

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA AKADEMİK ÇALIŞMALAR -VII

2023/7

Editör:
Doç. Dr. Nebiye YENTÜR DONİ

ARTİKEL AKADEMİ: 318

Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar - VII

Editör Doç. Dr. Nebiye YENTÜR DONİ

ISBN 978-625-6627-12-3

Birinci Basım: Aralık - 2023

Ofset Hazırlık: Artikel Akademi

Baskı ve Cilt: Net Kırtasiye Tanıtım ve Matbaa San. Tic. Ltd. Şti.
Gümüşsuyu, İnönü Caddesi & Beytül Malcı Sokak 23/A,
34427 Beyoğlu/İstanbul
Matbaa Sertifika No: 47334

Artikel Akademi bir Karadeniz Kitap Ltd. Şti. markasıdır.

©Karadeniz Kitap - 2023

Akademik etik kurallara
bağlı kalınarak yapılacak olan alıntılar ve tanıtım maksadıyla yapılacak
olan kısa alıntılar dışında, yazılı izni alınmadan, tümünün veya bir
kısımının elektronik, mekanik ya da fotokopi yoluyla, basımı, yayımı,
kopyalanması, çoğaltımı veya dağıtımı yapılamaz.

KARADENİZ KİTAP LTD. ŞTİ.

Koşuyolu Mah. Mehmet Akfan Sok. No:67/3 Kadıköy-İstanbul

Tel: 0 216 428 06 54 // 0530 076 94 90

Yayıncı Sertifika No: 19708

mail: info@artikelakademi.com

www.artikelakademi.com

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA AKADEMİK ÇALIŞMALAR -VII

2023/7

Editör:
Doç. Dr. Nebiye YENTÜR DONİ

YAZARLAR

Gülcan GÜRSES

Keriman AYTEKİN KANADLI

Mahmut PADAK

Nebiye YENTÜR DONİ

Reşat DİKME

Selva Ezgi AŞKAR

Tuğba GÜL DİKME

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	7
1. BÖLÜM	
LEISHMANIASIS TANISINDA PCR TEMELLİ TESTLER.....	9
- Gülcan GÜRSES & Nebiye YENTÜR DONİ	
2. BÖLÜM	
ROMATOİD ARTRİT VE HEMŞİRELİK BAKIMI	27
- Keriman AYTEKİN KANADLI & Selva Ezgi AŞKAR	
3. BÖLÜM	
KARDİYOPULMONER BYPASS'TA	
MİYOKARDİYAL KORUMA.....	35
- Mahmut PADAK & Reşat DİKME	
4. BÖLÜM	
KRONİK HASTALIKLARA KARŞI YAŞLI	
BESLENMESİNDE SAĞLIKLI İÇECEKLER.....	47
- Tuğba GÜL DİKME & Reşat DİKME	
5. BÖLÜM	
NARIN BESLENMEDEKİ ÖNEMİ VE NAR İÇERİĞİNİN	
SAĞLIĞA OLAN ETKİSİ	59
- Tuğba GÜL DİKME & Reşat DİKME	

ÖNSÖZ

Akademik çalışmalar; araştırmanın tüm süreçlerinin düzenli bir şekilde anlatıldığı, bilimsel ve akademik bir belge niteliği taşır. Genellikle literatür taraması, araştırma sorularının belirlenmesi, veri toplama ve analiz süreçlerini içeren akademik çalışmalar bilimsel yöntemlerin doğru bir şekilde uygulanması ve sonuçların doğru bir şekilde sunulmasını sağlar. Sağlık alanında akademik çalışmalar insan sağlığını koruma, hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için yapılan araştırmaları kapsar. Sağlık alanında oldukça önemli bir yere sahip olan bu çalışmalar sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmak, hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için yeni yöntemlerin geliştirilmesi, sağlık politikalarının belirlenmesi ve uygulanması gibi birçok alanda fayda sağlar. Sağlık bilimleri alanında gerçekleştirilen akademik çalışmalar sağlıkla ilgili bilgilere ulaşmak açısından önemlidir. Çoğu zaman multidisipliner bakış açısıyla yapılan sağlık alanında akademik çalışmaların temel özellikleri bulunmaktadır. Bu özelliklerden birincisi; sağlık bilimleri alanında gerçekleştirilen akademik çalışmalar insan sağlığını koruma, hastalıkların önlenmesi ve tedavisi açısından önemli bir kaynak oluşturur. İkinci önemli özellik ise farklı disiplinlerden katkı olmasıdır. Kitabımızda çeşitli disiplinlerden yazarlar tarafından kaleme alınan çalışmalar, farklı sağlık konularını ele almakta ve güncel araştırmaların sonuçlarını sunmaktadır.

Bu çalışmalar sağlık alanındaki bilimsel gelişmelerin ve uygulamaların ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.

Doç. Dr. Nebiye YENTÜR DONİ
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

1. BÖLÜM

LEISHMANIASIS TANISINDA PCR TEMELLİ TESTLER

Dr. Öğretim Üyesi Gülcan GÜRSES
Harran Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
email: ggurses@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8569-9863>

Doç.Dr. Nebiye YENTÜR DONİ
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
n_doni@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0383-4970>

GİRİŞ

Leishmaniasis, enfekte dişi tatarcıkların (phlobotom) ısırmasıyla insanlara geçen bir parazit hastalığıdır. 20 den fazla *Leishmania* paraziti türünün bu hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütüne göre yıllık tahmin edilen yeni olgu sayısı 700 000 ile 1 milyon arasındadır (WHO, 2023).

Hastalığın temel olarak 3 klinik formu bulunmaktadır. Kutanöz Leishmaniasis (KL); Deride ülserlere neden olan ve en yaygın olarak görülen formudur. Visceral Leishmaniasis (VL); İç organları tutan ve kala-azar olarak da bilinen formu, Mukokutanöz Leishmaniasis (MKL) ise ağız, burun boğaz ve mukoz membranların enfeksiyonuna neden olan formudur. Daha sonra Diffüz (yaygın) Kutanöz Leishmaniasis ve Post Kala Azar Dermal Leishmaniasis (PKDL) formları da eklenmiştir (Özcel, 2007; WHO, 2023; Alvar vd, 2012).

Leishmaniasisin endemik olduğu bölgelerde yaşayan 1 milyardan fazla insan Leishmaniasis enfeksiyonu riskiyle karşı karşıyadır. Her yıl tahminen 30.000 yeni VL vakası ve 1 milyondan fazla yeni CL vakası ortaya çıkmaktadır (WHO, 2023).

LEISHMANIASIS TANI YÖNTEMLERİ

Leishmaniasis enfeksiyonunun ilk belirtisi enfekte tatarcık sineğinin ısırıldığı yerde oluşan küçük lezyondur. Tatarcık (phlobotom) sineğinin bulaştırdığı parazit türüne ve konakçının bağışıklığına bağlı olarak parazitler, kutanöz leishmaniasiste deride açık bir ülserle yada visseral leishmaniasiste iç organların büyümesine yol açan inflamatuvar bir reaksiyona neden olabilirler (Reithinger vd, 2007).

Leishmaniasis tanısında direk mikroskopi, kültür, serolojik yöntemler, deri testleri ve moleküler yöntemler kullanılabilir (Paun, 2022; Reithinger vd, 2007). Direk mikroskopi ve parazit kültürü gibi geleneksel yöntemlerle Leishmania tanısı koymak mümkün iken tür analizi yapmak mümkün olmamaktadır. Özellikle birden fazla türün hastalık etkeni olarak rol oynadığı bölgelerde prognozun belirlenmesi, korunma ve kontrol stratejilerinin oluşturulması ve tedaviye karar verme konusunda tür identifikasyonu yapılması önemlidir (Zampieri vd, 2016; Gow vd, 2022).

Leishmaniasisin moleküler düzeyde tür identifikasyonu Multilocus Enzim Elektroforezi (MLEE), Multilokus Mikrosatellit Tiplendirme, Multilokus Sekans Tiplendirme (MLST), DNA fingerprint, multikopya genlerin DNA sekans analizi, Randomly Amplified Polymorphic DNA (RAPD), Polymerase Chain Reaction (PCR), ve Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Herbirinin kendine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (Nasereddin vd, 2008; Gow vd., 2022; Singh vd., 2010).

MLEE (Multilocus enzyme electrophoresis)

Leishmania türlerinin tanımlanmasında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemle izoenzimlerin elektroforetik özelliklerinin farklılıklarına göre sınıflandırma yapılmaktadır (Marcelino vd, 2020; Ovalle vd., 2018; Manna, M., & Khanra, S., 2017). Enzimleri kodlayan genlerin nükleotid farklılıkları elektroforetik hareketlilikte değişiklik oluşturur. Parazitler enzimatik profillerine göre identifiye edilir. Tüm enzimatik sistemler için aynı profilleri veren şuşlar zimodem numaralarına göre sınıflandırılır. (Ovalle vd., 2018; Manna, M.,

& Khanra, S., 2017; Schönian vd, 2011; Banuls vd, 1999). Zimodem enzimlerin gruplandırılmasıyla *Leishmania* için filogenetik ağaç verileri oluşturulmuştur (Rioux vd, 1990).

Malic enzyme, 6-phosphogluconate dehydrogenase, mitochondrial isocitrate dehydrogenase, glucose-6-phosphate isomerase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, phosphoglucomutase mannose phosphate isomerase Lactate dehydrogenase, Malate dehydrogenase, Phosphogluconate dehydrogenase, , Glutathion reductase, Glutamate-oxaloacetate transaminase, Glutamate-pyruvate transaminase, Hexokinase, 6-Phosphofructokinase, Phosphoglucomutase, Acid phosphatase, Peptidase D, Fumarate hydratase enzimleri multilokus enzim elektrofezi çalışmalarında kullanılan enzimlerdendir (Ceccarelli vd, 2018; Ramirez vd, 2016).

MLEE yönteminin bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Yoğun parazit kültürü gerektirmesi, maliyetli ve zaman alıcı olması, özel laboratuvarlarda uygulanabilmesi yöntemin dezavantajları olarak sayılabilir. (Schönian vd, 2011).

MLST (Multilocus Sequence Typing)

Multilocus Sequence Typing (MLST) temel metabolik fonksiyonu kodlayan “house-keeping” genlerdeki değişikliklerin DNA dizi analizi ile saptanmasına dayanır. Mikroorganizmaya ait birden çok lokusun tiplendirilmesinde kullanılır ve filogenetik çalışmalar için faydalı bir yöntemdir. (Boite vd, 2012; Lauthier vd, 2020; Schönian vd, 2011).

Bir suşa ait allel profili tanımlanması için, hedef genlere ait her bir lokustaki, farklı dizilimler farklı allel numarası ile gösterilir ve bu profiller ST olarak (sequence type) isimlendirilir. Sekans tipleri, MLST veri tabanında bulunan allellerle karşılaştırılabilir (Spratt vd, 1999- Schönian vd, 2011).

L.donovani kompleksi için MLEE yönteminde kullanılan enzimleri kodlayan genlere ait 2 set (*asat*, *gpi*, *nh1*, *nh2*, *pgd* ve *icd*, *me*, *mpi*, *g6pdh*, *fh*) bu yöntemle çalışılmıştır (Zemanova vd, 2007; Mauricio vd, 2006). Yeni dünya Leishmaniaları için 4 hedef gen (*gpi*, *mdh*, *mpi* ve *6pgd*) tanımlanmıştır (Tsukayama vd, 2008). *L.major/L.infantum* hibritlerini analiz etmek için MLEE ile ortak olmayan 6 hedef gen bölgesi kullanılmıştır (Ravel vd, 2006).

MLMT (Multilocus Microsatellite Typing)

Short Tandem Repeat (STR) da denilen 1-6 nükleotitlik tekrarlı dizi motiflerinden oluşan mikrosatellit sekanslarının uzunluk polimorfizmlerinin analizi türlerin popülasyon ve genetik analiz çalışmaları için kullanılmaktadır. MLMT hastalığın epidemiyolojisi, bir enfeksiyon bölgesinin orijininin belirlenmesi, *Leishmania* popülasyon dinamiği ve coğrafi yayılımının incelenmesi için de kullanılabilir. Mikrosatellitler, PCR yöntemine dayalı bir teknikle kullanılabilirler, lokusa özgü olup genom içinde düzgün yayılış göstermeleri nedeniyle özellikle tür içi genetik farklılıkların belirlenmesinde tercih edilen markerlardır. PCR sonrası elde edilen ürünler yüksek çözünürlüğü olan jeller yardımıyla mikrosatellit uzunluklarına göre ayrılabilir (Rugna vd,2018; Schöni-an vd, 2011; Ochsenreither vd, 2006).

MLMT yönteminde *Leishmania* parazitleri için farklı mikrosatellit setleri geliştirilmiştir. *L.tropica* için genotip farklılıkların saptandığı bir çalışmada 21 mikrosatellit markerı kullanılarak 117 örnekte 81 genotip belirlenmiştir (Schwenkenbecher vd, 2006). *L.donovani* kompleksi, *L.major* ve *L.viannia* suşları için de mikrosatellit tiplendirme çalışmaları yapılmıştır (Rugna vd,2018; Alam vd, 2009; Al javabreh vd, 2008; Kuhls vd, 2013).

Randomly Amplified Polymorphic DNA (RAPD)

Önceden genom dizisi hakkında ön bilgiye gerek duymadan genomik DNA üzerinde rastgele seçilen primerlerin kullanıldığı PCR işlemi sonrası genetik polimorfizmin belirlenmesini sağlayan bir yöntemdir. *Leishmania* parazit tanısında coğrafik orijinlere göre popülasyon farklılığının analizinde kullanılabilir (Williams vd, 1990; Yazidi vd, 2015). Bu yöntemle *L.major*, *L.infantum*, *L.donovani*, *L.braziliensis*, suşları içerisinde genetik varyasyonların tespit edilmesine yönelik çalışma yapılmıştır.(Yazidi vd, 2015; Yuan vd, 2021; Toledo vd, 2002; Martinez vd, 2003).

Real time PCR

Real time PCR, (kantitatif PCR (qPCR), gerçek zamanlı PCR) hızlı ve duyarlı olması, geniş dinamik aralığa sahip olması, düşük çapraz kontaminasyon riski gibi nedenlerle sıklıkla tercih edilen metottur. Real time PCR, amplifikas-

yon sırasında ortaya çıkan floresan sinyalin analizine dayanır. Floresan, SYBR Green gibi floresan boyalar veya TaqMan® gibi floresan problemler kullanılarak oluşturulabilir (Galuzzi vd, 2018; Jara vd, 2013; Reithinger vd, 2007). Parazit sayısının az olduğu durumlarda da, çeşitli klinik örneklerden, *Leishmania* tanısı ve tür identifikasyonunda hızlı ve güvenilir sonuç verebilen bir yöntemdir. *Leishmania* kDNA, glucose-6-phosphate dehydrogenase (*G6PD*), ITS1 gen bölgeleri Real time PCR analizinde kullanılan hedef bölgelerdir. Real time PCR yöntemi ile *L.viannia*, *L.major*, *L.tropica*, *L.donovai*, *L.infantum* tür analizleri yapılmıştır (Jara vd, 2013; Nicolas vd, 2002; Gurses vd, 2022).

PCR Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)

PCR RFLP yöntemi ile belli bir DNA gen bölgesi hedeflenerek PCR ile çoğaltılır ve amplifikasyon sonrası elde edilen PCR ürünü restriksiyon enzimleri ile kesilerek oluşan fragmentlerin boyutları analiz edilir. PCR RFLP yöntemi ile ribosomal internal transcribed spacer 1 (ITS1), hsp 70 geni, gp 63 geni, sitokrom b geni (cyt b), mini exon genleri, kDNA, 7SL RNA gen sekansları gibi bölgeler hedef olarak kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar oldukça basit ve hızlıdır ve klinik izolatlar direk olarak kullanılabilirler (Laurent vd, 2009; Usmael vd, 2022; Monroy vd, 2014; Zamani vd, 2019).

Ribosomal Internal Transcribed Spacer 1 (ITS1)

rRNA genlerinin Internal Transcribed Spacer (ITS) bölgesinde herhangi bir protein kodlanmamaktadır. Bu bölge ITS1 (18 S ve 5.8S rRNA arasındaki bölge) ve ITS2 (5.8S ile 28S rRNA genleri arasındaki internal transcribed spacer) olarak tanımlanmaktadır (Bilbao Ramos vd, 2017; Tropp, 2008; Cupoillo vd, 2003). rRNA genlerinin ITS bölgesi *Leishmania* parazitlerinin tiplendirilmesinde, boyutlarının küçük olması, farklı kromozomlar içinde bulunmaları ve genetik değişkenlikleri sebebiyle sıklıkla kullanılan faydalı markerler olarak bildirilmişlerdir (Mirzaiae vd, 2013; Cupoillo vd, 2003; Schönian vd, 2001). Tüm *Leishmania* suşları, ITS 1 PCR uygulaması sonrasında yalnızca bir restriksiyon enzimi (Hae III) kullanılarak yapılan RFLP işlemi ile tanımlanabilmektedir. ITS1 PCR RFLP yöntemi, insan veya hayvandan alınan direk klinik örnekler, veya Giemsa boyalı ya da boyasız preparatlar için de kullanılabilir (Schönian vd, 2003; Özensoy vd, 2009; Yehia vd, 2012).

ITS1 bölgesi PCR uygulaması için LITSR ve L5.8S primerleri, ITS1 bölgesi ürünlerinin kesimi için HaeIII enzimi sıklıkla kullanılmaktadır. ITS1 PCR ile tüm *Leishmania* türlerinin tanımlanabileceği ancak *L.donovani* ve *L.aethiopica* nın ayırımında sorun yaşanabileceği, ikinci bir restriksiyon enzimi (CfoI) kullanılarak bu sorunun çözülebileceği belirtilmiştir. (Schönian vd, 2003). Etiyopya'da yapılan bir çalışmada *Leishmania* şüpheli örneklerde ITS1 PCR-RFLP yöntemiyle tüm örnekler *Leishmania aethiopica* olarak tiplendirilmiştir (Gadisa vd.,2007). Suriye, Lübnan ve Suudi Arabistan'dan alınan parafine gömülü örneklerden ITS PCR RFLP çalışması yapılmış ve örnekler *L.tropica* olarak tiplendirilmiştir. Patolojik incelemede negatif görülen örneklerde de ITS1 PCR yönteminin yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (Yehia vd, 2012).

Çeşitli çalışmalarda *Leishmania* şüpheli örnekler bu yöntemle *L.tropica*, *L. major*, *L.donovani*, *L.killicki* ve *L.infantum* olarak tiplendirilmiştir. Çalışmalarda *Leishmania* tür tayini için ITS1 PCR RFLP yönteminin hızlı ve güvenilir sonuç verdiği bildirilmiştir.(Gürses vd, 2018; Koltaş vd, 2016; Usmael vd, 2022; Charqui vd, 2012; Rezaei vd, 2020; Kazemi- Rad vd, 2008).

HSP 70 geni

70 kDa ısı şok proteini (HSP70), yaşam döngüsünde farklı stres türlerine maruz kaldıktan sonra *Leishmania*'nın homeostazisine dönmesine yardımcı olan bir şaperondur (Codonho vd, 2016). HSP ler, protein katlanmasında, protein komplekslerinin bir araya getirilmesinde ve translokasyonunda ve çeşitli immünolojik işlemlerde önemli rol oynayan yüksek oranda korunmuş moleküllerdir (Rafati vd, 2007). Düşük genetik varyasyon seviyesi ile PCR RFLP yöntemi ile yeni ve eski dünya *Leishmania* türlerinin identifikasyonunda kullanılmaktadır (Montalvo vd, 2012; Garcia vd, 2007) Restriksiyon enzimi olarak HaeII enzimi kullanılarak *L.shavi*, *L.lainsoni* ve *L.guyanensis* türlerinin ayırımı için RFLP patternleri oluşturulabilir. *L. braziliensis* ve *L. peruviana* ile *L. naiffi*, ise ikinci bir restriksiyon enzimi kullanılarak ayırt edilebilir (Da Silva vd, 2010). Bu yöntemle *Leishmania infantum*, *L. donovani*, *L. tropica*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. lainsoni*, *L. naiffi*, *L. braziliensis*, *L. peruviana*, *L. guyanensis* ve *L. panamensis* tür identifikasyonu yapıldığı da belirtilmektedir (Montalvo vd, 2010; Garcia vd, 2007).

HSP70 pcr amplifikasyonu için 4 farklı primer seti ile 4 PCR prosedürü

(PCR-G, PCR-F, PCR- C, PCR -N) kullanılabilirdiği bildirilmiştir. Enfeksiyonun orjini, türlerin kökeni, klinik görünüm, endemik veya importe vaka olma durumuna göre eski ve yeni dünya türleri için farklı PCR yöntemleri ile restriksiyon enzimleri kullanılarak türler arası ayırımın daha iyi yapılabileceği belirtilmektedir (Montalvo vd, 2012; Da Silva vd, 2010).

Hsp70 PCR-RFLP analizinin yakın akraba *Leishmania* türlerini ayırt edebilmesiyle altın standart olarak görülen MLEE yönteminin yerini alabileceği düşünülmektedir (Da Silva vd, 2010). HSP 70 PCR RFLP yönteminin özellikle endemik ve farklı türlerin sebep olduğu leishmaniasis vakalarının bulunduğu bölgelerde Leishmanianın moleküler tanısını kolaylaştırdığı bildirilmektedir. (Garcia vd, 2007).

Gp 63

Leishmania parazitleri, konak makrofajların fagositik aktivitelerini azaltmak ve bağışıklık sisteminden kaçıp kolonize olmak için çeşitli virülans faktörleri kullanır. Çinko bağımlı metalloproteaz olan, 63 kDa, gp63 bu faktörlerden biridir (Mauricio vd, 2007; Brittingham vd, 1999). *Leishmania* promastigotlarından eksprese edilen major surface proteiniidir. Amastigot formunda daha az bulunmaktadır. Çeşitli makrofaj fonksiyonlarını etkileyerek konakta *Leishmanianın* hayatta kalabilmesine katkı sağladığı bilinmektedir (Olivier vd, 2012; Chan vd, 2021).

PCR RFLP yöntemi ile gp63 gen bölgesinin analizi, *Leishmania* içinde tekrarlı olması ve gösterdiği polimorfizm nedeniyle tür, alt tür ve coğrafik popülasyonların belirlenmesinde önemli belirteçler olarak kullanılmaktadır (Victoire vd, 2003; Guerbouj vd, 2001). Gp63 gen heterojenitesinin taksonomik açıdan önemli olduğu, referans suşlarla yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Gp63 PCR RFLP yöntemi ile *Leishmania* tiplendirmesinin, parazit izolasyonuna gerek kalmadan direk örneklerden hızlı bir şekilde yapılabildiği ve taksonomik açıdan da değerli sonuçlar verdiği belirtilmiştir (Victoir vd, 1998; Victoire vd, 2003).

Gp63 PCR RFLP yöntemi ile *L. infantum*, *L. donovani*, *L. archibaldi*, *L. major*, *L. tropica*, *L.ethiopica*, *L. braziliensis*, *L. peruviana* ve *L. guyanensis* türlerinin identifiye edildiği gösterilmiştir. Yakın ilişkili türler arasında ayırım sağladığı ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilirdiği belirtilmiştir. (Guerbouj vd, 2001; Victoir vd, 1998; Victoire vd, 2003).

Sitokrom b geni (cyt b)

Sitokrom b geni mitokondriyal genomda bulunur. Hayvan ve bitkilerde identifikasyon ve filogenetik analiz çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır (Howell vd, 1998; Luyo vd, 2004). Çeşitli *Leishmania* türlerinden elde edilen Cyt b gen sekanslarının, *Leishmania* türlerinin belirlenmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (Luyo vd, 2004; Mondolfi vd, 2019; Kato cd, 2019). Farklı *Leishmania* bulaş döngülerinde dolaşımında olabilecek farklı haplotipleri ortaya çıkarmak, SNP ve alttürleri saptamak, filogenetik ağaç oluşturmak için cyt b genine dayalı moleküler yaklaşımlar kullanılmaktadır. Cyt b gen bölgesi çalışmalarının *Leishmania* cinsinin filogeni analizine uygulanabileceği ve insan ve insan dışı patojenik türlerin ayrılmasında faydalı olabileceği belirtilmiştir (Davila vd, 2021; Asato vd, 2009).

Sitokrom b gen bölgesi sekans analizi ile *L. panamensis*, *L. guyanensis*, *L. mexicana*, *L. peruviana*, *L. tropica*, *L. donovani*, *L. naiffi*, *L. major* türlerinin filogenetik çalışmaları yapılmıştır (Luyo vd, 2004; Davila vd, 2021).

Sitokrom b gen bölgesi için PCR RFLP yöntemi kullanılarak da *Leishmania* tür identifikasyonu yapılmış ve bu yöntemin hastalığın tanısı ve tür tayininin hızlı bir şekilde yapılmasında yüksek duyarlılığa sahip olduğu belirtilmiştir (Motalleb vd, 2017; Mirahmadi vd, 2018). Çalışmalarda kullanılan primerler COIII- MURF4R, LCBF1- LCBR2 olarak belirtilmektedir (Yang vd, 2013; Mohammadpour vd, 2019; Mirahmadi vd, 2018; Behniafar vd, 2021).

Kinetoplast DNA (k DNA)

Evrensel minicircle primerleri kullanılarak yapılan kDNA PCR, leishmaniasis teşhisinde en hassas tanı aracı olarak kabul edilmektedir (Bensoussan vd, 2006). Kinetoplast DNA PCR, *Leishmania* türleri arasında korunan 120 bp'lik bir kDNA parçasının amplifikasyonuna dayanır. Çok düşük miktarlarda parazit DNA'sı bulunan klinik örneklerde bile kDNA PCR yöntemiyle parazit varlığının tespit edilebildiği bildirilmiştir (Quaresma vd, 2009). Çalışmalarda kullanılan primerler LINR4- LIN17, LINR4- LIN19, CSB2XF- CSB2XR, LIR-13ZF, RV1-RV2 olarak bildirilmiştir (Azarm vd, 2022; Mirahmadi vd, 2021; De Godoy vd, 2020).

kDNA PCR yöntemiyle *L. chagasi*, *L. brasiliensis*, *L. major*, *L. tropica*, *L. infantum* parazit tiplendirmesi yapılmıştır (Quaresma vd, 2009; Mirahmadi vd,

2021; De Godoy vd, 2020). kDNA-RFLP analizinin yakın akraba *Leishmania* suşlarının incelenmesinde diğer genomik DNA tipleme tekniklerinden daha etkin olduğu bildirilmiştir. kDNA minicircle yüksek sekans varyasyonunun yanı sıra, dış uyaranlara da hızlı tepki vermeye yatkın olduğundan farklı *Leishmania* türlerinin analizi için uygundur (Alonso vd, 2010).

KAYNAKÇA

- Alam, M. Z., Kuhls, K., Schweynoch, C., Sundar, S., Rijal, S., Shamsuzzaman, A. K. M., ... & Schönian, G. (2009). Multilocus microsatellite typing (MLMT) reveals genetic homogeneity of *Leishmania donovani* strains in the Indian subcontinent. *Infection, Genetics and Evolution*, 9(1), 24-31., <https://doi.org/10.1016/j.mee-gid.2008.09.005>.
- Al-Jawabreh, A., Diezmann, S., Müller, M., Wirth, T., Schnur, L. F., Strelkova, M. V., ... & Schönian, G. (2008). Identification of geographically distributed sub-populations of *Leishmania* (*Leishmania*) major by microsatellite analysis. *BMC Evolutionary Biology*, 8(1), 1-13.
- Alonso, D. P., Costa, D. L., de Mendonça, I. L., Costa, C. H. N., & Ribolla, P. E. M. (2010). Heterogeneity of *Leishmania infantum* chagasi kinetoplast DNA in Teresina (Brazil). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 82(5), 819
- Alvar, J., Velez, I. D., Bern, C., Herrero, M., Desjeux, P., Cano, J., et al. (2012). Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLOS ONE* 7:e35671. doi: 10.1371/journal.pone.0035671.
- Asato, Y., Oshiro, M., Myint, C. K., Yamamoto, Y. I., Kato, H., Marco, J. D., ... & Uezato, H. (2009). Phylogenetic analysis of the genus *Leishmania* by cytochrome b gene sequencing. *Experimental parasitology*, 121(4), 352-361.
- Azarm, A., Dalimi, A., Mohebbi, M., Mohammadiha, A., Pirestani, M., Zarei, Z., & Zahraei-Ramazani, A. (2022). Molecular Identification of *Leishmania infantum* kDNA in Naturally Infected Dogs and Their Fleas in an Endemic Focus of Canine Visceral Leishmaniasis in Iran. *Journal of Arthropod-Borne Diseases*, 16(3), 243.
- Bañuls, A. L., Brisse, S., Sidibé, I., Noël, S., & Tibayrenc, M. (1999). A phylogenetic analysis by multilocus enzyme electrophoresis and multiprimer random

- amplified polymorphic DNA fingerprinting of the Leishmania genome project Friedlin reference strain. *Folia parasitologica*, 46(1), 10-14.
- Behniafar, H., Vaziri, V. M., Tabaei, S. J. S., & Taghipour, N. (2021). Comparison of three commonly used genetic markers for detection of Leishmania major: An experimental study. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 31(4). doi:http://dx.doi.org/10.4314/ejhs.v31i4.6.
- Bensoussan, E., Nasereddin, A., Jonas, F., Schnur, L. F., & Jaffe, C. L. (2006). Comparison of PCR assays for diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Journal of clinical microbiology*, 44(4), 1435-1439.
- Bilbao-Ramos, P., Dea-Ayuela, M. A., Cardenas-Alegría, O., Salamanca, E., Santalla-Vargas, J. A., Benito, C., ... & Bolás-Fernández, F. (2017). Leishmaniasis in the major endemic region of Plurinational State of Bolivia: Species identification, phylogeography and drug susceptibility implications. *Acta tropica*, 176, 150-161.
- Boité, M. C., Mauricio, I. L., Miles, M. A., & Cupolillo, E. (2012). New insights on taxonomy, phylogeny and population genetics of Leishmania (Viannia) parasites based on multilocus sequence analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(11), e1888. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001888.
- Brittingham, A., Chen, G., McGwire, B. S., Chang, K. P., & Mosser, D. M. (1999). Interaction of Leishmania gp63 with cellular receptors for fibronectin. *Infection and immunity*, 67(9), 4477-4484.
- Ceccarelli, M., Diotallevi, A., Andreoni, F., Vitale, F., Galluzzi, L., & Magnani, M. (2018). Exploiting genetic polymorphisms in metabolic enzymes for rapid screening of Leishmania infantum genotypes. *Parasites & vectors*, 11(1), 1-14. https://doi.org/10.1186/s13071-018-3143-7.
- Chan, A., Ayala, J. M., Alvarez, F., Piccirillo, C., Dong, G., Langlais, D., & Olivier, M. (2021). The role of Leishmania GP63 in the modulation of innate inflammatory response to Leishmania major infection. *PLoS One*, 16(12), e0262158. https://doi.org/10.1371/journal.pone.026215
- Chargui, N., Haouas, N., Jaouadi, K., Gorcii, M., Pratlong, F., Dedet, J. P., ... & Babba, H. (2012). Usefulness of a PCR-based method in the detection and species identification of Leishmania from clinical samples. *Pathologie Biologie*, 60(6), e75-e79.
- Codonho, B. S., Costa, S. D. S., Peloso, E. D. F., Joazeiro, P. P., Gadelha, F. R., & Giorgio, S. (2016). HSP70 of Leishmania amazonensis alters resistance to different

- stresses and mitochondrial bioenergetics. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 111, 460-468.
- Cupolillo E., Brahim LR., Toaldo CB., Oliveira-Neto MP., Felinto de Brito ME., Falqueto A., Farias Naiff M., Grimaldi G. (2003). Genetic Polymorphism and Molecular Epidemiology of *Leishmania (Viannia) braziliensis* from Different Hosts and Geographic Areas in Brazil. *J. Clin. Microbiol.* 41: 7, 3126-3132.
- Da Silva, L. A., de Sousa, C. D. S., da Graça, G. C., Porrozzi, R., & Cupolillo, E. (2010). Sequence analysis and PCR-RFLP profiling of the hsp70 gene as a valuable tool for identifying *Leishmania* species associated with human leishmaniasis in Brazil. *Infection, Genetics and Evolution*, 10(1), 77-83.
- Davila, M., Pineda, V., Calzada, J. E., Saldaña, A., & Samudio, F. (2021). Evaluation of cytochrome b sequence to identify *Leishmania* species and variants: the case of Panama. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 116.. doi: 10.1590/0074-02760200572.
- De Godoy, N. S., da Costa Lima-Junior, M. S., Lindoso, J. A. L., Pereira-Chiocola, V. L., Okay, T. S., & Braz, L. M. A. (2020). A PCR and RFLP-based molecular diagnostic algorithm for visceral leishmaniasis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 13(2), 62-70.
- Gadisa E., Genetu A., Kuru T., Jirata D., Dagne., Aseffa A., Gedamu L. (2007). *Leishmania* (Kinetoplastida): Species typing with isoenzyme and PCR-RFLP from cutaneous leishmaniasis patients in Ethiopia. *Experimental Parasitology*. 115. 339-343.
- Galluzzi, L., Ceccarelli, M., Diotallevi, A., Menotta, M., & Magnani, M. (2018). Real-time PCR applications for diagnosis of leishmaniasis. *Parasites & vectors*, 11, 1-13.
- Garcia, A. L., Parrado, R., De Doncker, S., Bermudez, H., & Dujardin, J. C. (2007). American tegumentary leishmaniasis: direct species identification of *Leishmania* in non-invasive clinical samples. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 101(4), 368-371.
- Gow, I., Smith, N. C., Stark, D., & Ellis, J. (2022). Laboratory diagnostics for human *Leishmania* infections: a polymerase chain reaction-focussed review of detection and identification methods. *Parasites & Vectors*, 15(1), 412. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05524-z>

- Guerbouj, S., Victoir, K., Guizani, I., Seridi, N., Nuwayri-Salti, N., Belkaid, M., ... & Dujardin, J. C. (2001). Gp63 gene polymorphism and population structure of *Leishmania donovani* complex: influence of the host selection pressure?. *Parasitology*, 122(1), 25-35.. doi: 10.1017/s0031182000007125. PMID: 11197761.
- Gurses, G., Ozaslan, M., Zeyrek, F. Y., Kılıç, I. H., Doni, N. Y., Karagöz, I. D., & Uluca, N. (2018). Molecular identification of *Leishmania* spp. isolates causes cutaneous leishmaniasis (CL) in Sanliurfa Province, Turkey, where CL is highly endemic. *Folia microbiologica*, 63, 353-359.
- Gurses, G., Doni, N., Zeyrek, F., Yiğın, A. (2022). Typing of *Leishmania* Species Causing Cutaneous Leishmaniasis by Sybr Green Based ITS-1 Real Time Polymerase Chain Reaction Method. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 56(2), 326-338.
- Howell, N., & Gilbert, K. (1988). Mutational analysis of the mouse mitochondrial cytochrome b gene. *Journal of molecular biology*, 203(3), 607-617.
- Jara, M., Adauı, V., Valencia, B. M., Martinez, D., Alba, M., Castrillon, C., Cruz, M., Cruz, I., Van der Auwera, G., Llanos-Cuentas, A., Dujardin, J. C., & Arevalo, J. (2013). Real-time PCR assay for detection and quantification of *Leishmania* (*Viannia*) organisms in skin and mucosal lesions: exploratory study of parasite load and clinical parameters. *Journal of clinical microbiology*, 51(6), 1826–1833. <https://doi.org/10.1128/JCM.00208-13>.
- Kato, H., Gomez, E. A., Seki, C., Furumoto, H., Martini-Robles, L., Muzzio, J., ... & Hashiguchi, Y. (2019). PCR-RFLP analyses of *Leishmania* species causing cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis revealed distribution of genetically complex strains with hybrid and mito-nuclear discordance in Ecuador. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 13(5), e0007403.
- Kazemi-Rad E., Mohebalı M., Hajjaraı H., Rezaei S., Mamishi S. (2008). Diagnosis and Characterization of *Leishmania* Species in Giemsa-Stained slides by PCR-RFLP. *Iranian J Publ Health*. 37(1),54-60.
- Koltas, I. S., Eroglu, F., Uzun, S., & Alabaz, D. (2016). A comparative analysis of different molecular targets using PCR for diagnosis of old world leishmaniasis. *Experimental parasitology*, 164, 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2016.02.007>.
- Kuhls, K., Cupolillo, E., Silva, S. O., Schweynoch, C., Côrtes Boité, M., Mello, M. N., ... & Schönian, G. (2013). Population structure and evidence for both clonality and recombination among Brazilian strains of the subgenus *Leishmania* (*Viannia*).

PLoS Neglected Tropical Diseases, 7(10), e2490.

- Laurent, T., Van der Auwera, G., Hide, M., Mertens, P., Quispe-Tintaya, W., Deborggraeve, S., ... & Dujardin, J. C. (2009). Identification of Old World *Leishmania* spp. by specific polymerase chain reaction amplification of cysteine proteinase B genes and rapid dipstick detection. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 63(2), 173-181.
- Lauthier, J. J., Ruybal, P., Barroso, P. A., Hashiguchi, Y., Marco, J. D., & Korenaga, M. (2020). Development of a Multilocus sequence typing (MLST) scheme for Pan-*Leishmania*. *Acta tropica*, 201, 105189. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.105189.
- Luyo-Acero, G. E., Uezato, H., Oshiro, M., Takei, K., Kariya, K., Katakura, K., ... & Nonaka, S. (2004). Sequence variation of the cytochrome b gene of various human infecting members of the genus *Leishmania* and their phylogeny. *Parasitology*, 128(5), 483-491.
- Manna, M., & Khanra, S. (2017). Molecular identification of an old clinical isolate of Indian Kala-azar. *Journal of Parasitic Diseases*, 41(2), 336-344.
- Marcelino, A. P., de Souza Filho, J. A., e Bastos, C. D. V., Ribeiro, S. R., Medeiros, F. A. C., Reis, I. A., ... & Gontijo, C. M. F. (2020). Comparative PCR-based diagnosis for the detection of *Leishmania infantum* in naturally infected dogs. *Acta tropica*, 207, 105495.
- Martinez, E., Alonso, V., Quispe, A., Thomas, M. C., Alonso, R., Pinero, J. E., ... & Valladares, B. (2003). RAPD method useful for distinguishing *Leishmania* species: design of specific primers for *L. braziliensis*. *Parasitology*, 127(6), 513-517. doi:10.1017/S0031182003004104
- Mauricio IL., Yeo M., Baghaei M., Doto D., Pralong F., Zemanova E., Dedet JP., Lukes J., Miles MA. (2006). Towards multilocus sequence typing of the *Leishmania donovani* complex: Resolving genotypes and haplotypes for five polymorphic metabolic enzymes (ASAT, GPI, NH1, NH2, PGD). *International Journal for Parasitology*. 36. 757-769.
- Mauricio, I. L., Gaunt, M. W., Stothard, J. R., & Miles, M. A. (2007). Glycoprotein 63 (gp63) genes show gene conversion and reveal the evolution of Old World *Leishmania*. *International journal for parasitology*, 37(5), 565-576.. doi: 10.1016/j.ijpara.2006.11.020.

- Mirahmadi, H., Rezaee, N., Mehravaran, A., Heydarian, P., & Raeghi, S. (2018). Detection of species and molecular typing of Leishmania in suspected patients by targeting cytochrome b gene in Zahedan, southeast of Iran. *Veterinary World*, 11(5), 700.
- Mirahmadi, H., Gorgani, F., Metanat, M., Etemadi, S., Tabaatabaei, S. M., & Momeni, M. K. (2021). Nested-PCR Assay for molecular identification of cutaneous leishmaniasis species using kinetoplast DNA gene in Mirjaveh and Reg-e Malek provinces (IRAN). *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*, 79(4), 690-701
- Mirzaie, F., Eslami, G., Yosefi, M. H., & Pestehchian, N. (2013). Molecular identification of Leishmania isolates obtained from patients suspected as having cutaneous leishmaniasis referred to reference laboratories from Yazd province in central Iran. *Advanced biomedical research*, 2.. doi: 10.4103/2277-9175.122525.
- Mohammadpour, I., Hatam, G. R., Handjani, F., Bozorg-Ghalati, F., PourKamal, D., & Motazedian, M. H. (2019). Leishmania cytochrome b gene sequence polymorphisms in southern Iran: relationships with different cutaneous clinical manifestations. *BMC infectious diseases*, 19(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3667-7>.
- Mondolfi, A. P., Garmendia, A. C., Pérez, Y. M., Hernández-Pereira, C. E., Medina, C., Vargas, F., ... & Kato, H. (2019). Autochthonous cutaneous leishmaniasis in urban domestic animals (*Felis catus/Canis lupus familiaris*) from central-western Venezuela. *Acta Tropica*, 191, 252-260. ISSN 0001-706X, <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.01.006>.
- Monroy-Ostria, A., Nasereddin, A., Monteon, V. M., Guzmán-Bracho, C., & Jaffe, C. L. (2014). ITS1 PCR-RFLP diagnosis and characterization of Leishmania in clinical samples and strains from cases of human cutaneous leishmaniasis in states of the Mexican Southeast. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*, Article ID 607287, 6 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/607287>
- Montalvo, A. M., Fraga, J., Maes, I., Dujardin, J. C., & Van der Auwera, G. (2012). Three new sensitive and specific heat-shock protein 70 PCRs for global Leishmania species identification. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 31, 1453-1461. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1463-z>
- Montalvo, A. M., Fraga, J., Monzote, L., Montano, I., De Doncker, S., Dujardin, J. C., & Van der Auwera, G. (2010). Heat-shock protein 70 PCR-RFLP: a universal simple tool for Leishmania species discrimination in the New and Old World. *Para-*

- sitology*, 137(8), 1159-1168. doi: 10.1017/S0031182010000089.
- Motalleb, G., Mirahmadi, H., Ahmad, Z. Z., & Mehravaran, A. (2017). Cytochrome b and molecular typing of *Leishmania* spp. in a passive sampling of suspected patients with cutaneous Leishmaniasis in Sistan and Baluchestan Province, Eastern Iran. *Iranian Journal of Parasitology*, 12(4), 534.
- Nasereddin, A., Bensoussan-Hermano, E., Schönián, G., Baneth, G., & Jaffe, C. L. (2008). Molecular diagnosis of Old World cutaneous leishmaniasis and species identification by use of a reverse line blot hybridization assay. *Journal of clinical microbiology*, 46(9), 2848-2855.
- Nicolas, L., Milon, G., & Prina, E. (2002). Rapid differentiation of Old World *Leishmania* species by LightCycler polymerase chain reaction and melting curve analysis. *Journal of microbiological methods*, 51(3), 295-299. [https://doi.org/10.1016/S0167-7012\(02\)00099-4](https://doi.org/10.1016/S0167-7012(02)00099-4).
- Ochsenreither, S., Kuhls, K., Schaar, M., Presber, W., & Schönián, G. (2006). Multilocus microsatellite typing as a new tool for discrimination of *Leishmania infantum* MON-1 strains. *Journal of clinical microbiology*, 44(2), 495-503.
- Olivier, M., Atayde, V. D., Isnard, A., Hassani, K., & Shio, M. T. (2012). *Leishmania* virulence factors: focus on the metalloprotease GP63. *Microbes and infection*, 14(15), 1377-1389. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.05.014>.
- Ovalle-Bracho, C., Camargo, C., Díaz-Toro, Y., & Parra-Muñoz, M. (2018). Molecular typing of *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* and species of the subgenus *Viannia* associated with cutaneous and mucosal leishmaniasis in Colombia: a concordance study. *Biomédica*, 38(1), 86-95.
- Paun, A. (2022). Culture of cutaneous *Leishmania* from skin biopsy specimens. *Current protocols*, 2(2), e367.
- Quaresma, P. F., Murta, S. M. F., de Castro Ferreira, E., da Rocha, A. C. V. M., Xavier, A. A. P., & Gontijo, C. M. F. (2009). Molecular diagnosis of canine visceral leishmaniasis: identification of *Leishmania* species by PCR-RFLP and quantification of parasite DNA by real-time PCR. *Acta tropica*, 111(3), 289-294. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.05.008>.
- Ramírez, J. D., Hernández, C., León, C. M., Ayala, M. S., Flórez, C., & González, C. (2016). Taxonomy, diversity, temporal and geographical distribution of Cutaneous Leishmaniasis in Colombia: A retrospective study. *Scientific reports*, 6(1), 28266.

<https://doi.org/10.1038/srep28266>

- Rafati, S., Gholami, E., Hassani, N., Ghaemimanesh, F., Taslimi, Y., Taheri, T., & Soong, L. (2007). Leishmania major heat shock protein 70 (HSP70) is not protective in murine models of cutaneous leishmaniasis and stimulates strong humoral responses in cutaneous and visceral leishmaniasis patients. *Vaccine*, 25(21), 4159-4169. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.03.006>.
- Ravel C., Cortes S., Pratlong F., Morio F., Dedet JP., Campino L. (2006). First report of genetic hybrids between two very divergent Leishmania species: Leishmania infantum and Leishmania major. *Int J Parasitol.* 36(13):1383-8.
- Reithinger, R., & Dujardin, J. C. (2007). Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. *Journal of clinical microbiology*, 45(1), 21-25.
- Rezaei, Z., Azarang, E., Shahabi, S., Omidian, M., Pourabbas, B., & Sarkari, B. (2020). Leishmania ITS1 Is genetically divergent in asymptomatic and symptomatic visceral leishmaniasis: results of a study in southern iran. *Journal of Tropical Medicine*, 2020. | Article ID 5351098 | <https://doi.org/10.1155/2020/5351098>
- Rioux, J. A., Lanotte, G., Serres, E., Pratlong, F., Bastien, P., & Perieres, J. (1990). Taxonomy of Leishmania. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Annales de parasitologie humaine et comparee*, 65(3), 111-125. doi: 10.1051/parasite/1990653111.
- Rugna, G., Carra, E., Bergamini, F., Calzolari, M., Salvatore, D., Corpus, F., ... & Merialdi, G. (2018). Multilocus microsatellite typing (MLMT) reveals host-related population structure in Leishmania infantum from northeastern Italy. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(7), e0006595. doi: 10.1371/journal.pntd.0006595.
- Schönian G., Schnur L., El Fari M., Oskam L., Kolesnikov AA., Sokolowska-Koehler W., Presber W. (2001). Genetic heterogeneity in the species Leishmania tropica revealed by different PCR-based methods. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg.* 95, 217-224.
- Schönian G., Nasereddin A., Dinse N., Schweynoch C., Schallig HD., Presber W., Jaffe CL. (2003). PCR diagnosis and characterization of Leishmania in local and imported clinical samples. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 47(1):349-58.
- Schönian G., Kuhls K., Mauricio IL. (2011). Molecular approaches for a better understanding of the epidemiology and population genetics of Leishmania. *Parasitology.* 138(4):405-25.

- Schwenkenbecher, J. M., Wirth, T., Schnur, L. F., Jaffe, C. L., Schallig, H., Al-Jawabreh, A., ... & Schönian, G. (2006). Microsatellite analysis reveals genetic structure of *Leishmania tropica*. *International journal for parasitology*, 36(2), 237-246.
- Singh, D. P., Goyal, R. K., Singh, R. K., Sundar, S., & Mohapatra, T. M. (2010). In search of an ideal test for diagnosis and prognosis of kala-azar. *Journal of health, population, and nutrition*, 28(3), 281. doi: 10.3329/jhpn.v28i3.5557.
- Spratt BG. (1999). Multilocus sequence typing: molecular typing of bacterial pathogens in an era of rapid DNA sequencing and the Internet. *Current Opinion in Microbiology*. 2, 312-316.
- Toledo, A., Martín-Sánchez, J., Pesson, B., Sanchiz-Marin, C., & Morillas-Márquez, F. (2002). Genetic variability within the species *Leishmania infantum* by RAPD. A lack of correlation with zymodeme structure. *Molecular and biochemical parasitology*, 119(2), 257-264. [https://doi.org/10.1016/S0166-6851\(01\)00424-8](https://doi.org/10.1016/S0166-6851(01)00424-8)
- Tropp BE. 2008. Molecular Biology: Genes to Proteins. <https://books.google.com.tr/books>
- Tsukayama P., Lucas CM., Bacon DJ. (2008). Typing of four genetic loci discriminates among closely related species of New World *Leishmania*. *International journal for parasitology*. 39(3):355-62.
- Usmael, U. A., Tesema, N. B., Girma, S., Kendie, D. A., & Abas, M. K. (2022). Detection of *Leishmania donovani* using ITS1-RFLP from positive and negative smear samples among clinically reported patients visiting University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 963. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07930-1>
- Victoire, K., De Doncker, S., Cabrera, L., Alvarez, E., Arevalo, J., Llanos-Cuentas, A., ... & Dujardin, J. C. (2003). Direct identification of *Leishmania* species in biopsies from patients with American tegumentary leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 97(1), 80-87. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(03\)90031-9](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(03)90031-9).
- Victoir, K., Banuls, A. L., Arevalo, J., Llanos-Cuentas, A., Hamers, R., Noel, S., ... & Dujardin, J. C. (1998). The gp63 gene locus, a target for genetic characterization of *Leishmania* belonging to subgenus *Viannia*. *Parasitology*, 117(1), 1-13.
- Williams, J. G., Kubelik, A. R., Livak, K. J., Rafalski, J. A., & Tingey, S. V. (1990). DNA polymorphisms amplified by arbitrary primers are useful as genetic mar-

kers. *Nucleic acids research*, 18(22), 6531-6535.

World Health Organization (WHO). Leishmaniasis. Leishmaniasis fact sheet.

Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> (Accessed date: November 2023).

Yang, B. B., Chen, D. L., Chen, J. P., Liao, L., Hu, X. S., & Xu, J. N. (2013).

Analysis of kinetoplast cytochrome b gene of 16 *Leishmania* isolates from different foci of China: different species of *Leishmania* in China and their phylogenetic inference. *Parasites & vectors*, 6(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-32>

Yazidi, R., Bettaieb, J., Ghawar, W., Jaouadi, K., Châabane, S., Zaatour, A., et al.

(2015). RAPD-PCR reveals genetic polymorphism among *Leishmania* major strains from Tunisian patients. *BMC Infect Dis*, 15:269.

Yehia L., Adib-Houreh M., Raslan WF., Kibbi AG., Loya A., Firooz A., Satti M.,

El-Sabban M., Khalifeh I. (2012). Molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis and species identification: analysis of 122 biopsies with varied parasite index. *J Cutan Pathol*. 39(3):347-55

Yuan, D., Qin, H., Chen, D., & Chen, J. (2021). Genetic diversity analysis of

Chinese *Leishmania* isolates and development of *L. donovani* complex-specific markers by RAPD. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06163-y>

Zamani, S., Hoseini, A. Z., & Namin, A. M. (2019). Glucose-6-phosphate

dehydrogenase (G6PD) activity can modulate macrophage response to *Leishmania* major infection. *International Immunopharmacology*, 69, 178-183. doi: 10.1016/j.intimp.2019.01.028.

Zampieri, R. A., Laranjeira-Silva, M. F., Muxel, S. M., Stocco de Lima, A. C.,

Shaw, J. J., & Floeter-Winter, L. M. (2016). High resolution melting analysis targeting hsp70 as a fast and efficient method for the discrimination of *Leishmania* species. *PLoS neglected tropical diseases*, 10(2), e0004485.

Zemanova E., Jirku M., Mauricio IL., Horak A., Miles MA., Lukes J. (2007).

The *Leishmania donovani* complex: Genotypes of five metabolic enzymes (ICD, ME, MPI, G6PDH, and FH), new targets for multilocus sequence typing. *International Journal for Parasitology*. 37, 149–160.

2. BÖLÜM

ROMATOİD ARTRİT VE HEMŞİRELİK BAKIMI

Öğr. Gör. Dr. Keriman AYTEKİN KANADLI
keriman.akanadli@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3468-241X>

Öğr. Gör. Dr. Selva Ezgi AŞKAR
selvaezgiaskar@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6509-6988>

GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA) dünyada en sık görülen kronik inflamatuvar eklem hastalıklarındandır. RA her yaş ve cinsiyette bireyi etkileyebilmekle birlikte kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha fazla görülmektedir (Kalav & Bektaş, 2018; Sezgin & Bektas, 2022). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) RA'nın görülme sıklığının %0,3 ile %1 arasında olduğunu belirtmiştir (Sezgin & Bektas, 2022). RA'da hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin hastalık oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir (Almutairi, Nossent, Preen, Keen, & Inderjeeth, 2021; Croia et al., 2019; Lin, Anzaghe, & Schulke, 2020).

Literatürde ilerleyici ve kronik bir hastalık olarak tanımlanan RA'da erken tanı, tedavi ve izlemin önemi üzerinde durulmuştur. Bu hastalığın tedavisinde amaç; ağrının giderilmesi, işlevsel yeterliliğin ve yaşam tarzının devamlılığının sağlanmasına yöneliktir (Akdemir & Birol, 2020; Kwok et al., 2022). Ayrıca etkin hastalık yönetiminin sağlanmasında multidisipliner ekip yaklaşımı benimsenmiştir (Lahiri et al., 2022). Avrupa Romatizma Birliği (European League Against Rheumatism, EULAR) de hemşirelerin, hastalık yönetimine katılması

gerektiğini savunmaktadır (Kwok et al., 2022). Bu anlamda romatolojik hastalıklarda hemşirelik bakımının önemi artmıştır (Akdemir & Birol, 2020).

Romatoid artrit hemşirelik bakımının amacı; hastanın ağrısını gidermek, yorgunluğunu azaltmak, fiziksel hareketliliği arttırmak, öz bakım yönetimini geliştirmek ve beden imajını iyileştirmek olarak sıralanabilir (Akdemir & Birol, 2020; Mert, 2019). Hemşireler hastanın güçlü yanlarını analiz etmede, zorluklarla baş etmesini sağlamada, ihtiyaçlarını belirlemede, hastalığa uyumunu desteklemede aktif rol almaktadır (Sezgin & Bektas, 2022). Bu doğrultuda bu derlemede literatür ışığında RA ve hemşirelik bakımı sunulmuştur.

1. ROMATOİD ARTRİTİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Romatoid artrit eklemlerin iltihaplanması ile karakterize, otoimmün, kronik ve ilerleyici bir romatizma hastalığıdır (Kalav & Bektaş, 2018; Lin et al., 2020). Tüm dünyada en sık görülen kronik inflamatuvar romatolojik hastalıklardan (Macyver, Hollinger, & Carolan, 2021) olan RA'nın dünyada görülme sıklığı %0.1-2 olarak belirlenmiştir. RA'nın ülkemizde görülme sıklığı ise %0.36 olduğu görülmüştür (Almutairi et al., 2021; Mert, 2019; Tuna & Alparslan, 2021). Kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla görülen RA hemen her yaş ve cinsiyetteki bireyi etkileyebilen bir hastalıktır (Kimyon., Şentürk., & Keskin., 2021; Lin et al., 2020). RA etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte bazı faktörlerin hastalığın oluşma riskini arttırdığı bilinmektedir (Akdemir & Birol, 2020). Literatürde özellikle genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin RA gelişimine katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar da mevcuttur (Almutairi et al., 2021; Croia et al., 2019; Lin et al., 2020).

2. ROMATOİD ARTRİTİN SEMPTOMLARI

RA'da hastalık aktivitesi remisyon ve alevlenmelerle ilerleyebilmektedir. RA'da erken dönemde ağrı, tutukluk, yorgunluk, halsizlik, şiş ve hassas eklemler gibi genel hastalık semptomları görülmektedir. Ayrıca RA'da eklem tutulumları ile eklem dışı organ tutulumlarına da rastlanabilmekte, eklem tutulumları kalıcı eklem hasarı ve fiziksel fonksiyon kayıpları ile sonuçlanabilmektedir. Hastalığın ilerleyen sürecinde ise plevral efüzyonlar, akciğer nodülleri, interstisyel

akciğer hastalığı, lenfomalar, vaskülit, keratokonjonktivit, ateroskleroz, hematolojik anormallikler, eklem şekil bozuklukları, hareket açıklığı kaybı, kemik erozyonu, kırık yıkımı ve romatizmal nodüller gibi eklem dışı tutulumlar da olabilmektedir (Akdemir & Birol, 2020; Doğan, Gök, Apaydın, & Armağan, 2022; Liu et al., 2020).

Son dönemde RA tedavisinde yaşanan gelişmeler, hastaları fiziksel ve psikolojik açıdan olumlu etkilemiştir. Ancak hastaların yorgunluk, ağrı gibi şikayetlerinin devam ettiği, işlevsel yetersizlik yaşadığı ve yaşam kalitelerinin olumsuz etkilendiği de belirtilmektedir (Maciver et al., 2021). RA'da hastalığın ilerleyen sürecinde eklemi destekleyen, dengede tutan kas, bağ ve tendonlar zayıflayabilmekte normal işlevini yerine getiremeyecek duruma gelebilmektedir. Bu durum ise hastanın ağrı ve eklem hasarı yaşamasına sebep olabilmektedir (Kalav & Bektaş, 2018). RA'da en yaygın görülen semptom olan ağrı erken evre RA hastalarının %97'sinin sağlık uzmanına başvurmasının ana nedeni olarak gösterilmektedir (Cao, Fan, & Yin, 2020).

Ayrıca RA hastalarının genellikle sabah saatlerinde ve uzun istirahat sonrasında şiddetli ağrı yaşadıkları görülmüştür (Cao et al., 2020; Karlsson, Elkan, & Hafstrom, 2019). Bununla birlikte ağrının bu hastalarda diğer belirtilerden önce başladığı, psikolojik sıkıntı, uyku bozuklukları, yorgunluk gibi sorunların gelişmesine ve yaşam kalitesinin azalmasına zemin hazırladığı bildirilmiştir (Gök Metin & Özdemir, 2016; Loof & Johansson, 2019; Zaidel, Musich, Karl, Kraemer, & Yeh, 2021). Yorgunluk, RA'lı hastayı en çok rahatsız eden ve yetersizlik yaratan diğer bir semptom olarak gösterilmektedir. Yorgunluğun RA'lı hastalarda görülme sıklığı % 42-90 arasında değişmektedir (Bakan, Arife, Özdemir, Karasu, & Taşçı, 2022; Gök Metin & Özdemir, 2016). Literatürde yorgunluğun RA'lı hastaların yaşam kalitesi, günlük yaşam aktiviteleri, mental fonksiyonlarını, sosyal ve aile süreçlerini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (Bakan et al., 2022; Choy & Dures, 2019; Sezgin & Bektas, 2022).

RA'nın genel bulguları olan ağrı, sabah katılığı, yorgunluk, eklem kısıtlılığı/işliği gibi sorunların, hastanın fonksiyonel bozukluk yaşamasına ve günlük yaşam aktivitelerinde zorlanmasına neden olabileceği unutulmamalıdır (Bakan et al., 2022; Beider, Flohr, Gehlert, Witte, & Ernst, 2021; Kalav & Bektaş, 2018). Literatürde RA'lı hastaların yaklaşık %16'sinde fonksiyonel yetersizlik olduğu görülmüştür (Liu et al., 2020). Bununla birlikte fonksiyonel yetersizliğin neden olduğu işlev kaybı, RA hastalarında strese, depresyona ve iş göremezlik hissine

neden olabilmektedir (Kalav & Bektaş, 2018; Rosa-Gonçalves, Bernardes, & Costa, 2018; Shim et al., 2018).

3. ROMATOİD ARTRİTTE TANI VE TEDAVİ

Romatoid artrit hastalığının tanısı erken dönemde; enfeksiyonlar, paraneoplastik durumlar gibi diğer olası hastalıkların dışlanması için hastanın kliniği, laboratuvar bulguları ve gerekirse görüntüleme yöntemleri kullanılarak konulur. Ayrıca eklemlerde bilateral simetrik tutukluk, hassasiyet, şişlik, ısı değişikliği belirtileri ve fizik muayene bulguları tanının doğrulanmasında etkilidir (Akdemir & Birol, 2020; Lin et al., 2020; Mert, 2019). Hastalığın kontrol altına alınmasının temelinde; erken teşhis, güncel ve etkili ilaçlarla tedaviye başlanma ve hastanın yakın takibi yer almaktadır (Çefle et al., 2018; Kwok et al., 2022; Smolen et al., 2016). Genel tedavi hedefi, eklem hasarını, sakatlığı, iş kaybını ve RA'nın sistemik belirtilerini önlemek için, yaklaşık 6 aylık bir süre içinde ya tam remisyona ulaşmak ya da en azından hastalık aktivitesini önemli ölçüde azaltmaktır (Lin et al., 2020; Sweeney et al., 2021).

Tüm kılavuzlarda vurgulanan temel tedavi bileşenleri; (a) immün modüle edici ilaçların sıralı kullanımı ile yerel uygulamaya uyarlanmış açıklanan algoritmaları takip etmek; (b) eklemlerin iltihaplanmasını ve tahribatını azaltmak/ ortadan kaldırmak için erken farmakolojik tedaviye başlamak; (c) sık kontrollerle ("sıkı kontrol") mümkün olan en düşük hastalık aktivitesini elde etmek ("hedefe göre tedavi etmek") ve (d) ortak karar verme yoluyla hastayı bakıma dahil etmek şeklindedir (Bergsten, Almehed, Baigi, & Jacobsson, 2019).

İnflamasyonun kontrol altına alınabilmesinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve kortikosteroidler kullanılmaktadır (Akdemir & Birol, 2020; Lin et al., 2020; Mert, 2019). Hastalık tanısı konulduktan sonra RA tedavisi genellikle birinci basamakta DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drug) monoterapisi ile yapılır. İkinci basamak tedavide hastalığın ilerleyişini azaltmak amaçlı biyolojik ajanların kullanımı tercih edilmektedir (Akdemir & Birol, 2020; Çefle et al., 2018; Lin et al., 2020; Mert, 2019). RA'lı hastada tedavi bireysel olmalı ve sürekli remisyon veya düşük hastalık aktivitesini sağlayacak şekilde planlanmalıdır (Kwok et al., 2022).

4. ROMATOİD ARTRİTTE HEMŞİRELİK BAKIMI

Romatoid artrit hastalığının etkin tedavisinin sağlanmasında medikal tedaviye ek olarak hemşirelik bakım yönetimi önemlidir (Akdemir & Birol, 2020). EULAR hastalık aktivitesini kontrol etmek, semptomları ve hasta şikayetlerini azaltmak için hemşirelerin hastalık yönetimine katılmalarını tavsiye etmektedir (Kwok et al., 2022). EULAR tarafından 2012 yılında yayınlanan hemşirenin rolüne ilişkin tavsiyelerde, üç kapsayıcı ilke ile sekiz öneri yer almaktadır. Belirtilen kapsayıcı ilkeler, sağlık ekibinin bir parçası olarak hemşirenin rolünün, kanıta dayalı bakım sağlamanın ve hemşirelik konsültasyonunda hastayla ortak karar vermenin önemini vurgulanmaktadır. Öneriler ise romatoloji hemşiresinin; ihtiyaç temelli hasta eğitimi, bakımda memnuniyet, bakıma zamanında erişim, hastalık yönetimi, bakımın etkinliği, psikososyal destek ve hastanın öz yönetime teşvik edilmesine katkı sağlamasını kapsamaktadır (Bech et al., 2020). Bununla birlikte özellikle kronik inflamatuvar artrit yönetiminde hemşirenin rolüne yönelik EULAR tavsiyeleri; “(1) Romatoloji hemşireleri sağlık ekibinin bir parçasıdır. (2) Romatoloji hemşireleri kanıta dayalı bakım sağlar. (3) Romatoloji hemşireliği hasta ile ortak karar vermeye dayanır.” şeklindedir (Bech et al., 2020).

Hemşire RA’lı hasta bakımında ağrının giderilmesi, yorgunluğun azaltılması, fiziksel hareketliliğin artırılması, öz bakım yönetiminin geliştirilmesi ve beden imajının iyileştirilmesi amaçlar (Akdemir & Birol, 2020; Mert, 2019). Bakım verirken, RA tanısını yeni alan hastada başlanılan tedavi şekline, semptomlara ve hastanın bilgi düzeyine odaklanmaktadır. Önceden tanı almış olan hastada ise deformitelere, fonksiyonel değişimlere ve hastanın tedaviye uyumuna odaklanır (Akdemir & Birol, 2020; Kalav & Bektaş, 2018). Aynı zamanda hemşire eklem koruma, ayak bakımı, egzersiz gibi hasta eğitim girişimleri ile hastaların sosyalleşmelerine ve boş zamanlarını verimli geçirmelerine destek olabilir (Liu et al., 2020). Unutulmamalıdır ki; hemşireler hasta bakımında hastayı bireysel olarak tüm yönleri ile ele alarak hemşirelik girişimlerini planlar. Bu nedenle karmaşık, kronik ve ilerleyici bir hastalık olan RA’nın hastalık yönetiminde, hastaların öz bakımlarını ve yaşam kalitelerini iyileştirmede hemşireler vazgeçilmez roldedir.

KAYNAKÇA

- Akdemir, N., & Birol, L. (2020). Internal Medicine and Nursing Care. İzmir, Turkey: Sistem Offset, 193-196.
- Almutairi, K., Nossent, J., Preen, D., Keen, H., & Inderjeeth, C. (2021). The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*, 41(5), 863-877. doi:10.1007/s00296-020-04731-0
- Bakan, G., Arife, A., Özdemir, ü., Karasu, U., & Taşçı, U. (2022). The Effect of Fatigue and Social Support on Functional Capacity in Rheumatoid Arthritis. *Gümüşhane University Journal of Health Sciences*, 11(2), 635-643. doi:<https://doi.org/10.37989/gumussagbil.904349>
- Bech, B., Primdahl, J., van Tubergen, A., Voshaar, M., Zangi, H. A., Barbosa, L., . . . van Eijk-Hustings, Y. (2020). 2018 update of the EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 79(1), 61-68. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215458
- Beider, S., Flohr, S., Gehlert, S., Witte, T., & Ernst, D. (2021). Erratum zu: Zusammenhang von körperlicher Aktivität mit Fatigue und Funktionskapazität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol*. doi:10.1007/s00393-021-01066-4
- Bergsten, U., Almedhed, K., Baigi, A., & Jacobsson, L. T. H. (2019). A randomized study comparing regular care with a nurse-led clinic based on tight disease activity control and person-centred care in patients with rheumatoid arthritis with moderate/high disease activity: A 6-month evaluation. *Musculoskeletal Care*, 17(3), 215-225. doi:10.1002/msc.1403
- Cao, Y., Fan, D., & Yin, Y. (2020). Pain Mechanism in Rheumatoid Arthritis: From Cytokines to Central Sensitization. *Mediators Inflamm*, 2020, 2076328. doi:10.1155/2020/2076328
- Choy, E. H., & Dures, E. (2019). Fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 58(Supplement_5), v1-v2. doi:10.1093/rheumatology/kez314
- Croia, C., Bursi, R., Sutera, D., Petrelli, F., Alunno, A., & Puxeddu, I. (2019). One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 37(3), 347-357. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31111823>
- Çefle, A., Keser, G., Terzioğlu, E., Ertenli, İ., İnanç, N., Coşan, F., . . . Hamuryudan, V. (2018). Turkish Society for Rheumatology recommendations for the manage-

- ment of rheumatoid arthritis. *Ulusal Romatoloji Dergisi*, 10(2), 81-84. doi:10.2399/raed.18.18022
- Doğan, İ., Gök, K., Apaydın, H., & Armağan, B. (2022). Evaluation of Quality of Life Scales According to Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Acıbadem Univ. Sağlık Bilim. Derg.*, 13(3), 374-378. doi:<https://doi.org/10.31067/acusaglik.1032580>
- Gök Metin, Z., & Özdemir, L. (2016). Use of Aromatherapy and Reflexology in the Management of Pain and Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Education and Research in Nursing*, 13(1), 44-49.
- Kalav, S., & Bektaş, h. (2018). Roles of Nurses in Rheumatoid Arthritis Symptom Management. *Journal of Ege University Faculty of Nursing*, 34(2), 112-130.
- Karlsson, M. L., Elkan, A. C., & Hafstrom, I. (2019). Widespread pain and pain intensity in patients with early rheumatoid arthritis. A cross-sectional comparison between smokers and non-smokers. *Nurs Open*, 6(3), 942-947. doi:10.1002/nop2.284
- kimyon., G., Şentürk., S., & Keskin., A. Y. (2021). Romatoid artritli bireylere bakim. *Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg.*, 54(3), 391-398. doi:10.20492/aeahtd.970427
- Kwok, S. K., Tang, L. M., Tsang, H. L., Chung, H. Y., Chung, M. H., Ho, C. T. K., . . . Cheung, T. T. (2022). Nurse-Led Consultation for Patients With Rheumatoid Arthritis at Low Disease Activity: A Randomized Noninferiority Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 74(10), 1736-1744. doi:10.1002/acr.24625
- Lahiri, M., Cheung, P. P. M., Dhanasekaran, P., Wong, S. R., Yap, A., Tan, D. S. H., . . . Phan, P. (2022). Evaluation of a multidisciplinary care model to improve quality of life in rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Qual Life Res*, 31(6), 1749-1759. doi:10.1007/s11136-021-03029-3
- Lin, Y. J., Anzaghe, M., & Schulke, S. (2020). Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 9(4). doi:10.3390/cells9040880
- Liu, Z. C., Gao, L., Zhang, W. H., Wang, J., Liu, R. R., & Cao, B. H. (2020). Effects of a 4-week Omaha System transitional care programme on rheumatoid arthritis patients' self-efficacy, health status, and readmission in mainland China: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Pract*, 26(4), e12817. doi:10.1111/ijn.12817
- Loof, H., & Johansson, U. B. (2019). "A body in transformation"-An empirical phenomenological study about fear-avoidance beliefs towards physical activity among persons experiencing moderate-to-severe rheumatic pain. *J Clin Nurs*, 28(1-2), 321-329. doi:10.1111/jocn.14606

- Maciver, A., Hollinger, H., & Carolan, C. (2021). Tele-health interventions to support self-management in adults with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*, 41(8), 1399-1418. doi:10.1007/s00296-021-04907-2
- Mert, H. (2019). *Rheumatological System Diseases Care and Management*. Ozer, S. In *Internal Medicine Nursing (1st Edition)*(s. 591-599). Istanbul Medical Health and Publishing. İstanbul: Istanbul Medical Health and Publishing(1. Baskı)
- Rosa-Gonçalves, D., Bernardes, M., & Costa, L. (2018). Quality of life and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis • Cross-sectional study. *Reumatologia Clínica (English Edition)*, 14(6), 360-366. doi:10.1016/j.reumae.2017.03.015
- Sezgin, M. G., & Bektas, H. (2022). The effect of nurse-led care on fatigue in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Clin Nurs*, 31(7-8), 832-842. doi:10.1111/jocn.16003
- Shim, E. J., Hahm, B. J., Go, D. J., Lee, K. M., Noh, H. L., Park, S. H., & Song, Y. W. (2018). Modeling quality of life in patients with rheumatic diseases: the role of pain catastrophizing, fear-avoidance beliefs, physical disability, and depression. *Disabil Rehabil*, 40(13), 1509-1516. doi:10.1080/09638288.2017.1300691
- Smolen, J. S., Breedveld, F. C., Burmester, G. R., Bykerk, V., Dougados, M., Emery, P., . . . van der Heijde, D. (2016). Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 75(1), 3-15. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207524
- Sweeney, A. T., McCabe, C., Flurey, C. A., Robson, J. C., Berry, A., Richards, P., & Ndosu, M. (2021). The patient perspective of nurse-led care in early rheumatoid arthritis: A systematic review of qualitative studies with thematic analysis. *J Clin Nurs*, 30(1-2), 145-160. doi:10.1111/jocn.15531
- Tuna, H. I., & Alparslan, G. B. (2021). Effects of Orem's Self-Care Model of Nursing on Hand Symptoms and Life Activities in Geriatric Individuals Diagnosed with Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *Res Theory Nurs Pract*. doi:10.1891/rtnp-d-20-00093
- Zaidel, C., Musich, S., Karl, J., Kraemer, S., & Yeh, C. S. (2021). Psychosocial Factors Associated with Sleep Quality and Duration Among Older Adults with Chronic Pain. *Popul Health Manag*, 24(1), 101-109. doi:10.1089/pop.2019.0165

3. BÖLÜM

KARDİYOPULMONER BYPASS'TA MİYOKARDİYAL KORUMA

Dr.Öğr.Üyesi Mahmut PADAK

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Perfüzyon Bölümü

mpadak@harran.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0001-6863-1907>

Dr.Öğr.Üyesi Reşat DİKME

Harran Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO

Diyaliz Programı

rdikme@harran.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0001-9157-7830>

ÖZET

Kalp-akciğer makinesi veya kardiyopulmoner baypas (KPB) yöntemi, kalbi durdurarak ve hastaya kan ve oksijen desteğini sağlayarak cerrahi ekip için kan-sız bir alan oluşturmak için ameliyat sırasında kalbin ve akciğerlerin görevini bir makinenin üstlendiği bir tekniktir. KPB vücudun sıcaklığını, basıncını, oksijen doygunluğunu ve hemoglobin düzeyinin takip edilebildiği bir tekniktir. Bu sistem iki işlevsel birimden oluşmakta olup bunlar; kan akışı sağlayan pompa ve infüze edilen kana oksijen desteğini veren bir oksijenatörden oluşmaktadır. “Perfüzyonist” adlı çok iyi eğitilmiş sağlık personelleri bu sistemde kullanılan kalp akciğer makinesini yönetmektedir. KPB sürecinde cerrahın, perfüzyonistin ve anesteziistin bir ekip halinde çalışması önemli bir yere sahiptir. KPB yönteminin gelişmesi ile birlikte kalp cerrahisinde önemli gelişmeler olmuştur. 1952

yılında KPB tekniğini kullanan John Gibbon tarafından ilk başarılı insan kalp ameliyatı, atriyal septal defektin onarımı için gerçekleştirilmiştir (Gravlee ve ark., 2000).

Anahtar Sözcükler: Kardiyopulmoner baypas, Kardiyopleji, Kalp Akciğer Makinesi

GİRİŞ

1. KARDİYOPELJİ

Açık kalp cerrahisinin yapılmaya başlamasından beri cerrahi alanda hareketsizlik ve kansız bir alan oluşturabilmek için birçok sayıda klinik laboratuvar çalışmaları yapılmıştır. İlk olarak Bigelow 1950 yılında "sistemik hipotermi" ile ilişkili bir tanımlamada bulunmuştur (Bigelow ve ark., 1950).

Sistemik hipoterminin uygulanmasıyla ilişkili olarak görülen bazı sınırlamalardan dolayı 1953 yılında Gibbon tarafından geliştirilen bir kalp-akciğer makinesi ile birlikte bu eksiklikler giderilmeye çalışılmıştır (Gibbin, 1954).

Bu gelişmeler ile birlikte halen bazı sorunlar çözülememiş olup bunlardan birisi hava embolisi riskidir. Bu riski en aza indirecek olan yöntemi Melrose 1955 yılında yaptığı çalışmalarla potasyum sitrat solüsyonu kullanılarak elektif bir kardiyak arrest yöntemini bildirmiştir (Shiroishi, 1999).

Bununla birlikte, yüksek potasyum konsantrasyonu kullanılan bu solüsyonda (Ringer çözeltisi litre başına yaklaşık 250 mEq) (Shiroishi, 1999), şiddetli hiperozmolarite ve hiperkalemi nedeniyle kalbe zarar verdiği görülmüştür (Tyers ve ark., 1975).

1958 yılında Sealy ve arkadaşları, yaklaşık bir saat gibi daha uzun süreli bir iskemik dönem elde etmek için Melrose solüsyonuna magnezyum sülfat ve neostigmin ekleyerek bu solüsyonu geliştirmeye çalışmışlardır (Sealy ve ark., 1958).

1960'lı yıllara gelindiğinde ise kardiyopleji kullanımına bağlı olarak görülen aritmiler ve miyokardiyal nekroz ile ilişkili olumsuz durumların olduğu belirtilmiş ve Melrose tekniği kullanımı bırakılmıştır. Miyokardiyal koruma için kardiyoplejik olmayan alternatif yöntemler araştırılmaya başlanmıştır (Cooley ve ark., 1972).

Bunlar doğrudan koroner perfüzyon, topikal hipotermi, ve normotermik iskemi (Cooley tarafından klemp-ve-dikiş tekniği olarak da bilinir) alternatif stratejiler arasında yer almıştır. Yine de hiçbiri miyokardiyumu tam olarak koruyamamış olup geç komplikasyonlarla ilişkilendirilerek büyük ölçüde kullanılmamaya başlanmıştır. Bretschneider, geliştirdiği kardiyoplejik çalışmaları için her bir ögenin nasıl çalıştığını açıklayan ilk araştırmacı olmuştur. Düşük sodyumun miyokardiyal hücre içi sodyum konsantrasyonunu taklit ettiğini, dolayısıyla hücre içi kardiyopleji adını aldığını açıklamıştır (Dawn, 2013)..

1976 yılında, Londra'daki St. Thomas's Hospital'da D.Sc olan David J. Hearse, St. Thomas' Hospital Solution No. 1 olarak bilinen hücre dışı kardiyoplejik bir çözüm önermiştir. Bu solüsyon; sodyum, potasyum ve kalsiyumun azaltılmasıyla geliştirilmiş ve 1981'de St. Thomas' Hastane Solüsyonu (STH) No. 2 (Plegisol™, Pfizer, Inc., New York, NY) olarak adlandırılmıştır (Ledingham ve ark., 1987).

Kristalloid kardiyoplejinin sonuçlarından esinlenen Buckberg, doğal tamponlama kapasitesi, normal onkotik basıncı, serbest radikalleri süpürme özellikleri ve artırılmış oksijen iletimi nedeniyle kanın kardiyopleji için ideal bir taşıma aracı olacağını düşünmüştür. Ayrıca kardiyak arresti sürdürmek, pH'ı dengelemek, substratları iletmek, anaerobik metabolizma ürünlerini uzaklaştırmak ve ödemi önlemek için kardiyoplejik solüsyonun aralıklı olarak idamesinin önemini vurgulamıştır (Follette ve ark., 1978).

1.1. Kardiyopulmoner Baypasta Kardiyoplejinin Önemi

19. yüzyılın sonlarında bilim insanları, yüksek konsantrasyonlu bir potasyumun solüsyonunun kalbi diyastolde durdurabileceğini ve bu uygulamanın açık kalp ameliyatında ideal bir yaklaşım olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Ancak bu yüksek serum potasyumlu uygulamanın ardından gelişen dirençli ventriküler fibrilasyon gibi komplikasyonlar, kardiyak arrest işeminin sınırlanmasına neden olmuştur. 1950'lerin başında doktor Melrose, daha önce açıklanan kardiyak komplikasyonların potasyumdan değil klorür iyonlarından kaynaklandığı hipotezini öne sürdüğünden, bir potasyum sitrat çözeltisi formüle ederek bu alandaki araştırmasına devam etmiştir. Koroner arterlere infüzyon yoluyla uygulanan yüksek konsantrasyonlu potasyum sitratın geri dönüşümlü kalp durmasına neden olduğunu fark edilmiştir. Uygulanan potasyum sitrat çözeltisinin konsantrasyonu 77 mmol/L idi. Kardiyak aresti açıklayabilen meka-

nizma, miyokard zarının depolarizasyonunu içerir yani, kalsiyum iyonlarının akışı kasılmaya yol açarken kalsiyumun salınması ve tutulması diyastol fazında kalp durmasına neden olmaktadır. Bu uygulamadaki en önemli bulgu, kalp arrest sonrasında kalbin miyokard hasarı olmadan işlevini geri kazanmasıdır. Dolayısıyla kalp fonksiyonlarının korunmasıyla birlikte cerrahi uygulamalar için kansız bir alan sağlama potansiyeli taşıyan bu strateji, “Melrose Tekniği” olarak kalp cerrahisine kazandırılmıştır (Carvajal ve ark., 2022).

1.2. Kardiyokorumada Hedef Olarak Membran Polaritesi

1.2.1. Depolarizasyon

Hücre içi potasyum seviyelerinin kardiyovasküler sistem homeostazisinin korunmasında önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. 16 mM'nin altındaki fizyolojik potasyum seviyeleri, yaklaşık 85 mV'luk bir dinlenme membran potansiyeli üretir, böylece kan damarlarındaki düz kasların hiperpolarizasyonunu sağlar. Bununla birlikte, artan potasyum iyonu konsantrasyonları (16 mM-25 mM), dinlenme membran potansiyelini başlangıç değerlerine kıyasla daha az negatif bir değere, yani yaklaşık -80 mV ila -50 mV'ye yükseltir (Francica ve ark., 2021 & Dobson ve ark., 2013).

1.2.2. Polarizasyon

Depolarize kalp durması bir yaklaşım olarak kalp cerrahisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, miyokardiyal sersemleme, aritmiler ve iltihaplanma gibi durumların ortaya çıkması, araştırmacıları miyokardiyal koruma sağlamak için farklı bir strateji aramaya yöneltmiştir. Bu anlamda hiperpolarizasyon, depolarize kardiyoplejiye potansiyel olarak umut verici bir alternatif olarak bilim adamlarının ilgi konusu haline gelmiştir. Hiperpolarizasyon, miyokard fonksiyonunu ve yapısını koruma konusunda daha büyük bir kapasiteye sahip popülar bir araştırma yolunu temsil eder. “Polarize tutuklama” stratejisi, membran polaritesini dinlenme halindeki potansiyele yakın tutan farmakolojik ajanların uygulanmasına dayanmaktadır. Bu bileşikler, membran polaritesinin bu değerlerinde kalsiyum kanalları aktive edilmediğinden enerji tüketimini ve kalbin metabolik taleplerini azaltma kapasiteleri nedeniyle hiperkalemik solüsyonlara göre daha üstün görünmektedir (Francica ve ark., 2021).

1.3. Kardiyoplejik Solüsyonlarının Uygulama Yolları

Kardiyoplejik solüsyon koroner arterlere uygulanarak elektromekanik kalp durmasına neden olur, bu da kalp cerrahlarına kansız bir alanda ameliyat yapma fırsatı verir. Kardiyoplejinin uygulanması anterograd, retrograd veya her ikisi birden olabilir. Anterograd kardiyopleji, proksimal aortadan yerleştirilerek anatomik rotaları takip eden ve düzenli koroner dolaşıma sahip bir uygulamayı içerir. Retrograd perfüzyon ise koroner sinüsün direkt entübasyonu ile yapılır ve ciddi aort yetersizliği ve ciddi koroner arter stenozu olan hastalarda endikedir. Anterograd uygulamalar yeterli miyokardiyal perfüzyon sağlayamayacağından, hipertrofik miyokard ve ciddi koroner kalp hastalığı olan hastalarda retrograd perfüzyon önerilmektedir (Carvajal ve ark., 2022 & Habbertheuer ve ark., 2014).

1.4. Kardiyoplejik Solüsyonlarının Farklı Sıcaklıklardaki Uygulamaları

Kardiyopleji sıcak, soğuk ve orta dereceli ılık solüsyonlarla yapılabilir. Klinik pratikte en yaygın uygulama hipotermi ile birlikte kardiyoplejik solüsyonların uygulanmasıdır, çünkü sıcaklığın düşürülmesi aynı zamanda hücrelerin enerji ihtiyacını da azaltır. Kalp ısısını 10-15 C aralığında tutabilmek için yaklaşık yirmi dakika boyunca soğuk kardiyopleji uygulaması yapılır. Bu şekilde kalbin yaklaşık 4 saat boyunca iskemiye maruz kalabileceği gösterilmiştir.

Kardiyopleji ile birlikte hipotermi kalbin ihtiyaçlarını yaklaşık %5 oranında azaltır. Kardiyak miyokard cerrahisinde mevcut en uygun standart kardiyoplejinin kullanılmalı, kardiyopleji solüsyonunun optimal sıcaklığı ise tartışma konusudur. İlk kardiyopleji yöntemleri, kalp ameliyatı sırasında kardiyak arresi sağlamak ve sürdürmek için soğuk kristaloid solüsyonları kullanılmaktaydı. Hipoterminin kalbin oksijen ihtiyacını azaltma avantajı olmasına rağmen, miyokardiyal homeostatik süreçlerin bozulması nedeniyle ne ölçüde zararlı olduğu sorusu ortaya çıkmaktadır. Hipotermi enzim aktivitesini bozabilir, hücre zarı dengesizliğine neden olabilir ve glikoz kullanımını ve ATP üretimini bozabilir (Ahmed ve ark., 2021& Fan ve ark., 2010).

1.5. Sürekli ve Aralıklı Kardiyopleji

Sürekli kardiyoplejinin, kan damarlarının tıkanması durumunda çok dozlu kardiyoplejiye göre bazı avantajları vardır. Yani sürekli uygulama, miyokarda daha iyi bir solüsyon sağlar ve zararlı metabolitleri büyük ölçüde ortadan kaldırır. Bununla birlikte, sürekli kan ileriye dönük kardiyoplejisi operasyon alanının görünürlüğünü engellediğinden, alanın görüntülenmesini sağlamak için zaman zaman on beş dakika süreyle müdahale edilmesi gerekmektedir. Sürekli kullanım normotermik kardiyoplejinin karakteristiği iken aralıklı kullanım soğuk kardiyopleji ile ilişkilidir. Solution del Nido ve Custodiol, 90 ve 180 dakikaya kadar etkili bir kardiyopleji süresine izin veren tek bir dozda uygulandıkları için uygun kardiyoplejik solüsyonlar olarak kullanılabilir (Gunnes ve ark., 2011).

2. KARDİYOPELJİ TÜRLERİ

Yıllar geçtikçe, her kardiyopleji uygulamalarının avantaj ve dezavantajları olan çeşitli kardiyopleji çözümleri ve yöntemleri geliştirilmiştir. Miyokard hasarının özellikleri ve iskemi süresi dikkate alınarak hepsi uygun şekilde kullanılmalıdır. İdeal kardiyopleji solüsyonu, cerrahi girişim sırasında kalbin güvenli ve kalıcı dinlenmesini sağlamalı, aynı zamanda miyokard hücre zarından elektrolit değişimini azaltmalıdır. Kardiyoplejik solüsyonlar bileşimlerine göre kristalloid ve kan kardiyoplejik solüsyonlara bölünebilir. Deneyimli bir cerrah, komplikasyonları azaltırken optimum kalp koruması sağlamak amacıyla, hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre kardiyopleji çözümünü seçer (Bradić ve ark., 2023).

2.1 Kristalloid Kardiyopleji

Kristalloid kardiyopleji kırk yılı aşkın bir süredir klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Elektrolitlerin bileşimi ve buna bağlı olarak kalp durması mekanizmasındaki farklılıklara bağlı olarak, kristalloid çözeltiler iki tipe ayrılabilir: yüksek konsantrasyonlarda Na^+ , Ca^{+2} ve Mg^{+2} içeren hücre dışı ve düşük konsantrasyonlarda Na^+ , Ca^{+2} ve Mg^{+2} içeren hücre içi solüsyonlar olarak söylenebilir (Singh ve ark., 2017).

Hücre dışı çözeltiler depolarizasyon yoluyla kalp durmasına neden olurken, hücre içi çözeltiler membran potansiyelinin dinlenme durumunu azaltarak aksiyon potansiyellerinin oluşmasını engeller. Kalp nakli sırasında karşılaşılan uzun süreli iskemik zorluklar sırasında bile, hücre içi ve hücre dışı solüsyonların etkinliğini keşfetmek ve karşılaştırmak için çok sayıda hastanın sonuçlarının toplanması gereklidir. Soğuk kristalloid kardiyopleji, yaklaşık yirmi dakika boyunca periyodik olarak anterograd veya retrograd olarak uygulanabilir. Pediatrik cerrahide en sık kullanılan kristalloid solüsyonlar arasında STH ve HTK (Custodiol) solüsyonları yer alır. Bu solüsyonların her birinin ayrıntılı özellikleri aşağıda açıklanmıştır ancak tüm kristalloid kardiyoplejik solüsyonlarda ortak olan, 10 ila 40 mmol/L (mEq/L) arasında bir K⁺ içeriği ve ortak olarak bikarbonat eklenmesidir (Habertheuer ve ark., 2014 & El-Morsy ve ark., 2014).

2.1.1. Pediatrik Popülasyonda En Sık Kullanılan Kristalloid Kardiyopleji

STH çözümleri. Pratikte en uzun süredir kullanılan bir çözüm, hücre dışı kristalloid kardiyoplejiyi temsil eden STH'dir. Oksijen ihtiyacını azaltmak ve kalbin iyileşmesini iyileştirmek için çözeltilere prokain eklenir. Önceki bir çalışmada, modifiye STH solüsyonuna artan konsantrasyonlarda prokain eklenmesinin etkisi değerlendirilmiş ve 0,05 mmol/L konsantrasyonunun miyokardiyal iyileşmede %15-20 oranında bir iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Prokain konsantrasyonu biraz arttırılırsa koruyucu etki görülmezken, daha fazla arttırıldığında zararlı etkiler görülebilir (Bradić ve ark., 2023).

2.2. ustodiol (HTK)

HTK (histidin-triptofan-ketoglutarat) çözeltileri olarak da bilinen bu solüsyon, kalp cerrahisinde de kullanılan hücre içi kristalloid bir çözeltilerdir. Ticari Custodiol solüsyonu, aksiyon potansiyelinin hızlı fazını inhibe ederek diyastolde kalp durması gerçekleştirmek için düşük konsantrasyonda sodyum içerir (El-Morsy ve ark., 2014).

Bu çözeltiler aynı zamanda bir tampon olan histidin, hücre zarını stabilize etmede rolü olan triptofan ve reperfüzyon sırasında ATP üretimini teşvik ettiği düşünülen ketoglutaratı da içerir (Chen ve ark., 2019).

Ayrıca Custodiol solüsyonu, hücresel ödemin azaltılmasına ve pro-oksidanların ortadan kaldırılmasına yardımcı olan mannitol içerir. Histidin'in bikarbonat yerine protein tamponu olarak kullanılması, hücre içi pH'ın ko-

runması açısından çeşitli avantajlara sahip olabilir. Günümüzde kalp cerrahisinde miyokardiyumu korumak için HTK solüsyonunda 198 mM gibi yüksek bir histidin konsantrasyonu rutin olarak kullanılmaktadır (Aarsaether ve ark., 2009).

2.3. Kan Kardiyoplejisi

Kristalloid kardiyopleji 1980'li yılların başlarına kadar kardiyak arresi sağlamak için kullanılan bir solüsyondur. Ancak Buckberg ve ark. yaptığı çalışmalarda, kardiyopleji solüsyonlarının geliştirilmesi için bir ajan olarak kanın eklenmesinin çok sayıda fayda sağlayabileceğini göstermiştir. Buckberg ve ark. kristalloidlere göre avantajları olan kan solüsyonlarının uygulanması konseptini tanıtmıştır. Kardiyopleji solüsyonlarına kanın eklenmesi oksijen dağılımını arttırdığını ve ideal onkotik basıncın yanı sıra kan tamponu yoluyla pH'ın etkili bir şekilde korunmasını sağladığını belirtmişlerdir. Mevcut dönemde Buckberg ve ark. reperfüzyon bileşimi, sıcaklık ve basınçtaki değişikliklerin reperfüzyonun neden olduğu hasarı hafifletebileceğini belirtmişlerdir. Bu çözümlerin aralıklı uygulanmasının sürekli uygulanmasına göre avantajı açıkça gösterilmiştir.

Günümüzde kan kardiyoplejisi, bir kısım kristalloid solüsyon ve bir kısım kan veya bir kısım kristalloid solüsyon ve dört veya sekiz kısım kan içeren solüsyonları içermektedir. Mevcut klinik uygulamada standart kan kardiyoplejisi yaygın olarak kullanılmaktadır (Øvrum ve ark., 2010).

Sıcak Kan Kardiyoplejisinin On Şartı (James ve ark., 2020).

1. Koroner sinüs basıncını >30 mmHg olarak koruyun.
2. Çoğu durumda akışı >100–150 mL/dak olarak koruyun.
3. Valfleri veya genişlemiş veya hipertrofik kalpleri içeren ameliyatlarda akışı >250 mL/dak koruyun.
4. Kardiyoplejiyi 10 dakikadan fazla kesmeyin.
5. Potasyum düzeyi >5 mEq/L ise potasyum dağıtımını azaltın veya yalnızca sıcak kan verin.
6. Miyokardiyal aktivite başlarsa yüksek potasyumlu solüsyona devam edin.
7. Aktivite devam ederse kardiyoplejik solüsyona 50–100 mg lidokain ekleyin.
8. Hala aktivite varsa kardiyopleji solüsyonunu soğutun.

9. Hiperkalemiyi önlemek için ultrafiltrasyon kullanın.
10. Sistemik kan sıcaklığını 32 °C’de tutun.

2.4. Del Nido kardiyoplejisi

Del Nido kardiyoplejisi dünya çapında yenidoğanlardan yetişkinlere kadar her yaşta hasta için kullanılmaktadır. Baz çözeltisi, hücre dışı sıvılara benzer içeriğe sahip, kalsiyum içermeyen bir kristalloid bileşeni temsil eden Plasma-L-tyte A’dır. Del Nido çözeltisini elde etmek için bu kristalloid kısım kanla karıştırılarak dört kısım kristalloidin bir kısım kan oranına ulaşılır. Hiperozmotik mannitol miyokardiyal ödemin azaltılmasına yardımcı olur, sodyum bikarbonat hücre içi pH’ın korunmasına yardımcı olur ve lidokain hücre zarının polarizasyonuna katkıda bulunur, böylece hiperkalemik depolarize durmanın miyokard üzerindeki olumsuz etkisini ortadan kaldırır (Kim ve ark., 2014 & Matte, 2013).

Table 1. Del Nido solution. (Bradić ve ark., 2023).

Komponent	Del Nido Solüsyonu
KCl	26 mEq
Bicarbonates	13 mL
Citrate-phosphate-dextrose	/
Mannitol 20%	16 mL
Lidocaine 2%	6.50 mL
Tromethamine	0.3 m /
Crystalloid: blood ratio	4:1

Çalışmaların çoğunda kan kardiyoplejisi, kristalloid solüsyonlara kıyasla pediatrik kalp korunmasında daha yararlı etkiler ortaya koymuştur. Bununla birlikte, miyokard hasarının derecesinin aynı zamanda cerrahi işlemin tipi ve süresinden, genel hasta durumundan da güçlü bir şekilde etkilendiğini belirtmek önemlidir. Eşlik eden hastalıkların varlığı vb. hipotermik kardiyopleji, iskemi sırasında kardiyomiyositlere en büyük korumayı sağlayan bir strateji olarak önerilmiştir. Ayrıca, açık kalp ameliyatı sırasında intraoperatif hematokrit değişiklikleri dikkate alınması gereken önemli bir konuyu temsil etmektedir ve

kan kardiyoplejisi daha yüksek hematokrit düzeyleriyle ilişkili olduğundan ve hemodilüsyon nedeniyle postoperatif organ yetmezliği riskinin azalmasıyla ilişkili olduğundan, kristalloid solüsyonlara göre avantajlı görünmektedir. Dünya çapında sağlık kurumları arasında tek tip öneriler mevcut olmayıp, şu ana kadar miyokardiyal koruma yönteminin seçimini belirleyen en önemli belirleyiciler klinik sonuçlar ve cerrahların deneyimleridir (Bradić ve ark., 2023)..

KAYNAKÇA

- Aarsaether, E, Stenberg, T.A, Jakobsen, Ø, Busund, R. (2009). Mechanoenergetic function and troponin T release following cardioplegic arrest induced by St Thomas' and histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia—an experimental comparative study in pigs. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009, 9, 635–639.
- Ahmed, A.A, Mahboobi, S.K.(2021) *Warm Blood Cardioplegia*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021.
- Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. (1950). Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg.* 1950;132:849–866.
- Bradić J, Andjić M, Novaković J, Jeremić N, Jakovljević V. Cardioplegia in Open Heart Surgery: Age Matters. *J Clin Med.* 2023 Feb 20;12(4):1698. doi: 10.3390/jcm12041698.
- Carvajal, C.; Goyal, A.; Tadi, P. (2022). *Cardioplegia*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022.
- Chen, Y, Shi, J, Xia, T.C, Xu, R, He, X, Xia, Y. (2019). Preservation Solutions for Kidney Transplantation: History, Advances and Mechanisms. *Cell Transplant.* 2019, 28, 1472–1489.
- Cooley DA, Reul GJ, Wukasch DC.(1972). Ischemic contracture of the heart:“Stone heart.” *Am J Cardiol.* 1972;29:575–577.
- Dawn and Evolution of Cardiac Procedures (2013): Research Avenues in Cardiac Surgery and Interventional Cardiology. In: Picicche M. ed. Milan: Springer; 2013-1.
- Dobson, G.P, Faggian, G, Onorati, F, Vinten-Johansen, J. (2013). Hyperkalemic cardioplegia for adult and pediatric surgery: End of an era? *Front. Physiol.* 2013, 4, 228.
- El-Morsy, G.Z, Abdullah, H.M, Abo-Haded, H.M, Elgamal, M.A.F, El-Deep, A.M. (2014). Does type of cardioplegia affect myocardial and cerebral outcome in pediat-

- ric open cardiac surgeries? *Ain-Shams J. Anesthesiol.* 2014, 7, 242–249.
- Fan, Y, Zhang, A.M, Xiao, Y.B, Lau, D.H.H, Morgan, K, Magni, F, Harky, A. (2010). Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: A meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010, 37, 912–919.
- Follette DM, Mulder DG, Maloney JV, Buckberg GD. (1978). Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:604–619.
- Francica, A, Tonelli, F, Rossetti, C, Tropea, I, Luciani, G.B, Faggian, G, Dobson, G.P, Onorati, F. (2021). Cardioplegia between Evolution and Revolution: From Depolarized to Polarized Cardiac Arrest in Adult Cardiac Surgery. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 4485.
- Gibbin JH, Jr. (1954). Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954;37:171–185.
- Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR, editors (2000). *Historical Development of Cardiopulmonary Bypass: Cardiopulmonary Bypass Principles and Practice.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.p. 5.
- Gunnes, S, Jynge, P. (2011). Fundamentals of the Past: Cardioplegia: The First Period Revisited. In *New Solutions for the Heart*; Podesser, B.K., Chambers, D.J., Eds.; Springer: Wien, Austria, 2011; pp. 15–40.
- Habertheuer, A, Kocher, A, Laufer, G, Andreas, M, Szeto, W.Y, Petzelbauer, P, Ehrlich, M, Wiedemann, D.L. (2014). Cardioprotection: A review of current practice in global ischemia and future translational perspective. *Biomed. Res. Int.* 2014, 2014, 325725.
- James TM, Nores M, Rousou JA, Lin N, Stamou SC. (2020). Warm Blood Cardioplegia for Myocardial Protection: Concepts and Controversies. *Tex Heart Inst J.* 2020 Apr 1;47(2):108-116. doi: 10.14503/THIJ-18-6909.
- Kim, K, Ball, C, Grady, P, Mick, S. (2014). Use of del Nido Cardioplegia for Adult Cardiac Surgery at the Cleveland Clinic: Perfusion Implications. *J. Extra Corpor. Technol.* 2014, 46, 317–323.
- Ledingham SJ, Braimbridge MV, Hearse DJ. (1987). The St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. A comparison of the efficacy of two formulations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93:240–246.
- Matte, G.S, del Nido, (2013). P.J. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. *J. Extra Corpor. Technol.* 2012, 44, 98–103, Erratum in

- J. Extra Corpor. Technol. 2013, 45, 262.
- Øvrum, E, Tangen, G, Tølløfsrud, S, Øystese, R, Ringdal, M.A, Istad, R. (2010). Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia: A prospective randomised study of 345 aortic valve patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010, 38, 745–749.
- Sealy WC, Young WG, Jr, Brown IW, Jr, et al. (1958). Potassium, magnesium, and neostigmine for controlled cardioplegia; studies on the dog using extracorporeal circulation and hypothermia. *AMA Arch Surg.* 1958;77:33–38.
- Shiroishi MS. (1999). Myocardial protection: the rebirth of potassium-based cardioplegia. *Tex Heart Inst J.* 1999;26:71–86.-1
- Singh, S, De, D, Spadaccio, C, Berry, C, Al-Attar, N. (2017). An overview of different methods of myocardial protection currently employed peri-transplantation. *Vessel. Plus* 2017, 1, 213–229.
- Tyers GF, Todd GJ, Niebauer IM, Manley NJ, Waldhausen JA. (1975). The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia. *Surgery.* 1975;78:45–53.

4. BÖLÜM

KRONİK HASTALIKLARA KARŞI YAŞLI BESLENMESİNDE SAĞLIKLI İÇECEKLER

Öğr. Gör. Dr. Tuğba GÜL DİKME

Harran Üniversitesi

Gıda Teknolojisi Programı

t.gul@harran.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0002-2212-6443>

Dr. Öğr. Üyesi Reşat DİKME

Harran Üniversitesi

Diyaliz Programı

rdikme@harran.edu.tr

<https://orcid.org/00000-0001-9157-7830>

ÖZET

Yaşlanmayla beraber fiziksel kapasite azalmakta, zihinsel güç zayıflamakta ve çeşitli kronik hastalıklar daha çok görülmektedir. Tüm bu süreçle beslenme önemli olup bireysel ihtiyaç durumu değişebilmektedir. Yaşlıların besin ihtiyacı çocuk, genç ve erişkin insanlardan daha farklı olmaktadır. Bu yüzden yaşlı beslenmesinde doğru tercihlerin yapılması gerekir. Beslenme biçim ve tercihinde çoğu zaman içecekler göz ardı edilmektedir. Dikkatli olarak seçilen beslenmede yanlış tercih edilen bir içecek tüm öğününün faydalı etkilerini azaltabilmektedir. Bu yüzden sıvı seçimi beslenmenin çok önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bundan dolayı özellikle kronik hastalıklara karşı yaşlı beslenmesinde besin öğelerinin seçiminde bireyin ihtiyaçları dikkate alınarak sağlıklı içeceklerin seçil-

mesi gerekir. Bu konuda birçok araştırma yapılmış olup sıvı içeceklerin fayda ve zararları raporlanmıştır. Bu bölümde kronik hastalıklara karşı yaşlı bireylerin tercih edebileceği sağlıklı içecekler konusunda bilgiler verilmiştir.

GİRİŞ

Yaşlılık insan yaşamının kronik hastalıklara, yalnızlık ve izolasyon gibi potansiyel tehlikelerle daha fazla karşı karşıya kaldığı bir dönemdir. Yaşlılık aynı zamanda fiziksel ve zihinsel engellerden dolayı kişisel bağımsızlıkların azaldığı kritik bir dönemdir (Shahbazi ve diğ., 2016). Günümüzde tüm yaşlıların yaklaşık üçte ikisi gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta olup 2025 yılına kadar bu sayının dörtte üçe ulaşacağı edilmektedir (Ageing ve Unit, 2008). Ayrıca 2025 yılına kadar yaşlı nüfus artış hızının toplam nüfus artışının yaklaşık 3,5 katı olacağı öngörülmektedir (Mirfallah Nassiri, 2008).

Dünya çapında uzayan yaşam süresi, yaşlanmayla ilişkili çeşitli hastalıkların riskinin artmasına neden olmuştur. Yaşlanmayla birlikte vücuttaki tüm sistemlerin çalışma düzenleri de geriye gitmektedir. Oluşan çeşitli fonksiyonel ve fizyolojik değişiklikler sonucu ilerleyen ve geri dönüşü olmayan bu süreçlerden bireyler olumsuz olarak etkilenmektedir.

İnsan yaşamının tüm süreçlerinde beslenme çok önemli bir unsurdur. Bireysel farklılıklardan kaynaklı beslenme biçim ve miktarı değişiklik göstermektedir. Yaşlıların besin ihtiyacı çocuk, genç ve erişkin insanlardan daha farklı olmaktadır. Yaşlıların ideal kilo hesapları da diğer yaştaki bireylerden daha farklıdır. Yaşlı bireylerde reçel gibi enerjisi yüksek besinler yerine az yağlı besinler tüketilmeli, protein ya da yumurta gibi besinler tercih edilmelidir. Yaşlılarda vitamin ve mineral açısından zengin olan yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi beslenme açısından çok önemlidir.

1. YAŞLILARDA SAĞLIKLI SIVI TÜKETİMİ

Taze sıkılmış meyve suları, süt, ayran ve çorbalar yaşlılar için uygun sıvı kaynaklarıdır. Buna benzer içecekler farklı besin öğelerini de içerdiğinden dolayı önemlidir. Örneğin yaşlı bireylerin sıvı alımında ve kalsiyum gereksinmesini karşılamada süt iyi bir içecektir.

Yaşlılarda su ve diğer doğal sıvı ürünler düzenli ve yeterli miktarda tüketilmelidir. Günde en az 2 litre sıvı tüketilmesi sağlıklı bir metabolizma açısından gereklidir. Bunun için günde 8-10 bardak sıvı tüketilmesi uygun olacaktır. Bunun için yaşlıların susamayı beklemeden belirli aralıklarla su içmesi önemlidir. Yeterli su veya sıvının tüketilmesi; normal böbrek fonksiyonlarının sürdürülmesi, idrar yolları enfeksiyonları, böbrek taşları ve kabızlığın önlenmesi açısından elzemdir. Sıvı ihtiyacı karşılanırken yaşlıların çay, kahve, asitli içecekler ve hazır meyve sularından kaçınması gerekir. Hazır meyve suları gibi içecekler yerine ev yapımı meyve suyu ve ayran gibi içecekler tercih edilmelidir.

2. YAŞLILARDA KRONİK HASTALIKLAR

Yaşla birlikte en çok ortaya çıkan hastalıklar arasında kalp-damar hastalıkları, yüksek tansiyon, diyabet, böbrek hastalığı ve çeşitli ruhsal hastalıklar gibi kronik hastalıklar bulunmaktadır. Yaşlanma sebebiyle ortaya çıkan hastalıkların önlenmesi, geciktirilmesi veya tedavi edilmesi açısından beslenme çok önemlidir. Dolayısıyla eğer bu hastalıklar varsa buna göre özel diyetler uygulanmalıdır. Yaşlı beslenmesinde asıl amaç beslenmenin dengeli ve yeterli olmasıdır. Dengeli ve yeterli beslenme denilirken akla sadece yiyecekler gelmemelidir. Sağlıklı içecekler dengeli ve yeterli bir beslenmede önemlidir. Ancak bu içecekler göz ardı edilebilmektedir. Sağlıklı içecekler yaşlılarda hem çeşitli olumsuz durumlardan korunmak hem de fonksiyonel fiziksel durumların sürdürülmesinde açısından önemlidir. Bu yüzden yaşlılık döneminde beslenmede içeceklerin uygun bir şekilde planlanması gerekir. Her yaşının özel durumu göz önünde bulundurularak kronik hastalıklarda kişilere özgü bir beslenme ve içecek programı hazırlanmalıdır. Tabii ki aynı zamanda bu dönemde yaşlıların düzenli olarak fiziksel aktivite yapması gerekir. Ayrıca herkes için zararlı olan alkolden korunma önlemlerinin yaşlılarda daha çok ciddiye alınması gerekir. Yaşlı bireylerde çeşitli hastalıklara karşı kullanılan içeceklerin faydaları araştırılmış olup, bazı içeceklerin aşağıda belirtilen faydalı bilimsel olarak kanıtlanmıştır.

2. DEPRESYONA KARŞI YEŞİL ÇAYLI İÇECEK

Yaşlılardaki depresyon yaşlı insanların genel bir özelliği olmayıp, geçici bir ruh halidir. Yapılan çalışma sonuçlarına göre yaşlıların yaklaşık %15'i depresif

bir ruhsal bozukluğa sahiptir (Bakhtiyari ve diğ., 2017). Depresyonun birçok olumsuz sonuçları vardır. Örneğin; depresyon bireylerin günlük işlerini yapmalarını ve bağımsızlığını olumsuz etkilerken, sosyal faaliyetlere katılımı ve kişisel hijyene yönelik tutumlarını azaltır (Mitsch, 2013).

Genel olarak hastalarda anksiyete ve depresyonu azaltmak için kullanılan en yaygın yöntem ilaç tedavisidir. Ayrıca ilaç tedavisinin yanında depresyonla başa çıkmak için çeşitli yöntem ve teknikler kullanılmıştır (Mitsch, 2013). Fazla ilaç kullanımı yaşlılarda çeşitli sorunlara neden olduğundan depresyon tedavisinde non farmakolojik yöntemlere eğilim giderek artmaktadır (Mitsch, 2013). Anti-depresan tedavi genellikle depresyon semptomlarını hafifletmeye ve hastalığın tekrarını önlemeye yardımcı olsa da, mevcut tıbbi yöntemlerin zararlı olması ve yan etkilerinin olması nedeniyle tamamlayıcı tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde kullanılan farmakolojik olmayan yöntemlerin birçoğu tamamlayıcı tedaviler olarak sınıflandırılmaktadır. Non farmakolojik veya tamamlayıcı yöntemler genellikle çok az yan etkiye ve riske sahip olup tek başına veya diğer yöntemlerle kombinasyon halinde kullanılabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde insanların yaklaşık %40'ı farklı tamamlayıcı tıp yöntemleri kullanmaktadır (Snyder, 2003). Farmakolojik tedavilerden farklı olarak tamamlayıcı tedaviler ekonomik olmalarının yanı sıra genel olarak ciddi yan etkilere ve ilaç etkileşimlerine sahip olmadığından dolayı hastalar tarafından iyi karşılanmaktadır (Snyder, 2003). Tamamlayıcı tedaviler ayrıca yaşlılar için farkındalığın yanı sıra daha etkili sağlık bakımı sağlayabilmektedir.

Hastalıkların büyük bir kısmı doğrudan stres ve sinir sistemi ile ilgilidir. İnsan üzerinde oluşan aşırı stres depresyona sebep olabilmektedir. Günümüzde depresyon tedavisinde grup danışmanlığı ile terapi, müzik terapisi, Kur'an sesi ile terapi, meyan kökü, melisa, ve safran gibi bitkisel ilaçların kullanımı araştırmacılar tarafından araştırılmaktadır.

Bu araştırmalar sonucunda yeşil çayın düzenli tüketiminin depresyonu azalttığı tespit edilmiştir. Yeşil çay beyin hücrelerinin özellikle hafıza ile ilgili alanlardaki aktivitesini uyararak vücut direncini artırmanın yanı sıra sinirleri yatıştırır ve stresi önler. Bu çayın tüketilmesi pek çok hastalığa faydalı olmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalar yeşil çay ekstraktlarının ve yeşil çay polifenollerinin kemik hücrelerinin çoğalması ve aktivitesi üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (Park ve diğ., 2003).

Yapılan çalışmalar 5 hafta boyunca kahvaltı ve öğle yemeğinden sonra günde

iki kez yeşil çay tüketen yaşlılarda depresyon şiddetinin azaldığını göstermektedir. Yeşil çay tüketimine bağlı olarak ağır depresyon vaka sayısı azalmaktadır. Güney Kore’de yapılan bir çalışmada haftada en az 3 bardak yeşil çay içenlerin hiç yeşil çay içmeyenlere göre %21 daha az depresif belirtiler göstermiştir (Kim ve Kim, 2018). Japonya’da yaşlılarda yeşil çay tüketimi ile depresif belirtilerin azalması arasındaki ilişkiyi inceleyen Niu ve arkadaşları günde 4 bardak veya daha fazla yeşil çay tüketen yaşlıların daha az yeşil çay içen yaşlı kişilere göre %56 daha az depresif belirti gösterdiğini bulmuşlardır (Niu, Hozawa ve Kuriyama, 2009).

Çok sayıda çalışma yeşil çayın öneminin yapısındaki flavonoidlerden kaynaklı olduğunu vurgulamıştır. Bu flavanollerden en önemlilerinden birisi ise kateşinlerdir. Kateşinler vücut üzerinde oldukça yararlı etkiler gösterebilen antioksidanlardır. Çayın antioksidan, antimikrobiyal, antikanser ve antimutasyon gibi biyolojik özelliklerinin kateşinlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Perva-Uzunalic ve diğ., 2006). Yeşil çaydaki kateşinlerin antioksidan vitaminlerle (C ve E vitamini gibi) ve enzimlerle (süperoksit dismutaz ve katalaz) birlikte antioksidan savunma sistemine katkıda bulunarak bu hastalıklara karşı korunmaya yardımcı olduğu varsayılmaktadır (Abdel-Raheim, Enas ve Khaled, 2009). Serbest radikaller, hücreler üzerinde özellikle DNA, proteinler ve lipidlerde yıkıcı etkilere sahip olmakta ve lipid peroksidasyonu ile apoptoza yol açabilmektedir. Kateşinlerin serbest radikal süpürücü özelliklere sahip olduğu ve biyolojik antioksidanlar gibi davrandığı gösterilmiştir. Kateşinler, süperoksit ve hidroksil radikallerini inhibe edebilirler. Kateşinler doğrudan antioksidan etkilerine ilave olarak, dolaylı olarak vücudun androjenik antioksidanlarını artırabilmektedir (Heidarieh, Nikzad ve Jamshidi-Arani, 2013). Öte yandan yeşil çay ekstraktındaki epigallokateşin gallatın sitotoksik etkisi olduğuna dair araştırma bulguları vardır. Bundan dolayı yeşil çayın fazla tüketilmesiyle vücuttaki ana metabolik organ olan karaciğer hücrelerinde akut sitotoksikite etki gösterebilmektedir (Schmidt, Schmitz ve Baumgart, 2005).

Kakuda ve arkadaşları (Kakuda ve diğ., 2008) ile Nathan ve arkadaşları (Nathan ve diğ., 2006) yeşil çaydaki L-teanin’in beyindeki birçok nörotransmitter (dopamin, serotonin ve norepinefrin) konsantrasyonlarını ve hacimlerini düzenlediğini bildirmiştir. Pham ve arkadaşları (Pham, Nanri ve Kurotani, 2014) ayrıca folatın (çayda bulunan antidepresan özelliklere sahip bir madde) çay içen kişilerin serumunda içmeyenlere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu sebeplerden dolayı yeşil çayın yaşlılarda tüketilmesi daha çok vurgulanmalıdır.

Yeşil çayın antidepresan ve enerji verici özelliğinden dolayı, yaşlılara egzersiz ve sosyal aktivitelerden önce yeşil çay içmelerini tavsiye edilmektedir.

Bitki çayı kullanımının hem psikolojik hem de fizyolojik etkilerinin olduğu birçok çalışmayla ispatlanmıştır (Kakuda ve diğ., 2008; Nathan ve diğ., 2006; Pham, Nanri ve Kurotani, 2014). Bazı araştırmacılar tarafından lavanta bitki çayının yaşlıların anksiyete ve depresyon üzerindeki etkisi, bu popülasyonda anksiyete ve depresyon prevalansı ve yaşlıların ruhsal durumları değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde lavantanın çeşitli nörotransmitterler üzerindeki etkileri nedeniyle depresyon üzerindeki etkileri olduğu tespit edilmiştir (Sadock, 2007). Lavanta, benzodiazepin reseptörleri üzerinde etkili olan flavonoid bileşikleri içermekte olup ayrıca lavantada bulunan linalool noradrenalin ve dopamin düzeylerini yükseltmektedir (Salah ve Jäger, 2005).

Lavanta depresyon ve anksiyete gibi ruhsal bozuklukları tedavi etmek için kullanılan en popüler bitkisel ilaçlardan biridir. Lavanta bitkisinden elde edilen çayın kullanımı anksiyete ve depresyon için diğer tamamlayıcı tedavilere kıyasla son yıllarda önemli ölçüde artan tedavilerden biri olmuştur. Çeşitli araştırmalar lavanta kullanımının yatıştırıcı özelliklere sahip olduğunu ve hastalarda ruh hali ve uyku problemlerini iyileştirmede etkili olduğunu göstermiştir (Lehrner ve diğ., 2005). Öte yandan lavanta bitki çayı kokusunun koku alma sinir hücrelerini harekete geçirdiğine ve bunun da limbik sistemin uyarılmasına neden olduğuna inanılmaktadır. Aromanın türüne bağlı olarak sinir hücreleri farklı nörotransmitterleri serbest bırakır. Bu nörotransmitterler arasında enkefalin, endorfin, noradrenalin ve serotonin bulunur. Ayrıca koku alma duyusu ile insan duyguları ilişkili olup kokular insanlarda duyguları değiştirebilmektedir. Yapılan araştırmaya göre lavantanın anti-depresan ve anksiyolitik etkisi, özellikle N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDA-reseptörü) üzerindeki antagonizma etkilerinden dolayı ve nörotransmitter yolları üzerindeki etkisiyle ilgilidir (Xiao Nan ve diğ., 2013). Yapılan araştırmaya göre 2 hafta boyunca düzenli lavanta çayı kullanımının uyku durumunu iyileştirdiği ve hipnotik ilaca olan ihtiyacı azalttığı belirlenmiştir. Bu bitkinin etkilerini belirlemek için yapılan çeşitli araştırmalar, bitkinin kimyasal ara madde gama-amino asit bütirik asit GABA'ya sahip olduğu ve bu kimyasal ara maddenin depresyon ve anksiyete gibi ruh hali bozukluklarında etkisinin olduğunu göstermiştir. Bu bitkinin antidepresan aktivitesinin olası mekanizmalarından birisi de bu olabilir (Yamada, Mimaki ve Sashida, 2005).

3. BİLİŞSEL İŞLEV KAYBINA KARŞI SÜTLÜ İÇECEK

Dünya çapında uzayan yaşam süresiyle ilişkili çeşitli hastalıkların riski de artmaktadır. Özellikle dünya çapında demanslı (zihnin zayıflaması) birey sayısı hızla artmaktadır. Yaşlılığın ileri dönemlerinde bilişsel işlevler belirgin şekilde bozulmakta, bu durum hem yaşlıların hem de bakım hizmeti sunan bireylerin yaşam kalitesini düşürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda demansın önlenmesi ile belirli gıdaların, özellikle de dokosaheksaenoik asit (DHA) içeriği yüksek olanların tüketimi arasındaki ilişki hakkında önemli raporlar sunulmuştur (Hashimoto ve diğ., 2017).

Bir ω -3 poli doymamış yağ asidi olan DHA'nın beyindeki sinir hücresi zarı yapısında ve işlevinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Yaşlılarda DHA tüketimi daha yüksek beyin fonksiyonu ile pozitif olarak ilişkili tespit edilmiştir (Yurko-Mauro, Alexander ve Van Elswyk, 2015).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sağlıklı yaşlı Japon bireylerinde DHA ile zenginleştirilmiş sütlü içecek alımının bilişsel işlev üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada yaşlı katılımcılar günde 0,3 g DHA ve 0,15 g EPA içeren DHA ile zenginleştirilmiş sütlü içecek tüketmiştir. Yapılan çalışmada DHA ile zenginleştirilmiş sütlü içeceğin sağlıklı Japon yaşlı katılımcılarda yaşa bağlı bilişsel işlev düşüşüne karşı koruma sağladığı belirlenmiştir. Çalışma sonucunda DHA emülsiyonunun uzun süreli alımının RBC-PM'deki DHA seviyelerini artırdığı ve yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi önlediği tespit edilmiştir (Ichinosea ve diğ., 2020).

4. HİPERTANSİYONA KARŞI KEREVİZ SUYU

Özellikle koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olan hipertansiyon kan damarlarına, kalbe, beyne ve böbreklere zarar verebilecek asemptomatik bir duruma yol açabilmektedir. Hipertansiyonu düşürmek için geleneksel olarak diyet ve kilo verme yapılan en önemli tavsiyelerdendir. Bu hastalarda diyet açısından meyveler, sebzeler, süt ürünleri, tam tahıllı gıdalar, balık, kümes hayvanları ve tuzsuz yemişler tavsiye edilmektedir.

Kolay erişilebilir olmaları ve düşük maliyetleri nedeniyle tıbbi bitkiler gele-

neksel tıbbın önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Bu tür bitkiler hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler bozuklukların hafifletilmesi veya tedavisi için diğer terapilerle birlikte kullanılabilir. Genel olarak sarımsak, alıç ve acı biber gibi bitkilerin hipertansiyon tedavisi için kullanıldığı bildirilmektedir (Sara ve Disi, 2015). *Apium graveolens* olarak da bilinen kereviz geleneksel tıpta gıda olarak da kullanılan tıbbi bir bitkidir (Jennifer, 2021). Esansiyel yağ ve flavonoidler içeriği yüksek olan kereviz aynı zamanda mükemmel bir K vitamini, molibden, folat, potasyum, diyet lifi, manganez ve pantotenik asit kaynağıdır. Yapılan bir çalışmada diyet öncesi kan basıncı ölçümü 150/80 mmHg olan hastanın 6 ay boyunca günlük kereviz suyu tüketimi sonrası tansiyonu 118/82 mmHg olarak ölçülmüştür. Yapılan çalışmada sonuç olarak düzenli kereviz suyu tüketiminin hastanın tansiyon tedavisine olumlu sonuç verdiği görülmüştür (Jennifer, 2021).

5. OKSİDATİF STRES, İNFLAMATUAR VE EPİGENETİK MODÜLASYON ÜZERİNE KIRMIZI ÜZÜM SUYUNUN ETKİSİ

Epigenetik, oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçlerdeki dengesizlik yaşlanma fizyopatolojisi ile yakından ilişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda biyoaktif beslenme bileşiklerinin ve beden eğitiminin bu biyobelirteçler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada yaşlı kadınlarda kırmızı üzüm suyu (*Vitis labrusca*) tüketimi sonrası bireylerde kandaki global histon asetilasyon H3 ve H4 düzeyleri, oksidatif stres belirteçleri ve interlökin 6 (IL-6) düzeyleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır (Dani ve diğ., 2021). Yapılan çalışmaya göre yaşlı kadınlarda üzüm suyu tüketimi tek başına IL-6 düzeylerini modüle edememiştir. Ancak üzüm suyu hem antioksidan enzimatik olmayan savunmayı arttırmış hem de anti-inflamatuvar ve antioksidan aktivitelerde önemli bir iyileşme sağlamıştır (Dani ve diğ., 2021).

6. KRONİK HASTALIKLARA KARŞI SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİ

Herkes yaşam süresinin uzun olmasını arzu etmektedir. Ancak bunu düşünürken sağlıklı yaşam süresindeki artış göz ardı edilmektedir. Yaşamın il gün-

lerinden itibaren yapılan sağlıklı diyetler ileriki yaşamda kronik hastalık riskini önemli ölçüde etkilemektedir. Bir dizi temel besin maddesinin önemli tedarikçileri olan süt ve süt ürünlerinin bazıları belirli yaşam evrelerinde elzemdir (Givens, 2020). Çocukluk döneminde düşük süt tüketimi, kalsiyum, magnezyum, iyot ve diğer önemli besinlerin yetersiz alınmasına neden olmaktadır. Bu durum yaşlılık döneminde birçok hastalığa davetiye çıkarmaktadır. Yaşlılık döneminde önce yeterli süt ve süt ürünlerinin tüketilmesine, kas kütlesi, kas işlevselliği ve kemik gücündeki kayıpların azaltılmasına yönelik diyet yaklaşımlarına daha fazla önem verilmelidir. Ayrıca peynir altı suyu proteininin özellikle kas kaybını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı yaşlıların takip edebileceği basit beslenme rejimleri sağlamak için bunun geliştirilmesi gerekmektedir (Givens, 2020).

Genellikle yoğurt veya sütün yanında gruplandırılan kefir, bol miktarda probiyotik içeren fermente bir süt ürünüdür. Kefir ayrıca D vitamini, kalsiyum, magnezyum ve daha fazlası gibi yüksek düzeyde besin içerir. Her fincan kefir yaklaşık 10 gram protein içerir. Kefirin memelilerde antimitojenik, immün sistemi uyarıcı, anti-inflamatuvar, anti-oksidan aktivite ve anti-diyabetik etkilere sahip olduğu da bildirilmektedir (Güzel-Seydim ve diğ., 2011). Bu doğrultuda kefirin yaşlı bireylerde anti-oksidan ve sinir hücrelerini koruyucu yönde etkilerinin olduğu ve diyete eklenmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

Kronik hastalıklara karşı yaşlı bireylerin günlük beslenmesinde bitki çayları, kereviz suyu, kırmızı üzüm suyu, süt ve süt ürünleri gibi besleyici içeceklerin tercih edilmesi bu tür hastalıklardan müzdarip olmanın önüne geçebilmektedir. Ayrıca doğal meyve suları, smoothieler veya takviye içecekleri gibi besleyici içecekler yaşlı bireylerin beslenme ihtiyaçlarını karşılamak için diyetlerini tamamlamalarına yardımcı olabilir. Ancak yaşlı bireyler için önerilen içeceklerin tercih edilmesinde birçok farklı sebep bulunmaktadır. Bunlar arasında içeceğin hazırlanma kolaylığı, yemek pişirmekten daha hızlı olması, lezzetli tadının olması gibi birçok önemli faktör bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abdel-Raheim, MAM., Enas, AH., Khaled, AE. (2009). Effect of green tea extract and vitamin c on oxidant or antioxidant. *Indian J Clin Biochem.* 24(3):280-287. doi: 10.1007/s12291-009-0053-7.
- Ageing, W., Unit, L. (2008). WHO global report on falls prevention in older age. World Health Organization; 2008.
- Bakhtiyari, M., Emaminaeini, M., Hatami, H., Khodakarim, S., Sahaf R.(2017). Depression and perceived social support in the elderly. *Iran J Ageing.* 12(2):192-207. doi: 10.21859/sija-1202192.
- Daliriyani, S., Khoshkenab, MF., Norouzi, K., Hosseini, MA. (2014). The effect of pet therapy on depression of elderly resident in nursing homes. *Salmand.* 9(2): 114-123. doi: 10.21859/sija-1101132.
- Dani, C., Moura Dias, K., Trevizol, L., Bassô, L., Fraga, I., Teixeira Proença, IC. (2021). The impact of red grape juice (*Vitis labrusca*) consumption associated with physical training on oxidative stress, inflammatory and epigenetic modulation in healthy elderly women. *Physiology & Behavior.* (229):113215. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113215.
- Givens, DI. (2020). MILK Symposium review: The importance of milk and dairy foods in the diets of infants, adolescents, pregnant women, adults, and the elderly. *J. Dairy Sci.* 103:9681–9699. doi:10.3168/jds.2020-18296.
- Güzel-Seydim, ZB., Kök-Taş, T., Greene, AK., Seydim, AC. (2011). Review: functional properties of kefir. *Critical Reviews Food Science and Nutrition.* 51: 261–268. doi: 10.1080/10408390903579029.
- Hashimoto, M., Hossain, S., Al Mamun, A., Matsuzaki, K., Arai, H. (2017). Docosahexaenoic acid: One molecule diverse functions. *Critical Reviews in Biotechnology.* 37:579–597. doi:10.1080/07388551.2016.1207153.
- Heidarieh, N., Nikzad, H., Jamshidi-Arani, T. (2013). Effect of green tea catechins on PTZ-induced seizure in male mice. *Feyz J Kashan Univ Med Sci.* 17(4):739. doi: 10.1186/1471-2458-8-323.
- Ichinosea, T., Katob, M., Matsuzakic, K., Tanabec, Y., Tachibanaa, N., Morikawa, M, et al. (2020). Beneficial effects of docosahexaenoic acid-enriched milk beverage intake on cognitive function in healthy elderly Japanese: A 12-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Functional Foods.* 74:104195. do-

i:10.1016/j.jff.2020.104195

- Jennifer, DI. (2021). Blood Pressure Change After Celery Juice Ingestion in a Hypertensive Elderly Male. *Journal of Chiropractic Medicine*. (20);2:90-94. doi: 10.1016/j.jcm.2021.04.001
- Kakuda, T., Hinoi, E., Abe, A., Nozawa, A., Ogura, M., Yoneda, Y. (2008). Theanine, an ingredient of green tea, inhibits [3H] glutamine transport in neurons and astroglia in rat brain. *J Neurosci Res*. 86(8):1846-1856. doi: 10.1002/jnr.21637.
- Kim, J., Kim, J. (2018). Green tea, coffee, and caffeine consumption are inversely associated with self-report lifetime depression in the Korean population. *Nutrients*. 10(9):1201. doi: 10.3390/nu10091201.
- Lehrner, J., Marwinski, G., Lehr, S., Jöhren, P., Deecke, L. (2005). Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol Behav*. 86(1-2):92-95. doi: 10.1016/j.physbeh.2005.06.031.
- Mirfallah Nassiri, N. (2008). Demographic determinants of population ageing and related indicators in Iran. *Iran J Official Stat Stud*.18(2):1-14. doi: 10.1186/1471-2458-8-323.
- Mitsch, AL. (2013). Antidepressant adverse drug reactions in older adults: implications for RNs and APNs. *Geriatr Nurs*. 34(1):53-61. doi: 10.1016/j.gerinurse.2012.08.004.
- Nathan, PJ., Lu, K., Gray, M., Olive, r C. (2006). The neuropharmacology of L-theanine (Nethyl- L-glutamine) a possible neuroprotective and cognitive enhancing agent. *J Herb Pharmacother*. 6(2):21-30. doi: 10.1016/j.phrs.2011.03.010.
- Niu, K., Hozawa, A., Kuriyama, S. (2009). Green tea consumption is associated with depressive symptoms in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 90(6):1615-1622. doi: 10.3945/ajcn.2009.28216.
- Park, H., Ko, S., Kim, J., Kim, S. (2003). Effects of green tea extracts and polyphenols on the proliferation and activity of bone cells. *J Bone Miner Res*. 18:S342. doi: 10.1186/1749-8546-5-13.
- Perva-Uzunalic, A., Skerget, M., Knez, Z., Weinreich, B., Otto, F., Grüner, S. (2006). Extraction of active ingredients from green tea (*Camellia sinensis*): extraction efficiency of major catechins and caffeine. *Food Chem*. 96(4):597-605. doi:10.1016/j.foodchem.2005.03.015.
- Pham, NM., Nanri, A., Kurotani, K. (2014). Green tea and coffee consumption is inversely associated with depressive symptoms in a Japanese working population. *Public Health Nutr*. 17(3):625-633. doi: 10.1017/S1368980013000360.

- Sadock, V. (2007). Synopsis of psychiatry behavioral Sciences/clinical psychiatry. vol. 2. Tehran: Arjmand; 135–182.
- Salah, SM., Jäger, AK. (2005). Two flavonoids from *Artemisia herba-alba* Asso with in vitro GABAA-benzodiazepine receptor activity. *J Ethnopharmacol.* 99(1):145–146. doi: 10.1016/j.jep.2005.01.031.
- Sara, S., Al, Disi, M. (2015). Antihypertensive herbs and their mechanisms of action: part I. *Front Pharmacol.* 6:323. doi: 10.3389/fphar.2015.00323
- Schmidt, M., Schmitz, HJ., Baumgart, A. (2005). Toxicity of green tea extracts and their constituents in rat hepatocytes in primary culture. *Food Chem Toxicol.* 43:307-314. doi: 10.1016/j.fct.2004.11.001.
- Shahbazi, MR., Foroughan, M., Salman, Roghani R., Rahgozar, M. (2016). The relationship between disability and variables of depression, cognitive status, and morale among older people. *Iran J Ageing.* 11(1):132-141. doi: 10.21859/sija-1101132.
- Snyder, M. (2003). Complementary and alternative therapies: what is their place in the management of chronic pain? *Nurs Clin North Am.* 38(3):495–508. doi: 10.1016/s0029-6465(02)00098-1.
- Xiao Nan, L., Zhu Jun, L., Huan Jing, Z., Chi Meng, T. (2013). Aromatherapy and the Central Nerve System (CNS): therapeutic mechanism and its associated genes. *Curr Drug Targets.* 14(8):872–879. doi: 10.2174/138945011314080007.
- Yamada, K., Mimaki, Y., Sashida, Y. (2005). Effects of inhaling the vapor of *Lavandula burnatii* super-derived essential oil and linalool on plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH), catecholamine and gonadotropin levels in experimental menopausal female rats. *Biol Pharm Bull.* 28(2):378–379. doi: 10.1248/bpb.28.378.
- Yurko-Mauro, K., Alexander, DD., Van Elswyk, ME. (2015). Docosahexaenoic acid and adult memory: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 10:0120391. doi:10.1371/journal.pone.0120391.

5. BÖLÜM

NARIN BESLENMEDEKİ ÖNEMİ VE NAR İÇERİĞİNİN SAĞLIĞA OLAN ETKİSİ

Öğr. Gör. Dr. Tuğba GÜL DİKME

Harran Üniversitesi

Gıda Teknolojisi Programı

t.gul@harran.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0002-2212-6443>

Dr. Öğr. Üyesi Reşat DİKME

Harran Üniversitesi

Diyaliz Programı

rdikme@harran.edu.tr

<https://orcid.org/00000-0001-9157-7830>

ÖZET

Eski dönemlerde yaprak dökken ve meyve veren çalı türü olan Nar (*Punica granatum*), *Punicaceae* familyasındandır. Himalayalar'dan köken alan Nar doğallaştırılarak günümüzde Orta Doğu'da, Akdeniz bölgesinde, Asya'nın kuru kısımlarında, kuzey ve tropikal Afrika'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nin bir kısmında yetiştirilmektedir.

Geçmişten bu güne kadar giderek artan kanıtlar Narın anti-diyabetik, anti-tümör, anti-enflamatuvar, anti-sıtma, antifibrotik, anti-fungal, anti-bakteriyel ve diğer etkiler gibi sayısız farmakolojik aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Nar tüketimi bağırsak mikrobiyotasını iyileştirmek ve dolayısıyla obezite

ve diyabeti önlemek için kullanılabilir. Narın etki mekanizmaları, temel olarak nükleer faktör-eritroid faktör 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2), nükleer faktör kappa B (NF-kB) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yollarını içerir. Son zamanlarda gerçekleştirilen in silico moleküler yerleştirme çalışmaları Nar ekstraktının ve/veya fitokimyasallarının şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-COV-2) spike proteini ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptör temasının potansiyel inhibitörleri olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bazı klinik çalışmalar Narın alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendrom, diş enfeksiyonları ve menopoz semptomlarının hafifletilmesi için tüketilebileceğini göstermiştir. Bugüne kadar Nardan izole edilen aktif bileşikler arasında alkaloidler, antosiyanidinler, tanenler, flavonoidler, fenolikler, proantosiyanidinler, steroller, terpenler, terpenoidler, ksantonoidler, yağ asitleri, organik asitler, lignanlar, sakkaritler ve C vitamini gibi bileşikler bulunmaktadır.

GİRİŞ

1. NAR KISIMLARI

Narın iç kısmında her biri meyve suyu içeren keselerle çevrili çok sayıda aril (Nar tanesi) bulunurken, dış kısmında Narın kabuğu bulunur. Narın meyve kısmı; tohum (Nar çekirdeği), meyve suyu (çekirdeği saran sıvı kısım ve iç zar ağ olmak üzere üç kısma ayrılabilir. Narın iç zar ağı farklı kimyasal bileşimlere ve potansiyel tıbbi faydalara sahip ince kabuklardan oluşmuştur. Nar bitkisinin meyve kabukları, tohumları, tohum yağları, kökleri, gövde kabukları, odun ağzı, yaprakları ve çiçekleri geniş bir spekturumda kısımları farklı amaçlar için kullanılabilir (Pienaar, 2021). Son zamanlarda yapılan çalışmalar Nar bitkisinin kabuk, kök ve yapraklarının da tedavi edici özelliklere sahip olduğunu bildirmektedir (Jurenka, 2008).

1.1. Narın Ağaç Kabukları

Narın ağaç kabukları geleneksel olarak ishal, iltihaplanma, burun kanaması, boğaz ağrısı, ülser ve ses kısıklığı tedavisinde kullanılmaktadır (Maphetu ve diğ., 2022). Ayrıca, kabuk kısmı sıtma gibi parazit rahatsızlıklarla mücadele etmek için kullanılmakta (Ge ve diğ., 2021) olup kabuk özleri yüksek termal özellikleri ve asitliği nedeniyle demir korozyonunu engeller (Marsoul ve diğ.,

2020). Tanenler, proantosiyanidinler ve antosiyaninler ve terpenoidler bakımından zengin (Wong ve diğ., 2021) olan Narın ağaç kabukları sahip olduğu bu fitokimyasalların varlığı sayesinde doğal bir yeşil korozyon inhibitörüdür (Marsoul ve diğ., 2020).

1.2. Nar Çiçekleri

Nar çiçeklerinin geleneksel kullanım alanları arasında kardiyovasküler rahatsızlıklar, diyabet tedavisi ve obezite yönetimi yer almaktadır (Wang ve diğ., 2018). Antimikrobiyal özellikleri tespit edilen Nar çiçeklerinin, bağırsak enfeksiyonlarına neden olan Salmonella enteritidis ve Kentucky gibi yaygın bakterilerin tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, çiçekler tanenler, terpenler, terpenoidler, flavonoidler ve organik yağlar gibi biyoaktif bileşenler bakımından zengindir (Wang ve diğ., 2018). Çiçeklerde bulunan yaygın tanenler ellagik asitler, punicatannin C ve sarımsak asididir (Wong ve diğ., 2021).

1.3. Nar Kabukları

Nar meyvesi kabukları sert perikarp kalkanyla hafif bir zarla bölünmüş olan arilleri örter. Nar kabukları tüm meyvenin %43'ünü oluşturur (Ko ve diğ., 2021). Nar kabukları fenolikler, flavonoidler, ellagitanninler (punicalaginler dahil), proantho-siyanidin bileşikleri, kompleks polisakkaritler ve potasyum, nitrojen, kalsiyum, magnezyum, fosfor ve sodyum gibi birçok mineral gibi birçok bileşik açısından zengindir (Viuda-Martos ve diğ., 2010). Bununla birlikte, biyolojik özellikleri esas olarak flavonoidlerin ve tanenlerin varlığı ile ilişkilidir. Kabuk, meyvenin en yüksek antioksidan aktiviteye sahip kısmıdır ve bu da yüksek polifenol içeriği ile uyumludur (Li ve diğ., 2006).

Narın meyve kabuklarının özleri geleneksel olarak ülser ve ishal tedavisinde kullanılmaktadır (Moga ve diğ., 2021). Ribonükleik asit (RNA) replikasyonunu inhibe eden meyve kabukları ruminant yemi olarak kullanılır (Hernández-Coroto ve diğ., 2020). Nar kabuklarında tespit edilen farklı farmasötik özellikler arasında anti-proliferatif, anti-enflamatuar özellikler ve anti-kanseröz etkiler bulunmaktadır (Moga ve diğ., 2021). Meyve kabuklarının meme kanserine karşı antioksidan aktiviteler içerdiği belirlenmiştir. Ayrıca, Nar meyve kabuklarında alkaloidler, antosiyaninler, antosiyanidinler, tanenler, flavonoidler, fenolikler, proantosiyanidinler, steroller, terpenler ve ksantonoidler gibi 48'den fazla kimyasal bileşik bulunmuştur (Jurenka, 2008).

Ayrıca Nar kabukları mango, muz ve hindistan cevizi gibi diğer meyvelerle karşılaştırıldığında in vitro olarak daha yüksek antioksidan kapasite göstermektedir (Okonogi ve diğ., 2007). Nar kabuğunda bulunan ellagitanninler, her ikisi de birçok tanen için yapı taşı olan polifenolik kimyasal bileşik gallajik asit içeren punicalagin ve punicalin'i içerir.

Nara özgü olan Punicalagin ayrıca Narın tohumlarında, kabuklarında ve suyunda da bulunabilir. Hem punicalagin hem de punicalin yüksek antioksidan aktiviteye sahip doğal bir fenol olan ellagik aside hidrolize edilebilir, böylece bu asidin kana salınımı uzar (Viladomiu ve diğ., 2013). Antioksidanlar, kolesterol ve ateroskleroza karşı anti-enflamatuar ve yaşlanma karşıtı koruma gibi birçok önemli biyolojik özelliğe sahip oldukları için önemlidir (Sacheck, 2008).

1.4. Nar yaprakları

Uzun yıllar boyunca, Nar yapraklarının farklı geleneksel kullanımları kaydedilmiş ve incelenmiştir. Nar yapraklar kolesterolün düşürülmesi ve zayıflama (Wang ve diğ., 2018) diyabetik nefropatinin tedavisi ve yönetimi, anti-enflamatuar, anti kolinesteraz, sitotoksik etki, anti-bakteriyel, antibiyotik, anti-diyabetik, anti-kanseröz gibi birçok amaçla kullanılmaktadır (Pottathil ve diğ., 2020). Yapılan farklı bir çalışmada Nar yapraklarının kepek ve bit karşıtı özellikleri keşfedilmiş olup yaprak özütünün saç büyümesine yardımcı olmak için kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır (Bhinge ve diğ., 2021). Etkilerinin ve özelliklerinin çeşitliliği nedeniyle Nar yapraklarının glikoz çeşitlerinin yanı sıra alkaloidler, flavonoidler ve tanenler açısından da zengin olduğu bildirilmiştir (Trabelsi ve diğ., 2020).

1.5. Nar meyve suyu

Meyvenin çekirdek, aril (tane) ve kabuklarından elde edilen Nar suyu yüksek C vitamini ve fenolik içerik kaynağı olarak kabul edilir. Nar tüketiminin ana sebebi olan Nar suyu içerdiği antioksidan seviyeleri diğer doğal meyve sularına göre daha yüksektir. Nar suyu, C vitamini, E vitamini, koenzim Q10 ve lipoik asit dahil olmak üzere zengin bir polifenol, tannin, antosiyanin kaynağıdır (Vroegrijk ve diğ., 2011). Meyve suyunun ana bileşenleri olan ve meyveye rengini veren antosiyaninler ve ellagik asit türevleri başlıca antioksidatif bileşenlerdir (Jurenka, 2008). Antosiyaninler kardiyovasküler hastalık, obezite ve diyabetin önlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (Guerrero-Solano ve diğ., 2020). Fenolik bile-

şim açısından doğal ve ticari meyve suları arasında ve ayrıca sadece arillerden veya tüm meyveden elde edilen meyve suları arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır (Jurenka, 2008). Yüksek miktarda punicalagin ve punicalin gibi polifenolik bileşikler izole edilen (Guerrero-Solano ve diğ., 2020). Nar suyu ayrıca potasyum, fosfor, kalsiyum, manganez, çinko ve bakır kaynağı olarak tanımlanmıştır (Karimi, Sadeghi ve Kokini, 2017).

1.6. Nar Çekirdekleri (Nar tohumları)

Nar çekirdekleri meyvenin içinde, kırmızı görünümlü arillerle kaplıdır (Guerrero-Solano ve diğ., 2020). Meyve ağırlığının yaklaşık %3'ünü oluşturan Nar çekirdekleri düşük polifenol içeriğine ve in vitro antioksidan kapasitesine sahip olsa da, Narın sağlığa faydalarına katkıda bulunabilecek başka bileşenler de içerir (Guo, 2003). Zengin bir lipit kaynağı olan Nar çekirdeğinde linoleik asit (LA) ve linolenik asit (LN) gibi yağ asitlerinin yüksek konsantrasyonu ile karakterize edilen benzersiz bir yağ asidi profili içerir. Nar çekirdeklerinde bulunan diğer yağ asitleri arasında punicic, oleic, stearic,--eleostearic, --eleostearic, catalpic, gadoleic, arachidic, behenic ve palmitic asitleri içeren diğer lipidler bulunmaktadır. İlginç bir şekilde, Nar yağına özgü konjuge bir izomer olan punicic asit, tohum yağının %70-76'sını oluşturmaktadır. Ayrıca Nar çekirdeğinde az miktarda da olsa eleostearik asit ve katalpik asit gibi diğer konjuge trienler de bulunmaktadır (Vroegrijk, van Diepen ve van den Berg, 2011). Nar çekirdeğinde bulunan diğer küçük bileşenler ise tohum yağındaki steroller, steroidler ve serebrosidler, proteinler, lifler, vitaminler ve minerallerdir (Viladomiu, Hontecillas, ve Bassaganya-Riera, 2013). Nar çekirdeklerinin yaygın kullanım alanlarından bazıları düşüklerin önlenmesi ve üriner bozuklukların tedavisinde sıklıkla kullanılan Nar çekirdekleri farmasötik olarak antimikrobiyal özellikler, anti-kanseröz ve antioksidan özellikler sergilemektedir (de Nigris, Balestrieri ve Williams-Ignarro, 2007). Nar çekirdekleri antosiyaninler, tanenler, yağ asitleri, flavonoidler, ligand bileşikleri ve bazı organik uçucu yağlar gibi steroller dahil olmak üzere çeşitli fitokimyasal bileşikler bakımından zengindir (de Nigris, Balestrieri ve Williams-Ignarro, 2007).

2. NARIN HASTALIKLARDA KULLANIMI VE SAĞLIĞA ETKİSİ

Çeşitli biyoaktif bileşikler içerdiğinden dolayı Nar bitkisi ve meyve suyunun sağlık, beslenme ve terapötik yararlarından faydalanılmaktadır (Maphetu ve diğ., 2022). Eski çağlardan beri parazit ve mikrobiyal enfeksiyonlar, ishal, ülser, aft, kanama ve solunum yolu komplikasyonları gibi çeşitli durumların tedavisinde kullanılan Nar günümüzde hormon replasman tedavisi ve ağız hijyeninin yanısıra bağışıklık baskılanması ve kardiyovasküler komplikasyonların tedavisi de yer almaktadır (de Nigris, Balestrieri ve Williams-Ignarro, 2007). Ayrıca antitümör, anti-enflamatuar, antiviral, antibakteriyel, antidiyareik ve antiobezite gibi diğer terapötik özellikleri araştırılan Nar halk arasında giderek daha da popülerlik kazanmaktadır.

Narın diğer meyvelere ve antioksidan içeceklere kıyasla yüksek antioksidan aktivitesi, anti- enflamatuar ve antiobezite özellikleri ile birlikte, potansiyel nutrasötik ve fonksiyonel gıda uygulamalarının araştırılmasına olan ilgiyi artırmıştır. Nar ve sağlığa faydaları üzerine yapılan bilimsel yayınların sayısı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Bu nedenle Narın biyoaktif bileşenlerinin belirli etki mekanizmaları ve sağlık etkileri ile ilişkilendirilmesi neticesinde Nar türevi doğal ürünlerin gelecekteki terapötik gelişimi için umut vaat etmektedir.

2.1. Narın Terapötik Bileşenleri

Ellagic asit, ellag- itanninler (punicalaginler dahil), punicic asit, tanenler, flavonoidler, antosiyanidinler, antosiyaninler, östrojenik flavonoller ve flavonlar ie ellagitanninler (hidrolize edildiğinde ellagic asidi serbest bırakır), organik asitler ve terpenoidler gibi yüksek miktarda biyoaktif bileşikler terapötik olarak en faydalı Nar bileşenleridir (Viladomiu, Hontecillas ve Bassaganya-Riera, 2013).

2.2. Narın Kimyasal Bileşimi ile İlgili Terapötik Etkileri

Narın kimyasal bileşimi ile ilgili terapötik etkileri arasındaki ilişki sürekli olarak aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Yapılan çalışmalar sayesinde belirli farmakolojik mekanizmalardan sorumlu kimyasalların belirlenmesi ve tanımlanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Hem antioksidan hem de anti-

karsinojenik özellikler gösteren ellagik asidin Narın sağlığa yararlı etkilerinden sorumlu ana bileşik olduğu düşünülse de, son çalışmalar birkaç Nar bileşeninin sinerjik etkisinin prostat kanserinin baskılanmasında tek başına ellagik asitten daha üstün olduğunu göstermektedir (Lansky, Jiang ve Mo, 2005). Bu nedenle Nar araştırmalarında ellagik asit ön planda olsa da, dikkatli olunmalı ve Nar suyu, kabuğu ve çekirdeğinde bulunan diğer bileşikler göz ardı edilmemelidir.

2.3.Narın Sağlık Üzerindeki Etkisini Değiştiren Faktörler

Narın bileşimi coğrafi bölge, hasat dönemi ve mevsime bağlı olarak değişebilir. Bu durum Narın sağlık üzerindeki etkisini değiştirebilir (Mirdehghan ve Rahemi, 2007). Bazı durumlarda Narın çiğnenmeden yutulması ve yeterli metabolize edilememesinden dolayı Nardan elde edilen tüm bileşiklerin yararlı etkileri ortaya çıkamaz. Bu nedenle farklı bölgelerde yetişen Narların farklı mevsimlerdeki içeriklerinin araştırılması ve Narın metabolize edilmesi ile biyoyararlanımının incelenmesi gereklidir.

3. NAR BİLEŞENLERİNİN BİYOYARARLANIMI

Narın yüksek antioksidan kapasitesi çoğunlukla polifenolik bileşiklerin, özellikle de ellagitanninlerin yüksek seviyelerine bağlanmıştır. Ancak, ellagitanninlerin gıda kaynaklarından metabolizması ve biyoyararlanımı hakkında bilinenler azdır. Bu nedenle, bu bileşikler ve antioksidan aktivite ile ilgili sağlık etkileri arasında bir bağlantının tespiti faydalı olacaktır. Narın biyoyararlanımı konusunda yapılan çeşitli insan ve hayvan çalışmaları Narın emilimi ve metabolize olmasıyla ilgili farklı bilgilerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Yapılan bir vaka çalışmasında, 180 mL Nar suyu alımından bir saat sonra insan plazmasında 31,9 ng/mL ellagik asit ve metabolitleri tespit edilmiştir. Ellagik asidin tüketimden 4 saat sonra plazmadan temizlenmesi bunun gıdalardan alınarak insanlarda emildiğini göstermektedir (Seeram, Lee ve Heber, 2004). Takip eden bir çalışmada ellagitanninlerin hızlı emilimi ve plazma klirensinin yanı sıra, Nar suyu alımından 48 saat sonrasına kadar idrarda ürolitin metabolitlerinin kalıcı atılımı doğrulanmıştır (Seeram ve diğ., 2006). Bahsi geçen bu metabolitlerin in vitro olarak önemli antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri bulunmaktadır (Dobroslawa ve diğ., 2009). Ayrıca, plazmadaki ellagik asit ve metabolitlerinin seviyeleri ile gösterildiği gibi Nar suyu, sıvı ekstrakt veya toz ekstraktlar arasın-

da biyoyararlanım açısından bir fark olmadığı belirlenmiştir (Seeram, Zhang ve McKeever, 2008).

Yapılan farklı bir çalışmada içeriğinde 4,37 g/L punicalagin ve 0,49 g/L antosiyanin içeren 1 L Nar suyunun 5 gün boyunca uygulanmasından 13 gün sonra plazmada ellagik asit, punicalagin, antosiyanin veya bunların bozunma ürünlerinden herhangi birine rastlanmamıştır (Cerd'a ve diğ., 2004). Bununla birlikte plazmada ürolitin A, ürolitin B ve belirlenemeyen üçüncü bir metabolit dahil olmak üzere Nar suyu metabolitleri keşfedilmiştir. Dahası bu 3 metabolit, plazma metabolitlerinin her birine karşılık gelen bir aglikon metaboliti ile birlikte 24 saat sonra idrarda tespit edilmiştir. Buna istinaden meyve suyu alımından 3-4 gün sonra plazma ve idrar örneklerinde metabolitlerin ortaya çıkış zamanlamasına ve sıçanlarda punicalagin biyoyararlanımı üzerine yapılan önceki çalışmalara (Cerd'a ve diğ., 2004) dayanarak, Nar suyu polifenollerinin kolonik mikrobiyal metabolizmasını öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada ise sağlıklı bireyler 3 gün boyunca polifenol ve antioksidan içermeyen bir diyetle tabi tutulmuş ve ardından 330,4 mg punicalagin ve 21,6 mg ellagik asit içeren 800 mg kapsüllü nar ekstresi verilmiştir (Mertens-Talcott ve diğ., 2006). Ekstrakt uygulamasından 1 saat sonra plazmadaki ellagik asit ve antioksidan kapasite seviyelerinde önemli bir artış olduğu tespit edilmiştir. Hayvan çalışmalarına paralel olarak, Nar suyu uygulamasından 3 gün sonra insan prostat dokularında ürolitin A glukuronid, ürolitin B glukuronid ve dimetilellagik asit tespit edilmiştir (González-Sarrías ve diğ., 2010). Bu çalışmalarda ellagitanninlerin midede hidrolize olduğu ve bir miktar ellagik asidin dolaşıma karıştığı görülmektedir. Ellagik asidin geri kalanı kolon mikroflorası tarafından ürolitin türevlerine metabolize edilmekte ve daha az polar ürolitin türevleri dolaşıma geçerek glukuronidlere metabolize edilmektedir (Johanningsmeier ve Harris, 2011). Bu çalışmalar Narın polifenolik bileşiklerinin etkilerini farklı şekillerde gösterebildiğini, emilebildiğini ve doğrudan antioksidan olarak hareket ederek kan dolaşımına girebildiğini veya bağırsak mikroflorası tarafından sindirilerek diğer biyolojik olarak aktif bileşiklere dönüşebildiğini göstermektedir.

4. NAR İÇERİĞİNİN ETKİ MEKANİZMASI VE SAĞLIĞA ETKİSİ

Yetişkin insan bağırsağı yaklaşık 100 trilyon mikrobiyal organizma içerir (Crawford ve Gordon, 2005). İnsan bağırsak mikro biyotası bileşimindeki değişiklikler mukozal yüzeylerde düzenleyici ve efektör bağışıklık tepkilerinin indüksiyonunu modüle edebilir. Bu yüzden insan mikrobiyotası hem sağlığın iyileştirilmesi hem de çeşitli hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. İnsan mikrobiyotasındaki kommensal bakteriler konakçıya patojenlere karşı kolonizasyon direnci sağlar, konakçının bağışıklık sistemini uyarır, gıda alerjilerini ve tümörleri önler, vitamin üretir, kolesterol ve diğer lipitleri metabolize eder ve mineral biyoyararlanımını artırır (Bialonska ve diğ., 2010). Bununla birlikte normalde faydalı olan bu bakterilerin aşırı çoğalması akut ve kronik bağırsak hastalıklarına neden olabilmektedir. Bu tür bakteriler kanser, yaşlanma ve obezite ile ilişkilendirilmiştir. Narda bulunan ellagitanninler bağırsak mikroflorası ile etkileşime girer. Nar içeriğindeki birçok madde ve punicalaginler belirli patojenik *Clostridia* türleri, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın büyümesini engellerken, *Bifidobacterium breve* ve *Bifidobacterium infantis*'in büyümesini ve üretimini arttırmaktadır (Bialonska ve diğ., 2009).

4.1. Nar Bileşenlerinin Obezite ve İnsülin Direncinin Önlenmesinde Kullanımı

Farelerde deney amaçlı kullanılan Nar çekirdeği yağı glikoz intoleransını iyileştirmiş, tip II diyabet riskini azaltmış, HDL kolesterolü artırmış ve plazmadaki triasilgliserol ve insülin seviyelerini düşürmüştür. Bu etkiler PPAR'lar aracılığıyla gerçekleşmektedir. PPAR'lar endojen lipid molekülleri için reseptörler ve tip 2 diyabette ilaçlar için moleküler hedefler (Nesto, Bell ve Bonow, 2004) olup enflamatuar bozuklukların tedavisi ve önlenmesi için umut verici yeni hedefleri temsil etmektedir (Katayama, Wada ve Nakajima, 2003). PPAR'lar, insan genomunda spesifik DNA dizi elemanlarına bağlanarak gen ifadesini düzenlerler. Homeostazın korunmasında ve inflamasyonun bastırılmasında oyna PPAR'lar enflamatuar ve immün aracılı hastalıkların tedavisi için hedef olarak hizmet eder (Wahli, 2008). PPAR'ı aktive eden bileşiklerin serum trigliserit ve glikoz seviyelerini düşürdükleri, insülin duyarlılığını geliştirdikleri ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerini arttırdıkları tespit edilmiş olup bu

durum metabolik sendrom, obezite ve diyabeti tedavi etmek için umut verici terapötik yaklaşımlardır (Tenenbaum, Motro ve Fisman 2005). Aktivasyonları ve ekspresyonları çeşitli doğal ve sentetik moleküller tarafından kontrol edilen PPAR'ların doğal olarak oluşturulan agonistlerinin obezite, diyabet ve bağırsak iltihabı dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıkların tedavisi için umut vaat etmektedir (Bassaganya-Riera, Viladomiu ve Pedragosa, 2012).

4.2. Narın Diyabette Kullanılması

Sıçanlarda Nar çekirdeği metanol ekstresi ile tedaviye bağlı olarak streptozotosin ile indüklenen diyabette hipoglisemik aktivite bildirilmiş olup ayrıca Nar çekirdeği yağı kemirgen hayvanlarda insülin duyarlılığının artmasıyla da ilişkilendirilmiştir (Abazov, Abbott ve Abolins, 2008). Nar suyunun plazma lipid ve oksidasyon profilleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için diyabetik hastalarla yapılan klinik çalışmada 3 ay boyunca günde 50 mL Nar suyu verilmesinden sonra elde edilen etki diyabetik ve sağlıklı bireylerde değerlendirilmiştir (Rosenblat, Hayek, ve Aviram, 2006). Nar suyu konsantrasyonun 8 hafta boyunca alımı toplam kolesterol, LDL kolesterol ve LDL/HDL oranında azalma göstermiştir (Esmailzadeh ve diğ., 2004). Araştırmacılar, Nara bu uzun süreli maruziyetlerin hiçbiri sırasında herhangi bir olumsuz etki bildirmemiştir (Viladomiu, Hontecillas ve Lu, 2013).

5.NAR ÇEKİRDEĞİ YAĞI BİLEŞENLERİ İLE BAĞIRSAK ENFLAMASYONU MODÜLASYONU

Nar çekirdeği yağı bağırsak mikroflorası tarafından metabolize edilebilen zengin bir yağ asidi kaynağıdır. Nar uygulaması, olgunlaşmamış sıçanların bağırsağında punicic asit metabolizmasını aktive etmiş ve böylece bağırsak mimarisinin korunmasını sağlamıştır. Genel olarak Nar çekirdeği yağının faydalı etkileri, gelişmiş enterosit proliferasyonu, bağırsak mimarisinin korunması ve pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunun azalması ile ilişkilidir.

5.1. Narın Antikarsinojenik Etkileri

Farklı kanser hücre hatları kullanılarak yapılan in vitro çalışmalar Nar suyu, çekirdeği ve yağının kanser hücresi invazivliğini ve proliferasyonunu inhibe

edebildiğini, hücre döngüsünün bozulmasına neden olduğunu, apoptozu indüklediğini ve tümör büyümesini engellediğini göstermiştir (Albrecht, Jiang ve Kumi-Diaka, 2004). Dahası, meyvenin farklı kısımlarının kombinasyonu, her bir özütten daha etkili görünmektedir. Bu çalışmalar Nar meyvesi ekstralarının, prostat kanseri PC-3 hücre hattı implante edilen farelerde apoptozu düzenleyen proteinleri modüle ederek hücre büyümesini inhibe edebileceğini ve apoptozu indükleyebileceğini göstermiştir (Viladomiu ve diğ., 2013).

5.2. Nar Güvenliği ve İlaç Etkileşimleri

Nar ve bileşenleri binlerce yıldır insanlar tarafından güvenle tüketilmektedir. Bununla birlikte, çeşitli hayvan çalışmaları ve insan klinik deneyleri Narın toksisitesini araştırmıştır. Bu çalışmaların hiçbirinde herhangi bir olumsuz yan etki kaydedilmemiştir, bu nedenle taze meyve veya Nar suyunun genel olarak tüketilmesinin güvenli olduğu düşünülmektedir. Polifenol antioksidan punicalagin'in sıçanlar tarafından tekrarlanan tüketiminden sonra, organlarının histopatolojik analizleri ile doğrulanan hiçbir toksik etki görülmemiştir. Akut veya subkronik bir yaklaşımla Nar suyu uygulaması sıçanlarda hiçbir olumsuz etkiye yol açmamıştır. 28 gün boyunca Nar çekirdeği yağı ile beslenen sıçanlarda mutajenite veya akut toksisite görülmemiştir (Viladomiu ve diğ., 2013).

5.3. Narın Farklı Amaçlarla Kullanımı

Read ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre, Nar kabuğu atıkları geviş getiren hayvanlar için yem olarak kullanılabilir (Read ve diğ., 2019). Narın diğer kullanım alanları arasında kepek önleyici ürünler gibi kozmetik ürünlerin üretimi de bulunmaktadır (Modaeinama ve diğ., 2016). Meyvenin yenilebilir kısmı (tohumlar, kabuklar ve meyve suyu) içecekler ve reçeller için kullanılır (Pienaar, 2021).

SONUÇ

Narın çeşitli hastalıklarda iyileştirici sağlık etkileri ortaya çıkardığına dair güçlü kanıtlar vardır. Narla ilgili terapötik çalışmalar ve bileşiklerinin biyoyararlanımını inceleyen araştırmalar göz önünde bulundurulduğunda, Narın biyoaktif bileşenlerinin emilebildiği ve biyolojik aktivitelerini gösterebildiği sonucuna varılabilir. Bununla birlikte yüzlerce farklı biyoaktif bileşik içeren bu meyvenin bir bütün olarak değil her bir bileşiğin ortaya çıkardığı yararlı etkilerin daha iyi anlaşılmasını gerektirir. Dahası bazı çalışmalar biyoaktif bileşiklerin kombinasyonlarının uygulanmasının tek bileşiklere kıyasla daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle Narın biyoaktif bileşenleri arasındaki olası sinerjik etkilerin hayvan modellerinde ligand bağlama deneyleri ve faktöriyel tasarımlar bağlamında izobologramlar aracılığıyla daha fazla incelenmesine ihtiyaç vardır. Narın faydalı etkilerinin birçoğu yaygın olarak ellagik asit ve ellagitanninlerin (özellikle de punicalaginler, punicalinler ve gallagik asitin) varlığıyla ilişkilidir.

İlginç bir şekilde Narın farklı etkilerine çekirdek yağından elde edilen konjuge trienler tarafından PPAR yollarının aktivasyonu aracılık etmektedir. Bazı çalışmalar Nar metabolitlerinin de meyvenin bileşenleri ile birlikte tedavi edici etkilerine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Bu bulgular doğrultusunda Narın probiyotik bakterileri uyarak yararlı etkilerini artırdığı ve bakteriyel enfeksiyonlarla mücadele ettiği öne sürülmüştür. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotası Narın terapötik faaliyetleri için önemli görünmektedir. Nar insanlarda yüksek dozlarda bile güvenlidir. Şimdiye kadar Narın obezite, diyabet, farklı inflamasyonla ilişkili hastalıklar, çeşitli kanser türlerinin yanı sıra kardiyovasküler komplikasyonların tedavisinde faydalı etkiler ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, Narın bireysel aktif bileşenlerini tanımlamanın yanı sıra laboratuvar, hayvan modelleri ve insan klinik çalışmalarında sinerjik önleyici etkileri daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu güncel bilgilerden yola çıkarak Narın etnomedikal kullanımları, farmakolojik aktiviteleri, fitokimyası ve moleküler mekanizmalarının daha ayrıntılı olarak belirlenmesi gelecekte çeşitli rahatsızlıkların tedavisi için yeni doğal ilaçların geliştirilmesi için ilaç keşfinde büyük önem taşımaktadır. Bu yüzden Nar bitkisinin meyve kabukları, tohumları, tohum yağları, kökleri, gövde kabukları, odun ağzı, yaprakları ve çiçeklerinin ayrı ayrı araştırılması gerekir.

KAYNAKÇA

- Abazov, V.M., Abbott, B., Abolins, M. (2008). Search for neutral higgs bosons in Multi-b-Jet events in $\sqrt{s} = 1.96\text{TeV}$, *Physical Review Letters*, 101(22):221802.
- Albrecht, M. Jiang, W. Kumi-Diaka, J. (2004). Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells, *Journal of Medicinal Food*, 7(3):274–283.
- Bassaganya-Riera, J., Viladomiu, M. Pedragosa, M. (2012). Probiotic bacteria produce conjugated linoleic acid locally in the gut that targets macrophage PPAR gamma to suppress colitis, *PLoS One*, 7(2):31238, 2012.
- Bhingre, S.D., Bhutkar, M.A., Randive, D.S., Wadkar, G.H., Todkar, S.S., Savali, A.S., et al. (2021). Screening of hair growth promoting activity of Punica granatum L. (pomegranate) leaves extracts and its potential to exhibit antidandruff and anti-lice effect, *Heliyon*, 7(4):06903.
- Bialonska, D., Kasimsetty, S. G., Schrader, K. K., Ferreira, D. (2009). “The effect of pomegranate (Punica granatum L.) byproducts and ellagitannins on the growth of human gut bacteria,” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(18):8344–8349.
- Bialonska, D., Ramnani, P., Kasimsetty, S. G., Muntha, K.R., Gibson, G.R., Ferreira, D. (2010). “The influence of pomegranate byproduct and punicalagins on selected groups of human intestinal microbiota, *International Journal of Food Microbiology*, 140:2-3, 175–182.
- Cerdá, B., Espín, J.C., Parra, S., Martínez, P., Tomás-Barberán, F.A. (2004). The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans, *European Journal of Nutrition*, 43(4):205–220.
- Crawford, P.A. Gordon, J.I. (2005). Microbial regulation of intestinal radiosensitivity, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(37):13254–13259.
- de Nigris, F., Balestrieri, M. L., Williams-Ignarro, S. (2007). The influence of pomegranate fruit extract in comparison to regular pomegranate juice and seed oil on nitric oxide and arterial function in obese Zucker rats, *Nitric Oxide*, 17(1):50–54.
- Dobrosława, B., Kasimsetty, S.G., Khan, S.I., Daneel, F. (2009). Urolithins, intesti-

- nal microbial metabolites of pomegranate ellagitannins, exhibit potent antioxidant activity in a cell-based assay, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(21):10181–10186.
- Esmailzadeh, A., Tahbaz, F., Gaieni, I., Alavi-Majd, H., Azadbakht, L. (2004). Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia, *Journal of Medicinal Food*, 7(3):305–308.
- Ge, S. Duo, L., Wang, J., Yang GegenZhula, J., Li, Z., Tu, Y. (2021). A unique understanding of traditional medicine of pomegranate, *Punica granatum L.* And its current research status, *J. Ethnopharmacol.* 271:(27).
- González-Sarrías, A., Giménez-Bastida, J.A., García-Conesa M.T. (2010). Occurrence of urolithins, gut microbiota ellagic acid metabolites and proliferation markers expression response in the human prostate gland upon consumption of walnuts and pomegranate juice, *Molecular Nutrition and Food Research*, 54(3):311–322.
- Guerrero-Solano, J.A., Jaramillo-Morales, O.A., Jiménez-Cabrera, T., Urrutia-Hernández, T.A., Chehue-Romero, A., Olvera-Hernández, E.G., et al. (2020). *Punica protopunica* balf., the forgotten sister of the common pomegranate (*Punica granatum L.*): Features and medicinal properties—a review, *Plants*, 9 (9):1–15.
- Guo, C., Yang, J., Wei, J., Li, Y, Xu, J., Jiang, Y. (2003). Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay, *Nutrition Research*, 23(12):1719–1726.
- He, J., Giusti, M.M. (2010). Anthocyanins: natural colorants with health-promoting properties, *Annual Review of Food Science and Technology*, 1:163–187.
- Hernández-Corroto, E., Plaza, M., Marina, M.L., García, M.C. (2020). Sustainable extraction of proteins and bioactive substances from pomegranate peel (*Punica granatum L.*) using pressurized liquids and deep eutectic solvents, *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.*, 102314.
- Johanningsmeier, S.D., Harris, G.K. (2011). Pomegranate as a functional food and nutraceutical source, *Annual Review of Food Science and Technology*, 2(181):201.
- Jurenka, J. (2008). “Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum L.*): a review,” *Alternative Medicine Review*, 13(2):128-144.
- Jurenka, J. (2008). Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum L.*): a review,” *Alternative Medicine Review*, 13,(2):128–144.
- Karimi, M., Sadeghi, R., Kokini, J. (2017). Pomegranate as a promising opportunity in medicine and nanotechnology, *Trends Food Sci. Technol.* 69:59–73.

- Katayama, K., Wada, K., Nakajima, A. (2003). A novel PPAR α gene therapy to control inflammation associated with inflammatory bowel disease in amurinemodel, *Gastroenterology*, 124(5):1315–1324.
- Ko, K., Dadmohammadi, Y., Abbaspourrad, A. (2021). Nutritional and bioactive components of pomegranate waste used in food and cosmetic applications: A review, *Foods*, 10:(3).
- Lansky, E.P., Jiang, W., Mo H. (2005). Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions, *Investigational New Drugs*, 23(1):11–20.
- Li, Y., Guo, C., Yang, J., Wei, J., Xu, J., Cheng, S. (2006). Evaluation of antioxidant properties of pomegranate peel extract in comparison with pomegranate pulp extract, *Food Chemistry*, 96(2):254–260.
- Maphetu, N., Unuofin, JO., Masuku, NP., Olisah, C., Lebelo, SL. (2022). Medicinal uses, pharmacological activities, phytochemistry, and the molecular mechanisms of *Punica granatum* L. (pomegranate) plant extracts: A review. *Biomed Pharmacother.* 153:113256.
- Marsoul, A., Ijjaali, M., Elhajjaji, F., Taleb, M., Salim, R., Boukir, A. (2020). Phytochemical screening, total phenolic and flavonoid methanolic extract of pomegranate bark (*Punica granatum* L): Evaluation of the inhibitory effect in acidic medium 1 M HCl, *Mater. Today. Proc.* 27:3193–3198.
- Mertens-Talcott, S. U., Jilma-Stohlawetz, P., Rios, J., Hingorani, L., Derendorf, H. (2006). Absorption, metabolism, and antioxidant effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) polyphenols after ingestion of a standardized extract in healthy human volunteers, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(23):8956–8961.
- Mirdehghan, S.H., Rahemi, M. (2007). Seasonal changes of mineral nutrients and phenolics in pomegranate (*Punica granatum* L.) fruit, *Scientia Horticulturae*, 111(2):120–127, 2007.
- Modaeinama, S., Abasi, M., Abbasi, M.M., Esfahlan, R.J. (2016). Anti tumoral properties of *Punica granatum* (Pomegranate) seed extract in different human cancer cells, *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 17(3):1119–1122.
- Moga, A., Dimienescu, O.G., Balan, A., Dima, L., Toma, S.I. Bigiu, N.F. et al. (2021). Pharmacological and therapeutic properties of *Punica granatum* phytochemicals: Possible roles in breast cancer maris, *Molecules*, 26:4.
- Nesto, R.W., Bell, D.R., Bonow, O. (2004). Thiazolidinedione use, fluid retention, and

- congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 27(1):256–263.
- Okonogi, S. Duangrat, C. Anuchpreeda, S. Tachakittirungrod, S., Chowwanapoonpohn, S. (2007). Comparison of antioxidant capacities and cytotoxicities of certain fruit peels, *Food Chemistry*, 103(3):839–846.
- Pienaar, L. (2021). The economic contribution of south africa’s pomegranate industry, *Div. Macro Resour. Econ.*
- Pottathil, S., Nain, P., Morsy, M.A., Kaur, J., Al-Dhubiab, B.E., Jaiswal, S., Nair, A.B. (2020). Mechanisms of antidiabetic activity of methanolic extract of *Punica granatum* leaves in nicotinamide/streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats, *Plants*, 9(11):1–15.
- Read, E., Deseo, M.A., Hawes, M., Rochfort, S. (2019). Identification of potentially cytotoxic phenolics present in pomegranates (*Punica granatum* L.), *Anim. Feed Sci. Technol.* 251:187–197.
- Rosenblat, M. Hayek, T., Aviram, M. (2006). Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages, *Atherosclerosis*, 187(2):363–371.
- Sacheck, J. (2008). Pediatric obesity: an inflammatory condition? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 32(6):633–637.
- Seeram, N.P. Lee, R., Heber, D. (2004). Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum*L.) juice, *Clinica Chimica Acta*, 348(1-2):63–68.
- Seeram, N.P., Henning, S.M., Zhang, Y., Suchard, M., Li, Z., Heber, D. (2006). Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 hours, *Journal of Nutrition*, 136(10):2481–2485.
- Seeram, N.P., Zhang, Y., McKeever, R., (2008). Pomegranate juice and extracts provide similar levels of plasma and urinary ellagitannin metabolites in human subjects, *Journal of Medicinal Food*, 11(2):390–394.
- Tenenbaum, A., Motro, M., Fisman, E. Z. (2005). Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) coagonism: the bezafibrate lessons, *Cardiovascular Diabetology*, 4:14.
- Trabelsi, A., El Kaibi, M.A., Abbassi, A., Horchani, A., Chekir-Ghedira, L., Ghedira, K. (2020). Phytochemical study and antibacterial and antibiotic modulation activity of *Punica granatum* (Pomegranate) leaves, *Scientifica*. 2020.

- Viladomiu, M., Hontecillas, R., Lu, P. (2013). Bassaganya-Riera J. Preventive and prophylactic mechanisms of action of pomegranate bioactive constituents. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013:789764.
- Viladomiu, M., Hontecillas, R., Lu, P., Bassaganya-Riera, J. (2013). Preventive and prophylactic mechanisms of action of pomegranate bioactive constituents. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013:789764.
- Viladomiu, M., Hontecillas, R., Lu, P., Bassaganya-Riera, J. (2013). Preventive and prophylactic mechanisms of action of pomegranate bioactive constituents. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013:789764.
- Viuda-Martos, M., Fern´andez-L´oaez, J., P´erez-´alvarez, J.A. (2010). Pomegranate and its many functional components as related to human health: a review, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(6):635–654.
- Vroegrijk, I. O. C. M., van Diepen, J. A., van den Berg S. (2011). Pomegranate seed oil, a rich source of punicalic acid, prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice, *Food and Chemical Toxicology*, 49(6):1426–1430.
- Wahli, W. (2008). “A gut feeling of the PXR, PPAR and NF- κ B connection,” *Journal of Internal Medicine*, 263(6):613–619.
- Wang, D., Ozen, C., Abu-Reidah, I.M., Chigurupati, S., Patra, J.K., Horbanczuk, J.O., et al. (2018). Vasculoprotective effects of pomegranate (*Punica granatum L.*), in: *Frontiers in Pharmacology*, Vol. 9.
- Wong, T.L., Strandberg, K.R., Croley, C.R., Fraser, S.E., Nagulapalli Venkata, K.C., Fimognari, C.G. et al. (2021). Sethi, A. Bishayee, Pomegranate bioactive constituents target multiple oncogenic and oncosuppressive signaling for cancer prevention and intervention, *Semin. Cancer Biol.* 73:265–293.