal of the medical sciences, 1989;298:38-40..
- Koşuş A, Koşuş N, Çapar M. Yavaş gelişen Sheehan sendromu ve empty sella: Postpartum kanamanın nadir bir komplikasyonu. Fırat Tıp Dergisi. 2009;14:93-6.
- Altınok, A, Alıcıoğlu, B, Tekin, S, Çağlar, E. (2020). Akut Sheehan Sendromlu Bir Olguda Klinik ve Radyolojik Görüntüleme Bulgularının İrdelenmesi. Batı Karadeniz Tıp Dergisi, 4 (3), 186-191.
- Paşa S. Sheehan sendromlu hastalarda endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve growth hormon dışı hormon replasman tedavisinin endotel fonksiyonlarına etkileri. Uzmanlık Tezi. Diyarbakır, Dicle Üniversitesi, 2006.
- Keleştimur F, Auernhammer C, Çolak R, Gomez JM, Molvalilar S, Koltowska-Haggström M, Jönsson PJ, Goth MI. The baseline characteristics and the effects of GH replacement therapy in patients with Sheehan's syndrome as compared ton on-functioning pituitary adenoma. The Endocrine Society's 85th Annual Meeting 2003 Jun 19-22; Philadelphia, USA. 589.