

# Sağlık Bilimlerinde Teorik ve Klinik Perspektifler

Editör: Doç. Dr. Yalçın Gölçük



 ÖZGÜR  
YAYINLARI

# Sağlık Bilimlerinde Teorik ve Klinik Perspektifler

**Editör:**

Doç. Dr. Yalçın Gölcük



Published by

**Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.**

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozguruyinlari.com

✉ info@ozguruyinlari.com

---

## Sağlık Bilimlerinde Teorik ve Klinik Perspektifler

Editör: Doç. Dr. Yalçın Gölçük

---

Language: Turkish-English

Publication Date: 2025

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

**ISBN (PDF):** 978-625-5958-65-5

**DOI:** <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub692>

---



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

---

Suggested citation:

Gölçük, Y. (ed) (2025). *Sağlık Bilimlerinde Teorik ve Klinik Perspektifler*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub692>. License: CC-BY-NC 4.0

---

*The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozguruyinlari.com/>*

---



## Ön Söz

Sağlık bilimleri, teorik temelleri klinik uygulamalarla bütünleştirerek hasta bakımı ve sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan sürekli gelişen bir disiplindir. *Sağlık Bilimlerinde Teorik ve Klinik Perspektifler*, bu kritik kesişimi ele alarak temel kavramları, kanıta dayalı yaklaşımları ve pratik uygulamaları kapsamlı bir şekilde incelemeyi hedeflemektedir. Bu kitap, teorik çerçeveleri ve bunların gerçek dünyadaki yansımalarını derinlemesine anlamak isteyen öğrenciler, araştırmacılar ve sağlık profesyonelleri için değerli bir kaynak olarak tasarlanmıştır.

Disiplinler arası iş birliğinin önemini vurgulayan bu eser, teorik ilerlemelerin yenilikçi klinik uygulamalara nasıl dönüştüğünü ortaya koymaktadır. Bu yaklaşım, modern sağlık çözümlerinin şekillendirilmesinde araştırmanın oynadığı kritik rolü daha iyi kavramayı sağlamaktadır.

Amacımız, eleştirel düşünmeyi teşvik etmek ve okuyucuların kanıta dayalı bilgileri mesleki uygulamalarına entegre etmelerine yardımcı olmaktır. Hem teorik bilgiler hem de pratik araçlar sunarak sağlık bilimlerinin sürekli gelişimine katkıda bulunmayı umuyoruz. Bu kitabın, değişen tıbbi ortamda sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmaya ve hasta sonuçlarını iyileştirmeye yönelik çalışmalara destek olacağına inanıyoruz.



# İçindekiler

Ön Söz

iii

## Bölüm 1

---

Lenfödem Tanısı ve Tedavisi

1

*Meral Ekim*

*Hasan Ekim*

## Bölüm 2

---

Guillain-Barré Syndrome in the Emergency Department: A Critical Overview 19

*Yalçın Gölçük*

## Bölüm 3

---

Kromozom 22

39

*Erdal Tunç*

*Figen Koç Direk*

## Bölüm 4

---

Diş Hekimliğinde Trolox, N-asetilsistein ve Askorbik Asit: Fiziksel ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi 59

*Muhammet Fidan*

*Emirhan Yüksel*

*Burcu Çakal*

## Bölüm 5

---

21. Yüzyılda Dünya Çapında Sperm Parametrelerinde Düşüş: Yaşam Tarzı ve Çevresel Faktörlerin Güncel Etkileri Üzerine Sistemantik Bir Analiz 77

*Oya Korkmaz*

## Bölüm 6

---

Kardiyovasküler Hastalıkların Tanı ve Tedavisinde Yapay Zeka Kullanımı 149

*Mehmet Semih Belpınar*

## Bölüm 7

---

Plazma Zarı, Zarda Taşınma ve Dinlenme Zar Potansiyeli 165

*Esra Fidan Uslu*

*Z. Işık Solak Görmüş*

*Raviye Özen Koca*

## Lenfödem Tanısı ve Tedavisi

Meral Ekim<sup>1</sup>

Hasan Ekim<sup>2</sup>

### Özet

Geniş bir damar ağından oluşan lenf sistemi, protein, mayi ve atık ürünleri içeren plazmayı interstisyel boşluklardan filtreleyerek sistemik kan dolaşımına geri döndürdüğünden sıvı dengesinin korunmasında önemli bir rol oynar. Gerek konjenital gerekse edinilmiş nedenlerle olsun lenf damarlarının veya kapaklarının yetersizliği sonucu lenfatik dolaşımın bozulması sonucu proteinden zengin interstisyel sıvının, subkutan alanda anormal olarak birikimiyle ortaya çıkan hastalığa lenfödem denir. Lenfödem, altta yatan etyolojiye göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılır. Primer lenfödem, lenfatik yapılarda veya fonksiyonlarda genetik ve ailevi anormalliklerle ilişkilidir. Sekonder lenfödem, lenfatik sistemi invaziv olarak bozan ekzojen nedenlere atfedilir. Tipik invaziv vakalar arasında lenf nodu diseksiyonu, kemoterapi, radyoterapi, travma, kronik enfeksiyon, inflamasyon ve filaryazis bulunur. Lenfödem, enfeksiyon riskinde artışlara ve fibrokeratinöz değişikliklere neden olduğu gibi, ciddi işlevsel kısıtlılıklara ve psikolojik sorunlara da yol açarak yaşam kalitesini azaltır. Üst ekstremitelerde görülen sekonder lenfödem vakalarının büyük çoğunluğunda, altta yatan hastalık meme kanseridir.

Lenfödem tedavisinde diüretikler kullanılmamalıdır. Diüretik tedavi sıvıyı uzaklaştırdığı halde biriken lenf sıvısının içeriğindeki proteinleri uzaklaştırmadığı için lenfödemli hastalarda semptomları daha da kötüleştirir. Lenfödemde kompleks fizik tedavi başlıca uygulanan konservatif tedavi yöntemidir. Bu kompleks tedavi kompresyon giysileriyle kompresyon tedavisi, kompresyonla egzersiz tedavisi, manuel lenf drenajı uygulanması ve cilt bakımı olmak üzere dört yöntemden ibarettir. Konservatif tedaviyle inflamasyon, volüm ve enfeksiyonlarda bariz düzelmeler sağlanabilir. Uygun olgularda mikro-cerrahi girişimlerle yapılan vaskülarize lenf nodu transferi veya lenfovenöz bypass girişimleriyle başarılı sonuçlar alınmaktadır.

- 1 Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, 2 Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD
- 2 Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, 2 Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD



## Giriş

Geniş bir damar ağından oluşan lenfatik sistem, protein, su ve atık ürünleri (lökositler, trigliseritler, bakteriler, hücre artıkları) içeren plazmayı interstisyel boşluklardan filtreleyerek sistemik kan dolaşımına geri döndürdüğünden sıvı dengesinin korunmasında önemli bir rol oynar (1). Lenf damarlarıyla mikroplar ve çeşitli patojenler lenf düğümlerine taşındığından bu sistem sayesinde immün savunma mekanizması da aktive olur (2). Böylece, lenfatik sistem immün sistemle koordine olarak, yabancı cisim invazyonuna karşı koruyucu bir filtre görevi yapar. Yetersiz kollateral dolaşım ve tüm kompansestatuar mekanizmaların tükenmesi sonucu lenf dolaşımının bozulması dokularda lenf sıvısının birikmesine ve ödeme neden olabilir. Lenf akışı engellendiğinde, proteinler ve artık ürünler sistemik kan dolaşımına etkili bir şekilde geri dönemediği için lenf sıvısı dokularda birikir (1,3). Gerek konjenital gerekse edinilmiş nedenlerle olsun lenf damarlarının veya kapaklarının yetersizliği sonucu lenfatik dolaşımının bozulması sonucu proteinden zengin ve ekstrasvasküler kan elemanları, immünooglobulinler ve sitokinler içeren interstisyel sıvının, jeneralize veya lokal olarak subkutan alanda anormal olarak birikimiyle ortaya çıkan hastalığa lenfödem denir (4,5).

İnterstisyel sıvıyı vücut boyunca nakleden lenfatik sistem dolaşım sisteminin kapillerleri ve damarlarına benzeyen geniş bir damar ağından oluşur (3). Kan damarlarıyla karşılaştırıldığında tek yönlü bir transport sistemi olan lenfatik vasküler sistem, periferik lenfatik kapiller yataklarından başlar (6). Başlangıç lenfatik kapillerlerini, ön toplayıcılar, toplayıcılar, lenf gövdeleri ve lenf düğümleri izler (7). Lenf düğümlerinden gelen eferentler, en sonunda torasik kanal kanal (ductus thoracicus) ve sağ lenfatik trunkus yapılarına dönüşürler. Ductus thoracicus ve sağ lenfatik trunkus vasıtasıyla da lenfatik dolaşım sistemik venöz dolaşıma boşalır.

Lenf kapillerlerinin çapı  $20\ \mu\text{m}$  ile  $70\ \mu\text{m}$  arasında değişir. Yüzeysel olarak yer alan bu damarlar epidermisin hemen altına yerleştirilmiştir. Lenf kapillerleri, çatı kiremitleri gibi birbirleriyle gevşek bir şekilde (üst üste binen bir düzende) bağlanan endotel hücreleri tarafından oluşturulur. Kapakları yoktur. Lifli bir bağlayıcı filament, endotel hücrelerini çevreleyen dokuyla birleştirir. Aşırı interstisyel sıvı (ödem) varlığında, endotel hücreleri arasındaki bağlantılar açılır. Bu, ödem sıvısı lümeneye çekilir (2).

Kapiller damarlar derin dermiste daha büyük ön toplayıcılara ( $70\text{--}150\ \mu\text{m}$  çapında) katılır. Ön toplayıcılar kapakçık yapıları sayesinde lenf akışının sadece bir yönde (yüzeysel katmanlardan derin katmanlara) olmasına izin verir. Ön toplayıcılar dermis içinde birleşerek deri altı dokudan dikey

olarak geçen eferent ön toplayıcılar adı verilen daha büyük damarlar oluştururlar (2).

Eferent ön toplayıcılar, deri altı yağ tabakasındaki toplayıcılara (çapı 150-500  $\mu\text{m}$  olan lenf toplayıcı damarlar) bağlanır. Toplayıcılar deri altı dokuda yatay olarak yönlendirilir ve fibroblastlarla birlikte endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve kolajen liflerinden oluşan üç katlı bir duvara sahiptir. Fibroblastların ritmik kasılması lenf akışını ilerletir. Toplayıcılar, derin fasya ile anatomik ilişkilerine göre yüzeysel ve derin lenfatikler olarak alt sınıflara ayrılır (8). Subfasyal olan derin komponent kasları, eklemleri, tendon kılıflarını ve sinirleri; subkutan olan yüzeysel komponent ise cildi ve subkutan dokuları drene eder. Derin komponent arterleri takip ederken, yüzeysel komponent böyle bir seyir göstermez (8). Perforan lenf damarları, bu derin ve yüzeysel lenfatik komponentler arasında bağlantı görevi görerek lenfin subfasyal alanlardan yüzeyle taşınmasını kolaylaştırır (8,9).

2018'de Suami ve Scaglioni, belirli bir bölgedeki lenf damarlarının bölgesel lenf düğümlerinin aynı alt grubuna bağlandığını öne süren 'lenfozom' kavramını ortaya atmıştır (8). Lenf damarlarının en az bir lenf düğümlerine bağlanmasıyla, çeşitli patojenlerin, mikroorganizmaların veya kanser hücrelerinin bağışıklık sistemini harekete geçirmeden önce sistemik kan dolaşımına salınmasını engeller (8).

Kan kapiller damarları düzeyinde, günde 2 ila 4 litre sıvı ve yaklaşık 100 g protein sistemik dolaşımdan interstisyel mesafeye geçer. Bu protein açısından zengin sıvı, lenf kapiller damarları tarafından emildiğinde, lenf sıvısı olarak adlandırılır. Normal fizyolojik durumda, interstisyel mesafeye giren sıvının bir kısmı venüllere geri döner ve geri kalanı (~%10) lenfatikler tarafından alınır. Sıvının giriş ve çıkış miktarı normal koşullarda yaklaşık olarak eşittir (3). Farklı dokulara sıvı ve besin sağlama rolünü yerine getirmek için kan damarları, kapiller yatak/mikro damar sisteminde sürekli olarak plazma ve proteinleri interstisyel boşluğa sızdırır. Bu mekanizma, yaygın olarak "Starling denklemi" olarak bilinen hidrostatik ve ozmotik basınçtaki dengesizlik tarafından yönlendirilir (10). Starling Yasası'na göre vücut dokularının büyük bir bölümünde reabsorpsiyonu sağlayan yegane sistem lenfatik sistemdir (11). Her gün yaklaşık sekiz litre plazma filtrelenir (10). İnterstisyel boşlukta aşırı sıvı birikmesi basınç oluşturur. Bu, sıvının birincil kapakçıklar aracılığıyla ilk lenfatiklere girmesinin itici gücüdür (12). İlk lenfatikler mikro-damar sistemine çok yakın olduğundan, lenf sıvısı için giriş noktası görevi görürler (7).

Lenf sıvısının lenf damarlarında itilmesinde iki temel kuvvet sorumludur. Bunlar kas hareketi, kalp kasılması veya solunum gibi dışsal kuvvetler ile içsel

kuvvetlerden oluşur. Vaskülatürün anatomik yapıları, özellikle lenfanjiyonlar, bu süreçte önem taşır. Lenfanjiyon, yarım ay şeklinde iki semilunar kapakçık arasında yer alan lenf damarının bir fonksiyonel birimidir. Kas kasılmasıyla birlikte, bu, vaskülatürün bir pompa gibi çalışması sağlanır. Lenf sıvısı her lenfanjiyondan diğerine pompalanır. Yapısal segmentler, lenfanjiyonların her iki ucunda endotel hücreleri ve bağ dokusundan oluşan tek yönlü valfler şeklinde bu süreci daha da destekler. Ana rolleri, lenf sıvısının geri akışını önlemektir (6).

Normal işlev gören bir lenfatik sistemde lenfatik taşıma kapasitesi ile lenfatik yük arasında bir denge vardır. Lenf düğümlerinin sayısı ve fonksiyonunun yeterli olması nedeniyle lenf sıvısı interstisyel mesafeden rahatça boşaltılır (13,14). Bağışıklık hücrelerinin, hücre artıklarının, proteinlerin ve diğer maddelerin akışını kolaylaştıran kesikli bir bazal membrana sahip olan lenfatik sistemde hasar oluştuğunda, interstisyel sıvının lenfatik kapiller damarlara akışı bozulur ve lenfatik sıvı akışı durgunlaşır ve lenfödem gelişmesi için bir ortam oluşur. Bu durum, inflamasyon, fibrozis ve yağ dokusu birikimi gibi önemli süreçlere neden olabilir (15). Başlangıç döneminde tedavi edilmezse ekstremitelerde biriken lenf sıvısı fibrotik bir kitleye dönüşerek katı faza geçebilir (16). Bu aşamada artık mikro-cerrahi işlemlerde yapılamayacağından önemli bir tedavi fırsatı da kaçırılmış olur.

Lenfödemde tutulan vücut kısmında lenfatik drenaj bozulduğundan uzuvlarda gelişen şişlik nedeniyle hacminde artış meydana gelir. Kollar, eller, bacaklar ve ayaklarda distal şişlik; meme, göğüs kafesi, omuz, pelvis, kasık, genital bölge, yüz ve ağız içi dokular gibi bölgelerde proksimal şişlik dikkati çeker. Şişlik ve doku değişiklikleri nedeniyle eklemlerde hareket aralığının kısıtlanması, cilt renginin değişmesi, ağrı, uzuvların ağırlaşması ve giysilere sığmada zorluk da yaygın belirtilerdir (1). Şekil 1'de alt ekstremitelerde lenfödeme bağlı şişlik ve değişiklikler dikkati çekmektedir.

Lenfödem, kapiller veya ozmotik basınçtaki değişiklikler, fibrozis veya azalmış kas tonusu gibi kas bütünlüğü sorunları ve kemoterapi, radyasyon veya cerrahi girişimler nedeniyle lenf düğümlerinde hasar oluşması gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Ayrıca, lenf sisteminin doğuştan anormallikleri, ciddi travmalar veya enfeksiyonlar da lenfödem gelişmesine yol açabilir (Şekil 2).

Lenf sistemi, kan kapilleri-interstisyel mesafe-lenfatik ara yüzünde sıvı değişiminde önemli bir rol oynar. Kapiller filtrasyonu yönlendirmek için dört kuvvet veya basınç etkileşime girer. Bunlar kapiller basınç, negatif interstisyel basınç, interstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncı ve plazma kolloid ozmotik basıncıdır (17). Sağlıklı bireylerde, bu basınçlar filtrasyonu destekleyen net

bir basınç oluşturduğu için kapillerlerin arteriyel tarafları sıvıyı interstisyel boşluklara salar (18). Bu sıvının çoğu, venöz geri alımı destekleyen net venöz yeniden emilim basınçları nedeniyle kapiller damarların venöz ucu aracılığıyla kan dolaşımına geri döner. Lenf sistemi daha sonra kalan sıvıyı ve yan ürünleri interstisyel boşluktan uzaklaştırmaktan sorumludur (13). Dört basınçtan (kapiller basınç, negatif interstisyel basınç, interstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncı ve plazma kolloid ozmotik basıncı) herhangi birindeki değişiklik lenfödeme yol açabilir. Ek olarak, dışsal veya içsel itme mekanizmalarının (örneğin, kas hareketini engelleyen fibrozis) veya lenfatik yapıların (örneğin, radyasyonla fibroze olmuş düğümler ve damarlar) değişmesi lenf akışını engelleyebilir, sıvı çıkışını tehlikeye atabilir ve lenfödeme neden olabilir (13).

### Lenfödemin sınıflandırılması

Lenfödem, altta yatan etyolojiye göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılır. Primer lenfödem, lenfatik yapılarda veya fonksiyonlarda genetik ve ailevi anormalliklerle ilişkilidir. Sekonder lenfödem, lenfatik sisteme dışarıdan gelen travmalardan sonra oluşur (13).

### Primer lenfödem

Primer lenfödemin belirgin bir nedeni yoktur; bu nedenle, lenfatik sistemin konjenital malformasyonunun primer neden olduğu düşünülmektedir. Genetik anormallikleri olan bazı ailevi vakalar bulunsa da, vakaların çoğu izoledir. Primer lenfödem, ortaya çıkış zamanına göre üç kategoriye ayrılır. Doğumda mevcut olan veya doğumdan sonraki iki yıl içinde fark edilene konjenital lenfödem; ergenlikte veya otuzlu yılların başında ortaya çıkana lenfödem prekoks; ve 35 yaşından sonra başlayana ise lenfödem tarda denir (19,20). Primer lenfödem, Milroy hastalığı, Klinefelter sendromu ve Lenfödem-distikiyazis sendromunda olduğu gibi sporadik veya sendromik olarak ta ortaya çıkabilir (19). Primer lenfödem, konjenital veya kalıtsal olabilen gelişimsel lenfatik vasküler eksikliği temsil eder. Lenfatik gelişimde rol oynayan genlerin bir dizi mutasyonu (GJC2, FOXC2, CCBE1, VGFR-3, PTPN14, GATA2 ve SOX18) primer lenfödeme ilişkilidir. Gelişimsel anomaliler doğumda mevcut olsa da, lenfödem yaşamın ilerleyen dönemlerinde de gelişebilir (3). Birçok lenfatik malformasyon farklı hastalıklar olarak tanımlanmıştır: Milroy hastalığı ailevi bir konjenital hastalıktır ve doğumda veya hemen sonrasında ortaya çıkar. Esas olarak alt ekstremiteyi etkiler. Meige hastalığı ergenlikte veya daha sonra, küçük bir yaralanmadan sonra gelişir ve çoğunlukla ayak ve ayak bileği şişmesiyle kendini gösterir. Kızlar erkeklerden daha fazla etkilenir. Lenfanjiyomlar lenfatiklerin nadir

görülen, konjenital, iyi huylu, genellikle kistik malformasyonlarıdır ve diğer vasküler malformasyonlarla ilişkili olabilir (3,14).

### **Sekonder lenfödem**

Sekonder lenfödem, lenfatik sistemi invaziv olarak bozan ekzojen nedenlere atfedilir. Tipik invaziv vakalar arasında lenf nodu diseksiyonu, kemoterapi, radyoterapi, travma, kronik enfeksiyon, inflamasyon ve filaryazis bulunur (20). Dünya çapında lenfödemin en yaygın nedeni filaryazis'tir; ancak, meme kanseriyle ilişkili lenfödem batı ülkelerinde sekonder lenfödemin en sık nedenidir (13,14). Canlı filarial parazitler ve salgı ürünleri, lenfatik endotel hücreleri tarafından aktivasyon, proliferasyon ve tüp oluşumunu indükleyerek hastalığın erken evresinde önemli bir rol oynar. Filariasisli hastalardan alınan serum, önemli lenfatik endotel hücre proliferasyonunu teşvik eden faktörlerin varlığını göstermiştir. Endotel hücre büyümesi, göçü ve proliferasyonunu içeren aktif lenfatik yeniden şekillenme, lenfanjiektaziden ve kollateral formasyona granülatöz yanıtlara kadar uzanan lenfatiklerin mimarisinde anatomik değişikliklere yol açar (2,21).

Sekonder lenfödem insidanslarının meme kanseri tedavisinden sonra %20 ila %40, baş ve boyun kanseri tedavisinden sonra %25, prostat kanseri tedavisinden sonra %29 ve jinekolojik kanser tedavisinden sonra %60 civarında olduğu bildirilmiştir (22). Üst ekstremitelerde görülen sekonder lenfödem vakalarının büyük çoğunluğunda, altta yatan hastalık meme kanseridir; bu nedenle, bu duruma meme kanseri tedavisiyle ilişkili lenfödem denir. Rahim kanseri ve yumurtalık kanseri gibi jinekolojik kanserler, genellikle alt ekstremitelerde sekonder lenfödemin altında yatan etkindir (20). Aksiller lenf nodu diseksiyonu da dahil olmak üzere meme kanseri tedavisinden sonra, lenfödem beş kadından neredeyse birinde ve sentinel lenf nodu biyopsisinden sonra yaklaşık %5,6'sında ortaya çıkmaktadır (19,23). Meme kanseri, dünya çapında olduğu gibi Türk kadınları arasında da en yaygın kanserdir (24). Meme kanserinin erken teşhis ve tedavisindeki gelişmeler, sağ kalanların sayısının artmasına yol açmış ve bundan dolayı meme kanseriyle ilişkili lenfödem olgularında artış olmuştur (3). Ayrıca, travma, yanıklar, enfeksiyonlar, tekralayan inflamasyon durumları ve lipodem sekonder lenfödeme neden olabilen faktörler arasındadır (25). Sekonder lenfödem kronik venöz yetmezlik, hareketsizlik veya altta yatan sistemik hastalıklar sonucu da ortaya çıkabilir.

### **Lenfödemin komplikasyonları**

Kronik ve ilerleyici bir rahatsızlık olan lenfödem tedavi edilmezse, kronik lenf stazı fibroblastları, yağ hücrelerini ve keratinositleri ve nötrofil

ve kollajen infiltrasyonunu uyararak cilt komplikasyonlarına, lenfostatik fibroza, cilt dokusunun sertleşmesine, papillomlara ve derin cilt kıvrımlarına yol açar (14).

Lenfödem, enfeksiyon riskinde artışlara ve fibrokeratinöz değişikliklere neden olduğu gibi, ciddi işlevsel kısıtlılıklara ve psikolojik sorunlara da yol açarak yaşam kalitesini azaltır (5). Enderde olsa kronikleşen lenfödem, ölümcül kütanöz anjiyosarkoma (Stewart Treves sendromu) yol açabilir (4). Stewart-Treves sendromu, özellikle meme kanseri tedavisinden sonra lenfödemli bir uzuvda gelişebilir; ancak birincil lenfödemi olanlarda çok nadiren gelişir ve bu durum, birincil ve ikincil lenfödemden farklı olan altta yatan olası bir immün yetmezliği düşündürür (26).

Endotelinin hasan görmesi nedeniyle sızdıran lenfatik kapillerler, bakteriyel translokasyon için potansiyel bir odak görevi görür ve etkilenen lenfatiklerin bulunduğu uzuvlar bakteriyel ve fungal ajanlara karşı hassaslaşır (27). Protein açısından zengin lenf sıvısı, bakterilerin gelişmesi için mükemmel bir ortam oluşturur. Ayrıca, drenajının bozulması nedeniyle lenf sıvısının durgunlaşması, lokal olarak bir immünite eksikliği oluşturduğundan selülit riskini de artırır. Selülit ve lenfödem karşılıklı bir ilişkiye sahip gibi görünmektedir. Önceden var olan bir lenf defekti selülitte yatkınlık yaratır ve selülit atakları lenf sistemine daha fazla zarar verir. Bu kısır döngü, lenfödemden birincil etiolojisinden bağımsızdır (28). Mortimer ve arkadaşları bakterileri ödemli dokuya girdikten sonra, yok etmenin zor olduğunu ve lokal bağışıklık sistemi bozulduğu için selülitin yeniden aktifleşme riskinin bulunduğunu öne sürmüştür (29). Klinik gözlemlerimizde bunu doğruluyor. Bundan dolayı lenfödemli hastalarda sellülitten sakınmak için her türlü önlem alınmalıdır.

Venöz yetmezliğin ileri formu olan lipodermatoskleroz ve venöz ülserde yapılan bir histolojik çalışma, ülser yatağında lenfatiklerin tamamen yokluğunu ve ülseri çevreleyen lenfatiklerin sayısında belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir. Gözlemlenen ek bulgular arasında bölgeyi boşaltan lenfatiklerin endotel ve kas astarının tahribatı da yer almaktadır (30). Bundan dolayı kronik venöz yetmezlikte venöz patolojiye ek olarak lenfatiklerde eş zamanlı bir patolojinin olduğu ve bunun da lenfatik fonksiyonda bozulmaya yol açtığı ileri sürülmüştür (2). Kronik venöz yetmezlik lenfödem gelişmesine katkıda bulunduğu gibi lenfödemde venöz yetmezlik gelişmesine katkıda bulunur.

### **Lenfödemden aşamaları ve klinik bulgular**

Lenfödem dört aşama gösterir: Evre 0 (subklinik evre): ödem yok, ancak anormal lenf transportu mevcuttur; Evre 1: klinik bulgu olarak şişlik ortaya

çıkartarak göde bırakan ödem mevcut, ama bacak elevasyona alınınca düzeliyor, vaktinde tedaviyle bu evrede önemlidir; Evre 2: elevasyonla düzelmeyen göde bırakan ödem mevcuttur, be evrede selülit ve lenfanjit ataklarından sakınılmalıdır; Evre 3: fibroadipoz birikimi olmuş lenfödem tablosudur (20,31). Lenfödem yetersiz tedavi edilirse, aşırı lenf sıvısı birikmesi sonucu ilerleyici inflamasyona yol açar. İnflamasyon, cilt gibi yumuşak dokulara ve hatta lenf drenaj kanallarına zarar vererek daha fazla inflamasyona ve şişmeye neden olur. Bu kronik inflamasyon, cilt ve alttaki fasyal katmanlar arasında kalıcı olarak biriken aşırı yağ ve proteinler gibi ek patolojik lenfödem katılarının birikmesine neden olur (22). Böylece lenfödem evrelerinde ilerleme sonucu kötüye gidiş olur.

Lenfatik sistemin fonksiyonunun bozulması, protein de dahil olmak üzere makromoleküllerin kan damar sistemine geri taşınma kapasitesini azaltır ve bunun sonucunda şişlik ve bir dizi başka fiziksel semptomlar (ağırılık, gerginlik, karıncalanma, ağrı) ortaya çıkar (32). Ayrıca, cilt sertleşmesi gibi cilt değişiklikleri, lenfokistler, lenfatik fistüller, papillomlar ve tekrarlayan selülit gibi cilt değişiklikleri de ortaya çıkar. Bunlar genellikle geri döndürülemez ve ilerleyicidir, bu nedenle hastaların yaşam kalitesini büyük ölçüde azaltır (33). Ödemler, cilt renginde veya ağrıda değişiklik olmadan başlangıçta çukur oluşturan ödemden çukur oluşturmayan ödemlere doğru ilerlemeyle karakterizedir. Hastalık ilerledikçe cilt değişiklikleri ortaya çıkar ve özellikle bilateral ödemi olan hastalarda, pubik bölgede ve alt karında meydana gelerek yaşam kalitelerini düşürür. Lenfatik konjesyon oluştuğunda ve lenfatik içi basınç arttığında, lenf kanalı dejenerasyonu ve sertleşmesi geri döndürülemez bir şekilde ilerler ve semptomları sıklıkla ilerleyici hale getirir. Ayrıca, lenfödemli olan hastalar lokal bağışıklıklarında anormallikler olduğu için tekrarlayan selülit ataklarına eğilimlidir (23). Bir kez inflamasyon oluştuğunda, şiddetli inflamasyon lenfatik fonksiyonu daha da azaltır ve tekrarlayan inflamasyon olasılığını artırır; böyle tipik bir kısır döngüye karşı gereken özen gösterilmelidir. Selülit ve lenfanjit riskini azaltmak için hasta eğitimi, diyet önlemleri ve cilt bakımı ve temizliği özenle kesintisiz sürdürülmelidir.

### Görüntüleme bulguları

Günümüzde olumsuzlukları nedeniyle direkt kontrast lenfanjiyografi tercih edilmemektedir. Lenfatik sistemin anatomisinin yanında işlevsel durum ve lenfatik akım paterni ile ilgili faydalı bilgilerde elde edildiğinden günümüzde tercih edilen görüntüleme yöntemi izotop lenfosintigrafi olmuştur (34). Endosiyanın yeşili (indocyanin green - ICG) lenfanjiyografi sayesinde yüzeysel lenfatiklerin görüntülenmesi mümkün hale gelmiştir (16).

Ayrırcı tanıda lipodem de akla gelmelidir. Lipodem olgularında artmış adipoz doku potansiyel olarak lenfatik sistemin kompresyonuna yol açar. Lenfatik drenajın sınırlanması ve artan adipoz dokunun her biri diğerini etkileyerek kısır bir döngüye yol açarak sekonder lenfödemin (lipolenfödem) gelişmesine neden olabilir (35).

### **Konservatif Tedavi**

Lönfödem tedavisinde diüretikler kullanılmamalıdır. Diüretikler sıvıyı uzaklaştırdıkları halde biriken lenf sıvısının içeriğindeki proteinleri uzaklaştırmadıkları için lenfödemli hastalarda semptomları daha da kötüleştirirler. Ayrıca, sıvı-elektrolit dengesini bozulması nedeniyle renal fonksiyonda olumsuz etkilenebilir (36). Şimdilik lenfödem tedavisinde önerilebilecek bir ilaç yoktur. Ancak, eşlik eden enfeksiyon ve cilt lezyonları gibi komplikasyonlarına yönelik medikal tedavi uygulanabilir.

Konservatif lenfödem tedavisinden amaç, etkilenen uzuvlardaki lenf akışını artırmak, semptomları gidermek ve artan hacmi azaltmaktır (22). Lenfödemde kompleks fizik tedavi başlıca uygulanan konservatif tedavi yöntemidir. Bu kompleks tedavi kompresyon giysileriyle kompresyon tedavisi, kompresyonla egzersiz tedavisi, manuel lenf drenajı uygulanması ve cilt bakımı olmak üzere dört yöntemden ibarettir (20).

Kompleks fizik tedavi şişliği azaltmayı, lenfatik fonksiyonu iyileştirmeyi ve lenfödemli bireylerin genel yaşam kalitesini artırmayı amaçlar (1). Kompleks fizik tedavi ile ekstremitenin artan hacminin azaltılması, cildin yapısının korunması, lenfatik dolaşımın uyarılması ve interstisyel proteinlerin transportu sağlanabilir (4). Bu tedavi iki fazla uygulanır. Birinci fazda artan ekstremitte hacmi yoğun bir tedaviyle azaltılınca ikinci faza geçilerek idame tedavisi uygulanır. İkinci fazda hasta ve yakınları eğitilerek gündüzün kompresyon giysisi geceleyin kompresyon bandajları uygulanır (4).

Kompresyon tedavisi, şişliği azaltmayı ve harici basınç uygulaması yoluyla lenfatik fonksiyonu iyileştirmeyi amaçlayan lenfödem tedavisinin temel taşıdır. Genellikle, etkilenen uzuv veya vücut parçasına basınç uygulamak için kompresyon giysileri, bandajlar veya pnömatik kompresyon cihazlarının kullanımını içerir. Kompresyon tedavisi, lenfatik drenajı teşvik etmeye, sıvı birikmesini önlemeye ve uzvun küçültülmüş boyutunu korumaya yardımcı olur. Kompresyon tedavisi, egzersiz, cilt bakımı ve hasta eğitimini içerebilen kapsamlı bir tedavi yaklaşımının parçası olarak manuel lenf drenajında uygulanması önemlidir (1). Venöz akışı hızlandıran ve parasempatik sistem uyaran manuel lenfatik drenaj, aynı zamanda anksiyeteye de olumlu etkileyerek yaşam kalitesini düzeltir (36). Ancak, eğitilmiş kişilerin yapması gereklidir.



Aktivite sırasında, kompresif terapi uygulanmasıyla hareket halindeki kaslara karşı kuvvet uygulanmasıyla eklem ve kas pompalarının etkinliği de artmış olur. Böylece lenfödeme bağlı fibrozis gelişmiş bölgelerdeki bağ dokusu ve skar dokusundaki fibrotik dokunun bütünlüğü bozulur ve depozitlerin yumuşaması sağlanır (4).

Egzersiz, lenfatik akışı teşvik ederek, kas pompalama işlevini iyileştirerek ve hastanın genel fiziksel ve ruhsal refahını artırarak lenfödemin tedavisinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, egzersiz, lenfödemli bireylerde şişliği azaltmaya, hareket aralığını iyileştirmeye, gücü ve esnekliği artırmaya ve genel yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabilir. Böylece uygun egzersizlerle kilo sorunu da halledilerek kardiyovasküler sağlıkta olumlu etkelenmiş olur. Ancak, egzersiz programlarının bireysel yeteneklere göre uyarlanması ve yaralanmayı ve lenfödem semptomlarının alevlenmesini önlemek için dikkatlice izlenmesi gereklidir (1).

Egzersizle karın içi basıncın artması nedeniyle, ductus torasikus uyarılması venöz sisteme drene olan lenf hacmini artırır. Solunum egzersizleri de eklenerek elde edilen intratorasik basınç değişiklikleri yine lenfatik akışın aktivasyonuna katkıda bulunur (11). Meme kanseri hastalarında tedavi sonrası lenfödemin önlenmesinde egzersizle elde edilecek faydaların bildirilen minimal yan etkilerden çok daha ağır bastığı fark edilmiştir. Bu nedenle, meme kanseriyle ilişkili lenfödemin gelişmesini veya kötüleşmesini önlemek için çeşitli modalitelerde yavaş ilerleyen egzersizler yararlıdır (37).

### Cerrahi tedavi

Konservatif tedavi etkisiz olduğunda cerrahi tedavi gereklidir. Günümüzde cerrahi seçenekler arasında lenfödemli dokunun çıkarılması ve lenf düğümleri içeren dokunun etkilenen uzuvlara mikrocerrahi uygulanarak aktarılması gibi lenf sisteminin işlevini iyileştirmeyi amaçlayan prosedürler yer alır (20,38).

Hacim küçültme cerrahisiyle ödemli ve fibrotik kısım derin fasyanın üzerinde kalacak şekilde direkt olarak eksize edilerek veya liposuction vasıtasıyla çıkarılarak hacim küçültülür. Ancak, ciltteki yüzeysel lenfatik kollateraller çıkarıldığından pek avantajlı değildir (16). Bundan dolayı eksizyonel girişimler elefantiyazis yani fibrosklerotik lenfödem oluşmuş ise uygulanmalıdır (39). Fibrozis ve lipodistrofi gelişen olgularda fibrotik ödemli doku doğrudan veya liposuction vasıtasıyla uzaklaştırılabilir (40).

**Lenfatik bypass uygulamaları:** Günümüzde mikro-cerrahi uygulamalarıyla çapları 0,3 ila 0,8 mm arasında değişen küçük damarlar bile diseke edilerek anastomozlar uygulanabilmektedir. Bu süper mikro-

cerrahi uygulamaları, lenfödem tedavisi ve yumuşak doku rekonstrüksiyonu alanlarında devrim yaratmıştır. Bu teknik, artık lenfovenöz anastomozlar, vaskülarize lenf nodu transferleri ve perforatörden perforatöre anastomozlar dahil olmak üzere çok çeşitli mikro-cerrahi girişimlerinde rutin olarak uygulanmaktadır (41).

İki tipik lenfatik bypass cerrahisi prosedürü vardır. Bunlar lenfovenöz anastomoz ve vaskülarize lenf nodu transplantasyonudur. Semptomatik bir tedavi olan konservatif tedaviyle karşılaştırıldığında, her iki mikro-cerrahi prosedürde lenfödemın temel nedeni olan lenfatik disfonksiyonu iyileştirmeyi amaçlar. Lenfovenöz anastomoz cerrahisi, lenfatik tıkanıklığın distalindeki bölgelerde lenfatik damarların bitişik venüllere bağlanmasını içerir. Bu, fazla lenfatik sıvının tıkanıklığı atlatıp doğrudan venöz sisteme boşalmasını sağlar. Fazla lenfatik sıvı birikimi giderilir ve etkilenen bölgedeki inflamasyon düzelir. Genellikle 0,1 mm ila 0,9 mm çapında olan lenfatik damarları anastomoz etmek için süper mikro-cerrahi gerekir (41).

Vaskülarize lenf nodu transplantasyonu, lenf nodları içeren vaskülarize dokuyu naklederek lenf akışını yeniden oluşturmayı amaçlar. Lenf nodu flebi bağışıklık sistemi organı olarak işlev görerek faydalı bir etki de gösterir. Etkilenen uzuvdan kaynaklanan lenf kanalları, lenf nodu flebinin lenfatikleriyle bağlantı kurarak antijenlerin lenf nodlarına sunulmasını kolaylaştırır. Bu etkileşimle bir bağışıklık tepkisini tetikler ve böylece etkilenen uzuv için enfeksiyon riskini de azaltır (42). Donör dokuyu elde etmek için inguinal, torasik ve servikal bölgeler seçilir.

Hem lenfovenöz anastomoz hem de vaskülarize lenf nodu transplantasyonu, 1 mm'den küçük vasküler kanalları anastomoz etmek için mikro-cerrahi beceriler gerektirir (20). Günümüzde mikro-cerrahi teknikleriyle lenfovenöz anastomozlar yapılarak obstrüksiyon nedeniyle bozulan lenf akımının venlere yönlendirilmesiyle başarılı sonuçlar alınmaktadır. Böylece birçok lenfödem hastası için bir umut kaynağının geliştiğini düşünüyoruz.

Doğuştan lenfödem durumunda, lenfatik sistemin doğuştan gelen işlev bozukluğu ve ödemin giderek kötüleşmesi nedeniyle tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Bu hastalarda lenfatik-venüler anastomoz yapmak daha zordur ve işlevleri uzun süre devam edemez. Bu nedenle lenfatik-venüler anastomoz yerine lenf nodu flebi transferi yapmak tercih edilmektedir (20). Ayrıca kapsamlı lippektomi alt ekstremitedeki lenfatik yükü azaltabilir ve dolayısıyla kısır döngü ile fibroz nedeniyle lenfödemın kötüleşmesine neden olan tekrarlayan enfeksiyonların sıklığını azaltabilir (20). Lenfödem prekoks'ta ödem başlangıcı sinsidir. Hastalar genellikle okul çağındaki ergenlerdir. Lenfödemlerinin ilerlemesi fiziksel aktivitelere

bağlıdır. Cerrahi müdahaleye başlama zamanını belirlemek için düzenli takipler gereklidir. Prosedürler arasında lenf nodu flebi transferi ve deri altı dokudaki iyi gelişmiş lenfatik yükü azaltmak için daha agresif lipektomi yer alır. Lenfödem tarda'da ilerleme yavaştır ancak hastalar genellikle deri altı dokuda belirli bir derecede fibrozis ile gelirler. Bu hastalar için tedavi, lenf nodu flebi transferi ve perforatörlerin korunduğu yumuşak dokunun radikal rezeksiyonudur (20).

Ayrıca, vaskülarize lenf nodu transferi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini tetiklemede önemli bir rol oynar. Nakil süreci sırasında, transfer edilen lenf nodu dokusu, nakledilen dokunun yaşayabilirliğini ve etkili entegrasyonunu sağlamak için yeterli kan temini gerektiren bir mikro-vasküler ortam oluşturur. Bu gereksinime yanıt olarak, VEGF üretiminde bir artış olur. Bu vasküler büyüme faktörü, lenfatik anjiyogenez olarak bilinen bir süreç olan yeni kan ve lenfatik damarların oluşumunu teşvik eden önemli bir sinyal molekülü görevi görür. Bu, nakledilen dokunun uzun vadeli başarısına katkıda bulunur. Ek olarak, lenfatik damarların büyümesini ve gelişimini teşvik ederek lenfatik drenajı iyileştirir. Bu gelişmiş kapasite, birincil lenfödem gibi durumlarda özellikle önemli hale gelir (20,43).

Lenfovenöz anastomoz tekniğinin primer lenfödemde etkisiz olması muhtemeldir. Bu etkisizlik lenf sisteminin anormal özelliklerine bağlanabilir. Normal bir lenf sisteminin olmaması lenfovenöz anastomoz tekniğiyle etkili anastomozların yapılmasını zorlaştırabilir (20). Ödemdeki gerilemenin kalıcı olması ve mikro-cerrahi uygulanarak yapılan anastomozun açık kalmasına katkı sağlamak için, cerrahi girişimlerden sonrada fizyoterapi ve kompresyon tedavilerinin devam edilmesi önerilmiştir (16).

## Sonuç

Lenfödem, lenfatik sistemin fonksiyonunun bozulmasından dolayı oluşan ve ekonomik kayıplara yol açabilen ciddi bir hastalıktır. Konservatif tedaviyle inflamasyon, volüm ve enfeksiyonlarda bariz rahatlamalar sağlanabilir. Uygun olgularda mikro-cerrahi girişimlerle yapılan vaskülarize lenf nodu transferi veya lenfovenöz bypass girişimleriyle olumlu sonuçlar alınabilir.

## References

1. Dzupina A, Yaluri N, Singh J, Jankajova M. Predictors of the Efficacy of Lymphedema Decongestive Therapy. *Medicina*. 2025; 61(2):231. <https://doi.org/10.3390/medicina61020231>.
2. Varghese SA. Secondary lymphedema: Pathogenesis. *J Skin Sex Transm Dis* 2021;3(1):7-15.
3. Borman, P. Lymphedema Diagnosis, Treatment, and Follow-up from the View Point of Physical Medicine and Rehabilitation Specialists. *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.* 2018; 64(3): 179–197.
4. Erdil N, Dişili OM, Akça B. Lenfödemin Tıbbi Tedavisi: Profilaksi, Farmakoterapi, Komplikasyonların Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2018;10(1):33-40.
5. Uzkeser H. Mastektomi sonrası gelişen lenfödem ve tedavi yaklaşımı. *J. Sur. Med. Sci.* 2022; 1(1):13-18.
6. Brix B, Sery O, Onorato A, Ure C, Roessler A, Goswami N. Biology of Lymphedema. *Biology (Basel)*. 2021;10(4):261. doi: 10.3390/biology10040261. PMID: 33806183; PMCID: PMC8065876.
7. Breslin JW, Yang Y, Scallan JP, Sweat RS, Adderley SP, Murfee WL. Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology. *Compr Physiol*. 2018;9(1):207-299. doi: 10.1002/cphy.c180015. PMID: 30549020; PMCID: PMC6459625.
8. Suami H, Scaglioni MF. Anatomy of the Lymphatic System and the Lymphosome Concept with Reference to Lymphedema. *Semin Plast Surg*. 2018;32(1):5-11. doi: 10.1055/s-0038-1635118. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29636647; PMCID: PMC5891651.
9. Kubik S, Manestar M. Topographic Relationship of the Ventromedial Lymphatic Bundle and the Superficial Inguinal Nodes to the Subcutaneous Veins. *Clin. Anat.* 1995, 8, 25–28.
10. Levick, J.R.; Michel, C.C. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc. Res.* 2010, 87, 198–210.
11. Hahn RG, Dull RO, Zdolsek J. The Extended Starling principle needs clinical validation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2020;64(7):884-7.
12. Lynch, P.M.; Delano, F.A.; Schmid-Schönbein, G.W. The primary valves in the initial lymphatics during inflammation. *Lymphat. Res. Biol.* 2007, 5, 3–10.
13. Ridner SH. Pathophysiology of lymphedema. *Semin Oncol Nurs*. 2013 ;29(1):4-11. doi: 10.1016/j.soncn.2012.11.002. PMID: 23375061.
14. Michelini S. Lymphedema etiology, epidemiology and clinical staging. In: Michelini S, Failla A, Moneta G, Cardone M, editors. *Compression*

- therapy in lymphatic Insufficiency. Milano: Cizeta-Medicali; 2010. pp. 14–18.
15. Lee SO, Kim IK. Molecular pathophysiology of secondary lymphedema. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1363811. doi: 10.3389/fcell.2024.1363811. PMID: 39045461; PMCID: PMC11264244.
  16. Dişçigil B. Lenfödemin Cerrahi Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2018;10(1):49-55.
  17. Levick, J. R.; Mchale, N. The physiology of lymph production and propulsion. Browse N, Burnand K, Mortimer PS, eds. *Diseases of the Lymphatics.* London: Edward Arnold, 2003, p44-64.
  18. Michael J. *Fundamentals of medical physiology.* New York, NY: Thieme; 2011.
  19. Kinmonth JB, Taylor GW, Tracy GD, et al. Primary lymphedema: clinical and lymphangiographic studies of a series of 107 patients in which the lower limbs were affected. *Br J Surg* 1957; 45(189): 1–10.
  20. Farid Y, Pozzi M, Bolletta A, Cigna E, Losco L, Mendes VM, et al. Effective Management Strategies for Primary Lymphedema of the Lower Extremities: Integrating Conservative and Surgical Therapies in Early and Late Stages. *Microsurgery.* 2025;45(1):e70014. doi: 10.1002/micr.70014. PMID: 39785249.
  21. Bennuru S, Nutman TB. Lymphatics in human lymphatic filariasis: in vitro models of parasite-induced lymphatic remodeling. *Lymphat Res Biol.* 2009;7(4):215-9. doi: 10.1089/lrb.2009.0022. PMID: 20143920; PMCID: PMC2883472.
  22. McGinity EN, Bray WF, Granzow JW. The Current State of Lymphedema Surgery. *Lymphatics.* 2024; 2(4):212-227. <https://doi.org/10.3390/lymphatics2040017>.
  23. Vignes S, Poizeau F, Dupuy A. Cellulitis risk factors for patients with primary or secondary lymphedema. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022;10(1):179-185.e1. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.04.009. Epub 2021 May 3. PMID: 33957278.
  24. Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg.* 2004;187(1):69-72. doi: 10.1016/j.amjsurg.2002.12.003. PMID: 14706589.
  25. Sleigh BC, Manna B. Lymphedema. 2023. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537239/>.
  26. Ruocco V, Ruocco E, Brunetti G, Sangiuliano S, Wolf R. Opportunistic localization of skin lesions on vulnerable areas. *Clin Dermatol* 2011;29:483-8.

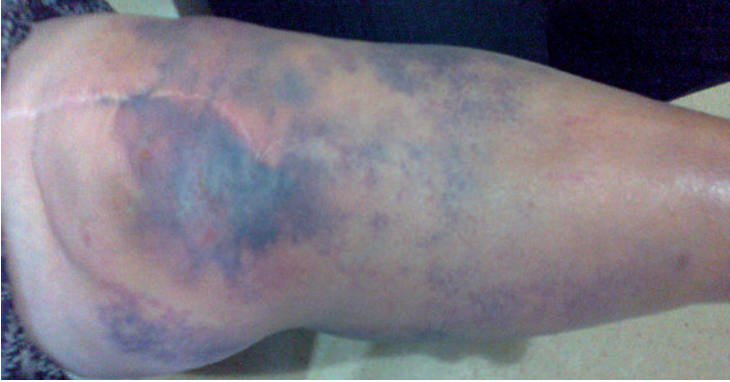
27. Nutman TB. Insights into the pathogenesis of disease in human lymphatic filariasis. *Lymphat Res Biol* 2013;11:144-8.
28. Connor MP, Gamelli R. Challenges of cellulitis in a lymphoedematous extremity: a case report. *Cases J.* 2009;2:9377. doi: 10.1186/1757-1626-2-9377. PMID: 20062550; PMCID: PMC2804019.
29. Mortimer PS, Levick JR. Chronic peripheral oedema: the critical role of the lymphatic system. *Clin Med (Lond).* 2004;4(5):448-53. doi: 10.7861/clinmedicine.4-5-448. PMID: 15536876; PMCID: PMC5351904.
30. Eliska O, Eliskova M. Morphology of lymphatics in human venous crural ulcers with lipodermatosclerosis. *Lymphology.* 2001;34:11-123.
31. Executive Committee. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphoedema: 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2016;49(4):170-84. PMID: 29908550.
32. Finnane A, Janda M, Hayes SC. Review of the evidence of lymphoedema treatment effect. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015;94(6):483-98. doi: 10.1097/PHM.0000000000000246. PMID: 25741621.
33. Kitayama S. Diagnosis and Treatments of Limb Lymphoedema: Review. *Ann Vasc Dis.* 2024;17(2):114-119. doi: 10.3400/avd.ra.24-00011. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38919315; PMCID: PMC11196164.
34. Sundaram PS, Subramanyam P. Lymphoscintigraphy in the evaluation of limb edema. *Clin Nucl Med* 2013;38(11):891-903.
35. Akçalı Y, Atabey RD. Lipödem ve Lipolenfödem: Tanı ve Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2018;10(1):56-72.
36. Kablan N, Acar AE. Lenfödemde Konservatif ve Cerrahi Tedavi Yöntemleri: Geleneksel Derleme ve Bibliyometrik Analiz. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2024; 9(1): 157-166.
37. Kwan ML, Cohn JC, Armer JM, Stewart BR, Cormier JN. Exercise in patients with lymphoedema: a systematic review of the contemporary literature. *J Cancer Surviv.* 2011;5(4):320-36. doi: 10.1007/s11764-011-0203-9. Epub 2011 Oct 16. PMID: 22002586.
38. Ito R, Zelken J, Yang CY, Lin CY, Cheng MH. Proposed pathway and mechanism of vascularized lymph node flaps. *Gynecol Oncol.* 2016;141(1):182-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.01.007. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26773469.
40. Garza R 3rd, Skoracki R, Hock K, Povoski SP. A comprehensive overview on the surgical management of secondary lymphoedema of the upper and lower extremities related to prior oncologic therapies. *BMC Cancer* 2017;17(1):468.
41. Badash I, Gould DJ, Patel KM. Supermicrosurgery: History, Applications, Training and the Future. *Front Surg.* 2018;5:23. doi: 10.3389/fsurg.2018.00023. PMID: 29740586; PMCID: PMC5931174.

42. Padera TP, Meijer EF, Munn LL. The Lymphatic System in Disease Processes and Cancer Progression. *Annu Rev Biomed Eng.* 2016 Jul 11;18:125-58. doi: 10.1146/annurev-bioeng-112315-031200. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26863922; PMCID: PMC4946986.
43. Jonas F, Kesa P, Paral P, Pankrac J, Kalbacova MH, Miletin J, et al. The Effect of Vascular Endothelial Growth Factor C and Adipose-Derived Stem Cells on Lymphatic Regeneration in a Rat Vascularized Lymph Node Transfer Model. *J Reconstr Microsurg.* 2023;39(4):311-319. doi: 10.1055/a-1896-5471. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35817403.

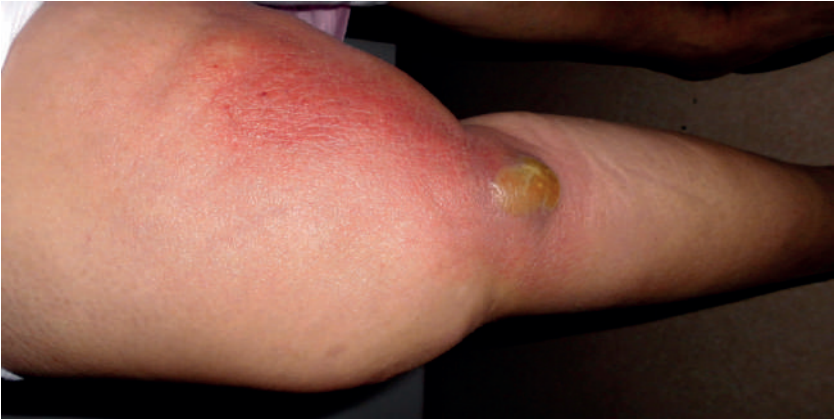
*Şekil 1. Sağ alt ekstremitede lenfödem*



*Şekil 2. Travma sonrası gelişen kronik venöz yetmezlik ve lenfödem*



*Şekil 3. Lenfödemli alt ekstremitede gelişen selülit ve apse.*







## Guillain-Barré Syndrome in the Emergency Department: A Critical Overview

Yalçın Gölcük<sup>1</sup>

### Abstract

Guillain-Barré Syndrome (GBS) is a rare but potentially life-threatening condition that often presents in emergency departments (EDs) with acute, progressive muscle weakness and sensory disturbances. GBS is an autoimmune disorder where the immune system attacks peripheral nerves, typically following an infection such as a respiratory or gastrointestinal illness. Early recognition and prompt management are crucial for optimizing patient outcomes.

In the emergency setting, GBS should be suspected in patients presenting with rapidly progressing weakness, especially after a recent infection. The hallmark of GBS is ascending paralysis, starting in the lower limbs and potentially progressing to respiratory failure, which may require mechanical ventilation. The diagnosis is primarily clinical but is confirmed through neurophysiological studies, such as nerve conduction tests, and cerebrospinal fluid analysis, which typically shows an elevated protein level with a normal white blood cell count (albuminocytologic dissociation).

Early intervention, including the use of immunotherapy (intravenous immunoglobulin or plasmapheresis), can significantly reduce morbidity and mortality. Emergency physicians (EPs) must monitor vital signs closely, as respiratory failure and autonomic instability can occur rapidly. Additionally, supportive care, including pain management, physical therapy, and prevention of complications, is essential.

The role of EPs in managing GBS extends beyond initial stabilization. They must ensure timely referral to specialized care centers for continued management, as recovery can be prolonged and requires multidisciplinary follow-up. Understanding the critical aspects of GBS presentation and management in the ED is vital to improving patient outcomes in this potentially devastating condition.

1 Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Muğla/Türkiye, dryalcingolcuk@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8530-8607

## Section 1: Introduction

Guillain-Barré syndrome (GBS) is a rare, life-threatening neurological disorder characterized by acute muscle weakness, areflexia, and often sensory and autonomic disturbances (1-3). Triggered by immune responses to infections, vaccinations, or surgeries, GBS affects the peripheral nervous system and can rapidly progress to respiratory failure and severe autonomic instability, posing significant challenges in Emergency Departments (EDs) (4,5). The pathogenesis of GBS involves an autoimmune attack on peripheral nerves, leading to demyelination or axonal damage, often following infections such as *Campylobacter jejuni*, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus (6-8). Symptoms typically begin with symmetric limb weakness and respiratory difficulties, developing days to weeks after an inciting event, requiring prompt recognition, especially in EDs (9,10). With an incidence of 1-2 cases per 100,000 annually, GBS is more common in males and older adults (11-15). Emergency physicians (EPs) play a crucial role in early detection, as rapid progression can lead to critical complications (5,16). Timely diagnosis and treatments like intravenous immunoglobulin (IVIg) or plasma exchange can significantly improve outcomes, making EPs essential in managing this rare but critical condition (17,18).

## Section 2: Pathophysiology

Understanding GBS pathophysiology is essential for EPs, guiding diagnosis and urgent treatment. GBS, an autoimmune disorder, affects the peripheral nervous system by mistakenly targeting peripheral nerves, leading to demyelination or axonal damage. This causes acute, progressive motor weakness, with varying sensory and autonomic dysfunction. Although the exact mechanism is unclear, GBS often follows an infection or immune stimulus, likely due to cross-reactivity between microbial antigens and nerve tissue—a process called molecular mimicry (19,20).

GBS pathophysiology centers on immune dysregulation affecting the peripheral nervous system, often triggered by infections such as *Campylobacter jejuni*, cytomegalovirus, or Epstein-Barr virus (21-23). These pathogens share epitopes with peripheral nerve components, leading to an autoimmune response through molecular mimicry. In demyelinating GBS, myelin sheaths are targeted, while axonal forms like AMAN and AMSAN affect axonal membranes. Both cellular and humoral responses are activated: T-cells and macrophages infiltrate nerves, causing inflammation and demyelination, while anti-ganglioside antibodies (e.g., anti-GM1, anti-GQ1b) target neuronal membranes, resulting in immune-mediated damage (24,25).

In GBS, peripheral nerve damage arises through demyelination or axonal injury. In demyelinating types like AIDP, the immune system attacks Schwann cells, disrupting myelin and impairing nerve conduction, leading to weakness, areflexia, and sensory loss. Electrophysiology often reveals slowed conduction velocities. In axonal forms, such as AMAN and AMSAN, the immune response targets axons directly, causing degeneration and often irreversible deficits due to slower axonal regrowth. Axonal forms progress rapidly, sometimes resulting in respiratory failure and poorer outcomes, requiring prompt recognition and possible ventilatory support. Electrodiagnostic subtype classification into AIDP, AMAN or AMSAN is not helpful in the early diagnosis of GBS and currently has no bearing on management and treatment (26-29).

Autonomic nervous system involvement in GBS, affecting around 70% of cases, leads to severe complications, including arrhythmias, blood pressure instability, and gastrointestinal dysmotility. The pathophysiology remains unclear but likely involves immune-mediated damage to autonomic fibers, alongside somatic nerve damage. Cardiovascular effects, such as bradycardia, tachycardia, orthostatic hypotension, and paroxysmal hypertension, significantly increase morbidity. Gastrointestinal dysmotility, including ileus, requires careful monitoring. The autonomic system's role in homeostasis complicates GBS management, necessitating continuous monitoring and intensive supportive care to manage these life-threatening autonomic disturbances effectively (30,31).

The inflammatory processes in GBS involve a cascade of immune responses, with pro-inflammatory cytokines like IL-17, IL-6, and TNF- $\alpha$  playing crucial roles in the immune attack on peripheral nerves. The complement system activation forms membrane attack complexes, disrupting neural integrity and worsening nerve damage. This inflammatory response not only impairs nerve function but also increases metabolic demand, contributing to the hypermetabolic state in severe GBS cases. In axonal variants, ganglioside antibodies (e.g., anti-GM1) bind to the nodes of Ranvier, activating complement and disrupting axonal conduction, driving the aggressive progression of these forms (32,33).

The pathophysiological changes in GBS manifest as ascending, symmetric motor weakness and areflexia, with weakness typically starting in the legs and advancing to the arms and facial muscles. Severe cases may involve respiratory muscles, requiring mechanical ventilation. Sensory symptoms, though milder than motor issues, often include paresthesia and numbness. Clinical progression often mirrors the underlying pathophysiology, making

early recognition of respiratory and autonomic complications vital. Without timely intervention, these can lead to respiratory failure, arrhythmias, and high morbidity or mortality, underscoring the need for vigilance by EPs for early signs and necessary support.

Genetic and environmental factors may influence GBS development and severity. While no specific mutations are definitively linked to GBS, polymorphisms in immune-regulating genes related to T-cell activation and cytokine production are under investigation (34). Environmental triggers, such as infections or vaccinations, play a role in initiating the immune response that leads to GBS (35,36). The pathophysiology involves immune-mediated nerve damage, with varying degrees of demyelination, axonal injury, and autonomic dysfunction. For EPs, understanding these mechanisms is essential, as rapid disease progression and severe complications necessitate prompt recognition and intervention to improve patient outcomes.

### Section 3: Clinical Manifestations

GBS is an acute, rapidly progressive, immune-mediated polyradiculoneuropathy, presenting a significant challenge for EPs due to its wide-ranging clinical spectrum and potential for severe, life-threatening complications. Prompt recognition and intervention in the ED are paramount to preventing irreversible morbidity, such as respiratory failure and autonomic instability. The clinical manifestations of GBS can be classified into three primary categories: motor symptoms, sensory disturbances, and autonomic dysfunction, all of which demand urgent attention in the acute care setting (37-40).

#### 3.1. Motor Symptoms

Motor involvement is the most prominent and defining feature of GBS patients.

*Progressive Muscle Weakness:* The hallmark of GBS is symmetrical, ascending muscle weakness, beginning distally in the lower limbs and gradually spreading proximally. The weakness often progresses over hours to days, ascending to involve the upper limbs, facial muscles, and respiratory muscles. In the ED, it is crucial to assess the rate of progression, as patients may deteriorate rapidly. In severe cases, patients may experience quadriplegia or facial diplegia, necessitating close neurological monitoring.

*Areflexia:* The absence or marked reduction of deep tendon reflexes is a key diagnostic feature, present in most GBS cases. Reflexes typically

diminish early in the disease course and can provide an important diagnostic clue in the ED when coupled with progressive weakness.

*Respiratory Failure:* Weakness of the diaphragm and intercostal muscles can lead to respiratory insufficiency, with up to 30% of GBS patients requiring mechanical ventilation. In the ED, early recognition of impending respiratory failure is critical. Signs of respiratory compromise, such as a vital capacity <20 mL/kg or a negative inspiratory force <30 cm H<sub>2</sub>O, should prompt immediate intervention, including possible intubation and ICU transfer. Respiratory monitoring is a cornerstone of ED management, as the progression to respiratory failure can be rapid and unpredictable.

### 3.2. Sensory Disturbances

Although motor symptoms dominate the clinical picture, sensory disturbances are also frequently observed in GBS patients:

*Paresthesias:* Mild sensory symptoms, such as tingling, numbness, or “pins and needles,” often precede motor weakness and are typically more pronounced in the extremities (hands and feet). These symptoms are important early indicators but are rarely disabling.

*Hypoesthesia and Sensory Loss:* As the disease progresses, patients may experience diminished sensation, particularly in the distal extremities. Although less prominent than motor symptoms, sensory deficits can exacerbate functional impairment by contributing to unsteady gait or falls, particularly in older adults. EPs should conduct a thorough sensory exam to document the extent of involvement.

*Pain:* While not always emphasized, neuropathic pain affects up to two-thirds of patients with GBS. This pain is often described as deep, aching, or burning and may complicate management. In the ED, controlling pain with appropriate analgesia (e.g., gabapentinoids or opioids) is important for patient comfort, though this may not be a priority in the initial resuscitative phase.

### 3.3. Autonomic Dysfunction

Autonomic nervous system involvement is a serious and often life-threatening component of GBS, warranting meticulous monitoring in the EDs:

*Cardiovascular Instability:* Dysautonomia, present in up to 65% of GBS patients, can manifest as labile blood pressure (e.g., alternating hypotension and hypertension), cardiac arrhythmias (tachycardia, bradycardia, or

heart block), and orthostatic hypotension. These autonomic disturbances can cause sudden, dramatic fluctuations in vital signs, increasing the risk of syncope, cardiac arrest, or stroke. Continuous cardiac monitoring and prompt intervention are essential, especially in patients presenting with bradyarrhythmias or hypertensive emergencies.

*Sudden Death Risk:* Severe dysautonomia can result in fatal outcomes if not promptly recognized and managed in the ED. Bradycardia and asystole are the most feared complications. Therefore, EPs must maintain a high index of suspicion and have low thresholds for advanced cardiac life support interventions.

*Gastrointestinal and Genitourinary Dysfunction:* Autonomic involvement may also manifest as gastroparesis, leading to abdominal distention, nausea, and vomiting, or as urinary retention, increasing the risk of bladder overdistension or infection. In the ED, patients with suspected autonomic dysfunction should be monitored for signs of ileus or urinary retention, with appropriate interventions such as catheterization if necessary.

### **3.4. Cranial Nerve Involvement**

Cranial neuropathy is seen in approximately 45-50% of GBS cases, and its presence can add complexity to the diagnosis in the EDs:

*Facial Weakness (Bilateral Facial Diplegia):* Bilateral facial weakness is common, affecting around half of GBS patients. This can lead to difficulties in facial expressions, speaking, or swallowing (dysphagia), increasing the risk of aspiration.

*Ophthalmoplegia:* In some cases, patients may present with ophthalmoplegia, including restricted eye movements and diplopia, due to involvement of the third, fourth, or sixth cranial nerves. This may mimic other neurological conditions, emphasizing the need for thorough neurological assessment in the ED.

*Bulbar Palsy:* Severe cases of GBS can involve the bulbar muscles, leading to dysarthria, dysphagia, and an increased risk of aspiration pneumonia. Patients presenting with bulbar symptoms should be monitored closely for airway compromise and referred for urgent swallowing evaluations.

### **3.5. Sensory-Motor Variant: Miller Fisher Syndrome**

Miller Fisher Syndrome (MFS) is a rare variant of GBS, representing about 5% of GBS cases. It is characterized by the triad of ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia. In the ED, MFS can be difficult to diagnose as patients

typically present with eye movement abnormalities and ataxia, rather than the typical limb weakness seen in GBS. Early recognition is crucial, as MFS can lead to severe complications such as respiratory failure or autonomic dysfunction, similar to classic GBS (41).

While the diagnosis is primarily clinical, an anti-GQ1b antibody test can confirm MFS, although it may not be available in the ED. Treatment with immunotherapy, including IVIG or plasmapheresis, can significantly improve outcomes. MFS generally has a better prognosis than classic GBS, but urgent identification and management are necessary to prevent further complications. ED physicians should be vigilant for MFS in patients with the characteristic triad and initiate prompt care to ensure better recovery and minimize risks.

#### Section 4: Diagnosis

Diagnosing GBS in the ED presents unique challenges due to the variable and often subtle early manifestations of the disease (24). GBS is a rapidly progressive, immune-mediated polyneuropathy that requires timely identification and intervention to prevent life-threatening complications, such as respiratory failure. The diagnosis of GBS involves a combination of clinical evaluation, laboratory tests, and neurophysiological studies. EPs must maintain a high index of suspicion, especially in patients presenting with progressive weakness, areflexia, and recent history of an antecedent infection.

The initial clinical assessment of patients suspected of having GBS is critical. The hallmark of GBS is the acute onset of symmetrical, ascending weakness, typically beginning in the lower limbs and progressing to involve the upper limbs and respiratory muscles (42,43). A thorough neurological examination is essential and should focus on identifying signs such as:

*Weakness:* Patients may report difficulty with walking, standing, or performing activities requiring fine motor skills. The weakness is typically flaccid and progressive, often ascending from the legs to the arms.

*Areflexia:* Deep tendon reflexes are diminished or absent in most patients with GBS. A complete loss of reflexes in the lower extremities is one of the most reliable early signs of the syndrome.

*Sensory Disturbances:* While sensory deficits are generally less pronounced than motor symptoms, patients may report tingling, numbness, or paresthesia, primarily in the extremities.



*Autonomic Dysfunction:* Signs of autonomic involvement, such as fluctuating blood pressure, cardiac arrhythmias, or bladder dysfunction, are seen in up to 70% of cases and may signal more severe disease progression.

Given the overlap of symptoms with other neurological conditions, a detailed history, including recent infections or vaccinations, is paramount in guiding the diagnosis.

Cerebrospinal fluid (CSF) analysis is a crucial diagnostic tool in confirming GBS. It typically shows elevated protein levels with a normal white blood cell count, a phenomenon known as albuminocytologic dissociation. This finding is strongly suggestive of GBS and often appears within the first week of symptom onset. However, in the very early stages of the disease, CSF protein levels may be normal, which means repeat testing may be necessary if clinical suspicion persists. This highlights the importance of ongoing monitoring in patients where GBS is suspected but not definitively diagnosed.

Nerve conduction studies and electromyography play a critical role in confirming the diagnosis of GBS. These tests demonstrate evidence of demyelination or axonal damage, depending on the subtype of GBS. Demyelinating features include slowed conduction velocities, prolonged latencies, and conduction blocks, while axonal variants may show reduced amplitude of motor responses. Early electrophysiological testing is vital in differentiating GBS from other causes of acute flaccid paralysis, such as transverse myelitis or metabolic disorders.

Although imaging studies are not routinely required for the diagnosis of GBS, magnetic resonance imaging (MRI) can be useful in excluding other conditions such as spinal cord compression or transverse myelitis in cases of diagnostic uncertainty. In some patients, MRI may show enhancement of the spinal nerve roots or cauda equina, which supports a diagnosis of GBS, particularly in patients with atypical presentations.

For a detailed review of various imaging presentations of GBS, please refer to the article on Radiopaedia.org under the title *Guillain-Barré Syndrome* (44).

Routine laboratory tests, including complete blood count, metabolic panel, and inflammatory markers, are essential to rule out alternative diagnoses that may present with similar symptoms, such as infectious or metabolic disorders. Antiganglioside antibody testing can also aid in identifying specific subtypes of GBS, particularly in patients with the Miller Fisher variant, where anti-GQ1b antibodies are commonly present.

Several diagnostic criteria have been established to aid clinicians in diagnosing GBS, the most widely used being those set forth by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (42,45). Key diagnostic features include:

***Progressive weakness in more than one limb:*** This is a defining characteristic of GBS, with weakness typically developing over days to weeks.

***Areflexia:*** The absence or significant reduction of deep tendon reflexes is a critical clinical sign.

***Symmetry:*** The weakness is usually symmetrical and predominantly affects the distal muscles before advancing proximally.

***Antecedent illness:*** Many patients report a preceding viral or bacterial infection, most commonly gastrointestinal or respiratory in nature.

These criteria, when combined with supportive findings from CSF analysis and electrophysiological studies, allow for a timely and accurate diagnosis of GBS. Early identification of GBS is crucial for improving outcomes, as delays can lead to respiratory decline or autonomic instability. EPs should recognize early signs, such as progressive weakness and recent infections. Prompt treatment with IVIG or plasmapheresis reduces morbidity and mortality, emphasizing the importance of early intervention.

## Section 5: Management Strategies

The management of GBS requires a prompt, multidisciplinary approach to prevent severe complications such as respiratory failure, autonomic instability, and permanent motor deficits. The primary goals are to stabilize the patient, mitigate the autoimmune-mediated damage, and initiate appropriate therapies to promote recovery. In the acute setting, early recognition and intervention are paramount, with supportive care, immunomodulatory treatment, and long-term monitoring forming the pillars of management. In the acute phase of GBS, immediate intervention is critical, with a focus on respiratory support, immunomodulatory therapy, and prevention of complications related to autonomic dysfunction.

Respiratory failure is a leading cause of mortality in GBS. Continuous monitoring of respiratory function is mandatory, particularly through serial assessments of forced vital capacity (FVC) and negative inspiratory force (NIF). Intubation and mechanical ventilation should be considered when the FVC drops below 20 mL/kg or the NIF falls under 30 cm H<sub>2</sub>O. Non-invasive ventilation may be used temporarily, but invasive mechanical support should not be delayed when deterioration is suspected. Early

consultation with critical care teams is essential for patients showing signs of respiratory distress.

Plasma exchange is an established first-line treatment for GBS, aimed at reducing circulating autoantibodies and immune complexes that contribute to peripheral nerve demyelination. The typical protocol involves 5 to 6 exchanges of 40–50 mL/kg plasma per session, performed over 10–14 days, with treatment duration adjusted based on clinical severity and progression. Plasma exchange should be initiated within the first two weeks of symptom onset to maximize efficacy, as studies show improved recovery times and reduced long-term disability when therapy is administered early (46).

IVIg represents an alternative first-line treatment to plasma exchange and is especially useful in settings where plasmapheresis is contraindicated or logistically challenging (47). IVIg is administered at a dose of 2 g/kg, typically over 5 consecutive days (e.g., 400 mg/kg/day), and works by modulating the immune system and neutralizing autoantibodies. Evidence suggests that IVIg is most effective when initiated within 2 weeks of symptom onset and that it produces outcomes comparable to plasma exchange. IVIg is often preferred for its ease of administration, particularly in outpatient or resource-limited settings.

After the acute phase of GBS is managed, attention shifts to long-term recovery and rehabilitation. Early initiation of a multidisciplinary rehabilitation program is vital, starting with physical therapy focusing on range of motion, muscle strengthening, and mobility training. For patients on prolonged mechanical ventilation, respiratory rehabilitation is essential to prevent complications like ventilator-associated pneumonia. Intensive rehabilitation may last 6 to 12 months, depending on the severity. Additionally, patients are at risk for venous thromboembolism, requiring prophylactic anticoagulation. Prevention of pressure ulcers and muscle contractures is also critical, achieved through repositioning and ongoing physical therapy.

Autonomic dysfunction in GBS patients can cause serious complications such as arrhythmias, blood pressure instability, and gastrointestinal issues, affecting up to 30% of patients. Continuous monitoring of autonomic functions is vital, particularly in EDs and intensive care settings. Cardiac monitoring involves telemetry, with symptomatic bradycardia potentially requiring atropine (0.5 mg IV, repeat every 3–5 minutes, up to 3 mg). Severe bradycardia may necessitate temporary pacing. Blood pressure fluctuations should be managed with vasopressors or antihypertensive agents, depending on the patient's condition. Gastrointestinal issues like gastroparesis may be

treated with metoclopramide (10 mg orally or IV). Urinary retention can be managed with intermittent or indwelling catheterization.

Long-term follow-up is crucial for GBS patients to monitor recovery, detect relapses, and manage residual deficits (48). Neurological evaluations should be conducted periodically to assess motor and sensory function recovery. Nerve conduction studies and electromyography help evaluate nerve regeneration, with follow-up every 3 to 6 months during the first year. Chronic neuropathic pain, common in GBS survivors, requires management with medications such as gabapentin (300 mg daily, titrated up to 1200 mg) or amitriptyline (25 mg at bedtime, titrated to 100 mg daily). Pain management should be tailored to the patient, incorporating physical therapy and psychological support as needed.

Educating patients and families about GBS is essential for improving treatment adherence, recognizing early signs of relapse, and addressing psychosocial challenges. Patients should be taught to identify relapse symptoms, such as new muscle weakness, tingling, or autonomic dysfunction, to facilitate early intervention and prevent deterioration. The psychological burden of GBS requires supportive care, including counseling and access to support groups. Families should be involved in care and educated about long-term rehabilitation strategies, emphasizing the importance of continued physical and occupational therapy. In conclusion, comprehensive management involving immunomodulatory treatment, supportive care, and rehabilitation is key to improving outcomes and quality of life for GBS patients.

## Section 6: Prognosis and Outcomes

The prognosis and outcomes of GBS are closely tied to the timing of diagnosis and treatment initiation (49). Early recognition and intervention can significantly mitigate the risk of complications and improve survival rates. The progression of GBS varies, but timely treatment is essential to address acute symptoms such as muscle weakness and respiratory failure, while also minimizing long-term sequelae. The presence of pre-existing conditions, such as diabetes or autoimmune disorders, can further influence recovery trajectories and the likelihood of relapses.

The short-term prognosis for GBS patients depends significantly on the severity of symptoms at treatment initiation (50). Early detection and prompt treatment are essential to minimize morbidity and mortality. Literature suggests that 5% to 10% of patients may face life-threatening complications, including respiratory failure and autonomic dysfunction.

Early administration of immunotherapy, such as IVIG or plasmapheresis, improves outcomes, with most patients showing improvement within two to four weeks. Those receiving care in intensive care settings have better short-term results, including reduced respiratory complications and shorter hospital stays, due to vigilant monitoring. EPs play a crucial role in the acute management of GBS, recognizing early symptoms like rapid weakness and sensory changes, and initiating treatment quickly. Their expertise ensures that patients receive timely immunotherapy and supportive care, improving prognosis and reducing the risk of severe complications.

The long-term prognosis for GBS varies, with 60% to 80% of patients achieving substantial recovery within six months to a year, though some may experience residual weakness, fatigue, or sensory disturbances (48). Recurrence rates are low (2% to 5%), but may occur, particularly following infections. The risk of developing Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy may also be elevated. Cognitive and functional recovery are key to long-term outcomes. While many regain their pre-morbid functional status, 20% to 30% may have lasting impairments that affect their quality of life. Recovery is influenced by initial disability, recovery speed, and complications such as respiratory failure. A multidisciplinary approach, including neurologists and rehabilitation specialists, is often needed to support comprehensive recovery, promoting reintegration into daily activities and improving well-being.

Early recognition and timely treatment of GBS are critical for improving prognosis and preventing complications such as respiratory failure and autonomic instability. Delayed diagnosis can significantly worsen patient outcomes, while early intervention with therapies like IVIG or plasmapheresis has been shown to reduce morbidity and mortality. Establishing protocols for rapid identification of GBS in EDs allows healthcare providers to initiate treatment quickly, which is crucial for preventing severe progression. EPs, often the first to encounter these patients, play a key role in facilitating early diagnosis and intervention through rapid assessments.

Comorbid conditions, such as diabetes, chronic lung disease, and autoimmune disorders, can complicate the course of GBS and impact recovery (1,3) These conditions are associated with more severe disease presentations and longer recovery periods. Patients with pre-existing respiratory issues, for example, are at greater risk for respiratory failure, necessitating proactive management. A collaborative, multidisciplinary approach involving neurologists, physiatrists, and other healthcare providers

is essential to address the full range of patient needs, optimize treatment, and improve outcomes.

## Section 7: Conclusion

In summary, GBS is a complex and potentially life-threatening condition characterized by rapid-onset muscle weakness and paralysis, often following an infectious illness. This syndrome poses significant challenges in diagnosis and management, necessitating a high level of clinical suspicion among healthcare providers, particularly in EDs. Early recognition and intervention remain paramount, as timely treatment can significantly improve both short-term and long-term outcomes.

The role of EPs is critical in the management of GBS. Their expertise in rapid assessment and decision-making can facilitate prompt interventions, thereby improving patient outcomes and reducing the risk of complications. The integration of multidisciplinary care involving neurologists, rehabilitation specialists, and primary care providers is essential in addressing the multifaceted needs of patients recovering from GBS. Such collaborative approaches enhance the efficacy of treatment and support the holistic recovery of affected individuals.

### Pearls

1. **Early Recognition:** Prompt identification of GBS is critical for improving outcomes. EPs should maintain a high index of suspicion, particularly in patients presenting with rapid-onset weakness, sensory disturbances, or prior infections. Utilizing validated diagnostic criteria can aid in accurate identification.
2. **Timely Intervention:** Initiating treatment with IVIG or plasmapheresis within the first two weeks of symptom onset can significantly enhance recovery rates and reduce the severity of disability. Early intervention can help prevent complications such as respiratory failure and autonomic instability.
3. **Multidisciplinary Approach:** Employing a comprehensive care model that includes EPs, neurologists, physical therapists, and rehabilitation specialists is essential for optimizing recovery. This collaborative effort ensures that both neurological and functional rehabilitation needs are addressed, improving overall patient quality of life.

## **Pitfalls**

1. **Delayed Diagnosis:** Misdiagnosis or delayed recognition of GBS can lead to severe complications, including respiratory failure and prolonged hospitalization. EPs should be cautious of attributing symptoms to less serious conditions and should consider GBS in patients with recent viral infections or unexplained neurological symptoms.
2. **Inadequate Monitoring:** Patients with GBS may require close monitoring for complications such as respiratory failure, autonomic dysfunction, and deep vein thrombosis. Failure to recognize the need for intensive monitoring, especially during the acute phase, can lead to adverse outcomes.
3. **Overlooking Long-term Care Needs:** After the initial recovery, patients may experience residual symptoms and functional limitations that require ongoing rehabilitation and support. Neglecting the importance of long-term follow-up and comprehensive care can adversely affect the patient's recovery trajectory and quality of life. Ensuring a smooth transition to rehabilitation services is essential for optimal recovery.

## References

1. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397(10280):1214-1228. doi:10.1016/S0140-6736(21)00517-1
2. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717-727. doi:10.1016/S0140-6736(16)00339-1
3. Wakerley BR, Yuki N. Guillain-Barré syndrome. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(8):847-849. doi:10.1586/14737175.2015.1065732
4. Langille MM. Guillain-Barre Syndrome in Children and Adolescents. *Adv Pediatr*. 2023;70(1):91-103. doi:10.1016/j.yapd.2023.04.001
5. Ganti L, Rastogi V. Acute Generalized Weakness. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(4):795-809. doi:10.1016/j.emc.2016.06.006
6. Malek E, Salameh J. Guillain-Barre Syndrome. *Semin Neurol*. 2019;39(5):589-595. doi:10.1055/s-0039-1693005
7. Dash S, Pai AR, Kamath U, Rao P. Pathophysiology and diagnosis of Guillain-Barré syndrome - challenges and needs. *Int J Neurosci*. 2015;125(4):235-240. doi:10.3109/00207454.2014.913588
8. Shang P, Zhu M, Wang Y, et al. Axonal variants of Guillain-Barré syndrome: an update. *J Neurol*. 2021;268(7):2402-2419. doi:10.1007/s00415-020-09742-2
9. Elendu C, Osamuyi EI, Afolayan IA, et al. Clinical presentation and symptomatology of Guillain-Barré syndrome: A literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(30):e38890. doi:10.1097/MD.00000000000038890
10. Habib AA, Waheed W. Guillain-Barré Syndrome [published correction appears in *Continuum (Minneap Minn)*. 2023 Dec 1;29(6):1921-1922. doi: 10.1212/CON.0000000000001397]. *Continuum (Minneap Minn)*. 2023;29(5):1327-1356. doi:10.1212/CON.0000000000001289
11. Sejvar, J. J., Baughman, A. L., Wise, M., & Morgan, O. W. (2011). Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 36(2), 123–133. <https://doi.org/10.1159/000324710>
12. Xu L, Zhao C, Bao Y, et al. Variation in worldwide incidence of Guillain-Barré syndrome: a population-based study in urban China and existing global evidence. *Front Immunol*. 2024;15:1415986. Published 2024 Sep 10. doi:10.3389/fimmu.2024.1415986
13. Benamer HT, Bredan A. Guillain-Barré syndrome in Arab countries: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2014;343(1-2):221-223. doi:10.1016/j.jns.2014.05.065



14. Bragazzi NL, Kolahi AA, Nejadghaderi SA, et al. Global, regional, and national burden of Guillain-Barré syndrome and its underlying causes from 1990 to 2019. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):264. Published 2021 Nov 11. doi:10.1186/s12974-021-02319-4
15. Levison LS, Thomsen RW, Markvardsen LK, Christensen DH, Sindrup SH, Andersen H. Pediatric Guillain-Barré Syndrome in a 30-Year Nationwide Cohort. *Pediatr Neurol*. 2020;107:57-63. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.017
16. Madden J, Spadaro A, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Guillain-Barré syndrome. *Am J Emerg Med*. 2024;75:90-97. doi:10.1016/j.ajem.2023.10.036
17. McGillicuddy DC, Walker O, Shapiro NI, Edlow JA. Guillain-Barré syndrome in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2006;47(4):390-393. doi:10.1016/j.annemergmed.2005.05.008
18. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, et al. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:5-16. doi:10.1016/j.ejpn.2020.01.003
19. Li X, Zhang C. Guillain-Barré syndrome after surgery: a literature review. *Front Neurol*. 2024 Apr 4;15:1368706. doi: 10.3389/fneur.2024.1368706
20. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(8):469-482. doi:10.1038/nrneurol.2014.121
21. Finsterer J. Triggers of Guillain-Barré Syndrome: *Campylobacter jejuni* Predominates. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14222. Published 2022 Nov 17. doi:10.3390/ijms232214222
22. Dourado Junior MET, Sousa BF, Costa NMCD, Jeronimo SMB. Cytomegalovirus infection in Guillain-Barré syndrome: a retrospective study in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79(7):607-611. doi:10.1590/0004-282X-ANP-2020-0464
23. Taheraghdam A, Pourkhanjar P, Talebi M, et al. Correlations between cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, anti-ganglioside antibodies, electrodiagnostic findings and functional status in Guillain-Barré syndrome. *Iran J Neurol*. 2014;13(1):7-12.
24. van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst*. 2023;28(4):535-563. doi:10.1111/jns.12594

25. Yuki N. Guillain-Barré syndrome and anti-ganglioside antibodies: a clinician-scientist's journey. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2012;88(7):299-326. doi:10.2183/pjab.88.299
26. Bellanti R, Rinaldi S. Guillain-Barré syndrome: a comprehensive review. *Eur J Neurol.* 2024;31(8):e16365. doi:10.1111/ene.16365
27. Berciano J. The pathophysiological role of endoneurial inflammatory edema in early classical Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2024;237:108131. doi:10.1016/j.clineuro.2024.108131
28. Berciano J. Axonal pathology in early stages of Guillain-Barré syndrome. *Neurologia (Engl Ed).* 2022;37(6):466-479. doi:10.1016/j.nrleng.2020.08.001
29. Berciano J, Sedano MJ, Pelayo-Negro AL, et al. Proximal nerve lesions in early Guillain-Barré syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. *J Neurol.* 2017;264(2):221-236. doi:10.1007/s00415-016-8204-2
30. Zaeem Z, Siddiqi ZA, Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: an update. *Clin Auton Res.* 2019;29(3):289-299. doi:10.1007/s10286-018-0542-y
31. Chakraborty T, Kramer CL, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Dysautonomia in Guillain-Barré Syndrome: Prevalence, Clinical Spectrum, and Outcomes. *Neurocrit Care.* 2020;32(1):113-120. doi:10.1007/s12028-019-00781-w
32. Sun T, Chen X, Shi S, Liu Q, Cheng Y. Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid Cytokine Levels in Guillain Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurosci.* 2019;13:717. Published 2019 Jul 16. doi:10.3389/fnins.2019.00717
33. Li X, Yang L, Wang G, et al. Extensive cytokine biomarker analysis in serum of Guillain-Barré syndrome patients. *Sci Rep.* 2023;13(1):8354. Published 2023 May 23. doi:10.1038/s41598-023-35610-w
34. Khanmohammadi S, Malekpour M, Jabbari P, Rezaei N. Genetic basis of Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol.* 2021;358:577651. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577651
35. Shao SC, Wang CH, Chang KC, Hung MJ, Chen HY, Liao SC. Guillain-Barré Syndrome Associated with COVID-19 Vaccination. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(12):3175-3178. doi:10.3201/eid2712.211634
36. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Chapman J, Shoenfeld Y. Guillain-Barré syndrome--a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(2):121-130. doi:10.1007/s12016-010-8213-3
37. Sheikh KA. Guillain-Barré Syndrome. *Continuum (Minneapolis).* 2020;26(5):1184-1204. doi:10.1212/CON.0000000000000929

38. Lee SU, Kim HJ, Choi JY, Choi KD, Kim JS. Expanding Clinical Spectrum of Anti-GQ1b Antibody Syndrome: A Review. *JAMA Neurol.* 2024;81(7):762-770. doi:10.1001/jamaneurol.2024.1123
39. Cao X, Guo J, Yang Y, Yu Z, Pan H, Zhou W. Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in patients with primary Sjögren's syndrome. *Sci Rep.* 2024;14(1):5783. Published 2024 Mar 9. doi:10.1038/s41598-024-56365-y
40. Kong L, Wang J, Wu X, et al. Distribution characteristics of antinuclear antibodies in Guillain-Barré syndrome and its relationship with disease severity. *Clin Neurol Neurosurg.* 2024;244:108421. doi:10.1016/j.clineuro.2024.108421
41. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N; GBS Classification Group; GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification [published correction appears in *Nat Rev Neurol.* 2014 Nov;10(11):612]. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(9):537-544. doi:10.1038/nrneurol.2014.138
42. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain.* 2014;137(Pt 1):33-43. doi:10.1093/brain/awt285
43. van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse Med.* 2013;42(6 Pt 2):e193-e201. doi:10.1016/j.lpm.2013.02.328
44. Sharma R. Guillain-Barré syndrome. *Radiopaedia.* Updated October 6, 2024. Accessed November 14, 2024. <https://radiopaedia.org/articles/guillain-barre-syndrome-2>
45. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):671-683. doi:10.1038/s41582-019-0250-9
46. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD001798. Published 2017 Feb 27. doi:10.1002/14651858.CD001798.pub3
47. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(9):CD002063. Published 2014 Sep 19. doi:10.1002/14651858.CD002063.pub6
48. Haridy NA, Shehab MM, Khedr EM. Long-term outcomes of plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for the treatment of Guillain-Barré Syndrome: A double-blind, randomized clinical trial. *Restor Neurol Neurosci.* 2023;41(5-6):203-217. doi:10.3233/RNN-231369
49. Busl KM, Fried H, Muehlschlegel S, et al. Guidelines for Neuroprognostication in Adults with Guillain-Barré Syndrome [published correction

- appears in *Neurocrit Care*. 2023 Jun;38(3):832. doi: 10.1007/s12028-023-01726-0] [published correction appears in *Neurocrit Care*. 2023 Dec;39(3):752. doi: 10.1007/s12028-023-01830-1]. *Neurocrit Care*. 2023;38(3):564-583. doi:10.1007/s12028-023-01707-3
50. Wen P, Wang L, Liu H, et al. Risk factors for the severity of Guillain-Barré syndrome and predictors of short-term prognosis of severe Guillain-Barré syndrome. *Sci Rep*. 2021;11(1):11578. Published 2021 Jun 2. doi:10.1038/s41598-021-91132-3



## Kromozom 22

Erdal Tunç<sup>1</sup>

Figen Koç Direk<sup>2</sup>

### Özet

Akrosentrik kromozom çiftlerinden biri olan kromozom 22 51,304,566 bç fiziksel büyüklüğe sahiptir. Kromozom 21'den sonra genomdaki ikinci en küçük kromozomdur. Üzerinde 949 gen ve 314 psödogen bulunmaktadır. Kısa kolunda (p kolunda) ribozomal RNA genlerini taşımaktadır. Komplit anöploidileri yaşamla bağdaşmadığı için kromozom 22'nin tam trizomi veya monozomisine sahip fetüslerin büyük çoğunluğu gebelik sürecini tamamlayamamaktadır. Bunun doğal sonucu olarak canlı doğan trizomi ve monozomi 22 olguları çok büyük oranda mozaik formdadırlar. Kromozom 22 çok çeşitli hastalık veya sendromlarla ilişkili bulunmuştur. Bu hastalık veya sendromlar arasında Nörofibromatoz Tıp 2, 22q11.2 Delesyon Sendromu, 22q11.2 Duplikasyon Sendromu, 22q13.3 Delesyon Sendromu, Kronik Miyeloid Lösemi, Ewing Sarkoma, Dermatofibrosarkoma Protuberans, Kedi Gözü Sendromu sayılabilirler. Kromozom 22 üzerinde 1 kb ve bundan daha büyük dizilere ait çok sayıda segmental duplikasyon bölgeleri bulunmaktadır. Bu segmental duplikasyon olguları arasında önemli olanlardan biri, kromozom 14'ten kromozom 22'nin en yakın perisentromerik bölgesine taşınmış olan yaklaşık 400 kb' lik duplike dizidir. Bu bölümde kromozom 22'nin fiziksel özellikleri, varyasyonları, gen kompozisyonu ve ilişkili olduğu hastalıklar konuları ele alınacaktır.

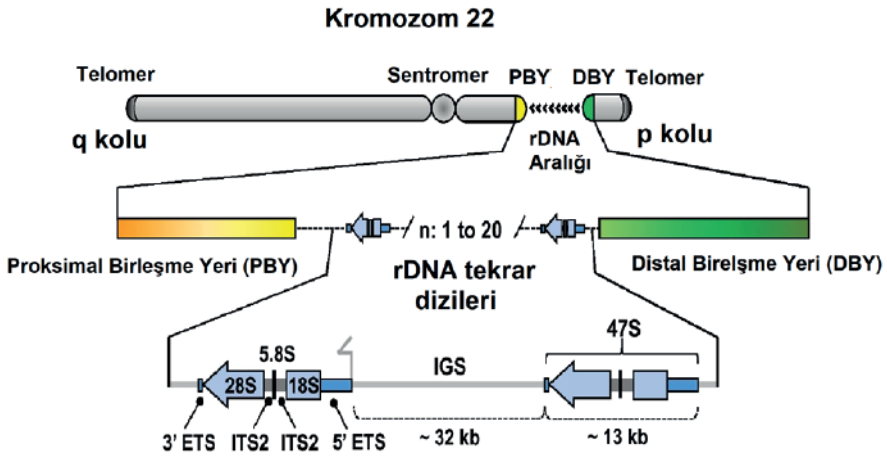
- 1 Prof. Dr. Erdal TUNÇ. Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, erdaltunc@artuklu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-4964-1004
- 2 Dr. Öğr. Üyesi Figen KOÇ DİREK. Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, figenkocdirek@artuklu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-4748-2110

## Kromozom 22

### 1. Fiziksel Özellikleri

Kromozom 22, insan kromozomları içerisinde en küçük ikinci kromozomdur. Beş akrosentrik kromozom çiftinden birisidir. Dizi yapısı bütünüyle belirlenen ilk kromozomdur (1-3).

Diğer akrosentrikler gibi kısa kolları üzerinde ardışık tekrar dizileri taşır ve bu tekrar dizilerinden bir kısmı ribozomal RNA genlerini kodlayan diziler şeklindedir (Şekil 1).



Şekil 1. Kromozom 22'nin temsili şematik görünümü. rDNA dizileri PBX (proximal junction) ve DBY (distal junction) bölgeleri arasında yerleşmişlerdir. Yirmi ikinci kromozom üzerindeki rDNA ünite sayısı (n) 1 ile 20 arasındadır. 13 kb'lık transkribe olan 47S rDNA bölgesi mavi ok ile gösterilmiştir. Her rDNA ünitesi 47S rRNA dizisi, 32 kb genler arası spaysır dizi, 5'ETS, 18S, ITS1, 5.8S, ITS2, 28S ve 3'ETS dizilerinden oluşmaktadır. Intergenic spacer sequence (IGS) : genler arası spaysır dizi; external transcribed spacer (ETS): transkripsiyona uğrayan harici (dıştan ekli) spaysır diziler; Internal transcribed spacer (ITS): transkripsiyona uğrayan dahili spaysır diziler (4,5) kaynaklarından Türkçeleştirilmiştir.

Yirmi ikinci kromozomun uzun kolu diğer kromozomlara kıyasla zengin gen içeriğine sahiptir. DiGeorge sendromu, kedi gözü sendromu, nörofibromatoz tip II gibi pek çok hastalıkla ilişkilidir. Yine üzerinde şizofreniye yakınlık lokusu bulunmaktadır. Yirmi ikinci kromozom, Glutasyon S-transferazlar, Ret-finger benzeri proteinler, forbolinler, apolipoproteinler ve b-kristalin proteinleri kodlayan gen ailelerini duplike şekilde taşımaktadır. Yine  $\gamma$ -glutamil transferaz ve BCR benzeri gen aileleri

22'inci kromozom üzerinde bulunmaktadırlar. Yirmi ikinci kromozom üzerinde bulunan bazı gen aileleri geniş kromozom bölgelerine (diğer genler arasında) dağılmış şekilde lokalize olmuşlardır. Üzerindeki en kısa gen 1 kb, en uzun gen 583 kb lık bir DNA parçalarına karşılık gelmektedirler. İçerdiği ortalama bir genin büyüklüğü 19,2 kb'dır. Üzerinde bulunan fosfatidilinozitol 4-kinaz alfa (PIK4CA) geni 54 ekzon içerir, bu ekzon sayısı ile en çok ekzon içeren gen olma özelliğindedir. grch37.ensembl.org verilerine göre 22'inci kromozom bütün olarak 51, 304, 566 bç fiziksel büyüklüğe sahiptir (Human Genom Poster-2009'de 22'inci kromozomun 49 milyon bç'i büyüklüğünde olduğu ifade edilmiştir). Dört yüz doksan dokuz kodlama yapan gen, 450 kodlama yapmayan gen (RNA kodlayan ancak kodladığı RNA'nın proteine dönüşmediği genler) ve 314 de psödogen içermektedir (6,7). Kromozom 22'nin tüm kodlama yapan dizlerinin yaklaşık % 20 civarındaki miktarı psödogen karakterindedir. Bu genler karakteristik ekson-intron yapısı göstermemektedirler. Bu haliyle parental versiyonlarının splaying geçirmiş hallerini temsil ettikleri düşünülmektedir. İntronları çıkarılmış bir kısım psödogenler immunoglobulin k değişken genleri, b-crystallin genleri, CYP2D7, CYP2D8, GGT ve BCR gen ailelerinin duplike segmentlerini temsil etmektedirler. Psödogenler 22'inci kromozomun bütün dizisi boyunca dağılım göstermişlerdir. Aktif genlerin intron bölgelerinin içerisine yerleşmiş olanları da mevcuttur. Yirmi altı psödogenden oluşan bir psödogen kümesi sentromere bitişik 1,5 Mb'lık bölgeye yerleşmiştir. Yirmi ikinci kromozomun yarıya yakını dağılmış veya tandem tekrar dizilerinden oluşmaktadır. Yirmi ikinci G+C dizi içeriği ortalama değer olarak % 47 olarak bulunmuştur, bu oran tüm insan genomunun ortalamasına (%42) göre daha yüksektir. Kromozomun bazı bölgeleri G+C baz içeriği bakımından daha zengin iken bazı bölgeleri G+C içeriği bakımından daha fakirdir. Örneğin sentromere en yakın pozisyondaki 2 Mb'lık bölge G+C baz içeriği bakımından görece fakirdir (%40'ın altında G+C içeriğine sahip). Yine sentromere göre 16 Mb ile 18,8 Mb arasındaki bölge % 45'in altında G+C baz kompozisyonu göstermektedir. G+C baz içeriği bakımından zengin olarak kabul edilen bölgeler %55'in üzerinde G+C baz içeriği olan bölgelerdir. Örneğin sentromerin pozisyonuna göre 20,1 ile 23,4 Mb arasındaki bölge G+C baz içeriği bakımından zengin bölge özelliğindedir. Bu verilerden diğer omurgalıların genom yapılarına benzer olarak insan 22'inci kromozomunun da farklı G+C baz içeriğine sahip izokorlar şeklinde segmente olduğu gözlenmektedir. G+C baz içeriği bakımından zengin izokorlar çokça gen ve Alu dizileri içermektedirler. Bu bölgeler kromozom yapısında daha çok R bantlarına karşılık gelmektedirler. Buna karşın G+C baz içeriği bakımından fakir izokorlar düşük oranda gen ve



Alu dizileri içerirler. Bu bölgeler kromozom yapısında G bantlarına karşılık gelmektedirler. Yirmi ikinci kromozomun tüm dizisinin % 41.9'u interspers ve ardışık tekrar dizi ailelerinden oluşmaktadır (Tablo 1). Sentromerin başlangıcından 500 kb uzakta 120 kb büyüklüğünde ardışık tekrarlı satellit dizi bloğu (D22Z3 dizisi) bulunmaktadır. D22Z3 dizileri telomer bölgesinde 80 kb büyüklüğünde ve satellit 2 tekrar dizileri kümesi şeklinde bulunmaktadır. Sentromerik uca daha yakın pozisyonda yine alfoid satellit dizi tekrarları bulunmaktadır. Yirmi ikinci kromozom üzerinde düşük sayıda tekrar ünitelerinde oluşan diziler de bulunmaktadır. Örneğin bu kromozomun üzerinde immunoglobulin  $\lambda$  lokusu, immünoglobulin sentezleyen çok sayıda duplike geni ve psödogeni içermektedir. Benzer şekilde glutatyon S transferaz, b-kristalin, apolipoprotein, forbolin (APOBEC), lektin, CYP2D, LGALS1 ve LGALS2 genleri, 22'inci kromozom üzerindeki diğer duplike gen ailelerini temsil etmektedirler. 22 kromozom üzerinde 13 düşük kopya sayılı tekrar motifi bulunmaktadır ve bunlar 7 LCR22 (low-copy repeats) bölgesinde kümelenmişlerdir. Bunlar 22q11 bandında 6,5 Mb'lık uzunluğa yayılmışlardır. LCR22 bölgeleri gen ve psödogen setleri içermektedirler. Örneğin bu bölgeler g-glutamil transferaz genleri ve g-glutamil-transferaz ilişkili genleri içermektedirler. Yine sentromer start noktasından yaklaşık 16 Mb uzakta LCR22 tekrar dizileri ile belirli oranda dizi benzerliği gösteren bir bölge bulunmaktadır. Özellikle 22q11 bölgesi tekrar dizi kümeleri bakımından zengindir (1).

**Tablo1. Yirmi ikinci kromozomun İçerdiği interspers tekrar diziler**

Tekrar dizisi tipi	Toplam sayı	Büyükük (bp)	Büyükük (%)
Alu	20,188	5,621,998	16.80
HERV	255	160,697	0.48
Line1	8,043	3,256,913	9.73
Line2	6,381	1,273,571	3.81
LTR	848	256,412	0.77
MER	3,757	763,390	2.28
MIR	8,426	1,063,419	3.18
MLT	2,483	605,813	1.81
THE	304	93,159	0.28
Other	2,313	625,562	1.87
Dinucleotide	1,775	133,765	0.40
Trinucleotide	166	18,410	0.06
Quadranucleotide	404	47,691	0.14
Pentanucleotide	16	1,612	0.0048
Other tandem	305	102,245	0.31
<b>Total</b>	<b>55,664</b>	<b>14,024,657</b>	<b>41.91</b>

(1) kaynağından Türkçeleştirilmiştir.

## 2. Yirmi İkinci Kromozomun Genetik Varyasyonları

Kromozom 22'nin mozaik olmayan trizomisi ve monozomisine prenatal dönemde rastlanabilmektedir. Spontan düşüklerde trizomi 16'dan sonraki en yaygın anöploidi yirmi ikinci kromozom trizomisidir. Canlı doğan trizomi ve monozomi 22 olgularının kahir ekseriyeti mozaik formdadır. Bunlarında az bir kısmı uzun yaşamaktadırlar. Az sayıda canlı doğan komplit trizomi 22 ile doğan bebekler kötü prognoz göstermekte ve ortalama 3-4 gün yaşayabilmektedirler (8,9). Bir çalışmada komplit trizomi 22 ile doğup 29 gün yaşamış bir olgu rapor edilmiştir. Canlı doğan bu olguda dolikosefali, hipertelorizm, düzleşmiş burun kökü, displastik kulaklar, mediyal damak yarığı, anal atrezi, hipospadias gibi fenotipik bulgulara rastlanmıştır. Yine bu çalışmada 2 dakika ile 18 ay arasındaki, çeşitli sürelerde hayatta kalmış komplit trizomi 22 olgularının listesi verilmiştir. Bu listede sunulan olgularda çeşitli kombinasyonlarda kranial anomaliler, displastik kulaklar, hipertelorizm, epikantal katlanma, yarı damak, düzleşmiş burun kökü, mikrognati, kısa boyun, kardiyak anomaliler, böbrek anomalileri, genital anomaliler ve anormal anus formasyonlarına rastlanmıştır (9). Bunun yanı sıra komplit trizomi 22 olgularda cinsiyet organ anomalilerine de rastlanmıştır (10). Mozaik trizomi 22 olgularında trizomik hücrelerin oranı ve dağılımları fenotipik bulguları etkilemektedir. Buna karşın başlangıçta kromozom 22'nin 3 kopyasını taşıdığı halde trizomi kurtarma mekanizması ile bir kromozom kopyasını kaybeden, nihayetinde iki kromozom kopyası kalan hücrelerin fenotipe etkileri yoktur. Trizomi kurtarma mekanizması ile trizomik durumdan kurtulup dizomik duruma geçen hücrelerde, çoğu durumda, bir ebevynden gelen kromozom kopyası kaybedilir, kalan iki kromozom kopyası aynı ebeveynden gelir. Bu durumun da zararı yoktur, çünkü kromozom 22 üzerinde imprinting etkisi gösteren gen bilinmemektedir. Kromozom 22 üzerindeki özellikle gen bölgelerinde nokta mutasyonları da meydana gelebilmektedir. Bu nokta mutasyonlarının bir kısmı dominant veya resesif kalıtım modeli gösteren hastalıklara yol açmaktadırlar. Bu nokta mutasyonları genel olarak DNA replikasyonu sürecinde meydana gelen hatalardan kaynaklanmaktadır. Bu mutasyonların bazıları de novo olarak oluşmakta, bazıları ise ebeveynlerden aktarılmaktadırlar. Daha önce de belirtildiği gibi kromozom 22'nin q11 (22q11) bölgesi LCR tekrar dizileri bakımından zengindir. Bu tekrar dizileri mayoz sırasında, kromozom içi veya kromozomlar arası allellik olmayan yanlış homolog eşleşmelere ve hatalı rekombinasyonlara neden olabilmektedirler. Bu şekilde delesyonlar ve duplikasyonlar gelişmektedir. 22q11.2 distal delesyon ve 22q11.2 distal duplikasyon sendromları bu tip düzensizliklerden kaynaklanmaktadır (8,11,12).

### 3. Yirmi İkinci Kromozomda Ring Oluşumu

Kromozom 22'de ring oluşumu ilk kez 1968 yılında Weleber ve ark. tarafından tanımlanmıştır. O tarihten bu yana çok sayıda (2024 verileri ile 250'nin civarında) vaka tespit edilmiştir (13,14). Diğer ring kromozom oluşumlarında olduğu gibi 22 kromozom p ve q kollarının her ikisinin distal bölgelerinde (telomer ve telomere yakın bölgelerde) parça kopması (delesyon) meydana gelmekte, telomerlerin kaybına bağlı olarak p ve q kollarında meydana gelen yapışkan uçlar yapışarak ring formasyonunu oluşturmaktadırlar. Delesyonlarla kaybedilen genetik materyal miktarı 10 ile 100 kb arasında değişmektedir (15). Hemen hem tüm olgularda kromozomun 22q13.3 bandında yer alan SHANK3 geni kaybolmaktadır. Bu gen bir yapısal proteini kodlamakta ve bu proteinde beyindeki sinyal yollarında görev almaktadır. Proteinin işlevini tam olarak yerine getirebilmesi için SHANK3 geninin iki kopya halinde genomda bulunması gerekmektedir. Ring 22 oluşumu olguların çoğunda de novo ortaya çıkmakta, ancak ailesel geçiş gösteren olgulara da rastlanabilmektedir. Yüzük formasyonundaki 22'inci kromozom kararsız bir yapı gösterdiğinden olguların geneli mozaik yapı gösterirler (16). Ring 22 taşıyıcısı kişilerde mental retardasyon, kas hipotonisi, motor gelişim geriliği, epikantus, yüksek kemerli damak, mikrosefali, konuşma yeteneğinin gelişmemesi, nöbet geçirme, büyük kulaklar, ikinci ve üçüncü ayak parmakları arasında sindaktili bulgularına yaygın olarak rastlanmaktadır. Ancak bu yaygın bulgulara bütün olgularda tutarlı olarak rastlanmamaktadır. Yine bu hastalarda hiperaktivite ve yıkıcı davranışlara da rastlanabilmektedir (13).

### 4. Yirmi İkinci Kromozom İle İlişkili Bazı Genetik Hastalıklar/ Sendromlar

**4.1. Nörofibromatoz Tip 2 (NF2):** NF2 sinir sistemini ve deri dokusunu etkileyen (nöro-kutanöz) ve tümör gelişimi ile karakterize genetik bir hastalıktır. NF2 hastalığı kromozom 22 üzerinde 22q12.2 bölgesine lokalize NF2 geninde meydana gelen fonksiyon kaybı mutasyonları, delesyonlar veya epigenetik modifikasyonlardan kaynaklanır. Bu mutasyonlara bağlı olarak genin sentezlediği hücre zarı ile ilişkili merlin (nörofibromin 2 or schwannomin) proteininde fonksiyon bozukluğu oluşur, hastalığın gelişimi bu bozukluktan kaynaklanır. 70 kDa büyüklüğündeki Merlin proteini çeşitli sinyal yollarına katılan bir tümör baskılayıcı proteindir. Mutasyonların yarısından fazlası de novo olarak gelişir. De novo mutasyonların da yarısından fazlası mozaik formda ortaya çıkarlar. Hastalık otozomal dominant kalıtım modeline uyar. Mutasyonu taşıyan kişiler 60 yaşına kadar olan ömürlerinin bir bölümünde mutlaka hastalığa yakalanırlar. Klinik olarak tümörlerin

gelişimi yaşamın bir evresinde ortaya çıkar. Hastalık iç kulağın sinir arızını sağlayan denge ve işitme sinirlerini saran schwann hücreleri ile ilgili benign tümörlerin (bilateral vestibular Schwannoma) gelişimi ile karakterizedir. Bunun yanısıra NF2 hastalığının gelişim seyrinde ependimoma (ependim hücrelerinden köken alan merkezi sinir sistemi tümörleri) ve meningoma (menings tümörleri) tümör oluşumları da görülür. NF2 hastalığının klinik belirtileri geniş bir skalada çeşitlilik gösterir. Semptomuz hastalar olabildiği gibi, yaşamı tehdit eden semptomlar geliştiren hastalar da olabilmektedir. Vestibular Schwannoma tablosunda Schwann hücrelerinin aşırı çoğalmaları tümör oluşumuna yol açar. Sonuçta kafa, omurga ve periferel sinirlerde schwannoma gelişir. İşitme kaybı, kulak çınlaması (tinitus), denge fonksiyon bozukluğu hastalığın yaygın belirtileridir. Kutanöz belirtiler olarak subkutanöz nodüller ve intrakutanöz tümörler görülebilir. Deri belirtileri sinir sistemi belirtilerinden birkaç yıl önce ortaya çıkabilirler, bu durumda deri belirtileri erken tanıya ulaşılmasına katkı sağlarlar(17, 18).

**4.2. 22q11.2 delesyon sendromu:** Sendrom genel olarak fenotipik heterojenite gösterir. Ancak yine de bu sendromdan muzdarip kişilerde kalp kusurları, yarık damak, ayırt edici yüz anomalileri, düşük kalsiyum düzeyi, timüs aplazisi veya hipoplazisine bağlı olarak gelişen immün yetmezlik, şizofreni gibi mental hastalıklar ve davranış bozuklukları gibi klinik belirtilere yaygın olarak rastlanır. Bu delesyon sendromunda, hasta kişi yirmi ikinci kromozom kopyalarından birinde yaklaşık 3 milyon bazlık bir bölgeyi kaybetmiştir. Bu delesyon uzun kolun q11.2 bandında gerçekleşmektedir (2,19).

Delesyon bölgesinde birbiri ile çakışan yaklaşık 90 gen bulunmaktadır. Bu genlerden yaklaşık 50 tanesi protein kodlayan genler şeklindedir ve bu genler organ ve doku morfogenez sürecinde rol almaktadırlar (19,20). Tarihsel olarak DiGeorge Sendromu, Velokardiyofasiyal Sendrom, Konotrunkal Anomali Yüz Sendromu (Takao Sendromu), Otozomal Dominant Opitz G/BBB Sendromu ve Kayler Kardiyofasiyal Sendrom ayrı olarak tanımlanmış sendromlardır, ancak sonradan özellikle FISH tekniğinin devreye girmesi ile bu sendromlardan muzdarip kişilerin %90'ında 22q11.2 bölgesinde delesyon meydana geldiği tespit edilmiştir. Anlaşılacağı üzere bu bölgede meydana gelen mikrodelesyonlar standart kromozom analizi ile tespit edilememektedir (19). Olguların % 90-95'i de novo olarak ortaya çıkarlar. Bu gibi durumlarda delesyonun ortaya çıktığı kişinin ebeveynleri delesyon taşıyıcısı değildir ve hasta kişi delesyonu sonraki jenerasyona büyük olasılıkla aktarmaz. Olguların ancak % 5-10'unda hastalık hasta kişinin çocuklarına % 50 olasılıkla ve cinsiyetten bağımsız olarak aktarılır. Bu şekildeki kalıtsal aktarım otozomal dominant kalıtım modeline uyum gösterir. Delesyonun büyüklüğü ile semptomların ağırlığı arasında paralellik görülmez, küçük delesyonlar ağır

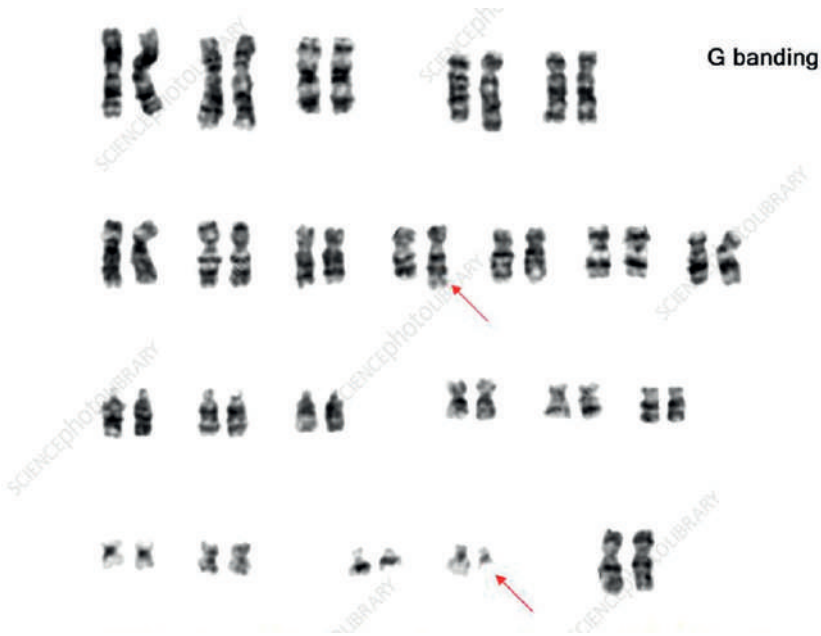
fenotipik belirtilere yol açabilirler. Delesyon bölgesi içerisinde TBX1 geninin kaybı bir çok fenotipik belirtinin (özellikle kardiyovasküler kusurların) ortaya çıkmasında etkilidir. TBX1 geni T-Box gen ailesi olarak adlandırılan ve transkripsiyon faktörlerini kodlayan bir gen ailesinin üyesidir. Bu gen ailesinin üyeleri embriyogenez sürecinde doku ve organ morfogenezinde kritik roller oynarlar. TBX1 geni embriyonik kalp çıkış yolu (heart outflow tract, OFT) gelişiminde etkili bir gendir. Yine bu gen kaudal-faringeal arkların gelişiminde rol oynamaktadır. İlave olarak TBX1 gen dozajındaki düşüş üçüncü farengal kese çevresinde nöral-krest yapısından türeyen mezenkimal hücrelerin gelişimini engelleyerek timüs hipoplazisine yol açar (19,21).

**4.3. DiGeorge Sendromu:** DiGeorge sendromu ilk olarak Dr. Angelo DiGeorge tarafından 1965 yılında rapor edilmiştir. DiGeorge sendromlu olguların % 90'ında kromozom 22'de delesyon vardır. Mikrodelesyon çoğunlukla 22q11.2 bölgesindedir. Dolayısıyla DiGeorge sendromu 22q11 delesyon sendromlarından birisidir. Bu mutasyon embriyonik dönemde yutak keselerinin uygun gelişim gösterememesine yol açar. Bu keseler sonraki dönemde dış ve orta kulak yapılarını, maksilla, mandibula, bademcikler, tiroid, paratiroid, timüs yapılarını ve başka bazı yapıları oluştururlar. DiGeorge sendromu önemli belirtileri arasında kardiyak anomaliler, tekrarlayan enfeksiyonlar, timüs hipoplazisi veya aplazisi, yarı damak, gelişme geriliği ve hipokalsemi sayılabilir. Özellikle timüs dokusunun tamamen olmadığı az bir hasta grubunda şiddetli immün yetmezlik gelişmektedir. DiGeorge sendromuna yol açan mutasyonların çoğu de novo olarak ortaya çıkarlar. DiGeorge sendromunun patofizyolojik gelişiminde önceki başlık altında hakkında bilgi verilmiş olan TBX1 geninin önemli rolü bulunmaktadır (22).

**4.4. 22q11.2 duplikasyon Sendromu:** Yirmi ikinci kromozomun q11.2 bölgesinde bir kısım genetik materyalin ekstra kopya ile temsil edilmesi durumunu ifade etmektedir. Bu sendroma yol açan duplike olan veya ekstra kopya ile temsil edilen genetik materyal yaklaşık 3 milyon baz çifti (Mb) büyüklüğündedir. Bu bölge, 22q11.2 delesyon sendromunda kaybolan bölge ile aynıdır. Az sayıdaki olguda duplikasyon daha küçük bir bölgede meydana gelmektedir. Yine 22q11.2 delesyon sendromunda olduğu gibi genetik materyal miktarındaki değişim sadece bir kromozom kopyasında gerçekleşmektedir. 22q11.2 bölgesindeki duplikasyon kendini çeşitli manifestasyonlar ile göstermektedir. Farklı olgularda görülen bulgular arasında heterojenite olmakla birlikte mental/fiziksel gelişme geriliği, yeni doğan döneminde nöbet benzeyen episodlar, velofarengal yetmezlik, hafif özelliklerle kendini gösteren dismorfik yüz görünümü, konjenital kalp kusurları, mikrosefali, ürogenital anomaliler sendromun bazı bulgularını oluşturmaktadır (3,23)

**4.5. 22q13.3 Delesyon sendromu:** Kromozom 22'nin uzun (q) kolunun uç bölgesine yakın bölgede meydana gelen delesyon sonucunda Phelan-McDermid sendromu olarak da bilinen 22q13.3 delesyon sendromu ortaya çıkmaktadır. Yirmi ikinci kromozomda ring oluşumu da bu sendroma yol açabilmektedir. Kromozom 22'nin uzun kolunun uç bölgesinde çoklu gen kaybının meydana gelmesi 22q13.3 delesyon sendromunun gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Bu sendromdan muzdarip kişilerde delesyon büyüklüğü bakımından çeşitlilik gözlenmektedir. Özellikle SHANK3 geninin kaybedilmesi 22q13.3 delesyon sendromunun karakteristik bulguları olan gelişme geriliği, mental yetersizlik, hızlı büyüme, konuşma güçlüğü veya konuşamama gibi bulguların ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir (3,24). SHANK-3 geninin kodladığı protein postsinaptik işlev gören bir proteindir. Bu proteinin de dahil olduğu SHANK gen ailesinin kodladığı proteinler nörotransmitter reseptörlerini, iyon kanallarını ve diğer membran proteinlerini aktin hücre iskeletine ve G-proteinine-eşlenik sinyal yollarına bağlar. SHANK proteinleri sinaps oluşumunda da rol oynarlar. SHANK-3 geni kaybının 22q13.3 delesyon sendromundaki nörolojik semptomlara yol açtığı düşünülmektedir (25). Buna karşın SHANK3 gen homologlarının her ikisinin de mevcut olduğu 22q13.3 interstisyel delesyon olgularına da rastlanmıştır, bu olgularda da yine 22q13.3 delesyon sendromu bulgularına benzer bulgulara rastlanmıştır, dolayısıyla klinik tablonun ortaya çıkmasında SHANK3 geni dışındaki genlerin de büyük etkisinin olduğu ortaya konmuştur (26). Bu sendromdan muzdarip kişilerde bu bulgulara ilave olarak neonatal dönemde hipotoni, otistik davranışlar ve hafif dismorfik özellikler görülür. Bu sendromla ilişkili diğer daha az yaygın özellikler arasında ağrıya karşı artan tolerans, displastik ayak tırnakları, etli eller, displastik kulaklar, sivri çene, dolikosefali, pitoz, aşırı ısınma eğilimi, epikantik kıvrımlar, üst solunum yolu enfeksiyonu geliştirme, gastroözofageyal reflü ve ateşin eşlik ettiği/etmediği nöbet geçirme hali sayılabilir (24,27). Eğer Akrozin (Acrosin, ACR) genleri delesyona uğramış ise erkek 22q13.3 delesyon hastalarının fertilité kabiliyetleri etkilenebilir (28). Kaybedilen ancak burada ifade edilmeyen diğer genlerin de bu semptomların ortaya çıkmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. 22q13.3 delesyonuna tanı, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve kantitatif PCR gibi moleküler tekniklerle konabilir. Yirmi ikinci kromozom homologlarından birinde delesyonun oluşması (haplo-yetersizlik, haplo-insufficiency) hastalığın gelişimi için yeterli olabilmektedir. Sendromun daha çok paternal geçiş gösterdiği rapor edilmiştir (24,27). **Kronik miyeloid lösemi ve Fildelfiya kromozom formasyonu:** Fildelfiya kromozomu (Philadelphia chromosome, Ph) 9 ve 22'nci kromozomların uzun kolları arasındaki resiprokal translokasyon

sonucu oluşan 22'inci kromozomun anormal versiyonunu ifade etmektedir. Sitogenetik olarak  $t(9;22)(q34;q11)$  şeklinde gösterilmektedir (Şekil 2).

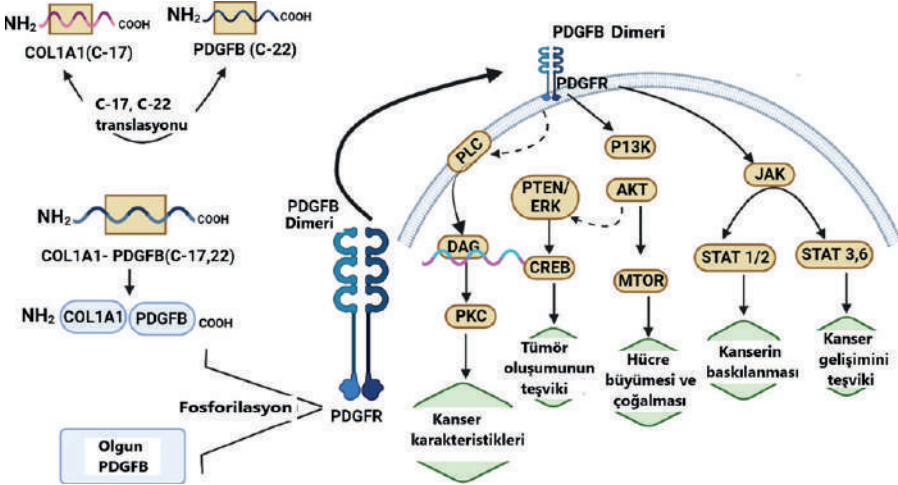


*Şekil 2. Kronik miyeloid lösemi (KML) hastası kadında görülen Philadelphia kromozomu (GTG bantlama). Philadelphia kromozomu, kromozom 9 (ok) ve 22 (ok) arasındaki karşılıklı translokasyonun sonucu oluşur (29) kaynağından alınmıştır.*

Filedefiya kromozomu kronik miyeloid lösemi gelişimi ile ilişkilidir ve kronik miyeloid lösemi vakalarının %90'ından fazlasında görülmektedir (30). Bu kanser tipi yavaş gelişim seyri gösterir, sonuçta anormal beyaz kan hücrelerinin aşırı üretimi ile karakterize hastalık tablosu gelişir. Genel klinik belirtileri arasında yorgunluk, kilo kaybı, ateş ve dalak büyümesi öne çıkmaktadır. Moleküler düzeyde ele alındığında  $t(9;22)$  translokasyonu neticesinde 9'uncu kromozom üzerindeki ABL1 (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog) geninin bir parçası 22'inci kromozom üzerindeki BCR (breakpoint cluster region) geninin bir parçası ile füzyon yapmaktadır. Sonuçta BCR-ABL1 füzyon geni oluşmaktadır. En nihayetinde oluşan anormal 22'inci kromozom, 9'uncu kromozomdan bir parça ve BCR-ABL1 füzyon geni taşımaktadır. Bu şekildeki anormal 22'inci kromozom Filedefiya (Philadelphia) kromozomu olarak adlandırılmaktadır. Bu türev kromozom adını keşfedildiği şehirden almıştır. Bu şekildeki mutasyon, somatik mutasyon olarak gelişmekte ve kalıtımla geçiş göstermemektedir. BCR-ABL1 füzyon geninin kodladığı anormal kinaz enzimi (proteini) miyeloid

hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını indüklemekte ve kronik miyeloid lösemi gelişimine yol açmaktadır. Neticede normal hücrelerin üretiminde kısıtlama gelişirken, anormal kanser hücrelerinin aşırı üretimi gerçekleşir. Akut lösemi gibi bazı hızlı gelişen kan kanserlerinde de Filedelphiya kromozomu oluşumuna rastlanmaktadır (3,31).

**4.6. Dermatofibrosarkoma Protuberans (DFSB):** On yedi ile 22 kromozomlar arasında meydana gelen ve sitogenetik olarak  $t(17;22)$  ( $q22;q13$ ) şeklinde gösterilen bir translokasyon, nadir görülen ve Dermatofibrosarkoma Protuberans (DFSP) olarak adlandırılan bir deri kanserine yol açmaktadır. Bu translokasyon neticesinde 22'inci kromozom üzerindeki PDGFB (Platelet-Derived Growth Factor Beta) geninin bir parçası 17'inci kromozom üzerindeki COL1A1 (Collagen Type I Alpha 1) geninin bir parçası ile kaynaşmaktadır. Bu mutasyon kişinin yaşamında (somatik mutasyon) gelişir ve hücrelerinin bir kısmında görülür. Füzyon geninin kodladığı protein aktif PDGFB proteini gibi çalışır (Şekil 3), ancak füzyon COL1A1-PDGFB geni PDGFB genine ait gen aktivitesini sınırlayan DNA parçasını kaybetmiştir. Bu durumda COL1A1-PDGFB füzyon geninin aktivitesi, sadece COL1A1 genin kontrol dizi elemanları tarafından kontrol edilmektedir. Füzyon gen oluşumuna bağlı olarak oluşan yeni gen kontrol sistemi sonucunda PDGFB proteini olması gerekenden çok miktarda sentezlenir. Aşırı miktardaki PDGFB proteini hücrelerin çoğalma ve farklılaşma proselerini olağanüstü düzeyde uyarır. Sonuçta Dermatofibrosarkoma Protuberans olarak tümör formasyonu gelişir (3,32).

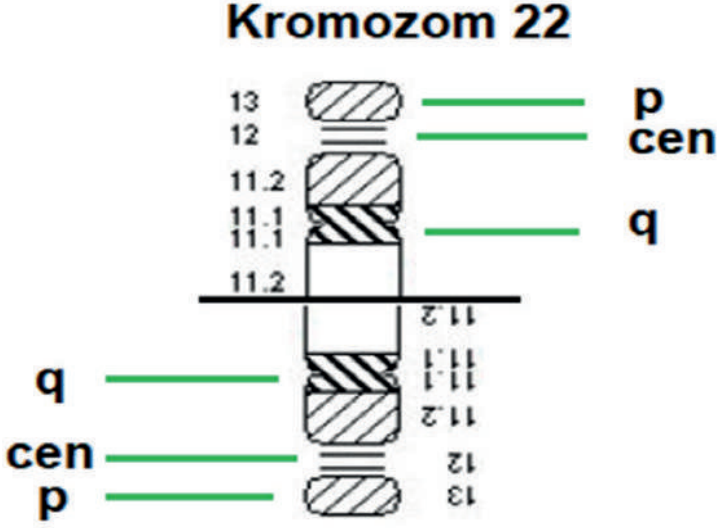


Şekil 3. Şekilde PDGFB indüklediği DFSP'nin patogenezinde rol alan (kanser oluşumunu etkileyen) sinyal yolları verilmiştir. Bu şekil (33) kaynağından Türkçeleştirilmiştir.



**4.7. Ewing Sarkoma:** Ewing sarkoma tümörleri kemik, kıkırdak ve sinir dokularında görülmektedir. Bu olguların % 99'unda genetik aberasyonlar görülmektedir. Bu genetik aberasyonlardan en yaygın olan (olguların % 85'i)  $t(11;22)(q24;q12)$  translokasyonudur. Bu translokasyon neticesinde 22 kromozom üzerindeki EWSR1 geninin bir parçası 11 kromozom üzerindeki FLI1 geninin bir parçası ile kaynaşmaktadır. Sonuçta EWSR1/FLI1 füzyon geni oluşmaktadır. Daha az yaygın olarak EWSR1 genini FLI1 ile ilişkili başka genlerle kaynaştıran farklı translokasyonlara da rastlanabilmektedir. Buna göre vakaların % 10'nunda  $t(21; 22) (q22; q12)$  translokasyonu görülmektedir. FLI1 ile ilişkili başka genler arasında ERG, ETV1, ETV4 and FEV genleri sayılabilir. FLI1'inde içerisinde bulunduğu bu genler Ewing tümörleri transkripsiyon faktörleri gen ailesi olarak adlandırılan bir gen ailesinin üyeleridirler. Bu aberasyonlar somatik mutasyon tabiatında olup sadece tümör hücrelerinde görülürler. EWSR1/FLI1 füzyon geninin kodladığı protein EWS ve FLI1 proteinlerinin her ikisinin de fonksiyonlarını görebilmektedir. EWS ve FLI1 proteinleri transkripsiyon faktörleri olarak işlev görmektedirler (EWSR1 gen ekspresyonunu regüle edebildiği gibi hücre sinyalizasyonu ve RNA'nın işlenmesi süreçlerinde de görev alabilen multifonksiyonel bir proteindir), dolayısıyla EWSR1/FLI1 füzyon proteini anormal olarak bir çok geninin transkripsiyonunu aktifleştirmekte veya kapatmaktadır. Bu genlerin transkripsiyon regülasyonunun bozulması etkilenen hücrelerin kontrolsüz büyümelerine, çoğalmalarına ve yaşam sürelerinin uzamasına, dolayısıyla tümör gelişimine yol açar (3,34,35).

**4.8. Kedi Gözü Sendromu (Cat-Eye Syndrome, CES):** Kedi gözü sendromu, iris koloboması denen irisin içerisinde göz bebeğinin uzaması ile karakterize bir hastalıktır, bu haliyle hastanın gözü kedi gözüne benzediği için bu isim verilmiştir. Bunun dışında bu sendromu bulunan hastalarda çeşitli fenotipik özellikler görülebilmektedir. Bu özellikler arasında anal atrezi, kalp kusurları, yüz dismorfileri (hipertelorizm, aşağı yönlü palpebral fissürler, ürogenital defektler ve mental retardasyon sayılabilir. Bu hastalarda genel olarak sayı fazlası marker kromozom bulunur, bu kromozom 22'nin 22pter-22q11.2 bölgesinin invert duplikasyonundan oluşmuş disentrik bir kromozomdur (Şekil 4).



*Şekil 4. Kedi gözü sendromunda görülen kromozom 22'nin 22pter-22q11.2 bölgesinin invert duplikasyonundan oluşmuş disentrik sayı fazlası marker kromozom, kalın çizgi kromozom 22 parçalarının invert şekilde yapışma bölgelerini göstermektedir, p kısa kolu, q uzun kolu ve cen sentromeri göstermektedir. Şekil yazar tarafından oluşturulmuştur, şeklin üretilmesinde (36,37) kaynaklarından faydalanılmıştır.*

Dolayısıyla hastalar bu bölge bakımından tetrazomiktirler. Bunun dışında fazla marker kromozomun ring şeklinde görüldüğü, yine 22'inci kromozom içerisinde interstisyel duplikasyon şeklinde oluşan kromozom düzensizliği ile karakterize kedi gözü sendromu varyasyonları bulunmaktadır (37,38).

### 5. Yirmi İkinci Kromozom Üzerindeki Paralog Diziler (Dizi Benzerliği Yüksek Homolog Duplike Parçalar)

İnsan genomunda önemli oranda segmental duplikasyonlar meydana gelmiştir. Bir ile birkaç yüz kb arasında değişen büyüklüklerdeki DNA segmentlerinin duplikatif transpozisyon ile duplike olmalarına ve dolayısıyla dizi benzerliği yüksek homolog duplike parçalar halinde genomda temsil edilmelerine segmental duplikasyon denir. En önemli segmental duplikasyon olgularından biri kromozom 14'ten kromozom 22'nin en yakın perisentromerik bölgesine taşınan yaklaşık 400 kb'lik duplike dizidir. Bu duplikasyonda duplike dizi ile orijinal dizi arasındaki dizi benzerliği %99,4-%99,8 oranındadır. Bu yüksek benzerlik oranı, tüm otozomlarda duplikasyonla çoğalmış DNA segmentlerinin orijinal kopyaları ile olan benzerlik oranları göz önüne alındığında, duplikasyonla çoğalmış böylesine

büyük bir DNA segmentinde gözlenen en yüksek dizi benzerlik oranıdır. Bu şekildeki büyük duplike diziler (>100 kb) çeşitli evrimsel kökenlerden gelen farklı duplikasyon modüllerinin birleşiminden oluşmuşlardır. Bunun gibi segmental duplikasyon dizileri içerisinde genler, intronlar, ekzonlar olabilecekleri gibi Alu ve L1 elemanları gibi tekrar dizileri de bulunabilir. Bu segmental duplikasyonların hastalık gelişimi ve genomun (kromozomların) evrimi üzerine önemli etkileri olmuştur. Segmental duplikasyonlar ardışık dizi tekrarları oluşturabilecekleri gibi genoma dağılım gösteren dizi tekrarları da oluşturabilirler. Duplike dizi aynı kromozoma insersiyon yapabileceği (intrakromozomal duplikasyon) gibi farklı bir kromozoma da eklenebilir (interkromozomal duplikasyon). Genomdaki paralog (duplike diziler) diziler mayoz bölünme sırasında homolog rekombinasyon yaparak çeşitli düzensizliklere veya hastalıklara yol açabilirler. Bailey ve ark. (2002) kromozom 22 üzerindeki segmental duplike bölgelerin tespitine yönelik in silico ve FISH hibridizasyon tekniklerine dayalı bir çalışma yürütmüşlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre kromozom 22 üzerinde 1 kb ve bundan daha büyük dizilere ait çok sayıda segmental duplikasyon bölgeleri bulunmaktadır. Duplike dizilerin orijinal dizilere benzerlik oranları % 95.4 düzeyindedir. Interkromozomal duplikasyon durumundakromozom 22'nin perisentromerik bölgesindeki duplike segmentlerin çoğu diğer kromozomların yine perisentromerik bölgelere lokalize olmuşlardır (perisentromerik bölgeleri ile eşleşmektedirler). Benzer şekilde, subtelomerik duplikasyon segmentlerinin büyük çoğunluğu diğer kromozomların yine subtelomerik bölgelerine yerleşmişlerdir. Kromozom 22 ile en yüksek miktarda ortak dizi yapısı gösteren kromozomlar, 2 ve 20'inci kromozomlardır. X, 5, 7, 14, 18, 19'uncu kromozomlar ise kromozom 22'ye ait hiçbir duplike segment (10 kb'dan büyük ortak dizi) taşımamaktadırlar. Anlaşılabacağı üzere diğer kromozomlar belli sayılarda kromozom 22 ile eşleşen duplike segmentler taşımaktadırlar. Buna karşın intrakromozomal duplikasyonların çoğunluğunda duplike DNA segmentleri kromozom kollarının proksimal üçte birlik bölgelerine yerleşmişlerdir. Duplikasyon neticesinde ekzon-intron içeren duplikonlar yeni transkriptler de oluşturabilmektedirler. Duplike olan segmentlerin yeni lokasyonlarda yan yana lokalize olmaları farklı ekzonların bir araya gelerek yeni transkriptler oluşturmalarının olası mekanizmasını oluşturduğu öne sürülmüştür. Bu durumda ekzon karışması (Exon shuffling) olayına benzer şekilde mozaik transkriptler ortaya çıkabilmektedir. Bailey ve ark. (2002) kromozom 22 üzerinde segmental duplikasyon mekanizması ile 11 yeni veya modifiye transkriptin oluşmuş olduğunu tespit etmişlerdir. Kromozom 22 ile ilişkili yeni transkriptlerin oluşumuna, 5'inci kromozom üzerinde bulunan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör-ilişkili protein 5 (LRP5) geninin ilk

9 ekzonunun duplike olması ve duplike kopyanın kromozom 22 üzerine lokalize olması neticesinde oluşan yeni transkriptler örnek olarak verilebilir. Duplike segmentin kromozom 22 üzerindeki kopyası bir çok transkripti kodlar. Bu transkriptlerden birisi LRP5 geninin 5-9'uncu ekzonlarını içeren ve 252 amino asitlik bir proteini kodlayan yeni transkripttir. Yine tespit edilmiş bir BCR duplikasyonunda, oluşan yeni kopya (duplikon kopyası) zıt yönde transkribe edilen 428 aminoasitlik okuma çerçevesi olan yeni bir transkript üretmiştir (39). Yine 22q11.2 bölgesine lokalize immünooglobulin lambda (IGL) lokusu duplikasyon ile değişmiştir. Buna göre IGL lokusuna duplikasyon ile en az beş yeni değişken bölge ve bir yeni sabit bölge eklendiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (39,40). Bu mekanizmaya benzer şekilde kromozom 22 ile ilişkili tam gen duplikasyonları, bir başka deyişle mevcut gen ailesine yeni üyeler katan gen duplikasyonları da tespit edilmiştir. Buna örnek olarak DiGeorge kiritik bölge 6 (DGCR6) genleri ve RETfinger protein-benzeri (RFLP) genler örnek verilebilir. Yine forbolin ve kristalin gen ailelerine parsiyel gen duplikasyonu mekanizması ile yeni genler eklenmiştir. Bu gen ailelerinde oluşan yeni duplike diziler alternatif splicing ve yeni ekzonların eklenmesi mekanizmaları ile değişime uğramışlardır. Bu tip duplikasyonlar ardışık kopyalar oluşturabildikleri gibi genoma dağılım gösteren (interspers) kopyalar da oluşturabilmektedirler (39).

## Sonuç

Kromozom 22'nin DNA dizi içeriği (fiziksel dizi yapısı) detaylı bir şekilde çalışılmıştır. Bu kromozomun DNA içeriğinin özellikleri ve işlevleri hakkında önemli görülen hususlar bu bölümde tartışılmıştır. Kromozom 22'nin mozaik olmayan anöploidilerinin kahir ekseriyeti mozaik formdadır. Çünkü kromozom kromozom 22'nin komplit anöploidileri yaşamla çok büyük oranda bağdaşmamaktadır. Kromozom 21 ile yakın büyüklükte olmasına karşın trizomilerinin kahir ekseriyetinin intrauterin yaşam evresinin tamamlayamaması (yaşamla bağdaşmaması) dikkat çekicidir. Bu da kromozom 22'yi oluşturan genetik materyalin yaşam açısından çok önemli olduğunu göstermektedir. Kromozom 22'yi içeren translokasyonların (Filedelfiya kromozomunu oluşturan t(9;22)(q34;q11) translokasyonu ve Dermatofibrosarkoma Protuberans hastalığı ile ilişkili t(17;22)(q22;q13) translokasyonu gibi) çeşitli hastalıkların seyri ile ilişkili olması, yine kromozom 22 üzerinde oluşan delesyonlar ve duplikasyonların çeşitli hastalıklarla ilişkili bulunmaları; bu kromozom ile ilgili çalışmalarını tıbbi tanı açısından da önemli hale getirmektedir. Kromozom üzerinde bulunan gen ve psödogen dizileri büyük oranda tespit edilmişlerdir, ancak yine de bir transkript kodlama özelliği olan ve henüz bu özelliği keşfedilmemiş yeni dizilerin bulunması olasılığı vardır.

## Kaynaklar

1. Dunham, I., Hunt, A., Collins, J. et al. The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature* 402, 489–495 (1999). <https://doi.org/10.1038/990031>
2. Erişim: <https://www.genome.gov/25520396/online-education-kit-1999-chromosome-22> Erişim tarihi: 11.02.2025
3. Erişim: <https://medlineplus.gov/genetics/chromosome/22/> Erişim tarihi: 11.02.2025
4. Kim, JH., Noskov, V.N., Ogurtsov, A.Y. et al. The genomic structure of a human chromosome 22 nucleolar organizer region determined by TAR cloning. *Sci Rep* 11, 2997 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82565-x>
5. Ran Lin, Carl C. Correll, Arlen W. Johnson, Chapter Five - In vitro characterization of Dhr1 from *Saccharomyces cerevisiae*, Editor(s): Michael A. Trakselis, *Methods in Enzymology*, Academic Press, Vol. 673, 2022, Pages 77-101, <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2022.03.058>
6. Erişim:[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human\\_Genome\\_Poster\\_2009\\_from\\_Gene\\_Gateway.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_Genome_Poster_2009_from_Gene_Gateway.png); Erişim tarihi: 05-10-2024
7. Erişim: [https://grch37.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Location/Chromosome?r=22](https://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=22) Erişim tarihi: 05-10-2024)
8. Yu, Shihua; Graf, William D.b; Shprintzen, Robert J.c. Genomic disorders on chromosome 22. *Current Opinion in Pediatrics* 24(6):p 665-671, December 2012. | DOI: 10.1097/MOP.0b013e328358acd0.;
9. Heinrich T, Nanda I, Rehn M, Zollner U, Fricauff E, Wirbelauer J, Grimm T, Schmid M. Live-born trisomy 22: patient report and review. *Mol Syndromol*. 2013 Jan;3(6):262-9. doi: 10.1159/000346189.
10. Nicholl RM, Grimsley L, Butler L, Palmer RW, Rees HC, Savage MO, Costeloe K. Trisomy 22 and intersex. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994 Jul;71(1):F57-8. doi: 10.1136/fn.71.1.f57
11. Ben-Shachar S, Ou Z, Shaw CA, Belmont JW, Patel MS, Hummel M, Amato S, Tartaglia N, Berg J, Sutton VR, Lalani SR, Chinault AC, Cheung SW, Lupski JR, Patel A. 22q11.2 distal deletion: a recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome. *Am J Hum Genet*. 2008 Jan;82(1):214-21. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.09.014.;
12. Coppinger J, McDonald-McGinn D, Zackai E, Shane K, Atkin JF, Asamoah A, Leland R, Weaver DD, Lansky-Shafer S, Schmidt K, Feldman H, Cohen W, Phalin J, Powell B, Ballif BC, Theisen A, Geiger E, Halde-man-Englert C, Shaikh TH, Saitta S, Bejjani BA, Shaffer LG. Identification of familial and de novo microduplications of 22q11.21-q11.23 distal

- to the 22q11.21 microdeletion syndrome region. *Hum Mol Genet.* 2009 Apr 15;18(8):1377-83. doi: 10.1093/hmg/ddp042
13. Severien C, Felix S, Bartholomé K. Ring chromosome 22: a case report. *Klin Padiatr.* 1991 Nov-Dec;203(6):467-9. doi: 10.1055/s-2007-1025476; Phelan, K. (2024). Ring Chromosome 22. In: Li, P., Liehr, T. (eds) *Human Ring Chromosomes*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-47530-6\\_26](https://doi.org/10.1007/978-3-031-47530-6_26).
  14. Ishmael HA, Cataldi D, Begleiter ML, Pasztor LM, Dasouki MJ, Butler MG. Five new subjects with ring chromosome 22. *Clin Genet.* 2003 May;63(5):410-4. doi: 10.1034/j.1399-0004.2003.00064.x
  15. Erişim: <https://rarediseases.org/rare-diseases/chromosome-22-ring/> Erişim tarihi: 06-03-2025
  16. Erişim: <https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%2022/Ring%2022%20FTNW.pdf> Erişim tarihi: 06-03-2025.
  17. Erişim: <https://www.nidcd.nih.gov/health/vestibular-schwannoma-acoustic-neuroma-and-neurofibromatosis#ref1> Erişim tarihi: 05-03-2025;
  18. Ghalavand MA, Asghari A, Farhadi M, Taghizadeh-Hesary F, Garsasbi M, Falah M. The genetic landscape and possible therapeutics of neurofibromatosis type 2. *Cancer Cell Int.* 2023 May 23;23(1):99. doi: 10.1186/s12935-023-02940-8.
  19. Cirillo A, Lioncino M, Maratea A, Passariello A, Fusco A, Fratta F, Monda E, Caiazza M, Signore G, Esposito A, Baban A, Versacci P, Putotto C, Marino B, Pignata C, Cirillo E, Giardino G, Sarubbi B, Limongelli G, Russo MG. Clinical Manifestations of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Heart Fail Clin.* 2022 Jan;18(1):155-164. doi: 10.1016/j.hfc.2021.07.009.
  20. Guna A, Butcher NJ, Bassett AS. Comparative mapping of the 22q11.2 deletion region and the potential of simple model organisms. *J Neurodev Disord.* 2015;7(1):18. doi: 10.1186/s11689-015-9113-x
  21. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/> Erişim tarihi: 11-02-2025.
  22. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549798/> Erişim tarihi: 05-03-2025.
  23. Erişim: <https://omim.org/entry/608363> Erişim tarihi: 12.02.2025.
  24. Luciani JJ, de Mas P, Depetris D, Mignon-Ravix C, Bottani A, Prieur M, Jonveaux P, Philippe A, Bourrouillou G, de Martinville B, Delobel B, Vallee L, Croquette ME, Mattei MG. Telomeric 22q13 deletions resulting from rings, simple deletions, and translocations: cytogenetic, molecular, and clinical analyses of 32 new observations. *J Med Genet.* 2003 Sep;40(9):690-6. doi: 10.1136/jmg.40.9.690).
  25. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/> Erişim tarihi: 14-02-2025).

26. Wilson HL, Crolla JA, Walker D, Artifoni L, Dallapiccola B, Takano T, Vasudevan P, Huang S, Maloney V, Yobb T, Quarrell O, McDermid HE. Interstitial 22q13 deletions: genes other than SHANK3 have major effects on cognitive and language development. *Eur J Hum Genet.* 2008 Nov;16(11):1301-10. doi: 10.1038/cjhg.2008.107).
27. Erişim: <https://omim.org/entry/606232/> Erişim tarihi: 14-02-2025.
28. Koç A, Karaer K, Ergün MA, Yirmibeş-Karaoğuz M, Kan D, Cansu A, Perçin F. A case with a ring chromosome 22. *The Turkish Journal of Pediatrics,* 2008; 50: 193-196.
29. Erişim: <https://www.sciencephoto.com/media/95220/view/philadelphia-chromosome-abnormality> Erişim tarihi: 25-02-2025.
30. Achkar WA, Wafa A, Ali BY, Manvelyan M, Liehr T. A rare chronic myeloid leukemia case with Philadelphia chromosome, BCR-ABL e13a3 transcript and complex translocation involving four different chromosomes. *Oncol Lett.* 2010 Sep;1(5):797-800. doi: 10.3892/ol\_00000139
31. Nowell PC. Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. *J Clin Invest.* 2007 Aug;117(8):2033-5. doi: 10.1172/JCI31771
32. Choudhary HB, Mandlik DS, Magre MS, Mohanto S, Ahmed MG, Singh BK, Mishra AK, Kumar A, Mishra A, Venkatachalam T, Chopra H. Molecular pathways and therapeutic strategies in dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): unravelling the tumor's genetic landscape. *EXCLI J.* 2024 May 14;23:727-762. doi: 10.17179/excli2024-7164.
33. Singh H, Choudhary HB, Mandlik DS, Magre MS, Mohanto S, Ahmed MG, Singh BK, Mishra AK, Kumar A, Mishra A, Venkatachalam T, Chopra H. Molecular pathways and therapeutic strategies in dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): unravelling the tumor's genetic landscape. *EXCLI J.* 2024 May 14;23:727-762. doi: 10.17179/excli2024-7164
34. Golhar A, Ray S, Haugk B, Singhvi SK. Cytogenetically confirmed primary Ewing's sarcoma of the pancreas. *BMJ Case Rep.* 2017 May 4;2017:bcr2017219219. doi: 10.1136/bcr-2017-219219; Stephenson, C. F., Bridge, J. A., & Sandberg, A. A. (1992). Cytogenetic and pathologic aspects of Ewing's sarcoma and neuroectodermal tumors. *Human Pathology,* 23(11), 1270–1277. doi:10.1016/0046-8177(92)90295-e
35. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genec/> Erişim tarihi: 27-02-2025.
36. Mantzouratou A, Mania A, Apergi M, Laver S, Serhal P, Delhanty J. Meiotic and mitotic behaviour of a ring/deleted chromosome 22 in human embryos determined by preimplantation genetic diagnosis for a maternal carrier. *Mol Cytogenet.* 2009 Jan 23;2:3. doi: 10.1186/1755-8166-2-3

37. Erişim:<https://rarechromo.org/media/information/Chromosome%2022/Cat%20eye%20syndrome%20CES%20QFN.pdf> Erişim tarihi: 28-02-2025.
38. Mears AJ, el-Shanti H, Murray JC, McDermid HE, Patil SR. Minute supernumerary ring chromosome 22 associated with cat eye syndrome: further delineation of the critical region. *Am J Hum Genet.* 1995 Sep;57(3):667-73.
39. Bailey JA, Yavor AM, Viggiano L, Misceo D, Horvath JE, Archidiacono N, Schwartz S, Rocchi M, Eichler EE. Human-specific duplication and mosaic transcripts: the recent paralogous structure of chromosome 22. *Am J Hum Genet.* 2002 Jan;70(1):83-100. doi: 10.1086/338458.
40. Frippiat JP, Williams SC, Tomlinson IM, Cook GP, Cherif D, Le Paslier D, Collins JE, Dunham I, Winter G, Lefranc MP. Organization of the human immunoglobulin lambda light-chain locus on chromosome 22q11.2. *Hum Mol Genet.* 1995 Jun;4(6):983-91. doi: 10.1093/hmg/4.6.983.





## Diş Hekimliğinde Trolox, N-asetilsistein ve Askorbik Asit: Fiziksel ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Muhammet Fidan<sup>1</sup>

Emirhan Yüksel<sup>2</sup>

Burcu Çakal<sup>3</sup>

### Özet

Diş hekimliğinde kullanılan biyomateryallerin etkinliği ve güvenliği, bu materyallerin hem fiziksel hem de biyolojik özelliklerine bağlıdır. Trolox, N-asetilsistein ve Askorbik Asit gibi antioksidan maddeler, oral sağlık uygulamalarında potansiyel faydaları nedeniyle ilgi çekmektedir. Trolox, E vitamini analogu olarak bilinir ve güçlü bir antioksidan aktiviteye sahiptir. N-asetilsistein ise mukolitik ve antioksidan özellikleri ile dikkat çekerken, Askorbik Asit kolajen sentezi ve bağışıklık fonksiyonları üzerindeki olumlu etkileri ile tanınır. Bu maddelerin diş hekimliğinde kullanımı, oral dokuların korunması, iyileşme süreçlerinin hızlandırılması ve inflamasyonun azaltılması gibi birçok fayda sağlayabilir. Bu çalışmada, Trolox, N-asetilsistein ve Askorbik Asit'in fiziksel ve biyolojik özelliklerinin detaylı bir şekilde incelenmesi amaçlanmaktadır. Elde edilen kanıtlar, bu maddelerin diş hekimliğinde daha yaygın ve etkin bir şekilde kullanılmasına katkıda bulunabilir. Gelecekteki araştırmalar, bu maddelerin optimal dozları ve uygulama yöntemleri üzerine odaklanarak diş hekimliği pratiğinde daha fazla entegrasyonunu destekleyebilir.

- 1 Doç. Dr., Uşak Üniversitesi, muhammet.fidan@usak.edu.tr, 0000-0001-7869-4872
- 2 Diş Hekimliği Öğrencisi, Uşak Üniversitesi, 221101011@ogr.usak.edu.tr, 0009-0003-2737-319X
- 3 Diş Hekimliği Öğrencisi, Uşak Üniversitesi, 221101005@ogr.usak.edu.tr, 0009-0009-2274-6886

## GİRİŞ

Diş çürüğü dünya nüfusunun çoğunu etkileyen ağızdaki en yaygın patolojidir. Çürükler, diş yapısı ile yüzeyinde oldukça düzenli ve oluşmuş mikrobiyal biyofilm arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Demineralizasyon ve remineralizasyonun dönüşümlü fenomenleriyle karakterizedir (Coelho ve ark., 2021a). Remineralizasyonun yetersiz olduğu durumlarda diş çürüğünün tedavisi, enfekte dokunun çıkarılması ve ardından bir dizi restorasyon süreci ile tamamlanır (Coelho ve ark., 2021b). Ancak çürümüş dokunun çıkarılması sırasında kalan kavitede canlı bakterilerin kalma olasılığı vardır ve bu da tedavi başarısını tehlikeye atabilir ve tekrarlamının ortaya çıkmasına neden olabilir. Tedavi başarısızlığı diş ve/veya restorasyon kırığı ve genellikle restoratif materyal ile dentin arasındaki arayüzde oluşan sekonder çürüklerle ilişkili olabilir (Coelho ve ark., 2021a).

Başarılı bir restoratif tedavinin amacı, çürük uzaklaştırıldıktan sonra kavitenin sızdırmaz bir restorasyonunu sağlamak ve çiğneme fonksiyonunu yeniden kazandırmaktır. Günümüzde adeziv sistemler geliştirilmesine rağmen zamanla hibrit tabakanın bozunmaya uğradığı, bağlanma direncinin kaybına neden olduğu ve bunun da restorasyonların ömrünü etkilediği bilinmektedir. Bağlanma arayüzünün bozulması, yerinde bulunan oral sıvılar ve bakteriler gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir ve polimerlerin ve diğer organik bileşenlerin bozulmasına yol açar (Bin-Shuwaish, 2016).

Bu çalışmada restoratif diş hekimliğinde kullanılan antioksidan moleküllerle ilgili terapötik yaklaşımların etkileri hakkında mevcut literatürü gözden geçirerek bilgi sağlamak ve diş hekimlerine bu materyallerin kullanımına ilişkin klinik kararlar vermelerinde yardımcı olmayı hedeflemektedir. Ağız-diş sağlığının korunması ve yeniden kazanılmasında, antioksidan moleküllerle ilgili terapötik yaklaşımlar son zamanlarda önem kazanan konular arasındadır. Bu çalışmada; Trolox, N-asetilsistein ve Askorbik Asit'in fiziksel ve biyolojik özelliklerinin bilimsel kanıtlarla detaylı bir şekilde incelenmesi amaçlanmaktadır.

### N-asetilsistein

N-asetilsistein (NA), çeşitli ilişkili sağlık yararları olan temel olmayan bir amino asittir. NA, bilinen bir antioksidan olan glutatyonun öncüsüdür. NA ile ilişkilendirilen birincil sağlık yararı, antioksidan aktivitesidir (Countryman ve ark., 2022). Ancak çalışmalar NA'nın diş pulpası stromal hücrelerinin farklılaşmasına yardımcı olabileceğini ve bu hücrelerin apoptoza uğramasını önlediğini göstermiştir (Paranjpe ve ark., 2007). Önceki çalışmada, NA'nın diş pulpası stromal hücreleri üzerindeki yararlı etkilerini gösterdiğine dair

kanıtlar vardır (Martacic ve ark., 2018). NA'nın ayrıca anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu ve sitotoksik ajan 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) veya poli metil metakrilat (PMMA) rezinine maruz kalan diş pulpası hücrelerinde apoptozu önlediği gösterilmiştir (Paranjpe ve ark., 2008; Yamada ve ark., 2008). NA'nın yanı sıra Matriksmetalloproteinaz (MMP)'lerini ve HEMA sitotoksitesini inhibe etmede protein olmayan tiyollerin de (NPSH) (%2 Glutasyon, %2 Klorheksidin) MMP'nin üzerindeki inhibitör etkisi olduğu gözlemlenmiştir (Nassar ve ark., 2014). NA, Triethylene glycol dimethacrylate (TEGDMA) rezininin üçüncü azı dişlerinden alınan pulpa dokularından izole edilen diş pulpası kök hücreleri üzerinde enflamatuar etkisini engellediği belirtilmiştir. NA orta ve yüksek konsantrasyonlarda TEGDMA'ya maruz kalan veya önceden maruz bırakılan hücreleri kurtarır ve büyüme durmalarının üstesinden gelir, mikrodokuları yapısal bozulmadan korur (Kaufman & Skrtic, 2020).

HEMA ile işlem yapılan üçüncü molar dişlerin dental pulpasından alınan mezenkimal kök hücre büyüme ortamı içeren bir kültürde yetiştirilmiş diş pulpa kök hücrelerinde (hDPSC) antiinflamatuar yol ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde Askorbik Asitin rolünün değerlendirildiği bir çalışmada, 50 µg/mL Askorbik Asitin, dokuya özgü bir hücre popülasyonu olan hDPSC'lerde 2 mM HEMA tarafından indüklenen inflamatuvar durumu etkileyip etkilemediğini incelendi. HEMA ve Askorbik Asit varlığı Askorbik Asitin HEMA'nın neden olduğu ROS artışını etkili bir şekilde bloke ettiği görüldü. HEMA+NA kompleksinin de ROS üretimini tamamen olmasa da önleyebileceği görülmüştür (Diomedea ve ark., 2019). NA'nın HPLC kullanılarak 3T3-Fibroblastlar üzerinde HEMA'nın neden olduğu sitotoksitesinin korunmasında doğrudan bağlı olabileceği ve 10 mmol/L NA konsantrasyonunda sitotoksisiteyle birlikte hem hücre içi hem hücre dışı HEMA'nın konsantrasyonlarının büyük ölçüde azaltıldığı tespit edilmiştir. Ek olarak, NA'nın HEMA'nın neden olduğu hücre hasarına karşı in vitro detoksifikasyon yeteneğinin oluşmasını göstermektedir (Nocca ve ark., 2010). Başka bir çalışmada dental monomerlerin intrinsik mitokondriyal apoptozu hücrelerde hDPSC'lerde apoptozu indüklediği belirtilmiştir. Ancak 10mM NA kullanımı, monomerlerin apoptotik etkilerini engellediği bunun yanında oksidatif stresi azalttığı belirtilmektedir (Jiao ve ark., 2016).

Ortodontik primerlerin (0-0,25 mg/ml) doza bağlı olarak uygulanmasıyla ROS üretimindeki artışa bağlı olarak hücre canlılığının azalmasına karşı NA'nın (10mM) insan diş eti fibroblastlarında (HGF) NA ile inkübasyonu ROS üretimini önemli ölçüde azalttı ve hücre hasarını, hücre hasarının neden olduğu sitotoksisiteyi azalttı (D'Antò ve ark., 2011). NA içeren polimetilmetakrilat rezinin antiapoptotik ve antijenotoksik etkilerinin

araştırıldığı bir çalışmada insan diş pulpası hücresi (hDPC) kültürlerinin PMMA rezinine (Unifast Trad<sup>™</sup>) maruz bırakılması bir saatten başlayarak reaktif oksijen türlerinin seviyesinde hızlı bir artışa ve zamana bağlı belirgin bir ölüme yol açtı. PMMA rezinin neden olduğu oksidatif stres, hücre apoptozu ve DNA hasarı NA (%0.15 ve %0.30) eklenmesiyle neredeyse işlenmemiş kontrol grupların seviyesine kadar geri kazanıldı (Zhang ve ark., 2019).

N-Asetilsistein'in diş pulpası ve mine dokusu üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesiyle birlikte dişin yapısal diğer elemanları üzerinde de etkili olduğu bilinmektedir. Bu yapılarda meydana gelen çoğu hasarı NA'nın önleyebildiği bilinmektedir. NA'nın kök rezorpsiyonu sonucunda uygulanmasının (5mM,10mM) odontoklast sayısını azaltarak kök rezorpsiyonunu engellediği görülmüştür (Nishimi ve ark., 2020). N-asetilsistein'in osteoblastlara karşı oksidatif stresi kontrol etmek için kemik iliğinden ekstrakte edilen osteoblastik hücrelerin kültür ortamına bırakıldığı ve daha sonra H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile muamele edilen bazı kültürler NA 2,5 veya 5 mM tabii tutuldu. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (100umol) eklenmesi hücre sayısının kültürlerinin sayısını %50 düşürmüştür. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kültürlerine 5mM NA eklenmesi hücre sayısında doza bağlı bir artışa neden olmuştur. Sonuç olarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin neden olduğu oksidatif stres, osteoblastların proliferasyonunun farklılaşmasını ve mineralizasyonunu önemli ölçüde bozmaktadır. Kültüre NA eklenmesinin bu özellikleri geri kazandırdığı rapor edilmiştir (Ueno ve ark., 2011). Başka bir çalışmada, sıçanların üst kesici dişlerinden ekstrakte edilen diş pulpa hücrelerinde odontoblast benzeri hücre fenotipinde farklı konantrasyonlarda (%0.15,%0.40,%0.60) NA'nın PMMA rezinine dahil edilmesiyle rezinin hücreler üzerindeki %45 oranındaki nekrotizan etkisi %27'ye düşürülmüştür (Kojima ve ark., 2008). N-asetilsisteinin insan diş pulpası hücrelerinde PMMA dental rezinlerin mekanik özellikleri üzerindeki etkilerinin araştırılmasının sonucunda ise %0.15 NA ilavesi, mekanik ve fiziksel özelliklerinde herhangi bir olumsuzluk yaratmadan PMMA rezinin biyouyumluluğunu önemli ölçüde geliştirmiştir (Jiao ve ark., 2015). Farelerin osteoblastik hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada 4-Meta/MMA bazlı rezinin (Superbond C&B) Prostaglandin E2 (PGE2) ve ROS üretimini tetiklediği gösterilmiş ve NA'nın bu durumu önleyip önleyemeyeceği araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları NA'nın (20mM) bu etkileri hafiflettiğini ve proinflatuar sitokin mRNA ekspresyonunu azalttığını göstermiştir (Nakamura ve ark., 2021).

NA'nın restoratif biyomateryallerin toksisitesi üzerine yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. Dört farklı kaynaktan ayrıştırılan 8 dental restoratif biyomateryal türleri Glass Ionomer Cement / Cam İyonomer

Siman (GIC) (GIC:Ketac Fil ve Fuji II), Resin-Modified Glass Ionomer Cement / Rezin Modifiye Cam İyonomer Siman (RMGIC) (RM-GIC:Fuji II LC ve Photac Fil), Kompozit (Z100MP ve Tetric Flow) ve kompomer (Compoglass F ve F2000) kültürlenmiş kültürlerdeki glutasyon içeriği ile ilişkili olarak sitotoksik özellikler açısından incelenmiştir. Z100 MP hariç tüm biyomateryaller, biyomateryal eluatlarına bağlı olarak değişkenlik gösteren hücresel glutasyonun (GSH) tükenmesine neden olmuştur. Tüm biyomateryallerin neden olduğu ilaç sitotoksik etkileri, antioksidan N-asetilsistein ile hücre tedavisi ile önlenmiştir (Stanislawski ve ark., 2000). Ayrıca N-Asetilsistein'in (3mM) kompozit eluatların insan diş eti keratinositlerine eklenmesiyle İnvolutrin ve Filaggrin'in floresan yoğunluğunun ve protein miktarlarının artmasıyla farklılaşmanın arttığı gözlenmiştir (Siemer ve ark., 2021). Rezin modifiye cam iyonomer siman üzerinde bir aminoasit türevi olan N-asetilsistein'in (15,25,35mM) sitotoksikiteyi azaltıcı etki göstermesi kanıtlanmış olup belirli konsantrasyonlarında ise NA destekli RMGIC'de hücre yayılması proliferatif aktivite ve odontoblastla ilişkili genlerin ekspresyonunu önemli ölçüde arttırdığı belirtilmiştir (Minamikawa ve ark., 2010). Restoratif tedavide kullanılan bazı kompozit materyallerin neden olduğu toksik etkileri önleyebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Rezin materyallerinin 8 haftalık Sprague-Dawley sıçanlarının gruplara ayrılarak kompozit materyallerin kullanımında NA'nın (20mM) pulpa hücreleri üzerindeki toksik etkisinin grupların karşılaştırılması sonucunda elde edilen bulgulara göre inhibe edildiği sonucuna varılmıştır. Klinik olarak anlamlı seviyedeki materyallerin neden olduğu hasar hem fare hem de insan model sistemlerinde onarıcı N-Asetilsistein'in öncesinde veya eş zamanlı eklenmesi ile önlenebileceği de belirtilmiştir (Paranjpe ve ark., 2008). Ek olarak aynı çalışmada, NA'nın etkili bir kemoprotektif olduğu pulpa ve dokuyu korumak için güvenli kullanılabileceği çevre dokuları dental restoratif ve endodontik materyalin olumsuz etkilerinden koruduğu sonuca varılmıştır. NA kullanımının kaide materyallerinde ve adeziv ajanlarla birlikte kullanımının hücredeki ROS miktarlarındaki değişim ve hücrede gen ekspresyonu ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. İnsan periodontal kök hücrelerinde Ketac GIC, Nexus RMGIC ve RelyX RC'nin hücre toksisitesini ve biyolojik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada Ketac GIC, Nexus RMGIC ve RelyX RC'nin PDSC'ler üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. NA ile ön tedavi Nexus RMGIC ve RelyX RC tarafından indüklenen hücre toksisitesinin ve ROS oluşumunun baskılandığı doğrulanmıştır (Park & Lee, 2023). Bir çalışmada NA'nın (%1 ve %3) adeziv ajanlara (Prime&Bond NT, Adper, Single Bond ve Dentin Cement) maruz bırakılmasıyla dentin siyalofosfoprotein geninin ALP aktivitesini ve mRNA ekspresyonunu artırırken dentin bağlama ajanlarının

ekstraktları ALP aktivitesinin indüksiyonunu inhibe ettiği bildirildi. Kültür ortamındaki NA, adeziv ajanların sitotoksitesini diğer çalışmalarda olduğu gibi azalttığını göstermiştir (Kim ve ark., 2010).

Mikroorganizmaların ve bunların yan ürünlerinin ortadan kaldırılması kök kanal sistemini korunması endodontik tedavinin önemli bir hedefi ve zorluğudur (Ulusoy ve ark., 2016). Başarılı bir endodontik tedavi için kök kanal sisteminin dezenfeksiyonu şarttır. Kök kanalları genellikle birden fazla bakteri tarafından enfekte edilir. Bu bakterilerden *E. Faecalis* ve *S. Mutans* devam eden kök kanal patolojilerinde önemli role neden olan ana türlerdir (Singh Senior Resident ve ark., 2019). *E. Faecalis*'in biyofilm oluşturma ve antimikrobiallere karşı direnç gösterme yeteneği bu bakterinin kök kanalından ve dentinden elimine edilmesindeki zorluğun temel nedenidir (Ulusoy ve ark., 2016). Kök kanallarında kalan bu tür mikrobiyolojik enfeksiyonları ortadan kaldırmak ve biyofilmleri parçalamak için kanal içi ilaçların kullanılması önerilmiştir (Hasna ve ark., 2020). %2 klorheksidin (CHX) ve NA irrigasyon solüsyonlarının *E. Faecalis* ve *S. Mutans*'a karşı antimikrobiyal etkisini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada 60 adet yeni çekilmiş çürüksüz daimi üst kesici diş seçilmiştir. Seçilen dişler 3 gruba ayrılarak mikroorganizmaların karışık kültürünün mikrobiyal süspansiyonu hazırlanan kök kanallarına yerleştirilmiştir. Gruplarda kullanılan solüsyonlar %2 Klorheksidin, 200 mg/mL NAC ve steril distile sudur. Aynı çalışmada 48 saat boyunca kontrol edilen gruplar değerlendirilerek elde edilen sonuca göre NA bakteri büyümesini engellemiştir ve *E.Faecalis*'in biyofilmini yok etmiştir. NA *E. Faecalis* ve *S. Mutans* kolonilerine karşı olağanüstü etkili olduğu görülmüştür (Singh Senior Resident ve ark., 2019). N-Asetilsistein'in kimi antioksidanlarla birlikte *E.Faecalis*'in planktonik ve biyofilm formu üzerinde etkinlikleri değerlendirilerek karşılaştırılmıştır. Bu durumda NA ve Tauruludinin *E.Faecalis*'in planktonik ve biyofilm formu üzerindeki önleyici davranışının  $\text{Ca(OH)}_2$ 'ten daha etkili olduğu görülmüştür (Ulusoy ve ark., 2016). Bulgular baskın bir mikroorganizma olan *E.Faecalis*'in neden olduğu kalıcı endodontik enfeksiyonlarda NA'nın etkili bir kanal içi ilaç olarak potansiyeli desteklenmiştir (Quah ve ark., 2012). Belirtildiği üzere NA'nın çoğu materyalin sitotoksik etkisini azalttığı ve bu durumun çoğu hücrenin canlılığını geri kazandırdığı gösterilmiştir (Ma ve ark., 2013). Son zamanlarda iyi bilinen bir antioksidan olan NA, hücreleri dental monomer ile ilişkili sitotoksitesiteye karşı korumada etkili bulunmuştur (Jiao ve ark., 2015).

## Askorbik Asit

Askorbik Asit (AA) veya C vitamini, yıllar içinde biyolojik işlevsel özelliklerin bir yelpazesini sergileyerek diğerlerinden ayrılarak önem kazanan suda çözünen bir vitamindir. C vitamini, birincil veya doğal antioksidanlar grubu altında sınıflandırılan bir diyet antioksidanıdır. Vitamini kendi kendine sentezleme yeteneğine sahip olan alt omurgalılar, maymunlar ve insanlar, substratlar olan d -glikoz veya d -galaktozdan l -Askorbik Asit sentezinin son adımını katalize eden gulonolakton oksidaz enziminin eksikliği nedeniyle askorbik asidi sentezleyemezler. Askorbik asidin kimyasal adı 2-okso- l -treo-hekseno-1,4-lakton-2,3-enediol'dür ve iki ana diyet formunda bulunur: l -Askorbik Asit, indirgenmiş form ve dehidroaskorbik Asit (DHA), oksitlenmiş form. Askorbik Asit bağırsakta aktif taşıma ile kolayca emilir. 75 mg/gün alımı ile vücut 1,2-2,0 g Askorbik Asit havuzunu korur. Yetişkin insanda ortalama yarı ömrü yaklaşık 10-20 gündür. Başlıca eliminasyon yolu idrardır ve başlıca metabolitleri DHA, 2,3-ketogulonik asit ve oksalik asittir (Putchala ve ark., 2013).

Antioksidatif vitaminlerin HEMA ve TEGDMA'nın toksisitesinin litre başına 500 mikromol C vitamini veya 250 mmol/l E vitamini ile test edilen hücre hatlarında toksisitesinin çoğunlukla azaltılabildiği gösterilmiştir (Walther ve ark., 2004). Rezin materyallerinin neden olduğu toksisitenin diş eti mezenkimal/kök progenitör hücrelerinde (G-MSC) inflamasyona neden olduğu söylenebilir. GMSC'lerin rezin materyalleri karşısında bu durumunun Askorbik Asit ve Retinol'ün hücresel inflamasyona karşı bir etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. Bu etkinin izlenebilmesi amacıyla STRO-1 (mezenkimal kök hücre işaretçisi) immunomanyetik olarak sınıflandırılmış G-MSC'ler temel ortamda (kontrol grubu), IL-1beta (1ng/ml), TNF-a (10ng/ml) ve temel ortamda kültürlendi. Daha sonra ortama IFN-y (100ng/ml), inflamatuvar ortam, Askorbik Asit (250 umol/l), retinol (20 umol/l) eklenerek bazik bir ortam oluşturulmuştur ve Askorbik Asit ve Retinol'ün etkinlikleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda AA/retinolün varlığı inflamasyonun neden olduğu hücresel yaşlanmayı önleyebilir ve GMSC'lerin klonojenik yeteneklerini koruyabilir (Fawzy El-Sayed ve ark., 2021).

Askorbik asidin toksisiteyi ve hücresel inflamasyonu önleyebilmesinin yanı sıra prooksidan aktivite göstermesi üzerine hücrede antioksidan etkinliğinin hidroksil radikali açığa çıkarması ve fenton reaksiyonu gerçekleştirilmesi gözlemlenmiştir. Askorbat (0.125, 0.25, 0.5mM konsantrasyonlarında) dental materyal eluatlarının (Z100MP ve Tetric Flow (kompozitler)) hücre içi glutatyon tükenmesini (%17 ve %24 oranında) arttırmıştır. Diş malzemesi



eluatlarındaki metal iyonlarının niceliği sırasıyla GC Fuji II> photac fil>GC Fuji II LC> F2000'de önemli miktarlarda alüminyum ve demirin varlığı gösterilmiştir. Mekanizmada bu artan sitotoksitenin nedeninin demir (geçiş metali iyonları) ve/veya alüminyum varlığında askorbatın pro-oksidan etkisinden kaynaklanan fenton reaksiyonundan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (Soheili Majd ve ark., 2003). Askorbik asidin oto-oksidasyonu ve Cr (VI)'nın Askorbik Asit ile reaksiyonunda ise hidroksil radikali oluşumu gözlenmiştir. Askorbik asidin yanı sıra diğer bir kavite dezenfektanı olan Trolox'un da Cr(VI) ile reaksiyonu sonucu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ilavesiyle de hidrojen radikalleri açığa çıktığı görülmüştür (Poljšak & Raspor, 2008). Askorbik Asit yalnızca hidrojen radikalleri açığa çıkmasını sağlamaz ayrıca serbest radikalleri (ROS ve RNS) temizleme yeteneğine de sahip indirgeyici bir maddedir. Çalışmalar farmakolojik Askorbik Asitin pro-oksidan aktivitesinin doza bağlı çift modlu aktivitesinin bir parçası olduğunu ve önerilen fenton mekanizmasının bir sonucu olduğu gösterilmiştir. Farmakolojik AA'nın in vitro hayvan ve ex-vivo çalışmaları C vitaminin normal hücreler üzerinde zararlı etkisi olmayan oral neoplastik hücrelere karşı etkili bir sitotoksik ajan olduğunu kanıtlayan önemli sonuçlar vermiştir (Putchala ve ark., 2013).

Fizyolojik bir antioksidan olan Askorbik Asitin bir mineral tuzu olan Sodyum Askorbatında kompozit rezin üzerinde pek çok etkinliği incelenmiştir. İntrakoronal beyazlatma ardından Sodyum Askorbat tamponlayıcı bir madde olan kalsiyum hidroksit ile birlikte bağlanma mukavemetini etkileyebileceğine dair bulgular mevcuttur. Yapılan bir çalışmada Sodyum askorbat uygulaması, kompozit rezinin beyazlatılmış dentine bağlanma dayanımını önemli ölçüde artırabilirken, kalsiyum hidroksit kullanımı bağlanma dayanımını etkilememiştir (Feiz ve ark., 2011). Ayrıca çeşitli beyazlatma maddelerinin de Sodyum Askorbatın bağlanma mukavemeti üzerindeki etkisini değiştirebileceği düşünülmüştür. Bunun üzerine yapılan çalışmalardan birinde %10 CP (Karbamid Peroksit) ve %35 HP (Hidrojen Peroksit) kullanılarak yapılan diş beyazlatma hibrit tabaka oluşumuna zarar vermektedir ancak CP ile ağartmanın ardından Sodyum Askorbat uygulandığında daha iyi bir hibrit katman kalınlığı ve rezin tag uzunluğu gelişmektedir. Bu durumda mikrogerilme bağlanma mukavemeti değerlerinde iyileşme meydana gelmiştir. %35 HP ile ağartma sonrasında durumun böyle olmadığı görülmüştür (Briso ve ark., 2014). Buna ek olarak %35 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile beyazlatmanın hemen ardından dişlerin restorasyonu dentin içinde 2-3 hafta kalacak ve kompozit rezinin bağlanmasını tehlikeye atacak serbest radikal kalıntıları nedeniyle kontrendikedir (Kamizar ve ark., 2014). Mikrogerilme bağ dayanımı üzerine yapılan çalışmalarda pek çok farklı türde antioksidan ajan kullanılmıştır. Canlı olmayan ve beyazlatılmış dişlerde

(%38 hidrojen peroksit) antioksidan ön tedavisi sonrası kırılma mukavemeti hibrit tabaka kalınlığı ve bağlanma performansının değerlendirilmesi için 3 teste ayrılmak üzere 180 adet dentin örneği elde edildi. Gruplarda kullanılan antioksidanlar %10 Sodyum Askorbat %10 alfa-tokoferol solüsyonu %5 kızcılık çözeltisi ve % 0.0025 kapsaisin çözeltisidir. Gruplardan elde edilen sonuçlara göre %10 Sodyum Askorbat, %10 alfatokoferol, %5 kızcılık ve %0,0025 kapsaisin uygulanması beyazlatılan dentinin kırılma direnci, hibrit tabaka kalınlığı veya bağlanma mukavemeti üzerinde etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (Silva ve ark., 2023). Buna benzer yapılan bir çalışmada kapsaisin dışında yeşil çay ekstraktı kullanılmış ve çalışma aynı amaçla gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak kullanılan %10 yeşil çay ekstraktının da kesme bağ dayanımı üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca çalışmada kullanılan %10 alfa tokoferol, %10 Sodyum Askorbat, %10 yeşil çay ekstraktı kullanılarak oluşturulan kesme bağ mukavemetindeki iyileşme %6 kızcılıktan önemli ölçüde daha fazla olduğu gözlenmiştir (Attia, 2021). Klorheksidin (%2), hyaluronik asit (%1), C vitamini (%10) ve yeşil çay (%1) ile tedavi edilen dentinin bağlanma mukavemetinin değerlendirildiği bir çalışmada asitle ağartmanın ardından ön tedavi olarak klorheksidin, yeşil çay, hyaluronik asit veya C vitamini kullanımı asitle demineralize edilmiş dentin kollajen ajanlarının iki aşamalı aşındırma ve durulama adezivinin dentine mikrogerilme anında bağlanma mukavemeti üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı önceki çalışmalarda olduğu gibi aynı sonuca varılmıştır (Fonseca ve ark., 2013).

AA hücre düzeyinde etkilerinin yanı sıra birçok restorasyon uygulamasında kompozit rezinler ve adeziv ajanlarıyla birlikte kullanılmıştır. Bu maddelerden 4-META/MMA-TBB adeziv ajanlarıyla Askorbik Asit ve ferrik klorürden oluşan deneysel bir dentin düzenleyicinin mikro-gerilme bağlanma mukavemeti (mTBS) açısından etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmada 5 deneysel çözelti hazırlanmış ve değerlendirilmiştir: %10 AA ve %5 Fe; %10 AA ve %0 Fe; %0 AA ve %5 Fe; %10 Sitrik Asit ve %3 Ferrik klorür; %0 AA ve %0 Fe; düzleştirilmiş dentin yüzeyler deneysel solüsyonların her biriyle tedavi edildi. Uygulanan tedaviler sonunda %10 AA ve %5 Ferrik klorürden oluşan deneysel bir uygulamanın 4-META/MMA-TBB rezinin dentine bağlanmasını %10 sitrik asit ve %3 ferrik klorür içeren orijinal uygulamaya göre önemli ölçüde daha güçlü bir şekilde desteklediği görülmüştür (Soeno ve ark., 2008). Beyazlatmadan hemen sonra mineye olan zayıf bağlanmanın tersine çevrilmesi amacıyla Sodyum Askorbat ve aseton içeren deneysel solüsyonun uygulanması için 60 adet çekilmiş insan küçük azı dişlerinin bukkal yüzeyleri beyazlatılmıştır. Dişler daha sonra adeziv işlem uygulanmadan ön tedavinin türüne göre gruplara ayrılmıştır.

Gruplardan elde edilen verilere göre bonding prosedürlerinden önce asetonu solüsyonunda %10 Sodyum Askorbatın uygulanması, bozulmuş mine bağlanma mukavemetinin klinik olarak kabul edilebilir 1 dakikalık bir sürede ağartılmamış durumuna geri getirebildiği görülmüştür (Boruziniat ve ark., 2017).

Fiber postlar kabul edilebilir estetik, dentine yapışma ve fonksiyonel streslerin uygun dağılımını sağlar. Retansiyonu arttırmak için post yüzeylerinin özel işlemlere tabi tutulması gerektiği öne sürülmüştür. AA, etanol (%70) ve asetonun (%70) hidrojen peroksit ile ayrı ayrı ön işleme tabi tutulmuş fiber postlar ve kompozit rezin çekirdekleri arasındaki mikrogerilme bağ mukavemeti üzerindeki etkisi gruplar üzerinde kıyaslanmıştır. Antioksidan ajanların uygulanması hidrojen peroksit ile işlenmiş fiber postlar ve kompozit çekirdekler arasındaki mikrogerilme bağ mukavemetini arttırabilir. Sonuç olarak aseton, bağ kuvvetini Askorbik Asit ve etanolden daha fazla arttırmıştır (Zahra & Reza, 2012).

### **Trolox**

Trolox, E vitamininin suda çözünen bir analogudur ve aynı zamanda reaktif oksijen türlerini temizleyen bir tür radikal tutucu antioksidandır. Trolox, artesunat kaynaklı baş ve boyun kanseri hücrelerinde ferroptozu engellemek için ROS ve lipid peroksitleri ortadan kaldırır (Ma ve ark., 2022). Sadece bir antioksidan veya radikal temizleyici olarak hareket etmekle kalmaz, aynı zamanda hücre zarlarını da stabilize eder. Birçok çalışma, lipofilik antioksidan E vitamininin arterioskleroz, katarakt, kanser, yaşlanma öncesi belirtileri ve genel olarak diğer dejeneratif süreçler gibi metabolik ve patofizyolojik değişikliklere karşı koruyucu etkisi hakkında rapor vermektedir (Soheili Majd ve ark., 2003).

Antimikrobiyal fotodinamik terapi (aPDT)'nin kullanıldığı in vitro bir çalışmada seksen adet yeni çekilmiş insan üçüncü azı dişi kullanılarak oluşturulan kök kanalları E.Faecalis ile inkübe edilmiş ve ardından ICG (250,500,1000 ug/mL) yakın kızılötesi lazer ışığı (NIR 808nm) kullanılarak antimikrobiyal fotodinamik terapiye (aPDT) tabi tutulmuştur. Ek olarak 6mM konsantrasyonda Trolox<sup>TM</sup> uygulanmıştır. Pozitif kontrol olarak %3 NaOCl ile irrigasyon kullanıldı, aPDT sonrasında kök kanalları manuel olarak genişletildi ve toplanan dentin kalıntıları mikrobiyal kültür analizine tabi tutuldu. İlave Trolox<sup>TM</sup> uygulaması ICG 500ug/mL ile aPDT'nin aktivitesinin artmasına neden oldu sonuç olarak ICG E.Faecalis'i önemli ölçüde baskıladığı rapor edilmiştir (Heyder ve ark., 2023). Trolox'un kök kanallarında antibakteriyel özellikler göstermesinin yanı

sıra ayrıca hücre döngüsü üzerine olumsuz etkileri olduğunun gösterildiği çalışmalar da bulunmaktadır. Antioksidan Trolox'un BEAS-2B hücrelerinde 2-Hidrosetilmetakrilat (HEMA) tarafından Chk2, H2AXV ve p53 dahil DNA hasarıyla ilişkili sinyal proteinlerinin gözlenen fosforilasyonu, hücre döngüsünün durması ve apoptoz üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada HEMA'nın neden olduğu hücre döngüsü durmasını Trolox engellememiştir. Bu durum DNA hasarının oksidatif olmayan bir kökene sahip olduğunu göstermiştir (Ansteinsson ve ark., 2011).

Bir rezin materyalinin içeriğinde bulunan TEGDMA'nın hücre ölümüne katkıda bulunan lipid peroksidasyonunu ve mitokondriyal hasarı indüklediği ve buna karşı tokoferolün çözünür bir türevi olan Trolox'un ATP'yi zayıf bir şekilde önlediği ancak GSH tükenmesini engellemediği; hücrelerde lipid peroksidasyonuna (MMP) ve hücre ölümüne karşı tamamen koruduğu sonucuna varılmıştır (Lefevre ve ark., 2005). TEGDMA'nın ROS oluşumunda yer alan moleküler olayların hala açıklığa kavuşturulması gerekirken mevcut kanıtlar Trolox (0.01mM), askorbat (0.2mM) ve NA (5mM) gibi antioksidanlar dış restoratif biyomateryallerin neden olduğu hücre hasara karşı koruma sağlayabileceğini göstermektedir (Stanislawski ve ark., 2003). Doku üzerinde yalnızca TEGDMA ve HEMA gibi rezin bazlı biyomateryaller toksik etki göstermemektedir bunlara ek olarak kanal patlarının da toksik etki gösterebileceğine dair bulgular vardır ve kavite dezenfektanlarının bu toksisiteye karşı etkisi de gözlemlenmiştir. Kök kanal patlarının (Sealapex, AH26 ve N2 Universal) sitotoksik mekanizmaları MC3T3-E1 osteoblastik hücrelerle in vitro olarak incelenmiştir. MC3T3-E1 hücreleri kök kanal patları ve antioksidanlar (N-Asetilsistein, Askorbik Asit, Trolox) ile birlikte tedavi edildi ve hücre içi glutasyon (GSH) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) konsantrasyonları ölçüldü. Bunun sonucunda N-Asetilsistein, N2 Universal ve AH26'nın neden olduğu sitotoksitesileri önlemiştir ancak Askorbik Asit ve Trolox patların sitotoksitesini etkilememiştir (Lee ve ark., 2007).

Antioksidan Trolox'un ağartma maddesi olan hidrojen peroksidin toksisitesine karşı hücre üzerindeki koruyucu potansiyel etkileri de gözlemlenmiştir. E vitamini alfa tokoferol (a-T) izomerinin diş pulpası hücrelerine uygulanan hidrojen peroksid toksisitesine karşı potansiyel koruyucu etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada odontoblast benzeri MDPC-23 hücreleri farklı zamanlarda 1, 4, 8 ve 24 saat farklı konsantrasyonlarda a-T (1,3,5,10 mM) işlendi. Sonra 30 dakika boyunca %0.0018 HP'lik bir çözeltiye maruz bırakıldı. Pulpa hücre canlılığının en yüksek değerleri 24 saat boyunca 1 ve 3 mM a-T konsantrasyonları ile ön tedaviden sonra ardından HP'ye maruz bırakıldıktan sonra elde edildi,

test edilen koşullar altında HP'nin sitotoksik etkilerine karşı en etkili hücre koruması 24 saat boyunca uygulanan en düşük a-T konsantrasyonları ile sağlanmıştır (Da Silveira Vargas ve ark., 2014).

## **SONUÇ**

Bu çalışmada Trolox, N-asetilsistein ve Askorbik Asit'in diş hekimliğinde kullanım potansiyelleri incelenmiştir. Elde edilen bulgular, bu maddelerin hem fiziksel hem de biyolojik açıdan çeşitli avantajlar sunduğunu ortaya koymaktadır. Bu antioksidanlar, oral dokuların korunmasına, iyileşme süreçlerinin hızlandırılmasına ve inflamasyonun azaltılmasına yardımcı olabilir. Dolayısıyla Trolox, N-asetilsistein ve Askorbik Asit'in diş hekimliğinde daha yaygın ve etkin bir şekilde kullanılmasının teşvik edilmesi, klinik uygulamalarda önemli gelişmeler sağlayabilir. Gelecekteki araştırmalar, bu maddelerin optimal dozları ve uygulama yöntemleri üzerine odaklanarak, diş hekimliği pratiğinde daha fazla entegrasyonunu destekleyebilir.

## Referanslar

- Ansteinsson, V., Solhaug, A., Samuelsen, J. T., Holme, J. A., & Dahl, J. E. (2011). DNA-damage, cell-cycle arrest and apoptosis induced in BEAS-2B cells by 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA). *Mutation Research*, 723(2), 158–164. <https://doi.org/10.1016/J.MRGENTOX.2011.04.011>
- Attia, R. (2021). Reversal of deleterious effect of extracoronal in- office bleaching on shear bond strength of composite resin to bleached enamel: Effect of delayed restoration and different antioxidants application - in vitro study. *Egyptian Dental Journal*, 67(1), 843–856. <https://doi.org/10.21608/EDJ.2021.49934.1347>
- Bin-Shuwaish, M. S. (2016). Effects and effectiveness of cavity disinfectants in operative dentistry: A literature review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 17(10), 867–879. <https://doi.org/10.5005/JP-JOURNALS-10024-1946>
- Boruziniat, A., Manafi, S., & Cehreli, Z. C. (2017). Synergistic effects of sodium ascorbate and acetone to restore compromised bond strength after enamel bleaching. *International Journal of Esthetic Dentistry*, 12(1), 86–94.
- Briso, A. L. F., Rahal, V., Sundfeld, R. H., Dos Santos, P. H., & Alexandre, R. S. (2014). Effect of sodium ascorbate on dentin bonding after two bleaching techniques. *Operative Dentistry*, 39(2), 195–203. <https://doi.org/10.2341/12-054-L>
- Coelho, A., Amaro, I., Apolônio, A., Paula, A., Saraiva, J., Ferreira, M. M., Marto, C. M., & Carrilho, E. (2021a). Effect of cavity disinfectants on adhesion to primary teeth—A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4398. <https://doi.org/10.3390/IJMS22094398>
- Coelho, A., Amaro, I., Rascão, B., Marcelino, I., Paula, A., Saraiva, J., Spagnuolo, G., Ferreira, M. M., Marto, C. M., & Carrilho, E. (2021b). Effect of cavity disinfectants on dentin bond strength and clinical success of composite restorations—A systematic review of in vitro, in situ and clinical studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 1–27. <https://doi.org/10.3390/IJMS22010353>
- Countryman, K., Chen, Y. W., Johnson, J. D., & Paranjpe, A. (2022). N-Acetylcysteine protects the stem cells of the apical papilla. *Frontiers in Dental Medicine*, 3, 848081. <https://doi.org/10.3389/FDMED.2022.848081/BIBTEX>
- D'Antò, V., Spagnuolo, G., Schweikl, H., Rengo, S., Ambrosio, L., Martina, R., & Valletta, R. (2011). Effect of N-acetyl cysteine on orthodontic primers cytotoxicity. *Dental Materials*, 27(2), 180–186. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2010.10.011>

- Da Silveira Vargas, F., Soares, D. G., Basso, F. G., Hebling, J., & De Souza Costa, C. A. (2014). Dose-response and time-course of  $\alpha$ -tocopherol mediating the cytoprotection of dental pulp cells against hydrogen peroxide. *Brazilian Dental Journal*, 25(5), 367–371. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201302434>
- Dental restorative biomaterials induce glutathione depletion in cultured human gingival fibroblast: protective effect of N-acetyl cysteine. (2000). *Journal of Biomedical Materials Research*, 51(3), 469–474.
- Diomede, F., Marconi, G. D., Guarnieri, S., D'Attilio, M., Cavalcanti, M. F. X. B., Marigliò, M. A., Pizzicannella, J., & Trubiani, O. (2019). A novel role of ascorbic acid in anti-inflammatory pathway and ROS generation in HEMA treated dental pulp stem cells. *Materials (Basel, Switzerland)*, 13(1), 130. <https://doi.org/10.3390/MA13010130>
- Fawzy El-Sayed, K. M., Bittner, A., Schlicht, K., Mekhemar, M., Enthammer, K., Höppner, M., Es-Souni, M., Schulz, J., Laudes, M., Graetz, C., Dörfer, C. E., & Schulte, D. M. (2021). Ascorbic acid/retinol and/or inflammatory stimuli's effect on proliferation/differentiation properties and transcriptomics of gingival stem/progenitor cells. *Cells*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/CELLS10123310>
- Feiz, A., Khoroushi, M., & Gheisarifar, M. (2011). Bond strength of composite resin to bleached dentin: effect of using antioxidant versus buffering agent. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*, 8(2), 60–66.
- Fonseca, B. M. da, Pleffken, P. R., Balducci, I., Tay, F., Pucci, C. R., & Araujo, M. A. M. (2013). New trends in dentin bonding: treatment with chlorhexidine, hyaluronic acid, vitamin C and green tea. *Brazilian Dental Science*, 16(3), 56–62. <https://doi.org/10.14295/BDS.2013.V16I3.876>
- Hasna, A. A., Khoury, R. D., Toia, C. C., De Andrade, F. B., Goncalves, G. B., Ribeiro Camargo, C. H., Talge Carvalho, C. A., & Valera, M. C. (2020). In vitro evaluation of the antimicrobial effect of N-acetylcysteine and photodynamic therapy on root canals infected with *Enterococcus faecalis*. *Iranian Endodontic Journal*, 15(4), 236–245. <https://doi.org/10.22037/IEJ.V15I4.26865>
- Heyder, M., Reise, M., Burchardt, J., Guellmar, A., Beck, J., Schulze-Späte, U., Sigusch, B., & Kranz, S. (2023). Photodynamic suppression of *Enterococcus Faecalis* in infected root canals with indocyanine green, Trolox<sup>TM</sup> and near-infrared light. *Pharmaceutics* 2023, 15(11), 2572. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS15112572>
- Jiao, Y., Ma, S., Li, J., Shan, L., Yang, Y., Li, M., & Chen, J. (2015). The influences of N-acetyl cysteine (NAC) on the cytotoxicity and mechanical properties of Poly-methylmethacrylate (PMMA)-based dental resin. *PeerJ*, 3(3), 1–16. <https://doi.org/10.7717/PEERJ.868>

- Jiao, Y., Ma, S., Wang, Y., Li, J., Shan, L., Liu, Q., Liu, Y., Song, Q., Yu, F., Yu, H., Liu, H., Huang, L., & Chen, J. (2016). N-acetyl cysteine depletes reactive oxygen species and prevents dental monomer-induced intrinsic mitochondrial apoptosis in vitro in human dental pulp cells. *PLoS ONE*, *11*(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0147858>
- Kamizar, K., Suprastiwi, E., & Heptorina, Y. (2014). Application of 10% ascorbic acid improves resin shear bond strength in bleached dentin. *Journal of Dentistry Indonesia*, *21*(1). <https://doi.org/10.14693/JDI.V21I1.206>
- Kaufman, G., & Skrtic, D. (2020). N-Acetyl cysteine modulates the inflammatory and oxidative stress responses of rescued growth-arrested dental pulp microtissues exposed to TEGDMA in ECM. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(19), 1–28. <https://doi.org/10.3390/IJMS21197318>
- Kim, N. R., Park, H. C., Kim, I., Lim, B. S., & Yang, H. C. (2010). In vitro cytocompatibility of N-acetylcysteine-supplemented dentin bonding agents. *Journal of Endodontics*, *36*(11), 1844–1850. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2010.08.005>
- Kojima, N., Yamada, M., Paranjpe, A., Tsukimura, N., Kubo, K., Jewett, A., & Ogawa, T. (2008). Restored viability and function of dental pulp cells on poly-methylmethacrylate (PMMA)-based dental resin supplemented with N-acetyl cysteine (NAC). *Dental Materials*, *24*(12), 1686–1693. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2008.04.008>
- Lee, D. H., Lim, B. S., Lee, Y. K., & Yang, H. C. (2007). Mechanisms of root canal sealers cytotoxicity on osteoblastic cell line MC3T3-E1. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *104*(5), 717–721. <https://doi.org/10.1016/J.TRIPLEO.2007.05.018>
- Lefevre, M., Amjaad, W., Goldberg, M., & Stanislawski, L. (2005). TEGDMA induces mitochondrial damage and oxidative stress in human gingival fibroblasts. *Biomaterials*, *26*(25), 5130–5137. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2005.01.014>
- Ma, S., Imazato, S., Takahashi, Y., Kiba, W., Takeda, K., Izutani, N., Kitagawa, H., & Chen, J. (2013). Mechanism of detoxification of the cationic antibacterial monomer 12-methacryloyloxydodecylpyridiniumbromide (MDPB) by N-acetyl cysteine. *Dental Materials*, *29*(12), 1219–1227. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2013.09.008>
- Ma, T. L., Chen, J. X., Zhu, P., Zhang, C. Bin, Zhou, Y., & Duan, J. X. (2022). Focus on ferroptosis regulation: Exploring novel mechanisms and applications of ferroptosis regulator. *Life Sciences*, *307*, 120868. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2022.120868>
- Martacic, J., Filipovic, M. K., Borozan, S., Cvetkovic, Z., Popovic, T., Arsic, A., Takic, M., Vucic, V., & Glibetic, M. (2018). N-acetyl-L-cysteine protects dental tissue stem cells against oxidative stress in vitro.



*Clinical Oral Investigations*, 22(8), 2897–2903. <https://doi.org/10.1007/S00784-018-2377-2>

Minamikawa, H., Yamada, M., Iwasa, F., Ueno, T., Deyama, Y., Suzuki, K., Yawaka, Y., & Ogawa, T. (2010). Amino acid derivative-mediated detoxification and functionalization of dual cure dental restorative material for dental pulp cell mineralization. *Biomaterials*, 31(28), 7213–7225. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2010.06.018>

Nakamura, K., Minamikawa, H., Takahashi, S., Yoshimura, Y., & Yawaka, Y. (2021). N-acetylcysteine attenuates PGE2 and ROS production stimulated by 4-META/MMA-based resin in murine osteoblastic cells. *Dental Materials Journal*, 40(3), 808–812. <https://doi.org/10.4012/DMJ.2020-275>

Nassar, M., Hiraishi, N., Shimokawa, H., Tamura, Y., Otsuki, M., Kasugai, S., Ohya, K., & Tagami, J. (2014). The inhibition effect of non-protein thiols on dentinal matrix metalloproteinase activity and HEMA cytotoxicity. *Journal of Dentistry*, 42(3), 312–318. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2013.11.023>

Nishimi, M., Nakamura, K., Hisada, A., Endo, K., Ushimura, S., Yoshimura, Y., & Yawaka, Y. (2020). Effects of N-acetylcysteine on root resorption after tooth replantation. *Pediatric Dental Journal*, 30(2), 72–79. <https://doi.org/10.1016/J.PDJ.2020.05.002>

Nocca, G., D'Antò, V., Desiderio, C., Rossetti, D. V., Valletta, R., Baqualla, A. M., Schweikl, H., Lupi, A., Rengo, S., & Spagnuolo, G. (2010). N-acetyl cysteine directed detoxification of 2-hydroxyethyl methacrylate by adduct formation. *Biomaterials*, 31(9), 2508–2516. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2009.12.015>

Paranjpe, A., Cacalano, N. A., Hume, W. R., & Jewett, A. (2007). N-acetyl cysteine protects dental pulp stromal cells from HEMA-induced apoptosis by inducing differentiation of the cells. *Free Radical Biology & Medicine*, 43(10), 1394. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2007.07.011>

Paranjpe, A., Cacalano, N. A., Hume, W. R., & Jewett, A. (2008). Mechanisms of N-acetyl cysteine-mediated protection from 2-hydroxyethyl methacrylate-induced apoptosis. *Journal of Endodontics*, 34(10), 1191–1197. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2008.06.011>

Paranjpe, A., Sung, E. C., Cacalano, N. A., Hume, W. R., & Jewett, A. (2008). N-acetyl cysteine protects pulp cells from resin toxins in vivo. *Journal of Dental Research*, 87(6), 537–541. <https://doi.org/10.1177/154405910808700603>

Park, S. Y., & Lee, K. H. (2023). Comparison of cytotoxicity and genotoxicity in three types of indirect restorative materials on human periodontal

- stem cells. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 21, 243–250. <https://doi.org/10.3290/J.OHPD.B4211055>
- Poljšak, B., & Raspor, P. (2008). The antioxidant and pro-oxidant activity of vitamin C and trolox in vitro: a comparative study. *Journal of Applied Toxicology : JAT*, 28(2), 183–188. <https://doi.org/10.1002/JAT.1264>
- Putchala, M. C., Ramani, P., Sherlin, H. J., Premkumar, P., & Natesan, A. (2013). Ascorbic acid and its pro-oxidant activity as a therapy for tumours of oral cavity – A systematic review. *Archives of Oral Biology*, 58(6), 563–574. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHORALBIO.2013.01.016>
- Quah, S. Y., Wu, S., Lui, J. N., Sum, C. P., & Tan, K. S. (2012). N-acetylcysteine inhibits growth and eradicates biofilm of *Enterococcus faecalis*. *Journal of Endodontics*, 38(1), 81–85. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2011.10.004>
- Siemer, K., Husari, A., Vach, K., Tomakidi, P., Hellwig, E., Schulz, S. D., & Polydorou, O. (2021). N-Acetylcysteine modulates the effects of composites on human gingival keratinocytes. *Dental Materials*, 37(4), 597–611. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2021.01.011>
- Silva, A. M., Zaniboni, J. F., Alencar, C. de M., De Campos, E. A., Dantas, A. A. R., & Kuga, M. C. (2023). Fracture resistance and bonding performance after antioxidants pre-treatment in non-vital and bleached teeth. *Brazilian Dental Journal*, 34(4), 62–71. <https://doi.org/10.1590/0103-6440202305553>
- Singh Senior Resident, P., Singh Sohi Reader, K., Kartar Singh, S., Singh, P., & Singh Sohi, K. (2019). Relative assessment of antimicrobial effects of two root canal irrigating solutions against *E. faecalis* and *S. mutans*: An in vitro study. *International Journal of Applied Dental Sciences*, 5(4), 145–148.
- Soeno, K., Taira, Y., Jimbo, R., & Sawase, T. (2008). Surface treatment with ascorbic acid and ferric chloride improves the micro-tensile bond strength of 4-META/MMA-TBB resin to dentin. *Journal of Dentistry*, 36(11), 940–944. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2008.07.010>
- Soheili Majd, E., Goldberg, M., & Stanislawski, L. (2003). In vitro effects of ascorbate and Trolox on the biocompatibility of dental restorative materials. *Biomaterials*, 24(1), 3–9. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00221-1](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00221-1)
- Stanislawski, L., Lefevre, M., Bourd, K., Soheili-Majd, E., Goldberg, M., & Périanin, A. (2003). TEGDMA-induced toxicity in human fibroblasts is associated with early and drastic glutathione depletion with subsequent production of oxygen reactive species. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 66(3), 476–482. <https://doi.org/10.1002/JBM.A.10600>

- Ueno, T., Yamada, M., Igarashi, Y., & Ogawa, T. (2011). N-acetyl cysteine protects osteoblastic function from oxidative stress. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 99(4), 523–531. <https://doi.org/10.1002/JBM.A.33211>
- Ulusoy, A. T., Kalyoncuoğlu, E., Reis, A., & Cehreli, Z. C. (2016). Antibacterial effect of N-acetylcysteine and taurolidine on planktonic and biofilm forms of *Enterococcus faecalis*. *Dental Traumatology*, 32(3), 212–218. <https://doi.org/10.1111/EDT.12237>
- Walther, U. I., Siagian, I. I., Walther, S. C., Reichl, F. X., & Hickel, R. (2004). Antioxidative vitamins decrease cytotoxicity of HEMA and TEGDMA in cultured cell lines. *Archives of Oral Biology*, 49(2), 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2003.08.008>
- Yamada, M., Kojima, N., Paranjpe, A., Att, W., Aita, H., Jewett, A., & Ogawa, T. (2008). N-acetyl cysteine (NAC)-assisted detoxification of PMMA resin. *Journal of Dental Research*, 87(4), 372–377. <https://doi.org/10.1177/154405910808700417>
- Zahra, K., & Reza, T. (2012). Effect of ascorbic acid, ethanol and acetone on adhesion between the treated fiber posts and composite resin cores. *The Journal of Advanced Prosthodontics*, 4(4), 187. <https://doi.org/10.4047/JAP.2012.4.4.187>
- Zhang, Y., Xiao, J. F., Yang, H. F., Jiao, Y., Cao, W. W., Shi, H. M., Cun, J. F., Tay, F. R., Ping, J., & Xiao, Y. H. (2019). N-acetyl cysteine as a novel polymethyl methacrylate resin component: protection against cell apoptosis and genotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1301736>

## 21. Yüzyılda Dünya Çapında Sperm Parametrelerinde Düşüş: Yaşam Tarzı ve Çevresel Faktörlerin Güncel Etkileri Üzerine Sistematik Bir Analiz

Oya Korkmaz<sup>1</sup>

### Özet

İnfertilite, en az bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik olarak gebelik elde edilememesi durumu olarak tanımlanmaktadır ve dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorununu teşkil etmektedir. Erkek faktörü, infertilite vakalarının yaklaşık %20'sinde birincil etken olarak yer alırken, toplam infertilite olgularının %30-40'ına önemli katkı sağlamaktadır. Erkek infertilitesinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi için semen analizi gibi temel tanı yöntemleri ile sperm parametrelerinin analiz edilmesi gereklidir. Anormal bulgular söz konusu olduğunda, hormonal değerlendirme ve ileri tetkiklere başvurulması önerilmektedir. Son yıllarda, erkek fertilitesinde küresel çapta önemli bir azalma gözlemlenmiş olup, bu azalmanın çok faktörlü bir etiyojisi olduğu ortaya konmuştur. Çevresel toksinler, obezite, sigara, alkol kullanımı gibi bireysel yaşam tarzı faktörleri, sperm üretimi ve kalitesini olumsuz etkileyen ana etkenler arasında yer almaktadır. Özellikle endokrin bozucu kimyasallar, ağır metaller ve mikroskopik toksinlere maruz kalma, spermatogenezi olumsuz yönde etkileyerek semen kalitesinde ciddi düşüslere yol açmaktadır. Yapılan deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar, çevresel maruziyetin spermatogenetik süreçler üzerindeki toksik etkilerini doğrulamaktadır. Erkek fertilitesindeki bu azalma, biyolojik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin birleşik etkilerinden kaynaklanmakta olup, bu faktörlerin detaylı bir şekilde ele alınarak uygun tedavi ve önleyici stratejilerin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu bölümde, erkek üreme sistemini olumsuz etkileyebilecek faktörlerin üreme toksisitesine olan etkileri kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve çeşitli açılardan değerlendirilmiştir.

1 Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı

## 1. Giriş

İnfertilite, bir çiftin en az bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik olarak gebeliğin sağlanamaması durumu olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir ve dünya çapında en az 180 milyon çifti etkilemektedir. Erkek faktörü, infertilite vakalarının yaklaşık %20'sinden tek başına sorumlu olup, tüm infertilite olgularının %30-40'ına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Erkek ve kadın kaynaklı nedenlerin sıklıkla birlikte görülmesi nedeniyle, infertilite sürecinin her iki partnerin kapsamlı değerlendirilmesini içerecek şekilde ele alınması gerekmektedir. Erkek infertilitesinin değerlendirilmesi, sistematik bir yaklaşımla yürütülmeli ve öncelikli olarak ayrıntılı bir cinsel ve medikal öykü alınmalıdır. Bu süreç, kapsamlı bir fizik muayene ile desteklenmelidir. Tanısal değerlendirmede ilk basamak, en az iki ayrı semen analizi ile semen parametrelerinin incelenmesidir. Yapılan analizlerde anormallikler tespit edilmesi halinde, hormonal değerlendirme ve skrotal ultrasonografi gibi ileri tetkiklere başvurulması önerilmektedir. Bu temel değerlendirme yöntemleri, infertiliteye yol açan altta yatan etiyolojik faktörlerin belirlenmesi açısından büyük ölçüde yeterli kabul edilmektedir.

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesindeki temel amaç, infertiliteye katkıda bulunan potansiyel faktörleri saptamak, hastalara uygun tedavi seçenekleri sunmak ve yardımcı üreme teknikleri (YÜT) açısından hastaların adaylık durumlarını belirlemektir. Ayrıca, tedavi edilebilir infertilite nedenlerinin tespit edilmesi halinde, hastalara uygun danışmanlık sağlanarak fertilitite potansiyelinin artırılması hedeflenmektedir.

Erkek fertilitesindeki azalma ve bu durumun etiyolojik nedenleri, bilim dünyasında uzun yıllardır tartışılan önemli konular arasında yer almaktadır. Yapılan çok sayıda çalışma, son elli yıl içerisinde erkeklerde sperm sayısında ve semen kalitesinde belirgin bir düşüş yaşandığını ortaya koymaktadır (Levine ve ark., 2017; Sengupta ve ark., 2018). Bu düşüş, tek bir faktöre indirgenemeyecek kadar karmaşık olup, multifaktöriyel etiyolojiye sahiptir.

Deneyssel ve epidemiyolojik çalışmalar, erkek fertilitesindeki azalmanın, çevresel ve bireysel risk faktörleri ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Obezite, ağır metaller, sigara kullanımı, alkol bağımlılığı, yasadışı madde kullanımı, mikroplastikler, plastikleştiriciler, kalıcı organik kirleticiler ve mikotoksinler gibi çeşitli çevresel toksinlere maruz kalma, spermatogenez ve semen kalitesi üzerinde olumsuz etkilere sahip faktörler arasında gösterilmektedir (Han ve Huang, 2021; Yang ve ark., 2024). Bunlara ek olarak, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar da erkek infertilitesinin en

önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Wang ve ark., 2021; Delli Muti ve ark., 2022).

Çevresel toksinlerin fertilité üzerindeki etkilerini inceleyen deneysel hayvan çalışmaları, maruziyetin doza bağımlı olarak spermatogenezi olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Özellikle, çevresel ortamda bulunan konsantrasyonlardan daha yüksek miktarlarda toksine maruz kalan deney hayvanlarında sperm üretiminde ve kalitesinde önemli azalmalar tespit edilmiştir. İnsan popülasyonunda yapılan retrospektif çalışmalar da benzer şekilde, çevresel toksinlerin sperm parametreleri üzerinde olumsuz etkileri olduğunu doğrulamakta ve deneysel bulgularla örtüşen sonuçlar sunmaktadır (Gabrielsen ve Tanrikut, 2016).

Bu bulgular, erkek fertilitésindeki düşüşün çok yönlü nedenlere bağı olduğunu göstermekte olup, çevresel maruziyetin en aza indirilmesi ve bireysel risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerektiğine işaret etmektedir.

Erkek fertilitésinin dünya genelinde azaldığına dair ilk bilimsel bulgular, 1974 yılında Nelson ve Bunge tarafından yapılan çalışma ile gündeme getirilmiştir (Nelson ve Bunge, 1974). Söz konusu çalışmada, katılımcıların ortalama sperm konsantrasyonunun 48 milyon/ml olduğu belirlenmiş ve bu değerin, 1951 yılında MacLeod ve Gold tarafından bildirilen 107 milyon/ml'lik ortalamaya kıyasla önemli ölçüde düşük olduğu vurgulanmıştır (MacLeod ve Gold, 1951).

Nelson ve çalışma arkadaşları, sperm konsantrasyonundaki belirgin azalmanın yanı sıra, katılımcıların semen hacminde de dikkate değer bir düşüş tespit etmişlerdir. Ayrıca, sperm morfolojisinin önceki çalışmalarda bildirilen verilere kıyasla daha yüksek oranda anormallik gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgular, erkek fertilitésinin zaman içerisinde gerilediğini ve bu değişimde çevresel, biyolojik ya da yaşam tarzına bağı çeşitli faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Nelson ve Bunge, 1974).

Bu çalışma, erkek fertilitésindeki küresel azalmanın bilimsel temellerinin atılmasına öncülük etmiş ve ilerleyen yıllarda gerçekleştirilen çok sayıda araştırma, benzer eğilimleri doğrularak bu konunun halk sağı açısından önemini ortaya koymuştur.

Erkek fertilitésindeki azalmaya yönelik ilk kapsamlı sistematik inceleme, 1992 yılında Carlsen ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olup, seminal hacmin ve ortalama sperm konsantrasyonunun 1938-1990 yılları arasında belirgin bir düşüş gösterdiği sonucuna varılmıştır (Carlsen ve ark., 1992). Bu önemli bulgunun ardından, sperm parametrelerinde benzer bir düşüşü ortaya koyan çok sayıda çalışma yayımlanmıştır (Lackner ve ark.,

2005; Sengupta ve ark., 2017a; Sengupta ve ark., 2017b; Mínguez-Alarcón ve ark., 2018; Sengupta ve ark., 2018; Yuan ve ark., 2018; Centola ve ark., 2016).

Bu bulguların güncellenmesi amacıyla Levine ve arkadaşları, 1973-2011 yılları arasında 42.935 erkeğe ait sperm sayısı verilerini içeren 185 çalışmayı kapsamlı bir sistematik inceleme ile analiz etmişlerdir (Levine ve ark., 2017). Söz konusu inceleme, Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da sperm sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu ortaya koymuştur.

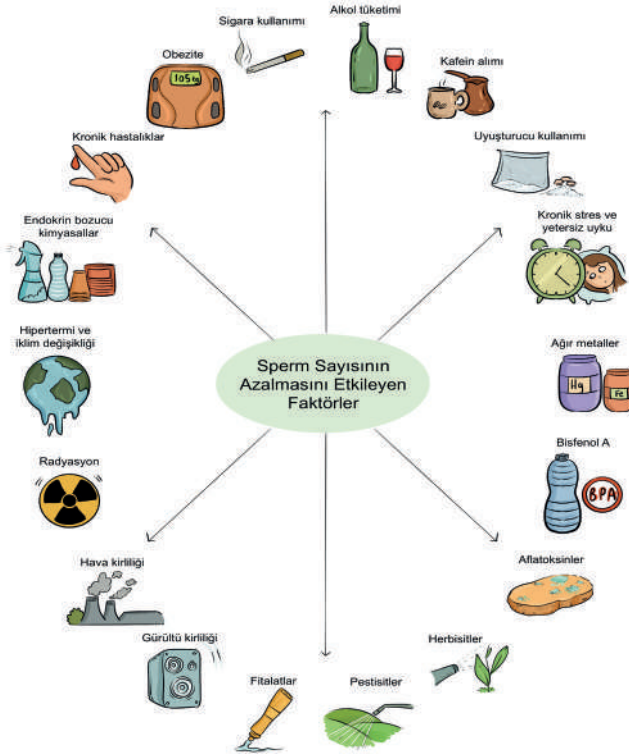
Buna ek olarak, Tiegs ve arkadaşları, 2002-2017 yılları arasında 119.972 erkeğin toplam hareketli sperm sayısındaki eğilimleri retrospektif bir analizle incelemiş ve son 16 yılda yaklaşık %10'luk bir düşüş olduğunu tespit etmiştir (Tiegs ve ark., 2019). Çeşitli araştırmalar bu eğilimi doğrularken, bazı coğrafi bölgelerde sperm parametrelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmediği veya iyileşme bildirildiği de belirtilmiştir (Jouannet ve ark., 2001). Ancak, 2023 yılında Levine ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve 228 çalışmayı kapsayan kapsamlı bir meta-analiz, 1973-2018 yılları arasında 6 kıtadan ve 53 ülkeden 57.168 erkeğin verilerini inceleyerek, ortalama sperm konsantrasyonunun dünya genelinde %51,6 oranında azaldığını göstermiştir (Levine ve ark., 2023). Aynı dönemde toplam sperm sayısında %62,3'lük bir azalma gözlenmiş ve bu düşüş, incelenen tüm bölgelerde tekrarlanabilir şekilde saptanmıştır.

Dolayısıyla, erkek fertilitesindeki düşüşü gösteren mevcut veriler ve bu düşüşün olası etiyolojik faktörleri bilimsel açıdan göz ardı edilmemeli ve daha ayrıntılı araştırmalarla desteklenmelidir.

Erkek infertilitesinin etiyolojisi, karmaşık ve multifaktöriyel bir yapıya sahip olup, üreme anatomisindeki bozukluklar, endokrin sistem düzensizlikleri ve genetik faktörler gibi çeşitli biyomedikal nedenlere dayanmaktadır. Bu faktörler arasındaki ayrımların belirgin şekilde yapılabilmesi ve toplumun bu konuda bilinçlendirilmesi, etkili önleme stratejileri ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Obezite, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, yüksek dozda kafein alımı, eğlence amaçlı uyuşturucuların kullanımı, kronik stres ve kötü uyku kalitesi gibi yaşam tarzı faktörleri, sperm parametrelerinde bozulmalara yol açabilmektedir (**Şekil 1**). Yapılan çalışmalarda, bu faktörlerin sperm hareketliliğini ve morfolojisini olumsuz yönde etkilediği, aynı zamanda oksidatif stres seviyelerini artırarak DNA bütünlüğünü bozabileceği gösterilmiştir (Jensen ve ark., 2014; El Golli ve ark., 2016; Amjad ve ark.,

2018). Endokrin bozucu kimyasallar, iyonize radyasyon, ağır metaller (örneğin kurşun, cıva, kadmiyum), hipertermi (ısıya maruziyet), hava kirliliği, mikroplastikler, plastikleştiriciler (fitalatlar, Bisfenol A), pestisitler ve herbisitler, aflatoksinler gibi çevresel toksinlerin, erkek fertilitesi üzerinde toksik etkiler oluşturduğu bilinmektedir (Radwan ve ark., 2016; Min ve Min, 2017; Panara ve ark., 2019; Sciorio ve ark., 2022). Bu maddelerin testis fonksiyonlarını bozarak sperm üretimini ve kalitesini düşürdüğü, hormonal dengeyi etkileyerek hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) aks üzerinde negatif geri bildirim mekanizmalarına yol açtığı gösterilmiştir. Petrol ve doğal gaz sanayisinde çalışan erkeklerin, üreme sağlığı açısından yüksek risk altında olduğu tespit edilmiştir. Bu sektörde çalışan bireylerin, petrol türevleri, ağır metaller ve diğer endüstriyel kimyasallara maruziyetleri sonucunda sperm kalitesinde bozulmalar, sperm DNA hasarı ve hormon seviyelerinde değişimler meydana gelebilmektedir.



Şekil 1: Sperm parametrelerinin azalmasını etkileyen olası faktörler



Erkek infertilitesine neden olan bu faktörlerin kapsamlı bir şekilde ele alınması, önleyici sağlık stratejilerinin geliştirilmesi ve infertiliteye sahip bireylerde tedavi etkinliğinin artırılması açısından büyük önem arz etmektedir. Bu bölümde, erkek üreme sistemine zarar verebilecek faktörlerin etkileri geniş bir perspektiften ele alınarak incelenmiştir.

## 2. Erkek İnfertilitesinde Etiyoloji, Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

DSÖ, erkek infertilitesini fertil bir kadınla en az bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik sağlanamaması durumu olarak tanımlamaktadır. Erkek faktörü, infertilite vakalarının yaklaşık %20'sinden tek başına sorumlu olup, tüm infertilite vakalarının %30-40'ına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Erkek infertilitesi multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir ve yaş, farmakolojik ajanlara maruziyet, geçirilmiş cerrahi girişimler, çevresel toksinler, genetik mutasyonlar ve sistemik hastalıklar gibi çeşitli nedenlerle ilişkilendirilmektedir. Yapılan araştırmalara göre, infertilite nedeniyle değerlendirilen erkeklerin yaklaşık %6'sında alta yatan ciddi patolojiler, özellikle kanser gibi sistemik hastalıklar tespit edilmektedir (Mancini ve ark., 2007; Hanson ve ark., 2016). Bu nedenle, infertil çiftlerin erkek partnerlerinin kapsamlı bir değerlendirmeye tabi tutulması, alta yatan tıbbi durumların erken teşhis ve tedavisini mümkün kılarak hem fertilitate yönetimini optimize etmek hem de genel sağlık durumlarını iyileştirmek açısından büyük önem taşımaktadır.

İnfertilitenin yaygınlığı değişkenlik göstermekte olup, epidemiyolojik veriler özellikle gelişmekte olan ülkelerde sınırlı kalmaktadır. Bu durum, temel sağlık hizmetlerine erişimdeki kısıtlılıklar, tedavi maliyetlerinin yüksekliği, kültürel faktörler, tabular ve infertiliteye yönelik toplumsal algılar gibi çeşitli etmenlerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, gelişmekte olan ülkelerde infertilitenin tespiti ve yönetimi, gelişmiş ülkelere kıyasla çok daha karmaşık ve zorlayıcı bir süreçtir.

Dünya genelinde infertilite, tüm çiftlerin yaklaşık %13-15'ini etkileyen yaygın bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, her beş çiftten biri gebe kalma denemelerine başladıktan sonraki ilk yıl içinde başarılı olamamaktadır (Esteves ve ark., 2011). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar, korunmasız cinsel ilişkiye rağmen ilk yıl içinde gebelik elde edemeyen genç ve sağlıklı çiftlerin yaklaşık %50'sinin, herhangi bir özel tedavi uygulanmaksızın, takip eden 12 ay içinde doğal yollarla gebelik sağlayabildiğini ortaya koymuştur (Evers, 2002).

Erkek infertilitesinin yaygınlığını kesin sınırlarla belirlemek güç olup, farklı coğrafi bölgelerde ve metodolojik yaklaşımlarda değişkenlik

gösterebilmektedir. Agarwal ve arkadaşları tarafından yapılan kapsamlı bir incelemede, erkek faktörüne bağlı infertilitenin prevalansının %2,5-12 arasında değiştiği bildirilmiştir (Agarwal ve ark., 2015). Bölgesel farklılıklar dikkate alındığında, Kuzey Amerika'da erkek infertilitesi oranının %4,5-6 arasında olduğu tahmin edilirken, Avustralya'da bu oranın %9'a, Doğu Avrupa'da ise %8-12 arasına kadar çıkabildiği rapor edilmiştir (Agarwal ve ark., 2015).

Bölgesel çalışmalar da erkek faktörüne bağlı infertilitenin farklı oranlarda görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bayasgalan ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, yalnızca erkek faktörüne bağlı infertilite oranının %25,6 olduğu belirlenmiştir (Bayasgalan ve ark., 2004). Benzer şekilde, Thonneau ve arkadaşlarının Fransız nüfusu üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, tüm infertilite vakalarının %20'sinin yalnızca erkek faktöründen kaynaklandığı rapor edilmiştir (Thonneau ve ark., 1991). Diğer yandan, Philippov ve arkadaşları Batı Sibirya'da anket yöntemine dayalı bir çalışmada erkek infertilitesi oranını %6,4 olarak bildirirken, Nijerya'da Ikechebelu ve arkadaşları bu oranın %42,4 gibi oldukça yüksek bir düzeyde olduğunu saptamıştır (Philippov ve ark., 1998; Ikechebelu ve ark., 2003). Bu bulgular, erkek infertilitesinin prevalansının ülkeler ve bölgeler arasında önemli ölçüde değişebildiğini ve bu farklılıkların genetik, çevresel, sosyoekonomik ve metodolojik faktörlere bağlı olabileceğini göstermektedir.

Son yıllarda gerçekleştirilen çeşitli epidemiyolojik çalışmalar ve DSÖ'nün insan semen değerlendirmesi kılavuzu, son 20-30 yıl içinde sperm sayısında belirgin bir azalma olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde yer alan araştırmalar, bu dönemde sperm sayısının neredeyse yarı yarıya azaldığını bildirmektedir (Tournaye ve ark., 2017; Capogrosso ve ark., 2018; De Jonge ve Barratt, 2019; Levine ve ark., 2023).

Son yıllarda dünya genelinde sperm sayısındaki azalmaların yaygın olduğu bildirilmekte ve bu durum küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir (Sengupta ve ark., 2017a; Levine ve ark., 2023). 1940 yılında ortalama sperm konsantrasyonu 113 milyon/ml olarak belirlenmişken, 1990'lı yıllarda bu değer 66 milyon/ml'ye gerilemiştir (Carlsen ve ark., 1992). Söz konusu düşüş eğilimi, küresel ölçekte devam etmiş ve 1973-2018 yılları arasında ortalama sperm sayısında %51,6 oranında azalma kaydedilmiştir (Levine ve ark., 2023). Daha da kaygı verici olan ise, 2000 yılından sonra düşüş hızının belirgin şekilde artmasıdır. 1972 sonrası yıllık %1,16 oranında azalan sperm konsantrasyonu, 2000 sonrası dönemde yıllık %2,64'lük bir azalış göstermiştir (Levine ve ark., 2023).

Tam olarak belirlenemeyen etiyolojik mekanizmalara rağmen, çevresel toksinlere uzun süreli maruziyetin erkek infertilitesine önemli ölçüde katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İnfertilite sorunu yaşayan erkeklerin, fertil bireylere kıyasla daha fazla sistemik hastalığa sahip olduğu gösterilmiştir (Olesen ve ark., 2017; Del Giudice ve ark., 2020; Chen ve ark., 2022). Semen parametrelerinde anormallikler bulunan infertil erkeklerde testis kanseri riski artmakta olup, en yüksek riskin azospermik bireylerde olduğu bildirilmiştir (Eisenberg ve ark., 2013; Hanson ve ark., 2016; Barbonetti ve ark., 2019). Azospermik erkeklerin, normal sperm parametrelerine sahip erkeklere kıyasla daha yüksek kanser insidansına ve mortalite oranına sahip olduğu ortaya konmuştur (Eisenberg ve ark., 2013; Del Giudice ve ark., 2021). Bununla birlikte, infertilite sorunu yaşayan erkeklerin birinci ve ikinci derece akrabalarında da kanser gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (Anderson ve ark., 2016; Del Giudice ve ark., 2021). Ayrıca, testis kanseri teşhisi alan hastaların yaklaşık %5-8'inin azospermik olduğu rapor edilmiştir (Petersen ve ark., 1999).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçiren erkeklerde fertilitenin azaldığını ve infertilite riskinin arttığını ortaya koymuştur. SARS-CoV-2'nin testis dokusuna olan olumsuz etkileri, doğrudan viral invazyon, sitokin fırtınası ve tedavide kullanılan antiviral ve immünosupresif ajanların yan etkileri ile ilişkilendirilmiştir (Ardestani ve ark., 2021).

Mevcut epidemiyolojik veriler, erkek infertilitesi ile genel sağlık durumu arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Danimarka'da 4712 erkek üzerinde gerçekleştirilen kapsamlı bir araştırma, semen parametrelerinin özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus gibi kronik hastalıkların uzun vadeli morbidite ve mortalitesi açısından biyolojik bir belirteç olarak değerlendirilebileceğini öne sürmektedir (Latif ve ark., 2017). Çalışmanın bulgularına göre, semen analizinde düşük toplam sperm sayısı ve azalmış sperm hareketliliği gösteren erkeklerde, normal semen parametrelerine sahip bireylere kıyasla hastaneye yatış oranları önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Özellikle, genel sağlık sorunları nedeniyle hastaneye başvuran bireyler arasında sperm konsantrasyonu 195-200 milyon/ml seviyesinde olan erkeklerin, sperm sayısı 1 milyon/ml'nin altında olan bireylere kıyasla ortalama yedi yıl daha geç hastaneye yatırıldığı rapor edilmiştir. Çalışmayı yürüten araştırmacılar, elde edilen verilerin sosyoekonomik statü ve yaşam tarzı faktörlerinden bağımsız olarak değerlendirildiğini bildirmiştir (Latif ve ark., 2018). Bu sonuçlar, erkek fertilitesi ile genel sağlık durumu arasındaki ilişkiye dair önemli kanıtlar

sunan bir diğer çalışmanın bulgularıyla da desteklenmiştir (Capogrosso ve ark., 2018).

Erkek infertilitesinin patofizyolojisi incelendiğinde, etiyolojik faktörler pre-testiküler, testiküler ve post-testiküler olmak üzere üç ana kategoriye ayrılmaktadır. Pre-testiküler nedenler arasında varikosel, hipogonadotropik hipogonadizm, erektil disfonksiyon, retrograd ejakülasyon, anejakülasyon, genetik faktörler ve kromozomal anormallikler yer almaktadır. Testiküler düzeyde ise testis tümörleri, orşiektomi, testiküler disfonksiyon, kriptorşidizm ve testis atrofi infertiliteye yol açabilen temel patolojiler arasındadır (Hikim ve ark., 2000). Post-testiküler etiyolojiler ise seminal kanal obstrüksiyonları, inflamatuvar hastalıklar, konjenital bilateral vas deferens agenezisi, erektil disfonksiyon ve erken boşalma gibi faktörleri içermektedir.

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı etkileyen herhangi bir ilaç, tümör, sistemik hastalık veya genetik mutasyon, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) düzeylerini değiştirerek ya da gonadotropin eksikliğine yol açarak erkek infertilitesine neden olabilir. Örneğin, idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm, Kallmann sendromu ve hipofiz hormonu eksiklikleri bu mekanizma ile infertiliteye katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, hipofiz bezi neoplazmaları, makroadenomlar ve prolaktinomalar, gonadotropin üretiminde bozulmalara yol açarak spermatogenezi olumsuz etkileyebilir. Bunun yanı sıra, Prader-Willi, Young ve Laurence-Moon-Biedl sendromları gibi genetik sendromlar da gonadal disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir. Endokrinolojik olarak, primer androjen aşırı üretimi veya ekzojen testosteron takviyesi gibi edinilmiş hormonal bozukluklar, negatif geri bildirim mekanizması ile gonadotropin sekresyonunu baskılayarak sperm üretimini azaltmakta ve dolayısıyla infertiliteye neden olmaktadır.

## 2.1. Semen Analizinin Önemi ve Değerlendirme Kriterleri

Semen analizi, erkek infertilitesinin laboratuvar düzeyinde değerlendirilmesinde temel bir basamak olup, erkek faktörüne bağlı infertilitenin şiddetinin belirlenmesi ve sınıflandırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Semen analizlerinin varyabilitesi yüksek olduğundan, tanısal doğruluğun artırılması amacıyla en az iki ayrı semen örneğinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Örneklerin optimal değerlendirilmesi için her analiz öncesinde en az 3-5 günlük bir cinsel perhiz süresi gereklidir. Semen örnekleri, toksik madde içermeyen özel kondomlar kullanılarak ya da masturbasyon yöntemiyle toplanabilir.

Toplanan semen örneklerinin analiz için laboratuvara ulaştırılması kritik öneme sahiptir; bu nedenle numunelerin, ejakülasyondan itibaren en geç

bir saat içinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Semen analizi kapsamında; semen hacmi, pH, lökosit varlığı, immatür germ hücreleri ve sıvılaşma süresi gibi parametreler değerlendirilirken; sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, canlılık, hareketlilik, progresyon, rezidüel cisim varlığı ve morfolojik özellikler incelenmektedir. Sperm morfolojisinin değerlendirilmesinde DSÖ kriterleri temel alınmaktadır.

DSÖ, semen parametrelerine ilişkin altı revizyon gerçekleştirmiş olup, en güncel düzenleme COVID-19 pandemisi nedeniyle dört yıllık bir hazırlık sürecinin ardından 20 Temmuz 2021 tarihinde yayınlanmıştır. Günümüzde in vitro fertilizasyon (IVF) laboratuvarlarında DSÖ 2021 semen parametreleri referans olarak kabul edilmektedir (**Tablo 1**). Dünya genelinde androloji laboratuvarları, erkek üreme fonksiyonlarını değerlendirmek ve infertilite tedavisinde en uygun yaklaşımı belirlemek amacıyla semen analizlerini rutin olarak uygulamaktadır.

*Tablo 1: Alt referans limitleri ve %95 güven aralıkları ile DSÖ 2021 erkek semen parametreleri raporu (WHO, 2021). DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü*

Semen parametresi	DSÖ 2010	DSÖ 2021
Semen hacmi (ml)	1.5 (1.4-1.7)	1.4 (1.3-1.5)
Toplam sperm sayısı (milyon/ejekülat)	39 (33-46).	39 (35-40)
Toplam motilite (ileri + yerinde %)	40 (38-42)	42 (40-43)
İleriye doğru hareketlilik (%)	32 (31-34)	30 (29-31)
İlerlemeyen hareketlilik (%)	1	1 (1-1)
Hareketsiz sperm (%)	22	20 (19-20)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55-63)	54 (50-56)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3-4)	4 (3.9-4)

## 2.2. Semen Analizi Sonrası Semen Kalitesine İlişkin Terminoloji

*Normospermi:* Tüm semen parametrelerinin DSÖ tarafından belirlenen referans sınırları içinde olması durumu olarak tanımlanır. Ancak, normal semen parametrelerine sahip erkeklerde de idiyopatik infertilite gözlemlenebilir. Bu tür olgularda klasik IVF ve İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) gibi yardımcı üreme teknikleri düşünülebilir.

*Aspermi:* Ejakülasyon sırasında semen çıkışının tamamen olmaması olarak tanımlanır. Bu durum, ejakülatör kanal tıkanıklıkları, nörolojik bozukluklar veya hipogonadizm gibi çeşitli etiyolojik faktörlere bağlı olarak gelişebilir.

*Azoospermi:* Semen analizinde hiç sperm hücresine rastlanmaması durumu olarak tanımlanır. Spermatogenez eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi, obstrüktif nedenlerle de gelişebilir. Ancak, ileri mikroskopik teknikler ve testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) gibi prosedürlerle minimal düzeyde bile olsa uygulanabilir sperm hücreleri tespit edilebilirse, klasik IVF ve ICSI yöntemleri başarıyla uygulanabilir.

*Astenozoospermi:* Progresif hareketli sperm oranının %32'nin altında olması durumu olarak tanımlanır. Sperm düşük hareketliliği, epididimal bozukluklar, sperm kuyruğunda yapısal anormallikler veya oksidatif stres gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişebilir.

*Oligozoospermi:* Sperm konsantrasyonunun <15 milyon/ml ve toplam sperm sayısının <39 milyon olması durumu olarak tanımlanır. Şiddetli oligozoospermi, sperm konsantrasyonunun <5 milyon/ml'nin altına düşmesi olarak kabul edilir. Şiddetli oligozoospermili erkeklerin yaklaşık %10-18'inde Y kromozomu mikrodelsiyonları tespit edilmiştir (Fisch ve Braun, 2013). Bu mikrodelsiyonlar, ICSI yöntemiyle erkek çocuklara geçebilen genetik anomalilerden biri olduğundan, ICSI uygulamaları genetik danışmanlık ile birlikte değerlendirilmelidir (Grigorova ve ark., 2008).

*Kriptozoospermi:* Taze semen örneğinde sperm hücresine rastlanmaması, ancak santrifüj sonrası oluşan pellet içerisinde sperm hücrelerinin gözlemlenmesi durumu olarak tanımlanır.

*Lökospermi (Piyospermi, Lökositospermi):* Semen içinde beyaz kan hücresi (lökosit) sayısının 1 milyon/ml'nin üzerinde olması durumu olarak ifade edilir. Yüksek lökosit varlığı, genellikle genital enfeksiyonlar veya inflamatuvar süreçlerle ilişkilidir.

*Nekrospermi (Nekrozoospermi):* Taze semen örneğinde tüm sperm hücrelerinin canlılığını kaybetmiş olması durumu olarak tanımlanır. Nekrospermi, ciddi testiküler disfonksiyon, oksidatif stres veya genetik faktörlere bağlı olabilir.

*Oligo-asteno-teratozoospermi (OAT):* Düşük sperm sayısı, düşük sperm hareketliliği ve düşük sperm morfolojisi olmak üzere üç temel semen parametresinde bozukluk gözlemlenmesi durumudur. OAT, erkek infertilitesinde en sık karşılaşılan anormal semen analizi sonuçlarından biridir. Şiddetli vakalarda spontan gebelik ihtimali oldukça düşük olup, tedavi genellikle klasik IVF ve ICSI yöntemleri ile gerçekleştirilir.

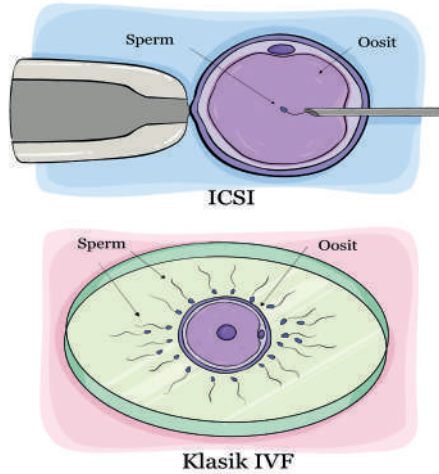
*Teratozoospermi:* Morfolojik olarak normal sperm oranında olması durumu olarak tanımlanır. Bu anomali, genellikle spermatogenez sürecindeki bozukluklarla ilişkilidir. Teratozoospermi, lökosit varlığı ile

kariştirilmemelidir; çünkü semen örneğinde yüksek oranda olgunlaşmamış germ hücresi bulunması, spermatogenezin bozulduğunu gösterebilir. Şiddetli teratozoospermi vakalarında klasik IVF ve ICSI, tercih edilen tedavi yöntemleridir.

### 3. İn Vitro Fertilizasyon (IVF) ve İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

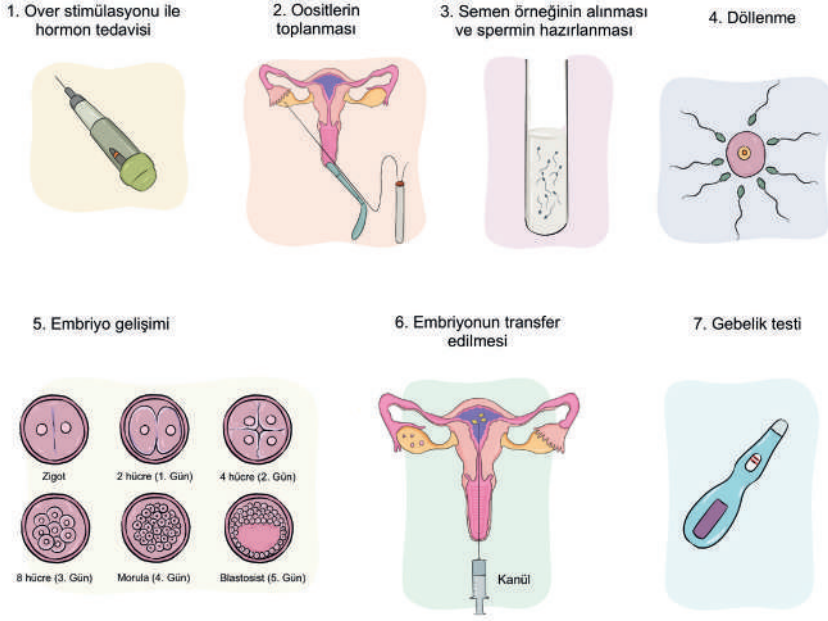
İnfertilite sorunu yaşayan çiftler, yardımcı üreme teknikleri kapsamında infertilite merkezlerine başvurarak tüp bebek tedavisi alabilmektedir. IVF, oositlerin vücut dışında döllenmesini içeren bir prosedür olup, laboratuvar ortamında her oosite yaklaşık 100.000 sperm hücresi eklenerek fertilizasyon sağlanmaya çalışılır. IVF’de optimal sonuçlar elde edebilmek için genellikle en az 50.000-500.000 hareketli sperm hücresine ihtiyaç duyulmaktadır; bu kriter sağlanmadığında, alternatif olarak İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) yöntemi uygulanmaktadır.

ICSI, IVF’e benzer bir süreç izler ancak döllenme, mikroenjeksiyon yöntemiyle gerçekleştirilir. Erkek partnerden alınan tek bir sperm hücresi, mikromanipülasyon teknikleri kullanılarak doğrudan oositin sitoplazmasına enjekte edilir (**Şekil 2**). Bu yöntemde, sperm seçimi ve enjeksiyon işlemi mikropipetler ve mikroskop altında hassas bir şekilde gerçekleştirilir. Mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (micro-TESE), ICSI için tercih edilen sperm elde etme yöntemlerinden biridir ve hem taze hem de kriyoprezervasyon uygulanmış (dondurulmuş) sperm kullanılabilir.



**Şekil 2: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) ve klasik İn Vitro Fertilizasyon (IVF) arasındaki fark**

Bir IVF veya ICSI döngüsünde, ortalama olarak yaklaşık 12 oosit toplanır. Fertilizasyon başarılı bir şekilde gerçekleştiğinde, zigotlar laboratuvar ortamında kültüre alınarak 3-8 hücre aşamasına kadar geliştirilmektedir. Daha sonra, en uygun embriyo seçilerek kadın partnere transfer edilir ve transfer edilmeyen embriyolar gelecekteki olası kullanımlar için dondurularak saklanır (Şekil 3).



Şekil 3: Tüp bebek tedavisi süreci

ICSI yöntemiyle elde edilen fertilizasyon oranı yaklaşık %60 olup, başlangıç gebelik oranı döngü başına %20-30 arasında değişmektedir (Zarinara ve ark., 2020). Birden fazla döngü uygulandığında, toplam gebelik oranı %45'e kadar yükselebilmektedir. Ancak, IVF ve ICSI ile elde edilen gebeliklerin %30-40'ında birden fazla fetüs gözlemlenmekte olup, çoğul gebelik riski bu yöntemlerin önemli bir klinik çıktısıdır (Zheng ve ark., 2018; Jain ve Singh, 2023).

Genel olarak, şiddetli erkek faktörlü infertilite vakalarında ICSI yöntemi ilk tercih olarak uygulanmaktadır. Özellikle sınırlı sayıda canlı sperm elde edilebilen olgularda, ICSI yöntemi fertilizasyon sağlamak için en etkili seçenek olarak değerlendirilmektedir.



## 4. Sağlıksız Yaşam Tarzları ve Erkek Üreme Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Dünya genelinde sperm kalitesindeki düşüş, multifaktöriyel etiyojjiye sahip olup çevresel, genetik ve yaşam tarzı faktörleri ile yakından ilişkilidir. Bu bölümde, erkek üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri bilimsel çalışmalarla desteklenen obezite, sigara kullanımı, alkol tüketimi, kafein alımı, eğlence amaçlı uyuşturucu kullanımı, kronik stres ve yetersiz uyku düzeni detaylı olarak ele alınacaktır.

### 4.1. Obezite

Obezitenin küresel yaygınlığı 1975 yılından bu yana önemli ölçüde artış göstermiş olup, yapılan bilimsel çalışmalar aşırı kilo ve obezitenin erkek infertilitesine neden olabileceğini ortaya koymaktadır. Obezite, vücut kitle indeksi (VKİ) değerinin 30 kg/m<sup>2</sup> veya daha yüksek olması şeklinde tanımlanmaktadır. DSÖ istatistiklerine göre, 1975-2016 yılları arasında dünya genelinde obezite prevalansı yaklaşık üç katına çıkmıştır. Aynı dönemde, 5-19 yaş arası çocuk ve ergenlerde aşırı kilo ve obezite oranı %4-18'e yükselmiş, 5-19 yaş arası erkeklerde obezite prevalansı ise sekiz kat artış göstermiştir (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>) (Mann ve ark., 2020).

Hem insan hem de hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, erkek obezitesi ile azalmış sperm parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Amjad ve arkadaşları tarafından yürütülen bir araştırmada, infertil erkeklerin fertil erkeklere kıyasla daha yüksek VKİ'ye sahip olduğu ve bu bireylerde folikül stimulan hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve testosteron seviyelerinin belirgin şekilde düşük olduğu bildirilmiştir (Amjad ve ark., 2018). Pearce ve arkadaşları ise VKİ ile sperm DNA hasarı ve oksidatif stres arasında pozitif bir korelasyon olduğunu rapor etmiştir (Pearce ve ark., 2019).

Obezite ve sperm parametreleri arasındaki ilişki, hayvan çalışmaları ile de desteklenmektedir. Abdel-Fadeil ve arkadaşları, obezitenin sıçanlarda sperm konsantrasyonu, hareketliliği, canlılığı ve morfolojik olarak normal sperm oranı gibi semen kalitesi parametrelerinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Abdel-Fadeil ve ark., 2019). Ayrıca, 501 çiftin dahil edildiği ve iki yıl içinde gebelik elde etmeyi amaçlayan bir çalışmada, obezite ve bel çevresi ile ejakulat hacmi ve toplam sperm sayısı arasında negatif doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir. Ancak, sperm hareketliliği, konsantrasyonu, morfolojisi veya DNA fragmantasyon indeksi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Eisenberg ve ark., 2014). Bununla

birlikte, aşırı kilolu ve obez erkeklerde akrozom reaksiyonunda değişiklikler olabileceği de gösterilmiştir (Samavat ve ark., 2014).

Proinflamatuvar durum ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Kolb ve ark., 2016; Huang ve ark., 2016). Beyaz yağ dokusu hücreleri tarafından üretilen interlökinler (IL-1, IL-6 ve IL-18) ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), inflamatuvar sürecin temel araçları olup makrofajları aktive eden proinflamatuvar sitokinler olarak tanımlanmaktadır. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, bu proinflamatuvar sitokinlerin glikoz homeostazını ve insülin direncini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin serum, testis dokusu ve seminal plazmadaki seviyelerinin obez farelerde arttığı belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2015; Huang ve ark., 2016). Proinflamatuvar sitokinlerin hipotalamus-hipofiz-gonad (HPG) ekseninde çeşitli etkiler oluşturduğu ve fertilitiyi olumsuz yönde etkileyebileceği gösterilmiştir (Tsatsanis ve ark., 2015). Örneğin, romatoid artrit gibi sistemik inflamatuvar hastalıkların testosteron üretiminde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (Huang ve ark., 2016). TNF- $\alpha$ 'nın doğrudan LH fonksiyonunu inhibe ettiği ve bunun sonucunda testosteron seviyelerinde düşüşe ve erkek fertilesinde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (Iwasa ve ark., 2009). Bu bağlamda, obez erkeklerde artan sistemik inflamatuvar sitokin düzeyleri, hipotalamus-hipofiz-Leydig hücre ekseninin çeşitli seviyelerinde androjen üretimini olumsuz etkileyebilir.

Testis seviyesinde, proinflamatuvar sitokinlerin seminifer epiteli doğrudan bozduğu gösterilmiştir. Sertoli hücreleri, özellikle IL-1, TNF- $\alpha$  ve interferon gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt vermektedir. Bu moleküller, hücreler arası bağlantı proteinleri olan zonulin/zonula okludens-1 (ZO-1), okludin, klaudinler ve aktin-miyozin sitoskeletal proteinlerinin ekspresyonunu ve birleşmesini etkileyerek bitişik Sertoli hücreleri arasındaki hücresel bağlantıların bozulmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda, seminifer epitel bütünlüğü zarar görmekte ve sperm üretimi olumsuz yönde etkilenmektedir (Zhang ve ark., 2014; Chojnacka ve ark., 2016; Stanton, 2016). Ayrıca, obezitenin neden olduğu proinflamatuvar durumlar epididim ortamını da değiştirerek epididimozom içeriğini modifiye etmekte ve nötrofillerin ve makrofajların epididim lümenine akışını artırmaktadır. Bu süreç, artan sitokin ekspresyonu ve epitel apoptozu ile sonuçlanarak sperm olgunlaşmasını ve dölleme yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Sullivan, 2015).

Yağ dokusu, endokrin açıdan aktif bir organ olup, obez bireylerde aşırı beyaz yağ dokusu birikimi, hipotalamus-hipofiz-gonad (HPG) ekseninde olumsuz etkiler yaratarak kolesterolün testosterona dönüşüm

sürecini uzatmakta ve gonadotropin salınımını azaltarak sperm üretimini olumsuz etkilemektedir (Jing ve ark., 2023; Korkmaz ve ark., 2024). Obeziteye bağlı olarak artan leptin salınımı, kisspeptin nöronlarını etkileyerek nöroendokrin disfonksiyonuna yol açmakta ve doğrudan LH ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) reseptörleriyle etkileşime girerek üreme fonksiyonlarını bozabilmektedir (Geronikolou ve ark., 2021; Korkmaz, 2024; Korkmaz ve ark., 2024). Bu bağlamda, Lin ve arkadaşları tarafından Çin'de yaklaşık 30.000 erkek üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma, gebelik dönemindeki paternal VKİ ile yenidoğan sonuçları ve uzun vadeli prognoz arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Araştırma bulgularına göre, gebelik döneminde obez erkeklerden doğan kız çocuklarının gebelik sürecinde hipertansif bozuklukların yüksek oranda gözlemlendiği, sezaryen doğum oranlarının arttığı ve maternal kilo alımının daha fazla olduğu belirlenmiştir (Lin ve ark., 2023).

Öte yandan, sperm kalitesi üzerinde etkili olan bir diğer önemli faktör beslenme alışkanlıklarıdır. Son 50 yılda, Batı ülkelerinde beslenme kalitesinin önemli ölçüde azaldığı ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının daha iyi semen parametreleri ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Nassan ve ark., 2020). Crean ve Senior (2019), hayvan modelleri üzerine gerçekleştirdikleri sistematik bir incelemede, yüksek yağlı diyetin sperm sayısı, sperm hareketliliği, ilerleyici hareketlilik, sperm morfolojisi ve sperm canlılığı gibi temel sperm parametreleri üzerinde güçlü olumsuz etkiler yarattığını ortaya koymuştur. Ayrıca, yüksek yağlı beslenmenin daha küçük testisler, daha düşük seminal vezikül kütlesi ve epididim kütlesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Crean ve Senior, 2019).

Nematollahi ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, obez ve obez olmayan fare modelinde düşük yağlı ve yüksek yağlı diyetin testis dokusu ve sperm parametreleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Diyetin, obez ve obez olmayan gruplarda testis morfolojik özelliklerinde, sperm morfolojisinde ve DNA parçalanmasında herhangi bir değişiklik göstermediğini bildirmişlerdir. Jurewicz ve arkadaşları (2018), 336 erkek üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada beslenme düzenlerini, semen parametrelerini ve sperm DNA fragmentasyonunu incelemiştir. Araştırmada, katılımcılar iki farklı beslenme grubuna ayrılmıştır: İhtiyatlı (Prudent) diyet ve Batı (Western) tipi diyet. İhtiyatlı diyet; yüksek miktarda balık, tavuk, meyve, sebze, domates ve tam tahıl içeren bir beslenme modeli olarak tanımlanırken, Batı tipi diyet; kırmızı ve işlenmiş et, tereyağı, yüksek yağlı süt ürünleri, atıştırmalıklar, mayonez ve tatlı tüketiminin yüksek olduğu bir beslenme düzeni olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, Batı tipi diyet ile karşılaştırıldığında, ihtiyatlı diyetin sperm konsantrasyonunda

artış, serum testosteron seviyelerinde yükselme ve sperm DNA parçalanma yüzdesinde azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Jurewicz ve ark., 2018).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, Akdeniz diyetinin sperm parametreleri üzerindeki olumlu etkilerine odaklanmış ve bu beslenme modelinin erkek fertilitasını iyileştirebileceğini ortaya koymuştur. Salas-Huetos ve arkadaşları (2019) tarafından gerçekleştirilen 106 erkeği kapsayan kesitsel analiz, Akdeniz diyetine daha fazla bağlı kalan erkeklerin toplam sperm hareketliliğinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Salas-Huetos ve ark., 2019).

Akdeniz diyetinin sağladığı faydaların, büyük ölçüde antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklerinden kaynaklandığı ve bunun sonucunda kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir (Rosato ve ark., 2019). Montano ve arkadaşları (2022) tarafından yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada, İtalya'da yaşayan 263 genç erkekte diyet ve fiziksel aktivitenin semen parametreleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada, Akdeniz diyeti ve fiziksel aktivitenin sperm sayısını, toplam hareketliliği ve sperm morfolojisini olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, hareketsiz bir yaşam tarzının, sperm hareketliliğinin azalmasıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Montano ve ark., 2022).

Öte yandan, aşırı miktarda et, yağlı süt ürünleri ve şekerli içecek tüketiminin düşük semen kalitesiyle ilişkilendirildiği gösterilmiştir. Bu beslenme alışkanlıklarıyla ilişkili olabilecek ciddi sağlık sorunları arasında testis kanseri, ürogenital maligniteler, diabetes mellitus, metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır (Salas-Huetos ve ark., 2017; Montano ve ark., 2022). Düşük vücut ağırlığının da erkek fertilitesi için olası bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Chavarro ve ark., 2010; Maskey ve Rijal, 2022). Ayrıca, balık yağı takviyelerinin erkek infertilitesi üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği öne sürülmüştür (Chavarro ve ark., 2010).

Mevcut çalışmaların genel değerlendirmesi, obezitenin farklı mekanizmalar aracılığıyla sperm parametrelerini olumsuz etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi ve fiziksel aktivitenin artırılması, erkek fertilitésinin korunması ve iyileştirilmesi açısından önemli stratejiler olarak öne çıkmaktadır.

## 4.2. Sigara

Sigara kullanımı, birçok hastalığa katkıda bulunan ve erken ölüme neden olan küresel bir sağlık sorunu olarak tanımlanmaktadır. Tütün ürünleri, 4000'den fazla farklı kimyasal madde ve bileşen içermekte olup, bu maddelerin birçoğunun toksik ve kanserojen olduğu bilinmektedir. Sigara

tüketimi, erkek infertilitesi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmekte ve semen hacmi, sperm sayısı ve hareketliliğinde azalmaya yol açarak yardımcı üreme tekniklerinin başarısını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Kovac ve ark., 2015).

Bu konuya ilişkin yapılan kapsamlı meta-analizler, sigara kullanımının sperm parametreleri üzerindeki olumsuz etkilerini ortaya koymaktadır. Bundhun ve arkadaşları (2019) tarafından yürütölen bir meta-analiz, erkek faktörlü infertiliteye sahip bireyleri içeren 16 çalışmanın verilerini incelemiş ve sigara içen erkeklerde sperm sayısında ve morfolojisinde belirgin bir azalma olduğunu tespit etmiştir. Aynı çalışmada, semen pH'ının korunmasına rağmen sperm hareketliliğinin de olumsuz etkilendiğı bildirilmiştir (Bundhun ve ark., 2019). Benzer şekilde, Sharma ve arkadaşları (2016) tarafından gerçekleştirilen ve 5000'den fazla erkeğın verilerini içeren bir başka meta-analiz, sigara tüketiminin sperm sayısı ve hareketliliğinde belirgin bir düşüşle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Sharma ve ark., 2016).

Sigara dumanında bulunan ve sperm kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceğı düşünölen başlıca toksik bileşenler arasında nikotin, kadmiyum ve kurşun gibi ağır metaller yer almaktadır. Bu maddeler, oksidatif stres seviyelerini artırarak sperm DNA bütönlüğünü bozabilmekte ve sperm fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Kovac ve ark. 2015). Sonuç olarak, sigara kullanımının erkek fertilitesi üzerindeki zararlı etkileri bilimsel çalışmalarla geniş çapta desteklenmektedir ve sigaranın bırakılması, üreme sağlığıının korunması açısından önemli bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

Sigara kullanımının yaygın olması, bu konuda geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmaların yürütölmüne olanak tanımış ve sigaranın üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini daha net bir şekilde ortaya koymuştur. Sigaranın en büyük zararlı etkilerinden biri genom bütönlüğünü üzerindedir. Literatürdeki çalışmaların yaklaşık %70'i, sigara tüketiminin genom ve epigenom üzerinde çeşitli derecelerde hasara yol açtığını ve bu durumun kromozomal bozulma oranını artırabileceğini ortaya koymaktadır (Beal ve ark., 2017; Jenkins ve ark., 2018).

Ayrıca, meta-analizlerden elde edilen bulgular, baba adaylarının gebelik öncesinde sigara kullanmasının yavrularda kanser gelişme riskini önemli ölçüde artırdığına dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (Beal ve ark., 2017). Bu durum, sigaranın yalnızca bireysel sağlık üzerinde değil, aynı zamanda nesiller arası genetik sağlık üzerinde de olumsuz etkiler oluşturabileceğini göstermektedir.

Sigara kullanımı ile semen bozukluğu arasındaki temel mekanizmalardan biri, reaktif oksijen türlerindeki (ROS) artış ile ilişkilendirilmektedir. Sigara içimi, oksidatif stres seviyelerinin yükselmesine neden olmakta ve periferik kanda redoks dengeleyici mekanizmaların zayıflamasına yol açarak sperm hücrelerinde oksidatif hasarı artırmaktadır (Frei ve ark., 1991). Sigara dumanında bulunan prooksidanlar ve serbest radikal üreticileri, sperm hücre zarında lipid peroksidasyonunu tetikleyerek hücresel fonksiyonları bozmakta ve sperm DNA'sında kırılmalara neden olarak fertilitiyi olumsuz etkilemektedir. Bu mekanizmalar göz önünde bulundurulduğunda, sigara kullanımının erkek üreme sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkiler yarattığı ve bu nedenle sigaranın bırakılmasının fertilitiyi koruma açısından kritik bir önem taşıdığı söylenebilir.

Elektronik sigaralar, geleneksel sigaralara kıyasla daha az zararlı olduğu düşüncesiyle son yıllarda giderek daha fazla tercih edilmektedir (Talhout ve ark., 2011). Ancak, yapılan araştırmalar elektronik sigara kullanımının semen parametrelerinde azalmaya neden olabileceğini göstermektedir. Nikotin ve semen parametreleri arasındaki olumsuz ilişki göz önünde bulundurulduğunda, elektronik sigaraların da erkek fertilitesi üzerinde potansiyel bir risk oluşturabileceği öne sürülmektedir.

El Golli ve arkadaşları (2016) tarafından gerçekleştirilen bir çalışma, hem nikotin içeren hem de nikotin içermeyen elektronik sigaraların sperm sayısında azalmaya neden olduğunu ortaya koymuştur (El Golli ve ark., 2016). Bu bulgu, elektronik sigaraların erkek üreme sistemi üzerinde zararlı etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, elektronik sigara kullanımının insan semen parametreleri üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı olarak belirlemek amacıyla daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ayrıca, literatürde yer alan birçok çalışma, sigara kullanımının DNA metilasyon paternlerini olumsuz yönde etkileyebileceğini, sperm DNA parçalanmasını artırabileceğini ve anöploidiye yol açabileceğini göstermektedir (Beal ve ark., 2017; Jenkins ve ark., 2018). Erkek germ hattındaki DNA hasarı ise genetik bütünlüğün bozulması, düşük döllenme oranları, zayıf embriyo gelişimi ve artmış düşük riski ile ilişkilendirilmektedir (Aitken ve ark., 2009). Bu bağlamda, elektronik sigaraların erkek üreme sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkilerinin daha kapsamlı araştırmalarla değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Kiziler ve arkadaşları (2007) tarafından gerçekleştirilen bir çalışma, 50 infertil erkek ile 45 sağlıklı fertil bireyin seminal plazma antioksidan savunma seviyelerini, özellikle glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon (GSH) düzeylerini incelemiştir. Çalışmanın bulgularına göre, sigara içen

infertil bireylerde GSH ve GST aktiviteleri, fertil erkeklere ve sigara içmeyen infertil bireylere kıyasla anlamlı ölçüde azalmıştır (Kiziler ve ark., 2007). Ayrıca, sigara içen infertil gruptaki sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji parametrelerinin hem fertil erkek grubuna hem de sigara içmeyen infertil bireylere kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, sigara kullanımının seminal plazmadaki antioksidan savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek sperm kalitesini düşürebileceğini ve erkek fertilitasını olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

Sigara kullanımının, preterm doğum ve plasenta dekolmanı gibi çeşitli olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu ve doza bağlı olarak fertilitte üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Baird ve Wilcox, 1985). Çalışmalar sigara içmenin gebelik süresini uzatabileceğini bildirmiştir. Yardımcı üreme tedavisi uygulanan infertil çiftlerde, erkeklerin sigara içmesi in vitro fertilizasyondan sonra gebelik oranında %44'lük bir azalmaya katkıda bulunmaktadır (Jenkins ve ark. 2018). Kadın bireyin kendisi sigara kullanmasa bile, sigara içen bir bireyle aynı ortamda yaşaması infertilite riskini artırabilmektedir (Zenzes ve ark., 1995; Zenzes ve ark., 1996). Yapılan bir hayvan model çalışmasında, sigara maruziyetinin spermin dölllenme sürecinde zona pellucida'ya bağlanma kapasitesini azaltabileceği bildirilmiştir (Pasqualotto ve ark., 2008). Yardımcı üreme tekniklerine yönelik gerçekleştirilen yedi çalışmanın meta-analizinde, sigara kullanan bireylerin sigara kullanmayanlara kıyasla gebelik elde edebilmek için iki kat daha fazla IVF döngüsüne ihtiyaç duyduğu tespit edilmiştir (Soares ve ark., 2007).

Mevcut literatürde sigara içmenin semen parametreleri üzerinde belirgin bir bozulmaya yol açmadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, Beal ve arkadaşları (2017) tarafından gerçekleştirilen bir analiz, incelenen çalışmaların yaklaşık yarısında sigara tüketiminin semen parametreleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, diğer çalışmaların yaklaşık %40'ı, günlük sigara tüketim miktarı arttıkça sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisinde hafif düzeyde bozulmalar meydana geldiğini rapor etmiştir. Ayrıca, Beal ve arkadaşları (2017), babanın gebelik öncesi dönemde sigara içmesinin yavrularda artmış kanser riski ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (Beal ve ark., 2017). Sharma ve arkadaşları (2016) tarafından 5865 erkeğin dahil edildiği geniş ölçekli bir çalışma ise sigara tüketiminin sperm sayısı ve hareketliliğinde azalma ile ilişkili olduğunu ve bu etkinin sigara içen bireylerde daha belirgin olduğunu göstermiştir (Sharma ve ark., 2016).

Günümüzde dünya çapında yetişkin erkeklerin üçte birinden fazlası sigara kullanmaya devam etmektedir ve bu durum, sigaranın erkek fertilitesine

olası en yaygın zarar verici faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak, mevcut bilimsel kanıtlar tütün tüketiminin sperm yoğunluğu, hareketliliği, canlılığı, morfolojisi ve semen hacminde azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

### 4.3. Alkol

Jensen ve arkadaşları tarafından 8.344 sağlıklı erkeğin dahil edildiği kesitsel bir çalışmada, alkol tüketimi ile semen parametreleri arasında orta düzeyde bir ilişkinin bulunduğu bildirilmiştir (Jensen ve ark., 2014). Ancak, başka bir çalışmada orta miktarda alkol tüketen erkeklerin %63'ünde teratozoospermi bulunurken, yüksek miktarda alkol tüketenlerde bu oranın %72'ye çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca, yüksek miktarda alkol tüketen erkeklerin hiçbirinde normal sperm parametrelerinin bulunmadığı ve bu grubun %64'ünün oligozoospermik olduğu gözlemlenmiştir.

Benzer bulgular, alkolün ön hipofiz bezine zarar vererek üreme işlevi için temel hormonlar olan LH ve FSH seviyelerinde değişikliklere yol açabileceğini ve hipotalamustaki hormon üretimini bozarak erkek fertilitasını olumsuz etkileyebileceğini gösteren insan çalışmalarında da gözlemlenmiştir (Condorelli ve ark. 2015; Finelli ve ark. 2021). Bu bulgular, alkol tüketiminin erkek üreme sağlığı üzerinde önemli etkileri olabileceğini ve özellikle yüksek miktarda alkol tüketiminin sperm kalitesini ciddi şekilde bozabileceğini göstermektedir.

Muthusami ve Chinnaswamy (2005) tarafından yapılan bir çalışmada, fazla miktarda alkol tüketen erkeklerin semen parametreleri, LH, FSH, östrojen ve testosteron düzeyleri bakımından alkol tüketmeyen erkeklerle karşılaştırılmıştır. Çalışmada, yüksek düzeyde alkol kullanımının LH seviyelerinde artışa neden olduğu ve bunun da testosteron düzeylerinin düşmesiyle sonuçlandığı bildirilmiştir. Ayrıca, alkol bağımlılığı olan grupta tüm sperm parametrelerinin önemli ölçüde olumsuz etkilendiği saptanmıştır. Seminifer tübül fonksiyon kaybı nedeniyle aşırı alkol tüketen bireylerde FSH seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (Muthusami ve Chinnaswamy, 2005). Bu bulgular, hipogonadizm ve azalmış spermatogenez ile ilişkilendirilmiş ve önceki çalışmalar tarafından da benzer şekilde rapor edilmiştir (Heinz ve ark., 1995; Gümüş ve ark., 1998). Alkolün, testislerde testosteron üreten Leydig hücrelerinin ve sperm olgunlaşmasında kritik rol oynayan Sertoli hücrelerinin fonksiyonlarında bozulmalara neden olduğu da bildirilmiştir (Emanuele ve Emanuele, 1998).



Bu doğrultuda, erkek fertilitasını değerlendirmek amacıyla başvuran hastalara alkol tüketimini en aza indirmeleri ve özellikle aşırı alkol tüketiminden kaçınmaları tavsiye edilmektedir.

#### 4.4. Kafein

Kafein tüketiminin erkek üreme sağlığı üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Ricci ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir inceleme, kafein alımı ile azalmış semen hacmi, sperm sayısı ve konsantrasyonu ile artmış DNA hasarı arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmüştür (Ricci ve ark., 2017). Ancak, literatürdeki bir meta-analiz kahve tüketimiyle ilgili iki çalışmayı değerlendirmiş ve kahvenin semen parametreleri üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak önemsiz olduğu sonucuna varmıştır (Li ve ark., 2011).

Bununla birlikte, Karmon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, günlük 272 mg kafein tüketiminin ICSI döngülerinde azalmış canlı doğum oranlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Karmon ve ark., 2017). Bu bulgular, yüksek kafein alımının potansiyel olarak üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Ancak, konuya ilişkin farklı çalışmaların çelişkili sonuçları nedeniyle, kafein tüketimi ve erkek fertilitesi arasındaki ilişkinin netleşmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

#### 4.5. Uyuşturucu

Uyuşturucu maddelerin erkek fertilitesi üzerindeki etkileri giderek daha fazla araştırılmaktadır. Batı ülkelerinde yasadışı uyuşturucu kullanımı yaygın olup, özellikle esrar kullanımının yasallaştırılmasıyla birlikte bu maddenin sperm kalitesine olan etkileri daha fazla incelenmeye başlanmıştır. Esrar, HPG eksenini bozarak ve testis hasarına yol açarak sperm üretimini ve işlevini olumsuz yönde etkileyebilir (Fronczak ve ark., 2012). Carroll ve arkadaşları, esrar kullanan erkeklerin anormal sperm hareketliliği ve morfolojisine sahip olma olasılığının yüksek olduğunu bildirmiştir (Carroll ve ark., 2019). Payne ve arkadaşlarının yaptığı sistematik bir inceleme, esrar kullanımının sperm sayısı, konsantrasyonu, hareketliliği ve canlılığı üzerinde olumsuz etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur (Payne ve ark., 2019).

Esrarın kanabinoid ve vanilloid reseptörleri üzerinden doğrudan sperm fonksiyonlarını etkilediği belirlenmiştir. Kanabinoid 1 ve 2 reseptörlerinin aktivasyonu sperm hareketliliğini ve canlılığını azaltırken, Kanabinoid 1 reseptörlerinin aktivasyonu kapasitasyon sırasında akrozomal reaksiyonu inhibe edebilir ve fertilizasyonu engelleyebilir (Agirregoitia ve ark., 2010; Amoako ve ark., 2013).

Anabolik-androjenik steroidlerin (AAS) kötüye kullanımı, özellikle ergenler, sporcular ve vücut geliştiriciler arasında yaygındır (Sagoe ve ark., 2014). AAS kullanımı, HPG eksenini üzerinde negatif geri bildirim mekanizması ile gonadotropinlerin ve içsel testosteron üretiminin baskılanmasına yol açarak oligospermiye ve azospermiye neden olabilir. LH ve FSH'nin baskılanması, Leydig ve Sertoli hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve spermatogenezin azalmasına sebep olmaktadır (Tatem ve ark., 2020). Vücut geliştiricilerde AAS kullanımının oligoteratospermi oranını artırdığı bildirilmiştir (Avant ve ark., 2018). Bu maddelerin kullanımı ile ilişkili hipogonadotropik hipogonadizm genellikle geçici olsa da, normal spermatogenezin yeniden sağlanmasının uzun sürebileceği rapor edilmiştir (McBride ve Coward, 2016).

Esrarın suç olmaktan çıkarılması ve yasallaştırılmasıyla birlikte, akut ve kronik kullanım arasındaki farkları daha iyi anlamak, klinik olarak önemli dozları belirlemek ve esrar kaynaklı kısırlık mekanizmalarını daha iyi tanımlamak için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

#### 4.6. Stres ve Kötü Uyku

Stres ve yaşam tarzı faktörleri erkek fertilitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Modern toplumda, fiziksel, sosyal ve psikolojik stres yaygın olarak görülümekte ve genellikle sağlıksız alışkanlıklarla ilişkilendirilmektedir. Stres, maruz kalınan sürenin uzunluğuna bağlı olarak akut veya kronik olarak ortaya çıkabilir. Akut stres sık görülen bir durum olmakla birlikte, sürekli tekrarlandığında kronik strese dönüşebilir ve üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir (Lakatos ve ark., 2015). Yuan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, 9.357 sağlıklı erkekte beş yıllık süre içinde stresin sperm konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Yuan ve ark., 2018). Stresli bireylerde hareketsiz yaşam tarzı ve uyku eksikliği gibi faktörler, sperm parametrelerinde daha belirgin düşüşlerle ilişkilendirilmiştir.

Zihinsel stresin hormonal değişiklikler üzerindeki etkileri de çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (Sharma ve ark., 2013; Lakatos ve ark., 2015). Zoe ve arkadaşları, psikososyal stresin sperm kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu bildirmiştir (Zou ve ark., 2019). Ciddi zihinsel stres altındaki erkeklerde, daha düşük testosteron seviyeleri ve daha yüksek FSH ve LH seviyelerinin yanı sıra sperm sayısında, morfolojisinde ve hareketliliğinde azalma gözlenmiştir. Kortizol gibi stres hormonlarının yükselmesi, sperm üretimi ve kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir (Sharma ve ark., 2013; Prasad ve ark., 2016). Ayrıca, stresin ROS üretimini artırarak testis içindeki

oksidatif stresi yükselttiği ve sperm fonksiyonunu bozarak hücre ölümüne yol açtığı bildirilmiştir (Sharma ve Agarwal, 1996; Prasad ve ark., 2016).

Uyku düzenindeki bozukluklar da sperm kalitesi üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Viganò ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, infertilite tedavisi gören 400 İtalyan erkekte uyku bozuklukları ile sperm kalitesi arasındaki ilişki incelenmiştir (Viganò ve ark., 2017). Uykuya dalmada zorluk yaşayan erkeklerde semen hacminde ve sperm hareketliliğinde düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir. Diğer araştırmalar, sınırlı uyku süresinin düşük testosteron seviyeleri ve azalmış fertilite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Patel ve ark., 2018; Green ve ark., 2020; Demirkol ve ark., 2021). Ayrıca, geceleri medya cihazlarından yayılan ışığın hem uyku kalitesini hem de sperm parametrelerini etkilediği bildirilmiştir (Green ve ark., 2020). Fareler üzerinde yapılan deneyler, uyku kısıtlamasının kan-testis bariyerinde değişikliklere neden olarak fertiliteyi olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir (Domínguez-Salazar ve ark., 2020).

Stres ve uyku düzensizliği gibi faktörlerin olumsuz etkilerini en aza indirmek için sağlıklı bir yaşam tarzı benimsenmelidir. Özellikle fiziksel aktivitenin artırılması, sağlıklı beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketiminden kaçınılması, düzenli uyku düzeninin sağlanması önerilmektedir. Bu önlemler, sperm kalitesinin ve genel erkek fertilitésinin korunmasına yardımcı olabilir.

## 5. Çevresel Toksinler ve Erkek Üreme Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Çevresel toksinler, erkek infertilitesine neden olan ve sperm parametrelerinde bozulmaya yol açan önemli etmenler arasında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, çeşitli kimyasal bileşiklerin sperm kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini kapsamlı bir şekilde ele almış ve bu bileşiklerin üreme sağlığı üzerindeki potansiyel zararlarını ortaya koymuştur. Literatürde en fazla incelenen çevresel toksinler arasında endokrin bozucu kimyasallar, ağır metaller, Bisfenol A (BPA), aflatoksinler, pestisitler/herbisitler ve ftalatlar öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, hava kirliliği, gürültü kirliliği, fosil yakıt emisyonları, iyonizan radyasyon, hipertermi ve iklim değişikliği gibi çevresel faktörlerin de erkek üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu faktörlerin, sperm yoğunluğu, hareketliliği, morfolojisi ve genel fonksiyonları üzerinde çeşitli mekanizmalar aracılığıyla bozucu etkiler oluşturabileceği bildirilmektedir.

Bu bölümde, çevresel toksinlerin ve ilgili çevresel faktörlerin sperm parametreleri üzerindeki etkileri bilimsel veriler ışığında ayrıntılı olarak değerlendirilecektir.

### 5.1. Endokrin Bozucu Kimyasallar

Endokrin bozucu kimyasallar (EBK), çevrede yaygın olarak bulunan ve insan endokrin fonksiyonları üzerinde bozucu etkiler gösterebilen eksojen bileşiklerdir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 2010 yılında oluşturulan bir veri tabanına göre, östrojenik, androjenik veya tiroid fonksiyonları üzerinde etkili olduğu belirlenen 1800'den fazla EBK tanımlanmıştır (Ding ve ark., 2010). Bu kimyasallar, günlük yaşamda yaygın olarak kullanılan şampuanlar, giysiler, diş macunları, sabunlar, tekstil ürünleri, halılar, çarşaflar, oyuncaklar, deodorantlar ve kozmetikler gibi çeşitli tüketim malzemelerinde, ayrıca kalıcı makyaj ve implante edilebilir materyallerde bulunabilmektedir.

EBK'ler, fitoöstrojenler (soya ürünleri), endüstriyel kimyasallar (pestisitler), plastik bileşenleri (bisfenol A ve ftalatlar), bitkisel içerikli ev tüketim ürünleri (çay ve lavanta yağları) ve farmasötik ajanlar (dietilstilbestrol ve estradiol) gibi çeşitli kaynaklardan elde edilebilmektedir. Bu bileşikler arasında dietilstilbestrol (DES), üreme sağlığı üzerindeki ciddi olumsuz etkileri nedeniyle en bilinenlerden biridir. 1950-1960'lı yıllarda gebelik kayıplarını önlemek amacıyla reçete edilen bu sentetik östrojen, anne karnında maruz kalan kız çocuklarında vajinal berrak hücreli adenokarsinom gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Fetal dönemde DES maruziyeti, erkek ve dişi fetüslerde üreme sistemi anomalileri ve gebelik komplikasyonları gibi uzun vadeli olumsuz etkilerle ilişkilendirilmiştir. Günümüzde DES maruziyetinin, ilerleyen yaşlarda berrak hücreli adenokarsinom ve serviks kanseri riskini artırmaya devam ettiği bildirilmiştir (Troisi ve ark., 2016). Son yıllarda, plastik ve plastikleştiricilerden kaynaklanan çevresel kirliliğin küresel ölçekte ciddi ekolojik ve halk sağlığı sorunlarına yol açtığı açıkça gözlemlenmektedir. Plastik atıkların nehirlerden okyanuslara kadar geniş bir ekosistem üzerinde yarattığı tahribat, içme suyu ve gıda zinciri aracılığıyla insan sağlığını, özellikle de erkek fertilesini olumsuz yönde etkilemektedir. Plastik üretiminde yaygın olarak kullanılan ve plastikleştirici olarak adlandırılan bazı bileşikler, polimerlere esneklik, şeffaflık ve dayanıklılık kazandırmak amacıyla eklenen kimyasal maddelerdir. Ancak, bu bileşiklerin endokrin bozucu özellikler taşıdığı ve biyolojik sistemlerde toksik etkilere neden olabileceği gösterilmiştir.

Plastiklerin biyolojik olarak parçalanamaması, çevrede uzun süre kalıcı olmalarına ve küresel çapta yaygın olarak bulunmalarına neden olmaktadır. Endüstriyel kullanımına 20. yüzyılın başlarında başlanan plastiklerin üretimi, 2015 yılı itibarıyla yıllık %8,4'lük bileşik büyüme oranıyla hızla artmıştır (Geyer ve ark., 2017). Plastik atıkların fiziksel ve kimyasal süreçler sonucu parçalanması, çapı  $\leq 5$  mm olan mikroplastiklerin oluşumuna yol açmaktadır

(Ziani ve ark., 2023). Mikroplastikler; hava, toprak ve su ekosistemlerinde yaygın olarak bulunmakta ve küçük boyutları nedeniyle solunum, sindirim veya deri teması yoluyla biyolojik organizmalara kolaylıkla geçebilmektedir (Haque ve Fan, 2023).

İklim değişikliğine bağlı olarak artan aşırı hava olayları ve şiddetli yağışlar, mikroplastiklerin çevreye yayılımını hızlandırmakta ve bu partiküllerin ekosistemler içerisindeki hareketliliğini artırmaktadır. Ayrıca, çevresel faktörlere maruz kalan mikroplastiklerin zamanla daha küçük boyutlara ayrılarak nanoplastiklere dönüşmesi, biyolojik sistemler üzerindeki toksik etkilerini daha da artırmakta ve insan sağlığı için ciddi bir risk oluşturmaktadır (Haque ve Fan, 2023).

Polistiren mikroplastikler, çevrede en yaygın bulunan mikroplastik türlerinden biridir ve hayvan modellerinde üreme sağlığı üzerinde potansiyel toksik etkiler gösterdiği saptanmıştır. Bir çalışmada, erkek farelerin polistiren mikroplastiklere maruz kalmasının semifer tübüllerde dökülme ve nükleer atrofiye yol açtığı bildirilmiştir (Wei ve ark., 2022). Ayrıca, bu farelerde kontrol grubuna kıyasla Sertoli hücrelerinde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir (Wei ve ark., 2022). Polistiren mikroplastikler ile Sertoli hücrelerindeki azalma arasındaki bu ilişki, diğer fare ve sıçan çalışmalarında da doğrulanmış olup (Ilechukwu ve ark., 2022a; Ilechukwu ve ark., 2022b; Hassine ve ark., 2023), mikroplastiklerin erkek üreme sistemi üzerinde zararlı etkiler oluşturduğu gösterilmiştir.

Bunun yanı sıra, mikroplastiklerin prenatal testis gelişimi üzerinde de olumsuz etkiler yaratabileceği düşünülmektedir. Zhao ve arkadaşları (2023), polistiren mikroplastiklere maruz kalmanın testis gelişimi üzerindeki uzun vadeli etkilerini araştırdıkları çalışmada, gebe farelerin gebeliğin 1. gününden başlayarak, erkek yavrularının doğum sonrası 70. güne kadar polistiren mikroplastiklere maruz kalmalarının anormal spermatogenez ve testis gelişimi ile sonuçlandığını bildirmiştir (Zhao ve ark., 2023). Bu bulgular, polistiren mikroplastiklerin erkek üreme sağlığı üzerindeki potansiyel zararlarını desteklemektedir.

EBK, doğal hormonların reseptörlerine bağlanarak bu hormonların etkilerini taklit edebilir veya bloke edebilir. Bu bileşikler, endojen hormonların üretimini artırarak, azaltarak veya endojen hormonların periferik dağılımını değiştirerek insan endokrin sistemini bozabilmektedir (Diamanti-Kandarakis ve ark., 2009). EBK'lerin etkisi, önerilen birden fazla moleküler mekanizma ile gerçekleşebilir; ancak nükleer reseptör yolu, en iyi bilinen ve yerleşik olan mekanizmadır. Bu mekanizmada, endokrin bozucu bileşikler, östrojenler, progesterinler, androjenler ve tiroid hormonları için özel olarak tasarlanmış

hormon reseptörlerine bağlanarak hücrel aktiviteyi bozabilir veya artırabilir.

Ayrıca, testis içindeki gonadotropinlerin endokrin bozucu bileşiklerle modülasyonu, testosteron üretimi ve spermatogenez üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Bu bağlamda, Leydig hücrelerinde bulunan LH reseptörleri, testosteron üretimini ve salgılanmasını düzenlerken; Sertoli hücrelerinde bulunan FSH reseptörleri, hücrelerin çoğalmasını ve spermatogenezin başlatılmasını sağlar.

Hayvan modellerinde yapılan çok sayıda çalışma, çeşitli endokrin bozucu bileşiklere maruz kalmanın sperm DNA hasarını artırmakta, sperm sayısında azalmaya ve sperm apoptozunda artışa yol açmaktadır (Tiwari ve Vanage, 2013; Li ve ark., 2019). Bununla birlikte, insanlarda endokrin bozucu kimyasallar ile erkek fertilitesi arasındaki ilişkiyi daha derinlemesine anlayabilmek için ilave araştırmalar yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

## 5.2. Ağır metaller

Ağır metallere aşırı maruz kalmanın infertilite ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğu bilinmektedir. Ağır metaller, HPG eksenini, testis fonksiyonlarını ve spermatogenezini etkileyerek toksik etkilere yol açabilir (Rana, 2014). Ağır metal maruziyeti, boya (kurşun), yiyecek ve su (civa ve arsenik) yoluyla, doğal çevreden veya konut ve iş ortamlarından kaynaklanabilir. Üreme sağlığını olumsuz yönde etkileyen ağır metaller arasında kurşun, civa, kadmiyum ve arsenik yer almaktadır.

Artan kurşun maruziyeti, spontan düşük ve erken doğum riskiyle ilişkilendirilmiştir (Borja-Aburto ve ark., 1999; Jelliffe-Pawlowski ve ark., 2006). Kurşuna maruz kalmak, aynı zamanda önemli bir üreme ve halk sağlığı tehdidi oluşturduğundan, endüstriyel ortamlarda çalışan erkeklerde düşük seviyede kurşun maruziyeti bile semen konsantrasyonunda, hareketliliğinde ve canlılık oranlarında belirgin azalma ile ilişkilendirilmiştir (Hernández-Ochoa ve ark., 2005). Ayrıca, kurşunun Sertoli ve germ hücrelerine karşı sitotoksik etkileri olduğu bildirilmiştir (Adhikari ve ark., 2000). Bir başka çalışmada ise yüksek seviyede kurşuna maruz kalmanın aşırı inhibin B üretimine yol açtığı rapor edilmiştir (Mahmoud ve ark., 2005).

Civa maruziyeti, insanların en çok deniz ürünleri tüketimi yoluyla karşılaştığı bir durumdur; ancak bazı dış bileşenleri, piller, floresan ampuller ve cilt aydınlatıcı kremler gibi ürünler de civa maruziyeti kaynakları arasında yer almaktadır. Gebe kadınlarda civa toksisitesi genellikle nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilse de, kadın infertilitesi ile de bağlantılı olduğuna dair bulgular bulunmaktadır (Grandjean ve ark., 1997; Maeda ve ark., 2019).

Henriques ve arkadaşları tarafından yapılan bir sistematik incelemede, yüksek civa seviyelerinin erkek subfertilitesi, yüksek spontan abortus oranları, semen kalitesinde bozulma ve artan DNA hasarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Henriques ve ark., 2019).

Kadmiyum, şarj edilebilir piller, belirli boyalar ve plastikler gibi ürünlerden kaynaklanabilir. Ayrıca toprakta emilim yoluyla gıdalara (pirinç, buğday, yapraklı sebzeler ve kabuklu deniz ürünleri gibi) geçebilir, bu da çeşitli gıdalarda kadmiyuma maruz kalmayı artırır. Kadmiyumun HPG eksenini, Leydig ve Sertoli hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak sıkı bağlantıları zayıflattığı ve hücrel apoptozu indüklediği bilinmektedir. Ayrıca, kadmiyumun sperm sayısını ve konsantrasyonunu azalttığı ve sperm DNA hasarını artırdığı düşünülmektedir (de Angelis ve ark., 2017). Sigara içenlerde kadmiyum seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. IVF tedavisi gören infertil çiftler üzerinde yapılan bir çalışmada, kadmiyum seviyeleri yüksek olan hastalarda oosit dölleme oranlarının ve implantasyon oranlarının azaldığı bildirilmiştir (Bloom ve ark., 2010; Bloom ve ark., 2012).

Arsenik, doğurganlığı etkileyebilen bir diğer ağır metal olarak öne çıkmaktadır. Arsenik maruziyeti genellikle yeraltı suyu kaynaklarından kaynaklanırken, belirli pestisitler ve endüstriyel maruziyetler de önemli kaynaklar arasında yer alır. Arsenik, esas olarak açıklanamayan erkek faktörü kısırlığı ile ilişkilendirilmektedir (Wang ve ark., 2016). Çeşitli araştırmalar, arseniğin mikro-testis ortamında oksidatif stresi artırarak semen kalitesinde bozulmaya, farelerde serum testosteron seviyelerinde düşüşe ve Sertoli hücrelerinde apoptoza yol açan hücre sinyalizasyonunu aktive ettiğini bildirmiştir (Boujbiha ve ark., 2009; Kim ve Kim, 2015; Guvvala ve ark., 2016). Arsenik, steroidogeneizde önemli bir rol oynayan 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenazı inhibe eder. Ancak bu etki, ROS'a karşı koruyucu olan askorbik asit ve diğer antioksidanlarla tersine çevrilebilir (Chang ve ark., 2007; Kalender ve ark., 2013). Ağır metallere maruz kalmanın fertilitte bozukluklarının altında yatan mekanizmaları belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### 5.3. Bisfenol A (BPA)

Bisfenol A (BPA), plastik ürünler ve epoksi reçinelerinde bulunan ve endokrin bozucu etkileri olduğu kanıtlanmış, toplumda yaygın olarak kullanılan bir kimyasaldır. BPA'nın sperm parametreleri üzerindeki etkilerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Ji ve arkadaşları, BPA'ya maruz kalmanın sperm konsantrasyonlarını azalttığını ve sperm hareketliliğini bozduğunu ileri sürmüşlerdir (Ji ve ark., 2018). Diğer bir çalışmada ise, sperm sayısı ile

BPA'ya maruz kalma arasında bir ilişki bulunmamakla birlikte, anormal sperm kuyruğu morfolojisine sahip erkeklerde normal morfolojiye sahip erkeklere kıyasla daha yüksek BPA maruziyetinin olduğu rapor edilmiştir (Pollard ve ark., 2019). Radwan ve arkadaşları, 315 erkekten alınan semen örneklerini inceleyerek BPA'ya maruz kalmanın olgunlaşmamış sperm ve sperm cinsiyet kromozomu disomisi yüzdesinde artış, sperm hareketliliğinde ise azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Radwan ve ark., 2018).

Sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada, BPA'ya artan maruziyetin testislerde apoptoz oranlarını artırdığı ve testosteron seviyelerinin düştüğü bulunmuştur (Srivastava ve Gupta, 2018). Özellikle, Srivastava ve arkadaşları daha yüksek BPA seviyeleriyle beslenen sıçanların testis ağırlıklarının daha düşük, sperm sayılarının daha az, seminifer tübüllerin germinal tabakasındaki dejeneratif değişikliklerin arttığını ve testosteron seviyelerinin düştüğünü tespit etmişlerdir. Ayrıca, BPA'ya maruz kalan sıçanların testislerinde ve epididimal spermalarında apoptoz oranlarının artmış olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu çalışma, BPA maruziyetine bağlı olarak sperm sayısında azalma potansiyeli taşıyan mekanizmalar hakkında önemli bulgular sunmaktadır.

İn vitro çalışmalar, konjuge edilmemiş BPA'nın östrojen reseptörlerine bağlanarak zayıf bir östrojenik aktivite sağladığını göstermiştir (Gould ve ark., 1998). BPA'ya maruz kalmanın sonucu olarak farelerde ve sıçanlarda sperm sayısında azalma, sperm hareketliliğinde bozulma ve sperm DNA hasarının artışı üzerine yapılan birçok çalışma bulunmaktadır (Minamiyama ve ark., 2010; Tainaka ve ark., 2012; Dobrzyńska ve ark., 2013; Liu ve ark., 2013; Tiwari ve Vanage, 2013; Wu ve ark., 2013). Bu çalışmalar, azalmış androjen reseptör ekspresyonunun sıçanlarda spermatogenez eksikliğine katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır (Qiu ve ark., 2013).

Klinik öncesi çalışmalar, BPA'nın öncelikle testosteron ve FSH aktivitesi üzerindeki olumsuz etkisi aracılığıyla spermatogenezini inhibe ettiğini göstermektedir; ancak klinik çalışmalar daha değişken ve genellikle daha az kesin sonuçlar ortaya koymaktadır (Castellini ve ark., 2020). Özellikle, 2011 yılında Avrupa Birliği, yenidoğan gonadının artan duyarlılığına ilişkin olası endişeler nedeniyle, ihtiyati bir tedbir olarak BPA'nın bebek biberonlarında kullanılmasını yasaklamıştır. BPA'ya maruz kalma, azalmış sperm konsantrasyonları, bozulmuş sperm parametreleri, olgunlaşmamış sperm yüzdesinde artış ve testosteron seviyelerinin düşmesi ile ilişkilendirilmiştir (Jurewicz ve ark., 2018).

Bununla birlikte, hayvan modelleri BPA'nın ovaryum kistleri, rahim polipleri, vajinal adenozis ve IVF hastalarında bozulmuş implantasyon ile ilişkisini öne sürmüştür (Newbold ve ark., 2009; Peretz ve ark., 2014).



Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlarda daha yüksek serum BPA konsantrasyonları gözlemlenmiş ve artan insülin direnci ve hiperandrojenizm kanıtları, artan BPA konsantrasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (Kandaraki ve ark., 2011). Ayrıca, BPA maruziyetinin epidemiyolojik çalışmalarda sperm kalitesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Li ve ark., 2011).

BPA'nın insan üreme sağlığı üzerindeki etkisiyle ilgili yapılan çalışmalar, birbirini çelişen sonuçlar ortaya koymuştur. Mevcut literatürün en kapsamlı incelemesi, 2016 yılında Mínguez-Alarcón ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Mínguez-Alarcón ve ark., 2016). Bu grup, BPA ve insan doğurganlığı ile ilgili toplamda 11 çalışmayı değerlendirmiş ve bu çalışmalar alt kategorilere ayrılmıştır. Beş çalışma, BPA ile semen kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bir çalışmada, artan idrar BPA seviyelerinin, azalmış sperm konsantrasyonu, azalmış toplam sperm sayısı, azalmış sperm canlılığı ve azalmış sperm hareketliliği ile anlamlı şekilde ilişkilendirildiği bulunmuştur (Li ve ark., 2011). Ancak, geri kalan dört çalışma, artan BPA seviyelerinin yalnızca azalmış progresif sperm hareketliliği ile ilişkili olduğunu ve diğer parametrelerle herhangi bir ilişki tespit etmediğini bildirmiştir (Meeker ve ark., 2011; Lassen ve ark., 2014). Metodolojik farklılıklar, çalışmalar arasındaki tutarsızlıkların bazılarını açıklayabilir; buna karşın, karşılaştırılabilir idrar BPA konsantrasyonlarına sahip popülasyonlar arasında bile gelişikili sonuçlar elde edilmiştir. Beş çalışma, erkeklerin BPA maruziyeti ile testosteron, LH, FSH, inhibin B, östrojen ve testosteron gibi üreme hormonları arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Her çalışmada en az bir üreme hormonu ile anlamlı ilişkiler bulunmuş; ancak tüm çalışmalarda tutarlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Son olarak, erkek idrar BPA seviyeleri ile üreme sonuçlarını inceleyen üç çalışmada, döllenme, embriyo kalitesi, implantasyon, canlı doğum veya gebelik süresi ile herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (Buck ve ark., 2014; Dodge ve ark., 2015). Hayvan modelleri, BPA maruziyetinin doğurganlık üzerinde önemli olumsuz etkiler yarattığını öne sürerken, insanlarda BPA maruziyeti ile olumsuz erkek üreme sağlığı sonuçları arasındaki ilişkiyi destekleyen genel kanıtlar sınırlı ve tutarsızdır.

#### 5.4. Aflatoksin

Günümüzde, özellikle gelişmekte olan ülkelerde gıda güvenliği önemli bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalar, 1985 yılı öncesinde gıda ürünlerinin yaklaşık %25'inin mikotoksinlerle kontamine olduğunu, ancak bu oranın 2020 yılı itibarıyla %60-80 seviyelerine yükseldiğini ortaya koymuştur (Eskola ve ark., 2020). Aflatoksinler (AFT), yüksek toksisite ile öne çıkan en önemli mikotoksin sınıflarından biridir. Mikotoksinler, başta Fusarium, Aspergillus ve Penicillium olmak üzere

çeşitli filamentli mantarlar tarafından sentezlenen ikincil metabolitlerdir. Günümüzde doğal çevrede yaklaşık 500 farklı mikotoksin türü tespit edilmiştir. Bunlar arasında fumonisinler, T-2 toksini, deoksinivalenol, HT-2 toksini, aflatoksinler, okratoksin A, zearalenon, sitokalazininler, penisilik asit, sitrinin, fusarin C, patulin ve tenuazonik asit gibi bileşikler bulunmaktadır (Eskola ve ark., 2020; Dai ve ark., 2022).

Mikotoksin kontaminasyonu, gıda güvenliği açısından küresel çapta ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Bu toksinler, insan ve hayvan sağlığı üzerinde çeşitli zararlı etkilere yol açarak ciddi sağlık problemlerine neden olmaktadır (Dai ve ark., 2024; Khan ve ark., 2024). Özellikle, mikotoksin maruziyetinin erkek fertilitesi üzerinde önemli bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (Kumar ve Singh, 2015; Pang ve ark., 2016; Yang ve ark., 2024). Epidemiyolojik çalışmalar, aflatoksinlere maruziyetin kanser, nörodejeneratif hastalıklar, kronik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve immünolojik düzensizlikler gibi çeşitli kronik rahatsızlıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Benkerroum, 2020; Pickova ve ark., 2021; Chen ve ark., 2022). Ayrıca, infertil erkeklerde ortalama aflatoksin konsantrasyonunun fertil erkeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir (Ibeh ve ark., 1994).

Önceki araştırmalar, aflatoksin maruziyetinin germ hücreleri, Sertoli hücreleri ve Leydig hücreleri üzerinde toksik etkilere yol açtığını ve bunun yanı sıra LH ve FSH gibi gonadotropin seviyeleri ile testosteron düzeylerini de önemli ölçüde etkileyebileceğini göstermektedir. Bu etkiler, fareler, sığanlar, domuzlar ve koyunlar gibi çeşitli erkek hayvan modellerinde incelenmiştir (Chen ve ark., 2019; Zamir-Nasta ve ark., 2021; Han ve ark., 2023). Mikotoksinlerin neden olduğu bu zararlar, sperm kalitesinde ve miktarında azalmaya yol açarak erkek fertilitésinin bozulmasına ve dolayısıyla infertiliteye neden olmaktadır. Konuyla ilgili yapılan çalışmalar, erkek hayvanlarda aflatoksin maruziyetine bağlı olarak gelişen üreme toksisitesinin altında yatan olası moleküler mekanizmaları araştırmış ve oksidatif stres, hücre döngüsü durması, apoptoz, otofaji ve inflamatuvar yanıtların bu süreçte önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (Ijaz ve ark., 2023; Zhang ve ark., 2024).

Aflatoksinler, toplamda 21 bilinen bileşikten oluşan bir mikotoksin grubudur. Bu bileşikler arasında Aflatoksin B1 (AFB1), Aflatoksin B2 (AFB2), Aflatoksin G1 (AFG1), Aflatoksin G2 (AFG2) ve Aflatoksikol M1 (AFM1) en yaygın olarak incelenen alt türlerdir (Dai ve ark., 2022). Bunlar arasında en toksik ve en yaygın olarak karşılaşılan bileşik AFB1 olup, güçlü hepatokarsinogenik etkileriyle öne çıkmaktadır. AFB1'in evcil hayvanlarda

ve kemirgenlerde genotoksisite, gastrointestinal toksisite, immünotoksisite, nefrotoksisite, hepatotoksisite, nörotoksisite, kardiyotoksisite ve karsinotoksisite gibi çok yönlü toksik etkilere neden olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Yu ve ark., 2018; Jallow ve ark., 2021; Qiao ve ark., 2023; Wang ve ark., 2023; Jin ve ark., 2023).

Mevcut bilimsel veriler, AFBI'e maruziyetin erkek üreme sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkiler yaratabileceğini ortaya koymaktadır (Owumi ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2024). Özellikle hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, bu toksinin testis fonksiyonlarını, sperm kalitesini ve miktarını doğrudan etkileyerek üreme toksisitesine yol açtığını göstermektedir. Örneğin, bir sıçan modeli üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, oral yolla 56 gün boyunca günde 50 µg/kg dozunda AFBI uygulamasının, testis fonksiyonlarında belirgin bir bozulmaya, sperm sayısı ve hareketliliğinde ise anlamlı bir azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (Ijaz ve ark., 2023). Benzer şekilde, Owumi ve arkadaşları tarafından yürütölen bir araştırma, sıçanlara 28 gün boyunca aynı dozda AFBI uygulanmasının, redoks sisteminde ve inflamatuvar yanıt mekanizmalarında ciddi bir dengesizlik meydana getirerek belirgin testis dokusu hasarına yol açtığını ortaya koymuştur (Owumi ve ark., 2022).

Bununla birlikte, histopatolojik analizler, AFBI'in kan-testis bariyerinin bütünlüğünü bozarak toksinin testis dokusuna doğrudan nüfuz etmesine olanak sağladığını ve bunun sonucunda testis ve epididim dokularında yapısal anomalilere yol açtığını göstermektedir. Bu patolojik değışiklikler, sperm üretiminin azalmasına ve sperm morfolojisinde bozulmalara neden olmakta, dolayısıyla erkek fertilitésinin ciddi şekilde olumsuz etkilenmesine yol açmaktadır (Huang ve ark., 2021; Lin ve ark., 2022).

Ashraf ve arkadaşları (2022) tarafından yürütölen bir çalışmada, yeme 100, 200 ve 400 ppm konsantrasyonlarında AFBI ilave edilerek 10 hafta boyunca uygulanan maruziyetin, testis ağırlığında ve hacminde doza bağılı olarak belirgin bir azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, genç beyaz Leghorn erkek kuşlarda spermatogenezin kısmen veya tamamen durmasına yol açtığı rapor edilmiştir (Ashraf ve ark., 2022). Bu sonuçlar, AFBI'in erkek kuşlarda üreme organları üzerinde ciddi morfolojik ve fizyolojik bozukluklara neden olabileceğini göstermektedir.

Benzer şekilde, Supriya ve arkadaşları (2014), erkek sıçanların 60 gün boyunca intramüsküler enjeksiyon yoluyla vücut ağırlıklarının 20-50 µg/kg'ı oranında AFBI'e maruz bırakılmasının, testis ve yardımcı cinsel organların (cauda epididimis, caput epididimis, prostat) ağırlığında ve indekslerinde anlamlı bir azalmaya yol açtığını bildirmiştir (Supriya ve ark., 2014). Bu

bulgu, AFB1'in sistemik dolaşım yoluyla testis dışındaki erkek üreme organlarını da etkileyebileceğini ve böylece üreme sisteminin tamamında fizyolojik dengesizliklere neden olabileceğini ortaya koymaktadır.

Lin ve arkadaşları (2022) tarafından erkek koyunlar üzerinde yapılan bir araştırmada, yüksek dozda (1 mg/kg) AFB1 maruziyetinin testis dokusunda hücre içi vakuolleşme, vas deferens çapında daralma ve spermatogenik epitelin incilmesi gibi ciddi morfolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Lin ve ark., 2022). Bu değişiklikler, spermatogenezin bozulmasına ve dolayısıyla sperm üretim kapasitesinin düşmesine yol açmaktadır.

Moleküler düzeyde yapılan analizler, AFB1'in testis dokusunda belirgin apoptotik ve inflamatuvar yanıtları tetiklediğini ortaya koymuştur (Owumi ve ark., 2022; Owumi ve ark., 2023). Apoptozun artışı, spermatogenik hücre kaybını hızlandırarak testis dokusunun yapısal bütünlüğünü bozmakta ve sperm üretimini doğrudan olumsuz etkilemektedir. İnflamatuvar yanıtın aktivasyonu ise testis mikroçevresinde oksidatif stresin artmasına ve hücrel hasarın şiddetlenmesine neden olmaktadır.

Bu bulgular, AFB1 maruziyetinin erkek üreme organlarının yapısal ve işlevsel bütünlüğü üzerinde bozucu etkiler yarattığını, sperm kalitesinde düşüşe, spermatogenezin aksamasına ve infertilite dahil olmak üzere üreme performansında ciddi azalmalara yol açtığını göstermektedir. Ancak, bu süreçleri yönlendiren moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Özellikle, AFB1'in hücrel sinyal yollarındaki spesifik etkilerinin, gen ekspresyon düzenlemeleri üzerindeki rolünün ve oksidatif stres ile inflamatuvar yanıt arasındaki etkileşimin daha ayrıntılı araştırılması gerekmektedir. Gelecekteki çalışmalar, bu mekanizmaların tam olarak anlaşılmasını sağlayarak, AFB1 kaynaklı üreme toksisitesinin önlenmesi ve tedavisine yönelik potansiyel koruyucu stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

### 5.5. Pestisitler/Herbisitler

Pestisitler, tarımsal üretimde verimi artırmak, hasat sonrası kayıpları önlemek ve depolama sürecinde ürün güvenliğini sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılan kimyasal bileşiklerdir. Genel tanımıyla pestisitler, gıda ve tarımsal ürünlerin üretimi, işlenmesi, depolanması, taşınması veya pazarlanması aşamalarında, insanlar, hayvanlar, yabani otlar, mantarlar ve diğer zararlı organizmalar dahil olmak üzere istenmeyen böcekleri önlemek veya yok etmek amacıyla kullanılan herhangi bir madde veya madde kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır. Ancak, pestisitlerin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri, özellikle de üreme sağlığı üzerindeki potansiyel

zararları giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Son yıllarda yapılan çok sayıda epidemiyolojik ve deneysel çalışma, pestisit maruziyetini sperm parametrelerindeki azalmayla ilişkilendirmiştir.

Bu bağlamda, pestisitlerin erkek üreme fonksiyonları üzerindeki etkilerini gösteren en önemli örneklerden biri, ABD’de yasaklanmasına rağmen daha sonra az gelişmiş ülkelere ihraç edilmeye devam edilen dibromokloropropan (DBCP)’dir. DBCP’nin, HPG eksenini üzerindeki negatif geri bildirim mekanizmaları aracılığıyla FSH seviyelerinde düşüşe yol açtığı ve spermatogenezi baskıladığı uzun zamandır bilinmektedir (Potashnik, 1983). Bu durum, özellikle testis fonksiyonlarının bozulmasına ve sperm üretiminin ciddi oranda azalmasına neden olmaktadır.

DBCP’nin üreme sağlığı üzerindeki zararlarını ortaya koyan en kapsamlı çalışmalarından biri Slutsky ve arkadaşları (1999) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, 12 farklı ülkede ortalama üç yıl boyunca DBCP’ye maruz kalan 26.400 erkek incelenmiş ve katılımcıların %64,3’ünde azospermi veya oligozoospermi tespit edilmiştir (Slutsky ve ark., 1999). Bu sonuç, pestisit maruziyetinin erkek fertilitesi üzerindeki yıkıcı etkisini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Pestisitlerin üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri yalnızca mevcut nesille sınırlı kalmamakta, aynı zamanda kuşaklararası epigenetik değişimlere de neden olabilmektedir. Sadler-Riggleman ve arkadaşları (2019) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, gebe sığırcılar diklorodifenil-trikloroetan (DDT) ve vinklozolin gibi yaygın pestisitlere geçici olarak maruz bırakılmış ve bunun sonucunda Sertoli hücrelerindeki DNA metilasyon paternlerinde, kodlamayan RNA ekspresyonlarında ve testis anormallikleriyle ilişkili gen ifadelerinde kuşaklararası değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir (Sadler-Riggleman ve ark., 2019). Bu bulgu, pestisitlerin yalnızca maruziyet döneminde değil, ilerleyen nesiller boyunca üreme sağlığını olumsuz etkileyebileceğini ortaya koymaktadır.

Genel olarak, pestisitlerin erkek fertilitesi üzerindeki olumsuz etkileri, endokrin bozucu özellikleri, oksidatif stres indüksiyonu, DNA metilasyon değişiklikleri ve sperm üretimi ile ilişkili gen ekspresyonundaki epigenetik modifikasyonlar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Ancak, spesifik moleküler mekanizmaların tam olarak anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle, farklı pestisit türlerinin uzun vadeli etkilerini belirlemek ve bunların maruziyet dozlarına bağlı olarak üreme sağlığı üzerindeki değişken etkilerini aydınlatmak, gelecekteki çalışmaların önemli hedeflerinden biri olmalıdır.

Pestisitlerin erkek fertilitesi üzerindeki olumsuz etkileri giderek daha fazla ilgi görmekte olup, piretroidler, organofosfatlar, fenoksiasetik asitler, karbamatlar ve organoklorinler gibi farklı pestisit sınıfları kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Perry, 2008). Özellikle organofosfatlar, sperm sayısı, hareketliliği, morfolojisi ve DNA bütünlüğü üzerindeki zarar verici etkileri nedeniyle üreme toksisitesi açısından büyük endişe oluşturmaktadır.

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, organofosfat maruziyetinin sperm sayısında, motilitesinde, canlılığında ve yoğunluğunda anlamlı azalmalar ile sperm DNA hasarında ve anormal morfolojide belirgin artışa yol açtığını ortaya koymaktadır (Mehrpour ve ark., 2014). Ayrıca, organofosfatların testis hacminde azalmaya neden olduğu ve bu değişimin spermatogenez üzerindeki etkileri açısından kritik bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür (Mehrpour ve ark., 2014).

Endokrin sistem üzerindeki etkileri incelendiğinde, organofosfatların serum üreme hormon seviyelerinde değişikliklere yol açtığı, özellikle total testosteron düzeylerini düşürürken, LH ve FSH seviyelerinde artışa neden olabileceği belirtilmiştir (Malgarejo ve ark., 2015; Panuwet ve ark., 2018). Bununla birlikte, HPG eksenindeki etkileri hâlâ tam olarak anlaşılammış ve tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Örneğin, İranlı çiftçiler üzerinde yapılan bir çalışmada, organofosfatlara maruz kalan bireylerde düşük LH ve FSH seviyeleriyle birlikte testosteron düzeylerinin paradoksal olarak arttığı rapor edilmiştir (Ghafouri-Khosrowshahi ve ark., 2019). Bu bulgu, organofosfatların farklı maruziyet dozları ve sürelerine bağlı olarak HPG eksenindeki etkilerinin değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir.

Moleküler düzeyde, organofosfatların erkek fertilitesi üzerindeki olumsuz etkileri iki ana mekanizma ile ilişkilendirilmektedir: 1) *Testiküler Düzeyde Etkiler*: Antioksidan kapasitenin azalması, oksidatif stresin artması ve testiküler testosteron üretiminin bozulması yoluyla spermatogenezin doğrudan baskılanması. 2) *Endokrin Bozucu Etkiler*: Sistemik olarak testosteron metabolizmasının değişmesi veya merkezi düzeyde gonadotropin üretiminin düzensizleşmesi aracılığıyla üreme hormonlarında dengesizliklere neden olması (Ghafouri-Khosrowshahi ve ark., 2019).

En yaygın kullanılan ikinci organofosfat olan atrazin, çevresel maruziyet açısından dikkat çeken pestisitlerden biridir ve bazı tarım topluluklarında semen parametrelerinde bozulmalarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Swan, 2006). Atrazinin erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri deneysel hayvan modelleri ile de desteklenmiştir. Kniewald ve arkadaşları (2000) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 60 gün boyunca intraperitoneal olarak enjekte

edilen atrazinin sperm hareketliliğinde %55'lik bir azalmaya neden olduğu ve bu etkinin Leydig hücrelerinde boyut ve morfolojik değişikliklere, Sertoli hücrelerinde ise belirgin vakuolizasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kniewald ve ark., 2000). Bu sonuçlar, atrazin maruziyetinin testis histolojisinde geri dönüşümsüz yapısal değişikliklere yol açabileceğini ve bunun da fertilitte üzerinde kalıcı etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir.

Genel olarak, organofosfat pestisitler erkek üreme sağlığını sperm üretimi, testiküler morfoloji ve endokrin fonksiyonlar üzerinden çok yönlü bir şekilde bozmakta olup, uzun vadeli maruziyetin fertilitte üzerindeki olası kalıcı zararlarını tam olarak anlamak için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### 5.6. Fitalatlar

Fitalatlar, sperm parametrelerinde düşüşe neden olduğu düşünülen ve yaygın çevresel maruziyet oluşturan önemli bir endokrin bozucu kimyasal sınıftır. Bu bileşikler, plastikleştiriciler olarak kullanılan endüstriyel kimyasallar olup, yapıştırıcılar, duvar kaplamaları, kozmetikler, kokular, boyalar ve kişisel bakım ürünleri gibi geniş bir ürün yelpazesinde bulunmaktadır. Ayrıca, gıda ambalajlarından ve su kaynaklarından geçiş yoluyla insan tüketimine girebilmektedir. İnsanlar bu kimyasallara sindirim, solunum veya cilt yoluyla maruz kalabilmektedir.

Fitalatların üreme sistemi üzerindeki potansiyel etkileri hem in vitro hem de in vivo çalışmalarla desteklenmiştir. Sumner ve arkadaşları (2019), hem köpek hem de insan spermi üzerinde yaptıkları çalışmada, sperm belirli bir fitalat olan di-(2-etilheksil) fitalat (DEHP) ile in vitro inkübasyonunun, sperm ilerleyici hareketliliğinde anlamlı bir azalma ve sperm DNA hasarında belirgin bir artışa yol açtığını rapor etmiştir (Sumner ve ark., 2019). Bu bulgular, fitalatların sperm fonksiyonları üzerindeki toksik etkilerini göstermesi açısından önemlidir. Benzer şekilde, Marchiani ve arkadaşları (2019) bir başka fitalat bileşiği olan diizobütil fitalat (DiBP) maruziyetini in vitro olarak incelemiş ve sperm ilerleyici hareketliliğinde belirgin bir düşüş ve akrozom reaksiyonunda artış tespit etmiştir (Marchiani ve ark., 2019). Akrozom reaksiyonunun erken tetiklenmesi, sperm dölleme yeteneğini kaybetmesine neden olabileceğinden, bu bulgu fertilitte üzerindeki olumsuz etkilerin mekanizmasını anlamak açısından kritik öneme sahiptir.

Fitalat maruziyetinin prenatal dönemdeki etkilerini inceleyen Barakat ve arkadaşları (2019), doğum öncesi dönemde fitalatlara maruz kalan farelerin gonadlarının, prostatlarının ve seminal veziküllerinin kontrol grubuna kıyasla daha küçük olduğunu belirlemiştir. Bununla birlikte, bu anatomik

değişikliklere ek olarak serum testosteron seviyelerinde belirgin bir düşüş tespit edilmiş ve spermatogenezin bozulduğu gözlemlenmiştir (Barakat ve ark., 2019). En dikkat çekici bulgulardan biri ise, sperm konsantrasyonu ve hareketliliğinin doğum öncesi fetal maruziyetinden olumsuz etkilendiğinin rapor edilmesidir. Bu sonuçlar, fetal dönemde fetalatlar maruziyetinin, erişkin dönemde üreme sağlığı üzerinde geri dönüşü zor olabilecek olumsuz etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar da fetalatlar kronik maruziyetinin, sperm parametreleri üzerinde belirgin olumsuz etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Yapılan geniş çaplı araştırmalar, fetalatlar uzun süre maruz kalan erkeklerde sperm sayısında ve hareketliliğinde düşüş, sperm DNA bütünlüğünde bozulma ve DNA hasarında artış, testosteron seviyelerinde azalma, FSH ve LH düzeylerinde düzensizlikler gibi etkilerin gözlemlendiğini ortaya koymuştur (Maqbool ve ark. 2016). Fitalatların erkek üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkilerinin altında yatan temel mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmış olmasa da, mevcut veriler bu bileşiklerin endokrin sistem aracılığıyla üreme fonksiyonlarını bozabileceğini ve oksidatif stres yoluyla sperm DNA hasarına neden olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, fetalatların üreme toksisitesi üzerindeki moleküler etkilerinin daha ayrıntılı araştırılması, insan sağlığı üzerindeki uzun vadeli sonuçlarını anlamak açısından büyük önem taşımaktadır.

Fitalat maruziyetinin çocuklar için yetişkinlere kıyasla daha yüksek seviyelerde olduğu bildirilmektedir. Bunun temel nedenleri, çocukların gelişim döneminde olmaları, metabolizma hızlarının daha yüksek olması, solunum oranlarının yetişkinlere göre fazla olması ve sıkça ağız yoluyla nesnelere keşfetme eğiliminde olmalarıdır. Fitalatlar, plastik içeren oyuncaklar, gıda ambalajları, kişisel bakım ürünleri, tekstil ürünleri ve ev içi tozlar gibi çeşitli kaynaklardan alınabilir.

Fitalatlar, endojen hormonları taklit ederek, hormon reseptörlerine bağlanarak veya bunları bloke ederek ve reseptör metabolizmasına müdahale ederek hormonal dengesizliklere yol açabilmektedir (Kay ve ark., 2014; Katsikantami ve ark., 2016). Bu etki mekanizmaları sonucunda fertilitate potansiyeli olumsuz yönde etkilenmekte ve erkek üreme sağlığı ciddi şekilde zarar görebilmektedir. Etki mekanizmaları arasında Leydig hücrelerinde testosteron sentezinin azalması, steroidogenez ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunun bozulması, büyüme faktörlerinin regülasyonunda düzensizlikler, germ hücrelerinde apoptozun tetiklenmesi yer almaktadır (Lin ve ark. 2008; Lin ve ark. 2010; Chauvigné ve ark. 2011; Zhao ve ark. 2012). Bu mekanizmalar, spermatogenezin bozulmasına, sperm sayısında



ve hareketliliğinde azalmaya ve sperm DNA bütünlüğünün zarar görmesine neden olarak erkek fertilitasını doğrudan tehdit etmektedir.

Fitalat maruziyeti ile semen kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren en kapsamlı çalışmalar arasında Cai ve arkadaşları (2015) tarafından yürütölen meta-analiz yer almaktadır. Bu çalışma, idrar ve kandaki fitalat metabolit seviyeleri ile insan semen parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren 14 bağımsız çalışmayı içermektedir. Meta-analiz sonuçlarına göre, fitalat maruziyeti sperm konsantrasyonunda azalma, sperm motilitesinde ve ilerleyici hareketlilikte düşüş, sperm DNA hasarında artış parametreleri ile doğrudan ilişkilendirilmiştir (Cai ve ark., 2015). Bu bulgular, fitalatların erkek üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini ve spermatogenezi bozabilecek potansiyel mekanizmalarını doğrulamaktadır. Mevcut veriler, fitalatların sperm parametreleri üzerindeki negatif etkilerini gösteren güçlü kanıtlar sunmakta olup, bu kimyasalların üreme sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkilerini anlamak için daha ileri moleküler ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır.

### 5.7. Hava kirliliği

Partikül madde (PM) olarak da bilinen partikül kirliliği, atmosferde asılı kalan katı veya sıvı haldeki mikroskobik parçacıklardan oluşur. Bu partiküller, doğal kaynaklardan (volkanik patlamalar, orman yangınları, deniz tuzu) veya insan faaliyetlerinden (endüstriyel üretim, fosil yakıtların yanması, tarım ilaçları ve taşıt emisyonları) kaynaklanabilir. PM10 ve PM2.5 olarak sınıflandırılan partiküller, çapları sırasıyla 10 mikrometreden küçük ve 2.5 mikrometreden küçük olan partikülleri ifade eder. PM2.5, daha küçük olduğu için solunum yoluyla akciğerlere ve kan dolaşımına daha kolay girerek sistemik inflamasyona ve oksidatif strese neden olur.

DSÖ, hava kirliliğini dünyanın en büyük çevresel sağlık riski olarak tanımlamaktadır. Hava kirliliği, bireylerin ince partikül madde ve ağır metallere maruz kalmasına neden olarak kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü), akciğer kanseri ve testis kanseri, epigenetik değişiklikler, germ hücrelerinde genetik mutasyonlar ve sperm DNA hasarı gibi çeşitli sağlık sorunlarına yol açmaktadır (Loomis ve ark., 2013; Cosselman ve ark., 2015; Vecoli ve ark., 2016). Hava kirliliği, özellikle sperm morfolojisi ve semen parametreleri açısından incelendiğinde, erkek fertilitesi üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır. Çeşitli çevresel kirleticiler, sperm kalitesinde düşüşe yol açan oksidatif stres, inflamasyon ve hormonal dengesizlikler gibi mekanizmalar üzerinden etki etmektedir.

Hava kirliliğini oluşturan ana toksik bileşenler şunlardır:

**Azot dioksit (NO<sub>2</sub>):** Solunum yollarına zarar verir, oksidatif stres oluşturur.

**Sülfür dioksit (SO<sub>2</sub>):** Sanayi ve fosil yakıt yanması kaynaklıdır; sperm sayısını azaltabilir.

**Karbon monoksit (CO):** Hemoglobin ile bağlanarak oksijen taşımını engeller ve testis fonksiyonlarını bozabilir.

**Karbon dioksit (CO<sub>2</sub>):** İklim değişikliğine katkıda bulunur ve dolaylı olarak fertilitiyi etkileyebilir.

**Ozon (O<sub>3</sub>):** Solunum sistemi üzerinde toksik etki yapar ve sperm konsantrasyonunu azaltabilir.

**Ağır metaller (kurşun, kadmiyum, cıva, arsenik):** Endokrin sistem bozucular olarak hormon seviyelerini etkileyerek sperm üretimini olumsuz yönde etkiler.

Xu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde, sülfür dioksit (SO<sub>2</sub>) maruziyetinin toplam sperm sayısı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (Xu ve ark., 2023). Bu bulgu, SO<sub>2</sub>'nin doğrudan testis fonksiyonlarını bozabileceğini ve sperm üretimini azaltabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, ozon (O<sub>3</sub>) maruziyetinin sperm konsantrasyonuyla negatif bir korelasyona sahip olduğu belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2019). Bu çalışma, ozon kirliliğinin sperm üretimini doğrudan etkileyebileceğini ve semen kalitesini düşürebileceğini göstermektedir.

Mevcut veriler, hava kirliliği ve partikül madde maruziyetinin erkek üreme sağlığı üzerinde ciddi etkileri olduğunu göstermektedir. Hava kirliliğine bağlı olarak sperm parametrelerinde görülen değişiklikler, özellikle sperm sayısında ve konsantrasyonunda azalma, sperm hareketliliğinde düşüş, sperm morfolojisinde bozulmalar, sperm DNA bütünlüğünün zarar görmesi şeklinde özetlenebilir.

Hava kirliliğinin sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve hormonal dengesizlikler gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla erkek fertilitasını nasıl etkilediğini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak, şehirleşme ve sanayileşmenin hızla arttığı modern dünyada, üreme sağlığı üzerindeki bu risklerin göz ardı edilmemesi gerektirir.

DSÖ tarafından 2024 yılında yayımlanan bir çalışmada, küresel nüfusun yalnızca %0,001'inden daha azının güvenli düzeyde partikül madde kirliliğine

sahip bir ortamda yaşadığı belirtilmiştir (WHO 2021; Yu ve ark., 2023). Bu bulgu, hava kirliliğinin günümüzde yaygın ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Birçok bilimsel çalışma, hava kirliliğine bağlı partikül madde maruziyeti ile sperm sağlığı arasında olumsuz bir ilişki olduğunu göstermektedir. Özellikle spermatogenezde bozukluklar, sperm hareketliliğinde azalma ve sperm morfolojisinde bozulmalar bu ilişkide öne çıkan faktörlerdir (Jurewicz ve ark., 2018; Zhao ve ark., 2022; Wu ve ark., 2022; Xu ve ark., 2023).

Radwan ve arkadaşları (2016) tarafından yürütölen bir çalışmada, normal semen konsantrasyonuna sahip ancak infertil olan erkekler analiz edilmiş ve hava kirliticilerine maruziyet ile sperm morfolojisi arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Radwan ve ark., 2016). Bu çalışma, hava kirliliğinin sperm morfolojisini bozabileceğini gösteren önemli bir bulgudur (Radwan ve ark., 2016). Lafuente ve arkadaşları (2016) tarafından gerçekleştirilen sistematik bir derleme, hava kirliliği ile sperm DNA parçalanması, sperm hareketliliği, sperm sayısı ve morfolojisi gibi semen kalitesi parametreleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Lafuente ve ark., 2016). Rubes ve arkadaşları (2005), hava kirliliğinin insan sperminde DNA parçalanmasını artırabileceğini, ancak diğer semen parametreleri üzerinde belirgin bir etkisinin bulunmayabileceğini öne sürmüştür (Rubes ve ark., 2005). Deng ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan benzer bir sistematik inceleme ve meta-analizde, hava kirliliğine maruz kalma ile sperm hareketliliği ve morfolojisindeki bozulmalar arasındaki bağlantıya dair çelişkili sonuçlar bulunduğu ancak genel olarak bir ilişki yönünde eğilim olduğu bildirilmiştir (Deng ve ark., 2016). Bu, konunun daha fazla araştırılmasına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Mevcut bilimsel veriler, hava kirliliğine bağlı partikül madde maruziyetinin erkek fertilesini olumsuz etkilediğini ve sperm sayısında, morfolojisinde ve hareketliliğinde belirgin bozulmalara yol açabileceğini göstermektedir. Ancak, bazı çalışmalarda hava kirliliği ile semen kalitesi arasındaki ilişkinin net olmadığı veya sonuçların heterojenlik gösterdiği belirtilmiştir. Bu nedenle, hava kirliliğinin üreme sağlığı üzerindeki mekanizmalarının daha ayrıntılı olarak incelenmesi ve bireysel faktörlerin dikkate alındığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### 5.8. Gürültü Kirliliği

Gürültü kirliliği, çevresel kirliliğin önemli bir bileşeni olup, özellikle kentleşme ve sanayileşmenin artmasıyla birlikte küresel ölçekte ciddi bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir. Bu tür çevresel stresörler, yalnızca işitsel

sağlık üzerinde değil, aynı zamanda genel fizyolojik ve psikolojik süreçler üzerinde de olumsuz etkilere yol açmaktadır. Gürültü kirliliğinin ruh sağlığı, uyku kalitesi ve bilişsel işlevler üzerindeki zarar verici etkileri iyi belgelenmiş olup, son yıllarda yapılan araştırmalar, üreme sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerine de dikkat çekmektedir.

Hayvan modeli çalışmalarında, kronik gürültü maruziyetinin testis histolojisinde belirgin değişikliklere neden olduğu, özellikle de germ hücre olgunlaşmasının duraksaması ve serum testosteron seviyelerinde anlamlı bir düşüş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Swami ve ark., 2007). Bu bulgular, gürültü kirliliğinin endokrin sistem üzerinde bozucu bir etki yaratabileceğini ve dolayısıyla erkek fertilitesi üzerinde doğrudan bir tehdit oluşturabileceğini ortaya koymaktadır. Min ve Min (2017) tarafından yürütülen bir çalışmada, bireylerin yaş, ikamet ettikleri bölge ve diğer yaşam tarzı faktörleri gibi değişkenler kontrol edildikten sonra, gündüz veya gece saatlerinde meydana gelen 1 desibellik (dB) küçük gürültü artışlarının infertilite riski ile doğrudan ilişkili olmadığı, ancak daha yüksek maruziyet seviyelerinde infertilite olasılığının anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (Min ve Min, 2017). Bu çalışma, özellikle gürültü maruziyetinin ikinci ila dördüncü çeyreğinde yer alan bireylerde infertilite riskinin önemli ölçüde yükseldiğini göstermiştir. Bu bağlamda, yüksek düzeyde gürültü kirliliğine maruz kalan erkeklerde gözlemlenen infertilite riskinin artışının, stres yanıtının aktivasyonu ve bunun sonucunda HPG ekseninde meydana gelen nöroendokrin değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Dzhambov, 2016; Min ve Min, 2017). Özellikle, sürekli yüksek ses seviyelerine maruziyetin, hipotalamus kaynaklı kortikotropin salgılatıcı hormon salınımını artırarak hipofiz-adrenal eksenini aktive ettiği ve bunun neticesinde gonadotropin salgılanmasının baskılanmasıyla sonuçlandığı öne sürülmektedir. Bu fizyolojik mekanizma, serum testosteron seviyelerinde düşüşe yol açarak spermatogenez sürecinin bozulmasına neden olabilir.

Sonuç olarak, mevcut bilimsel veriler, gürültü kirliliğinin yalnızca işitsel sağlık sorunlarına yol açmakla kalmayıp, aynı zamanda erkek üreme sistemi üzerinde de olumsuz etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, çevresel gürültü maruziyetinin azaltılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesi, üreme sağlığının korunması açısından önemli bir halk sağlığı önlemi olarak değerlendirilmektedir.

## 5.9. Doğal gaz ve petrol

Günümüzde fosil yakıtlara, özellikle doğal gaz ve petrole olan küresel bağımlılığın devam etmesi, insan sağlığı üzerindeki potansiyel riskleri

artırmaya devam etmektedir. Bu bağlamda, petrol ve gaz endüstrisi faaliyetlerinden kaynaklanan kimyasal maruziyetin üreme sağlığı üzerindeki olası etkileri, son yıllarda giderek artan bir ilgiyle araştırılmaktadır.

Balise ve arkadaşları (2016) tarafından yürütölen sistematik bir derlemede, erkeklerin petrol ve gaz endüstrisine bağılı çevresel maruziyetlerinin semen kalitesi, fertilitite oranları ve doğum sonuçları üzerindeki etkilerini inceleyen yedi çalışma analiz edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde, maruziyetin sperm konsantrasyonu ve canlılığı üzerindeki etkileri konusunda çelişkili bulgular elde edildiğı görölmektedir (Balise ve ark., 2016). Ancak, maruziyet ile sperm hareketliliğinin azalması arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğı tespit edilmiştir. Buna karşın, sınırlı sayıda çalışmada sperm morfolojisi üzerinde kayda değer bir değışiklik bildirilmemiştir.

Petrol ve gaz endüstrisine ait kimyasallara yönelik ex vivo deneysel çalışmalar incelendiğinde, sperm DNA hasarı üzerindeki etkileri araştıran yalnızca bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada, petrol sanayinde yaygın olarak bulunan iki benzen metabolitine maruz bırakılan sperm hücrelerinde, sağlam çift iplikli DNA miktarında azalma ve denatüre tek iplikli DNA seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Bu bulgular, benzen türevlerine maruziyetin genetik materyal bütünlüğü üzerinde bozucu etkiler yaratabileceğini ve bunun da üreme fonksiyonları açısından önemli sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, mevcut bilimsel kanıtlar, fosil yakıt endüstrisine bağılı kimyasal maruziyetin sperm hareketliliğı başta olmak üzere bazı semen parametreleri üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak, bu alandaki araştırmaların sınırlı sayıda olması ve mevcut çalışmaların metodolojik farklılıklar içermesi nedeniyle, konuya ilişkin daha kapsamlı ve kontrollü araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### 5.10. Radyasyon

Son yirmi yıl içerisinde, cep telefonlarının kullanımında kayda değer bir artış gözlemlenmiş olup, bu durum radyo frekansı elektromanyetik radyasyonun (RF-EMR) çevresel kirliliğe olan katkısını önemli ölçüde artırmıştır. Kamusal alanlar, eğitim kurumları ve yaşam alanlarında RF-EMR seviyelerinin yükseldiğı tespit edilmiş ve bilim camiası, bu radyasyonun erkek üreme sistemi üzerindeki olası olumsuz etkilerini kapsamlı bir şekilde incelemiştir (Dasdag ve ark., 2015; Kim ve ark., 2021; Sciorio ve ark., 2022).

Cep telefonları, 800-2.200 MHz frekans aralığında RF-EMR yaymakta olup, bu elektromanyetik dalgaların hızlı termal etkilere yol açtığı, ROS

oluşumunu tetiklediği ve DNA hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, yapılan deneysel çalışmalar, RF-EMR maruziyetinin hayvan modellerinde sperm hücre ölümü ile testiküler dokuda histolojik değişikliklere yol açtığını ortaya koymaktadır (Adams ve ark., 2014). İnsan testisleri RF-EMR'ye karşı duyarlı bir yapı sergilemekte olup, temel patofizyolojik mekanizmalardan birinin testiküler sıcaklık artışı olduğu ve bunun da sperm kalitesinde düşüşe neden olduğu öne sürülmektedir (Foster ve Colombi, 2017; Kim ve ark., 2021).

Testisler, spermatogenez süreci açısından yüksek düzeyde duyarlılık gösteren organlar olup, RF-EMR maruziyeti hem spermatozoanın germinal hücre öncüllerini hem de olgun spermatozoayı olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Othman ve ark., 2017). Hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, RF-EMR'ye maruz kalmanın testiküler sıcaklık artışı ile seminifer tübüler epitelde histolojik bozulmalara yol açtığını, sperm sayısında azalma ve morfolojik anomalilere neden olduğunu göstermektedir (Singh ve ark., 2018; Rizzoto ve ark., 2020). Bunun yanı sıra, germ hücrelerinde apoptoz, otofaji ve oksidatif stres kaynaklı hücre hasarının meydana geldiği tespit edilmiştir (Singh ve ark., 2018; Barati ve ark., 2020).

Agarwal ve arkadaşları cep telefonu kullanımı ile semen parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmış ve cep telefonu kullanımının sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisi üzerinde olumsuz etkiler yarattığını bildirmiştir. Ayrıca, bu azalmanın günlük cep telefonu maruziyet süresiyle ilişkili olduğunu ve başlangıçtaki semen kalitesinden bağımsız olarak meydana geldiğini rapor etmişlerdir (Agarwal ve ark., 2009). Agarwal ve arkadaşları tarafından elde edilen bu bulgular, diğer birçok araştırmacı tarafından da desteklenmiştir (Dasdag ve ark., 2015; Kesari ve ark., 2018; Kim ve ark., 2021). Adams ve arkadaşları tarafından yürütülen bir meta-analiz, cep telefonu maruziyetinin sperm kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendiren 10 çalışmayı kapsamlı bir şekilde incelemiş ve cep telefonu kullanımının sperm hareketliliği ve canlılığında azalmayla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Adams ve ark., 2014).

Ancak mevcut literatür incelendiğinde, cep telefonu kullanımının sperm parametreleri üzerindeki etkisine dair kesin bir görüş birliğine varılamadığı görülmektedir. Bazı çalışmalar, cep telefonu maruziyetinin sperm hareketliliğinde azalma, sperm konsantrasyonunda düşüş ve anormal morfoloji ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Adams ve ark., 2014; Dasdag ve ark., 2015; Kesari ve ark., 2018; Kim ve ark., 2021). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar ise cep telefonu kullanımının sperm kalitesi ve miktarı üzerinde belirgin bir etkiye yol açmadığını bildirmiştir (Dasdag ve ark.,

2003; Liu ve ark., 2014). Konunun tüm yönleriyle aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Dizüstü bilgisayarlar, 300 Hz ile 10 MHz arasında değişen frekansta RF-EMR yaymakta olup, kablosuz bağlantı sinyalleri ise 2,4 GHz frekansında iletilmektedir. Kablosuz internete bağlı dizüstü bilgisayarların, hem termal etkiler hem de testislerin RF-EMR maruziyetiyle ilişkili olarak sperm hareketliliğinde azalma ve DNA parçalanmasında artışa yol açtığı bildirilmiştir (Sheynkin ve ark., 2005; Avendaño ve ark., 2012; Kesari ve ark., 2018). Avendaño ve ark., hareketli insan spermlerini dört saat boyunca aktif olarak çalışan ve kablosuz internete bağlı bir dizüstü bilgisayar altında inkübe etmiş ve maruziyetin ardından DNA parçalanması, sperm canlılığı ve hareketliliğini değerlendirmiştir (Avendaño ve ark., 2012). RF-EMR'ye maruz bırakılan ve kontrol numuneleri için ortam sıcaklığı 25°C'de sabit tutulmuş olup, maruziyetin genel sperm canlılığı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmazken, sperm hareketliliğinde belirgin bir azalma ve DNA parçalanmasında artış gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, diğer çalışmalar da 3G kablosuz internet iletimi ve dizüstü bilgisayar kullanımına bağlı olarak sperm hareketliliğinde olumsuz etkiler ortaya koymuştur (Kamali ve ark., 2017). Hayvan modelleri ve insan spermi üzerinde gerçekleştirilen in vitro çalışmalar, termal ısı ve RF-EMR'nin sperm hareketliliğinde bozulmaya ve artan DNA fragmantasyonuna neden olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir. Ancak, bu faktörlerin erkek fertilitesi üzerindeki uzun vadeli etkilerini daha kesin bir şekilde belirleyebilmek için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### 5.11. Hipertermi ve İklim değişikliği

Skrotal hipertermiye uzun süreli maruziyetin erkek fertilitasını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Normal fizyolojik koşullarda, testis sıcaklığı vücut sıcaklığından daha düşük seviyelerde tutulmaktadır ve bu durum iki temel mekanizma ile sağlanmaktadır. Birincisi, skrotal rugae tarafından gerçekleştirilen termoregülasyondur. Skrotal rugae, alttaki Dartos fasyası tarafından kontrol edilen değişken bir yüzey alanı oluşturarak çok sayıda apokrin bez yoluyla ısı kaybını düzenlemektedir. İkinci mekanizma ise pampiniform pleksus aracılığıyla sağlanmakta olup, arteriyel ve venöz kan arasında ters akımlı ısı değişimi gerçekleştirilerek testis sıcaklığını düşürmektedir.

Hipertermi, spermatogenez ve testis fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Hem geçici hem de kronik hipertermi, sperm konsantrasyonunda ve hareketliliğinde azalmaya yol açmaktadır (Mieusset

ve ark., 1995; Rao ve ark., 2015). Skrotal sıcaklıktaki 2°C'lik hafif geçici artışların bile sperm kromatin bütünlüğünü bozduğu gösterilmiştir (Ahmad ve ark., 2012). Sürekli hipertermi ise artan sperm hücresi DNA hasarı ve apoptozis ile ilişkilendirilmiştir (Rao ve ark., 2016). Skrotal hipertermiyle ilişkili çevresel faktörler arasında sauna kullanımı, giyim tercihi, uyku pozisyonu ve uzun süreli araç kullanımı yer almaktadır (Bujan ve ark., 2000; Jung ve ark., 2005; Sheynkin ve ark., 2005; Mieusset ve ark., 2007; Panara ve ark., 2019). Sauna, jakuzi ve sıcak su banyolarının düzenli kullanımının testis sıcaklığında artışa neden olarak semen parametrelerinde geçici bozulmalara yol açtığı rapor edilmiştir (Panara ve ark., 2019).

Budzinska ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, termal değişimin semen parametrelerinde belirgin bir bozulmaya neden olduğu saptanmış ve artan sperm DNA fragmantasyonu ile azalan mitokondriyal membran potansiyeli arasında güçlü bir apoptotik ilişki olduğu bildirilmiştir (Budzinska ve ark., 2023). Aynı araştırma grubu tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada, hiperterminin sperm kalitesi üzerindeki etkileri incelenmiş ve uzun süreli ısı stresine maruziyetin seminal oksidatif sistemde, DNA bütünlüğünde ve inflamatuvar yanıt faktörlerinde belirgin değişikliklere neden olduğu rapor edilmiştir (Fraczek ve ark., 2022). Bu bulgular, testislerin hipertermiye maruz kalmasının sperm parametrelerinde bozulmaya yol açtığını, plazma membran akışkanlığını, mitokondriyal homeostazı ve DNA bütünlüğünü olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır.

İklim değişikliği ve buna bağlı olarak artan çevresel ısı stresi, sperm kalitesinde düşüğe neden olan önemli faktörler arasında yer almaktadır. Testis sıcaklığındaki her 1,8°C'lik artışın spermatogenezde yaklaşık %14 oranında azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Hoang-Thi ve ark., 2022). Hoang-Thi ve arkadaşları tarafından 1992-2017 yılları arasında yayımlanmış 916 çalışmayı içeren bir meta-analizde, yüksek ortam sıcaklıklarının düşük sperm konsantrasyonu, azalmış hareketlilik ve bozulmuş morfoloji ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Hoang-Thi ve ark., 2022).

Xiao ve arkadaşları tarafından 33.234 erkekten alınan semen örnekleri üzerinde yürütülen retrospektif bir kohort çalışması, hem yüksek hem de düşük ortam sıcaklıklarının sperm konsantrasyonu ve toplam hareketli sperm sayıları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Xiao ve ark., 2024). Bu kapsamda gerçekleştirilen sistematik bir derlemede, yüksek ısıya maruziyetin embriyonik gelişim potansiyelini olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmiştir (Tokat ve ark., 2023). Isı stresinin olumsuz etkilerinin geri döndürülebilir olabileceği öne sürülmektedir. Finlandiya'da 10 katılımcı üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, iki ay boyunca haftada



iki kez 15 dakikalık sauna maruziyeti sonrasında sperm sayılarında azalma gözlemlenmiş, ancak tüm katılımcılarda semen parametreleri altı ay içinde normal seviyelere dönmüştür (Garolla ve ark., 2023).

Isı stresinin spermatogenez üzerindeki olumsuz etkilerinin mekanizması halen araştırılmaktadır. Hayvan modellerinde, 40-43°C arasında değişen ısı stresinin kan-testis bariyerini bozduğu, sperm DNA bütünlüğünü etkilediği ve apoptoza yol açtığı gösterilmiştir (Catriona ve ark., 2009; Kim ve ark., 2013; Zhao ve ark., 2024). Domuzlar üzerinde yürütölen bir çalışmada, yalnızca bir saat boyunca 44°C'ye maruz kalmanın Sertoli hücre hasarına neden olduğu bildirilmiştir (Hu ve ark., 2024). İnsanlarda ise, testis sıcaklığının 43°C'ye yükselmesinin sperm hareketliliğini ve enerji metabolizmasından sorumlu proteinleri değiştirdiği gösterilmiştir (Wu ve ark., 2020). Mevcut veriler, ısı stresinin sperm hücrelerine ve spermatogenez sürecine doğrudan zarar verdiğini ve çeşitli mekanizmalar aracılığıyla sperm üretimini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir.

## 6. Kronik Hastalıklar ve İlaçların Erkek Fertilitesi Üzerindeki Etkileri: Diyabet, Hipertansiyon ve İlaç Kullanımı Bağlantıları

Yapılan araştırmalar, kronik hastalıklar ile azalan sperm parametreleri arasındaki ilişkileri kapsamlı bir şekilde incelemiştir. DSÖ'ye göre, diyabetin küresel prevalansı 1980-2014 yılları arasında neredeyse dört kat artarak dünya genelinde 400 milyondan fazla bireyi etkilemiştir (WHO, 2016). Abdel-Fadeil ve arkadaşları tarafından sıçan modelleri üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, diyabetik sıçanların diyabetik olmayan kontrollere kıyasla daha düşük sperm konsantrasyonu, hareketli sperm oranı, LH ve testosteron seviyelerine sahip olduğu belirlenmiştir (Abdel-Fadeil ve ark., 2019).

Condorelli ve arkadaşlarının ise diyabetin insan sperm fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmiştir (Condorelli ve ark., 2018). Çalışmalarının bulguları, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus tanısı konmuş erkeklerin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük sperm konsantrasyonu ve progresif hareketlilik sergilediğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, tip 1 diabetes mellituslu bireylerin seminal sıvı hacminin de belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır. Araştırmacılar, tip 1 diabetes mellituslu bireylerde gözlenen düşük ejakülat hacminin epididimal kasılma eksikliğinden kaynaklanabileceğini, tip 2 diabetes mellitus hastalarında ise inflamatuvar süreçlerin sperm parametrelerinde bozulmaya neden olabileceğini öne sürmüştür.

Hipertansiyon, son yıllarda sperm parametrelerindeki düşüşle ilişkilendirilen bir diğer kronik hastalık olarak öne çıkmaktadır. Hipertansiyon

prevalansı, 2000-2010 yılları arasında yüksek gelirli ülkelerde %2,6 oranında azalmasına rağmen, düşük ve orta gelirli ülkelerde %7,7 oranında artış göstermiştir (Mills ve ark., 2016). Guo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hipertansiyonu olan erkeklerin semen hacminin, sperm hareketliliğinin, toplam sperm sayısının ve toplam hareketli sperm sayısının, hipertansiyonu olmayan erkeklere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir (Guo ve ark., 2017).

Shiraishi ve Matsuyama tarafından gerçekleştirilen geniş ölçekli bir çalışmada, 3700'den fazla erkek değerlendirilmiş ve infertil erkeklerde komorbidite prevalansının, fertil erkeklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Shiraishi ve Matsuyama, 2018). Spesifik olarak, infertil erkeklerin %17,8'ine hipertansiyon teşhisi konulurken, fertil erkeklerde bu oran yalnızca %7,1 olarak bulunmuştur. Ayrıca, yeni hipertansiyon teşhisi almış bireylerde, altı aylık antihipertansif tedavi sonrasında başlangıç seviyelerine kıyasla ve yetersiz tedavi edilmiş ya da tedavi edilmemiş bireylere oranla toplam hareketli sperm sayısında anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Hipertansiyona ek olarak, Shiraishi ve arkadaşları hiperlipidemi, hiperürisemi ve cilt hastalıklarının infertil erkeklerde fertil erkeklere kıyasla daha yaygın olduğunu belirlemiştir. Çalışmalarının sonuçları, çeşitli kronik hastalıkların etkin tedavisinin toplam hareketli sperm sayısında belirgin bir iyileşmeye yol açtığını ortaya koymaktadır. Hipertansiyon, artmış bel çevresi ve yükselmiş serum glikoz seviyeleri, normal sperm morfolojisi yüzdesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Metabolik sendrom ve sperm kalitesi arasındaki ilişki, Tayvan'da yaklaşık 8.000 erkek üzerinde Chen ve ark. tarafından detaylı bir şekilde araştırılmıştır (Chen ve ark., 2019). Araştırmacılar, metabolik sendromun özellikle kan basıncı, serum glikoz düzeyi ve bel çevresi ile normal sperm morfolojisinin azalması ve azalan sperm hareketliliği arasında anlamlı bir ilişkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle idiyopatik infertilite tanısı almış erkeklerde, metabolik sendrom ve sperm parametreleri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (Dupont ve ark., 2019; Chen ve ark., 2019). Metabolik sendrom, artmış bel çevresi, arteriyel kan basıncı, açlık kan glukozu, hipertansiyon, yüksek trigliserit seviyeleri ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi gibi metabolik bozukluklardan en az üçünün bir arada bulunmasıyla karakterize edilmektedir. Mevcut literatür, metabolik sendrom bileşenlerinin sayısındaki

artışın, anormal morfolojiye sahip sperm üretme riskini artırdığını ve sperm motilitesinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir.

Dupont ve arkadaşları (2019) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, infertil erkeklerin fertil erkeklere kıyasla daha yüksek VKİ, bel çevresi ve açlık kan glukozu seviyelerine sahip olduğu, buna karşın HDL kolesterol düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir (Dupont ve ark., 2019). Bununla birlikte, çalışmada iki grup arasında hipertansiyon prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Çalışmanın bulguları, metabolik sendromun idiyopatik erkek infertilitesinde bağımsız ve önemli bir risk faktörü olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir. Benzer şekilde, Chen ve arkadaşları (2019) tarafından yürütölen çalışmada, metabolik sendromun normal sperm morfolojisi yüzdesindeki azalma ile anlamlı bir ilişki gösterdiği ortaya konmuştur. Metabolik sendrom bileşenlerinin sayısındaki artış ile sperm ilerleyici hareketliliğinde ve normal morfolojiye sahip sperm yüzdesinde belirgin bir düşüş gözlemlenmiştir. Özellikle hipertansiyon, abdominal obezite (artmış bel çevresi) ve yükselmiş serum glukoz düzeyleri, sperm morfolojisindeki bozulmalarla doğrudan ilişkili bulunmuştur (Chen ve ark., 2019).

Çeşitli reçeteli ve reçetesiz farmakolojik ajanların erkek fertilitesi üzerinde olumsuz etkiler yarattığı bilinmektedir. Bu ilaçlar, HPG ekseninde düzensizliklere yol açarak kortizol seviyelerini değiştirebilir, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), prolaktin veya tiroid hormonlarının üretimini modöle edebilir. Ayrıca, Leydig ve Sertoli hücre fonksiyonlarını bozarak testis dokusuna doğrudan zarar verebilir, ejakölasyon mekanizmasını sekteye uğratabilir ve fertilizasyon sürecini olumsuz yönde etkileyebilir (Drobnis ve Nangia, 2017).

Mevcut literatür, özellikle antidepresanlar, alfa blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve antiretroviral ajanların erkek fertilitesi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar içermektedir (Brezina ve ark., 2012; Beeder ve Samplaski, 2020). Bunlara ek olarak, opioid kullanımının da erkek infertilitesi ile güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalar, uzun süreli opioid kullanımının GnRH sekresyonunu baskıladığını ve dolayısıyla HPG ekseninin işlevini olumsuz yönde etkilediğini ortaya koymaktadır (Bawor ve ark., 2015; Semet ve ark., 2017).

Özellikle tramadol kullanımının sperm motilitesinde azalmaya yol açtığı, primer hipogonadizm ve hiperprolaktinemi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Farag ve ark., 2018). Opioidlerin yalnızca HPG ekseninde etkili olmakla kalmayıp, aynı zamanda sperm motilitesinde ve konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu, dolayısıyla sperm fonksiyonunu doğrudan

bozabileceği öne sürülmektedir (Agirregoitia ve ark., 2006; Safarinejad ve ark., 2013).

Sonuç olarak, çeşitli reçeteli ve reçetesiz ilaçların erkek fertilitesi üzerinde önemli olumsuz etkiler yaratabileceği, özellikle HPG eksenini bozarak testis fonksiyonlarını ve sperm parametrelerini olumsuz yönde etkileyebileceği görülmektedir. Bu nedenle, ilaç kullanımı ile erkek infertilitesi arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak ve yönetmek için ileri düzey araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 7. Sonuç

Erkek fertilitesindeki azalma, günümüzde tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Mevcut literatür, semen parametrelerinde belirgin bir azalma olduğunu ortaya koymaktadır. Sperm sayısındaki düşüşün arkasında obezite, diyet, kronik hastalıklar ve çevresel toksinlere maruz kalma gibi potansiyel etiyolojik faktörler bulunmaktadır. Bu doğrultuda, infertilite yaşayan erkeklere sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Bu değişiklikler arasında sigara kullanımının sonlandırılması, alkol alımının sınırlandırılması veya tamamen ortadan kaldırılması, dengeli ve besleyici bir diyetin benimsenmesi, obezite var ise kilo kontrolü sağlanması, düzenli egzersiz yapılması, cinsel aktivite sırasında toksik yapay kayganlaştırıcılardan kaçınılması, stres seviyelerinin azaltılması, yasadışı uyuşturucu kullanımının sonlandırılması, reçeteli ilaçların kullanımının minimize edilmesi, çevresel faktörler olarak pestisitler ve ağır metallerden (kurşun, cıva, bor ve kadmiyum gibi) kaçınılması ve gereksiz kimyasal maruziyetlerin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Ayrıca, giyim tercihlerinin de erkek fertilitesi üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle, skrotum sıcaklığını etkileyebilecek olan dar iç çamaşırları, sıcak banyolar ve saunalardan kaçınılması gerektiği vurgulanmalıdır. Erkek fertilitésinin iyileştirilmesine yönelik bu yaşam tarzı değişikliklerinin tam olarak ne ölçüde etkili olduğu konusunda hala bazı belirsizlikler mevcuttur. Bununla birlikte, potansiyel spermatotoksik etkilere kaçınmanın ve sağlıklı yaşam alışkanlıklarının benimsenmesinin, genel erkek fertilitésini iyileştireceği öngörülmektedir. Hayvan modelleri üzerinde yapılan randomize çalışmalar bulunmakla birlikte, insanlarda benzer deneylerin yapılması etik açıdan zorluklar taşımaktadır. Bu nedenle, konuyla ilgili gözlemsel ve kesitsel çalışmalar sınırlı kalmaktadır. Erkek fertilitésindeki değişimlerin daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Referanslar

- Abdel-Fadeil MR, Abd Allah ESH, Iraqy HM, Elgamal DA, Abdel-Ghani MA. Experimental obesity and diabetes reduce male fertility: Potential involvement of hypothalamic Kiss-1, pituitary nitric oxide, serum vaspin and visfatin. *Pathophysiology*. 2019 Sep-Dec;26(3-4):181-189.
- Adams JA, Galloway TS, Mondal D, Esteves SC, Mathews F. Effect of mobile telephones on sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2014 Sep;70:106-12.
- Adhikari N, Sinha N, Saxena DK. Effect of lead on Sertoli-germ cell coculture of rat. *Toxicol Lett*. 2000 Jul 27;116(1-2):45-9.
- Agarwal A, Desai NR, Makker K, Varghese A, Mouradi R, Sabanegh E, Sharma R. Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertil Steril*. 2009 Oct;92(4):1318-1325.
- Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Apr 26;13:37.
- Agirregoitia E, Carracedo A, Subirán N, Valdivia A, Agirregoitia N, Peralta L, Velasco G, Irazusta J. The CB(2) cannabinoid receptor regulates human sperm cell motility. *Fertil Steril*. 2010 Mar 15;93(5):1378-87.
- Ahmad G, Moınard N, Esquerré-Lamare C, Miecusset R, Bujan L. Mild induced testicular and epididymal hyperthermia alters sperm chromatin integrity in men. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):546-53.
- Aitken RJ, De Iuliis GN, McLachlan RI. Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *Int J Androl*. 2009 Feb;32(1):46-56.
- Amjad S, Baig M, Zahid N, Tariq S, Rehman R. Association between leptin, obesity, hormonal interplay and male infertility. *Andrologia*. 2019 Feb;51(1):e13147.
- Amoako AA, Marczylo TH, Marczylo EL, Elson J, Willets JM, Taylor AH, Konje JC. Anandamide modulates human sperm motility: implications for men with asthenozoospermia and oligoasthenoteratozoospermia. *Hum Reprod*. 2013 Aug;28(8):2058-66.
- Anderson RE, Hanson HA, Patel DP, Johnstone E, Aston KI, Carrell DT, Lowrance WT, Smith KR, Hotaling JM. Cancer risk in first- and second-degree relatives of men with poor semen quality. *Fertil Steril*. 2016 Sep 1;106(3):731-8.
- Ardestani Zadeh A, Arab D. COVID-19 and male reproductive system: pathogenic features and possible mechanisms. *J Mol Histol*. 2021 Oct;52(5):869-878.
- Ashraf A, Saleemi MK, Mohsin M, Gul ST, Zubair M, Muhammad F, Bhatti SA, Hameed MR, Imran M, Irshad H, Zaheer I, Ahmed I, Raza A, Qureshi

- AS, Khan A. Pathological effects of graded doses of aflatoxin B1 on the development of the testes in juvenile white leghorn males. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022 Jul;29(35):53158-53167.
- Avant RA, Charchenko CM, Alom M, Westerman ME, Maldonado F, Miest T, Trost L. Medication patterns and fertility rates in a cohort of anabolic steroid users. *Transl Androl Urol.* 2018 May;7(Suppl 2):S198-S204.
- Avendaño C, Mata A, Sanchez Sarmiento CA, Doncel GE. Use of laptop computers connected to internet through Wi-Fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):39-45.e2.
- Baird DD, Wilcox AJ. Cigarette smoking associated with delayed conception. *JAMA.* 1985 May 24-31;253(20):2979-83.
- Balise VD, Meng CX, Cornelius-Green JN, Kassotis CD, Kennedy R, Nagel SC. Systematic review of the association between oil and natural gas extraction processes and human reproduction. *Fertil Steril.* 2016 Sep 15;106(4):795-819.
- Barakat R, Seymore T, Lin PP, Park CJ, Ko CJ. Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture disrupts testicular steroidogenesis in adult male mice. *Environ Res.* 2019 May;172:194-201.
- Barati E, Nikzad H, Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Jan;77(1):93-113.
- Barbonetti A, Martorella A, Minaldi E, D'Andrea S, Bardhi D, Castellini C, Francavilla F, Francavilla S. Testicular Cancer in Infertile Men With and Without Testicular Microlithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Mar 21;10:164.
- Bawor M, Bami H, Dennis BB, Plater C, Worster A, Varenbut M, Daiter J, Marsh DC, Steiner M, Anglin R, Coote M, Pare G, Thabane L, Samaan Z. Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2015 Apr 1;149:1-9.
- Bayasgalan G, Naranbat D, Tsedmaa B, Tsogmaa B, Sukhee D, Amarjargal O, Lhagvasuren T, Radnaabazar J, Rowe PJ. Clinical patterns and major causes of infertility in Mongolia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004 Oct;30(5):386-93.
- Beal MA, Yauk CL, Marchetti F. From sperm to offspring: Assessing the heritable genetic consequences of paternal smoking and potential public health impacts. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017 Jul;773:26-50.
- Beeder LA, Samplaski MK. Effect of antidepressant medications on semen parameters and male fertility. *Int J Urol.* 2020 Jan;27(1):39-46.

- Benkerroum N. Chronic and Acute Toxicities of Aflatoxins: Mechanisms of Action. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 8;17(2):423.
- Bloom MS, Fujimoto VY, Steuerwald AJ, Cheng G, Browne RW, Parsons PJ. Background exposure to toxic metals in women adversely influences pregnancy during in vitro fertilization (IVF). *Reprod Toxicol*. 2012 Nov;34(3):471-81.
- Bloom MS, Parsons PJ, Steuerwald AJ, Schisterman EF, Browne RW, Kim K, Cocco GA, Conti GC, Narayan N, Fujimoto VY. Toxic trace metals and human oocytes during in vitro fertilization (IVF). *Reprod Toxicol*. 2010 Jun;29(3):298-305.
- Borja-Aburto VH, Hertz-Picciotto I, Rojas Lopez M, Farias P, Rios C, Blanco J. Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol*. 1999 Sep 15;150(6):590-7.
- Boujbiha MA, Hamden K, Guermazi F, Bouslama A, Omezzine A, Kammoun A, El Feki A. Testicular toxicity in mercuric chloride treated rats: association with oxidative stress. *Reprod Toxicol*. 2009 Jul;28(1):81-9.
- Brezina PR, Yunus FN, Zhao Y. Effects of pharmaceutical medications on male fertility. *J Reprod Infertil*. 2012 Jan;13(1):3-11.
- Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril*. 2014 May;101(5):1359-66.
- Budzinska M, Kamieniczna M, Wojnar L, Gill K, Piasecka M, Kups M, Fraczek M. The role of the intrinsic pathway of apoptosis in human ejaculated sperm damage under a state of scrotal heat stress. *J Assist Reprod Genet*. 2024 Jan;41(1):99-108.
- Bujan L, Daudin M, Charlet JP, Thonneau P, Mieusset R. Increase in scrotal temperature in car drivers. *Hum Reprod*. 2000 Jun;15(6):1355-7.
- Bundhun PK, Janoo G, Bhurtu A, Teeluck AR, Soogund MZS, Pursun M, Huang F. Tobacco smoking and semen quality in infertile males: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2019 Jan 8;19(1):36.
- Cai H, Zheng W, Zheng P, Wang S, Tan H, He G, Qu W. Human urinary/seminal phthalates or their metabolite levels and semen quality: A meta-analysis. *Environ Res*. 2015 Oct;142:486-94.
- Capogrosso P, Ventimiglia E, Boeri L, Cazzaniga W, Chierigo F, Montorsi F, Salonia A. Male infertility as a proxy of the overall male health status. *Minerva Urol Nefrol*. 2018 Jun;70(3):286-299.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992 Sep 12;305(6854):609-13.

- Carroll K, Pottinger AM, Wynter S, DaCosta V. Marijuana use and its influence on sperm morphology and motility: identified risk for fertility among Jamaican men. *Andrology*. 2020 Jan;8(1):136-142.
- Castellini C, Totaro M, Parisi A, D'Andrea S, Lucente L, Cordeschi G, Francavilla S, Francavilla F, Barbonetti A. Bisphenol A and Male Fertility: Myths and Realities. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 12;11:353.
- Centola GM, Blanchard A, Demick J, Li S, Eisenberg ML. Decline in sperm count and motility in young adult men from 2003 to 2013: observations from a U.S. sperm bank. *Andrology*. 2016 Mar;4(2):270-6.
- Chang SI, Jin B, Youn P, Park C, Park JD, Ryu DY. Arsenic-induced toxicity and the protective role of ascorbic acid in mouse testis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Jan 15;218(2):196-203.
- Chauvigné F, Plummer S, Lesné L, Cravedi JP, Dejuq-Rainsford N, Fostier A, Jégou B. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate directly alters the expression of Leydig cell genes and CYP17 lyase activity in cultured rat fetal testis. *PLoS One*. 2011;6(11):e27172.
- Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril*. 2010 May 1;93(7):2222-31.
- Chen T, Liu J, Li Y, Wei S. Burden of Disease Associated with Dietary Exposure to Aflatoxins in China in 2020. *Nutrients*. 2022 Feb 28;14(5):1027.
- Chen X, Li C, Chen Y, Ni C, Chen X, Zhang L, Xu X, Chen M, Ma X, Zhan H, Xu A, Ge R, Guo X. Aflatoxin B1 impairs leydig cells through inhibiting AMPK/mTOR-mediated autophagy flux pathway. *Chemosphere*. 2019 Oct;233:261-272.
- Chen YY, Kao TW, Peng TC, Yang HF, Wu CJ, Chen WL. Metabolic syndrome and semen quality in adult population. *J Diabetes*. 2020 Apr;12(4):294-304.
- Chojnacka K, Bilinska B, Mruk DD. Interleukin 1alpha-induced disruption of the Sertoli cell cytoskeleton affects gap junctional communication. *Cell Signal*. 2016 May;28(5):469-480.
- Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, La Vignera S. Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: our experience and the main evidences. *Andrologia*. 2015 May;47(4):368-79.
- Condorelli RA, La Vignera S, Mongioì LM, Alamo A, Calogero AE. Diabetes Mellitus and Infertility: Different Pathophysiological Effects in Type 1 and Type 2 on Sperm Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 25;9:268.
- Cosselman KE, Navas-Acien A, Kaufman JD. Environmental factors in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Nov;12(11):627-42.



- Crean AJ, Senior AM. High-fat diets reduce male reproductive success in animal models: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2019 Jun;20(6):921-933.
- Dai C, Sharma G, Liu G, Shen J, Shao B, Hao Z. Therapeutic detoxification of quercetin for aflatoxin B1-related toxicity: Roles of oxidative stress, inflammation, and metabolic enzymes. *Environ Pollut*. 2024 Mar 15;345:123474.
- Dai C, Tian E, Hao Z, Tang S, Wang Z, Sharma G, Jiang H, Shen J. Aflatoxin B1 Toxicity and Protective Effects of Curcumin: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Oct 14;11(10):2031.
- Dasdag S, Taş M, Akdag MZ, Yegin K. Effect of long-term exposure of 2.4 GHz radiofrequency radiation emitted from Wi-Fi equipment on testes functions. *Electromagn Biol Med*. 2015 Mar;34(1):37-42.
- Dasdag S, Zulkuf Akdag M, Aksen F, Yilmaz F, Bashan M, Mutlu Dasdag M, Salih Celik M. Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes. *Bioelectromagnetics*. 2003 Apr;24(3):182-8.
- de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Salzano C, Gianfrilli D, Piscitelli P, Lenzi A, Colao A, Pivonello R. The environment and male reproduction: The effect of cadmium exposure on reproductive function and its implication in fertility. *Reprod Toxicol*. 2017 Oct;73:105-127.
- De Jonge C, Barratt CLR. The present crisis in male reproductive health: an urgent need for a political, social, and research roadmap. *Andrology*. 2019 Nov;7(6):762-768.
- Del Giudice F, Kasman AM, Ferro M, Sciarra A, De Berardinis E, Belladelli F, Salonia A, Eisenberg ML. Clinical correlation among male infertility and overall male health: A systematic review of the literature. *Investig Clin Urol*. 2020 Jul;61(4):355-371.
- Del Giudice F, Kasman AM, Li S, Belladelli F, Ferro M, de Cobelli O, De Berardinis E, Busetto GM, Eisenberg ML. Increased Mortality Among Men Diagnosed With Impaired Fertility: Analysis of US Claims Data. *Urology*. 2021 Jan;147:143-149.
- Delli Muti N, Finocchi F, Tossetta G, Salvio G, Cutini M, Marzioni D, Balercia G. Could SARS-CoV-2 infection affect male fertility and sexuality? *AP-MIS*. 2022 May;130(5):243-252.
- Demirkol MK, Yıldırım A, Gıca Ş, Doğan NT, Resim S. Evaluation of the effect of shift working and sleep quality on semen parameters in men attending infertility clinic. *Andrologia*. 2021 Sep;53(8):e14116.
- Deng Z, Chen F, Zhang M, Lan L, Qiao Z, Cui Y, An J, Wang N, Fan Z, Zhao X, Li X. Association between air pollution and sperm quality: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2016 Jan;208(Pt B):663-9.

- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):293-342.
- Ding D, Xu L, Fang H, Hong H, Perkins R, Harris S, Bearden ED, Shi L, Tong W. The EDKB: an established knowledge base for endocrine disrupting chemicals. *BMC Bioinformatics.* 2010 Oct 7;11 Suppl 6(Suppl 6):S5.
- Dobrzy-ska MM, Radzikowska J. Genotoxicity and reproductive toxicity of bisphenol A and X-ray/bisphenol A combination in male mice. *Drug Chem Toxicol.* 2013 Jan;36(1):19-26.
- Dodge LE, Williams PL, Williams MA, Missmer SA, Toth TL, Calafat AM, Hauser R. Paternal Urinary Concentrations of Parabens and Other Phenols in Relation to Reproductive Outcomes among Couples from a Fertility Clinic. *Environ Health Perspect.* 2015 Jul;123(7):665-71.
- Domínguez-Salazar E, Hurtado-Alvarado G, Medina-Flores F, Dorantes J, González-Flores O, Contis-Montes de Oca A, Velázquez-Moctezuma J, Gómez-González B. Chronic sleep loss disrupts blood-testis and blood-epididymis barriers, and reduces male fertility. *J Sleep Res.* 2020 Jun;29(3):e12907.
- Drobnis EZ, Nangia AK. Male Reproductive Functions Disrupted by Pharmaceutical Agents. In: *Impacts of Medications on Male Fertility.* Cham: Springer, 2017.
- Dupont C, Faure C, Daoud F, Gautier B, Czernichow S, Lévy R; ALIFERT collaborative group. Metabolic syndrome and smoking are independent risk factors of male idiopathic infertility. *Basic Clin Androl.* 2019 Jul 1;29:9.
- Dzhambov AM. Workplace noise exposure and serum testosterone in men enrolled in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2016 Sep 1;67(3):247-258.
- Eisenberg ML, Betts P, Herder D, Lamb DJ, Lipshultz LI. Increased risk of cancer among azoospermic men. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):681-5.
- Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, Sundaram R, Schisterman EF, Buck Louis GM. The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study. *Hum Reprod.* 2014 Feb;29(2):193-200.
- El Golli N, Rahali D, Jrad-Lamine A, Dallagi Y, Jallouli M, Bdiri Y, Ba N, Lebret M, Rosa JP, El May M, El Fazaa S. Impact of electronic-cigarette refill liquid on rat testis. *Toxicol Mech Methods.* 2016 Jul;26(6):427-34.
- Emanuele MA, Emanuele NV. Alcohol's effects on male reproduction. *Alcohol Health Res World.* 1998;22(3):195-201.
- Eskola M, Kos G, Elliott CT, Hajšlová J, Mayar S, Krska R. Worldwide contamination of food-crops with mycotoxins: Validity of the widely cited 'FAO estimate' of 25. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(16):2773-2789.

- Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):691-700.
- Evers JL. Female subfertility. *Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327):151-9.
- Finelli R, Mottola F, Agarwal A. Impact of Alcohol Consumption on Male Fertility Potential: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 29;19(1):328.
- Fisch H, Braun SR. Trends in global semen parameter values. *Asian J Androl*. 2013 Mar;15(2):169-73.
- Foster K, Colombi D. Thermal response of tissue to RF exposure from canonical dipoles at frequencies for future mobile communication systems. *Electron. Lett*. 2017, 53, 360–362.
- Fraczek M, Lewandowska A, Budzinska M, Kamieniczna M, Wojnar L, Gill K, Piasecka M, Kups M, Havrylyuk A, Chopyak V, Nakonechnyy J, Nakonechnyy A, Kurpisz M. The Role of Seminal Oxidative Stress Scavenging System in the Pathogenesis of Sperm DNA Damage in Men Exposed and Not Exposed to Genital Heat Stress. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 25;19(5):2713.
- Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J*. 1991 Jul 1;277 ( Pt 1)(Pt 1):133-8.
- Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl*. 2012 Jul-Aug;33(4):515-28.
- Gabrielsen JS, Tanrikut C. Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis. *Andrology*. 2016 Jul;4(4):648-61.
- Garolla A, Torino M, Sartini B, Cosci I, Patassini C, Carraro U, Foresta C. Seminal and molecular evidence that sauna exposure affects human spermatogenesis. *Hum Reprod*. 2013 Apr;28(4):877-85.
- Geronikolou S, Pavlopoulou A, Lambrou GI, Koutelekos J, Cokkinos D, Albanopoulos K, Chrousos GP. Kisspeptin and the Genetic Obesity Interaçtome. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1339:111-117.
- Geyer R, Jambeck JR, Law KL. Production, use, and fate of all plastics ever made. *Sci Adv*. 2017 Jul 19;3(7):e1700782.
- Ghafouri-Khosrowshahi A, Ranjbar A, Mousavi L, Nili-Ahmadabadi H, Ghafari F, Zeinvand-Lorestani H, Nili-Ahmadabadi A. Chronic exposure to organophosphate pesticides as an important challenge in promoting reproductive health: A comparative study. *J Educ Health Promot*. 2019 Aug 30;8:149.
- Gould JC, Leonard LS, Maness SC, Wagner BL, Conner K, Zacharewski T, Safe S, McDonnell DP, Gaido KW. Bisphenol A interacts with the estrogen

- receptor alpha in a distinct manner from estradiol. *Mol Cell Endocrinol*. 1998 Jul 25;142(1-2):203-14.
- Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sørensen N, Dahl R, Jørgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*. 1997 Nov-Dec;19(6):417-28.
- Green A, Barak S, Shine L, Kahane A, Dagan Y. Exposure by males to light emitted from media devices at night is linked with decline of sperm quality and correlated with sleep quality measures. *Chronobiol Int*. 2020 Mar;37(3):414-424.
- Grigorova M, Punab M, Ausmees K, Laan M. FSHB promoter polymorphism within evolutionary conserved element is associated with serum FSH level in men. *Hum Reprod*. 2008 Sep;23(9):2160-6.
- Gümüş B, Yiğitöğlü MR, Lekili M, Uyanik BS, Müezzinoğlu T, Büyüksu C. Effect of long-term alcohol abuse on male sexual function and serum gonadal hormone levels. *Int Urol Nephrol*. 1998;30(6):755-9.
- Guo D, Li S, Behr B, Eisenberg ML. Hypertension and Male Fertility. *World J Mens Health*. 2017 Aug;35(2):59-64.
- Guvvala PR, Sellappan S, Parameswaraiiah RJ. Impact of arsenic(V) on testicular oxidative stress and sperm functional attributes in Swiss albino mice. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016 Sep;23(18):18200-10.
- Han S, Zhang H, Liu X, Wen F, Li B, Bie Z, Qiu H, Hu J. Enhanced autophagy reversed aflatoxin B1-induced decrease in lactate secretion of dairy goat Sertoli cells. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023 Jul 1;259:115063.
- Han X, Huang Q. Environmental pollutants exposure and male reproductive toxicity: The role of epigenetic modifications. *Toxicology*. 2021 May 30;456:152780.
- Hanson HA, Anderson RE, Aston KI, Carrell DT, Smith KR, Hotaling JM. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. *Fertil Steril*. 2016 Feb;105(2):322-8.e1.
- Haque F, Fan C. Fate of microplastics under the influence of climate change. *iScience*. 2023 Aug 16;26(9):107649.
- Hassine MBH, Venditti M, Rhouma MB, Minucci S, Messaoudi I. Combined effect of polystyrene microplastics and cadmium on rat blood-testis barrier integrity and sperm quality. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023 Apr;30(19):56700-56712.
- Heinz A, Rommelspacher H, Gräf KJ, Kürten I, Otto M, Baumgartner A. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, prolactin, and cortisol in alcoholics during withdrawal and after three weeks of abstinence: comparison with healthy control subjects. *Psychiatry Res*. 1995 Jan 31;56(1):81-95.

- Henriques MC, Loureiro S, Fardilha M, Herdeiro MT. Exposure to mercury and human reproductive health: A systematic review. *Reprod Toxicol*. 2019 Apr;85:93-103.
- Hernández-Ochoa I, García-Vargas G, López-Carrillo L, Rubio-Andrade M, Morán-Martínez J, Cebrián ME, Quintanilla-Vega B. Low lead environmental exposure alters semen quality and sperm chromatin condensation in northern Mexico. *Reprod Toxicol*. 2005 Jul-Aug;20(2):221-8.
- Hikim AP, Lue YH, Wang C, Reutrakul V, Sangsuwan R, Swerdloff RS. Post-testicular antifertility action of triptolide in the male rat: evidence for severe impairment of cauda epididymal sperm ultrastructure. *J Androl*. 2000 May-Jun;21(3):431-7.
- Hoang-Thi AP, Dang-Thi AT, Phan-Van S, Nguyen-Ba T, Truong-Thi PL, Le-Minh T, Nguyen-Vu QH, Nguyen-Thanh T. The Impact of High Ambient Temperature on Human Sperm Parameters: A Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2022 Apr;51(4):710-723.
- Hu Y, Li Q, Qian Z, BeiXiao, Luo K, Luo N. Joint Analysis of Genome-wide DNA Methylation and Transcription Sequencing Identifies the Role of BAX Gene in Heat Stress-Induced-Sertoli Cells Apoptosis. *Reprod Sci*. 2024 May;31(5):1311-1322.
- Huang G, Yuan M, Zhang J, Li J, Gong D, Li Y, Zhang J, Lin P, Huang L. IL-6 mediates differentiation disorder during spermatogenesis in obesity-associated inflammation by affecting the expression of Zfp637 through the SOCS3/STAT3 pathway. *Sci Rep*. 2016 Jun 22;6:28012.
- Huang W, Liu M, Xiao B, Zhang J, Song M, Li Y, Cao Z. Aflatoxin B1 disrupts blood-testis barrier integrity by reducing junction protein and promoting apoptosis in mice testes. *Food Chem Toxicol*. 2021 Feb;148:111972.
- Ibeh IN, Uraih N, Ogonar JI. Dietary exposure to aflatoxin in human male infertility in Benin City, Nigeria. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1994 Jul-Aug;39(4):208-14.
- Ijaz MU, Ishtiaq A, Tahir A, Alvi MA, Rafique A, Wang P, Zhu GP. Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects of genkwanin against aflatoxin B1-induced testicular toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2023 Dec 15;481:116750.
- Ikechebelu JI, Adinma JI, Orié EF, Ikegwuonu SO. High prevalence of male infertility in southeastern Nigeria. *J Obstet Gynaecol*. 2003 Nov;23(6):657-9.
- Ilechukwu I, Ehigiator BE, Ben IO, Okonkwo CJ, Olorunfemi OS, Modo UE, Ilechukwu CE, Ohagwa NJ. Chronic toxic effects of polystyrene microplastics on reproductive parameters of male rats. *Environ Anal Health Toxicol*. 2022 Jun;37(2):e2022015-0.
- Iwasa T, Matsuzaki T, Murakami M, Kinouchi R, Ogata R, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. Neonatal lipopolysaccharide exposure attenuates the ho-

- motypic stress-induced suppression of LH secretion in adulthood in male rat. *Int J Dev Neurosci.* 2009 Jun;27(4):345-9.
- Jain M, Singh M. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jun 7, 2023.
- Jallow A, Xie H, Tang X, Qi Z, Li P. Worldwide aflatoxin contamination of agricultural products and foods: From occurrence to control. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2021; 20:2332–2381.
- Jelliffe-Pawlowski LL, Miles SQ, Courtney JG, Materna B, Charlton V. Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes. *J Perinatol.* 2006 Mar;26(3):154-62.
- Jenkins TG, Aston KI, Cairns B, Smith A, Carrell DT. Paternal germ line aging: DNA methylation age prediction from human sperm. *BMC Genomics.* 2018 Oct 22;19(1):763.
- Jensen TK, Swan S, Jørgensen N, Toppari J, Redmon B, Punab M, Drobnis EZ, Haugen TB, Zilaitiene B, Sparks AE, Irvine DS, Wang C, Jouannet P, Brazil C, Paasch U, Salzbrunn A, Skakkebak NE, Andersson AM. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. *Hum Reprod.* 2014 Aug;29(8):1801-9.
- Ji H, Miao M, Liang H, Shi H, Ruan D, Li Y, Wang J, Yuan W. Exposure of environmental Bisphenol A in relation to routine sperm parameters and sperm movement characteristics among fertile men. *Sci Rep.* 2018 Dec 3;8(1):17548.
- Jin X, Li QH, Sun J, Zhang M, Xiang YQ. Porcine  $\beta$ -defensin-2 alleviates AF-B1-induced intestinal mucosal injury by inhibiting oxidative stress and apoptosis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023 Jun 23;262:115161.
- Jing J, Peng Y, Fan W, Han S, Peng Q, Xue C, Qin X, Liu Y, Ding Z. Obesity-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction negatively affect sperm quality. *FEBS Open Bio.* 2023 Apr;13(4):763-778.
- Jouannet P, Wang C, Eustache F, Kold-Jensen T, Auger J. Semen quality and male reproductive health: the controversy about human sperm concentration decline. *APMIS.* 2001 May;109(5):333-44.
- Jung A, Leonhardt F, Schill WB, Schuppe HC. Influence of the type of underwear and physical activity on scrotal temperature. *Hum Reprod.* 2005 Apr;20(4):1022-7.
- Jurewicz J, Dziewirska E, Radwan M, Hanke W. Air pollution from natural and anthropic sources and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Dec 23;16(1):109.
- Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Dietary Patterns and Their Relationship With Semen Quality. *Am J Mens Health.* 2018 May;12(3):575-583.

- Kalender S, Uzun FG, Demir F, Uzunhisarcıklı M, Aslanturk A. Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. *Food Chem Toxicol.* 2013 May;55:456-62.
- Kamali K, Atarod M, Sarhadi S, Nikbakht J, Emami M, Maghsoudi R, Salimi H, Fallahpour B, Kamali N, Momtazan A, Ameli M. Effects of electromagnetic waves emitted from 3G+ wi-fi modems on human semen analysis. *Urologia.* 2017 Oct 25;84(4):209-214.
- Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, Palimeri S, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):E480-4.
- Karmon AE, Toth TL, Chiu YH, Gaskins AJ, Tanrikut C, Wright DL, Hauser R, Chavarro JE; Earth Study Team. Male caffeine and alcohol intake in relation to semen parameters and in vitro fertilization outcomes among fertility patients. *Andrology.* 2017 Mar;5(2):354-361.
- Katsikantami I, Sifakis S, Tzatzarakis MN, Vakonaki E, Kalantzi OI, Tsatsakis AM, Rizos AK. A global assessment of phthalates burden and related links to health effects. *Environ Int.* 2016 Dec;97:212-236.
- Kay VR, Bloom MS, Foster WG. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in males. *Crit Rev Toxicol.* 2014 Jul;44(6):467-98.
- Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Dec 9;16(1):118.
- Khan R, Anwar F, Ghazali FM. A comprehensive review of mycotoxins: Toxicology, detection, and effective mitigation approaches. *Heliyon.* 2024 Mar 23;10(8):e28361.
- Kim JH, Park SJ, Kim TS, Park HJ, Park J, Kim BK, Kim GR, Kim JM, Huang SM, Chae JI, Park CK, Lee DS. Testicular hyperthermia induces Unfolded Protein Response signaling activation in spermatocyte. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 May 17;434(4):861-6.
- Kim S, Han D, Ryu J, Kim K, Kim YH. Effects of mobile phone usage on sperm quality - No time-dependent relationship on usage: A systematic review and updated meta-analysis. *Environ Res.* 2021 Nov;202:111784.
- Kim YJ, Kim JM. Arsenic Toxicity in Male Reproduction and Development. *Dev Reprod.* 2015 Dec;19(4):167-80.
- Kiziler AR, Aydemir B, Onaran I, Alici B, Ozkara H, Gulyasar T, Akyolcu MC. High levels of cadmium and lead in seminal fluid and blood of smoking men are associated with high oxidative stress and damage in infertile subjects. *Biol Trace Elem Res.* 2007 Winter;120(1-3):82-91.

- Kniewald J, Jakominić M, Tomljenović A, Simić B, Romać P, Vranesić D, Kniewald Z. Disorders of male rat reproductive tract under the influence of atrazine. *J Appl Toxicol.* 2000 Jan-Feb;20(1):61-8.
- Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol.* 2016 Aug;29:77-89.
- Korkmaz O, Karaşör ÖF, Soleimanzadeh A, Bucak MN, Küçükgünay S, Kul M. Üremede Leptinlerin Etkisi. *J Cumhuriyet Univ Health Sci Inst.* 2024;9(1):98-114.
- Korkmaz, O. (2024). The role of kisspeptin in female and male reproduction. *Journal of Medical Topics and Updates*, 3(1), 31-39.
- Kovac JR, Khanna A, Lipshultz LI. The effects of cigarette smoking on male fertility. *Postgrad Med.* 2015 Apr;127(3):338-41.
- Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J Hum Reprod Sci.* 2015 Oct-Dec;8(4):191-6.
- Lackner J, Schatzl G, Waldhör T, Resch K, Kratzik C, Marberger M. Constant decline in sperm concentration in infertile males in an urban population: experience over 18 years. *Fertil Steril.* 2005 Dec;84(6):1657-61.
- Lafuente R, García-Blàquez N, Jacquemin B, Checa MA. Outdoor air pollution and sperm quality. *Fertil Steril.* 2016 Sep 15;106(4):880-96.
- Lakatos E, Szabó G, F Szigeti J, Balog P. A pszichés jóllét, az életmód és a termékenység összefüggései [Relationships between psychological well-being, lifestyle factors and fertility]. *Orv Hetil.* 2015 Mar 22;156(12):483-92. Hungarian.
- Lassen TH, Frederiksen H, Jensen TK, Petersen JH, Joensen UN, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A, Jørgensen N, Andersson AM. Urinary bisphenol A levels in young men: association with reproductive hormones and semen quality. *Environ Health Perspect.* 2014 May;122(5):478-84.
- Latif T, Kold Jensen T, Mehlsen J, Holmboe SA, Brinth L, Pors K, Skouby SO, Jørgensen N, Lindahl-Jacobsen R. Semen Quality as a Predictor of Subsequent Morbidity: A Danish Cohort Study of 4,712 Men With Long-Term Follow-up. *Am J Epidemiol.* 2017 Oct 15;186(8):910-917.
- Latif T, Lindahl-Jacobsen R, Mehlsen J, Eisenberg ML, Holmboe SA, Pors K, Brinth L, Skouby SO, Jørgensen N, Jensen TK. Semen quality associated with subsequent hospitalizations - Can the effect be explained by socio-economic status and lifestyle factors? *Andrology.* 2018 May;6(3):428-435.
- Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Jolles M, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update.* 2023 Mar 1;29(2):157-176.



- Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 2017 Nov 1;23(6):646-659.
- Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, Herrinton LJ, Gao E, Yuan W. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):625-30.e1-4.
- Li J, Pang G, Ren F, Fang B. Chlorpyrifos-induced reproductive toxicity in rats could be partly relieved under high-fat diet. *Chemosphere*. 2019 Aug;229:94-102.
- Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):116-23.
- Lin H, Ge RS, Chen GR, Hu GX, Dong L, Lian QQ, Hardy DO, Sottas CM, Li XK, Hardy MP. Involvement of testicular growth factors in fetal Leydig cell aggregation after exposure to phthalate in utero. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 May 20;105(20):7218-22.
- Lin LX, Cao QQ, Zhang CD, Xu TT, Yue K, Li Q, Liu F, Wang X, Dong HJ, Huang SC, Jian FC. Aflatoxin B1 causes oxidative stress and apoptosis in sheep testes associated with disrupting rumen microbiota. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022 Mar 1;232:113225.
- Lin Y, Chen Z, Qian Q, Wang Y, Xiu X, Ou P, Fang J, Li G. Effects of paternal obesity on maternal-neonatal outcomes and long-term prognosis in adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 30;14:1114250.
- Lin YC, Yao PL, Richburg JH. FasL gene-deficient mice display a limited disruption in spermatogenesis and inhibition of mono-(2-ethylhexyl) phthalate-induced germ cell apoptosis. *Toxicol Sci*. 2010 Apr;114(2):335-45.
- Liu C, Duan W, Li R, Xu S, Zhang L, Chen C, He M, Lu Y, Wu H, Pi H, Luo X, Zhang Y, Zhong M, Yu Z, Zhou Z. Exposure to bisphenol A disrupts meiotic progression during spermatogenesis in adult rats through estrogen-like activity. *Cell Death Dis*. 2013 Jun 20;4(6):e676.
- Liu K, Li Y, Zhang G, Liu J, Cao J, Ao L, Zhang S. Association between mobile phone use and semen quality: a systemic review and meta-analysis. *Andrology*. 2014 Jul;2(4):491-501.
- Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Talaa L, Guha N, Baan R, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group IARC. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1262-3.
- Macleod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. III. An analysis of motile activity in the spermatozoa of 1000 fertile men and 1000 men in infertile marriage. *Fertil Steril*. 1951 May-Jun;2(3):187-204.

- Maeda E, Murata K, Kumazawa Y, Sato W, Shirasawa H, Iwasawa T, Izumo K, Tatsuta N, Sakamoto M, Terada Y. Associations of environmental exposures to methylmercury and selenium with female infertility: A case-control study. *Environ Res.* 2019 Jan;168:357-363.
- Mahmoud A, Kiss P, Vanhoorne M, De Bacquer D, Comhaire F. Is inhibin B involved in the toxic effect of lead on male reproduction? *Int J Androl.* 2005 Jun;28(3):150-5.
- Mancini M, Carmignani L, Gazzano G, Sagone P, Gadda F, Bosari S, Rocco F, Colpi GM. High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. *Hum Reprod.* 2007 Apr;22(4):1042-6.
- Mann U, Shiff B, Patel P. Reasons for worldwide decline in male fertility. *Curr Opin Urol.* 2020 May;30(3):296-301.
- Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H, Abdollahi M. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. *Life Sci.* 2016 Jan 15;145:265-73.
- Marchiani S, Tamburrino L, Farnetani G, Muratori M, Vignozzi L, Baldi E. Acute effects on human sperm exposed in vitro to cadmium chloride and diisobutyl phthalate. *Reproduction.* 2019 Sep 1;158(3):281-290.
- Maskey S, Rijal H. Correlation of Body Mass Index on Semen Parameters. *J Nepal Health Res Counc.* 2022 Mar 13;19(4):838-843.
- McBride JA, Coward RM. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. *Asian J Androl.* 2016 May-Jun;18(3):373-80.
- Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 2011 Feb;119(2):252-7.
- Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol Lett.* 2014 Oct 15;230(2):146-56.
- Melgarejo M, Mendiola J, Koch HM, Moñino-García M, Noguera-Velasco JA, Torres-Cantero AM. Associations between urinary organophosphate pesticide metabolite levels and reproductive parameters in men from an infertility clinic. *Environ Res.* 2015 Feb;137:292-8.
- Mieusset R, Bengoudifa B, Bujan L. Effect of posture and clothing on scrotal temperature in fertile men. *J Androl.* 2007 Jan-Feb;28(1):170-5.
- Mieusset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl.* 1995 Aug;18(4):169-84.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation.* 2016 Aug 9;134(6):441-50.

- Min KB, Min JY. Exposure to environmental noise and risk for male infertility: A population-based cohort study. *Environ Pollut*. 2017 Jul;226:118-124.
- Minamiyama Y, Ichikawa H, Takemura S, Kusunoki H, Naito Y, Yoshikawa T. Generation of reactive oxygen species in sperms of rats as an earlier marker for evaluating the toxicity of endocrine-disrupting chemicals. *Free Radic Res*. 2010 Dec;44(12):1398-406.
- Mínguez-Alarcón L, Hauser R, Gaskins AJ. Effects of bisphenol A on male and couple reproductive health: a review. *Fertil Steril*. 2016 Sep 15;106(4):864-70.
- Mínguez-Alarcón L, Williams PL, Chiu YH, Gaskins AJ, Nassan FL, Dadd R, Petrozza J, Hauser R, Chavarro JE; Earth Study Team. Secular trends in semen parameters among men attending a fertility center between 2000 and 2017: Identifying potential predictors. *Environ Int*. 2018 Dec;121(Pt 2):1297-1303.
- Montano L, Ceretti E, Donato F, Bergamo P, Zani C, Viola GCV, Notari T, Pappalardo S, Zani D, Ubaldi S, Bollati V, Consoles C, Leter G, Trifuoggi M, Amoresano A, Lorenzetti S; FASt study group. Effects of a Lifestyle Change Intervention on Semen Quality in Healthy Young Men Living in Highly Polluted Areas in Italy: The FASt Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Focus*. 2022 Jan;8(1):351-359.
- Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):919-24.
- Nassan FL, Jensen TK, Priskorn L, Halldorsson TI, Chavarro JE, Jørgensen N. Association of Dietary Patterns With Testicular Function in Young Danish Men. *JAMA Netw Open*. 2020 Feb 5;3(2):e1921610.
- Nelson CM, Bunge RG. Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. *Fertil Steril*. 1974 Jun;25(6):503-7.
- Nematollahi A, Kazeminasab F, Tavalaei M, Marandi SM, Ghaedi K, Nazem MN, Nasr-Esfahani MH. Effect of aerobic exercise, low-fat and high-fat diet on the testis tissue and sperm parameters in obese and nonobese mice model. *Andrologia*. 2019 Jul;51(6):e13273.
- Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environ Health Perspect*. 2009 Jun;117(6):879-85.
- Olesen IA, Andersson AM, Aksglaede L, Skakkebaek NE, Rajpert-de Meyts E, Joergensen N, Juul A. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):74-82.e7.
- Othman H, Ammari M, Sakly M, Abdelmelek H. Effects of prenatal exposure to WIFI signal (2.45GHz) on postnatal development and behavi-

- or in rat: Influence of maternal restraint. *Behav Brain Res.* 2017 May 30;326:291-302.
- Owumi SE, Akinwunmi AO, Nwozo SO, Arunsi UO, Oyelere AK. Aflatoxin B1-induced dysfunction in male rats' reproductive indices were abated by *Sorghum bicolor* (L.Moench) hydrophobic fraction. *Reprod Toxicol.* 2023 Sep;120:108425.
- Owumi SE, Irozuru CE, Arunsi UO, Faleke HO, Oyelere AK. Caffeic acid mitigates aflatoxin B1-mediated toxicity in the male rat reproductive system by modulating inflammatory and apoptotic responses, testicular function, and the redox-regulatory systems. *J Food Biochem.* 2022 May;46(5):e14090.
- Panara K, Masterson JM, Savio LF, Ramasamy R. Adverse Effects of Common Sports and Recreational Activities on Male Reproduction. *Eur Urol Focus.* 2019 Nov;5(6):1146-1151.
- Pang J, Cao QF, Sun ZY. [Impact of zearalenone on male fertility: An update]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2016 Nov;22(11):1034-1037.
- Panuwet P, Ladva C, Barr DB, Prapamontol T, Meeker JD, D'Souza PE, Maldonado H, Ryan PB, Robson MG. Investigation of associations between exposures to pesticides and testosterone levels in Thai farmers. *Arch Environ Occup Health.* 2018 Jul 4;73(4):205-218.
- Pasqualotto FF, Umezu FM, Salvador M, Borges E Jr, Sobreiro BP, Pasqualotto EB. Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril.* 2008 Aug;90(2):278-83.
- Patel P, Shiff B, Kohn TP, Ramasamy R. Impaired sleep is associated with low testosterone in US adult males: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *World J Urol.* 2019 Jul;37(7):1449-1453.
- Paul C, Teng S, Saunders PT. A single, mild, transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress in mouse testes, which induces germ cell death. *Biol Reprod.* 2009 May;80(5):913-9.
- Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, Pastuszak AW. Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review. *J Urol.* 2019 Oct;202(4):674-681.
- Pearce KL, Hill A, Tremellen KP. Obesity related metabolic endotoxemia is associated with oxidative stress and impaired sperm DNA integrity. *Basic Clin Androl.* 2019 May 13;29:6.
- Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, Padmanabhan V, Taylor HS, Swan SH, VandeVoort CA, Flaws JA. Bisphenol a and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007-2013. *Environ Health Perspect.* 2014 Aug;122(8):775-86.

- Perry MJ. Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008 May-Jun;14(3):233-42.
- Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rørth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before orchietomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):941-7.
- Philippov OS, Radionchenko AA, Bolotova VP, Voronovskaya NI, Potemkina TV. Estimation of the prevalence and causes of infertility in western Siberia. *Bull World Health Organ*. 1998;76(2):183-7.
- Pickova D, Ostry V, Toman J, Malir F. Aflatoxins: History, Significant Milestones, Recent Data on Their Toxicity and Ways to Mitigation. *Toxins (Basel)*. 2021 Jun 3;13(6):399.
- Pollard SH, Cox KJ, Blackburn BE, Wilkins DG, Carrell DT, Stanford JB, Porucznik CA. Male exposure to bisphenol A (BPA) and semen quality in the Home Observation of Periconceptional Exposures (HOPE) cohort. *Reprod Toxicol*. 2019 Dec;90:82-87.
- Potashnik G. A four-year reassessment of workers with dibromochloropropane-induced testicular dysfunction. *Andrologia*. 1983 Mar-Apr;15(2):164-70.
- Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, Shrivastav TG, Chaube SK. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci*. 2016 Mar 29;23:36.
- Qiao B, He Y, Gao X, Liu H, Rao G, Su Q, Ruan Z, Tang Z, Hu L. Curcumin attenuates AFB1-induced duck liver injury by inhibiting oxidative stress and lysosomal damage. *Food Chem Toxicol*. 2023 Feb;172:113593.
- Qiu LL, Wang X, Zhang XH, Zhang Z, Gu J, Liu L, Wang Y, Wang X, Wang SL. Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A. *Toxicol Lett*. 2013 May 23;219(2):116-24.
- Radwan M, Jurewicz J, Pola-ska K, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Exposure to ambient air pollution--does it affect semen quality and the level of reproductive hormones? *Ann Hum Biol*. 2016;43(1):50-6.
- Radwan M, Wielgomas B, Dziewirska E, Radwan P, Kałużny P, Klimowska A, Hanke W, Jurewicz J. Urinary Bisphenol A Levels and Male Fertility. *Am J Mens Health*. 2018 Nov;12(6):2144-2151.
- Rana SV. Perspectives in endocrine toxicity of heavy metals--a review. *Biol Trace Elem Res*. 2014 Jul;160(1):1-14.
- Rao M, Xia W, Yang J, Hu LX, Hu SF, Lei H, Wu YQ, Zhu CH. Transient scrotal hyperthermia affects human sperm DNA integrity, sperm apoptosis, and sperm protein expression. *Andrology*. 2016 Nov;4(6):1054-1063.

- Rao M, Zhao XL, Yang J, Hu SF, Lei H, Xia W, Zhu CH. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J Androl.* 2015 Jul-Aug;17(4):668-75.
- Ricci E, Viganò P, Cipriani S, Somigliana E, Chiaffarino F, Bulfoni A, Parazzini F. Coffee and caffeine intake and male infertility: a systematic review. *Nutr J.* 2017 Jun 24;16(1):37.
- Rizzoto G, Boe-Hansen G, Klein C, Thundathil JC, Kastelic JP. Acute mild heat stress alters gene expression in testes and reduces sperm quality in mice. *Theriogenology.* 2020 Dec;158:375-381.
- Rosato V, Temple NJ, La Vecchia C, Castellan G, Tavani A, Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr.* 2019 Feb;58(1):173-191.
- Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, Robbins WA, Perreault SD. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod.* 2005 Oct;20(10):2776-83.
- Sadler-Riggelman I, Klukovich R, Nilsson E, Beck D, Xie Y, Yan W, Skinner MK. Epigenetic transgenerational inheritance of testis pathology and Sertoli cell epimutations: generational origins of male infertility. *Environ Epigenet.* 2019 Aug 29;5(3):dvz013.
- Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol.* 2014 May;24(5):383-98.
- Salas-Huetos A, Babio N, Carrell DT, Bulló M, Salas-Salvadó J. Adherence to the Mediterranean diet is positively associated with sperm motility: A cross-sectional analysis. *Sci Rep.* 2019 Mar 4;9(1):3389.
- Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update.* 2017 Jul 1;23(4):371-389.
- Samavat J, Natali I, Degl'Innocenti S, Filimberti E, Cantini G, Di Franco A, Danza G, Seghieri G, Lucchese M, Baldi E, Forti G, Luconi M. Acrosome reaction is impaired in spermatozoa of obese men: a preliminary study. *Fertil Steril.* 2014 Nov;102(5):1274-1281.e2.
- Sciorio R, Tramontano L, Esteves SC. Effects of mobile phone radiofrequency radiation on sperm quality. *Zygote.* 2022 Apr;30(2):159-168.
- Semet M, Paci M, Saias-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, Perrin J. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology.* 2017 Jul;5(4):640-663.
- Sengupta P, Borges E Jr, Dutta S, Krajewska-Kulak E. Decline in sperm count in European men during the past 50 years. *Hum Exp Toxicol.* 2018 Mar;37(3):247-255.

- Sengupta P, Dutta S, Krajewska-Kulak E. The Disappearing Sperms: Analysis of Reports Published Between 1980 and 2015. *Am J Mens Health*. 2017a Jul;11(4):1279-1304.
- Sengupta P, Nwagha U, Dutta S, Krajewska-Kulak E, Izuka E. Evidence for decreasing sperm count in African population from 1965 to 2015. *Afr Health Sci*. 2017b Jun;17(2):418-427.
- Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 Jul 16;11:66.
- Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol*. 2016 Oct;70(4):635-645.
- Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology*. 1996 Dec;48(6):835-50.
- Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod*. 2005 Feb;20(2):452-5.
- Shiraishi K, Matsuyama H. Effects of medical comorbidity on male infertility and comorbidity treatment on spermatogenesis. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):1006-1011.e2.
- Singh R, Nath R, Mathur AK, Sharma RS. Effect of radiofrequency radiation on reproductive health. *Indian J Med Res*. 2018 Dec;148(Suppl):S92-S99.
- Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int J Occup Environ Health*. 1999 Apr-Jun;5(2):116-22.
- Soares SR, Simon C, Remohí J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod*. 2007 Feb;22(2):543-7.
- Srivastava S, Gupta P. Alteration in apoptotic rate of testicular cells and sperms following administration of Bisphenol A (BPA) in Wistar albino rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018 Aug;25(22):21635-21643.
- Stanton PG. Regulation of the blood-testis barrier. *Semin Cell Dev Biol*. 2016 Nov;59:166-173.
- Sullivan R. Epididymosomes: a heterogeneous population of microvesicles with multiple functions in sperm maturation and storage. *Asian J Androl*. 2015 Sep-Oct;17(5):726-9.
- Sumner RN, Tomlinson M, Craigon J, England GCW, Lea RG. Independent and combined effects of diethylhexyl phthalate and polychlorinated biphenyl 153 on sperm quality in the human and dog. *Sci Rep*. 2019 Mar 4;9(1):3409.

- Supriya C, Girish BP, Reddy PS. Aflatoxin B1-Induced Reproductive Toxicity in Male Rats: Possible Mechanism of Action. *Int J Toxicol.* 2014 May;33(3):155-161.
- Swami CG, Ramanathan J, Charan Jeganath C. Noise exposure effect on testicular histology, morphology and on male steroidogenic hormone. *Malays J Med Sci.* 2007 Jul;14(2):28-35.
- Swan SH. Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure. *Int J Androl.* 2006 Feb;29(1):62-8; discussion 105-8.
- Tainaka H, Takahashi H, Umezawa M, Tanaka H, Nishimune Y, Oshio S, Takeda K. Evaluation of the testicular toxicity of prenatal exposure to bisphenol A based on microarray analysis combined with MeSH annotation. *J Toxicol Sci.* 2012;37(3):539-48.
- Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health.* 2011 Feb;8(2):613-28.
- Tatem AJ, Beilan J, Kovac JR, Lipshultz LI. Management of Anabolic Steroid-Induced Infertility: Novel Strategies for Fertility Maintenance and Recovery. *World J Mens Health.* 2020 Apr;38(2):141-150.
- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod.* 1991 Jul;6(6):811-6.
- Tiegs AW, Landis J, Garrido N, Scott RT Jr, Hotaling JM. Total Motile Sperm Count Trend Over Time: Evaluation of Semen Analyses From 119,972 Men From Subfertile Couples. *Urology.* 2019 Oct;132:109-116.
- Tiwari D, Vanage G. Mutagenic effect of Bisphenol A on adult rat male germ cells and their fertility. *Reprod Toxicol.* 2013 Sep;40:60-8.
- Tokat MA, Bilgic D, Yagcan H, Demirdag C. A factor whose effects on fertility are overlooked: climate change and its consequences. *Reprod Biomed Online* 2023; 47:103551.
- Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jul;5(7):544-553.
- Troisi R, Hatch EE, Palmer JR, Titus L, Robboy SJ, Strohsnitter WC, Herbst AL, Adam E, Hyer M, Hoover RN. Prenatal diethylstilbestrol exposure and high-grade squamous cell neoplasia of the lower genital tract. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Sep;215(3):322.e1-8.
- Tsatsanis C, Dermitzaki E, Avgoustinaki P, Malliaraki N, Mytaras V, Margioris AN. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypo-



- thalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones (Athens)*. 2015 Oct-Dec;14(4):549-62.
- Vecoli C, Montano L, Andreassi MG. Environmental pollutants: genetic damage and epigenetic changes in male germ cells. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016 Dec;23(23):23339-23348.
- Viganò P, Chiaffarino F, Bonzi V, Salonia A, Ricci E, Papaleo E, Mauri PA, Pazzini F. Sleep disturbances and semen quality in an Italian cross sectional study. *Basic Clin Androl*. 2017 Aug 21;27:16.
- Wang S, Zhang K, Yao Y, Li J, Deng S. Bacterial Infections Affect Male Fertility: A Focus on the Oxidative Stress-Autophagy Axis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Oct 21;9:727812.
- Wang X, Zhang J, Xu W, Huang Q, Liu L, Tian M, Xia Y, Zhang W, Shen H. Low-level environmental arsenic exposure correlates with unexplained male infertility risk. *Sci Total Environ*. 2016 Nov 15;571:307-13.
- Wang Z, Li X, Wang T, Liao G, Gu J, Hou R, Qiu J. Lipidomic profiling study on neurobehavior toxicity in zebrafish treated with aflatoxin B1. *Sci Total Environ*. 2023 Nov 10;898:165553.
- Wei Z, Wang Y, Wang S, Xie J, Han Q, Chen M. Comparing the effects of polystyrene microplastics exposure on reproduction and fertility in male and female mice. *Toxicology*. 2022 Jan 15;465:153059.
- WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization; 2021.
- World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016; 88.
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization, 2021.
- Wu HJ, Liu C, Duan WX, Xu SC, He MD, Chen CH, Wang Y, Zhou Z, Yu ZP, Zhang L, Chen Y. Melatonin ameliorates bisphenol A-induced DNA damage in the germ cells of adult male rats. *Mutat Res*. 2013 Apr 15;752(1-2):57-67.
- Wu W, Chen Y, Cheng Y, Tang Q, Pan F, Tang N, Sun Z, Wang X, London SJ, Xia Y. Association between ambient particulate matter exposure and semen quality in fertile men. *Environ Health*. 2022 Jan 16;21(1):16.
- Wu YQ, Rao M, Hu SF, Ke DD, Zhu CH, Xia W. Effect of transient scrotal hyperthermia on human sperm: an iTRAQ-based proteomic analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Aug 12;18(1):83.
- Xiao L, Wang Q, Ni H, Xu T, Cai X, Dai T, Wang L, Song C, Li Y, Li F, Meng T, Sheng H, Yu X, Zeng Q, Guo P, Zhang X. Effects of temperature anomaly on sperm quality: A multi-center study of 33,234 men. *Heliyon*. 2024 Feb 22;10(5):e26765.

- Xu R, Zhong Y, Li R, Li Y, Zhong Z, Liu T, Wang Q, Lv Z, Huang S, Duan YG, Zhang X, Liu Y. Association between exposure to ambient air pollution and semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* 2023 Apr 20;870:161892.
- Yang C, Ning X, Wang B, Tian T, Chen Y, Ma L, Wang L. Association between spectrum of mycotoxins and semen quality: A cross-sectional study in Beijing, China. *J Hazard Mater.* 2024 Sep 5;476:135124.
- Yu K, Zhang J, Cao Z, Ji Q, Han Y, Song M, Shao B, Li Y. Lycopene attenuates AFB1-induced renal injury with the activation of the Nrf2 antioxidant signaling pathway in mice. *Food Funct.* 2018 Dec 13;9(12):6427-6434.
- Yu W, Ye T, Zhang Y, Xu R, Lei Y, Chen Z, Yang Z, Zhang Y, Song J, Yue X, Li S, Guo Y. Global estimates of daily ambient fine particulate matter concentrations and unequal spatiotemporal distribution of population exposure: a machine learning modelling study. *Lancet Planet Health.* 2023 Mar;7(3):e209-e218.
- Yuan HF, Shangguan HF, Zheng Y, Meng TQ, Xiong CL, Guan HT. Decline in semen concentration of healthy Chinese adults: evidence from 9357 participants from 2010 to 2015. *Asian J Androl.* 2018 Jul-Aug;20(4):379-384.
- Zamir-Nasta T, Pazhouhi M, Ghanbari A, Abdolmaleki A, Jalili C. Expression of cyclin D1, p21, and estrogen receptor alpha in aflatoxin G1-induced disturbance in testicular tissue of albino mice. *Res Pharm Sci.* 2021 Mar 5;16(2):182-192.
- Zarinara A, Zeraati H, Kamali K, Mohammad K, Rahmati M, Akhondi MM. The Success Rate and Factors Affecting the Outcome of Assisted Reproductive Treatment in Subfertile Men. *Iran J Public Health.* 2020 Feb;49(2):332-340.
- Zenzes MT, Krishnan S, Krishnan B, Zhang H, Casper RF. Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers. *Fertil Steril.* 1995 Sep;64(3):599-603.
- Zenzes MT, Reed TE, Wang P, Klein J. Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in in vitro fertilization therapy. *Fertil Steril.* 1996 Oct;66(4):614-9.
- Zhang FL, Ma HH, Dong PY, Yan YC, Chen Y, Yang GM, Shen W, Zhang XF. *Bacillus licheniformis* ameliorates Aflatoxin B1-induced testicular damage by improving the gut-metabolism-testis axis. *J Hazard Mater.* 2024 Apr 15;468:133836.
- Zhang H, Yin Y, Wang G, Liu Z, Liu L, Sun F. Interleukin-6 disrupts blood-testis barrier through inhibiting protein degradation or activating phosphorylated ERK in Sertoli cells. *Sci Rep.* 2014 Mar 3;4:4260.
- Zhang HT, Zhang Z, Cao J, Tang WH, Zhang HL, Hong K, Lin HC, Wu H, Chen Q, Jiang H. Ambient ozone pollution is associated with decreased

- semen quality: longitudinal analysis of 8945 semen samples from 2015 to 2018 and during pollution-control period in Beijing, China. *Asian J Androl.* 2019 Sep-Oct;21(5):501-507.
- Zhao T, Shen L, Ye X, Bai G, Liao C, Chen Z, Peng T, Li X, Kang X, An G. Prenatal and postnatal exposure to polystyrene microplastics induces testis developmental disorder and affects male fertility in mice. *J Hazard Mater.* 2023 Mar 5;445:130544.
- Zhao Y, Ao H, Chen L, Sottas CM, Ge RS, Li L, Zhang Y. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate affects the steroidogenesis in rat Leydig cells through provoking ROS perturbation. *Toxicol In Vitro.* 2012 Sep;26(6):950-5.
- Zhao Y, Zhu Q, Lin J, Cai J. Association of Exposure to Particulate Matter Air Pollution With Semen Quality Among Men in China. *JAMA Netw Open.* 2022 Feb 1;5(2):e2148684.
- Zhao Z, Cai Y, Lin X, Liu N, Qin Y, Wu Y. The Role of Heat-Induced Stress Granules in the Blood-Testis Barrier of Mice. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 25;25(7):3637.
- Zheng Z, Chen L, Yang T, Yu H, Wang H, Qin J. Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. *Reprod Biomed Online.* 2018 Apr;36(4):472-482.
- Ziani K, Ioniță-Mîndrican CB, Mititelu M, Neacșu SM, Negrei C, Moroșan E, Drăgănescu D, Preda OT. Microplastics: A Real Global Threat for Environment and Food Safety: A State of the Art Review. *Nutrients.* 2023 Jan 25;15(3):617.
- Zou P, Sun L, Chen Q, Zhang G, Yang W, Zeng Y, Zhou N, Li Y, Liu J, Ao L, Cao J, Yang H. Social support modifies an association between work stress and semen quality: Results from 384 Chinese male workers. *J Psychosom Res.* 2019 Feb;117:65-70.

## Kardiyovasküler Hastalıkların Tanı ve Tedavisinde Yapay Zeka Kullanımı

Mehmet Semih Belpınar<sup>1</sup>

### Özet

Yapay zekanın (YZ) kardiyolojide kullanımı, tıbbın diğer alanlarında olduğu gibi son yıllarda muazzam bir artış göstermiştir. YZ, teşhis, tedavi planlaması, risk değerlendirmesi ve hastalık yönetimi gibi kardiyoloji uygulamalarının birçok alanında önemli bir potansiyel sunmaktadır. Bu bölüm kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde YZ kullanımı konusunda güncel durumu incelemeyi amaçlamaktadır. Ayrıca bilgisayar bilimleri konusunda sınırlı uzmanlığa sahip klinisyenlerin konunun sınırlarını daha iyi anlamalarına ve YZ algoritmalarını klinik uygulamaya koymalarına olanak tanıyabilecek kardiyovasküler hastalıklarda YZ'nin mevcut uygulamalarını tanıtmaktır.

### 1. Giriş

#### 1.1. Yapay zeka ve tıp alanında kullanımı

Bilgisayar biliminin bir dalı olarak yapay zeka (YZ), karmaşık sorunlarla başa çıkmak için insan zekasını simüle eden ve genişleten yeni bir teknik bilimdir (1). Gelişmiş bilgisayar algoritmaları kullanarak karmaşık veri tabanlarından bilgi çıkarma tekniği olan YZ, tıp alanına da son yıllarda hızlıca girmiştir (2). YZ, verileri işlemek için insan beynini taklit eder ve tıpta önemli bir rol oynar; sağlık verilerinin (medikal kayıtlar, ilaçlar ve deneysel sonuçlar, vb.) büyük miktarda tanımlanması, işlenmesi, entegrasyonu ve analizini yapabilir (3). YZ, verilerden manuel kodlama yerine gizli bağlantıları keşfederek hastalık tahmini, tanı, prognoz ve iyileşme süreçlerini devrim niteliğinde dönüştürme potansiyeline sahiptir (4).

YZ'nin alt disiplinleri arasında bilişsel hesaplama, derin öğrenme (DL) ve makine öğrenimi (ML) yer alır (5). ML, denetimli, denetimsiz ve pekiştirmeli

1 Sivas Numune Hastanesi-Kardiyoloji Kliniği, Email: mehmetsemihbelpinar@gmail.com  
Orcid Id: <https://orcid.org/0000-0002-6768-3710>

öğrenme olmak üzere üçe ayrılır ve her biri eğitim sırasında farklı denetim düzeylerine sahiptir (6). Denetimli öğrenme, sınıf örnekleri kullanarak sınıflandırıcıların performansını optimize ederken, denetimsiz öğrenme, etiketlenmemiş verileri analiz ederek desenler keşfeder (7). Pekiştirmeli öğrenme ise hem denetimli hem de denetimsiz yaklaşımları birleştirerek deneme-yanılma yoluyla algoritma doğruluğunu artırır (8).

Klinik tıp, demografik veriler, semptom özellikleri, elektrokardiyogram bulguları, laboratuvar değerleri, biyomarker seviyeleri ve görüntüleme çalışmaları gibi çeşitli hasta verilerinin entegrasyonunu gerektirir. Optimal tedavi yönetimi, planlanan tedavinin uygun, faydalı olduğuna ve zararsız veya çok az zarara yol açacağına dair yüksek bir olasılığa dayanmalıdır. Bu doğrultuda, kişiselleştirilmiş risk-fayda değerlendirmeleri, bireysel hasta yönetimini yönlendirmelidir. Ancak, mevcut devasa veri büyüklüğü nedeniyle bu temel klinik görevler giderek daha zor hale gelmiştir (9).

Bir kez doğrulanan ve test edilen algoritmalar klinikte kullanılmaya başlandığında, ön tanı sunarak, klinik hata düzeltmeleri yaparak ve yanlış tanıların oluşumunu engelleyerek kliniklerin bilişsel yükünü azaltabilir (10).

YZ/ML, klinik uzmanlara hasta geçmişlerini elde etme ve kapsamlı bir şekilde hazırlama, yüz ve ses gibi klinik özellikleri analiz etme, laboratuvar sonuçları, biyomarkerler ve görüntülemeleri entegrasyon sağlama gibi konularda yardımcı olabilir. Ayrıca, YZ/ML, optimal akut ve kronik bakım için kapsamlı bir risk değerlendirmesi sunabilir. YZ/ML algoritmalarının klinik kullanımdan önce dikkatle değerlendirilmesi, doğrulama veri setleriyle geçerliliğinin onaylanması ve hasta fenotipleri değiştiğinde tekrar tekrar yeniden değerlendirilmesi gerekir (9).

## **1.2. Kardiyovasküler hastalıklarda yapay zeka uygulamaları**

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde önde gelen ölüm nedenidir ve sağlık harcamalarına önemli bir katkı sağlar. Kardiyoloji, kalp ve damar sistemiyle ilgili hastalıkların tanı, tedavi ve yönetimi ile ilgilenen bir tıp dalıdır. Bu alan, kalp hastalıkları, damar hastalıkları, hipertansiyon, kalp yetmezliği, kalp krizi, ritim bozuklukları ve doğumsal kalp hastalıkları gibi pek çok konuyu kapsar. Kardiyologlar, kalp ve damar sağlığıyla ilgili çeşitli hastalıkları teşhis eder, tedavi eder ve önleyici tedbirler alır (11,12). Kardiyoloji ve tüm alt branşları, çeşitli hastalıklar için yeni tedavi stratejileri geliştirmede sınırları zorlamaya devam etmektedir (11).

Kardiyoloji, YZ sayesinde geleneksel algoritmalara göre daha etkili hale gelebilir (13). Geleneksel yöntemler, bazı varsayımlar gerektirir ve bu varsayımlar her zaman gerçek dünyadaki görevlerle uyumlu olmayabilir,

bu da modelin başarısını kısıtlayabilir. ML ise daha az varsayım yaparak genellikle daha doğru tahminler ve sınıflandırmalar yapar. Bu özellikleri, YZ ve ML'in kardiyovasküler tıpta önemli avantajlar sunmasını sağlar (13, 14). YZ, büyük veri kümelerini analiz ederek karmaşık ilişkileri çözme, yeni patofizyolojik durumları keşfetme ve tahminsel modeller geliştirme yeteneğine sahiptir. Kardiyovasküler tıpta, ML ve DL gibi araçlar, hastalık haritalama, erken uyarı sistemleri, risk tahminleri ve görüntülerin otomatik işlenmesi gibi alanlarda üstün etkinlik göstermektedir. Bu teknolojiler, operasyonel verimliliği artırırken, kişiselleştirilmiş bakım ve karar destek sistemlerini iyileştirmede de büyük potansiyel sunmaktadır (13, 14).

YZ algoritmaları, büyük veri analizleriyle klinik tanıyı iyileştirir. Örneğin, YZ destekli ekokardiyogramlar (EKG); kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, anemi, hipertrofik kardiyomiyopati ve pulmoner hipertansiyon gibi hastalıkların tanısında kullanılır. YZ, kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisini hızlandırma potansiyeline sahiptir (2). Klinik senaryoda, YZ'nin kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde iyi bir şekilde uygulandığı, yardımcı araçların etkinliğini artırdığı, hastalık tabakalaşması ve tiplendirmesi ve sonuç tahmininde bulunduğu kanıtlanmıştır. Büyük miktarlardaki sağlık verilerinden ince bağlantıları yakalamak için derinlemesine geliştirilen yeni YZ algoritmalarının, geleneksel yöntemlerden daha karmaşık görevlerin üstesinden gelmesi beklenmektedir (2).

Günlük klinik pratiğe bakıldığında, KVH'ların tanı ve tedavisi, çeşitli formatlarda elde edilen verilere dayanır. Bu formatlar; hasta öyküsü, fiziksel muayene, laboratuvar verileri, non-invaziv görüntüleme testleri ve invaziv anjiyografi gibi bilgileri içerir. Mobil telemetri cihazları, giyilebilir ve implant edilebilir kayıt cihazları, elektronik sağlık kayıtlarındaki biyometrikler, araştırma verileri ve hasta tarafından üretilen sağlık verileri gibi yeni veri zengini teknolojilerin kullanılması, kardiyologlardan giderek daha karmaşık analizler yapmalarını gerektirmektedir (15-18). Kardiyovasküler tıp, diğer branşlar gibi, üçlü hedefi başarıma baskısıyla karşı karşıyadır: hasta bakımını optimize etmek, maliyetleri düşürmek ve sonuçları iyileştirmek. Bu seviyede hassas bakım için gereken veri hacmi oldukça büyüktür ve etkili bir şekilde kullanılabilmesi için hızlı bir şekilde değişmektedir; bu nedenle sağlam bir klinik karar destek aracının yardımı olmadan kullanılması zordur (15). Krittanawong ve arkadaşları, bilişsel hesaplama olmadan, aşırı kullanım ve yetersiz hasta bakımı nedeniyle bu branşın, yeniden hastaneye yatış ve ölüm oranlarını etkileyen pratik zorluklarla karşılaştığını öne sürmektedir (19). Klinik karar verme, veri aşırı yükü ve bakımın iyileştirilmesi, tıbbi ilerlemelerin ve bilgilerin uygulanabilir bir plana dönüştürülmesi baskısıyla zor bir süreçtir. YZ araçları, özellikle ML araçları, klinisyenin etkinliğini

potansiyel olarak artırma ve geliştirme konusunda önemli bir rol oynayarak hasta bakımını devrim niteliğinde değiştirme potansiyeline sahiptir (15).

### **1.2.1. Yapay zekanın kardiyak görüntüleme kullanım alanları**

YZ ve özellikle ML kullanmanın kardiyolojideki etkinliği, koroner arter hastalığı risk tahmini gibi çeşitli alanlarda ve kardiyak görüntüleme uygulamalarında da kanıtlanmıştır (15).

YZ, EKG analizi gibi kardiyovasküler patoloji tanısında önemli bir yer tutmaktadır. 1996'dan bu yana, YZ kullanımı sürekli olarak gelişmiştir (21). EKG analizi, ML yöntemlerinin kardiyolojideki en ileri uygulamalarından biridir ve kamuya açık veritabanlarıyla desteklenmiştir (22). YZ, EKG'yi yorumlamak, kalp ritimlerini otomatik olarak tanımlamak, EKG'yi biyometrik olarak kullanarak bireyi tanımlamak ve yüzey EKG'sinden kalp hastalıklarını tespit etmek için uygulanmaktadır. EKG, kalp yapısını zamanında ve maliyet etkin bir şekilde değerlendirirken, erişilebilirlik, kalite ve tanınabilir fayda konusunda farklılıklar göstermektedir. Yorumlama, operatör deneyimine bağlıdır ve YZ, bu süreci iyileştirme ve standardize etme fırsatları sunmaktadır. Konvolüsyonel sinir ağlarıyla yapılan görüntü sınıflandırma araştırmaları ilgi yaratmış, EKG verilerinin büyük hacmi de YZ platformlarının gelişmesi için fırsatlar sunmuştur. YZ, otomatik kantifikasyon ve patolojik özelliklerin tanımlanmasıyla yorumlama ve iş akışını iyileştirebilir, ayrıca subklinik hastalıkları ve prognozu belirleyebilecek ince özellikleri tanımlamada güçlüdür (22-30).

Birçok çalışma, sol ventriküler hipertrofi (LVH) tanımlamak için bir yaklaşım oluşturmak üzere ek klinik ve laboratuvar verileri ile veya bunlar olmadan EKG'yi değerlendirmek için ML modelleri önermiştir (22-30). Modern ML modelleri, EKG'deki QRS kompleksleri ve P/T dalgalarını yüksek doğrulukla tanımlar, böylece kalp hızı (HR) gibi klinik parametreler hesaplanabilir (23). DL sistemleri, EKG analizini güçlendirerek aritmileri ve atriyal fibrilasyonu (AFib) tespit eder (24). ML, insan yorumuna olan bağımlılığı azaltabilir ve aynı zamanda EKG'nin tanınabilir doğruluğunu artırabilir. ML algoritmaları, büyük miktarda veriyi hızlı bir şekilde analiz edebilir ve gizli desenleri veya anormallikleri tespit edebilir, bu da klinik karar destek sistemlerine katkı sağlar. Böylece, insan hatasını azaltırken daha hassas ve güvenilir sonuçlar elde edilebilir (25-27). Güncel bir çalışmada, sol ventrikül hipertrofisini (LVH) sınıflandırmak için ML yöntemlerini kullanmıştır. EKG verilerinden çıkarılan özelliklerle LGBM, MLP ve ResNet gibi modellerin, geleneksel kriterlere ve tek bir EKG değişkenine göre daha yüksek doğruluk sağladığı bulunmuştur. Ayrıca, LGBM modelinin yanlış

pozitifleri, LVH gelişimi açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Sonuç olarak, ML modelleri, LVH sınıflandırma ve gelecekteki LVH tahminlerinde geleneksel yöntemlere üstün olmuştur (25). Ayrıca, ML, giyilebilir cihazlarda derin sinir ağları (DNN) kullanılarak EKG analizi için %99 doğruluk oranı sağlanmıştır (24). Ancak sinir ağı olmayan ML modelleri (lojistik regresyon, rastgele orman, vb.) yüksek boyutlu EKG sinyallerini doğrudan işleyemez ve yalnızca çıkarılmış özelliklerle sınırlıdır, bu da bazı tanısal bilgilerin kaybolmasına yol açabilir. Sinir ağları ise bu bilgileri doğrudan öğrenebilir ve daha yüksek doğruluk sağlar (28).

Dwivedi ve arkadaşlarının çalışmasında (29), LVH tespiti için yalnızca uzuv elektrotlarından (limb lead) elde edilen 6-derivasyonlu EKG'ler üzerinden makine öğrenimi modelleri değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı, farklı makine öğrenimi modellerinin performansını karşılaştırarak, LVH'nin erken tespiti için etkili bir yöntem geliştirmektir. Sonuç olarak, yalnızca limb lead'leri kullanarak yapılan analizlerin, klinik açıdan erken teşhis için değerli olduğu ve mobil EKG cihazlarında LVH tespiti için potansiyel sunduğu bulunmuştur (29). Khurshid ve arkadaşlarının çalışmasında (30), 12-derivasyonlu EKG'ler kullanarak kardiyak manyetik rezonans (CMR) türevi sol ventriküler kütle (LV mass) tahmin etmek için derin öğrenme modelleri geliştirilmiştir. Çalışmanın amacı, derin öğrenme ile LVH tespiti ve CMR türevi LV kütesinin tahmin edilmesinde geleneksel EKG kurallarına kıyasla daha iyi sonuçlar elde etmektir. Sonuçlar, derin öğrenme modelinin CMR türevi LV kütesiyile güçlü bir korelasyon gösterdiğini ve LVH tespitinde geleneksel EKG kurallarına göre daha üstün ayırım gücü sunduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, modelin LVH tahminlerinin kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur (30).

Rjoob ve arkadaşlarının meta-analizine (31) 14 çalışma dahil edilmiştir. Çalışma, 12-derivasyonlu EKG kaydında elektrot yerleşim hatalarının tespiti için makine öğrenimi (ML) tekniklerini incelemiştir. Elektrot yerleşim hatalarının EKG morfolojisi ve hastalık teşhisleri üzerindeki etkilerini araştıran bu meta-analiz, ML algoritmalarının yüksek duyarlılıkla hataları tespit ettiğini, ancak sol kol/sol bacak değişikliği gibi bazı yerleşim hatalarını tespit etmekte zorluk yaşandığını ortaya koymuştur. Sonuçlar, konvolüsyonel sinir ağları (CNN) gibi derin öğrenme tekniklerinin, elektrot yerleşim hatalarının tespiti için umut verici bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (31).

Cai ve arkadaşlarının çalışmasında (32), LVH tespiti için iki boyutlu (2D) konvolüsyonel sinir ağı (CNN) tabanlı bir yöntem önerilmiştir. 42,127 EKG-ekokardiyografi verisi kullanılarak, tekli görüntüler oluşturulmuş ve



lead seçimi yapılmıştır. 2D-CNN modeli, LVH tespitinde 0.916 AUROC değeriyle geleneksel EKG kriterlerinden ve diğer makine öğrenimi yöntemlerinden (lojistik regresyon, rastgele orman) daha iyi performans göstermiştir. Bu yöntem, sınırlı hesaplama kaynaklarıyla uyumlu olup, erken tanı ve hasta sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (32).

Rabkin'in derleme çalışmasında (33), LVH tespiti için kullanılan ML algoritmalarının çeşitli özellikleri sistematik olarak incelenmiştir. Çalışmanın amacı, LVH tespitinde kullanılan ML algoritmalarını klasik EKG kriterleriyle karşılaştırmak ve bu algoritmaların duyarlılık, özgüllük, doğruluk gibi test performanslarını değerlendirmektir. Çalışma, 14 farklı araştırmayı ele almış ve çeşitli ML algoritmalarının kullanıldığını (destek vektör makineleri, lojistik regresyon, Random Forest, derin sinir ağları vb.) göstermiştir. Sonuçlar, ML algoritmalarının genellikle klasik EKG kriterlerine göre daha yüksek duyarlılık sağladığını, ancak özgüllük açısından eşit veya daha düşük performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışma, ML algoritmalarının klinik uygulamalarda kullanımını zorlaştıran karmaşık veri setlerine ihtiyaç duyduğunu vurgulamaktadır (33).

Kardiyak görüntüleme, DL sistemleri ve özellikle CNN'ler ile büyük bir potansiyel göstermektedir. CNN ve diğer yöntemler, koroner kalsiyum tespiti, trombus hacmi karakterizasyonu, sol atriyum segmentasyonu gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Kardiyak görüntülemede tanısal destek, anatomik referans noktalarının segmentasyonunu kullanır. Derin pekiştirmeli öğrenme (deep reinforcement learning) ile model, bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri içinde hızla anatomik noktaları bulmak için eğitilir (34). Bu yöntem, kalp kapakçıkları modellemesi ve implant boyutlandırması gibi uygulamalar için faydalı olabilir (35). Dey ve arkadaşlarının derleme çalışmasında (35), YZ kardiyovasküler görüntülemede potansiyel etkileri ele alınmıştır. YZ'nin, görüntü segmentasyonu, otomatik ölçümler ve tanıda verimliliği artırarak zamanlama sorunlarını ve eksik tanıları azaltabileceği, ayrıca büyük veriyle birleşerek hastalıkları daha iyi tanımlayıp tedaviyi kişiselleştirebileceğini vurgulanmıştır (35).

Koroner BT anjiyografi (CCTA), koroner arter hastalığının (CAD) non-invaziv değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve CCTA, koroner arter anatomisini detaylı şekilde sunarak klinik uygulamalarda önemli bir yer tutar (36). Motwani ve arkadaşları (37), ML algoritmalarının 5 yıllık mortaliteyi tahmin etmede geleneksel ölçütlere göre ROC analizinde daha yüksek bir eğri altı değeri sağladığını bulmuştur. Baskaran ve arkadaşları (38), ML kullanarak kardiyak yapıların

otomatik segmentasyonunda 0.932'lik bir Dice skoru elde ederken, Han ve ekibi (39) ML algoritmalarının, koroner plak ilerlemesini tahmin etmede geleneksel modellerden üstün performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, ML algoritmalarının klinik tanı ve değerlendirmede yeni fırsatlar sunduğunu göstermektedir. CCTA, %99'a kadar negatif prediktif değerle tıkaçıcı CAD'yi etkili bir şekilde dışlayabilir ve arteriosklerotik plakların özelliklerini, düşük atenuasyon, pozitif remodelasyon, lekeli kalsifikasyon ve halka işareti gibi yüksek riskli plak belirteçlerini belirleyebilir (40). Ancak bu ölçümler, deneyimli bir gözlemci tarafından karmaşık post-prosesleme gerektirir. Bu nedenle, derin öğrenme, CCTA verilerinden çıkarılan bilgilerin optimize edilmesinde kullanılmakta, özellikle plak analizini otomatik, doğru ve objektif bir şekilde yapabilen algoritmalar geliştirilmiştir (41). Zreik ve arkadaşları (42), 163 hasta üzerinde recurrent CNN kullanarak koroner arter plağını otomatik olarak tespit edip sınıflandırmış ve koroner arter stenozunun derecesini tanılamıştır. Yapılan bu çalışmalarda, otomatik segmentasyon ve stenoz ölçümü ile klinik karar destek sistemlerinin doğruluğunu artırma potansiyeli ortaya konmuştur (42).

Çoğu kardiyovasküler görüntüleme tanısı, kalp boşluklarının, kapaklarının ve koroner arterlerin anatomik segmentasyonuna ve kardiyak fonksiyon parametrelerinin doğru ölçümlerine dayanır. CMR görüntüleme, iyonlaştırıcı radyasyon kullanmadan yüksek kaliteli görüntüler sağlar ve iyi doku kontrastı sunar. CMR, belirli anatomik düzlemleri yakalayabilir ve birçok görüntüleme yöntemini destekler. CMR üzerinde DL ve ML teknikleri, kalp odacıklarının hızlı ve otomatik segmentasyonu ile fonksiyon analizini mümkün kılmaktadır (41). Tao ve arkadaşları (43), 400 cine CMR hastasında yapılan çok merkezli bir çalışmada, otomatik analiz ile manuel uzman analizleri arasında mükemmel bir korelasyon ( $r = 0.98$ ) bulmuşlardır. Ruijsink ve arkadaşları (44) ise 2029 hastada yapılan derin öğrenme tabanlı otomatik kardiyak analizde, manuel analizle yüksek derecede korelasyon ( $r = 0.89-0.95$ ) ve %95 duyarlılık sağlamıştır. Bu sonuçlar, klinik gözetim olmadan kalite kontrollü, tamamen otomatik CMR analizinin uygulanabileceğini göstermektedir (43,44). Baefler ve arkadaşlarının çalışmasında (45), hipertrofik kardiyomiopati (HCM) hastalarında, kontrastsız T1-ağırlıklı CMR görüntülerinde miyokardiyal doku değişikliklerini tespit etmek için ML tabanlı yaklaşımlar kullanılmıştır. Çalışmada, HCM hastaları ve sağlıklı kontrol grubu üzerinde doku analizi (TA) gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, ML teknikleri kullanılarak, doku özelliklerini ayırt edebilmek için boyut indirgeme ve özellik seçimi yapılmıştır. Özellikle, **GLvNonU** parametresi, HCM hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etmek için %91 duyarlılık ve %93 özgüllükle en iyi

sonuçları vermiştir. Ayrıca, bu parametre, geç gadolinyum görüntülenmesi (LGE) olmayan hastalarda bile yüksek doğrulukla ayırt edebilmiştir. Bu çalışma, ML ve TA kullanarak kontrastsız T1-ağırlıklı CMR görüntülerinde HCM'yi tespit etmede yeni bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir (45). Alis ve arkadaşlarının çalışmasında (46), HCM hastalarında ventriküler taşiaritmi (VT) varlığını değerlendirmek için geç gadolinyum-enhansman (LGE) CMR görüntülerinde ML tabanlı doku analizi kullanılmıştır. Çalışma, 64 HCM hastası üzerinde gerçekleştirilmiştir ve hastalar 24 saatlik Holter izlemeyi bir yıl içinde CMR ile yapmıştır. Doku analizinde, LGE görüntülerinde yüksek ve orta sinyal yoğunluğuna sahip bölgelerde niteliksel özellikler çıkarılmış ve ML sınıflandırıcıları (destek vektör makineleri, Naive Bayes, k-en yakın komşular ve rastgele orman) kullanılarak VT'nin varlığı tahmin edilmiştir. k-en yakın komşular algoritması, SMOTE ile birlikte kullanıldığında en iyi tanılabilirliği elde etmiştir ve VT pozitif hastaların %95.2'sini doğru şekilde tanımlamıştır. Bu çalışma, LGE görüntülerinde ML tabanlı doku analizinin, HCM hastalarında VT varlığını sınıflandırmada umut verici bir araç olduğunu göstermektedir.

### **1.2.2. Yapay zekanın kardiyak diğer kullanım alanları**

YZ'nin iki ana dalı olan denetimli ve denetimsiz öğrenme yöntemleriyle, son yıllarda risk tahminini iyileştirmek, büyük ölçekli tıbbi veri analizleri yapmak ve kişiye özel tedavi için hasta fenotipini belirlemek amacıyla çeşitli uygulamalar geliştirilmiştir. YZ'yi klinik pratiğe başarılı bir şekilde entegre etmek ve sürdürülebilirliğini sağlamak için bir dizi adım atılmalı ve zorluklar aşılmalıdır (46,47).

Kalp yetmezliği (KY), dünya genelinde yaygın olan, çok sayıda nedeni ve türü olan bir hastalıktır. Tanı, evreleme ve tedavi süreçleri karmaşık olup, hasta prognozunu etkileyebilir. YZ teknolojisi, tıpta büyük bir rol oynamakta ve özellikle kardiyovasküler alanda KY'nin tanı ve tedavisini iyileştirmede kullanılmaktadır. YZ, KY'nin erken tespiti ve doğru tanı koyulmasında, EKG analizi, ileri kardiyak görüntüleme, biyomarkerler ve kardiyopulmoner stres testi gibi araçlarla yardımcı olabilir. Ancak, veri erişimi, model yorumlanabilirliği, etik sorunlar ve farklı popülasyonlar arasında genelleme gibi zorluklar bulunmaktadır. Yine de YZ'nin KY tanısındaki potansiyeli büyük olup, gelecekte bu alandaki gelişmeler umut vericidir (48).

Diğer kardiyoloji alanlarının aksine, YZ teknikleri zaten nükleer kardiyolojide birçok rutine dahil edilmiştir (49,50). YZ algoritmaları, görüntü işleme alanında uygulanarak, tamamen otomatik tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) miyokard perfüzyon görüntülemesi (MPI)

hareket düzeltilmesi, rekonstrüksiyon, tomografik eğik yeniden yönlendirme, kantifikasyon ve sonuçların yüksek seviyede analizini mümkün kılmaktadır. Ticari olarak satılan ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı görüntüleme yazılımları, normal miyokard perfüzyon dağılımlarının veri tabanlarına otomatik karşılaştırmasını içermekte, bu da uzman okuyucular tarafından hipoperfüze miyokardın tanımlanmasına yardımcı olan bilgisayar destekli tanısasal araçlar sunmaktadır. Bu tür otomasyonlar ve dijital görüntü verilerinin ML için kullanılabilirliği, SPECT MPI verileri ve klinik özelliklerle birlikte YZ algoritmalarının uygulanmasını mümkün kılmıştır. Bu, koroner arter hastalığının (CAD) daha iyi tahmin edilmesi, prognoz ve/veya revaskülarizasyonu iyileştirmeyi sağlamış, ayrıca yapılandırılmış raporlama ve klinik karar destek (CDS) sistemlerini desteklemiştir (49).

### 1.2.3. Yapay zekanın kardiyak risk sınıflaması ve tedavilerde kullanım alanları

Kardiyologlar, hasta bakımı için veri kullanarak kararlar alır ve genellikle diğer uzmanlıklara göre daha zengin verilere sahiptir. YZ ve ML teknikleri, veriye dayalı kararlar almak için en etkili yöntemler olarak öne çıkmaktadır. Kardiyologların AI ve ML'yi kliniklerinde kullanması, hasta bakımını iyileştirir ve verileri daha derinlemesine analiz etmelerini sağlar (13).

Örneğin hipertansiyon, yüksek kan basıncı ile karakterize edilen bir durumdur ve kalp hastalıkları gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. YZ ve ML, hipertansiyonun tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. YZ, hipertansiyonlu hastaların özelliklerine dayalı sınıflandırmalar yaparak, tedavi stratejilerini optimize eder ve tedaviye yanıtları tahmin eder. Ayrıca, YZ, farklı hipertansiyon alt tiplerini ayırt etmek için çoklu omik verileri analiz ederek doğru teşhis konmasına yardımcı olabilir. Bu sayede, daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları geliştirilmesi mümkün olmaktadır (2). Reel ve arkadaşları (51), endokrin hipertansiyon (EHT) alt tiplerini birincil hipertansiyondan (PHT) ayırt etmek için makine öğrenmesi algoritmaları kullandı. Random forest modeli, birincil aldosteronizm, feokromositoma ve Cushing sendromunu PHT'den ayırt etmekte en iyi performansı gösterdi (AUC = 0.95). EHT ile PHT'yi ayırmak için basit lojistik sınıflandırıcı 0.96 AUC elde etmiştir (51).

Baashar ve arkadaşları (52), KY hastalarının yeniden hastaneye yatış riskini değerlendirmek için YZ kullanımını incelemiştir. YZ, etiketli verilerle geliştirilen makine öğrenmesi algoritmaları sayesinde KY hastalarının yeniden yatışlarını tahmin etmekte kullanılabileceğini savunmuştur. Çalışmada, 50.000'den fazla KY hastası üzerinde yapılan tahminlerde YZ modellerinin,

geleneksel istatistiksel modellere göre daha yüksek doğruluk sağladığı bulunmuştur. Bu, YZ'nin KY yönetiminde etkili bir araç olabileceğini göstermektedir (52).

Betancur ve ark., 2619 hasta üzerinde SPECT MPI çalışması yaparak, 28 klinik, 17 stres testi ve 25 görüntüleme değişkenini (TPD dahil) bir YZ algoritmasına entegre ederek büyük kardiyak olayları (MACE) tahmin etmeye çalışmıştır. Bu çalışmada, tüm verilerle yapılan ML (ML-combined) modelinin, yalnızca görüntüleme verileriyle yapılan ML (ML-imaging) modeline kıyasla daha yüksek doğruluk sağladığı (AUC 0.81 vs 0.78;  $P < .01$ ) ve doktor tanısına göre risk sınıflandırmasında %26 daha iyi sonuç verdiği bulunmuştur ( $P < .001$ ). Bu bulgular, YZ'nin kişiselleştirilmiş MACE risk hesaplamaları için klinik ve görüntüleme verilerinin entegrasyonunda etkili olabileceğini göstermektedir (53).

YZ, doktorların işlerini kolaylaştırarak tedavi seçimlerinde daha iyi sonuçlar elde edilmesine yardımcı olur. Gelecekte, ML yöntemlerinin daha yaygın ve erişilebilir hale gelmesi beklenmektedir, ancak doktorların uzmanlık bilgisi hala kritik öneme sahip olacağı düşünülmektedir (13).

## 2. Yapay zekanın kısıtlılıkları

YZ, görüntüleme sürecinin her aşamasında zamanlama, verimlilik ve eksik tanımlar gibi sorunları azaltarak maliyeti düşürebilir ve değeri artırabilir. YZ'nin ana kullanım alanları, hastalık fenotiplemesi, tanı desteği ve görüntü yorumlama olacaktır. İlgili klinik ve görüntüleme verilerinin küme analizleri ile hastalıkları daha iyi tanımlama fırsatları sağlanabilir. Tanı desteği, otomatik görüntü segmentasyonu ve ölçümlerle sunulacaktır. Ayrıca, görüntüleme verileri ile elektronik sağlık kayıtları ve patoloji verilerinin birleşimi, tedaviyi kişiselleştirme ve yeni içgörüler elde etme fırsatları sunacağı tahmin edilmektedir (35). Ancak ML'in klinik ortamlarda kullanımı heyecan verici uygulamalar sunsa da birkaç önemli sınırlamaya sahiptir. ML algoritmaları, kullanılan verilerin kalitesine bağlıdır; eksik veya düşük kaliteli veriler, algoritmaların doğruluğunu bozabilir. Ayrıca, elektronik sağlık kaydı verileri ve sosyal, kültürel faktörler gibi önemli bilgi kaynaklarını bulmak zor olabilir. Eğitim sorunları ve model güncellemeleri de ML'nin başarısını sınırlayan faktörlerdir. Algoritmalar zamanla eğitime aşırı uyum sağlayarak verilerdeki ilişkileri doğru şekilde yansıtamayabilir (15).

Son yıllarda ML ve genel olarak YZ önemli ölçüde ilerlemiş olsa da teknoloji hala birçok başka, daha köklü yöntemle karşılaştırıldığında erken aşamalarda. Bu durum, ML'in tıbbi pratiğe entegrasyonunu zorlaştırabilir. ML'in tıpta uygulanması maliyetli olabilir, bu da geniş çapta kullanımını

engelleyebilir. MLin, doktorların iş akışını pek çok olumlu şekilde devrim niteliğinde değiştirme potansiyeline sahip olduğu makul bir varsayım olsa da bu teknolojilerin ilk uygulanması, sağlık hizmeti sağlayıcılarının günlük rutinlerine uyum sağlamakta zorluk yaşaması nedeniyle sıkıntılı olabilir. Cuocolo ve arkadaşlarına göre (20), ML algoritmalarının “kara kutu” doğası ve kliniklerin verilerin yorumlarını anlamada ve güven duymada yaşadıkları zorluklar, aşılması gereken en büyük engel olabilir.

YZ'nin başarılı bir şekilde kullanılabilmesi için güçlü yönlerinin, sınırlamalarının, fırsatlarının ve risklerinin doğru bir şekilde anlaşılması önemlidir. Makine öğrenmesinin temel özellikleri, geliştirilme süreçleri ve hangi durumlarda uygun olmadığı gibi konular da net bir şekilde kavranmalıdır. Ayrıca, YZ'nin eğitim verilerinde yer almayan popülasyonlara uygulandığında ortaya çıkabilecek önyargılar, veri güvenliği tehditleri ve veri sahipliği gibi potansiyel riskler dikkate alınmalıdır. Gelecek, YZ'nin tıpta büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir, ancak sağlık profesyonellerinin bu araçları doğru ve etik bir şekilde kullanmaları gerekmektedir. YZ'nin tıpta etkin bir şekilde uygulanabilmesi için bilgisayar bilimcileri, klinik araştırmacılar, klinisyenler ve diğer paydaşlar arasında güçlü bir iş birliği gereklidir. Doğru veri kaynaklarının seçilmesi, yorumlama, doğrulama ve genellenebilirlik gibi konularda karşılaşılan zorlukların aşılması önemlidir. Kardiyoloji ve genel olarak tıpta YZ'nin geleceği, paydaşlar arasındaki iş birliğinin devam etmesiyle parlak bir şekilde gelişmeye devam etmektedir (54).

### 3. Sonuç

Sonuç olarak, bu alanın geniş çapta uygulanabilmesi için daha fazla keşif ve benimsenmesi gerekmektedir. YZ'nin kardiyovasküler uzmanların yerini alması beklenmemelidir; bunun yerine, YZ, uzmanların klinik becerilerini geliştirmelerine, daha doğru ve hızlı teşhisler koymalarına ve genel bakım kalitesini iyileştirmelerine yardımcı olabilecek bir araç olarak büyük potansiyel taşır. YZ sistemlerinin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için, olası uygulama sorunlarının belirlenip çözülmesi önemlidir. Bu yaklaşım, YZ'nin kardiyovasküler tıpta tam potansiyeline ulaşabilmesi için kritik bir adım olacaktır. YZ'nin performansı, giriş verilerinin kalitesine ve algoritma geliştirme sürecindeki titizliğe bağlıdır. Alan hala gelişim aşamasında olsa da YZ'nin geniş klinik uygulamalarında kullanılmadan önce, büyük ve iyi etiketlenmiş veri setlerinde prospektif doğrulama yapılması ve daha sorunsuz bilgi teknolojisi tabanlı veri toplama/entegrasyonunun sağlanması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Xu D, Liu R, Xu H, Zhang Z, Li W, Zhang Y, et al. Adoption of two-dimensional ultrasound gastrointestinal filling contrast on artificial intelligence algorithm in clinical diagnosis of gastric cancer. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:7385344. doi: 10.1155/2022/7385344.
2. Sun X, Yin Y, Yang Q, Huo T. Artificial intelligence in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):242. doi: 10.1186/s40001-023-01065-y
3. *Montull L, Slapsinskaite-Dackeviciene A, Kiely J, Hristovski R, Balague N. Integrative proposals of sports monitoring: subjective outperforms objective monitoring. Sports Med Open*. 2022;8(1):41. doi: 10.1186/s40798-022-00432-z.
4. Emile SH, Hamid HKS. Fighting COVID-19, a place for artificial intelligence. *Transbound Emerg Dis*. 2020;67(5):1754–1755. doi: 10.1111/tbed.13648
5. Dankwa-Mullan I, Rivo M, Sepulveda M, Park Y, Snowdon J, Rhee K. Transforming diabetes care through artificial intelligence: the future is here. *Popul Health Manag*. 2019;22(3):229–242. doi: 10.1089/pop.2018.0129.
6. Yan Y, Zhang JW, Zang GY, Pu J. The primary use of artificial intelligence in cardiovascular diseases: what kind of potential role does artificial intelligence play in future medicine? *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(8):585–591. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.010.
7. Goodswen SJ, Barratt JLN, Kennedy PJ, Kaufer A, Calarco L, Ellis JT. Machine learning and applications in microbiology. *FEMS Microbiol Rev*. 2021;45:5. doi: 10.1093/femsre/fuab015.
8. Zhu R, Jiang C, Wang X, Wang S, Zheng H, Tang H. Privacy-preserving construction of generalized linear mixed model for biomedical computation. *Bioinformatics*. 2020;36(1):128–135. doi: 10.1093/bioinformatics/btaa478.
9. Lüscher TE, Wenzl FA, D’Ascenzo F, Friedman PA, Antoniadou C. Artificial intelligence in cardiovascular medicine: clinical applications. *Eur Heart J*. 2024;45(40):4291-4304. doi: 10.1093/eurheartj/ehae465
10. Cho H, Keenan G, Madandola OO, Dos Santos FC, Macieira TGR, Bjaradottir RI, et al. Assessing the usability of a clinical decision support system: heuristic evaluation. *JMIR Hum Factors*. 2022;9(2):e31758. doi: 10.2196/31758.
11. Alfraih A, Tago A, Lacombe M, Kussmaul WG. Cardiology: What You May Have Missed in 2023. *Ann Intern Med*. 2024;177(5\_Supplement):S3-S14. doi: 10.7326/M24-0581.

12. Muller O, Trana C, Roux Y, Pruvot E, Graf D, Jeanrenaud X, Locca D, Vogt P. *Cardiologie [Cardiology]*. *Rev Med Suisse*. 2011;7(277):8-10, 12-5.
13. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, et al. *Artificial Intelligence in Cardiology*. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2668-2679. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.521.
14. Ranka S, Reddy M, Noheria A. *Artificial intelligence in cardiovascular medicine*. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(1):26-35. doi: 10.1097/HCO.0000000000000812.
15. Itchhaporia D. *Artificial intelligence in cardiology*. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(1):34-41. doi: 10.1016/j.tcm.2020.11.007.
16. Sandeep B, Liu X, Huang X, Wang X, Mao L, Xiao Z. *Feasibility of artificial intelligence its current status, clinical applications, and future direction in cardiovascular disease*. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(2):102349. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102349
17. Shameer K, Badgeley MA, Miotto R, Glicksberg BS, Morgan JW, Dudley JT. *Translational bioinformatics in the era of real-time biomedical, health care and wellness data streams*. *Brief Bioinform*. 2017;18(1):105-124. doi:10.1093/bib/bbw103
18. Muse ED, Barrett PM, Steinhubl SR, Topol EJ. *Towards a smart medical home*. *Lancet*. 2017;10067:358-389. doi:10.1016/S0140-6736(17)30819-1
19. Krittanawong C, Zhang HJ, Wang Z, Aydar M, Kitai T. *Artificial intelligence in precision cardiovascular medicine*. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(21):2657-2664. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.571
20. Cuocolo R, Perillo T, De Rosa E, Ugga L, Petretta M. *Current applications of big data and machine learning in cardiology*. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(8):601-607. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.002
21. Itchhaporia D, Snow PB, Almassy RJ, Oetgen WJ. *Artificial neural networks: current status in cardiovascular medicine*. *JACC*. 1996;28(3):515-521.
22. Lyon A, Mincholé A, Martínez JP, Laguna P, Rodriguez B. *Computational techniques for ECG analysis and interpretation in light of their contribution to medical advances*. *J R Soc Interface*. 2018;15(138):20170821. doi:10.1098/rsif.2017.0821
23. Al'Aref SJ, Anchouche K, Singh G, Slomka PJ, Kolli KK, Kumar A, et al. *Clinical applications of machine learning in cardiovascular disease and its relevance to cardiac imaging*. *Eur Heart J*. 2019;40(24):1975-1986. doi:10.1093/eurheartj/ehz405



24. Kannathal N, Acharya UR, Lim CM, Sadasivan PK, Krishnan SM. Classification of cardiac patient states using artificial neural networks. *Exp Clin Cardiol.* 2003;8(4):206-211
25. Gupta A, Harvey CJ, DeBauge A, Shomaji S, Yao Z, Noheria A. Machine learning to classify left ventricular hypertrophy using ECG feature extraction by variational autoencoder. *medRxiv [Preprint].* 2024:2024.10.14.24315460. doi: 10.1101/2024.10.14.24315460
26. Ranka S, Reddy M, Noheria A. Artificial intelligence in cardiovascular medicine. *Curr Opin Cardiol* 2021; 36:26–35.
27. Ose B, Sattar Z, Gupta A, Toquica C, Harvey C, Noheria A. Artificial Intelligence Interpretation of the Electrocardiogram: A State-of-the-Art Review. *Curr Cardiol Rep* 2024; 26:561–580.
28. Harvey CJ, Shomaji S, Yao Z, Noheria A. Comparison of Autoencoder Encodings for ECG Representation in Downstream Prediction Tasks. *arXiv preprint* 2024:2410.02937.
29. Dwivedi T, Xue J, Treiman D, Dubey A, Albert D. Machine learning models of 6-lead ECGs for the interpretation of left ventricular hypertrophy (LVH). *J Electrocardiol.* 2023; 77:62-67. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.12.001
30. Khurshid S, Friedman S, Pirruccello JP, Di Achille P, Diamant N, Anderson CD, et al. Deep Learning to Predict Cardiac Magnetic Resonance-Derived Left Ventricular Mass and Hypertrophy From 12-Lead ECGs. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14(6): e012281. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.012281
31. Rjoob K, Bond R, Finlay D, McGilligan V, Leslie SJ, Rababah A, Guldenring D, Iftikhar A, Knoery C, McShane A, Peace A. Machine learning techniques for detecting electrode misplacement and interchanges when recording ECGs: A systematic review and meta-analysis. *J Electrocardiol.* 2020; 62:116-123. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2020.08.013
32. Cai C, Imai T, Hasumi E, Fujitsu K. One-shot screening: Utilization of a two-dimensional convolutional neural network for automatic detection of left ventricular hypertrophy using electrocardiograms. *Comput Methods Programs Biomed.* 2024; 247:108097. doi: 10.1016/j.cmpb.2024.108097
33. Rabkin SW. Searching for the Best Machine Learning Algorithm for the Detection of Left Ventricular Hypertrophy from the ECG: A Review. *Bioengineering (Basel).* 2024;11(5):489. doi: 10.3390/bioengineering11050489
34. Ghesu FC, Georgescu B, Zheng Y, Grbic S, Maier A, Hornegger A, et al. Multi-scale deep reinforcement learning for real-time 3D landmark dete-

- ction in CT scans. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.* 2019; 41:176-189. doi:10.1109/TPAMI.2018.2838326
35. Dey D, Slomka PJ, Leeson P, Comaniciu D, Shrestha S, Sengupta PP, et al. Artificial intelligence in cardiovascular imaging. *JACC.* 2019;73(11):1317-1335. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.074
  36. Seetharam K, Min JK. Artificial Intelligence and Machine Learning in Cardiovascular Imaging. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2020;16(4):263-271. doi: 10.14797/mdcj-16-4-263
  37. Motwani M, Dey D, Berman DS, Germano G, Achenbach S, Al-Mallah MH, et al. Machine learning for prediction of all-cause mortality in patients with suspected coronary artery disease: a 5-year multicentre prospective registry analysis. *Eur Heart J.* 2017;38(7):500-507. doi: 10.1093/eurheartj/ehw188.
  38. Baskaran L, Al'Aref SJ, Maliakal G, Lee BC, Xu Z, Choi JW, et al. Automatic segmentation of multiple cardiovascular structures from cardiac computed tomography angiography images using deep learning. *PLoS One.* 2020 May 6;15(5):e0232573. doi: 10.1371/journal.pone.0232573
  39. Han D, Kolli KK, Al'Aref SJ, Baskaran L, van Rosendaal AR, Gransar H, et al. Machine Learning Framework to Identify Individuals at Risk of Rapid Progression of Coronary Atherosclerosis: From the PARADIGM Registry. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e013958. doi: 10.1161/JAHA.119.013958.
  40. Feuchtner G, Kerber J, Burghard P, Dichtl W, Friedrich G, Bonaros N, et al. The high-risk criteria low-attenuation plaque. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 772–9.
  41. Jiang B, Guo N, Ge Y, Zhang L, Oudkerk M, Xie X. Development and application of artificial intelligence in cardiac imaging. *Br J Radiol.* 2020;93(1113):20190812. doi: 10.1259/bjr.20190812
  42. Zreik M, van Hamersvelt RW, Wolterink JM, Leiner T, Viergever MA, Isgum I. A recurrent cnn for automatic detection and classification of coronary artery plaque and stenosis in coronary CT angiography. *IEEE Trans Med Imaging* 2019; 38: 1588–98. doi: 10.1109/TMI.2018.2883807
  43. Tao Q, Yan W, Wang Y, Paiman EHM, Shamoun DP, Garg P, et al. Deep learning-based method for fully automatic quantification of left ventricle function from cine Mr images: a multivendor, multicenter study. *Radiology* 2019; 290: 81–8. doi: 10.1148/radiol.2018180513
  44. Ruijsink B, Puyol-Antón E, Oksuz I, Sinclair M, Bai W, Schnabel JA, et al. Fully automated, quality-controlled cardiac analysis from CMR: validation and large-scale application to characterize cardiac function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;17 Jul 2019. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.05.030

45. Baeßler B, Mannil M, Maintz D, Alkadhi H, Manka R. Texture analysis and machine learning of non-contrast T1-weighted MR images in patients with hypertrophic cardiomyopathy-Preliminary results. *Eur J Radiol.* 2018; 102:61-67. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.03.013
46. Alis D, Guler A, Yergin M, Asmakutlu O. Assessment of ventricular tachyarrhythmia in patients with hypertrophic cardiomyopathy with machine learning-based texture analysis of late gadolinium enhancement cardiac MRI. *Diagn Interv Imaging* 2019. doi: 10.1016/j.diii.2019.10.005
47. Manlhiot C, van den Eynde J, Kutty S, Ross HJ. A Primer on the Present State and Future Prospects for Machine Learning and Artificial Intelligence Applications in Cardiology. *Can J Cardiol.* 2022;38(2):169-184. doi: 10.1016/j.cjca.2021.11.009
48. Medhi D, Kamidi SR, Mamatha Sree KP, Shaikh S, Rasheed S, Thengu Murichathil AH, et al. Artificial Intelligence and Its Role in Diagnosing Heart Failure: A Narrative Review. *Cureus.* 2024;16(5):e59661. doi: 10.7759/cureus.59661
49. Garcia EV, Klein JL, Taylor AT. Clinical decision support systems in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2014;21(3):427-39; quiz 440. doi: 10.1007/s12350-014-9857-9
50. Malek H, Yaghoobi N, Hedayati R. Artifacts in Quantitative analysis of myocardial perfusion SPECT, using Cedars-Sinai QPS Software. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(2):534-542. doi: 10.1007/s12350-016-0726-6
51. Reel PS, Reel S, van Kralingen JC, Langton K, Lang K, Erlic Z, et al. Machine learning for classification of hypertension subtypes using multi-omics: A multi-centre, retrospective, data-driven study. *EBioMedicine.* 2022;84:104276. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104276
52. Baashar Y, Alkawsi G, Alhussian H, Capretz LE, Alwadain A, Alkahtani AA, Almomani M. Effectiveness of Artificial Intelligence Models for Cardiovascular Disease Prediction: Network Meta-Analysis. *Comput Intell Neurosci.* 2022;2022:5849995. doi: 10.1155/2022/5849995
53. Betancur J, Otaki Y, Motwani M, Fish MB, Lemley M, Dey D, et al. Prognostic Value of Combined Clinical and Myocardial Perfusion Imaging Data Using Machine Learning. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(7):1000-1009. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.024
54. Lopez-Jimenez F, Attia Z, Arruda-Olson AM, Carter R, Chareontha-itawee P, Jouni H, et al. Artificial Intelligence in Cardiology: Present and Future. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(5):1015-1039. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.038

## Plazma Zarı, Zarda Taşınma ve Dinlenme Zar Potansiyeli

Esra Fidan Uslu<sup>1</sup>

Z. Işık Solak Görmüş<sup>2</sup>

Raviye Özen Koca<sup>3</sup>

### Özet

Hücrel taşınma mekanizmalarından olan iyon kanallarının ayrıntılı şekilde incelenmesi amacıyla yapılan araştırmada genel olarak hücre zarının yapısı ve diğer taşınma mekanizmalarından da bahsedilecektir.

## 1. GENEL BİLGİLER

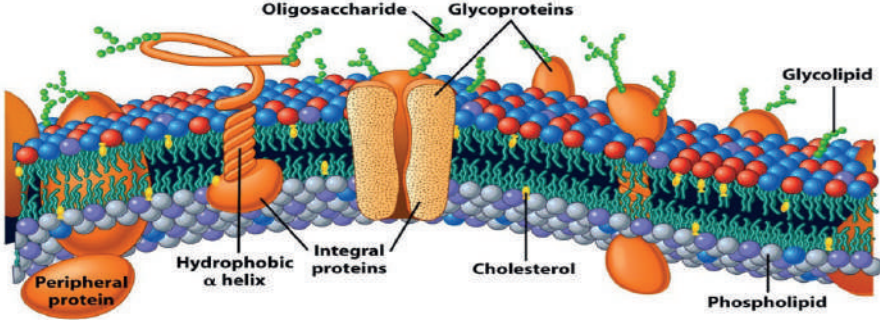
### 1.1. Plazma Zarının Yapısı

Hücre zarı hücre organellerini ekstraselüler sıvıdan ayıran moleküler bir yapıdır. Zarların kimyasal yapıları ve özellikleri arasında benzerlikler bulunmaktadır. Hücre zarının kalınlığı ortalama 7,5 nm kadardır (Barret ve ark 2018). 1972’de Singer ve Nicolson tarafından tanımlanan akıcı sıvı mozaik zar modeli günümüzde de hala kullanılmaktadır. Lipit çift katmanlı, arasında herhangi bir kimyasal bağ bulunmayan ve serbest halde hareket eden bir yapıdadır (Guyton ve Hall 2013, Eric ve ark 2018). Bu yapısal özelliği hücrenin egzozitoz, endositoz mekanizmaları ve ozmotik dengesizliklere bağlı oluşabilecek hücre hacmindeki hacim değişikliklerini kolaylıkla tolere etmesini sağlamaktadır.

1 Uzman, Necmettin Erbakan Üniversitesi Fizioloji AD, esrafidan1990@gmail.com, 0000-0002-8848-5342

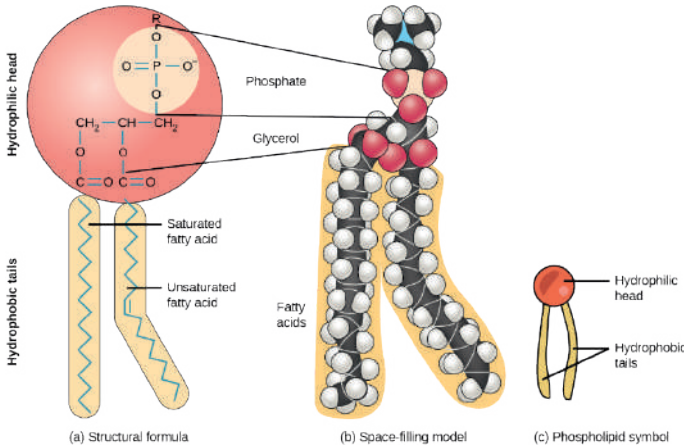
2 Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Fizioloji AD, igormus@gmail.com, 0000-0001-6762-6225

3 Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Fizioloji AD, raviyeozen@hotmail.com, 0000-0001-6295-5548



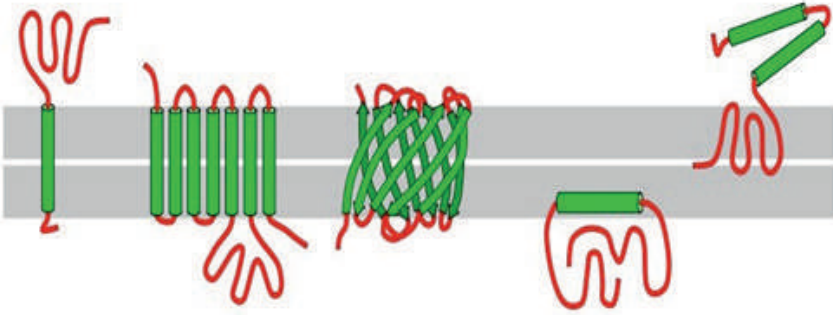
Şekil 1. Hücre zarının yapısı (Cell and Molecular Biology, 5/e- 2008 John Wiley & Sons).

Hücre zarı lipitler ve proteinlerden meydana gelmektedir (Eric ve ark 2018). Lipit tabaka fosfolipitler (sfingolipit) ve kolesterollerden (%10-50) oluşmaktadır. Fosfolipit moleküllerinin şekli, çözünübilirlik özelliklerini etkiler. Molekül iki kısımdan oluşur. Baş kısmı fosfat molekülü içerir ve kısmen suda çözünebilir hidrofilik yapıya sahiptir. Kuyruk kısmı ise doymuş ve çoklu doymamış yağ asitlerinin oluşturduğu hidrofobik yapıdadır. Hem hidrofilik hem hidrofobik alanı içermesi lipiti, amfipatik bir molekül haline getirir. Fosfolipitlerin polar bölgeleri ekstraselüler bölgede ve sitozoldeki polar su moleküllerinin çekim gücü nedeniyle zarın yüzeylerine doğru yerleşmiştir. Zarın yapısındaki kolesteroller yağ asitlerinin paketlenmesinde sabitleyici görev üstlenmektedir. Herhangi bir sebeple artan kolesterol oranı fosfolipitlerin yana doğru hareketli yapısına sınırlama getirerek zarın akışkanlığını azaltır (Barret ve ark 2018, Eric ve ark 2018).



Şekil 2. Fosfolipit Yapısı ( <https://opened.cuny.edu/courseware/module/614/student/?task=4> 07.03.2020)

Hücre zarındaki protein yapılar integral (intrinsek) ve periferik proteinler (ekstresek) olarak tanımlanmaktadır. Zardaki proteinler pek çok işlevi yerine getirmektedir. Difüzyonla taşınmayı sağlayan taşıyıcı proteinler, iyonların hareket yönünü belirleyen iyon kanalları, kimyasallara veya haberci moleküllere bağlanarak hücre içinde fizyolojik değişikliklere neden olan reseptör molekülleri ve hücre yüzeyinde reaksiyonların gerçekleşmesini katalizleyen enzimler olarak işlev görürler (Eric ve ark 2018). İntegral proteinler zarı boydan boya geçebilen, ekstraselüler kısmında karbonhidrat moleküllerin bağlı olduğu bir yapıdır. Amfipatik yapı fosfolipitlerde olduğu gibi integral proteinlerde de bulunmaktadır. Polar bölgeleri su ile temas eden dış bölgelerde, polar olmayan alanlarda yağ asidi zincirleriyle birlikte iç kısımlarda bulunur. İntegral proteinlerin çoğu zarı boydan boya geçebilen transmembran proteinler olarak adlandırılır. Poliipeptid kısımları lipit çift katmanından tek seferde ya da çok seferde geçiş sağlayan yapılar şeklinde olabilir. Kapılı kanallar, taşıyıcı kanallar, zar porları integral proteinlerin oluşturduğu çeşitli yapılardandır. Periferik proteinler çoğunlukla zarın intraselüler kısmında ve polar olmayan kısımlarla bağlantı kurmadan yerleşmiştir. Amfipatik olmayan protein yapıları işlevlerinde farklılıklar oluşturur (Barret ve ark 2018).



Şekil 3. Zar protein yapıları (<https://www.indiaalliance.org/news/3191> 06.03.2020)

## 1.2. Zar Geçirgenliği ve Zarın Taşıma Proteinleri

Küçük polar moleküller hücrelerin lipit zarından difüzyona uğrayabilirken polar olmayan moleküllerin taşınması yalnızca kanal proteinler vasıtasıyla olmaktadır. İyon kanalları iyonların geçişini düzenleyerek sinir ve kas gibi hücrelerde dinlenme zar potansiyelinin hızlı değişimi ve aksiyon potansiyelinin oluşumuna aracılık eder. İyon kanallarının seçici geçirgenliği kanalın çapı, şekli, proteinlerin polar yüzlerinin aminoasit yan zincir yapısı,

iç yüzeyindeki kimyasal yapı özellikleri, iyonlara eşlik eden su moleküllerinin sayısı gibi faktörlerle değişmektedir (Barret ve ark 2018).

Hücre zarında solüt maddelerin taşınması için birçok taşıma mekanizması bulunmaktadır. Büyük moleküllü maddeler endositoz ve egzositoz yöntemleriyle, küçük moleküllü maddeler pasif taşıma ve aktif taşıma yöntemleriyle hücre zarından taşınmaktadırlar.

### **1.2.1. Endositoz**

Hücre zarının hücre içine katlanarak hücre dışı bir maddeyi hücre içine alması olayıdır. Alınan maddelerin büyüklüklerine göre pinositoz (küçük ve sıvı maddeler), fagositoz (büyük ve katı maddeler) ve almaç-aracılı endositoz (ligand bağlanması aracılığıyla protein gibi büyük moleküller) olarak isimlendirilirler (Eric ve ark 2018).

### **1.2.2. Ekzositoz**

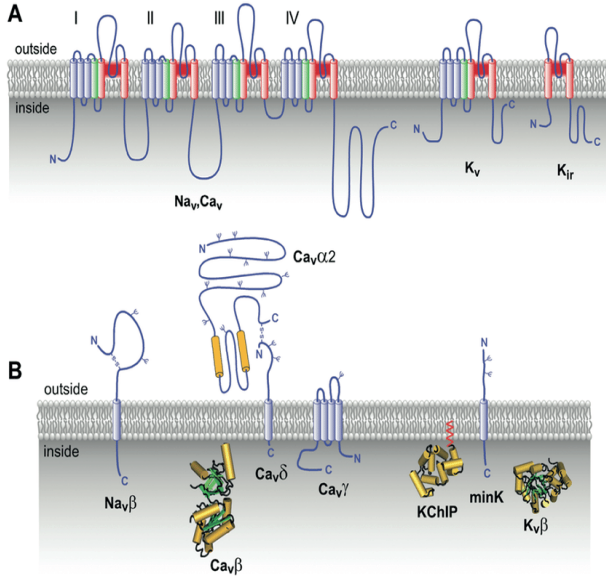
Endositozla yitirilen hücre zarının yeniden tamamlanması, hücre tarafından sentezlenen ve zardan geçirimsiz olan bileşenlerin hücre dışına salgılanabilmesi için kullanılan bir taşıma yoludur (Eric ve ark 2018).

### **1.2.3. Aktif taşıma (Primer ve sekonder):**

Zardaki taşıma; zar potansiyelindeki voltaj değişiklikleri, kimyasal aracılı sistemler, hücre içi taşıyıcı aracılı mekanizmalar, mekanosensitif durumlar ve sızma kanalları vasıtasıyla gerçekleştirilmektedir (Rhoades ve Bell, 2017).

#### *1.2.3.1. Voltaj Kapılı İyon Kanalları (elektiriksel potansiyel)*

Hücre zarındaki voltaj değişikliklerine yanıt olarak iyon akışına aracılık eden geçitleri, aktivasyon veya inaktivasyon yoluyla modüle ederler. Kanal proteinin  $\alpha$  sarmalındaki yüklü aminoasitler membran potansiyel değişikliklerine karşı duyarlıdır. Ana işlevleri, aksiyon potansiyellerinin üretilmesi ve uyarı sinyalinin iletilmesidir. Zar potansiyeli dinlenme durumundan sızma kanalları nedeniyle belli bir eşik değeri aştığı zaman voltaj kapılı kanallarda meydana gelen konformasyonel değişimler kanalların açılmasını sağlar. Voltaj kapılı  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarının benzer yapılarına sahip oldukları düşünülmektedir (Rhoades ve Bell, 2017).



Şekil 4. İyon Kanalları ([https://www.researchgate.net/figure/The-voltage-gated-ion-channels-A-The-different-members-of-the-ion-channel-protein-family\\_fig2\\_282058478](https://www.researchgate.net/figure/The-voltage-gated-ion-channels-A-The-different-members-of-the-ion-channel-protein-family_fig2_282058478) 05.03.2020)

### a. Voltaj kapılı Ca<sup>+2</sup> kanallarının (VGCC) yapısal ve işlevsel mekanizması

Omurgalı/omurgasızların düz kaslarında meydana gelen depolarizasyon ve omurgalılarının kalp kasında aksiyon potansiyelinin plato fazı oluşumundan kalsiyum (Ca<sup>+2</sup>) kanalları sorumludur. Bu kanalların alt üniteleri ve yardımcı alt üniteleri bulunmaktadır (Emre 2018a). Hücre zarında α1 alt birimi ile bir araya gelen β, α2δ ve γ yardımcı alt birimlerinden oluşur (Gurkoff ve ark 2013).

#### *Alt Birimler*

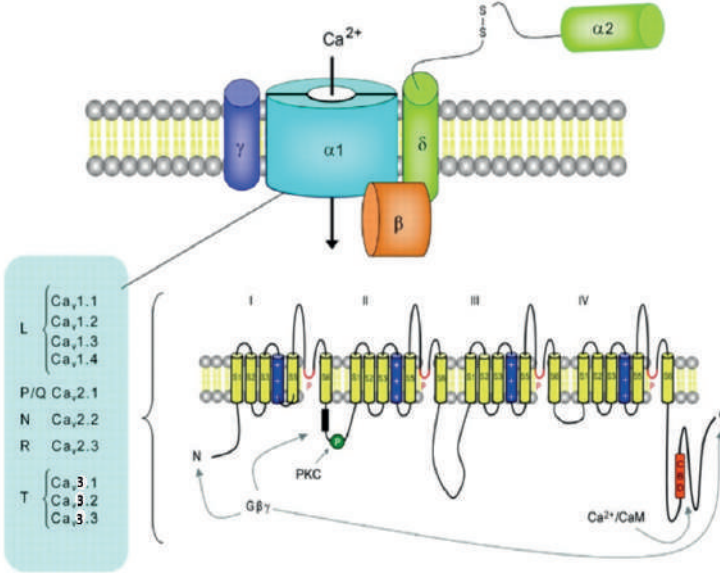
##### *α1 alt ünitesi*

α1 alt ünitesi; geçiş poru, voltaj sensörü ve kapı aparatını da içeren en büyük alt ünitelerdir. α1 alt birimi kendi başına bir fonksiyonel Ca<sup>+2</sup> kanalı oluşturabilme yeteneğine sahip olduğu için kanal özelliklerinin temel belirleyicisidir (Emre 2018b).

α1 alt ünitesi, ikincil haberciler, ilaçlar ve toksinlerin kanalı etkilediği bölgedir. Her biri altı transmembran segmente (S1-S6) sahip dört homolog bölgeden oluşmaktadır. S1-S4 bir voltaj sensörünü, S5-S6 arasındaki P



ilmeği por denilen kapı kısmını oluşturmaktadır. P ilmeği, seçici filtreyi oluşturan bir polipeptit zincirini içermektedir. Por ile voltaj sensör kısmının fonksiyonel olarak birbirleriyle bağıntılı olduğu; zar depolarize olduğunda sensör kısmının hareketlenerek por kısmına sinyal gönderdiği ve bunun sonucunda kanal kapısının açıldığı bilinmektedir (William ve ark 2005).  $\alpha 1$  alt birimi bazı  $Ca^{+}$  antagonistleri için önemli fosforilasyon ve bağlanma yerleri içerir (Glossmann ve Striessnig, 1990).



Şekil 5. Voltaj Kapılı  $Ca^{+2}$  kanallarının Yapısı (Emre 2018a).

### Voltaj-Kapılı $Ca^{+}$ Kanallarının Yardımcı Alt Birimleri

#### Yardımcı $\beta$ -alt birimi

Bu birim kanalın aktivasyon ve inaktivasyon işlemlerinin modülasyonunu sağlamakla birlikte,  $\alpha 1$  alt biriminin de dihidropiridine afinitesini etkilemektedir (Emre M, 2018b). Memelilerde dört farklı  $\beta$  yardımcı alt biriminin ( $\beta 1$ - $\beta 4$ ) varlığı saptanmıştır.  $\beta 1$  ilk olarak iskelet kasında daha sonra beyinde,  $\beta 2$  ağırlıklı olarak kalp, aort ve beyinde,  $\beta 3$  en çok beyinde olmakla birlikte aort, trakea, akciğer, kalp ve iskelet kasında,  $\beta 4$  nöronal dokularda özellikle de beyincikte en yüksek oranda bulunmaktadır. Ancak  $\beta$  alt birim farklılıklarının L, N ve P/Q gibi  $Ca^{+}$  kanal sınıflandırmalarıyla ilişkili olmadığı düşünülmektedir (Birnbaumer ve ark 1994).

### *α2 δ alt ünitesi*

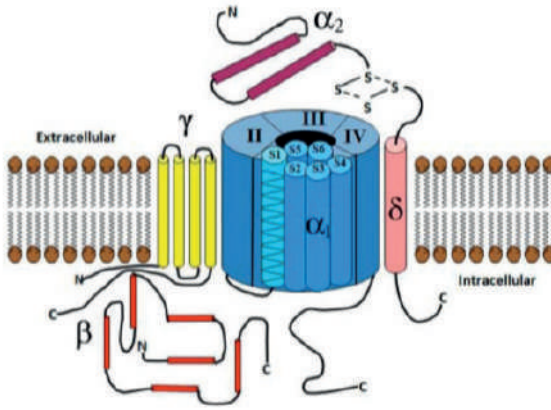
Bu alt ünite kompleksi Ca<sup>2+</sup> kanallarının en çok görülen bileşenidir (Emre M, 2018). Disülfür bağı ile birbirine bağlı glikozile edilmiş α2 ve δ proteinlerinden oluşan dimer bir yapıdır. Bu alt birim çiftinin kanaldan Ca<sup>2+</sup> geçişlerini önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir. α2 δ yardımcı alt birimine kimyasal veya farmakolojik ajanların afinitesi yüksektir. α2 δ-1 ve α2 δ-2 birçok dokuda yaygın olarak bulunmaktadır, α2 δ-3 sadece beyin dokusuna özeldir (William ve ark 2005).

### *γ alt birimi*

γ alt birimi 222 aminoasitin birleşerek oluşturduğu 4 adet transmembran protein yapıları yardımcı alt birimdir. Bu alan kanal inaktivasyonunu artırmaktadır. Çoğunlukla iskelet kası kalsiyum kanallarında bulunmaktadır (Eberst ve ark,1997; Black ve Lennon 1999; Letts ve ark,1998).

### *Voltaj kapılı Ca<sup>2+</sup> kanallarının sınıflandırması*

Ca<sup>2+</sup> kanallarının farklılaşması hücre membranındaki birimlerin ve gözenek halkalarının hizalanmasındaki farklılıklardan kaynaklanır. Kanallar; kapı aparatı, kanal iletkenliği, voltaj ve zaman bağımlılığı, iyon iletimleri, hücresel dağılımları, ilaç ve toksinlere duyarlılıkları, aktivasyon ve inaktivasyon kinetikleri gibi tüm kriterler göz önüne alınarak farklı isimlerle tanımlanmışlardır (Spedding ve Paoletti 1992). Tüm VGCC tiplerinin voltaja duyarlı gözeneklerinin α1 alt birimleri, izoformu farklı olan kanal tiplerinin merkezi yapı taşıdır. Bunlar, hetero-oligomerik kompleksler oluşturmak için diğer yardımcı alt birimlerle birleşirler. β alt birimler α1'in sitoplazmik yüzüyle sıkı bir şekilde bağlıdır. α2δ alt birimleri plazma membranına sabitlenmiştir ve α1 in hücre dışı alanlarıyla etkileşime girer (Striessnig ve ark 2014).



Şekil 6. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalı (Gurkoff ve ark, 2013).

VGCC'ler iki gruba ayrılır: yüksek voltajlı aktif kalsiyum kanalları (L, N, P / Q ve R) ve düşük voltajlı aktif kalsiyum kanalları (T). L tipi (Cav1) ve N, P / Q ve R (Cav2) kanallarının aksine, T tipi (Cav3) kanallarının yardımcı alt üniteler ile kararlı kompleksler oluşturmadıkları görülmektedir.  $\gamma$  alt birimler de sadece kaslardaki  $Ca^{2+}$  kanallarının (Cav1.1 ve Cav1.2) bir parçası olarak bulunmaktadır (Striessnig ve ark 2014).

Tablo 1.  $Ca^{+2}$  İyon Kanallarının Doku Lokasyonları ve Özellikleri (Emre 2018a).

Tip	Gen( $\alpha$ 1 için)	Özellik ve Seçici Blokerler	Aktivasyon Pot. (mV)	İletkenlik (pS)	Doku lokasyonu / İşlev
L-tip (Cav1)	$\alpha$ 1S, $\alpha$ 1C $\alpha$ 1D, $\alpha$ 1F	Yüksek voltaj ile aktive olur. Dihidropiridin ile bloke olur.	-10 ile -50	27	Endokrin, nöron, düz kas, iskelet kası hücreleri; Uyarılma-kasılma
P/Q-tip (Cav2.1)	$\alpha$ 1A	Yüksek voltaj ile aktive olur. $\omega$ -agatoksin (örümcek zehiri) ile bloke olur.	-50	9-20	Sinir uçları, nöroendokrin hücreler; transmitter ve hormon salınımı.
N-tip (Cav2.2)	$\alpha$ 1B	Yüksek voltaj ile aktive olur. $\omega$ -konotoksin (salyangoz zehiri) ile bloke olur.	-20	11-20	Sinir uçları, nöroendokrin hücreler; transmitter ve hormon salınımı.
R-tip (Cav2.3)	$\alpha$ 1E	Yüksek voltaj ile aktive olur. Kadmiyum, SNX-482 (Bir tür örümcek zehiri) ile bloke olur.	-20 ile -40	15-20	Nöronal hücre, dendrit; tekrarlayan ateş, dendritik $Ca^{+2}$ geçişi
T-tip (Cav3)	$\alpha$ 1G, $\alpha$ 1H, $\alpha$ 1I	Düşük voltaj ile aktive olur. Oktanol ile bloke olur.	-70	8	Kalp ve nöronlarda pacemaker aktivite için önemlidir.

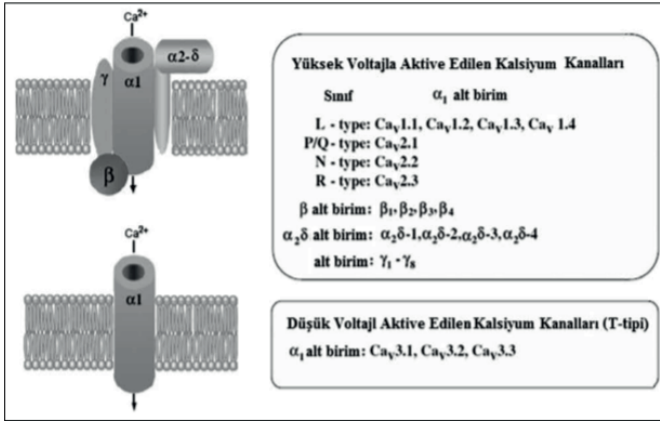
L-tipi  $Ca^{2+}$  kanalları (LTCC); 1960'larda Fleckenstein ve Godfraind tarafından bulunan, iskelet ve kalp kasında fonksiyon değişikliği ve filtre seçiciliğinden kaynaklı farklı formları olan kanallardır. İskelet kasında L-tipi kanalların  $\alpha 1$  alt birimi kardiyak dokudakilerden daha küçük yapıdadır (Mckenna ve ark, 1990). L tipi kanallar özellikle kalpte, ikinci mesajcı sistemler tarafından modüle edilir. Bu nedenle birçok ilaç dolaylı olarak reseptör proteinlerine veya ikinci haberci transdüserlerine etki ederek kanal fonksiyonunu değiştirir. LTCC dihidropiridinlere, fenilalkilaminlere ve benzotiazepinlere karşı oldukça duyarlıdır (Spedding ve Paoletti 1992).

Dihidropiridine duyarlı kalsiyum kanalları, uyarma-kasılma esnasında kalsiyum taşıma aktivitelerinin gerçekleşmesi için çok yavaş aktive edilir (Bezanilla 2000). Ayrıca nöronlardan nöropeptidlerin entegrasyonu, endokrin bezlerden hormon salınımını başlatmada ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde etkilidir (Milani ve ark 1990; Bean 1989).

Alt birimlerin Cav1 ailesi (Cav1.1-Cav1.4) L tipi  $Ca^{2+}$  kanal ailesini oluşturur. Cav1.1 kanalları sadece iskelet kasında bulunur ve burada sarkoplazmik retikulumun ryanodin reseptörlerinden depolarizasyona bağlı  $Ca^{2+}$  salınımını tetiklerler (Tuluc ve ark 2009). Cav1.2. kalp, düz kas, nöronlar ve endokrin hücrelerde, Cav1.3. kalp, nöron, endokrin ve duyu hücrelerinde, Cav 1.4. retina ve immun hücrelerde bulunur. (Striessnig ve ark 2014) Cav1.2 ve Cav1.3 birçok dokuda ve hatta aynı hücrelerde birlikte bulunabilirler. Fakat farklı fizyolojik fonksiyonlara hizmet etmelerine izin veren farklı geçitleme özellikleri görülür (Striessnig ve ark 2015).

LTCC kardiyak aksiyon potansiyelinin depolarizan yükselişi esnasında aktive olmaya başlar. Ancak aksiyon potansiyeli bu kanalların yaklaşık %15'inin aktifleşmesini sağlarken; protein kinaz A (PKA) ve Ca-kalmodulin kinaz fosforilasyonu da Ca kanalının aktifleşmesini sağlayan diğer mekanizmalardır (Bers ve Houser, 2012).

Ca kanallarının özellikle  $\alpha 1$  alt biriminin zar geçiş bölgelerinin %55'i  $Na^{+}$  kanallarına benzemektedir. Bu nedenle bazı ilaçlar  $Na^{+}$  kanallarının ve L-tipi  $Ca^{2+}$  kanalların her ikisine de afinite gösterebilirler (Glossmann ve Striessnig, 1990).



Şekil 7. Nöronal voltaj bağımlı  $Ca^{+2}$  kanallarının bileşimi (Simms ve Zamponi, 2014).

Nöronlardaki hızlı nörotransmitter salınımı, voltaj kapılı  $Ca_v2$  kanalları tarafından düzenlenir (Genç, 1997). Glutamat, GABA ve asetilkolin gibi önemli nörotransmitterlerin hızlı salınımını başlatırlar. Bu kanallar doğrudan kanal kompleksi ile ve dolaylı olarak da protein etkileşimleriyle presinaptik vezikül salınımını desteklerler.

N tipi  $Ca^{+2}$  kanalları; Yüksek voltajla aktive edilir ve depolarizasyon sonucu nöronların sinaptik terminallerinden nörotransmitter salınımına neden olurlar. Hipokampal piramidal nöronların soma ve dentrit uçlarında bulunmakta ve bulunduğu yere göre işlevsel farklılıklar göstermektedirler (Mills ve ark 1994). G proteinleri gibi reseptör bağlantılı ikinci haberci sistemler tarafından modüle edilebilirler (Spedding ve Paoletti 1992). N-tipi kanallar daha çok periferik sinir terminallerinde yaygındır. Otonom ve duysal terminallerdeki sinaptik iletimden büyük ölçüde sorumludurlar (Emre 2018a). N-tipi kanalın genellikle w-conotoksine karşı duyarlı olduğu kabul edilir.

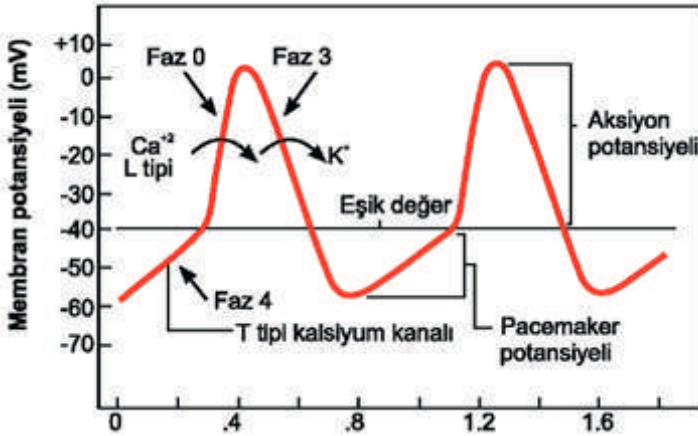
P / Q tipi  $Ca^{+2}$  kanalları; serebral purkinje hücrelerinde tanımlanan ve merkezi sinir sistemi terminallerinde yoğunlaşarak sinaptik iletimi destekleyen kanallardır (Lin ve ark 1990; Maubecin ve ark 1995; Takahashi ve Momiyama 1993). W-Agatoksin ve w-conotoksin tarafından inhibe olurlar.

R tipi  $Ca^{+2}$  kanalları; Kardiyak, düz kas, endokrin hücreler ve serebellar granül nöronlarında bulunurlar (Emre 2018a). Kadmiyum ve SNW-482 ile inhibe olurlar.

T-tipi  $Ca^{+2}$  kanalları (TTCC); LTCC dan daha küçük depolarizasyonlar ile (-60 veya -40 mV'a getirebilen) aktive olabilirler. Geçici ve hızlı etkili bir yapıya sahiptirler. T-tipi (Cav3) kalsiyum kanalları, elektriksel olarak uyarılabilen hücrelere kalsiyum girişine izin vermek için, düşük membran depolarizasyonuna yanıt olarak açılır (Khosravani ve Zamponi, 2006). Özellikle bazı hücrelerde (kalp ve beyin) ritmik "pacemaker" aktivitesinde rolleri vardır (Spedding ve Paoletti 1992). Bu nedenle sinoatrial düğüm, atrioventriküler düğüm gibi kısımlarda yoğun şekilde bulunurlar. TTCC'den  $Ca$  girişi ayrıca salgılama süreçlerine (Gackière ve ark 2008) ve spinal dorsal boynuzda nörotransmitterlerin salınmasına da katkıda bulunur (Jacus ve ark 2012).

Nöronal TTCC regülasyonu nöropatik veya enflamatuar ağrı, epilepsi ve kanser dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarla bağlantılı hastalıkların tedavisi için umut verici bir alan olarak düşünülmektedir (Nam 2018).

TTCC nin ağrı sinyalleşmesinde yer alan baskın formu Cav3 kanalının izoformu Cav3.2'dir. Cav3.2 T-tipi kalsiyum kanalları afferent ağrı yolundaki ağrı sinyallerinin önemli düzenleyicileridir ve çeşitli kronik ağrı durumlarında aktiviteleri düzensizleşir. Cav3.2 kalsiyum kanallarının susturulması (Cav3.1 veya Cav3.3 kanallarının değil) sinir hasarı olan farelerde mekanik aşırı duyarlılığa karşı koruma sağlar (Bourinet ve ark 2005). Cav3.2 kalsiyum kanalları ağrı azaltma hususunda hayvanlarda güvenilir bulunurken insan çalışmaları analjezik olarak etkinliğine dair herhangi bir rapor bulunmamaktadır.



Şekil 8. Sinoatriyal düğüm aksiyon potansiyeli (Emre 2018a)

### **b. Voltaj kapılı Na<sup>+</sup> kanallarının yapısal ve işlevsel mekanizması**

Aksiyon potansiyelinin oluşmasında hızlı Na<sup>+</sup> kanallarının açılması önemli bir etkiye sahiptir. Her alandaki bir  $\alpha$  sarmalı sensör görevi görür. Membran depolarize edildiğinde sensör dışarı doğru kaydırılır ve kanal açılır (Payandeh ve ark 2012).

Na<sup>+</sup> iyon kanallarının otomatik inaktivasyon mekanizması bulunmaktadır. Depolarizasyon devam etse bile kanalın hızla kapanmasını ve hızlı Na<sup>+</sup> akımının durdurulmasını sağlar (Barret ve ark 2018).

### **c. Voltaj kapılı K<sup>+</sup> kanallarının yapısal ve işlevsel mekanizması**

Tetramerik yapıdaki bir  $\alpha$  alt biriminden oluşurlar (Guyton ve Hall 2013). K<sup>+</sup> kanalları, geçirgen iyon kanalları en büyük gözenekli protein grubudur. K<sup>+</sup> iyon yapısının Na<sup>+</sup>'dan büyük olması ve karbonil oksijenlere bağlanması bu kanallarda K<sup>+</sup> afinitesini Na<sup>+</sup> afinitesinden daha yüksek seviyede tutar ve 1000 kat daha hızlı akım gerçekleştirilmesi sağlar. Normal şartlarda K<sup>+</sup> iyonu enerji kullanmaksızın çevresindeki su moleküllerinden ayıramaz. Karbonil oksijenler seçici filtre kanaldan geçecek K<sup>+</sup> iyonunun yüzeyini kaplar. Hidrate K<sup>+</sup> iyonunun geçisi esnasında K<sup>+</sup>'a geçici olarak bağlanır. Dehidrate K<sup>+</sup> olarak filtre bölgesinden geçişini sağlar. K<sup>+</sup> iyonu daha sonra yeniden su bulutu ile birleşerek intraselüler sıvıya geçiş yapar (Rhoades ve Bell, 2017).

Arteriolar düz kas hücrelerinde en az 4 farklı tipte K<sup>+</sup> kanalı bulunmaktadır (Cheng ve ark 2019). Düz kas hücrelerinde Ca<sup>2+</sup> ile etkinleştirilen ligand kapılı K<sup>+</sup> (KCa) kanalları ve voltaj kapılı K<sup>+</sup> kanalları (Kv) daha çok oranda gözlenirken, damar endotelinde ATP-duyarlı K<sup>+</sup> (KATP kanalları) ve içe doğru doğrultucu (inward direction) K<sup>+</sup> kanalları bulunmaktadır (Zholos ve ark 2000; Lincoln ve ark 1994).

### **d. Voltaj kapılı Cl<sup>-</sup> iyon kanallarının yapısal ve işlevsel mekanizması**

Cl<sup>-</sup> kanalları; nöronların, iskelet, kardiyak ve düz kasların uyarılabilirliği, hücre hacmi, transepitelyal tuz taşınması, intra ve ekstraselüler sıvı asiditesi, hücre döngüsü ve apoptoz gibi süreçlerin düzenlenmesinde yapısal ve fonksiyonel görevleri olan seçici bir anyon kanalıdır (Nilius ve Droogmans 2003). 12 transmembran proteinden oluşan dimerik bir  $\alpha$  heliks yapısı vardır. İntraselüler Cl<sup>-</sup> iyon derişiminin ekstraselüler ortamdakinden az olması ozmotik dengeyi içeri akım yönünde harekete geçirmektedir. Dinlenim zar potansiyelinin negatif yönde olması hiperpolarizasyonu destekler. Cl<sup>-</sup> akışı, vasküler hücrelerin depolarizasyonuna yol açar. Ayrıca taşıyıcılar ve

Cl<sup>-</sup> kanalları vasküler kontraktiletiyi düzenler ve membran potansiyelinden bağımsız olarak yapıyı değiştirir (Okada ve ark, 2019).

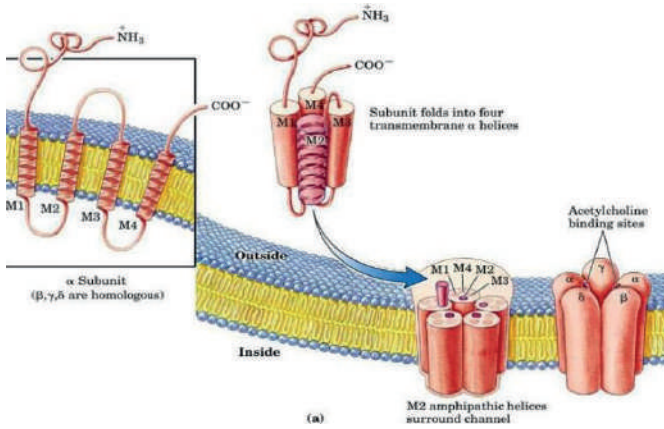
Ligand kapılı GABA ve glisin reseptörleri hariç, Cl<sup>-</sup> kanalları voltaja duyarlı Cl<sup>-</sup> kanalları, kalsiyumla aktive edilen kanallar, yüksek iletkenlik kanalları ve kistik fibroz transmembran iletkenlik regülatörü (CFTR) kanalları olarak sınıflandırılabilir (Verkman ve Galiotta, 2009). Düz kas hücrelerinde 3 tip Cl<sup>-</sup> kanalı bulunmaktadır (Giachini ve ark 2009).

### 1.2.3.2. Ligand kapılı (kimyasal) iyon kanalları

Özgül bir kimyasal (iyon, nörotransmitter, ikincil haberci, nükleotit ya da proteinlerin ATP ile fosforilasyonu) aracılığıyla spesifik reseptör aktivasyonunun kanal proteinlerinde meydana getirdiği şekil değişimiyle kanal geçişi sağlanır (Rhoades ve Bell, 2017).

#### Asetilkolin (ACh)

Asetilkolin nöron aksonunun terminal bölgesinde sentezlenen ve buradaki sinaptik veziküllerde depolanan bir nörotransmitterdir. Kolinerjik reseptör olarak da adlandırılmaktadır ve ligand kapılı iyon kanallarındandır. Kolinerjik reseptörler hedef hücre tiplerinde ACh'nin etkilerini taklit eden yapılarına göre Nikotinik ve Muskarinik olmak üzere ikiye ayrılır (Rhoades ve Bell, 2017).



Şekil 9. Asetilkolin Kanal Yapısı (<https://www.slideserve.com/vernados/gated-ion-channels> 06.03.2020)

Nikotinik reseptörler; Hidrofobik yapıdaki nikotini de ligand kapılı kabul eden asetilkolin kanallarındır. Sempatik ganglionda ve iskelet kasında ACh'nin uyarıcı etkilerini taklit ederler. İyonotropik reseptörlerdir (Na iyonlarına



geçirgendirler, K iyonlarının da bir kısım geçişine izin verirler).  $2\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  olarak isimlendirilen 5 alt birimden oluşurlar. Nöromusküler kavşakta, otonom ganglionlarda, postganglionik nöronlarda ve MSS'deki nöronlar üzerinde bulunurlar. Nöromodülatör etkisi de olduğu düşünülmektedir. Beynin ödül yollarındaki presinaptik terminallerde bulunması bağımlılığın çabuk oluşmasında etkilidir. Dikkat, öğrenme ve bellekte de etkilidir (<https://www.tipakademi.com/norotransmitter-maddeler-ve-gorevleri/> 11.06.2020).

ACh molekülleri reseptöre bağlandıklarında meydana gelen yapısal değişikliklerle birlikte postsinaptik nöronda  $\text{Na}^+$  ve daha az oranda  $\text{K}^+$  iyon iletiminde artış olur ve depolarizasyon gerçekleşir (Rhoades ve Bell, 2017).

Muskarinik reseptörler 7 transmembran proteinin oluşturduğu bir yapıdır. Zehirli mantarların toksisitesinden sorumlu muskarine de duyarlı, asetilkolin kanallarıdır. Yavaş ve uzun süre etkilidirler. 5 ayrı tür muskarinik kolinerjik reseptör vardır. Bu reseptörler G proteinleri yoluyla adenil siklaz, K kanalları ve fosfolipaz C ile birleşen metabotropik reseptörlerdir. M1, M4 (dopaminerjik yanıtların düzenlenmesi), M5 (dopamin salınımının düzenlenmesi) reseptörleri MSS'de, M2 reseptörü kalpte, M3 reseptörü salgı bezleri ve düz kaslarda bulunur. M1, M3, M5 reseptörlerinin aktivasyonu fosfolipaz C aktivitesini artırır ve bunun sonucunda IP3 ve DAG üretilir. Ayrıca depolardan kalsiyum salınması ve protein fosforilasyonu gibi fonksiyonları aktive ederler (Rhoades ve Bell, 2017).

### *1.2.3.3. Taşıyıcı aracılı transport*

Kimyasal özgüllüğe sahip yapıların tanınması ve reseptörlere bağlanan kimyasallar sayesinde taşıyıcının yapısal değişikliğe uğramasıyla gerçekleşen taşıma sistemidir. Taşınma hızının genliği; solütün derişimine, taşıyıcının moleküle olan afinitesine, zardaki taşıyıcı protein sayısına ve taşıyıcı proteinin mimari yapısında görülecek konformasyon hızına göre belirlenir. Yoğunluğun fazla olduğu alandan diğer yana doğru akım gerçekleşir. Yüksek substrat düzeyinde doygunluğa ulaşır ve taşınma sona erer (Guyton ve Hall, 2013).

Taşıyıcı aracılı taşınma ile iyon kanalları birbirine benzer, her ikisinde de zar proteinleri bulunur ve kimyasal özgüllük durumu vardır. Ancak iyon kanalları birim zamanda binlerce kat daha fazla iyon taşımaktadır. Bunun nedeni iyon kanallarında konformasyonel bir değişim olmadan akımı sağlarken, taşıyıcı aracılı sistemde her bir molekül geçişi için konformasyonel değişim gerekmektedir (Eric ve ark 2018).

#### 1.2.3.4. Aktif taşınma

Hücre içinde ihtiyaç olan konsantrasyonların korunması için gerekli mekanizmalardır. Düşük derişimden yüksek derişime doğru net hareketin sağlanması ve kararlı durum derişiminin sürdürülebilmesi için enerji harcanarak yapılan taşıma şekli olarak tanımlanır. Primer ve sekonder aktif taşınma şeklinde iki türde taşınma olur (Guyton ve Hall 2013).

##### a. Primer aktif transport sistemi ile pompalama işlemi

Primer aktif taşınma ATP molekülünden bir fosfatın ayrılmasıyla elde edilen enerjinin etkisiyle taşınma sağlanır. Aynı zamanda taşıyıcının kendisi bu işlemi gerçekleştiren ATPaz adlı enzim görevini de üstlenir.

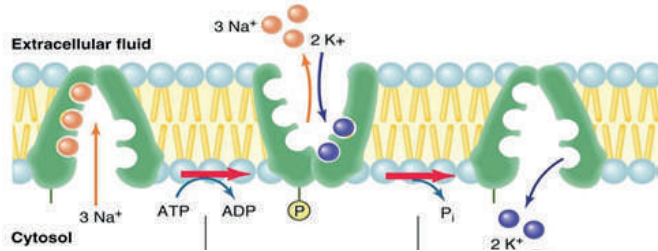
##### *P-tipi ATPazlar*

İyonlar zıt yönlerde hareket ederler.

##### *Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz*

Bütün hücrelerin ana iyon pompasını oluşturan P-tipi ATPaz taşınma sistemidir. Bu mekanizmada kullanılan enerji ortalama hücrelerden tarafından kullanılan enerjinin %24'ünü ve nöronlarda %70'ini oluşturur (Barret va ark 2018). Molekül ağırlıkları yaklaşık 100.000 olan bir  $\alpha$  alt birimi ve 55.000 olan  $\beta$  yardımcı alt biriminden olan heterodimer yapıdadır. Sızma kanalları vasıtasıyla hücre içinde meydana gelen dinlenim zar potansiyelindeki değişimden hücrenin olumsuz etkilenmemesi için 3 Na<sup>+</sup> molekülünün ekstraselüler sıvıya, 2 K<sup>+</sup> molekülünün de intraselüler sıvıya geçişini sağlayan elektrojenik bir pompa sistemidir (Emre 2018b).

$\alpha$  ve  $\beta$  alt birimleri  $\alpha 1-2-3$  ve  $\beta 1-2-3$  alt birimler şeklinde tarif edilmiş olup heterojen dağılım göstermektedir.  $\alpha 1$  hücre zarında;  $\alpha 2$  kalp, kas, beyin ve yağ dokuda;  $\alpha 3$  kalp ve beyinde bulunmaktadır.  $\beta 1$  yaygın şekilde,  $\beta 2$  hızlı kasılan kaslarda dağılım göstermektedir (Barret va ark 2018). Bunların heterojen dağılımı özgül işlevlerin gerçekleşmesini sağlamaktadır.



Şekil 10. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz iyon pompası (<http://pumphonebiwa.blogspot.com/2017/02/na-k-pump.html> 06.03.2020)

*H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz*

Midedeki oksintik bezlerin paryetal hücrelerinin luminal zarında, kolonda ve renal toplayıcı kanallarda plazma zarlarında yer alır. Paryetal hücrelerde karbonik anhidrazla üretilen H<sup>+</sup> iyonu K<sup>+</sup> iyonu ile değiş tokuş yapar. Cl- iyonu da K<sup>+</sup> ile birlikte atılır. Lümendeki protein sindirimine yardımcı olur (Rhoades ve Bell, 2017).

*Ca<sup>+</sup> ATPaz*

Plazma zarında ve sitoplazmik retikulum zarında bulunur. Ekstraselüler sıvıda Ca<sup>2+</sup> iyon konsantrasyonu (10<sup>-3</sup> mol/l) intraselüler Ca<sup>2+</sup> iyon konsantrasyonundan (10<sup>-7</sup> mol/l) 10.000 kat daha fazladır. Ca<sup>2+</sup>-ATPaz pompası Ca<sup>2+</sup> iyonlarının sitozolden hücre zarının dışına ve sitoplazmik retikulum (SERCA) ve diğer organellerin içine pompalanmasını sağlar (Rhoades ve Bell, 2017).

*V-tipi ATPazlar*

İyonlar bir yönde hareket ederler.

*H<sup>+</sup> -ATPaz (Proton pompaları)*

Lizozom ve endozomal kesecikler dahil birçok organel zarında bulunur. Görevi, yerleştiği hücre içi organellere ATP hidroliz enerjisini kullanarak sitoplazmadan dışarı H<sup>+</sup> pompalamak ve hücre pH'nın korunmasını sağlamaktır. Osteoklastlar tarafından salgılanan protonlar, kemik mineralini çözünür hale getirmeye yardımcı olur ve asidik ortam oluşturur. Kanın pH'ı düştüğünde H<sup>+</sup> iyonlarının idrara salgılanmasıyla yeniden denge sağlanır (Rhoades ve Bell, 2017).

*F-tipi ATPazlar*

İyonlar bir yönde hareket ederler. İç mitokondriyal zarında bulunurlar. Fosfoprotein yapısında bir ara bileşik yoktur, yalnızca proton transportu olmaktadır (Rhoades ve Bell, 2017).

*H<sup>+</sup> Bağımlı*

Mitokondri iç zarında bulunurlar.

*Çoklu-ilaç taşıyıcılar (ABC transporterleri)*

Tümör hücrelerinin plazma zarlarında bulunurlar.

ATP bağlayan taşıyıcıları; tümörlerin bazı etkili antikanser ilaçlarını hücre dışına pompalayarak direnç göstermesinden sorumlu bir ABC taşıyıcı sistemidir. Bu şekilde tedaviyi engellerler.

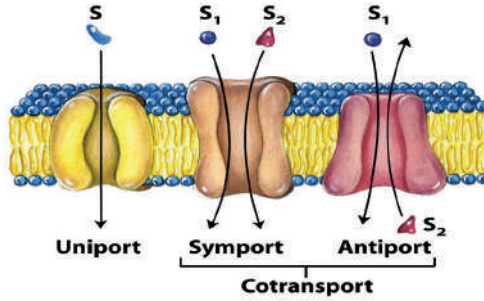
ABCA1; Lipitlerin ve kolesterolün lipitten fakir HDLlere yüklenmesini kolaylaştırır.

ABCC7; Antibiyotik, antiviral, kemoterapötik ilaçlar gibi çoklu ilaç direnci gelişiminde etkilidirler ve hücre dışına taşınmasını sağlarlar.

Organik anyon taşıyıcı polipeptitler; anyonik ve katyonik kimyasalları, steroid hormonları hücre dışına taşıır (tiroksin, safra asitleri, bilirubin) (Rhoades ve Bell, 2017).

### b. Sekonder Aktif Taşınma

Bir solütü kendi konsantrasyon gradiyetine karşı zıt yönde taşımak için, başka bir solütün konsantrasyon gradiyetine bağlı elektrokimyasal farklanmasından doğan enerjinin kullanılması ile taşınmayı sağlayan mekanizmalar aktifleştirilir (Barret va ark 2018).

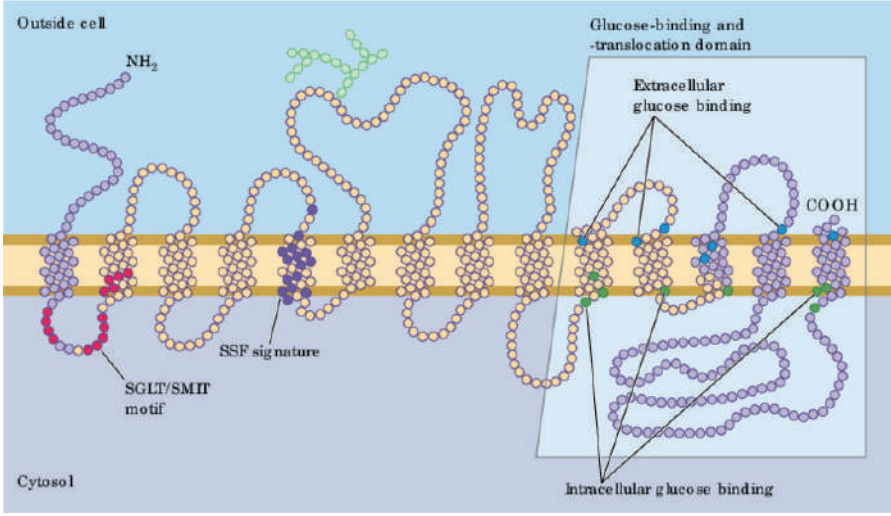


Şekil 11. Sekonder Aktif Taşınma (Lehninger Principles of Biochemistry, fifth edition, 2008 W.H. Freeman and Company)

#### *Simport*

Na<sup>+</sup> ile aynı yönde glukoz, aminoasit, fosfat taşınımı örnek olarak verilebilir. Na-Glukoz birlikte taşıyıcı protein (SGLT1) 21 tane  $\alpha$  helikal yapıdan oluşur. 1-9. segmentler arasının N terminal kısmında Na<sup>+</sup> bağlayıcı kısım, 10-14 segmentler arası COOH terminalinde de glukoz taşıma yolunu meydana getirir (Barret va ark 2018). Na<sup>+</sup> iyonlarına ait yüksek afiniteli taşıyıcı bölgelere Na<sup>+</sup> iyonu bağlandığında taşınacak diğer solüte karşı bağlanma afinitesini artırır. Taşıyıcı molekül konformasyonel değişimle

Na<sup>+</sup> ve solütün intraselüler alana taşınmasını sağlamış olur (Rhoades ve Bell, 2017).



Şekil 12. Na<sup>+</sup>-glukoz simport aktif taşıma yapısı ([https://www.researchgate.net/figure/The-secondary-structure-of-SGLT1-The-664-amino-acid-protein-contains-14-transmembrane\\_fig1\\_8179983](https://www.researchgate.net/figure/The-secondary-structure-of-SGLT1-The-664-amino-acid-protein-contains-14-transmembrane_fig1_8179983) 06.03.2020)

### *Antiport*

Na<sup>+</sup> ile zıt yönde Cl<sup>-</sup> ve H<sup>+</sup> iyonlarının taşınımı örnek olarak verilebilir. Eritrosit zarında klorür ve bikarbonat iyonlarının taşınma mekanizması da bu şekilde çalışmaktadır.

### *Uniport*

Yalnızca bir substrata özgü taşınma mekanizmasıdır. Glut-1 taşıyıcı sisteminin glukoz taşınımını gerçekleştirmesi bu mekanizma ile sağlanır.

#### *1.2.3.5. Mekanosensitif kanallar*

Membranın gerilmesi veya deformasyonu, basınç, sıcaklık, pH değişimleri, hücre hacmi artışı gibi fiziksel faktörler tarafından aktive edilen kanal yapılarıdır. Bu kanalların sensör mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, zarın veya hücre iskeletinin yağ asitleriyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Guyton ve Hall 2013).

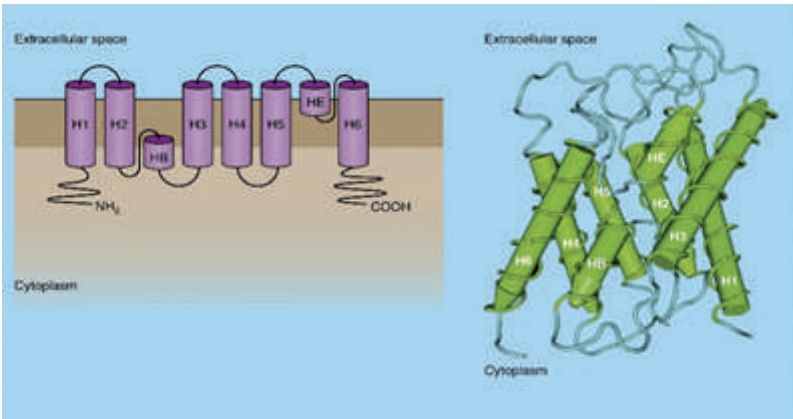
### 1.2.3.6. Pasif Taşınma (difüzyon):

#### Sızıntı kanalları

Plazma zarındaki lipitlerin polar olmayan bölgelerinde, polar olmayan moleküllerin çözünerek bu aralıktan kolaylıkla geçmesi hücre zarında sızma olayı olarak tanımlanır. Oksijen, karbondioksit, yağ asitleri ve steroid hormonlar zardan kolaylıkla sızan polar olmayan moleküllerdir. Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> gibi iyonlar sürekli açık olan iyon kanalları vasıtasıyla molekül büyüklükleri, kanalın çapı, kanal yüzeyindeki proteinlerin polar yüzlerinin aminoasit yapısı, iyonlara eşlik eden su moleküllerinin sayısı ile orantılı olarak özgül kanallarından akım sağlarlar. Bu şekilde hücrenin elektrokimyasal gradiyentinde farklılaşma ve denge potansiyelden uzaklaşma meydana gelir (Eric ve ark 2018).

#### Aquaporinler

Ozmotik basınç farkı (pasif taşınma mekanizması) ile plazma zarından suyun geçişi sağlanır. Tetramer yapıdadırlar. Bu porların farklı zarlarda tipi ve sayısı farklılık gösterir. Böbrek ve sindirim sisteminde toplam 10 farklı aquaporin çeşidi bulunmaktadır. Beden su dengesine göre aquaporin sayıları artıp azalabilir (Barret va ark 2018).



Şekil 13. Aquaporin Kanal Yapısı (J. Cell Sci. (2011) 124:2107-12)

## 2. Kaynaklar

- Agnew, W.S. Dual roles for DHP receptors in excitation-contraction coupling? *Nature* 1987;328(6128): 297.
- Barret, K.E., Barman, S.M., Boitana, S., Brooks, H.L. Ganong' un Tıbbi Fizyolojisi. Edt: İšoğolu-Alkaç Ü, Ermutlu MN. Nobel Tıp Kitapevleri, Inc. 2018, 25. Baskı, İstanbul, s: 150-152.
- Bers, D.M., Houser, S.R. Chapter 11- calcium fluxes and homeostasis. *Muscle Fundamental Biology and Mechanisms of Disease* 2012; 1:141-152.
- Bezanilla, F. The voltage sensor in voltage-dependent ion channels. *Physiol Rev* 2000; 80:555-89.
- Birnbaumer, L., Campbell, K.P., Catterall, W.A., Harpold, M.M., Hofmann, F., Horne W.A. ve ark. The naming of voltage-gated calcium channels. *Neuron* 1994; 13:505-6.
- Black, J.L., Lennon, V.A. Identification and cloning of putative human neuronal voltage-gated calcium channel gamma-2 and gamma-3 subunits: neurologic implications. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74:357- 61.
- Bourinet, E., Alloui, A., Monteil, A., Barrère, C., Couette, B., Poirot, O., ve ark. Silencing of the Cav3.2 T-type calcium channel gene in sensory neurons demonstrates its major role in nociception. *EMBO J* 2005; 24:315–324.
- Eberst, R., Dai, S., Klugbauer, N., Hofmann, F. Identification and functional characterization of a calcium channel gamma subunit. *Pflugers Arch*. 1997; 433:633-7.
- Emre, M. Ağrı patofizyolojisinde voltaj kapılı kalsiyum kanallarının rolü. *Kafkas Journal of Medical Sciences* 2018a;8(2):140–48.
- Emre, M. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları ve moleküller özellikleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2018b;27(1):1–17.
- Gackière, F., Bidaux, G., Delcourt, P., Van, C.F., Katsogiannou, M., Dewailly, E., ve ark. CaV3.2 T-type calcium channels are involved in calcium-dependent secretion of neuroendocrine prostate cancer cells. *J Biol Chem* 2008; 283:10162–73.
- Genç, O. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları. *Genel Tıp Derg* 1997;7(1):43-46.
- Giachini, F.R., Carneiro, F.S., Lima, V.V., Carneiro, Z.N., Brands, M.W., Webb, R.C., Tostes, R.C. A key role for Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in the endothelium-dependent oscillatory activity of mouse small mesenteric arteries. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 42:1058–67.
- Glossmann, H., Striessnig, J. Molecular properties of calcium channels. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1990; 114:1-105.
- Gurkoff, G., Shahlaie, K., Lyeth, B., Berman, R. Voltage-gated calcium channel antagonists and traumatic brain injury. *Pharmaceuticals*. 2013; 6:788-812.

- Guyton ve Hall J.H., Edt; Çağlayan Yeğen B, Alican İnci, Solakoğlu Z. Guyton ve Hall Tıbbi fiziyojji. 12. Basım. inc Nobel Tıp Kitap Evi. 2013.
- <http://pumphonebiwa.blogspot.com/2017/02/na-k-pump.html> 06.03.2020
- <https://opened.cuny.edu/courseware/module/614/student/?task=4> 07.03.2020
- <https://www.indiaalliance.org/news/3191> 06.03.2020
- [https://www.researchgate.net/figure/The-voltage-gated-ion-channels-A-The-different-members-of-the-ion-channel-protein-family\\_fig2\\_282058478](https://www.researchgate.net/figure/The-voltage-gated-ion-channels-A-The-different-members-of-the-ion-channel-protein-family_fig2_282058478) 05.03.2020
- <https://www.slideserve.com/vernados/gated-ion-channels> 06.03.2020
- [https://www.researchgate.net/figure/The-secondary-structure-of-SGLT1-The-664-amino-acid-protein-contains-14-transmembrane\\_fig1\\_8179983](https://www.researchgate.net/figure/The-secondary-structure-of-SGLT1-The-664-amino-acid-protein-contains-14-transmembrane_fig1_8179983) 06.03.2020
- [https://www.google.com/search?sxsrf=ALeKk00oX8kAmKhCGD-404OcqYjmyzXIMA:1586166820127&q=J.+Cell+S.ci.+2011\)124,pp.2107-2112&tbm=isch&source=univ&sa=X&ved=2ahUKEwi22\\_juw9PoAhWIZhUIHe3JB\\_YQsAR6BAg-KEAE&biw=1280&bih=578&dpr=1.5#imgrc=6QzvozntW9BlkM](https://www.google.com/search?sxsrf=ALeKk00oX8kAmKhCGD-404OcqYjmyzXIMA:1586166820127&q=J.+Cell+S.ci.+2011)124,pp.2107-2112&tbm=isch&source=univ&sa=X&ved=2ahUKEwi22_juw9PoAhWIZhUIHe3JB_YQsAR6BAg-KEAE&biw=1280&bih=578&dpr=1.5#imgrc=6QzvozntW9BlkM) 06.03.2020
- <https://www.tipakademi.com/norotransmitter-maddeler-ve-gorevleri/> 11.06.2020
- Jacus, M.O., Uebele, V.N., Renger, J.J., Todorovic, S.M. Presynaptic Cav3.2 channels regulate excitatory neurotransmission in nociceptive dorsal horn neurons. *J Neurosci* 2012; 32:9374–82.
- Karp, G., Iwasa, J., Marshall, W., Karp's Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments, 8th Edition. 2015.
- Khosravani, H., Zamponi, G.W. Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies. *Physiol Rev* 2006; 86:941–66.
- Letts, V.A., Felix, R., Biddlecome, G.H., Arikath, J., Mahaffey, C.L., Valenzuela, A., ve ark. The mouse stargazer gene encodes a neuronal Ca<sup>2+</sup>-channel gamma subunit. *Nat Genet.* 1998; 19:340-7
- Lin, J.W., Rudy, B., Llinas, R. Funnel-web spider venom and a toxin fraction block calcium current expressed from rat brain mRNA in *Xenopus* oocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990;87(12):4538–42.
- Lincoln, T.M., Komalavilas, P., Cornwell, T.L. Pleiotropic regulation of vascular smooth muscle tone by cyclic gmp-dependent protein kinase. *Hypertension* 1994;23(6):1141–47.
- Maubecin, V.A., Sanchez, V.N., Rosato, S., Cherksey, B.D., Sugimori, M., Llinás, R., Uchitel, O.D. Pharmacological Characterization of the Voltage-Dependent Ca<sup>2+</sup> Channels Present in Synaptosomes from



- Rat and Chicken Central Nervous System. *Journal of Neurochemistry* 1995;64(6):2544–51.
- Mckenna, E., Koch, W.J., Slish, D.F., Schwartz, A. Toward an understanding of the dihydropyridinle- sensitive catchup channel. *Biochemical Pharmacology* 1990;39(7):1145-50.
- Milani, D., Malgaroli, A., Guidolin, D., Fasolato, C., Skaper, S.D., Meldolesi, J., Pozzan, T. Ca<sup>2+</sup> channels and intracellular Ca<sup>2+</sup> stores in neuronal and neuroendocrine cells. *Cell Calcium* 1990;11(2–3):191–9.
- Mills, L.R. Niesen, C.E., So, A.P., Carlen, P.L., Spigelman, I., Jones, O.T. N-type Ca<sup>2+</sup> channels are located on somata, dendrites, and a subpopulation of dendritic spines on live hippocampal pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience* 1994;14(11):6815–24.
- Nam, G. T-type calcium channel blockers: a patent review (2012–2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2018; DOI: 10.1080/13543776.2018.1541982
- Nelson, D.L., Cox, M.M. Lehninger Principles of Biochemistry, 5th edition, 2008.
- Nilius, B., Droogmans, G. Amazing chloride channels: an overview. *Acta Physiol Scand* 2003; 177:119–47
- Okada, Y., Okada, T., Sato-Numata, K., Islam, M.R., Ando-Akatsuka, Y., Numata, T., Kubo, M., ve ark. Cell volume-activated and volume-correlated anion channels in mammalian cells: their biophysical, molecular, and pharmacological properties. *Pharmacol Rev.* 2019; 71:49–88.
- Payandeh, J., Scheuer, T., Zheng, N., Catterall, W.A. The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. *Nature* 2012;475(7356):353–8.
- Rhoades, R.A., Bell, D.R., Edt; Açar E, Ayyıldız M ve Yıldırım M. Tıbbi Fizyoloji, Klinik Tıbbın Temelleri. 4. Baskı. İnc İstanbul Tıp Kitapevleri. 2017.
- Simms, B.A., Zamponi, G.W. Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction. *Neuron* 2014;82(1):24–45.
- Eric P. Widmaier, Hershel Raff, Kevin T. Strang. Çev. Edit. Prof. Dr. Tuncay ÖZGÜNEN, Prof. Dr. Zeynep SOLAKOĞLU. Vander İnsan Fizyolojisi, Güven Bilimsel, 2018. Spedding, M., Paoletti, R. III. Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. *Pharmacological Reviews* 1992;46(2):119–20.
- Striessnig, J., Pinggera A., Kaur G., Bock G., Tülcü P. L-type Ca<sup>2+</sup> channels in heart and brain. *WIREs Membr Transp Signal* 2014; 3:15–38.
- Striessnig, J., Ortner, N.J., Alexandra P.A. Pharmacology of l-type calcium channels: novel drugs for old targets? *Current Molecular Pharmacology* 2015; 8:110-122.

- Takahashi, T., Momiyama, A. Different types of calcium channels mediate central synaptic transmission. *Nature* 1993;366(6451):156–58.
- Tuluc, P., Molenda, N., Schlick, B., Obermair, G.J., Flucher, B.E., Jurkat-Rott, K.A. Cav1.1 Ca<sup>2+</sup> channel splice variant with high conductance and voltage-sensitivity alters EC coupling in developing skeletal muscle. *Biophys J* 2009;96(1):35-44.
- Verkman, A.S., Galiotta, L.J. Chloride channels as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8:153–71.
- Zholos, A.V., Fenech, C.J., Prestwich, S.A., Bolton, T.B. Membrane currents in cultured human intestinal smooth muscle cells. *Journal of Physiology* 2000;528(3):521–37.



# Sağlık Bilimlerinde Teorik ve Klinik Perspektifler

**Editör:**

**Doç. Dr. Yalçın Gölçük**

 **ÖZGÜR**  
YAYINLARI

ISBN 978-625-5958-65-5  
  
9 786255 958655