SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL ÇALIŞMALAR

EDİTÖR: Dr. Ali ÜÇKAYABAŞI



İKSAD
Publishing House

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL ÇALIŞMALAR

EDİTÖR

Dr. Ali ÜÇKAYABAŞI

YAZARLAR

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR

Doç. Dr. Fatma BAŞAR

Doç. Dr. Suat ÇAKINA

Dr.- PhD Fatma ÖZDEMİR

Dr. Hasan SEZEROĞLU

Dr. Şehnaz ULAŞAN

Dr. Nilay KEYVAN

Uzm. Ody. Tuğba URAL

Hemşire Duygu İVELİK

Halil İbrahim ÖKSÜZ

Hale ÖKSÜZ

Saygın ŞAN

İKSAD Publishing House

Copyright © 2023 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2023©

ISBN: 978-625-367-362-8
Cover Design: İbrahim KAYA
October / 2023
Ankara / Türkiye
Size = 16x24 cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

Dr. Ali ÜÇKAYABAŞI……1

BÖLÜM 1
NÖRON AKSİYON POTANSİYELİNİN OLUŞUM VE İLETİM MEKANİZMASI

Halil İbrahim ÖKSÜZ

Saygın ŞAN

Hale ÖKSÜZ ……3

BÖLÜM 2
AMİNOGLİKOZİD GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN İŞİTSEL ve VESTİBÜLER ETKİLERİ

Uzm. Ody. Tuğba URAL

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR ……25

BÖLÜM 3
ÇOCUKLUK ÇAĞINDA COVİD-19 PNÖMONİSİ

Dr. Şehnaz ULAŞAN ……45

BÖLÜM 4
ARI ÜRÜNLERİNİN HALK SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİNE YÖNELİK GÜNCEL BİR YAKLAŞIM

Dr. Nilay KEYVAN ……55

BÖLÜM 5
MENOPOZ VE AROMATERAPİ

Doç. Dr. Fatma BAŞAR

Hemşire Duygu İVELİK ……81

BÖLÜM 6
GHRELİN VE OKSİDATİF STRES

Doç. Dr. Suat ÇAKINA ……91

BÖLÜM 7
ÇOCUK GELİŞİMİNDE OYUNUN ROLÜ

Dr.- PhD Fatma ÖZDEMİR

Dr. Hasan SEZEROĞLU *……..……..……..

ÖNSÖZ

Sağlık bilimleri alanında güncel çalışmalara değinen bu kitap 7 bölümden oluşmaktadır.

Birinci bölümde; nöron aksiyon potansiyelinin oluşum ve iletim mekanizması hakkında literatüre katkı sunulmuş, milyarlarca nörondan oluşmuş insan beyninin, çok sayıdaki karmaşık işlevi bu mekanizma sayesinde eş zamanlı olarak organize edebildiğine vurgu yapılmıştır.

İkinci bölümde; aminoglikozid grubunun genel özellikleri, kullanım için endikasyonları, etki mekanizmaları, kullanım şekli, ototoksik etkileri ve bunlardan korunma yolları ile işitsel ve vestibüler toksisitesi üzerinde durulmuştur. Aminoglikozid kaynaklı ototoksisite hakkındaki anlayışın artırılarak iç kulaktaki geri dönüşümsüz olan tüy hücre harabiyetinin engellenmesi gerektiği fikri savunulmuştur.

Üçüncü bölümde; çocuklarda COVID-19 enfeksiyonunun semptomları, tanısı ve tedavisi literatürle paylaşılmıştır. COVID-19 salgınının çocuk ve ergenlerin sağlığı üzerindeki psikolojik ve fiziksel hasarının tanımı için kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir.

Dördüncü bölümde; arı ürünlerinin insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri detaylandırılmış ve geleceğe yönelik yeni yaklaşımlar sunulması hedeflenmiştir. Apiterapinin modern tıp için bir alternatif değil, tamamlayıcı bir uygulama olarak görülmesi gerektiği önerilmiştir.

Beşinci bölümde; menopoz semptomları yönetiminde güvenli, invazif olmayan, basit ve tamamlayıcı bir tedavi olan aromaterapi hakkında literatüre katkı sunulmuş ve bu konuda yeni çalışmalar yapılarak klinik sahaya entegre edilmesi fikri savunulmuştur.

Altıncı bölümde; Ghrelin sisteminin çeşitli hastalıklarda endoplazmik retikulum stresi, oksidatif stres ve otofaji üzerindeki rolleri detaylandırılmış, ilişkili mekanizmaların belirlenmesi için klinik öncesi araştırmalar yapılması gerektiğine vurgu yapılmıştır.

Yedinci bölümde; oyunun çeşitleri ve farklı yaş gruplarındaki rolü, oyunun gelişimsel aşamalara göre nasıl değiştiği ve oyunun eğitim sistemi içinde nasıl entegre edilebileceği ile ilgili değerli bilgiler açıklanmıştır. Çeşitli oyun seçenekleri sunularak çocukların farklı becerilerini geliştirmelerine olanak tanınmasına, oyun sırasında yetişkinlerin rehberlik yapması ve

çocuklara geribildirim sağlamasına, okul öncesi eğitimden başlayarak, oyun tabanlı öğrenme yaklaşımlarının benimsenip oyunun öğrenme sürecinin bir parçası haline getirilmesine dikkat çekilmiştir. Bu kitabın sağlık alanında çalışan bütün meslektaşlarıma yararlı olmasını umarım. Kitabın oluşmasında emeği geçen değerli yazarlara ve yayınlanmasını sağlayan İKSAD Yayın ailesine teşekkür ederim.

"Dağlar, insanlar ve hatta ölüm bile yorulduysa, şimdi en güzel şiir, barıştır."

Dr. Ali ÜÇKAYABAŞI[1]

2023

[1] Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

BÖLÜM 1

NÖRON AKSİYON POTANSİYELİNİN OLUŞUM VE İLETİM MEKANİZMASI

Halil İbrahim ÖKSÜZ[1]
Saygın ŞAN[2]
Hale ÖKSÜZ[3]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10035261

[1] Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye. ORCID NO: 0000-0003-0084-6738. E-mail: haliloksuz@gmail.com
[2] Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye. ORCID NO: 0009-0003-3885-3551. E-mail: sayginsan.ys@gmail.com
[3] Çukurova Üniversitesi, Tup Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Adana, Türkiye. Orcid 0000-0003-2191-4066 Email : haleoksuz_90@hotmail.com

GİRİŞ

Bir organizmanın yaşam için gerekli kalp atışı ve solunum gibi temel fizyolojik süreçleri düzenlemenin yanı sıra çevrelerindeki eylemleri algılama, işleme ve bunlara yanıt verme yeteneği, sinir sisteminin nöronları arasındaki hızlı ve güvenilir iletişime bağlıdır. Bunun yanı sıra nöronlar ve hedef dokuları arasında bu görevi gerçekleştirmek için elektriksel ve kimyasal sinyallerin bir kombinasyonu kullanılır. (Billman ve ark. 2020)

Sinapstaki kimyasal sinyallerin elektrik sinyaline dönüştürülmesinin yanı sıra, nöronların içindeki ve nöronlar arasındaki sinyallerin elektriksel iletimi, iyonların hücre zarı boyunca geçişine izin veren seçici kanallar sayesinde gerçekleşmesi mümkündür.

Bu iyon kanallarının aktivitesi, nöronal membran potansiyelindeki değişikliklerle (voltaj kapılı kanallar), kimyasal ileticinin bağlanmasıyla (ligand kapılı kanallar) veya diğer bazı uyaranlarla (mekanik kapılı kanallar) düzenlenir.

İyon akışı; aktive edilmiş kanallardan iyon geçişi, hücrenin elektrokimyasal gradyantı ve sızıntı kanallarından iyon geçişleri sayesinde gerçekleşir. Bu nöronal membran potansiyelini, nöronun dinlenme membran potansiyeline göre daha negatife veya daha pozitife kaydırabilir. Yeterince büyük bir depolarize edici uyaran bir aksiyon potansiyelinin ateşlenmesiyle sonuçlanabilir, bu da nörotransmitter maddelerin sinapsa salınmasına ve ardından bilginin postsinaptik nörona geçişine yol açar. (Alberts ve ark. 2002)

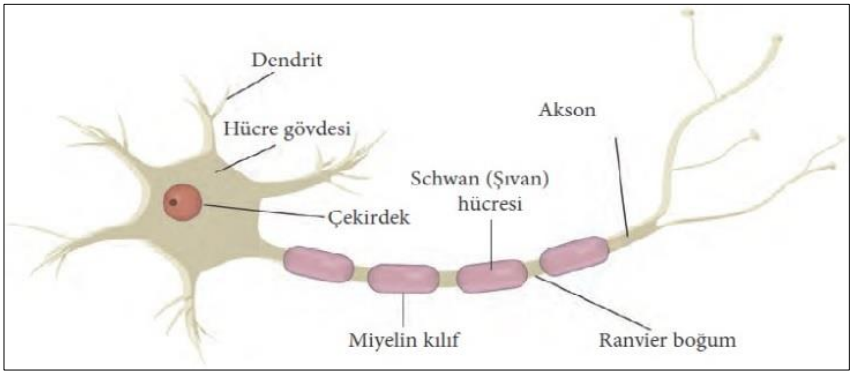
1.NÖRON YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

İnsan beyni yaklaşık 90 milyar nörondan oluşan oldukça karmaşık bir sistemdir (Azevedo ve ark., 2009). Beyin çok sayıda işlevi eş zamanlı organize edecek bir yeteneğine sahiptir. Kafatası içine bakıldığında beynin üç kat zar ile örtülü olduğunu görülür. Bu üç katman gri, pembe ve beyaz renklerle birbirinden ayırt edilebilir. Pembe ve beyaz rengin kaynağı sinir bağları iken gri renkli bölme ise sinir hücrelerinin (nöronların) kümeleşmesi ile oluşmuştur (Foster, 1996).

Tipik bir nöron dentrit, akson ve soma olmak üzere üç temel bölümde incelenebilir. Nöronun hücre gövdesi olan soma içerisinde çekirdek, mitokondri, endoplazmik retikulum ve ribozom gibi organellerin çoğunu barındırır ve yaklaşık 20 µm çapındadır. Genetik materyal bu bölümde bulunur. Nörotransmitter paketlenmesi ve hücre proteinleri birleştirimi yine

hücre gövdesinin işlevlerindendir (Tranquillo,2008). Dentritler, diğer hücrelerden uyarıcı ve inhibe edici impulsları alarak hücre gövdesine aktarır. Akson ise, hücre gövdesinden başka bir sinir hücresine veya kas hücresine sinyal ileten uzun bir sinir lifidir. Aksonlar çeşitli uzunluk ve çaplarda bulunabilir. Memeli aksonları genellikle 1-20 µm çapındadır ve bazılarının uzunluğu 1 m`ye kadar ulaşabilir. Bazı aksonlar, miyelin kılıfı adı verilen yalıtıcı bir tabaka ile kaplanabilir. Şekil 1'de görüldüğü gibi miyelin kılıfı süreksizdir ve Ranvier Boğumları ile düzenli araklılarla ayrılır (Zhang, 2019, Tranquillo, 2008, Malmivuo ve ark., 1995).

Şekil-1'de görülebildiği gibi, bir nöronun dendritinin başka bir nöronun aksonuyla etkileşime girdiği yere sinaps denir. Bigi, spike adı verilen elektriksel impulslar ile nöronlar arasında aktarılır. Presinaptik bir nörondan post sinaptik nörona gönderilen spike etkisi, bu iki nöronu birbirine bağlayan sinaptik bağın gücüne bağlıdır (Taherkhani ve ark., 2019**).** Tipik bir nöron saniyede 5-50 kez ateşlenir (Zhang, 2019).



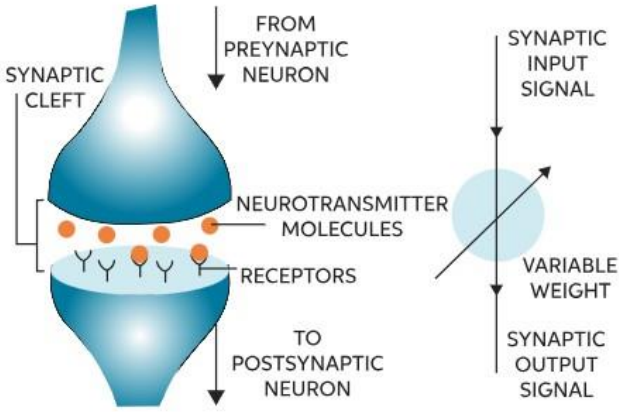
Şekil 1: Nöron yapısı (Barrett KE, Boitano S, Barman SM., 2019.)

Her nöronun ortalama 1.000 sinapsı vardır, ancak bu sayı büyük ölçüde değişebilir (Ermentrout ve ark., 2008). Bilgi tek yönlü olarak pre-sinaptik terminal olarak adlandırılan akson tarafından, postsinaptik terminal olarak adlandırılan dendrit tarafına doğru gider. Terminaller arasında bulunan boşluk yaklaşık 10-50 nm arasındadır ve sinaptik yarık adını alır (Tranquillo, 2008).

Sinapslarda impuls iletimi elektriksel ya da kimyasal yollarla olabilir. Beyinsapı, retina ve beyin korteksi gibi yapılarda bulunan elektriksel sinapslar bilgi iletimi konusunda oldukça hızlıdır. **Şekil-2'de** görüldüğü gibi iki nöron arasında gap junction denen kanallar aracılığı ile gerçekleşen serbest iyon hareketi elektrik akımına ve uyarılmaya neden olur. Presinaptik nöronda

oluşan akımın bir kısmı bu kanallardan postsinaptik nörona akar ve bu sayede nöronal senkronizasyon için zenin hazırlanmış olur. Kimyasal sinapslar daha sık rastlanan sinaps tipidir ve impuls iletimi nörotransmitterler aracılığı ile olur. Transmitter maddenin sentezlendiği, depolandığı ve serbestlendiği kısım presinaptik bölgedir. Nörotrasnmitterlerin salındığı sinaptik aralıktan sinyalleri alan ve ileten özelleşmiş yapı ise posstsinaptik bölgede bulunur(Arslan, 2009).

Merkezi sinir sistemi gelişimi sırasında, hücre dışı matriks (ECM) reseptörleri ve bunların ligandları, nöronlara aksonal ve dendritik projeksiyonların nereye ve ne zaman gönderileceği, bağlantılar kuracağı ve sinaps öncesi ve postsinaptik hücreler arasında sinapslar oluşturacağı konusunda bilgi veren, rehberlik molekülleri olarak anahtar rol oynar. Kararlı sinapslar oluştuğunda, birçok ECM reseptörü, nöronlar arasındaki kararlı bağlantıların korunmasını kontrol etme ve sinaptik esnekliği düzenleme işlevine geçiş yapar. Bu reseptörler ECM ligandlarına bağlanır ve onlar tarafından aktive edilir. Buna karşılık, ECM reseptörü aktivasyonu, nöronal yapıyı ve işlevi düzenlemek ve dolayısıyla canlı davranışını etkilemek için hücre iskeleti dinamiklerini ve sinaptik aktiviteyi kontrol eden aşağı yönlü sinyalleşme basamaklarını modüle eder. Sinaptik öncesi ve sonrası ortaklar arasındaki etkileşimlere aracılık eden hücre adezyon reseptörlerinin aktiviteleri de ECM bileşiminden güçlü bir şekilde etkilenir (Kerrisk ve ark., 2014).



Şekil 2: Sinaptik bağıntı. (https://www.chegg.com/learn/topic/presynaptic-neuron)

1.1.Postsinaptik Potansiyeller

Presinaptik hücreden salınan nörotransmiterler postsinaptik hücre zarında bulunan ve mekanik etkiyle açılan ligand kapılı reseptörlere bağlanır. Bunun sonucunda hücre zarı kısa bir süreliğine Na^+ iyonuna geçirgen hale gelir. Na^+ iyonunun içeri göçü negatif potansiyele sahip dinlenim membran potansiyelini pozitif yönde depolarize eder. Eksitite edici bu pozitif yönlü potansiyel değişim eksitatör post sinaptik potansiyel (EPSP) adını alır. Bu potansiyel değişim anidir ve etkisi zamanla azalır. Na^+ iyonunun yaptığı etki Ca^{++} iyonunun hücre içine göçü ile de mümkündür. Tek bir EPSP aksiyon potansiyeli oluşturacak voltaj değişimini sağlayamaz. Bunun için birden fazla EPSP uzaysal ve veya zamansal sumasyonlar ile depolarizasyon etkisini eşik değere ulaştırabilmelidir. Bir başka ifadeyle, birçok presinaptik nörondan eş zamanlı impulsun üretilmesi ya da bir presinaptik nörondan kısa aralıklarla birçok impulsun ateşlenmesi gerekir (Kaya ve ark., 2008).

Presinaptik nörondan salınan transmiterler her zaman eksitatör etki oluşturmazlar. Bazı nörotransmitter çeşitleri zarı negatif yönde etkileyerek hiperpolarizasyona sebebiyet verirler ve Aksiyon Potansiyeli oluşumunu zorlaştırıyor. Bu tür potansiyel değişimler inhibatör post sinaptik potansiyel (IPSP) adını alır. Bu etki, hücre içine giren Cl^- iyonu artışı ya da K^+ iyonunun hücre dışına çıkışıyla sağlanabilir(Arslan,2009).

Sinir hücre zarında yerel iyon akımları sonucu oluşan ve zarın belirli bir bölgesinde sınırlı kalarak yayılamayan potansiyellere elektrotonik potansiyel denir. Elektrotonik potansiyel, membran üzerinde bulunan voltaj bağımlı kanalları açabilecek voltaj değerine sahip değildir ve bu yanıyla Aksiyon Potansiyeli dışında nöron hücre zarında oluşan elektriksel değişimleri ifade ettiğinden nöronun pasif elektriksel özelliği olarak tanımlanabilir(Koester ve ark.,2000) Bu yerel akımlar membran potansiyelinin elektronegatifliğini azaltıcı yönde eksitatör veya elektronegatifliği arttırıcı yönde yani inhibatör etkide olabilirler (Arslan, 2009).

1.2.Nöron Elektriksel Özellikleri

Hücre zarı, hücre içi ve hücre dışı arasında bir arayüz olarak hücre ortamından bilgi almaktan sorumlu ana yapıdır. İyonların hücre içine ve dışına hareketi, bir sinyalin elektriksel iletiminin temelini oluşturur (Gatenby, 2019). Zardan geçen ve transmembran akımı adı verilen bir akım vardır. Transmembran akımı kapasitif akımın, iyonik akımın, sinaptik akımın ve

uyarı akımının toplamı olarak tanımlanabilir. Kapasitif akım, hücre zarının doğal kapasitansının bir sonucudur. İyonik akı, farklı iyon türlerinin akımlarının toplamıdır. Presinaptik hücreden salınan nörotransmitter tarafından bir sinaps aktive edildiğinde, sinaptik akımlar üretilir. Uyarıcı akım ise membrana uygulanan harici bir akımdır. Transmembran akım denklemi aşağıda **denklem 1'de** gösteridği gibi tanımlanabilir (Tranquillo, 2008, Destexhe, 1995).

$$I_m = I_c + I_i + I_s - I_{stim} \quad \textbf{(1)}$$

I_m = Transmembran akımı

I_c = Kapasitif akım

I_i = İyonik akım

I_s = Sinaptik akım

I_{stim} = Stimulus (uyarıcı) akım

Hücre zarı çift katmanlı bir lipit tabakasından oluşur ve dinlenme durumunda zarın iki tarafı arasında potansiyel bir fark vardır, bunun sonucunda hücre zarı bir kapasite değerine sahiptir. Membran kapasitansı aşağıdaki **denklem 2** (Ermentrout ve ark., 2008) ile hesaplanabilir.

$$c_m = \frac{k\varepsilon_0}{d} \quad \textbf{(2)}$$

Denklemde c_m membran kapasitansı, k yalıtkanın dielektrik sabitini, ε_0 boş uzay geçirgenliğini ve d membran kalınlığını ifade eder.

Ortasında gözenekler bulunan içi boş proteinlerden oluşan ve iyonların hücre içine veya dışına akışını sağlayan yapılara iyon kanalları denir. Kanal proteinleri hücre zarındaki delikler gibi çalışır. Hücre ve dokuların elektriksel özelliklerinin çoğu, iyonların bu kanallar boyunca hareket etmesiyle oluşur. Bu nedenle **denklem 3'de** görülebildiği gibi hücre içi ve hücre dışı arasında transmembran potansiyeli adı verilen bir voltaj farkı vardır. Hücreler iletimde olmadığında, transmembran potansiyeli -60 mV civarındadır ve bu değer dinlenim membran potansiyeli olarak bilinir (Malmivuo ve ark., 1995, Eisenberg, 1998).

$$V_m = V_i - V_e \quad \textbf{(3)}$$

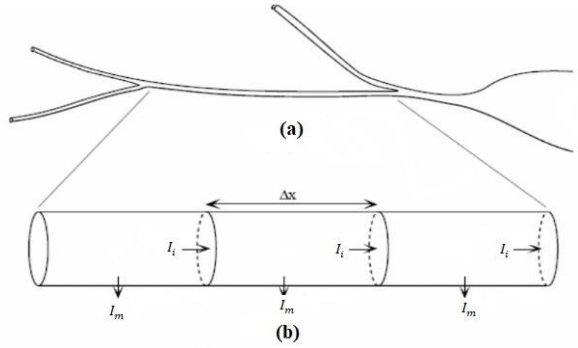
Denklemde V_m transmembran potansiyelini, V_i intraselüler potansiyel değerini ve V_e ise ekstraselüler potansiyel değerini ifade eder.

Membran potansiyelindeki herhangi bir pozitif değişime depolarizasyon, negatif değişime ise repolarizasyon denir. Membran gerilimi dinlenme halindeki zar geriliminin altındaysa bu durum hiperpolarizasyon olarak adlandırılır. Dendritlerden gelen uyarılar sonucunda hücre içi potansiyel farkının eşik adı verilen belirli bir değerin üzerine çıkması aksonlardan akan aksiyon potansiyelinin oluşmasına neden olur (Eisenberg, 1998).

1.3.Eşik Altı Sinyal İletimi ve Kablo Teorisi

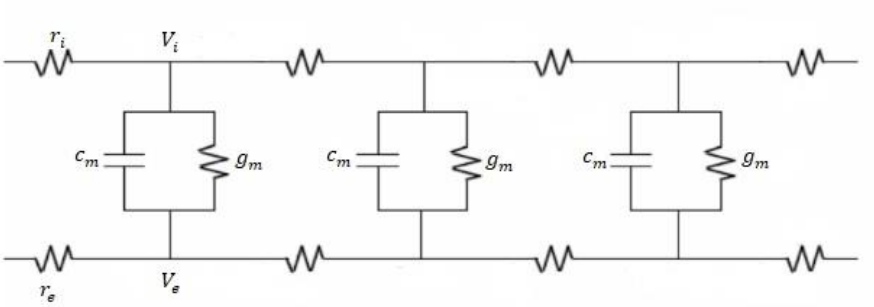
Kablo teoremi, sinir hücre zarının ince tüpünden meydana gelmiş dentrit veya akson yapılarını sabit yarıçaplı ideal bir silindir gibi düşünmeyi gerektirir. Hücre içi sitoplazma ile ekstraselüler bölge iyonik ortamlar olduğundan elektrik akımını iletir özelliktedir (Jack ve ark., 1983, Rall ve ark., 1973, Rinzel ve ark., 1974).

Şekil-3.a ve Şekil-3.b'de görüldüğü gibi, düzgün yarıçaplı bir silindir olarak tanımlanan dentrit veya aksonun sitoplazma içi akımları I_i ve hücre membranından ekstrasellüler bölgeye geçen iyon akımları I_m ile ifade edilmiştir. Membran üzerinden akan elektrik akımına gösterilen direnç r_m, zarın iç yüzeyinde oluşan sitoplazma direnci r_i ile zarın dış kısmında oluşan ekstraselüler direnç r_e den çok daha büyük olduğundan akımın büyük bölümü silindir eksenine paralel akma eğilimindedir (Coşkun ve ark., 2012).



Şekil 3: a) Dentrit ve aksonların grafik gösterimi, b) Geometrik gösterimi (Coşkun ve ark., 2012).

Şekil-4'te bir hücreye ait elektriksel kablo modellemesi gösterilmiştir. Kablo teoremine ait uzay sabiti değerinin hesaplanışı **denklem 4** ve zaman sabiti değerinin hesaplanışı **denklem 5** ile ifade edilir. Bu denklemlerde τ_m, membran zaman sabitini ifade ederken, λ ise uzay sabitini ifade eder. Uzay sabiti değerinin membran direncinin artışıyla arttığı ve intrasellüler direnç artışıyla azaldığı görülebilir. Membran zaman sabiti τ_m ise, pasif membran direnci ve kapasitansın çarpımı olarak tanımlanır.



Şekil 4: Elektriksel kablo modeli r_i zarın iç yüzeyine ait sitoplazma direnci, r_e zarın dış kısmını ifade eden ekstrasellüler direnç, c_m zar kapasitansı, g_m hüzre zarı iletkenliği, V_i hücre içi potansiyel, V_e hücre dışı (ekstrasellüler) potansiyel değerlerini ifade eder.(Coşkun ve ark. 2012)

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i + r_e}} \qquad (4)\ (\text{Birön, 2003, Coşkun ve ark., 2012})$$

$$\tau_m = r_m . c_m \qquad (5)\ (\text{Rall, 1959})$$

Uzay sabitinnin yaklaşık değeri hesaplanmak istendiğinde denklem 4'deki r_e direnci ihmal edilebilmektedir. Bunun sebebi hücre dışı eksenel direncin hücre içi ile karşılaştırıldığında ihmal edilebilecek kadar küçük olmasıdır (Birön, 2003).

Merkezi sinir sisteminde yer alan her bir sinir hücresi, diğer sinir hücreleri tarafından sürekli bir impuls iletimine maruz kalır. Bilgi yağmuru altındaki bu post-sinaptik sinir hücresinin görevi sinyallerin entegrasyonunu gerçekleştimektir ve bu olay nöronal entegrasyon ismini alır. Basitçe nöronal entegrasyon, aksonun hücre gövdesine yakın kısmında yer alan tetikleme bölgesine dentrit ve soma üzerinden pasif olarak gönderilen sinyallerin toplamıdır. Aksiyon Potansiyelinin oluşmadığı bu pasif iletim safhası uzay ve zaman sabiti kavramlarından etkilenerek oluşan potansiyelin zaman ve uzunlukla ilgili denklemlere bağlı olarak azalmasıyla sonuçlanır.

Tetikleme bölgesine Aksiyon Potansiyeli oluşturabilecek yeterlilikte yani eşik değerde depolarizasyonun oluşması zamansal (temporal) ve uzaysal (spasyal) sumasyonlarla mümkündür. Uzun zaman sabiti olan nöronlarda sumasyon kapasitesi yüksektir. Uzay sabiti büyük olan nöronlarda ise yerel depolarizasyonlar tetikleme bölgesine daha az kayıpla ulaşırlar.

Presinaptik ve postsinaptik hücre bağlantılarının büyük çoğunluğu post sinaptik sinir hücrenin dentrit bölgesiyle kurulur. Bu durum bize elektrotonik iletimde dentritlerin önemli bir yolak olduğunu gösterir. Tetikleme bölgesindeki farklı tip voltaj bağımlı kanalların oranı ise sinaptik girdilere nasıl yanıt verileceğini belirler (Kaya ve ark., 2008).

2.MEMBRAN POTANSİYELİNİN ÖZELLİKLERİ VE HESAPLANMASI

Uyarılabilir bir hücre, hücre zarı boyunca akan net iyon akımı olmadığında kararlı bir potansiyele sahiptir.

Açık bir iyonik kanalda, kanal boyunca iyonların net akışını iki faktör belirler: zar potansiyeli ve hücre içi-hücre dışı arasındaki iyon konsantrasyonlarındaki farklılıklar.

Hücre içi negatif potansiyele sahip olduğundan, elektrik kuvveti pozitif yüklü iyonları (sodyum, potasyum ve kalsiyum gibi katyonlar) hücre içine doğru akma eğilimine yönlendirmiş olacaktır.

Bu nedenle elektriksel kuvvetler; sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının içeriye akışını, klor iyonlarının ise dışarıya akışını yönlendirecektir.

"Konsantrasyon kuvveti" tarafından üretilen iyon hareketinin yönü, hücre içi ve hücre dışı bölmeler arasındaki iyon için konsantrasyon farklılıklarına bağlıdır.

Sodyum, kalsiyum ve klor iyonları, hücre içine kıyasla daha yüksek hücre dışı konsantrasyonlara sahiptir. Potasyumun ise hücre içi konsantrasyonu, hücre dışı konsantrasyonundan daha fazladır.

Yani konsantrasyon kuvvetleri, sodyum, kalsiyum ve klor iyonlarının içeri akışını ve potasyum iyonlarının dışarı akışını yönlendirir. Belirli bir iyon için elektrik ve konsantrasyon kuvvetlerinin dengelendiği zar potansiyeli, belirli bir iyon için denge veya Nernst potansiyeli olarak adlandırılır.

2.1.Sodyum-Potasyum ATPaz

Memeli hücrelerinde, Na^+ iyon konsantrasyonu hücre dışında (yaklaşık 142mM) iken hücre içerisinde daha düşük konsantrasyonda Na^+ (yaklaşık 10mM)'dır. K^+ iyon konsantrasyonu ise hücre dışında (yaklaşık 5Mm) hücre içerisinde ise daha yüksek konsantrasyonlu K^+ (yaklaşık 140mM)'dır. Hücre içi yüksek K^+ ve düşük Na^+ iyon konsantrasyonları, plazma zarında bulunan Sodyum-Potasyum ATPaz sayesinde korunur.

Sodyum-Potasyum ATPaz Genel Reaksiyonu:

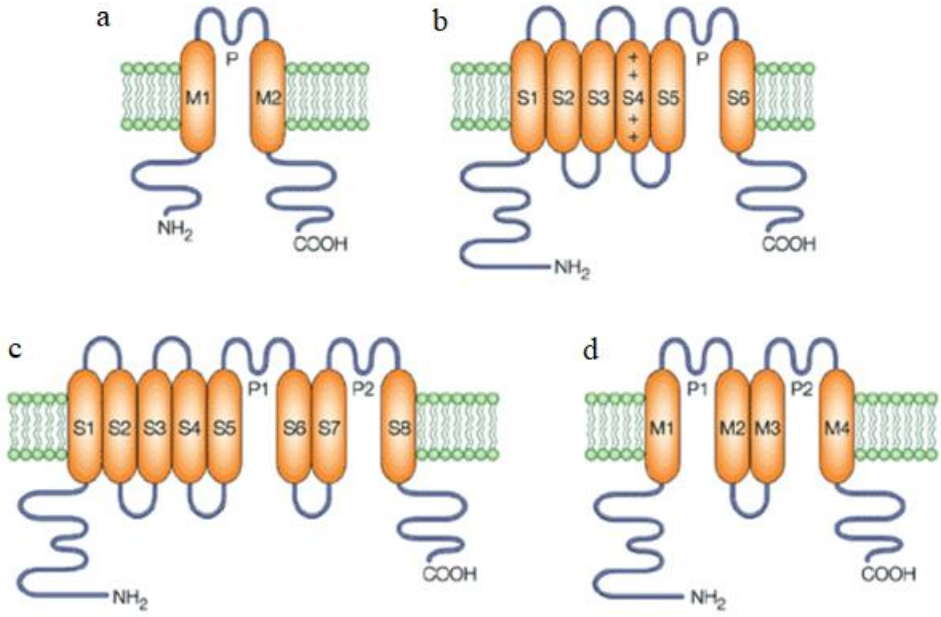
$3Na^+(in) + 2K^+(out) + ATP + H_2O <=> 3Na^+(out) + 2K^+(in) + ADP + P_i$ (6) (Bublitz et al., 2010; Toyoshima and Cornelius, 2013).

Hücreye giren her iki pozitif yük için, üç pozitif yükün hücre dışına çıkması sonucu, 50−70 mV'luk bir transmembran potansiyeli oluşumuna katkı sağlar ve çok büyük öneme sahiptir.

2.2.Potasyum Kanalları

Potasyum kanalı, nöronal hücrelerde de yaygın şekilde bulunan zar proteinlerinin büyük bir parçasıdır. Hem merkezi hem de periferik nöronlarda, membran depolarizasyonu sırasında ve aksonal iletimde önemli roller oynamaktadır.

K^+ kanalları, **(Şekil-5)** K^+'u seçici olarak membran boyunca taşır, hücreleri hiperpolarize eder, membran potansiyelini ayarlar ve aksiyon potansiyelinin süresini kontrol eder.



Şekil 5: Dört ana potasyum kanalı sınıfı a) 2TM/P kanalları içe doğru doğrultulan K+ kanalları b) Ligand kapılı ve voltaj kapılı K+ kanalları arasında baskın sınıf olan 6TM/P kanalları. c) 8TM/2P kanalları d) K2P Sızıntı kanalları (Voltaj kapılı K+ kanallarında voltaj algılamadaki rolünü belirtmek için artı işaretleriyle işaretlenmiştir.) (Goldstein, S. A., Bockenhauer, D., O'Kelly, I. & Zilberberg, N., 2001)

2.2.1.K2P Sızıntı Kanalları (İki Gözenekli K+ Kanalları)

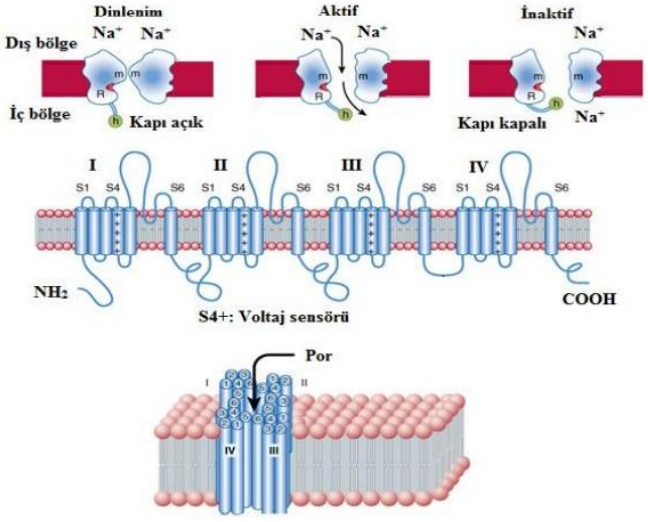
Voltaj sensörüne sahip olmayan, sızıntı akımlarının oluşmasına neden olan K2P kanalları birçok hücre tipinde dinlenim zar potansiyelinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu kanallar özellikle uyarılabilen hücrelerde zar potansiyelini uyarılma eşiği altında tutup stabilize ederek depolarizasyonu dizginlemeye çalışırlar. Böylece hücresel uyarılabilirliğin düzenlenmesi ve kontrol edilmesinde çok önemli rol oynayan kanallardır. (Kim D. Ve ark, 2005)

2.3.Sodyum Kanalları

Sodyum (Na^+) kanalları **Şekil-6'da** görüldüğü gibi istirahat durumunda kapalı ve inaktif durumdadır ama aksiyon potansiyeli oluşumu ile membran depolarizasyonuna yanıt olarak kanal boyunca aktivasyon-inaktivasyon döngüsü şeklinde değişikliklere uğrar. Konsantrasyon gradyenti, geçici olarak kanalın açılmasına izin verir ve Na^+ iyonları hücre içine doğru

akar. Böylece akım içe doğru geçerek membranı eşik değerine yaklaştırarak aksiyon potansiyelinin oluşmasını sağlar.

Kanal bu özelliği sebebiyle nöronal uyarım, kas kasılması, nörotransmiter salınımı gibi fizyolojik aktivitelerde oldukça önemli rol oynar. Voltaj kapılı sodyum kanalları vasıtasıyla gerçekleşen Na^+ akımı, hücre membranında hızlı bir depolarizasyona sebep olmaktadır. Bu sayede sinir ve kas gibi uyarılabilir hücrelerde, en temel enformasyon birimi olan ve iletimin uzun mesafeler boyunca sönümlenmeden ilerlemesini sağlayan aksiyon potansiyellerinin oluşumu ve yayılmasında önemli bir rol almaktadırlar. Dolayısıyla bu kanallar kas kasılması, nöronal ateşleme, hormon sekresyonu, nörotransmiter salınımı gibi hücresel aktivitelerde çok büyük öneme sahiptir.



Şekil 6: Voltaj kapılı sodyum kanalının temel görünüşü, aktivasyon ve inaktivasyon durumu (Katzung BG MS, Trevor AJ., 2006.)

2.4.Nernst Denklemi

Bir zar boyunca z yüklü bir iyonun potansiyelini hesaplamak için kullanılan fizyolojik bir uygulamadır. Hücre içi ve hücre dışı iyon derişimi sonucu nernst potansiyeli **(denklem 7)** belirlenir.

$$E = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[\text{ion outside cell}]}{[\text{ion inside cell}]} = 2.3026 \frac{RT}{zF} \log_{10} \frac{[\text{ion outside cell}]}{[\text{ion inside cell}]} \quad (7)$$

(Enderle ve ark. 2010)

E : Hücre potansiyeli
R : İdeal gaz sabiti (kelvin/joule)
T : Sıcaklık (K)
z : Hücre reaksiyonunda veya yarım reaksiyonda aktarılan elektronların sayısı,
F : Faraday Sabiti (coulomb/mol)
[ion outside cell] : İyonun hücre dışı konsantrasyonu (mol/m^3)
[ion inside cell] : İyonun hücre içi konsantrasyonu (mol/m^3)

37 °C sıcaklık ve (+1) değerlikli bir iyon için Nernst Denge Potansiyeli **(denklem 8)**;

$$E_{\text{Zar}} = 61.5mV \log_{10}\left(\frac{[X^+]_{\text{dış}}}{[X^+]_{\text{iç}}}\right) \quad (8)$$

(Enderle ve ark. 2010)

şeklinde ifade edilir.

Tablo-1'de görüldüğü gibi nernst denge potansiyelinde, elektrik ve konsantrasyon kuvvetlerinin dengelenmesi nedeniyle belirli bir iyon için içe ve dışa doğru akım hareketleri dengelenir. Spesifik bir iyon için akım hareketinin yönü her zaman membran potansiyelini o spesifik iyon için denge potansiyeline geri getirme eğilimindedir.

Tablo-1
Denge potansiyelini belirleyen iyonların hücre zarı konsantrasyon değerleriv(A.A. Ramahi, R.L. Ruff, 2014)

İyon	Denge Potansiyeli
Klor	-95 (Dinlenme Potansiyeli)
Dinlenme Potansiyeli	-95
Kalsiyum	>100
Potasyum	-105
Sodyum	65

2.5.Goldman-Hodgkin-Katz Denklemi

Birden fazla iyon için aynı anda geçirgen olan bir zarda membran potansiyelinin oluşmasını anlamanın en kolay yolu ise **Goldman-Hodgkin-Katz** eşitliğini **(denklem 9)** kullanmaktır.

Tüm iyonlar dikkate alındığında, dinlenim zar potansiyeli hesabı,

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_{Na}[Na^+]_{out} + P_K[K^+]_{out} + P_{Cl}[Cl^-]_{in}}{P_{Na}[Na^+]_{in} + P_K[K^+]_{in} + P_{Cl}[Cl^-]_{out}} \right) \quad (9)$$

(https://eubam2.ege.edu.tr)

E_m : Membran potansiyeli (joule/coulomb)
R: İdeal Gaz Sabiti (kelvin/joule)
T: Sıcaklık (K)
F: Faraday Sabiti (coulomb/mol)
P_{ion} : İyon seçiciliği (metre/saniye)
$[ion]_{out}$: İyonun hücre dışı konsantrasyonu (mol/m^3)
$[ion]_{in}$: İyonun hücre içi konsantrasyonu (mol/m^3)

3.SİNİRLERDE SİNYAL İLETİMİ

Sinir hücreleri miyelinli ve miyelinsiz olmak üzere 2'ye ayrılır.

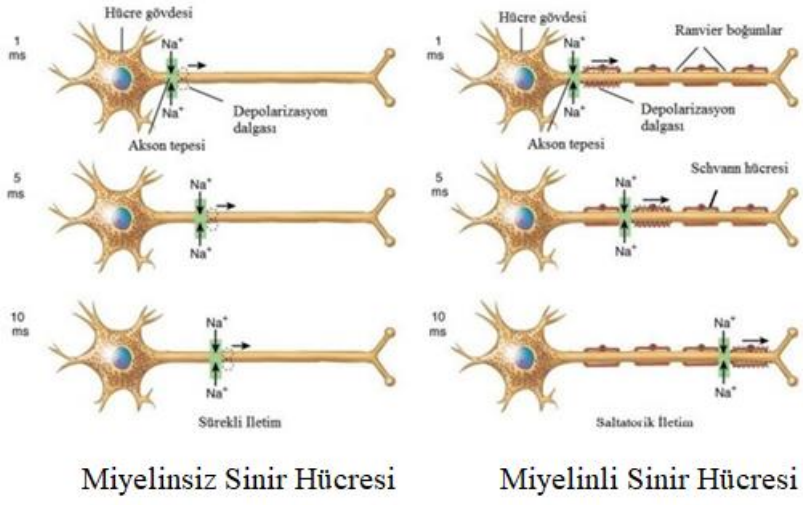
İnsan vücudundaki geniş çaplı miyelinli aksonlar, 100-120 m/s üzerindeki hızlarda sinyalleri iletebilir.

Oysa küçük çaplı miyelinsiz lifler yalnızca 0,5-2,0 m/s iletim hızlarında iletebilir.

Şekil-7'de görüldüğü gibi nöronal aksonlar boyunca aksiyon potansiyeli yayılımının hızı, miyelinasyonla büyük ölçüde artar. Miyelin kılıflı sinir hücrelerinde, voltaj kapılı sodyum kanalları sadece Ranvier boğumlarında olduğu için bilgi aktarımı sıçrayarak yani saltatorik şekilde ilerler. Bir ranvier boğumundaki depolarizasyon, bitişik boğumdaki depolarizasyonu tetiklemek için akson zarı içindeki pozitif yükün hızla yayılmasına neden olur ve bu böyle devam eder. Yani, aksiyon potansiyeli bir boğumdan diğerine sıçrayarak saltatorik iletim gerçekleştirir.

Aksiyon potansiyeli yayılma hızı, bilgiyi hızlı bir şekilde beyinde işlemek veya istemli kas kasılmasını kontrol etmek için nöronal aksonlar boyunca hızlı bir şekilde aktarılmalıdır.

İnsan kafasının içinde miyelinsiz nöronlardan oluşan bir beyni düşünecek olursak, gerekli iletim hızlarını elde etmek için çok büyük çaplı aksonlara sahip olmaları gerekirdi.



Şekil 7: Miyelinsiz ve Miyelinli Sinir Hücreleri (Falces, J.R., ve ark., 2005.)

3.1.Aksiyon Potansiyelinin Yayılması

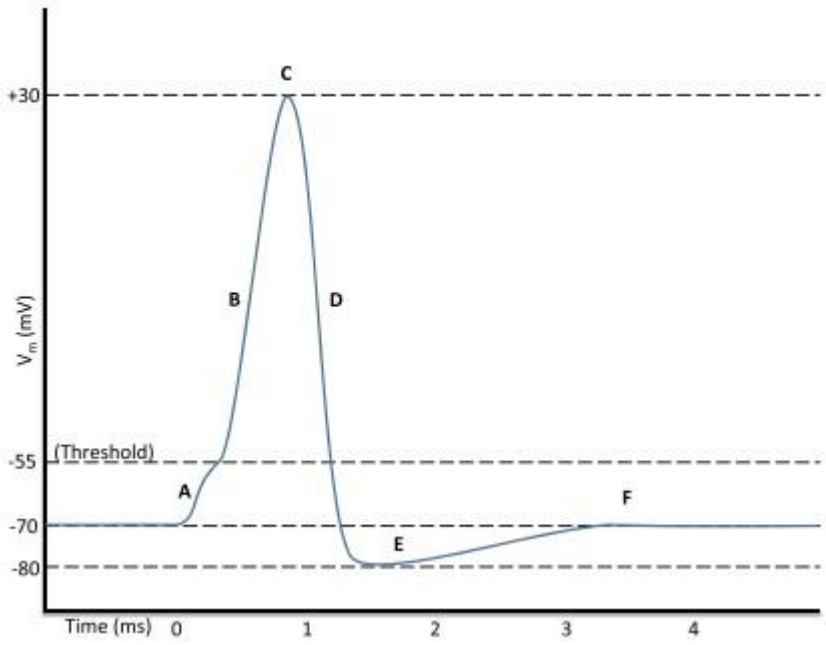
Membranı geçici olarak depolarize etmek için membranın küçük bir bölgesinde sodyum kanalları geçici olarak açılır. Aksiyon potansiyelinin önemli bir özelliği kendi kendine yayılmasıdır (Yani, zarın küçük bir bölgesinin depolarizasyonu komşu sodyum kanallarının açılmasını tetikler, böylece bir depolarizasyon dalgası hücrenin uzunluğu boyunca devam eder).

Depolarizasyon dalgası membranın bir bölgesinde aksiyon potansiyeli tetiklendiğinde, voltaj kapılı sodyum kanalları geçici olarak başka uyaranlara yanıt vermez hale gelir yani inaktive olur ve sodyum kanalları normal dinlenme durumuna dönene kadar membranın o bölgesinde başka bir aksiyon potansiyeli oluşamaz bu duruma refrakter periyot denir. Dinlenim membran potansiyelinin yeniden sağlanması sodyum kanallarını deaktive eder ve membran depolarize edici uyaranlara karşı yeniden duyarlı hale gelir. Sodyum kanallarının inaktivasyonunun neden olduğu tepkisizlik dönemine mutlak refrakter dönem denir.

Aksiyon potansiyeli, akson tepeciğinde başlatılan ve iyon geçirgenliği açısından farklı seçiciliğe sahip çeşitli iyon kanallarının yüksek düzeyde koordineli sıralı aktivasyonu yoluyla akson terminaline doğru yayılan ya hep ya hiç yasasına uyumlu elektriksel bir dalgadır. Aksiyon potansiyelleri epsps veya ipsps gibi dereceli sinyaller değildir ve bunun anlamı ya tamamen başlatılır ya da hiç başlatılamazlar. Bir aksiyon potansiyelinin şekli **(Şekil-8)**

sinir sistemindeki birçok nöron türü arasında nispeten tutarlı olsa da, iyon kanalı özelliklerindeki farklılıklar bazı farklılıklar ortaya çıkarır (Kress ve ark., 2009). Akson tepeciği, kritik bir membran potansiyeline, yani eşik potansiyeline ulaşıldığında aktive olan voltaj kapılı Na^+ kanallarının çok yüksek bir konsantrasyonunu içerir. Eşik potansiyeli, dinlenme durumunun yaklaşık 10 mV'luk bir membran depolarizasyonunu ifade eder. Voltajdaki bu değişiklik, voltaj kapılı Na^+ kanalında konformasyonel bir değişiklikle sonuçlanır ve bu da iyon geçişleri için merkezi bir gözenek sunar (Cascio ve ark., 2016).

Ligand Kapılı İyon Kanallarının (ligand kapılı glutamat reseptör ailesi üyeleri gibi) aktivasyonundan kaynaklanan EPSP'ler nöronal membran potansiyelini (Vm), dinlenme potansiyelinden (~ 70 mV) eşik potansiyeline (~ 55 mV) doğru depolarize eder. Eşik potansiye ulaşıldığında Voltaj kapılı Na^+ kanalları açılmaya başlar ve bu durum hücre dışına yoğun Na^+ göçü ile nöronal membranın daha fazla depolarizasyonuna izin verir. Artan Na^+ geçirgenliğiyle beraber membran potansiyeli Sodyum Nernst denge değeri (E_{Na})'ya (~ + 55 mV) doğru yükselme eğilimi gösterse de birkaç sınırlayıcı etken tepe potansiyel değerini daha aşağı bir seviyede tutar. Membran depolarizasyonu aynı zamanda açılma kinetiği daha yavaş olan voltaj kapılı K^+ kanallarını da açtığından Aksiyon Potansiyelinin tepe noktası pozitif potansiyel değerlere ulaşsa da E_{Na} değerine kadar yükselemez. K^+ çıkışının başlamasının yanı sıra voltaj kapılı Na^+ kanallarının yavaş inaktivasyonu Aksiyon Potansiyelinin tepe değerini belirleyip repolarizasyonunun başlamasına neden olur. Membran potansiyeli, Potasyum Nernst değeri (E_K)'ye (~ -80 mV) doğru düşüşe geçer ve zarda hiperpolarizasyon oluşur. Voltaj kapılı Na^+ kanallarının inaktivasyonu, K^+ kanalarının kapanışı ve sızıntı kanalları ile Na^+/K^+ ATPaz elektrojenik pompasının etkinlikleri dinlenim membran potansiyelinin yeniden denge değerine oturmasını sağlar (Cascio ve ark., 2016). Böylece, hücre zarının bu bölgesinden bir potansiyel dalga membran zarının bitişik komşusuna iletilmiş olur.



Şekil 8: Bir aksiyon potansiyelinin temsili gösterimi. EPSP ler ile eşik değere ulaşım (A), Depolarizasyon evresi (B), Aksiyon Potansiyeli tepe genliği (C), Repolarizasyon evresi (D), Hiperpolarizasyon evresi (E), Dinlenim Membran Potansiyeli (F) (Cascio ve ark., 2016).

SONUÇ

Nöronlar birbirleriyle ve diğer hücrelerle elektrokimyasal mekanizmalar yoluyla etkileşime girer. Her nöronun yüzlerce sinapsı vardır ve sinapslarda sinyal iletimi elektriksel ya da kimyasal yollarla gerçekleşebilir. Kimyasal yolakta iletilen nörotransmiterler türüne göre eksitatör ya da inhibatör etkide olabilir. Tek bir presinaptik sinir hücresinden salgılanan eksitatör etkideki nörotransmiterlerin postsinaptik hücrede oluşturduğu pozitif yönlü potansiyel değişim, sinyal hattının çalışması için gerekli olan aksiyon potansiyelini oluşturabilecek yeterlilikte değildir. Postsinaptik sinir hücresinin genellikle dentrit uzantılarına ulaşan bu potansiyel değişimler hücre gövdesinden geçerek aksonun özelleşmiş tetikleyici bölgesine doğru elektrotonik iletim kanunlarına uyarak ilerler. Aksiyon potansiyelinin oluşabilmesi için, postsinaptik sinir hücresi aksonunun tetikleyici bölgesine birden fazla eksitatör etkinin uzaysal ve/veya zamansal sumasyonlara uğrayarak iletilmesi ve hücre zarı voltaj değerini, voltaj bağımlı Na^+ kanallarının açılmaya başlayacağı eşik seviyesine

çıkarabilmesi gerekir. Sonuç olarak, postsinaptik hücrede yeni bir aksiyon potansiyeli oluşturulmuş olur ve sinyal akson boyunca sabit potansiyel değerini koruyarak uç kısımlara doğru aynı döngüyü bir sonraki sinir hücresine tekrarlatabilmek amacıyla ilerleyişini sürdürür. Milyarlarca nörondan oluşmuş insan beyni, çok sayıda karmaşık işlevi bu yapılaşma sayesinde eş zamanlı olarak organize edebilmektedir.

KAYNAKLAR

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). The lipid bilayer. In Molecular Biology of the Cell. 4th edition. Garland Science.

Arslan, D. (2009). Elektroensefalografik fokal epileptik deşarjlar ve jeneralizasyon belirteçleri.

Azevedo, F. A., Carvalho, L. R., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferretti, R. E., Leite, R. E., ... & Herculano-Houzel, S. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. Journal of Comparative Neurology, 513(5), 532-541.

Baslo B. (2002). Transmembran Potansiyelleri. İstanbul : Türk EEG-EMG Derneği.

Billman, G. E. (2020). Homeostasis: the underappreciated and far too often ignored central organizing principle of physiology. Frontiers in physiology, 2020.

Beyazyüz, M. F. (2019). Electrıcal Propertıes Of The Neuron And Electrıcal Modellıng Of Passıve Neuron Cell Membrane. The Journal of Cognitive Systems, 4(2), 62-65.

Birön, E. (2003). Akson (Doctoral dissertation, Fen Bilimleri Enstitüsü).

Bublitz, M., Poulsen, H., Morth, J. P., & Nissen, P. (2010). In and out of the cation pumps: P-type ATPase structure revisited. *Current opinion in structural biology*, *20*(4), 431-439.

Cascio M., Kotermanski S. E. (2016). Neuronal Action Potentials and Ion Channel Allostery. Encyclopedia of Cell Biology, Second Edition, Volume 1, Allostery Edited by Ralph A. Bradshaw, Philip D. Stahl, Encyclopedia of Cell Biology, Academic Press, (s. 244–251).

Coskun C. Kerevitte (Astacus Leptodactylus) Varsayılan Voltaj Kapılı Sodyum Kanalı Alfa Alt Birimi Geninin Klonlanması Ve Kanal Proteininin Moleküler Özelliklerinin Belirlenmesi (tez). Ankara, Çukurova Üniversitesi. 2016.

Coşkun, Ö., Kahriman, M., Çömlekçi, S., & Özkorucuklu, S. (2012). Sinir Hücresinin Pasif Kablo Modellemesi Ve Simülasyonu. Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi, 27(1).

Daroff, R. B., & Aminoff, M. J. (2014). *Encyclopedia of the neurological sciences*. Academic press.

Destexhe, A., Mainen, Z. F., & Sejnowski, T. J. (1995). Synaptic currents, neuromodulation and kinetic models. Chapter (pp 956–959) in: The Handbook of Brain Theory and Neural Networks (Arbib M, Ed).

Eisenberg, B. (1998). Ionic Channels İn Biological Membranes-Electrostatic Analysis Of A Natural Nanotube. Contemporary Physics, 39(6), 447-466.

Enderle, John (2005-01-01), Enderle, John D.; Blanchard, Susan M.; Bronzino, Joseph D. (eds.), "Bioelectric Phenomena", Introduction to Biomedical Engineering (Second Edition), Biomedical Engineering, Boston: Academic Press, pp. 627–691, doi:10.1016/b978-0-12-238662-6.50013-6, ISBN 978-0-12-238662-6, retrieved 2020-10-23

Ermentrout, B., & Terman, D. H. (2010). Mathematical foundations of neuroscience (Vol. 35, pp. 331-367). New York: springer.

Falces, J. R., Trigueros, A. M., Useros, L. G., Carreño, I. R., & Irujo, J. N. (2005). A mathematical analysis of SFAP Convolutional Models. *IEEE transactions on biomedical engineering*, *52*(5), 769-783.

Foster-Deffenbaugh, L. A. (1996). Brain Research And İts İmplications For Educational Practice. Brigham Young University.

Gatenby, R. A. (2019). The Role Of Cell Membrane İnformation Reception, Processing, And Communication İn The Structure And Function Of Multicellular Tissue. International Journal Of Molecular Sciences, 20(15), 3609.

Goldstein, S. A., Bockenhauer, D., O'Kelly, I., & Zilberberg, N. (2001). Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(3), 175-184.

Jack, J. J. B., Noble, D., & Tsien, R. W. (1975). Electric Current Flow İn Excitable Cells.

K.E. Barrett, S. Boitano, S.M. Barman, *et al.* Ganong's Review of medical physiology (26th edn), Lange, New York (2019).

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Eds.). (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4, pp. 1227-1246). New York: McGraw-hill.

Katzung, B. G. (2012). *Basic and clinical pharmacology*.

Kaya, M. (2008). Nöronal Uyarılabilirliğin Kontrolü: Uyarıcı ve İnhibe Edici Sinaptik Geçiş. [yazan] İbrahim Bora, Naz Yeni ve Candan Gürses. Epilepsi. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 2008, 2, (s. 15-28).

Keleş, E., Çepni, S. (2006). Beyin ve öğrenme. Journal of Turkish Science Education, 3(2), 66-82.

Kerrisk, M. E., Cingolani, L. A., & Koleske, A. J. (2014). ECM Receptors İn Neuronal Structure, Synaptic Plasticity, And Behavior. Progress in brain research, 214, 101-131.

Kim, D. (2005). Physiology And Pharmacology Of Two-Pore Domain Potassium Channels. *Current pharmaceutical design*, *11*(21), 2717-2736.

Koester, J. ve Siegelbaum, S. A. (2000). Nöronun Pasif Elektriksel Özellikleri. [yazan] E R Kandel, J H Schwartz ve T M Jessell. [çev.] E O Köylü. Prıncıples Of Neural Scıence. s.l. : McGraw-Hill Professional, 2000, 8, (s. 140-149).

Kress, G. J., & Mennerick, S. (2009). Action potential initiation and propagation: upstream influences on neurotransmission. Neuroscience, 158(1), 211-222.

M.F. Bear, B.W. Connors, M.A. Paradiso Neuroscience: exploring the brain(4th edn.), Wolters Kluwer, New York (2015)

Malmivuo, J., & Plonsey, R. (1995). Bioelectromagnetism: Principles And Applications Of Bioelectric And Biomagnetic Fields. Oxford University Press, USA.

Taherkhani, A., Belatreche, A., Li, Y., Cosma, G., Maguire, L. P., & McGinnity, T. M. (2020). A review of learning in biologically plausible spiking neural networks. Neural Networks, 122, 253-272.

Toyoshima, C., & Cornelius, F. (2013). New crystal structures of PII-type ATPases: excitement continues. *Current opinion in structural biology*, *23*(4), 507-514.

Tranquillo, J. V. (2008). Quantitative neurophysiology, vol.21.

Rall, W. (1959). Branching Dendritic Trees And Motoneuron Membrane Resistivity. Experimental neurology, 1(5), 491-527.

Rall W., Rinzel J. (1973). Branch Input Resistance and Steady Attenuation for Input to One Branch of a Dendritic Neuron Model, Journal Biophysics, vol. 13. (s.648-688).

Rinzel, J., Rall, W. (1974). Transient Response in a Dendritic Neuronal Model for Current Injected at One Branch, Journal Biophysics. Vol 14, (s.759- 790).

Zhang, J. (2019). Basic Neural Units Of The Brain: Neurons, Synapses And Action Potential. arXiv preprint arXiv:1906.01703.

https://www.chegg.com/learn/topic/presynaptic-neuron

BÖLÜM 2

AMİNOGLİKOZİD GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN İŞİTSEL ve VESTİBÜLER ETKİLERİ

Uzm. Ody. Tuğba URAL[1]
Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR[2]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10035271

[1] Karabük Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Odyometri Programı, Karabük, Türkiye. tugbaural@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-6936-64791
[2] Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye. mehmetozdemir@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-9506-01312

GİRİŞ

Uzun yıllardır aminoglikozid grubu antibiyotikler tüm dünyada yaygın olarak görülen gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik pratikte kullanılan ilk aminoglikozid, *Streptomyces griseus*'tan türeyen ve *Mycobacterium tuberculosis'e* karşı ilk etkili ajan olan streptomisindir (Bethesda 2012). Aminoglikozidler klinik olarak gerekli antibiyotikler olmasına rağmen, tedavinin dozunu ve süresini sınırlayan, böbreğe ve iç kulağa toksisite oluşturmakta ve bu toksisitenin altında yatan mekanizmalar 70 yılı aşkındır araştırılmaya devam etmektedir (Jiang, Karasawa ve diğerleri 2017). Aminoglikozidlerin işitsel ve vestibüler toksisitesi uzun zaman sonucu kendini göstermekte ve geri dönüşümsüz bir hücre kaybı olmaktadır (Kim, Hemachandran ve diğerleri 2022). Aminoglikozid grubunun; genel özellikleri, kullanımı için endikasyonları, etki mekanizmaları, kullanım şekli, ototoksik etkileri ve bunlardan korunma yolları bu bölümde anlatılmaktadır. Aminoglikozid grubunun işitsel ve vestibüler toksisitesi üzerinde ayrıca durulmuştur.

1. AMİNOGLİKOZİD GRUBU ANTİBİYOTİKLER ve KULLANIM ALANLARI

1.1. Aminoglikozid Grubu Antibiyotikler ve Genel Özellikleri

Aminoglikozid antibiyotikleri, geniş spektrumlu antibakteriyel bileşiklerdir ve sıklıkla gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar (Laurell 2019). Aminoglikozidler; streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin gentamisin, tobramisin, sisomisin, netilmisin ve diğerlerini içeren; gram negatif bakterilerle olan ciddi enfeksiyonlarda bir β-laktam antibiyotik grubu ile kombine edilerek kullanılan doğal ya da yarı sentetik maddelerdir. Aminoglikozid grubu, kimyasal yapıları yönünden benzerlik gösterir; molekülleri bir heksoz (aminosiklitol) kısmına bağlı amino şekerlerden oluşur ve suda eriyebilme özelliğine sahiptir (Deck ve diğerleri 2018).

Aminoglikozidler moleküllerindeki polikatyonik gruplardan dolayı lipofilik özelliği zayıf bazlardır. Bu yüzden rahatlıkla bakteri hücrelerine giriş yapabilirler. Fizikokimyasal özellik olarak lipofilik özelliği zayıf antibiyotik grubu oldukları için mide ve bağırsaklarda emilimleri zayıftır (Deck ve diğerleri 2018, Laurell 2019).

Tüberküloz tedavisi için çok yaygın olarak kullanılan aminoglikozidlerin çeşitli kullanım alanları vardır. Gram-negatif ve gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonlarında, kistik fibrozis hastalarında, karmaşık

idrar yolu enfeksiyonlarında, peripartum ve yenidoğan enfeksiyonlarında ve daha birçok enfeksiyonda aminoglikozid grubu ilaçlar tedavi amaçlı kullanılmaktadır. (Kent, Turner ve diğerleri 2014, Goodlet ve diğerleri 2019)

1.1. 1. Gentamisin

Gentamisin, diğer aminoglikozid grupları arasında hem gram-pozitif hem de gram-negatif organizmalara karşı güçlü etkinliği sebebiyle yaygın olarak kullanılan antimikrobiyaldir (Sarsmaz, Gürgen ve diğerleri 2022). Vankomisin ya da penisilin ile kombine edilirse, güçlü bakterisit etki oluşturur. Gentamisin, diğer ilaçlara dirençli bazı bakteri türlerinde, sepsis ve zatürrede ikinci bir ilaç (vankomisin, penisilin gibi) ile kullanılır. Nefrotoksik ve ototoksik yan etkileri vardır. Nefrotoksisite ilacın dozuna ve kullanım süresine göre geri dönüşümlü olmasına rağmen dönüşümsüz olan ototoksisite esas olarak vestibüler bozukluk şeklinde kendini gösterir (Deck ve diğerleri 2018). Vestibülotoksik özellikleri başlığı altında daha ayrıntılı anlatılacaktır.

1.1.2. Neomisin

Neomisin, hepatik koma ve perioperatif profilaksiyi tedavi etmek ve yönetmek için kullanılan bir antibiyotiktir. Gastointestinal sistemi ameliyata hazırlamak için ameliyat öncesi kullanımı da mevcuttur. Ameliyattan bir gün öncesinde eritromisin ile birleştirilerek verilir. Neomisin sistemik dolaşıma yavaş bir şekilde emilir, bu da özellikle gastrointestinal sistem içinde kullanımında yararlıdır (Kumar, Kelleher ve diğerleri 2013, Veirup ve Kyriakopoulos 2023).

Neomisinin bakterisidal mekanizması; gastrointestinal sistemde yaşayan amonyak üreten bakterileri azaltarak hasta üzerindeki amonyak yükünü hafifletmesidir (Patidar ve Bajaj 2013).

Neomisinin yaygın advers ilaç reaksiyonları, ağız ve rektal bölgede tahriş veya ağrıdır bununla birlikte bulantı, ishal ve *Clostridium difficile* bakterisine bağlı kolit gözlenebilir. Daha ciddi advers olayları ise nefrotoksisite, işitsel toksisite ve vestibüler toksisiteyi (genellikle geri dönüşümsüz) içerir. Diğer bir yan etki nöromüsküler blokajdır ve bu ciddi bir ilaç reaksiyonudur, buna dikkat etmek gerekir (Bethesda 2012).

1.1.3. Tobramisin

Tobramisin, gram-negatif mikroorganizmalara karşı aktivitesi kanıtlanmış bakterisidal aminoglikozid grubu bir antibiyotiktir. Antipsödomonal aktivitesi, düşük direnç oranları, gentamisinden daha yüksek

etkinliği, uzun süre post antibiyotik etkisi, çeşitli koşullar altında kimyasal stabilitesi ve düşük toksisitesi sebebiyle klinik olarak kullanımı yüksek olmakla birlikte özel tasarlanmış formları da mevcuttur (Vázquez-Espinosa, Girón ve diğerleri 2015). Genellikle yanık yaraları, diğer yumuşak doku, kemik, idrar yolu ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ile septisemi için diğer antibiyotikler ile kullanılır. Tobramisinin kas içi ve ven içi günlük dozu 5-6 mg/kg'dır ve üç eşit parçaya bölünerek 8 saatte bir verilir (Deck ve diğerleri 2018, Katzung ve diğerleri 2019).

Tobramisinin ototoksik ve nefrotoksik etkileri gentamisine göre daha zayıf bulunmuştur. Genellikle otolojik komplikasyonlara karşı güvenli olarak kabul edilir. (Vázquez-Espinosa, Girón ve diğerleri 2015, Katzung ve diğerleri 2019).

1.1.4. Streptomisin

Enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan antibiyotiklerden biri, hem Gram-negatif hem de gram-pozitif bakterileri inhibe eden streptomisin sülfattır aynı zamanda keşfedilen ilk aminoglikozid ilaçlarından biridir. Oral yoldan alınamaz ve genellikle düzenli kas içi enjeksiyonlar olarak reçete edilir. Aminoglikozidler, 12S ribozomal birimin 30S proteinine bağlanarak bakterideki protein sentezini bloke eder (Judy, Pagariya ve diğerleri 2018, Mansouri, Khayam ve diğerleri 2021).

Tüberküloz tedavisinde, streptomisine karşı ribozomal direnç hemen geliştiği için çeşitli ilaçlarla kombine edilerek kullanılır. Tüberküloz tedavisi dışında veba, tuleremi, bruselloz ve bazı idrar yolu enfeksiyonlarında da kullanıldığı bilinmektedir (Deck ve diğerleri 2018, Katzung ve diğerleri 2019).

Nefrotoksik etkisi diğer ilaçlara oranla zayıf olmakla birlikte ototoksik etkisi özellikle denge sistemi (baş dönmesi, denge kaybı) üzerinde görülür. Oluşan bu vestibüler toksisitenin geri dönüşü olmayabilir. (Deck ve diğerleri 2018).

1.1.5. Amikasin

Amikasin, gram-negatif dirençli yara ve akciğer enfeksiyonlarına karşı savaşmak için tercih edilen antibiyotikleri temsil eder, ancak yüksek toksisiteleri nedeniyle kullanımları büyük ölçüde sınırlıdır (Abed and Couvreur 2014).

Amikasin; kalıcı yara enfeksiyonları *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* ve *Corynebacterium'*un tedavisi için karakterizedir. Ek olarak, *S. aureus, P. aeruginosa* bakterilerin, tek etkili tedavisinin amikasin olacağı gram-negatif bakteriler için kullanılan antibiyotiklerin çoğuna karşı en yüksek direnci gösterdiği bilinmektedir. Bundan dolayı grubta en geniş spektrumlu antibiyotiktir. Aynı zamanda amikasin, dirençli akciğer bakteriyel enfeksiyonlarının tedavisinde umut verici bulunmuştur (Bassi, Motos ve diğerleri 2019, Patel ve Patel 2022).

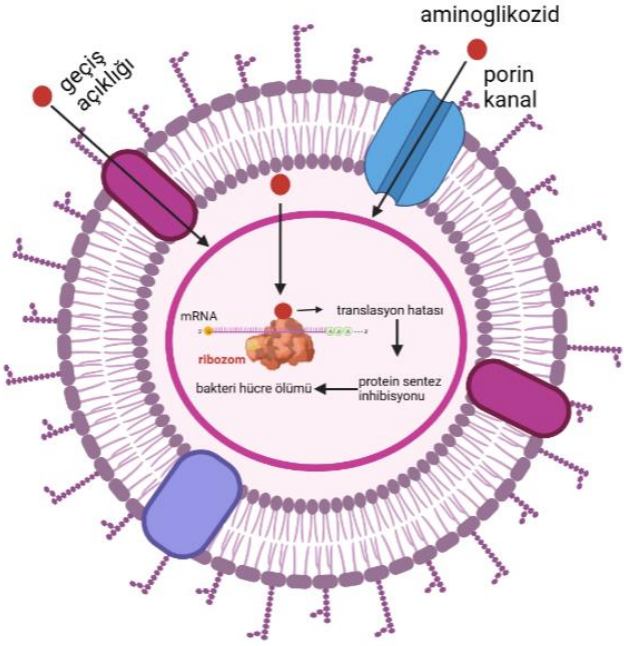
Amikasin ciddi bir nörotoksiktir ancak en kötü yan etkisi nefrotoksik oluşudur. Ototoksisite ise iyi bilinmeyen amikasin yan etkisidir. Ototoksisite doza bağımlıdır ve tedaviye uzun süre maruz kalma ile ilişkilidir, genellikle zamanla geri dönüşümsüz hale gelir (Inci, Toker ve diğerleri 2018). Amikasin ototoksisitesi, yaşa, genetik mutasyonlara veya diğer ototoksik ilaçların eşzamanlı kullanımına bağlı olarak %15 ila %47 arasında insidanslar bildirilmiştir (Xie, Talaska ve diğerleri 2011).

1.1.6. Kanamisin

Bağırsak florasının baskılanması için, genellikle bağırsak cerrahisi hazırlığı için ameliyat öncesi alınır. Hepatik komayı tedavi etmek ya da ilaç direnci gösteren tüberkülozu tedavi etmek için yerel ve oral olarak kullanılır. Daha güçlü ve daha az toksik aminoglikozidlerin çıkması kanamisinin paranteral kullanılmasını sınırlandırmıştır (Deck ve diğerleri 2018, Katzung ve diğerleri 2019).

1.2. Etki Mekanizmaları ve Spektrumları

Aminoglikozidler protein sentezinin inhibitörleridir ve 30S-50S alt birimlere bağlanarak geri dönüşsüz bir şekilde ribozomlarda protein sentezini bloke ederler. Buradaki bakterisit aktivite tam olarak bilinmemekle beraber bakteri hücre zarının yetersiz olmasının bir sonucu olarak fonksiyonları ve replikasyonu için gerekli olan protein sentezini yapamaz hale gelir (Deck ve diğerleri 2018, Katzung ve diğerleri 2019). Daha spesifik olarak, aminoglikozidler ya ribozomun birleşimine veya işlenmesine ya da tRNA'ların ve translasyon faktörlerinin doğru bir şekilde kullanımına müdahale eder (Kavcic 2020). Şekil 1'de bu mekanizma görselleştirilmiştir.



Şekil 1: Aminoglikozid bakteri girişinin genel mekanizmaları.
Şekil, aminoglikozid, dış zardan bakteri içerisine porin kanal ve geçiş açıklığı aracılığıyla girer. Burada ribozoma bağlanarak yanlış translasyona neden olur ve bakteri hücresi ölümüyle sonuçlanır.

Aminoglikozidler ribozomlara geri-dönüşsüz olarak bağlandıkları için hızlı bakterisitlerdir. Aminoglikozidler esas olarak dar spektrumlu antibiyotikler olmasına rağmen bu gruba en duyarlı olan bakteri grubu gram-negatif aerobik basillerdir. *Enterobacteriaceae* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella* türleri, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* ve *Haemophilus influenzae* bu bakteri türlerinden birkaçıdır (Hodges 1984, Huy, Bernard ve diğerleri 1986).

Aminoglikozid antibiyotiklerinin kullanımı, birçok onaylanmış terapötik yaklaşımlara göre; çok günlük dozlamadan günde bir kez dozlamaya kaymıştır (Laurell 2019). Aminoglikozidler mide-bağırsak kanalından çok az absorbe edilmeleri sebebiyle gastointestinal sisteme lokal etki gösterir ve neredeyse tamamı feçesle atılır. Bu sebeple sistemik uygulama yoluyla verilmesi önerilir. Sistemik infeksiyonların tedavisi için sadece paranteral kullanılırlar. Bu ilaçlar intramüsküler enjeksiyon ile çok hızlı emilerek kanda

30-90 dakika içerinde en yüksek değere ulaşır (Deck ve diğerleri 2018, Laurell 2019, Katzung ve diğerleri 2019).

1.3. Yan Etkileri

Aminoglikozidler, dünya çapında yaygın olarak reçete edilen güçlü antibiyotikler olmasına rağmen ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Aminoglikozid uygulaması ile ilişkili en sık bildirilen advers reaksiyonlar, işitme kaybı veya vestibüler disfonksiyon, nöromüsküler blokaj ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile kendini gösteren toksisitedir (Hodges 1984). Doğrudan iç kulak tüy hücresi dejenerasyonuna neden olarak önemli ototoksisite riskleri taşır. Ototoksik etki işitsel veya vestibüler yapıları ayrı ayrı ya da birlikte etkileyebilir. Ototoksik yan etkilerine rağmen, şu anda onaylanmış bir panzehir de bulunmamaktadır (Kim, Hemachandran ve diğerleri 2022). Uzun süre kullanımdan sonra ototoksik etki ortaya çıkabilir ve geri dönüşümlü olmayabilir. En iyi bilinen yan etki ise nefrotoksisitedir ancak nefrotoksisite ilacın kesilmesiyle geri döndürülebilir (Katzung ve diğerleri 2019).

Gentamisin ve streptomisin daha fazla vestibülotoksik olarak kabul edilirken, amikasin, neomisin ve kanamisin daha kokleotoksik olarak kabul edilir, ancak her ilaç her iki duyusal sistemi de değişen derecelerde etkileyebilir (Jiang, Karasawa ve diğerleri 2017).

2. AMİNOGLİKOZİD GRUBUNUN İŞİTSEL ETKİLERİ

Aminoglikozidler klinik olarak gerekli antibiyotikler olmasına rağmen, böbrek ve iç kulağa toksisiteleri vardır ancak bu toksisitenin altında yatan mekanizmalar 70 yılı aşkındır çözülmeye devam etmektedir (Jiang, Karasawa ve diğerleri 2017). Aminoglikozid grubundan herhangi bir ilacın kullanılması vestibüler ve işitsel işlev bozukluğuna yol açarak kalıcı işitme kaybına neden olabilir. Bu ilaçların ototoksik etkisi doza ve alınma süresine de bağlıdır. Aminoglikozid kaynaklı vestibülotoksisite ve/veya kokleotoksisite, bu ilaçları birkaç gün boyunca intravenöz olarak alan hastaların %20 kadarında görülmüştür (Al-Malky, Dawson ve diğerleri 2015, Garinis ve diğerleri 2017, Brunton ve diğerleri 2017).

Kokleotoksisite; kulak çınlaması ve/veya sensörinöral işitme kaybı şeklinde ortaya çıkabilir ve sağırlığa yol açabilir. Vestibulotoksisite; baş dönmesi, mide bulantısı, nistagmus ve ataksi şeklinde ortaya çıkabilir. Aminoglikozitler ototoksik özelliklerinde farklılık gösterir. Neomisin en

ototoksik olarak kabul edilir, bunu gentamisin, kanamisin ve tobramisin izler. Streptomisin ve gentamisin esas olarak vestibülotoksikken, amikasin, neomisin ve kanamisin tercihen kokleotoksiktir. Tobramisin eşit derecede vestibulotoksik ve kokleotoksik özelliktedir (Xie, Talaska ve diğerleri 2011, Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017)

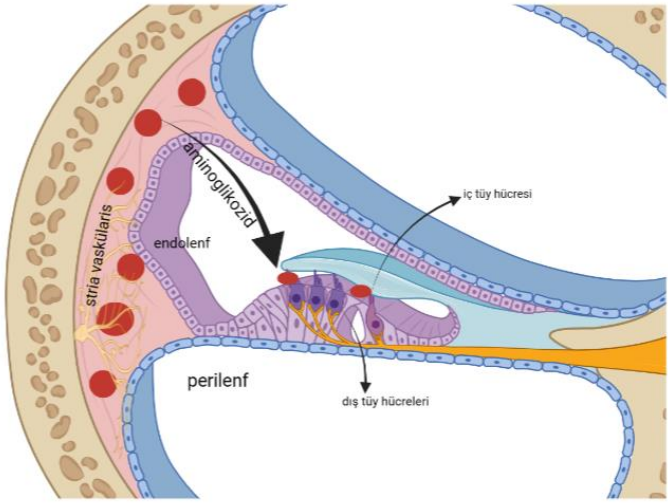
Aminoglikozidler kokleada hem dış tüylü hücrelerine hem de iç tüylü hücrelerine girdiği bilinmektedir ve dış tüy hücreleri aminoglikozid hasarına karşı daha hassastır. Tüy hücrelerinde aminoglikozid antibiyotiklerinin sürekli birikimi, bazaldan apikal eksene kadar harabiyete yol açabilir (Forge and Schacht 2000). Aminoglikozid kokleotoksisitesi genellikle artan apikal-bazal hasar ile yüksek frekanslı işitme kaybı olarak kendini gösterir. Uzun süre aminoglikozid kullanımı sonucu, hasar düşük frekans aralığına ve apikal tüy hücre kaybına kadar genişleyebilir (Zettner and Gleser 2018).

Hayvan çalışmalarında aminoglikozidlerin kokleanın tüylü hücrelerine zarar verdiği bilinmektedir. İlk olarak, bazal dönüşün dış tüylü hücreleri etkilenir bu da yüksek frekanslarda işitme kaybı yapar. Devam eden maruz kalma ile hasar, üst dönüşlere ve iç tüylü hücrelere ilerleyerek konuşma frekanslarında işitme bozukluğuna ve hatta sağırlığa neden olur (Huy, Bernard ve diğerleri 1986, Xie, Talaska ve diğerleri 2011).

Kokleanın apeks kısmındaki tüy hücreleri erken dönemde gentamisine dirençlidir. Fakat kokleanın bazalındaki tüy hücreleri düşük gentamisin konsantrasyonlarında (10-20 µg/ml) bile tüy hücresi morfolojisinde değişikliğe neden olduğu ve 24 saat içinde tüy hücresi ölümü gerçekleşmiştir . Daha yüksek gentamisin konsantrasyonlarında (50-100 µg/ml) ise koklear duyusal epitel boyunca hem iç hem de dış tüy hücrelerinin hızlı kaybına neden olduğu görülmüştür. 100 saat boyunca 14 µg/ml'lik bir konsantrasyonda gentamisine maruz kalmak, kokleadaki tüy hücrelerinin %90'ını 24 saat içinde kaybetmeye neden olur (Chen ve diğerleri 2009).

İnsanlarda, aminoglikozidler intravenöz olarak uygulanır ve stria vascularisin kılcal damarları ilacın kandan kokleaya geçişini kolaylaştırır (Oishi, Chen ve diğerleri 2013). Stria vascularis içindeki kan-endolenf bariyeri, memelilerdeki en güçlü doku-kan bariyerlerinden biri olsa da (Ogier, Lockhart ve diğerleri 2020) aminoglikozidler stria vaskülarise, marjinal hücrelere ve spiral gangliona zarar verir. Hayvan çalışmalarında iç kulağın perilenf ve endolenfinde aminoglikozid birikimi gözlenmediği için aminoglikozidlerin aktif taşıma yoluyla iç kulağa girdiğini düşünülmüştür

(Huy, Bernard ve diğerleri 1986, Xie, Talaska ve diğerleri 2011). Taşıyıcılar; endositoz reseptörleri, megalin ve kubulin, geçici reseptör potansiyel kanalı (TRP) ve mekanoelektrik dönüştürücü (MET) kanallarıdır (Nagai ve Takano 2014). Bunlar, kokleanın fonksiyonunu sürdürmesi için gerekli protein sentezini azaltarak kokleotoksisiteye yol açar (Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017). Ancak yine de aminoglikozitlerin iç kulağa zarar verme mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bir diğer mekanizma ise, oksidatif stresin kokleanın tüylü hücrelerinde, marjinal hücrelerde ve stria vaskülariste apoptozu ve nekrozu indüklemesidir (Prezant, Agapian ve diğerleri 1993, Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017). Bu mekanizmalardan biri olan stria vaskülaristen aminoglikozidlerin geçişi Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Aminoglikozidlerin kokleaya girişinin genel mekanizması.
Şekil, aminoglikozid, stria vaskülaristen endolenf aracılığıyla skala timpaniye girer ve baziler membrandaki dış ve iç tüy hücrelerine bağlanır. Burada tüy hücre harabiyeti oluşturarak işitme kaybına neden olur.

Aminoglikozid kaynaklı işitme kaybı aynı zamanda genetik bir yatkınlığa sahiptir. Mitokondriyal DNA mutasyonları kalıtsal ve edinsel işitme bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Aminoglikozidler kokleada bakteriyel ribozomlara müdahale eder ve bakteriyel protein biyosentezini inhibe eder. Aminoglikozidler, mitokondriyal protein biyosentezinin inhibisyonu yoluyla, hücresel solunumu bozar. İç kulak hücrelerinde mitokondri prevalansının yüksek olması nedeniyle, bu hücrelerin aminoglikozid toksisitesine karşı

özellikle hassas olduğu kabul edilir (Schacht, Talaska ve diğerleri 2012, Nguyen ve Jeyakumar 2019). Sonuç olarak, A1555G mtDNA mutasyonu taşıyan hastalarda aminoglikozidin neden olduğu ototoksisite riskinin arttığı görülmüştür (Hong, Harris ve diğerleri 2015).

Kokleotoksisite genellikle ilk olarak kulak çınlamasıyla kendini gösterir ve tedavi sonlandıktan en geç iki haftaya kadar sürebilir. İlaca devam etme halinde işitsel bozukluk görülmeye başlanır (Brunton ve diğerleri 2017). İnsanlarda, ilaca bağlı işitme kaybı ilk olarak yüksek frekanslarda (4-8 kHz) ortaya çıkar. Frekansa özgü algı ile ilişkili dış tüy hücrelerinin ototoksisiteye daha duyarlı olduğunu söylenebilir. Bununla birlikte, insanlarda ototoksik işitme kaybı, kokleanın tabanındaki tüy hücrelerinin apekse doğru yerleşen tüy hücrelerinden daha büyük bir oranda öldüğü görülmüştür ve bunun sebebi koklear tonotopidir. Oklear tonotopi nedeniyle, bu hücre ölüm paterni insanlarda 2000 Hz'in üzerinde olan yüksek frekanslı işitme kaybına neden olur. (Ogier, Lockhart ve diğerleri 2020). İlk olarak yüksek frekansları hasara uğrattığından hastalar bunu fark edemeyebilirler bu yüzden odyolojik değerlendirmeler bu ilaçları kullanan kişilere belli sürelerle yapılmalıdır.

İlaç ototoksisitesi, tedavi sonrası hastaların yaşam kalitesini sınırlamakta, özellikle çocukların psikososyal gelişimi için ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Birçok ilacın ototoksisitesi tedavinin kesilmesinden sonra düzelse de, platin türevlerinin ve aminoglikozidlerin kullanımı kalıcı işitme kaybı ile ilişkilidir (Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017). Bu yüzden aminoglikozidlerin, tedavi öncesi ve sırasında işitme bozukluğunun derecesinin izlenmesi, ototoksisitenin gelişmesini önlemede önemlidir ve alternatif tedavi rejimlerinin zamanında düşünülmesini mümkün kılar. Bu bağlamda, bir klinik farmakolog ve odyologun otolojik fenomenlerini geliştirme riski olan hastaları takip etmesi gerekir (Ostroumova, Chikh ve diğerleri 2019).

Amerikan Odyoloji Akademisi ototoksisite izleme için klinik uygulama kılavuzunda, aminoglikozid maruziyetinden sonraki iki gün içinde hasta temel odyolojik değerlendirme, yüksek frekanslı odyometri ve distorsiyon otoakustik emisyon (DPOAE) testi ile haftalık veya iki haftada bir takip edilmelidir. Aminoglikozid tedavisinin kesilmesinden birkaç ay sonra ise bu testlerle takibin devam etmesi önerilmektedir. (Durrant, Campbell ve diğerleri 2009).

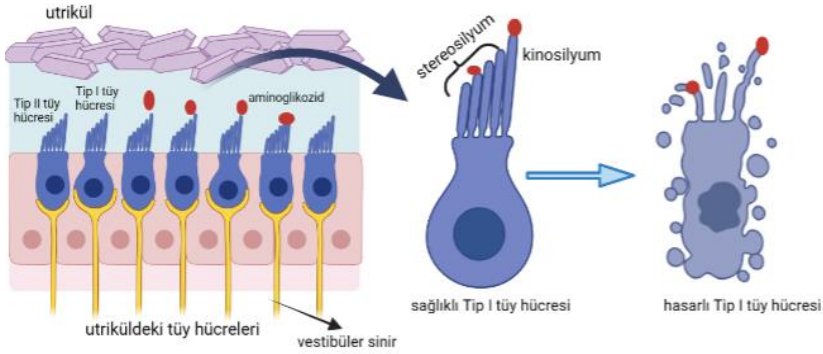
3. AMİNOGLİKOZİD GRUBUNUN VESTİBÜLER ETKİLERİ

Vestibüler ototoksisite; kimyasal bir maddenin labirent saçlı hücreleri, destek hücreleri, sekizinci kranial sinirin vestibüler dalı ve/veya bunun santral yolaklarına karşı kısmi zarar verici veya tam tahrip edici etkisinin olması durumu olarak tanımlanabilir. Bahsedilen olumsuz etki kalıcı veya geçici özellik taşıyabilir (Özkarakaş 2019).

Vestibulotoksisite, özellikle vestibüler sistemin hasarlanmasını ifade eder ve çeşitli farmasötik ajanlarla ilişkilendirilmiştir. İlaçların vestibüler sistemde hasara neden olduğu mekanizma çok yönlüdür ve tam olarak anlaşılamamıştır, ancak vestibüler tüy hücrelerinin tahrip edilmesi ve vestibüler gangliyon nöronlarının dejenerasyonunun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Vestibülotoksik etki riski, muhtemelen ilaç kullanım dozu ve süresindeki farklılıklar nedeniyle, çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir ancak aminoglikozidlerle tedavi edilen hastalarda %60'ında vestibüler bozukluk görüldüğü bildirilmiştir (Little, Kelly ve diğerleri 2021). Aminoglikozidlerin değişken dozunu alan hastaların prospektif bir çalışmasında, vestibüler disfonksiyonun işitsel disfonksiyondan daha sık olduğu bildirilmiştir (Handelsman, Nasr ve diğerleri 2017).

Fizyolojik testler ve temporal kemik patolojisi, klinik ototoksisitenin net bir resmini ortaya koymuş ve hayvan modellerinde elde edilen sonuçları karşılaştırmak için bir standart sağlamıştır. Denge organları üzerindeki etkileri fazlaca olan ve aminoglikozidlerin içerisinde en yüksek vestibülotoksik özelliğe sahip streptomisin incelenmiştir (Sedó-Cabezón, Boadas-Vaello ve diğerleri 2014).

Her kulakta beş vestibüler duyusal epitel vardır; üç krista, bir utrikül ve bir sakkül. Bunların hepsinde tip I ve tip II olarak bilinen iki morfolojik tip tüy hücresi vardır. Aminoglikozid vestibüler ototoksisitesinin ana hedefi, yerçekimini, başın doğrusal ve dönme hareketlerini algılayan ve kafa ivmelenmelerinin iletiminden sorumlu mekanosensoriyel hücreler olan tip I ve tip II tüy hücreleridir. İsimleri, mekanoelektriksel iletim için moleküler makineleri içeren stereosilyum olarak bilinen özel mikrovillusların apikal demetlerini ifade eder. Streptomisin ve diğer aminoglikozidler tarafından vestibüler hasar genel olarak, krista ampullaristeki her iki tip tüy hücresinin, özellikle de tip I'in kaybı sebebiyle oluşur (Xie, Talaska ve diğerleri 2011, Sedó-Cabezón, Boadas-Vaello ve diğerleri 2014). Şekil 3'de denge organlarından biri olan utriküldeki aminoglikozid toksisitesi şematize edilmiştir.



Şekil 3: Aminoglikozidlerin utrikuldeki Tip I ve Tip II hücre harabiyeti.
Şekil, aminoglikozidler utrikulde Tip I ve Tip II tüy hücrelerindeki kinosilyum(en uzun olan) ve stereosilyumlara bağlanır. Burada tüy hücrelerinin yapısını bozarak vestibülotoksik etki oluşturur.

Labirentle ilgili hasar görülmeden önce 1-2 gün boyunca süren baş ağrısının ardından bulantı, kusma ve denge bozukluğu görülür. Akut evre bittikten sonra kronik labirentit evresi başlar. Hastanın ani bir hareket yaptığında zorluk çekmesi ve sıklıkla ataksi görülebilir. Kronik evre 2 ay sürer ve hastalarda kalıcı hasar bırakabilir (Brunton ve diğerleri 2017).

Eritromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi makrolid grubu antibiyotikler de işitme kaybı, tinnitus ve vertigoya neden olabilir. Ototoksisite bilateral ve simetriktir, tedavi başlangıcından 2-7 gün sonra ortaya çıkar. Tedavi kesiminden 1-3 hafta sonrasında iyileşir. Mekanizması net olmamakla birlikte, bazı hayvan deneylerinde stria vascularis ve vestibüler hücrelerde iyon transportunun inhibisyonu olarak tanımlanmıştır (Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017).

Aminoglikozid kaynaklı vestibüler ototoksisite zamanla ortaya çıkar ve denge organı bozulduğu görülür. Bununla birlikte bulantı, kusma, baş dönmesi, ayağa kalktığında denge kaybı ve nistagmus oluşur. İlaca devam edilip bozukluk daha da ilerlerse ataksi ve meniere benzeri klinik tablo gelişir. Gözler dengeyi sağlayabilmenin bir parçası olduğundan, uzun süre aminoglikozid maruziyeti yaşayan hastalar gözleri ayaktayken kapattığında denge kaybı yaşar (Pozitif Romberg Testi). İlaçların birlikte kullanımı sinerjik etki yapabileceği gibi belirtileri de maskeleyebilir. Antiemetik ilaçlar, aminoglikozidlerin yaptığı denge organı bozukluğu belirtilerin çıkmasını geciktirir (Deck ve diğerleri 2018, Katzung ve diğerleri 2019).

Gebe olan bir kişinin streptomisin alması yenidoğanda kalıcı işitme kaybı oluşturabilir. Vestibüler toksisitenin geri dönüşümsüz hale getirmemek için önceden renal, vestibüler ve işitme bozukluğu olan hastalara aminoglikozid türevleri uygulanırken daha dikkatli olunmalıdır (Deck ve diğerleri 2018).

Aminoglikozidlerin; işitsel ve vestibüler etkileri olduğu bilinmesine rağmen kliniklerde bu hastaların takibi için rutin testler ya da gerekli ekipman bulunmamaktadır. Vestibüler ototoksisite yavaş yavaş bozulmaya başlar ve hasta tarafından fark edilme süresi gecikebilir. Bu yüzden aminoglikozid tedavisi alan hastalar da işitsel değerlendirmenin yanında vestibüler testler de (Romberg testi, Zorlaştırılmış Romberg testi, Fukuda testi...) uygulanıp hastanın vestibüler sistemi değerlendirilmelidir.

4. AMİNOGLİKOZİD OTOTOKSİSİTESİNDEN KORUNMA YOLLARI

Ototoksik ilaçlar işitsel ve vestibüler sistemlerin duyusal kıl hücrelerini yok eder. Buna bağlı olarak, bireylerde geri dönüşümsüz işitme kaybı, ataksi, bulantı ve vertigo görülebilir. Ototoksik etkileri azaltmanın tek yolu mümkün olmasa da bu ilaçları kullanmaktan kaçınmaktır (Xie, Talaska ve diğerleri 2011)

Aminoglikozidlere bağlı işitme kaybını hafifletmeye yönelik bir strateji devrim niteliğinde olacaktır, bu hedefe yönelik ototoksisite çalışmaları için fareler kullanılmıştır (Oishi, Chen ve diğerleri 2013). Ancak eliminasyon bozukluklarını belirlemek ve buna göre aminoglikozid dozlarını ayarlamak için aminoglikozid plazma düzeylerinin terapötik ilaç izlemesi önerilir. Yani kandaki serum düzeylerinin ayarlanması gerekir. Serum düzeylerini ayarlarken hastanın renal fonksiyonu kadar yaşı, cinsiyeti, kreatinin klirensi ve vücut ağırlığı gibi faktörler de önemlidir (Rybak ve diğerleri 1996, Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017). Koklear toksisitenin önlenmesi açısından yüksek frekanstaki işitme kayıplarının araştırılması için yüksek frekans odyometri testi yapılmalıdır. Ancak yüksek frekans odyometri rutinde kullanılmadığından mevcut kaybın yüzdesinin fark edilenden daha fazla olması muhtemeldir (Sarsmaz, Gürgen ve diğerleri 2022).

Aminoglikozidlerin çocuklarda ve yaşlılarda kullanımı farklılık göstermektedir. Çocuklarda gentamisin ve diğer aminoglikozid türevleri kullanılırken ilacın düşük terapötik indeksinden dolayı dikkat edilmelidir.

Yenidoğanlarda ve 6 aylığa kadar olan bebeklerde ilacın yarılanma ömürleri artmıştır. Yaşlılarda ise böbrek fonksiyonlarının azalması, diğer hastalıkların eşlik etmesi nedeniyle aminoglikozidlerin yarılanma ömürleri uzamıştır. Yaşlılarda 1 haftadan uzun süren tedavi toksisiteyi artırır (Brock, Knight ve diğerleri 2012, Deck ve diğerleri 2018). Aminoglikozidlerin toksik etkileri ve şiddeti hastanın yaşı, ilacın kan seviyeleri ve uygulamanın süresi ile orantılıdır. Vestibüler bozukluk birkaç haftalık olağan dışı yüksek kan seviyeleri ya da aylarca süren düşük kan seviyelerinin ardından çıkabilir. Ameliyat sonrası yüklenen kanamisin (3-5g)'in periton boşluğundan ani olarak emilmesi kürar-benzeri nöromusküler blokaj ve solunum durmasına neden olduğu görülmüştür (Deck ve diğerleri, 2018).

Alınabilecek önlemler arasında tedavi alternatifleri (daha az ototoksik bir ilaç kullanma), doz modifikasyonları (kandaki serum düzeylerini ayarlama) ve otoprotektif ajanların kullanımı sayılabilir. Böylelikle ototoksisite azaltılabilir ya da progresyonu önlenebilir. Otoprotektif ajanların kullanılarak ototoksisitenin önlenmesi konusunda yapılan birçok araştırma bize aminoglikozid antioksidanları olarak; N-asetil-sistein (NAC), D-metiyonin berberin klorür ve edavaron bunlardan bir kaçıdır. Ancak burada önemli olan kullanılacak antioksidanın ilaç-ilaç etkileşimine girmemeli ve yan etkisi bulunmamalıdır (Brock, Knight ve diğerleri 2012, Lanvers-Kaminsky, Zehnhoff-Dinnesen ve diğerleri 2017, Laurell 2019, Kim, Baek ve diğerleri 2023).

SONUÇ

Aminoglikozid antibiyotikler, bilinen yan etkilerine ve diğer geniş spektrumlu antibiyotik sınıflarının ortaya çıkmasına rağmen, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar için çok önemli protein sentez inhibitörleridir. Aminoglikozid kaynaklı ototoksisite hakkındaki anlayışımızı arttırarak iç kulaktaki (koklear ve vestibüler organlardaki) geri dönüşümsüz olan tüy hücre harabiyetini engellemek gerekir. Yaşanan bu tüy hücre harabiyeti sonucunda oluşan işitme kaybı özellikle çocuklarda dil, sosyal ve akademik becerilerini ciddi derecede etkilemektedir. Vestibüler bozukluk sebebiyle yaşanan denge kaybı ise yaşam kalitesini düşürmekte ve psikososyal sorunlara yol açmaktadır. Aminoglikozid kaynaklı ototoksisitenin azaltılması ya da önlenmesi; dozlama protokollerinin değiştirilmesi, ototoksik etkisi daha az olan ilaç kullanımı, otoprotektif ajanların kullanılması veya bu ilaçları kullanan hastalara öncelikli odyolojik testlerin yapılarak takip edilmesi ile sağlanabilir.

KAYNAKÇA

Abed, N., & Couvreur, P. (2014). Nanocarriers for antibiotics: a promisingsolution to treat intracellular bacterial infections. International Journal of Antimicrobial Agents, 43(6), 485-496.doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.02.009.

Al-Malky, G., Dawson, S. J., Sirimanna, T., Bagkeris, E., & Suri, R. (2015). High-frequency audiometry reveals high prevalence ofaminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 14(2): 248-254. doi:10.1016/j.jcf.2014.07.009.

Bassi, G. L., et al. (2019). Nebulized amikacin and fosfomycin for severePseudomonas aeruginosa pneumonia: An experimental study. Critical Care Medicine 47(6): e470-e477.doi:10.1097/CCM.0000000000003724.

Bethesda, M. D. (2012). Aminoglycosides. LiverTox: Clinical andResearch Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573011/.

Brock, P. R., et al. (2012). Platinum-induced ototoxicity in children: aconsensus review on mechanisms, predisposition, and protection,including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. Journal of Clinical Oncology 30(19): 2408. doi: 10.1200 /JCO.2011.39.1110.

Brunton, L. L., Dandan, R. H., & Knollmann, B. C.(2017). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis ofTherapeutics: *Aminoglycosides* (pp. 913). MvGraw-Hill Publishing.

Chen, F. Q., Schacht, J., & Sha, S. H. (2009). Aminoglycoside induced histone deacetylation and hair cell death in the Mouse cochlea. Journal Neurochem 108(5):1226-36. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.05871.x.

Deck, D. H., Winston P., & Winston, L. G. (2018). Aminoglycosides and Spectinomycin. In B. G. Katzung (Ed). *Basic and clinicalpharmacology* (pp. 821-829). McGraw-Hill Companies Inc.

Durrant, J., et al. (2009). American Academy of Audiology positionstatement and clinical practice guidelines: ototoxicity monitoring (pp. 1-25). American Academiy of Audiology.

Forge, A., & Schacht, J. (2000). Aminoglycoside antibiotics. Audiology and Neurotology 5(1): 3-22. doi:10.1159/000013861.

Garinis, A. C., et al. (2017). The cumulative effects of intravenousantibiotic treatments on hearing in patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 16(3): 401-409. doi: 10.1016/j.jcf.2017.01.006.

Goodlet, K. J., Benhalima, F. Z., & Nailor, M. D. (2019). A systematicreview of single-dose aminoglycoside therapy for urinary tract infection: is it time to resurrect an old strategy? Antimicrobial Agents and Chemotherapy **63**(1): e02165-18. doi:10.1128/aac. 02165-02118.

Handelsman, J. A., Nasr, S. Z., Pitts, C., & King, W. M. (2017). Prevalenceof hearing and vestibular loss in cystic fibrosis patients exposed toaminoglycosides. Pediatric Pulmonology 52(9): 1157-1162. doi:10.1002/ppul.23763.

Hodges, G.R. (1984). Aminoglycoside Toxicity. In W. Barnes & G. Hodges(Eds). *The Aminoglycoside Antibiotics: A Guide To Therapy* (pp. 5-27). CRC Press.

Hong, S., Harris, K. A., Fanning, K.D., Sarachan, K. L., Frohlich, K. M., &Agris, P. F. (2015). Evidence that antibiotics bind to humanmitochondrial ribosomal RNA has implications for aminoglycoside toxicity. Journal of Biological Chemistry 290(31): 19273-19286. doi:10.1074/jbc. M115.655092.

Huy, P. T. B., Bernard, P., & Schacht, J. (1986). Kinetics of gentamicinuptake and release in the rat. Comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. The Journal of clinical investigation 77(5): 14921500. doi:10.1172/JCI112463.

Inci, A., Toker, M. K., Biçer, I. G., Derbent, A., & Salihoğlu, Z. (2018).Determination of colistin-related nephrotoxicity and risk factors in intensive care unit. Northern clinics of Istanbul 5(2): 120-124. doi:10.14744/nci.2017.42243.

Jiang, M., Jiang, M., Karasawa, T., & Steyger, P. S. (2017).Aminoglycoside-induced cochleotoxicity: a review. Frontiers in cellular neuroscience 11: 308. doi:10.3389/fncel.2017.00308.

Judy, E., Judy, E., Pagariya, D., & Kishore, N. (2018). Drug partitioning inmicellar media and its implications in rational drug design: insightswith streptomycin 34(11): 3467-3484.doi:10.1021/acs.langmuir.7b04346.

Katzung, B. G., Kruidering-Hall M., & Trevor, A. J.(2019). Katzung & Trevor's Pharmacology Examination andBoard Review. McGraw-Hill Education, (pp. 312-321).

Kavcic, B. (2020). Analysis scripts and research data for the paper"Mechanisms of drug interactions between translation-inhibitingantibiotics." Institute of Science and Technology Austriadoi:10.15479/AT:ISTA:8097

Kent, A., Turner, M. A., Sharland, M., & Heath, P. T. (2014).Aminoglycoside toxicity in neonates: something to worry about? Expert Review of Anti-infective Therapy 12(3): 319-331.doi:10.1586/14787210.2014.878648.

Kim, J., Hemachandran, S., Cheng, A. G., & Ricci, A. J. (2022). Identifying targets to prevent aminoglycoside ototoxicity. Molecular and Cellular Neuroscience 120: 103722.doi:10.1016/j.mcn.2022.103722.

Kim, Y. R., Baek, J. I., Lee, K. Y., & Kim, U. K. (2023). Berberinechloride protects cochlear hair cells from aminoglycoside induced ototoxicity by reducing the accumulation of mitochondrial reactive oxygen species. Free Radical Biology and Medicine 204: 177-183.doi:10.1016/j.freeradbiomed.2023.04.017.

Kumar, A. S., Kelleher, D. C., & Sigle, G. W. (2013). Bowel Preparation Before Elective Surgery. Clin Colon Rectal Surg 26(3): 146-152. doi:10.1055/s-0033-1351129.

Lanvers-Kaminsky, C., Zehnhoff-Dinnesen, A. A., Parfitt, R., & Ciarimboli, G. (2017). Drug-induced ototoxicity: Mechanisms,Pharmacogenetics, and protective strategies. Clinical Pharmacology & Therapeutics 101(4): 491-500. doi:10.1002/cpt.603.

Laurell, G. (2019). Pharmacological intervention in the field of ototoxicity. Hno 67(6): 434. doi:10.1007/s00106-019-0663-1.

Little, C., Kelly, J., & Cosetti, M. K. (2021). Progressive andDegenerative Peripheral Vestibular Disorders. Otolaryngologic Clinics of North America 54(5): 959-971. doi:10.1016/j.otc.2021.05.015.

Mansouri, M., Khayam, N., Jamshidifar, E., Pourseif, T., Kianian, S.,Mirzaie, A., Akbarzadeh, I., & Ren, Q. (2021). Streptomycin sulfate–loaded niosomes enables increased antimicrobial and anti-biofilm activities. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology 9: 745099. doi:10.3389/fbioe.2021.745099.

Nagai, J., & Takano, M. (2014). Entry of aminoglycosides into renaltubular epithelial cells via endocytosis-dependent and endocytosis-

independent pathways. Biochemical pharmacology 90(4): 331-337. doi: 10.1016/j.bcp.2014.05.018.

Nguyen, T. & A. Jeyakumar (2019). Genetic susceptibility toaminoglycoside ototoxicity. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 120: 15-19. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.02.002.

Ogier, J. M., Lockhart, P. J., & Burt, R. A. (2020). Intravenously delivered aminoglycoside antibiotics, tobramycin and amikacin, are not ototoxic in mice. Hearing research 386: 107870. doi:10.1016/j.heares.2019.107870.

Oishi, N., Chen, F. Q., Zheng, H. W., & Sha, S. H. (2013). Intra tympanic delivery of short interfering RNA into the adult Mouse cochlea. Hearing research 296: 36-41. doi:10.1016/j.heares.2012.10.011.

Ostroumova, O. D., Chikh, E. V., Rebrova, E. V., Ryazanova, A. Y., & Pereverzev, A. P. (2019). Drug-induced hearing loss as amanifestation of drug-induced ototoxicity. Vestn Otorinolaringol 84(4): 72-80. doi:10.17116/otorino20198404172.

Özkarakaş, H. (2019). Vestibüler Ototoksisite. In F. N. Ardıç (Ed.),Vertigo (pp. 333-360). US Akademi, İzmir.

Patel, K. K., & Patel, S. (2022). Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility patterns: Remarks about wound infection. Journal of Advances in Microbiology Research 3(2): 52-55.

Patidar, K. R., & Bajaj J. S. (2013). Antibiotics for the treatment ofhepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 28(2): 307-312.doi:10.1007/s11011-013-9383-5.

Prezant, T. R., Agapian, J. V., Bohlman, M. C., Bu, X., Oztas, S., Qiu, W. Q., Arnos, K. S., Cortopassi, G. A., Jaber, L., Rotter, J. I., etal. (1993). Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic–induced and non–syndromic deafness. Nature genetics 4(3): 289-294. doi: 10.1038/ng0793-289.

Rybak, L.P., & Touliatos, J. (1996). Ototoxcity. In Snow, B.J. (Eds.),*Ballenger's Manual of Otorhinolaryngolog Head and NeckSurgery.* (pp. 121-127). Springer İnternational Publishing.

Sarsmaz, H. Y., Gürgen, S. G., & Somdaş, M. A. (2022). Gentamisin ile Oluşturulan Kohlear Hasar üzerine N-AsetilsisteininNörofilament ve Sinir Büyüme Faktörü Salınımına Etkisi. Gazi Medical Journal 33(3): 232-237. doi:10.12996/gmj.2022.54

Schacht, J., Talaska, A. E., & Rybak L. P. (2012). Cisplatin andaminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. TheAnatomical Record: Advances in Integrative Anatomy andEvolutionary Biology 295(11): 1837-1850.doi:10.1002/ar.22578.

Sedó-Cabezón, L., Boadas-Vaello, P., Soler-Martín, C., & Llorens,J. (2014). Vestibular damage in chronic ototoxicity: A mini review. NeuroToxicology 43: 21-27. doi:10.1016/j.neuro.2013.11.009.

Vázquez-Espinosa, E., Girón, R. M., Gómez-Punter, R. M., GarcíaCastillo, E., Valenzuela, C., Cisneros, C., Zamora, E., García Pérez, F. J., & Ancochea, J. (2015). Long-term safety and efficacy of tobramycin in the management of cystic fibrosis. Ther Clin Risk Manag 11: 407-415. doi:10.2147/TCRM.S75208.

Veirup, N. & Kyriakopoulos, C. (2023). Neomycin. StatPearls Publishing LLC. National Library of Medicine.

Xie, J., Talaska, A. E., & Schacht, J. (2011). New developments inaminoglycoside therapy and ototoxicity. Hearing research 281(12): 28-37. doi:10.1016/j.heares.2011.05.008.

Zettner, E. M. & Gleser, M. A. (2018). Progressive hearing loss among patients with cystic fibrosis and parenteral aminoglycoside treatment. Otolaryngology–Head and Neck Surgery 159(5): 887-894. doi:10.1177/0194599818782444.

BÖLÜM 3

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA COVİD-19 PNÖMONİSİ

Dr. Şehnaz ULAŞAN[1]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10035303

[1] Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı
Orcid No: 0009-0004-8791-0839. sehnazulasan@hotmail.com

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) solunum yolu ile bulaşan infeksiyöz bir hastalıktır. SARS-CoV-2 Aralık 2019' dan bu yana hızla yayılmış ve dünya çapında 2.000.000' dan fazla ölüme neden olarak küresel bir pandemiye neden olmuştur (Zhu ve diğerleri, 2020) (Bialek ve diğerleri, 2020). Çocuklarda ve ergenlerde SARS-CoV-2 infeksiyonunun birçok yönü belirsizliğini korumaktadır ve optimal tedavi henüz net olarak belirlenememiştir. Pediatrik çağda SARS-CoV-2 enfeksiyonu genellikle hastanede bakıma ihtiyaç duymaz ve bu nedenle enfekte çocukların ve ergenlerin evde yönetilebilmesi için bölgesel pediatrik yapıların güçlendirilmesine ihtiyaç vardır. Ağır vakalar için hastaneye yatış ve terapötik yönetim kriterlerinin profesyoneller arasında paylaşılması mevcut en iyi bilgiye dayalı bir yaklaşım sağlamak için gereklidir. Klinisyenler çocuklarda COVID-19' un klinik spektrumunun, genellikle spesifik olmayan belirti ve semptomlarla daha önce açıklanandan daha geniş olduğunu kabul etmelidir.

1. Çocuklarda Covid-19

Mevcut kanıtlar SARS-CoV-2' nin kişiden kişiye genellikle semptomatik enfekte insanlarla ağız ve burun salgıları (tükürük, solunum salgıları, damlacıklar) ile yakın temas yoluyla veya dolaylı olarak kirlenmiş nesneler veya yüzeyler yoluyla yayıldığını göstermektedir (Patel ve diğerleri, 2020). SARS-CoV-2' nin klinik şiddeti çocuklarda ve ergenlerde daha hafiftir, vakaların %96'sı asemptomatiktir veya hafif ve orta şiddette semptomlar gösterir; 0-15 yaş grubundaki ölüm oranı ise %0.08 olarak bildirilmiştir (Ludvigsson, 2020). Daha küçük çocukların SARS-CoV-2' yi ergenlere göre daha az bulaştırdığı görülmektedir. Ergenler tarafından bulaş genellikle aile ve kalabalık ortamlarda gerçekleşmektedir. SARS-CoV-2' nin yeni varyantları ile enfeksiyonunun yayılması hakkında çok az şey bilinmektedir. COVID-19' u düşündüren semptomları olan çocukların ve ergenlerin erken teşhisi ve izolasyonu viral yayılımı sınırlamak için önemlidir. Bununla birlikte, pediatrik yaşta COVID-19 geçici multisistemik inflamatuar sendrom gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Lu ve diğerleri, 2020).

Pandemi sırasında sosyal ilişkilerin kısıtlanması ve eğitime ara verilmesi çocuklarda uzun vadeli psikiyatrik sekellerle ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda özellikle infeksiyon nedeni ile karantinaya alınan çocuklarda yüksek düzeyde kaygı, depresyon ve travma sonrası stres

bozukluğu bildirilmiştir (Esposito ve diğerleri, 2021) (Miranda, Silva, Oliveira, ve Silva, 2020). Salgını kontrol altına almak için önleyici tedbir olarak çeşitli sosyal izolasyon yöntemleri kullanılmış, bunlar arasında (İmai ve diğerleri, 2020) olan eğitim hizmetlerinin ve okulların kapatılması en çok tartışılan konulardan biri olmuştur (Viner ve diğerleri, 2020) (Singh, Roy, Sinha, Parveen, Sharma, Joshi, 2020).

2. Semptomlar

Başlıca semptomlar ateş (%59,1), öksürük (%55,9), ishal (%21,4), burun tıkanıklığı/akıntısı (%20), farenjit (%18,2), kas ağrısı (%18,7), nefes darlığı (%11,7), mide bulantısı ve kusma (%5.4) ve baş ağrısı (%4.3) 'dır (Hoang ve diğerleri, 2020) (Centers for disease control and drevention, 2020) (Struyf ve diğerleri, 2020). Anosmi, hiposmi pediatrik popülasyonda yetişkinlere göre daha az sıklıkta bildirilmiştir. Kalp yetmezliği, aritmi, miyokardit ve şoka bağlı göğüs ağrısı ve hipoperfüzyon ile birlikte olan kalp komplikasyonları, hemodiyaliz ihtiyacı olan böbrek yetmezliğine varan böbrek komplikasyonları ve sepsis nadir de olsa görülebilir.

3. Tanı

SARS-CoV-2 tanısı için nazofaringeal sürüntü örneğinden test yapılmaktadır. Koenfeksiyon olasılığı göz önünde bulundurularak respiratuar sinsityal virüs veya influenzaya bağlı solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda da SARS-CoV-2 için test yapılması önerilir (Hageman, 2020). Şu anda, uluslararası kılavuzlara göre, karantina süresinin tamamlanmasından ve semptomların bitmesinden sonra hem yetişkinlerde hem de çocuklarda SARS-CoV-2' nin varlığını doğrulamak için ikinci bir test gerekli değildir (Capecchi, Pietro, Luconi, 2020) (Yonker ve diğerleri, 2020). İzolasyon süresi belirsizdir ve viral eliminasyona bağlıdır. Pediatrik yaştaki izolasyon sürelerine ilişkin tavsiyeler, yetişkinlerdekine benzerdir. COVID-19 hastalarının bulaştırıcılığının kesin süresi henüz kesin olarak bilinmiyor. Birkaç çalışma semptomların başlangıcında daha fazla bulaş olduğunu ve semptomların başlamasından yaklaşık iki gün önce üst solunum yollarından alınan örneklerde SARS-CoV-2'nin tespit edilebileceğini göstermiştir (Xu ve diğerleri, 2020). Şiddetli olmayan vaka çalışmalarında, semptomların başlamasından 10 gün sonraya kadar virüs tespit edilebilmiştir (Xu ve diğerleri, 2020).

4. Tedavi

Çocuklarda COVID-19 genellikle hastaneye yatmayı gerektirmeyen hafif semptomlarla ortaya çıkar. 18 yaşın altındaki COVID-19 hastalarında öksürük, farenjit, ateş, burun akıntısı, kusma, ishal ve baş ağrısı tedaviyi hak edebilecek en yaygın semptomlardır. Hastaların yaşı arttıkça ateş daha az görülür. Bunlar spesifik olmayan semptomlardır ve herhangi bir viral enfeksiyonda görülebilir. Solunum güçlüğü daha nadir görülür.

SARS-CoV-2 pozitif bir çocuğu hastaneye yatırıp yatırmama kararı temelde üç faktöre dayanmaktadır: hastalığın şiddeti, eşlik eden hastalık ve aile uyumu. Literatürde buna dair kanıtlar hala sınırlıdır ve aslında pediatrik yaşta pozitif vakaların hastaneye yatış oranları %2 ila %60 arasında değişmektedir (Venturini ve diğerleri, 2020) (Bellino ve diğerleri, 2020) (GArazzino ve diğerleri, 2020). Genel olarak kronik hastalığı olan çocuklar yüksek riskli bir popülasyondur ve bu nedenle daha şiddetli COVID-19 geliştirmeye eğilimli olabilirler (Marlais ve diğerleri, 2020). Bu konuda veriler hala azdır, ancak mevcut deneyimler bu hastaların yönetimi konusunda kısmen rehberlik yapılmasına izin vermektedir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda (kanser, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, organ nakli, romatolojik hastalık) şiddetli bir COVID-19 formu geliştirme riski, muhtemelen inflamatuar yanıtı azaltan immünosüpresif ilaçların koruyucu etkisi nedeniyle düşüktür (Nicastro ve diğerleri,2020) (Arrigo ve diğerleri, 2021) (Filacamo ve diğerleri, 2021) (Koker ve diğerleri, 2020) (Terzi ve diğerleri, 2022). Spesifik kılavuzlara göre, biyolojik tedaviler dahil olağan tedavilere devam edilmelidir. COVID-19 ile ilişkili orta ve şiddetli solunum semptomları varlığında, hastaneye yatış ve herhangi bir pnömoni belirtisinin erken teşhisi önemlidir. Hematolojik ve onkolojik hastalıkları olan çocukların genel popülasyondan daha yüksek enfeksiyon insidansı yoktur (Balduzzi ve diğerleri, 2020). Asemptomatik SARS-CoV-2 pozitif hastaların tedavisinin geciktirilmesi gerekip gerekmediği hala tartışmalıdır (Terzi ve diğerleri, 2022).

Semptomatik tedavi, yaygın solunum yolu enfeksiyonu ve gastroenterit tedavisi ile aynıdır. Özellikle parasetamol kullanımı ateş ve ağrı için endikedir (European medicines agency, 2020) (The use of non-steroidal anti-inflammatory, 2021) (Martins-Filho ve diğerleri, 2020). Bakteriyel süperenfeksiyon vakaları dışında antibiyotikler endike değildir. Bakteriyel enfeksiyonu olan COVID-19 hastalarının genel yüzdesi %6,9' dur. COVID-19 hastalarının çoğu antibiyotik almıştır (%72) (Venturini ve diğerleri, 2020).

Yetişkin hastalardaki mevcut bilgilere dayanarak, azitromisin, hem enfeksiyonun erken evrelerinde hem de en şiddetli evrelerde COVID-19'da terapötik, immünomodülatör veya antiviral amaçlarla (başlangıçta varsayıldığı gibi) kullanım için endike değildir (Furtado ve diğerleri, 2020) (Oldenburg ve diğerleri, 2020).

Ağır vakalar için hastaneye yatış ve terapötik yönetim kriterlerinin profesyoneller arasında paylaşılması, mevcut en iyi bilgiye dayalı adil bir yaklaşımın sağlanması için esastır. COVID-19' lu pediatrik hastaların tedavisinde profilaktik antibiyotik kullanımı, morbidite ve mortalite açısından faydalı değildir ve antimikrobiyal direnç gelişimine katkıda bulunur.

SONUÇ

COVID-19' dan etkilenmiş olsun ya da olmasın salgının çocuk ve ergenlerin sağlığı üzerindeki psikolojik ve fiziksel hasarının tanımı için kapsamlı araştırmalar yapılmalıdır. Hastanede yatan pediatrik vakalarla ilgili olarak, literatürde mevcut olan verilerin azlığı göz önüne alındığında, pediatristlerin ortak bir metodoloji ve tanımlar kullanarak zaman içinde izlenecek bir dizi değişken belirlemesi tavsiye edilebilir.

REFERENCES

Arrigo, S., Alvisi, P., Banzato, C., Bramuzzo, M., Civitelli, F., Corsello, A., Martinelli, M. (2021). Management of paediatric IBD after the peak of Covid-19 pandemic in Italy: A position paper on behalf of the SIGENP IBD working group. Dig. *Liver Dis*, 53(2):183-9.

Balduzzi, A., Brivio, E., Rovelli, A., Rizzari, C., Gasperini, S., Melzi, M.L., Biondi, A. (2020). Lessons after the early management of the Covid-19 outbreak in a pediatric transplant ad hemato-oncology center embedded within a Covid-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. Estote parati. *Bone Marrow Transplant*, 55(10):1900-5.

Bellino, S., Rot, M.C., Riccardo, F., Andrianou, X., Urdiales, A.M., Manso, M.D, … Pezzotti, P. (2022). Pediatric Covid-19 cases pre- and post-lockdown in Italy. *Pediatrics*, 5;17(8):e0272569.

Bialek, S., Gierke, R., Hughes, M., McNamara, LA., Pilishvili, T., Skoff, T. (2020) Coronavirus disease 2019 in children United States, February 12–April 2, 2020. *Morb. Mortal. Wkly. Rep*, 10;69(14):422-6.

Capecchi, E., Pietro, G.M., Luconi, E. (2020). Testing pediatric Covid-19 (TPC-19). Is nasopharyngeal swab comparable with nasopharyngeal aspirate to detect SARS-CoV-2 in children. *Pediatr. Infect. Dis. J*, 39(9):e288-9.

Centers for disease control and drevention. Information for pediatric heath care providers. (12 Aralık, 2020). Erişim adresi: www.cdc.gov/coronavirus/2019/ncov/hcp/pediatric-hcp.html.

Esposito, S., Giannitto, N., Squarci, A., Neglia, C., Argentiero, A., Minichetti, P., … Principi, N. (2021). Development of psychological problems among adolescents during school closures because of the Covid-19 lockdown phase in Italy: A cross-sectional survey. *Front. Pediatr.*, 22;(8):628072.

European medicines agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for Covid-19. (12 Aralık, 2020). Erişim adresi: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19.

Filocamo, G., Minoia, F., Carbogno, S., Costi, S., Romano, M., Cimaz, R. (2021). Pediatric rheumatology group of the Milan area. Absence of severe complications from SARS-CoV-2 infection in children with rheumatic diseases treated with biologic drugs. *J. Rheumatol*, 48(8):1343-4.

Furtado, R.H.M., Berwanger, O., Fonseca, H.A., Correa, T.D., Ferra, L.R., Lapa, M.G., … Cavalcanti, A.B. (2020). Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe Covid-19 in Brazil: A randomised clinical trial. *Lancet,* 3;396(10256):959-67.

Garazzino, S., Montagnani, C., Dona, D., Meini, A., Felici, E., Vergine, G., … Gattinara, G. (2020). Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Eurosurveillance,* 25(18):2000600.

Hageman, J.R. (2020). Current status of the Covid-19 Pandemic, Influenza and Covid-19 together, and Covid-19 viral variants. *Pediatr. Ann*, 1;49(11):e448-9.

Hoang, A., Chorath, K., Moreira, A., Evans, M., Burmeister-Morton, F., Burmeister, F., Moreira, A. (2020). Covid-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *E Clinical Medicine,* 26;(24):100433.

Imai, N., Gaythorpe, K.A.M., Abbott, S., Bhatia, S., Elsland, S., Prem, K., … Ferguson, N.M. (2020). Adoption and impact of non-pharmaceutical interventions for Covid-19. *Welcome Open Res,* 2;(5):59.

Koker, O., Demirkan, F.G., Kayaalp, G., Cakmak, F., Tanatar, A., Karadag, S.G., … Ayaz, N.A. (2020). Does immunosuppressive treatment entail an additional risk for children with rheumatic diseases. A survey-based study in the era of Covid-19. *Rheumatol. Int,* 40(10):1613-23.

Ludvigsson, J. F. (2020). Systematic review of Covid-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*, 109(6):1088-95.

Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y.Y., Qu, J., … Wong, G.W.K. (2020). SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med*, 23;382(17):1663-5.

Marlais, M., Wlodkowski, T., Vivarelli, M., Pape, L., Tönshoff, B., Schaefer, F., Tullus, K. (2020). The severity of Covid-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc. Health,* 4(7):e17-8.

Martins-Filho, P.R., Nascimento-Junior, E.M., Santos, V.S. (2020). No current evidence supporting risk of using Ibuprofen in patients with Covid-19. *Int. J. Clin. Pract,* 74(10):e13576.

Miranda, D.M., Silva, A.B., Oliveira, A.C.S., Silva, A.C. (2020). How is Covid-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? *Int. J. Disaster Risk Reduct*, Dec;51:101845.

Nicastro, E., Giorgio, A., Zambelli, M., Ginammi, M., Bravi, M., Stroppa, P., Antiga, L. (2020). Impact of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 outbreak on pediatric liver transplant recipients in lombardy, Northern Italy. *Liver Transpl*, 26(10):1359-62.

Oldenburg, C.E.; Doan, T. (2020). Azithromycin for severe COVID-19. *Lancet*, 3;396(10256):936-7.

Patel, K.P., Vunnam, S.R., Patel, P.A., Krill, K.L., Korbitz, P.M., Gallagher, J.P., Vunnam, R.R. (2020). Transmission of SARS-CoV-2: An update of current literature. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*, 39(11):2005-11.

Singh, S., Roy, D., Sinha, K., Parveen, S., Sharma, G., Joshi, G. (2020). Impact of Covid-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res*, 293:113429.

Struyf, T., Deeks, J.J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Leeflang, M.M., … Bruel A.V. (2020). Cochrane Covid-19 diagnostic test accuracy group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has Covid-19 disease. *Cochrane Database Syst. Rev*, 7;7(7):CD013665.

Terzi, O., Solgun, H.A., Karabulut, N., Tekgündüz, S., Sek, F., Bayram, C., … Ayçiçek, A. (2022). The Covid-19 Disease in Pediatric Cancer Patients: A Single Center Experience. *THMR*, 4(2):86-96.

Venturini, E., Montagnani, C., Garazzino, S., Dona, D., Pierantoni, L., Vecchio, A., Gattinara, G.C. (2020). Treatment of children with Covid-19: Position paper of the Italian society of pediatric infectious disease. *Ital. J. Pediatr*, 24;46(1):139.

Viner, R.M., Russell, S.J., Croker, H., Packer, J., Ward, J., Stansfield, C., … Booy R. (2020). School closure and management practices during coronavirus outbreaks including Covid-19: A rapid systematic review. *Lancet Child Adolesc. Health*, 4(5):397-404.

WHO. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Patients with COVID-19. (21 Nisan, 2021) Erişim adresi: https://www.who.int/publications/i/item/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19.

Xu, C.L.H., Raval, M., Schnall, J.A., Kwong, J.C., Holmes, N.E. (2020). Duration of respiratory and gastrointestinal viral shedding in children with SARS-CoV-2: A systematic review and synthesis of data. *Pediatr. Infect. Dis. J*, 39(9):e249-56.

Yamamoto, L., Santos, E.H.D., Pinto, L.S., Rocha, M.C., Kanunfre, K.A., Vallada, M.G. … Okay, T.S. (2020). SARS-CoV-2 infections with emphasis on pediatric patients: A narrative review. Rev. *Inst. Med. Trop. São Paulo*, 4;62:e65.

Yonker, L.M., Neilan, A.M., Bartsch, Y., Patel, A.B., Regan, J., Arya, P., … Fasano, A. (2020). Pediatric severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical presentation, infectivity, and immune responses. *J. Pediatr*, 227:45-52.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Tan, W. (2020). China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med*, 382(8):727-33.

BÖLÜM 4

ARI ÜRÜNLERİNİN HALK SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİNE YÖNELİK GÜNCEL BİR YAKLAŞIM

Dr. Nilay KEYVAN[1]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10035307

[1] Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Burdur, Türkiye
nilaykeyvan@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6717-2793

GİRİŞ

İnsan, doğal ürünlerin yararlı etkilerine yönelik bir arayış içerisindedir. Bu doğal ürünler enfeksiyonları önlemede, iyileşmeyi teşvik etmede ve sağlığın korunmasında sinerjik bazı etkileşimlere sahip olabilir. Arılar, insanlardan çok daha uzun bir süredir dünyada varlıklarını sürdürmekte olup, evrim süreçlerinin doruk noktasını balın gelişimi olarak yaşamışlardır. Bu değerli madde, çok yönlü özellikleri sayesinde türlerin hayatta kalması için büyük bir öneme sahiptir ve arıların fizyolojik gelişimi ve olgunlaşmasında önemli bir rol oynamaktadır. İnsanlar, bu doğal kaynağın sonsuz uygulamalarından yararlanarak, eski zamanlardan beri geleneksel tıpta kullanmaktadır. Bilimdeki ilerlemeler, arı ürünlerinde bileşiminin anlaşılması ve çeşitli tedavilerde kullanımına için farkındalık meydana getirmiştir (Ara ve ark., 2013)

Arıların bitki tozlaşması ve diğer olumlu etkileri doğal yaşamda varlıkları vazgeçilmez olduklarını göstermektedir. Albert Einstein arıların dünyada olmadığı zaman insanların dört yıldan fazla yaşayamacağını söylediği iddia edilmektedir. Bu durumun meydana gelmesinde arıların çoğu bitki türünün gelişimi için gerekli bir faaliyet içerisinde olması gerekçe olarak gösterilebilir (Szabat ve ark., 2019).

Arı ürünlerinin çeşitli hastalıklara yönelik tedavi edici etksine yönelik ilgi artmıştır. Araştırmacılar özellikle antibiyotik gibi kimyasal maddelere karşı şekillenen direnç sebebiyle arı ürünlerinin önemli bir tedavi yaklaşımı sunacağını değerlendirmektedir. Bu çalışma kapsamında arı ürünlerinin insan sağlığı üzerine olumlu etkilerine yönelik yapılan çalışmalar ile geleceğe yönelik yeni yaklaşımlar sunulması hedeflenmiştir.

1. APİTERAPİ

Modern farmasötik tıp, sentetik ilaçların insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri ve mikroorganizmalara karşı artan direnç problemleri nedeniyle önemli sorunlarla karşı karşıyadır. Artan kanser oranları, otoimmün hastalıklar, kronik hastalıkların tedavisi için yeni, güvenilir, sentetik olmayan, geleneksel ve doğal terapötik ürünlerin araştırılmasına yol açmıştır. Bilimsel çalışmalar özellikle doğal içerikli ürünlerin kullanımına yoğunlaşarak, eski tıp tekniklerinin anlaşılmasına yönelik bir değişim içerisindedir (Kolaylı ve Keskin, 2020).

Apiterapi, tıbbi amaçlarla kullanılan arı ürünleri arasında bal, polen, arı zehiri, propolis ve arı sütünün kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. "Apiterapi" terimi, Latince'de "bal taşıyan arı" anlamına gelen *Apis mellifera* L'den türetilmiştir. Apiterapi, doğal arı ürünü tedavilerini içerir ve son yıllarda tamamlayıcı ve geleneksel bir tıbbi uygulama olarak kabul edilmeye başlamıştır (Kolaylı ve Keskin, 2020).

1.1. Bal ve Sağlık Üzerine Etkileri

Bal, arıların çiçeklerden topladığı nektarı işleyerek ürettiği ve yiyecek olarak depoladığı tatlı bir sıvıdır. Balın rengi ve lezzeti, arılar tarafından tercih edilen çiçek türlerine bağlı olarak değişebilir. Antik çağlardan beri insanlar, balı bir şeker kaynağı olarak kullanmışlardır. Balın yaklaşık olarak %80'i fruktoz ve glukozdan oluşurken, geri kalan kısmı çoğunlukla sudan ibarettir. Şekerlerin basit yapısı, insanlar tarafından hızla kullanılabilmesini sağlar. Bal, yüksek enerji içeriği sayesinde sağlıklı bir gıda olarak değerlendirilebilir (Ahuja ve Ahuja, 2010).

Bal, tarih boyunca kullanılan en eski yara pansuman maddesi olarak bilinir ve Aristoteles'in de bildiği bir yöntemdir. Dioscorides (M.S. 50 civarı), balın güneş yanıklarına ve çürük ülserlerine iyi geldiğini belirtmiştir. Daha yakın zamanlarda yapılan araştırmalar, balın yaklaşık 60 bakteri türü dahil olmak üzere aerob/anaerob Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalar üzerinde önleyici etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, tıbbi kalitede balın yanık veya yara tedavisinde antibakteriyel ve anti-inflamatuar özellikleri sayesinde yara iyileşmesini artırdığına dair çalışmalar yapılmıştır. Bu nedenle, balın potansiyel faydaları yanık veya yaraların tedavisinde değerlendirilmektedir (Malone ve Tsai, 2016).

1.1.1. Antioksidan Kapasite

Metabolizma sırasında reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve diğer serbest radikallerin oluşumu ideal olarak antioksidan sistem yoluyla telafi edilen önemli ve normal bir süreç olarak değerlendirilmektedir. Ancak çevresel faktörler, yaşam tarzı ve patolojik durumlar nedeniyle serbest radikaller ve oksidanların aşırı üretimi, biyomoleküllerin (lipidler, proteinler ve DNA) oksidatif hasarına yol açabilir. Kanser, otoimmün bozukluklar, yaşlanma, katarakt, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik ve dejeneratif rahatsızlıkların gelişiminde bu durum önemli bir etkiye sahiptir. İnsan vücudu doğal olarak ürettiği veya besinler ve takviyeler yoluyla alınan antioksidanlar aracılığıyla

oksidatif stresle mücadele etmek için çeşitli mekanizmalara sahiptir (Scepankova ve ark., 2017).

Yapılan araştırmalar, bal gibi antioksidan açısından zengin gıdaların serbest radikallerin ve ROS'un zararlı etkilerinden korunmaya yardımcı olabileceğini ve bu sayede insan sağlığı üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğini göstermektedir. Bazı gıdaların antioksidan savunma sisteminin güçlendirilmesine katkıda bulunarak düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu önlediği, bazı kanser hücre hatlarında hücre ölümüne yol açtığı gibi etkileri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışma, balın sigara dumanı kaynaklı hasara ve oksidatif strese karşı koruyucu bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, bal takviyesinin deneysel aflatoksikozlu farelerde hepatoprotektif ve nefroprotektif etkiler gösterdiği gözlemlenmiştir (Schramm ve ark., 2003).

Balın antioksidan aktivitesi genellikle fenolik bileşiklerle ilişkilendirilir. Bu bileşikler, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, enflamatuar bozukluklar, nörolojik dejenerasyon, yara iyileşmesi, enfeksiyon hastalıkları ve yaşlanma gibi çeşitli rahatsızlıklara karşı koruyucu etkiler gösterebilir (Khalil ve ark., 2010). Balda bulunan başlıca antioksidan fenolik bileşikler gallik asit, kafeik asit, ellagik asit, ferulik asit, p-kumarik asit, siringik asit, benzoik asit, sinamik asit, apigenin, krisin, galangin, hesperetin, kaempferol, pinosembrin, kuersetin olarak sıralanabilir (Rao ve ark., 2016). Balın antioksidan kapasitesi, bitki kaynağına bağlı olarak önemli ölçüde farklılık gösterebilir. İşleme ve depolama koşullarının etkisi ise daha az belirgindir (Vallianou ve ark., 2014).

Bir çalışmada, 37 sağlıklı yetişkine karabuğday balı uygulanırken kontrol grubu olarak mısır şurubu kullanılmıştır. Yapılan kan analizinde, karabuğday balı uygulamasının plazma toplam fenolik içeriğini ve plazmadaki antioksidan varlığını artırdığı gözlemlenmiştir ($p < 0.05$). Bu çalışma, işlenmiş balda bulunan fenolik antioksidan bileşiklerin biyolojik olarak kullanılabilir olduğunu ve plazmadaki antioksidan aktivitesini artırdığını desteklemektedir. Bu nedenle, sağlıklı yetişkinlerde gelişmiş antioksidan savunma sistemi için balın bazı gıdalarda geleneksel tatlandırıcı olarak kullanılması önerilmektedir (Schramm ve ark., 2003).

1.1.2. Antibakteriyel Aktivite

Bal antibakteriyel aktivitesi ilk olarak 1892 yılında Alman araştırmacı Van Ketel tarafından tespit edilmiştir. Balın antibakteriyel aktivitesinin

oluşmasında çeşitli özellikleri etkili olmaktadır. Higroskopik özellik balın ozmotik özellikleri ile yakından ilişkilidir. Böylece bakteri hücrelerinden su çekerek inaktivasyona uğramalarına neden olabilir. Bal pH değeri asidik karakterde ve 3,2-4,5 arasında değişmektedir. Bu değer çoğu patojenin hayatta kalamayacağı kadar olumsuz bir ortam yaratmaktadır. Baldaki ana antibakteriyel aktivitenin balda enzimatik olarak üretilen hidrojen peroksitten kaynaklandığı bildirilmiştir. Bal içeriğindeki bazı fitokimyasal maddelerde antibakteriyel aktiviteden sorumlu olabilir (Ahuja ve Ahuja, 2010).

Yapılan bir çalışmada; *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Salmonella* Typhimurium, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus subtilis* ve *Bacillus cereus* dahil olmak üzere hastalardan izole edilen bakteriyel dirençli suşlara karşı farklı kökenlerden çeşitli bal türlerinin in vitro antibakteriyel etkinliği araştırılmıştır. İzolatlara karşı antibakteriyel etki varlığı tespit edilmiştir (Junie ve ark., 2016). *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis,* coagulase-negative *Staphylococcus, Streptococcus pyogenes* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi çoklu antibiyotik direncine sahip türler üzerine balın bakteriyostatik ve bakterisidal etkisine yönelik yapılan çalışmada etkili sonuçlar alınmıştır. Ayrıca balın uzun süreli kullanımlarında da direnç oluşmadığı bildirilmiştir (Wasihun ve Kasa, 2016). Farklı çiçek kaynaklarına, bölgelere, arı türlerine, depolama sürelerine ve sıcaklık koşullarına bağlı olarak, farklı balların antibakteriyel etkinliği değişkenlik gösterebilir (Scepankova ve ark., 2017).

Salgı balı belirgin antibakteriyel potansiyeli nedeniyle bulunmaktadır. Ancak bal özünün güçlü antibakteriyel aktivitesinden sorumlu olan temel mekanizma ve bileşikler hala bilinmemektedir. Bir çalışmada, 23 farklı salgı balı örneğinin bakteri üremesini nasıl inhibe ettiği incelenmiştir. İlgili çalışmada, arı kaynaklı glikoz oksidaz (GOX) enziminin aktivitesi, defensin-1 (Def-1) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) içeriği ile toplam polifenol içeriği 23 salgı balı örneğinde belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, salgı balının antibakteriyel aktivitesinin tıbbi sınıf manuka ve kanuka balına eşdeğer olduğu ve katalaz enzimi tarafından etkisiz hale getirildiği gösterilmiştir. H_2O_2, bakteri büyümesinin engellenmesinde önemli bir faktör olsa da, polifenolik bileşiklerin ve bunların H_2O_2 ile etkileşimlerinin salgı balının yüksek antibakteriyel aktivitesinden sorumlu anahtar faktörler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, sonuçlar salgı balının antibakteriyel aktivitesinin GOX

aracılı H_2O_2 üretimine veya Def-1 varlığına bağlı olmadığını göstermektedir (Bucekova ve ark., 2018).

Çeşitli botanik kaynaklı 60 adet balın, 16 klinik patojene ve ilgili referans suşlarına karşı antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Ayrıca, balların mikrobiyolojik kalitesi ve çeşitli izolatların antibiyotik duyarlılıkları da araştırılmıştır. İğne yapraklı, narenciye, kekik veya polifloral gibi farklı botanik kaynaklardan elde edilen bal örnekleri, patojenik bakterilere ve ilgili referans suşlarına karşı çeşitli düzeylerde antibakteriyel aktivite göstermiştir. İğne yapraklı ve kekik balları, % 17.4 - % 19.2 (w/v) seyreltme ile en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Turunçgil ve polifloral ballar ise sırasıyla % 20.8 - % 23.8 (w/v) seyreltme ile etkili olmuştur. Balın antibakteriyel etkisindeki değişkenlik ve daha fazla araştırma ihtiyacı vurgulanarak, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* Enterica, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus cereus* ve *Bacillus subtilis* gibi referans suşlarına göre % 60'a kadar daha dirençli olduğu kanıtlanmıştır (Voidarou ve ark., 2011).

1.1.3. Bal Antienflamatuvar Etkisi

Enflamasyon, bir doku veya organizmanın travmaya veya patojenlere karşı verdiği yanıt olarak tanımlanan bir durumdur (Ferrero-Miliani ve ark., 2007). Enflamasyon, akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut enflamasyon, zararlı uyaranlara karşı ilk tepkidir ve ağrı, kızarıklık, şişlik ve fonksiyon kaybı gibi belirtilere neden olabilir. Kronik enflamasyon ise uzun süre devam eden enflamasyon durumudur ve dokudaki hücrelerde ilerleyici değişikliklere yol açabilir. Kronik enflamasyon, yara iyileşmesini engelleyebilir ve ağrı, ülserasyon, yara izleri ve fibrozis gibi sorunlara yol açabilir. Ayrıca, kronik enflamasyon bazı hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir (Menke ve ark., 2007).

Balın anti-enflamatuar özellikleri, enfeksiyonu ortadan kaldırarak ve bakteri miktarını azaltarak inflamatuar yanıtı baskılamak yoluyla çalışan antiseptik özelliklerine bağlıdır. Balın anti-enflamatuar etkileri, antioksidan kapasitesi ve fenolik bileşikler gibi faktörlere de bağlı olabilir (Martos ve ark., 2000; Hadagali ve ark., 2014).

Jelam balının, sıçanlarda lipopolisakkarit kaynaklı endotoksemiye karşı koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu etkiler, hem oksijenaz-1 indüksiyonunu artırırken sitokin ve nitrik oksit (NO) seviyelerini düşürdüğü gözlemlenmiştir (Kassim ve ark., 2012).

1.1.4. Balın Yara İyileşme Üzerine Etkisi

Bal, çağlar boyunca yaraların tedavisinde kullanılmıştır. Çeşitli hayvan deneyleri ve klinik gözlemler sonucunda balın yanık yaralanmaları dahil olmak üzere birçok yara tipinde etkili olduğu bildirilmiştir. Yara iyileşmesi sürecinde ödem miktarının sınırlandığı, granülasyon ve epitelizasyonun iyileştiği gözlemlenmiştir. Bal, proliferatif fazda toplam yara iyileşme süresini azaltırken, yanık yarası olan hastalarda hiçbir yan etki (alerji veya toksisite) olmaksızın yara izi ve kontraktürleri azaltır (Scepankova ve ark., 2017).

Manuka balının kısmi kalınlıktaki yüz yanıklarının tedavisinde kullanıldığı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada, Manuka balı jeli kullanılarak yaralar tedavi edilmiş ve standart tedaviye kıyasla daha hızlı ve daha iyi iyileşme gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise Manuka balının, vankomisine orta düzeyde dirençli *Staphylococcus aureus* (VISA) üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Jenkins ve ark., 2012). Bal, yara yüzeyinde etkili bir viskoz bariyer oluşturarak yara iyileşmesini kolaylaştırır ve böylece mikroorganizmaların enfeksiyona yol açmasını önler (Aziz ve Hassan, 2017). Ayrıca, çeşitli akut ve kronik yaraların tedavisinde balın, gümüş bazlı pansumanlara (gümüş sülfadiazin) kıyasla daha iyi sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir. Bu da balın yara tedavisinde etkili bir alternatif olabileceğini göstermektedir.

1.2. Polenin ve Sağlık Üzerine Etkileri

İnsanlar arasında arı poleninin uzun bir süredir tüketildiğini gösteren tarihsel kanıtlar bulunmaktadır. Eski Mısır döneminde, polen "can veren toz" olarak adlandırılmıştır. Polenin terapötik potansiyeline inanan Hipokrat ve Pisagor gibi önemli tıp bilimcileri, hastalarına polen tüketimini önermişlerdir. Bu tarihsel referanslar, polenin sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğuna dair inancın uzun bir geçmişi olduğunu göstermektedir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar ile polen örneklerini karakterize etmek, daha büyük biyolojik potansiyele sahip olanları ve bu potansiyeli etkileyen çeşitleri belirlemek amacıyla araştırmalar yapılmıştır. Son zamanlarda bazı araştırmacılar bu besin kaynağının hayvan rasyonlarına ve arı poleni bazlı ilaçların formülasyonuna dahil edilmesiyle *in vivo* çalışmalara odaklanmıştır. Arı poleninin antibakteriyel, antioksidan ve antitümör aktivitesine ilişkin *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ve bu ürünün biyolojik potansiyelini etkileyen çalışmalar bulunmaktadır (De-Melo ve ark., 2017).

1.2.1. Polen Antibakteriyel Etkisi

Arı poleninin, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriler üzerinde inhibitör etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etki, bir dizi mekanizma aracılığıyla gerçekleşir (De-Melo ve ark., 2017). Arı poleninde bulunan fenolik bileşikler, bakteriyel enzimlerin işlevini engelleyerek, hücre zarlarının geçirgenliğinde değişikliklere yol açarak veya bakteriyel hücrelerin genetik materyalini deaktive ederek antibakteriyel etki sağlar. Özellikle, polenin içerdiği spermidin türevleri önemli bir antibakteriyel potansiyele sahiptir (Barbosa ve ark. 2006). Ayrıca, arı poleninde bulunan bazı yağ asitleri ve glikoz oksidaz da antimikrobiyal etkiye sahiptir (Denisow ve ark., 2016).

1.2.2. Polen Antioksidan Etkisi

Polen, bal ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda antioksidan kapasiteye sahip bileşen içermektedir. Polende bulunan temel antioksidan bileşenler fenolik bileşiklerden özellikle fenolik asit ve flavonoidlerdir (De-Melo ve ark., 2017). Mısırda polen ekstraktlarının antioksidan aktivitesi üzerine beyaz albino erkek fareler üzerinde bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma ile eksraktlar 14 gün boyunca 140 mg/kg dozda diyete dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda lipid peroksidasyon seviyesinde önemli bir düşüş ve katalaz aktivitesi ile glutatyon konsantrasyonunda artış belirlenmiştir (Tohamy ve ark., 2014).

1.2.3. Polen Antitümör Aktivitesi

Arı poleni bazı kanser türleri üzerinde çeşitli etkiler göstermiştir. Meydana gelen antitümör özellik reaktif türlerin ortadana kaldırılması veya mekanizmasını bozarak etki edebilmektedir. Ayrıca kanserojen hücrelerin apoptozu ile tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) salgılanmasının uyarılmasıyla veya immünolojik sistemin güçlendirilmesiyle de ilişkili olabilir (Denisow ve ark., 2016). Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların toksik etkisinin azaltılmasında da arı poleni etkili olabilir. Arı poleninin antitümör potansiyeli, içerdiği belirli bileşiklerle ilişkilendirilebilir.. Bu matriste büyük prevalansa sahip bir flavonoid olan quercetin, tümör hücrelerinde spesifik genlerin ekspresyonunu bloke edebilir. Rutin ve krizin de kanserin önlenmesinde rol oynayabilir. Fitosterollerin ve-karotenin prostat karsinomu riskini azaltabileceğini gösteren veriler bulunmaktadır (Bogdanov, 2012). Çin'de yapılan bir çalışmada *Rosa rugosa*'dan elde edilen polenin insan kolon kanseri üzerinde antiproliferatif etki meydana getirdiği belirlenmiştir (Wang ve ark., 2013). Araştırmacılar tarafından *Brassica campestris*'den elde edilen

polen ile gerçekleştirilen diğer bir çalışmada ise çeşitli kanser hücre hatları üzerinde çalışmalar gerçekleştirilerek prostat kanseri üzerine polen çalışmalarına yönelme önerisinde bulunulmuştur (Wu ve Lou, 2007). Çin'de üretilen *B. campestris*'ten elde edilen arı poleni ile yapılan başka bir deneyde; polenler ile beslenen erkek ICR suşu farelerinin kanında iki mikroRNA (miR-166a ve miR-159) tespit etdilmiştir (Chen ve ark., 2016). Bitkilerde bulunan bazı miRNA'ların antitümör etkilerinin olabileceği de gözlemlenmiştir. İnsan serumunda miR-159 bolluğunun hastalarda meme kanseri insidansı ve ilerlemesi ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (Chin ve ark., 2016).

1.3. Propolisin ve Sağlık Üzerine Etkileri

Propolis insan sağlığı için oldukça önemlidir. Biyolojik birçok etkisi bildirilmiştir. Ağız çalkalama sıvıları ve diş macunlarının bileşimine etanolik propolis özütünün eklenmesi mikrobiyal enfeksiyonların önlenmesini arttırır ve diş eti iltihabının tedavisinde etkili olabilir (Anjum ve ark., 2019).

1.3.1. Propolis Antibakteriyel Etkisi

Propolis antibakteriyel özelliği üzerine yoğun çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Propolisin antibakteriyel özelliği arıların kovan yaşamı içerisindeki önemli bir savunma ajanı olarak görülebilir. Propolisin antibakteriyel aktivitesinden sorumlu birçok kimyasal propolis tipine göre değişiklik gösterebilmektedir (Siheri ve ark., 2017). Flavonoidler ve fenolik asit esterlerinin genellikle antibakteriyel aktiviteden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Gram pozitif ve Gram negatif birçok bakteri üzerine propolis antibakteriyel aktivitesi tespit edilmiştir (Fokt ve ark., 2010).

Populus alba, Populus tremuloides ve *Salix alba* gibi bitki türlerinin ana kaynak olduğu etanol ekstraksiyonu ile elde edilen propolisin antibakteriyel etkisi araştırılmıştır. *Staphylococcus aureus* üzerine yüksek antibakteriyel aktivite elde edilirken *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* üzerine daha düşük bir inhibisyon tespit edilmiştir. Ayrıca *Apis mellifera caucasica* kaynaklı propolisin *Apis mellifera anatolica* ve *Apis mellifera carnica* kaynaklı elde edilen propolislere göre daha fazla antibakteriyel etkili olduğu gözlemlenmiştir (Silici ve Kutluca, 2005). Etanol ekstraktı ile elde edilen dört farklı Anadolu propolisinin antibakteriyel etksinin gerçekleştirildiği çalışmada; bazı bakteri ve oral patojenler üzerine minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) araştırılmıştır. Çalışma ile 2 µg/ml MİK değerinin *Streptococcus sobrinus* ve *Enterococcus faecalis,* 4 µg/ml MİK değerinin *Micrococcus luteus*, *Candida*

albicans ve *C. krusei,* 8 µg/ml MİK değerinin *Streptococcus mutans, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis ve Enterobacter aerogenes,* 16 µg/ml MİK değerinin *Escherichia coli* ve *C. tropicalis, 32* µg/ml MİK değerinin *Salmonella typhimurium* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir (Uzel ve ark., 2005). Etanol eksstraktı ile elde edilen Tayvan yeşil propolisinin 20 µg/ml değerinde *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Listeria monocytogenes* ve *Paenibacillus larvae* antibakteriyel etkisi gözlemlenmiştir (Chen ve ark., 2018).

1.3.2. Propolis Antiviral Etkisi

Adenovirüs, HSV, Influenza A ve B virüsleri, Newcastle hastalığı virüsü, Poliovirüs, Vaccinia, Rotavirüs, veziküler stomatit virüsü, Korona virüs gibi birçok virüs üzerine propolisin antiviral etkisi üzerine çalışmalar bulunmaktadır (Siheri ve ark., 2017). Propolis, virüsün hücrelere girişini inhibe ederek, viral replikasyonda hücrelerde (RNA) salınmasından önce veya sonra RNA'nın yok olmasına neden olarak etkili olmaktadır (Sforcin, 2016). Diğer etkili bileşenler arasında kaempferol, akasetin, quercetin, galangin ve chrysine içeren flavonoidlerin sitotoksik olduğu bildirilmiştir (Marcucci, 1995). 3-metil-but-2-enil caffeate adı verilen kavak ağacı kaynaklı propolisten elde edilen bir bileşiğin herpes simpleks virüsünün (tip 1) ex vivo titrasyonunu ve DNA sentezini inhibe ettiği bildirilmiştir. İzopentil ferüle adı verilen başka bir bileşik, ex vivo influenza virüsü A1 Honey Kong'a (H3N2) karşı aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Lotfy, 2016).

Propolis arı tipi ve bitkisel orijine göre farklı biyolojik etkileri olan doğal bir arı ürünüdür. Çevre sağlığının korunmasında propolisin farklı uygulamaları önerilmektedir. Propolisin etanol kaynaklı ekstraktlarının önemli antimikrobiyal etkileri tespit edilmiştir. Bu tekniğin ultrason yardımlı ekstraksiyon ile ilişkisi elde edilen ekstraktların özelliklerini geliştirmek için araştırılmaktadır. Ultrason yardımlı ekstraksiyonun antiviral aktivitesinin olduğu belirlenmiştir. Çalışmada Brezilya kırmızı propolisin tüm tedavilerde viral redüksiyonda Brezilya yeşil propolisten daha etkili olduğu belirlenmiştir (Silva-Beltrán ve ark., 2019). Hatay propolisinin asiklovir ile kombine etkisinin Herpes Simpleks virüs (HSV-1 ve HSV-2) üzerine etkisinin belirlendiği çalışmada; 25, 50, ve 100 µg/ml değerlerinde önemli oranda supresyon elde edilmiştir. Asiklovirin tek başına kullanılması yerine Hatay propolisi ile kombine etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (Yıldırım ve ark., 2016). Jeopropolisin hidrometanolik bir özütü (HMG) kullanılarak viral DNA miktar tayini deneyleri ve elektron mikroskopisi ile çalışmalar

gerçekleştirilmiştir. Çalışma ile test edilen HMG'nin tüm koşulları ve konsantrasyonları altında herpes virüsünden viral DNA'nın yaklaşık % 98 oranında azaltıldığı gösterilmiştir (Coelho ve ark., 2015). Yapılan bir diğer çalışmada propolisin human immunodeficiency virüs tip 1 üremesini baskıladığı bildirilmiştir (Gekker ve ark., 2005).

1.3.3. Propolis Antikanser Etkisi

Antimikrobiyal ve antienflamatuar aktivitelerine olan ilgi nedeniyle, birçok araştırma propolis ve bileşikleri üzerine odaklanmıştır. Ayrıca, propolisin antitümör özellikleri de bildirilmektedir (Sawicka ve ark., 2012). Hint iğnesiz arı propolisi, karmaşık bir kimyasal yapıya sahip olup çeşitli tıbbi özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir. Propolis'in, MCF-7 (insan meme kanseri), HT-29 (insan kolon adenokarsinomu), Caco-2 (insan epitel kolorektal adenokarsinomu) ve B16F1 (murin melanom) gibi dört farklı hücre hattında erken apoptozis oluşturarak antikanser etkisi gösterdiği rapor edilmiştir (Choudhari ve ark., 2013). Ayrıca propolis içinde bulunan flavonoidlerin meme, akciğer, oral, yemek borusu, mide, kolorektal, prostat ve cilt kanserini durdurma yeteneği tespit edilmiştir (Xuan ve ark., 2014).

1.3.4. Propolisin Yara İyileşme Üzerine Etkisi

Propolis diğer arı ürünleri (bal, arı sütü ve polen) gibi önemli tedavi edici özelliklere sahiptir. Bu özelliği sebebiyle eski çağlardan günümüze tıp alanında da yaygın kullanım alanı bulmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile oksijenin yara dezenfeksiyonu ve iyileşmesi üzerine önemli etkileri olduğu keşfedilmiştir. Ayrıca, oksijene bağlı redoks duyarlı sinyal süreçleri, onarım sürecinde önemli bir rol oynar. Serbest radikallerin cilt ve çevredeki dokularla etkileşimleri, bazı toksik etkilerinden ve yapılarında meydana gelen değişikliklerden sorumlu olabilir (Martinotti ve Ranzato, 2015). Propolisin ciltteki serbest radikalleri ortadan kaldırma potansiyeli olduğu bildirilmiştir. Propolisin epidermiste serbest radikaller üzerindeki etkisi, yanık yaralarının tedavisinde kullanımının güvenliğini sağlamaktadır (Olczyk ve ark., 2013a). Diğer bulgular, propolisin yara yatağı matrisinin yeniden şekillenmesini uyararak yanmış doku onarımını hızlandırdığını göstermektedir (Olczyk ve ark., 2013b; Martinotti ve Ranzato, 2015). Propolisin yara iyileşme ve doku rejenerasyonu üzerindeki biyolojik aktivitesi, antimikrobiyal, antienflamatuar ve immünodülatör özellikleriyle de ilişkili olduğunu göstermektedir (Castaldo ve Capasso, 2002).

Propolis uygulamasının kemirgenlerde yara iyileşme oranını ve diyabetik yaraların yeniden epitelizasyonunu arttırdığını göstermektedir. Bazı çalışmalar ile propolisin klinik ve deneysel vakalarda hayvan yaralarının tedavisindeki etkileri araştırılmıştır. Propolisin esas olarak enflamatuar yanıtı azaltarak iyi bir iyileşme süreci gerçekleştirebildiğini ve iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir (Toreti ve ark., 2013). Araştırmacılar enfeksiyonun ortadan kaldırılmasının ardından propolisin yara tedavisi için uygun bir madde olduğunu bildirmiştir (Sutta ve ark., 1974).

1.3.5. Propolisin İmmün Modülatör Etkisi

Propolis, eski çağlardan beri tedavi amacıyla kullanılan bir doğal üründür. Mısırlılar, Yunanlılar ve Romalıların genel iyileşme ve deri üzerindeki lezyonların tedavisinde propolisi kullandıklarına yönelik kayıtlar bulunmaktadır (Ghisalberti, 1979). Suda çözünen propolis derivatlarının (WSD) oral ve parenteral kullanımı farelerde bazı bakteriyel (*Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans)* enfeksiyonlarda canlı kalma oranı ve süresini arttırmıştır. Siklofosfamid tedavisini takiben indüklenen *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonunda artan direnç gözlenmiştir. *In vitro* olarak yapılan çalışmalarda, WSD'nin peritoneal makrofajları uyarmak için artan total protein salgısına karşılık olarak interlökin-1 üretimini artırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, propolisin makrofaj aktivasyonu yoluyla spesifik olmayan bağışıklığı düzenlediği öne sürülmüştür (Dimov ve ark., 1991, Wagh, 2013).

1.4. Arı Sütünün ve Sağlık Üzerine Etkileri

Bal arısının (*Apis mellifera* L.) hipofarengeal bezleri, yavruları ve kraliçe arıları beslemek ve büyütmek için gerekli olan arı sütünü üretir. Arı sütü, yaşamın üçüncü günüyle yumurtadan çıkma arasındaki dönemdeki tüm arı larvalarının tek besin kaynağıdır. Kraliçelere dönüşmek üzere seçilen larvalar, larva yaşamının beşinci gününe kadar arı sütü ile beslenir ve daha sonra kraliçe arının yaşamı boyunca ana besin kaynağı olarak kalır. Kimyasal yapısında su (%50-60), proteinler (%18), karbonhidratlar (%15), lipid (%3-6) ve mineral maddeler ile vitaminler bulunur (%1,5). Arı sütü bileşiminde peptid, polifenol ve lipid yapısında birçok biyoaktif bileşen bulunmaktadır. Bununla birlikte arı sütü kompozisyonu üzerine mevsimsel değişiklikler, çevre ve arı ırkı ile fizyolojisi etkilidir. Yüksek biyoaktif bileşik içeriği nedeniyle arı sütünün önemli etkileri bulunmaktadır (Fratini ve ark., 2016; Viuda-Martos ve ark., 2017).

Dünyadaki yaşlanan nüfusun muazzam artışı, Parkinson hastalığı (PH) gibi yaşa bağlı nörodejeneratif hastalık riskinin artmasıyla ilişkilidir. PH geniş bir yelpazede zayıflatıcı motor, duygusal, bilişsel ve fiziksel semptomları kapsayan ve substantia nigradaki dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybı ile karakterize yaygın bir hastalıktır. PH, milyonlarca hastanın ve ailesinin yaşam kalitesini tehdit etmektedir. Kamu refahı ve sağlık sistemleriyüksek bakım maliyeti nedeniyle yük altındadır. Bu hastalığın tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak arı sütü ve propolis kullanımı çeşitli araştırmacılar tarafından önerilmiştir (Ali ve Kunugi, 2020a).

Yaşlı yetişkinlerde %50'ye varan oranlarında hüküm süren sarkopeni, iskelet kası kaybı ve güçsüzlüğü ile karakterize olmakla birlikte, yaşlanan nüfusun genişlemesi nedeniyle dünya çapında artış eğilimi içerisindedir. Hareketsiz yaşam tarzı ve sağlıksız yiyecek alımının artması (örneğin, batı diyeti) nedeniyle artık genç ve orta yaştaki yetişkinler de dikkat çekmektedir. COVID-19 salgını ile ilişkili alınan önlemler ve ekonomik kısıtlamalar, hareketsizlik ve sağlıksız beslenme alışkanlıklarını teşvik ederek sarkopeni prevalansını artırmaktadır. Sarkopeninin düşme, hastaneye yatma, sakatlık gibi birçok olumsuz etkisi vardır. Sarkopeni tedavisi için henüz tek bir ilaç onaylanmamış olmasına rağmen, bazı farmakolojik ajanlar (Bimagrumab, sarkoneos ve egzersiz taklitçileri) farklı aşamalarda araştırılmaktadır. Arı ürünleri sarkopeninin önlenmesinde etkilidir. Bu ürünler, ana arılarda larva gelişimini teşvik eder, arı kovanının mikrobiyal ve çevresel tehditlere karşı savunmasını artırır ve bakıcı arılar tarafından arı sütü üretimini artırmaya yardımcı olur. Çok yönlü farmakolojik aktiviteleri sayesinde hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler bozukluk gibi kas kaybına yatkın olan birçok kronik durumu tedavi etmek için kullanılabilir (Ali ve Kunugi, 2020b).

1.4.1. Antibakteriyel Aktivite

Royalisin, 10-hydroxy-2-dekenoik asit (10-HDA), jelleines, MRJPs (major royal jelly proteins) gibi temel arı sütü proteinlerinin farklı bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri bildirilmiştir. Tüm bu arı kovanı ürünleri doğal katkı maddeleri olarak çeşitli alanlarda potansiyel kullanımlara yol açan antimikrobiyal faaliyetler göstermektedir. Royalisinin MİK değerlendirmesi sonucunda Gram pozitif bakterilere karşı güçlü bir antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak Gram negatif bakteriler üzerine karşı yüksek aktivite belirlenememiştir. *Bifidobacterium, Clostridium, Corynebacterium, Lactobacillus, Leuconostoc, Staphylococcus* ve *Streptococcus* cinslerine ait bakteri suşları, birkaç antibiyotik sınıfının etkili

konsantrasyonları ile karşılaştırılabilir bir Royalisin konsantrasyonunda etkili olduğu belirlenmiştir (Fratini ve ark., 2016).

1.4.2. Antienflamatuvar Etki

Arı sütü veya içinde bulunan therein gibi farklı biyoaktif bileşikler, bir anti-enflamatuar ajan olarak önerilmiştir. Arı sütünün anti-enflamatuar özelliklerinin, hem enflamasyonun akut fazında kılcal geçirgenlik üzerinde inhibe edici etkilere sahip olması, hem de streptozotosin-diyabetik sıçanlarda kronik enflamatuar fazda granülasyon dokusunun azalmasıyla gösterildiği bildirilmiştir (Fujii ve ark., 1990).

1.4.3. Antioksidan Etki

Arı sütü, güçlü bir antioksidan olan serbest radikal temizleme kapasitesine sahiptir. *Saccaromyces cerevisiae* gibi bir model organizma kullanılarak yapılan bir çalışmada, arı sütü ile muamele edilen hücrelerde kontrol grubuna göre hücre içi oksidasyonun azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, büyüme fazına bağlı olarak büyümeyi ve hücre enerji metabolizmasını etkilediği de gözlemlenmiştir (Jamnik ve ark., 2007). Son zamanlarda yapılan bir araştırma, tip 2 diyabeti olan bireylerde arı sütünün diyabet ve oksidatif stresle ilişkili parametreler üzerindeki etkisini incelemiştir. 50 tip 2 diyabetli kadın gönüllüye 8 hafta boyunca günlük olarak 1000 mg arı sütü veya plasebo verilmiştir. Müdahale öncesi ve sonrasında glisemik ve antioksidatif-oksidatif kan parametreleri belirlenmiştir. Arı sütü takviyesi yapılan grupta, plasebo ile karşılaştırıldığında açlık kan şekeri (FBG) ve serum glikosile edilmiş hemoglobin (HbA1c) seviyelerinde azalma ve artmış insülin konsantrasyonu tespit edilmiştir. Ayrıca arı sütü uygulamasının eritrosit superoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitelerinde önemli bir artışa, malondialdehit (MDA) konsantrasyonunda ise azalmaya neden olduğu görülmüştür (Shidfar ve ark., 2015)

Başka bir çalışmada, 46 tip 2 diyabetli hasta rastgele olarak arı sütü (günde 3 kez 1000 mg, 8 hafta) veya plasebo uygulanmış gruplara ayrılmıştır. Arı sütü takviyesi yapılan grupta, azalmış homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) ve plasebo grubuna kıyasla artmış toplam antioksidan kapasite gözlemlenmiştir. Hayvan diyabet modeli kullanılan bir çalışmada ise, araştırmacılar sonuçlarının tip 2 diyabetin patogenezinde reaktif oksijen türlerinin ikincil rolünü doğruladığını öne sürmüşlerdir. Arı sütünün antioksidan etkisiyle insülin direncini iyileştirebileceği değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarının incelenmesi ile arı sütü takviyesinin diyabetik hastalar

için yararlı olabileceğini, ancak arı sütünün diyabetik parametreler üzerindeki etkisinin tam mekanizmasını açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini bildirilmiştir (Ghanbari ve ark., 2016a; Ghanbari ve ark., 2016b)

1.4.5. Antitümör Aktivite

Beslenme faktörlerinin, özellikle kanserin önlenmesinde önemli bir rol oynadığı iddia edilmektedir. Kanser, dünya genelinde ikinci en yaygın ölüm nedenidir. Kanser vakalarının artması ve mevcut antikanser ilaçlarının yetersiz olması, araştırmacıları doğal kaynaklardan elde edilen antikanser etkili bileşiklerin farmakolojik aktivitesini değerlendirmeye ve araştırmaya yönlendirmektedir (Viuda-Martos ve ark., 2017). Yapılan bir çalışmada, arı sütünün lösemi hücreleri üzerinde etkili olmadığı ancak sarkom hücrelerini etkileyerek farelerin ömrünü %20 uzattığı ve tümör boyutunda %50 azalma sağladığı tespit edilmiştir (Taniguchi ve ark., 2003).

Arı sütü, antioksidatif, anti-enflamatuar ve antibakteriyel özellikler gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahip olduğu için birçok ülkede günlük diyetlerde yaygın olarak tüketilmektedir. Bir çalışmada, arı sütünün 4T1 taşıyan fareler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, 4T1 taşıyan farelerin arı sütü ile beslenmesi profilaktik terapötik (PTRJ) veya terapötik (TRJ) yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. PTRJ grubunda, arı sütünün tümör ağırlığını önemli ölçüde azalttığı (RJ 0.5 ve 1.5 g/kg), serumdaki interlökin (IL)-2, interferon (IFN)-α, süperoksit dismutaz (SOD) ve toplam antioksidan kapasite (T-AOC) seviyelerini önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir. Ancak IL-4 (RJ 0.5 ve 1.5 g/kg) ve IL-10 (RJ 1.0 g/kg) konsantrasyonları önemli ölçüde azalmıştır. Ayrıca, karaciğerde T-AOC ve glutatyon redüktaz (GR) aktiviteleri önemli ölçüde iyileşmişken, böbrekte T-AOC ve GR aktiviteleri yalnızca 0.5 g/kg dozunun altında önemli ölçüde artmıştır. TRJ grubunda ise arı sütünün antitümör etkisinin önemsiz olduğu, ancak serumdaki IL-2, IFN-α, SOD ve T-AOC düzeylerindeki değişikliklerin ve karaciğerdeki T-AOC ve GR'deki değişikliklerin PTRJ gruplarıyla benzer olduğu tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2017).

Balb/c farelerinde yapılan bir çalışmada, arı sütünün WEHI-164 fibrosarkom hücrelerinin büyümesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Hayvanlara 100, 200 ve 300 mg/kg dozlarında arı sütü verilmiştir. 28 gün boyunca her farede tümör boyutu 2 günde bir ölçülmüş ve arı sütü alan farelerin kontrol grubuna göre ortalama tümör boyutunun daha küçük olduğu

tespit edilmiştir. Ayrıca test gruplarında metastaz gözlenmemiştir (Shirzad ve ark., 2013).

Arı sütü, sağlığı geliştiren birçok özelliğe sahip önemli bir fonksiyonel besindir. Bununla birlikte, arı sütünün üretimi ve bileşimi hakkındaki bilgilerimizi ve insan vücudundaki fizyolojik etkilerini anlamamızı geliştirmek için, kimya, biyokimya, biyoteknoloji, biyoloji, fizyoloji, beslenme ve tıp gibi farklı bilimsel alanlardan araştırmacıların katılımını içeren ortak çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.5. Arı Zehiri ve Sağlık Üzerine Etkileri

Apiterapi, alternatif bir tedavi yöntemi olup bal arısı ürünlerinin, özellikle arı zehirinin kullanımına dayanır. Birçok çalışma arı zehiri bileşenlerinin biyolojik aktivitelerini araştırmakta ve apitoksinin potansiyel kullanımını iyileştirmek için klinik öncesi çalışmalara odaklanmaktadır (Wehbe ve ark., 2019).

Arı zehiri, bal arılarının savunma mekanizması olarak kullandığı, kokusuz ve şeffaf bir sıvıdır. Bu zehir, asidik bir pH'ya (4,5 ila 5,5) sahip hidrolitik bir protein karışımını içerir. Bir damla arı zehiri, %88 su ve sadece 0,1 μg kuru zehirden oluşur. Melittin, adolapin, apamin ve MCD-peptidi gibi peptitlerin karmaşık bir karışımını içerir. Ayrıca, PLA2 gibi enzimler ve histamin, epinefrin gibi biyoaktif aminler ve mineraller gibi düşük moleküler ağırlıklı bileşikler içerir (Wehbe ve ark., 2019).

Arı zehiri terapisi (AZT), bal arısının zehrini kullanarak hastalıkların tedavisinde kullanılan bir biyo-terapötik tıbbi tedavidir. Hipokrat döneminden beri, bal arısı zehrini çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanmıştır. Bugün, dünya genelinde sertifikalı lisanslı doktorlar tarafından kullanılan AZT, klinik araştırmalar ve testlerle etkili bir tedavi yöntemi olduğunu kanıtlamıştır. Arı zehiri tedavisine olan destek oldukça yaygındır. Arı zehiri, romatizma, artrit gibi kronik ağrı bozukluklarında iltihaplanma ve bağ dokusu dejenerasyonuyla mücadele etmek için, nörolojik bozukluklar, migren, periferal nörit, kronik sırt ağrısı gibi durumların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılabilir. Otoimmün bozukluklar, multipl skleroz ve lupus gibi hastalıklarda vücudun doğal savunma mekanizmasını güçlendirerek hareketliliği geri kazandırır. Dermatolojik durumlar, egzama, sedef hastalığı, uçuk gibi durumlar da etkin bir şekilde tedavi edilebilir. Son zamanlarda arı zehiri, kanser tedavisi araştırmalarında da kullanılmaktadır (Kim, 2013).

SONUÇLAR

Arı ürünlerinin sağlık uygulamalarında kullanımı, etkinliğini uzun süredir koruyan birkaç doğal uygulamadan biridir. Bilimsel araştırmalar antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antienflamatuar, antitümör ve immun modüle edici özelliklerini ortaya çıkarmıştır. Elde edilen sonuçların doğrulanması için daha çok hasta sayısı ile daha fazla araştırma ve çalışma gereklidir. Bulguların doğrulaması için daha fazla randomize çalışma ihtiyaç duyulmaktadır.. Apiterapinin modern tıp için bir alternatif değil tamamlayıcı bir uygulama olarak görülmesi önerilmektedir.

KAYNAKÇA

Ahuja, A., & Ahuja, V. (2010). Apitherapy–A sweet approach to dental diseases-Part I: Honey. Journal of Advanced Dental Research, I, 81-86.

Ali, A. M., & Kunugi, H. (2020a). Apitherapy for Parkinson's disease: A focus on the effects of propolis and royal jelly. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 1-18.

Ali, A. M., & Kunugi, H. (2020b). Apitherapy for age-related skeletal muscle dysfunction (sarcopenia): A review on the effects of royal jelly, propolis, and bee pollen. Foods, 9(10), 1362.

Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., & Adgaba, N. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. Saudi Journal of Biological Sciences, 26(7), 1695-1703.

Ara, S.A., Ashraf, S., Arora, V., & Rampure, P. (2013). Use of apitherapy as a novel practice in the management of oral diseases: A review of literature. Journal of Contemporary Dentistry, 3, 25-31.

Aziz, Z., & Hassan, B. A. R. (2017). The effects of honey compared to silver sulfadiazine for the treatment of burns: A systematic review of randomized controlled trials. Burns, 43(1), 50-57.

Barbosa, S., Silvestre, A., Simões, M., & Estevinho, L. M. (2006). Composition and antibacterial activity of the lipophilic fraction of honeybee pollen from native species of Montesinho Natural Park. International Journal of Agricultural Research, 471-479.

Bogdanov, S. (2012). The bee pollen book: Chapter 2. Retrieved from http://www.bee-hexagon.net.

Bucekova, M., Buriova, M., Pekarik, L., Majtan, V., & Majtan, J. (2018). Phytochemicals-mediated production of hydrogen peroxide is crucial for high antibacterial activity of honeydew honey. Scientific Reports, 8(1), 1-9.

Castaldo, S., & Capasso, F. (2002). Propolis, an old remedy used in modern medicine. Fitoterapia, 73, 1-6.

Chen, X., Dai, G., Ren, Z., Tong, Y., Yang, F., & Zhu, Y. (2016). Identification of dietetically absorbed rapeseed (Brassica campestris L.) bee pollen microRNAs in serum of mice. Biomed Research International, 1–5.

Chen, Y. W., Ye, S. R., Ting, C., & Yu, Y. H. (2018). Antibacterial activity of propolins from Taiwanese green propolis. Journal of Food and Drug Analysis, 26(2), 761-768.

Chin, A. R., Fong, M. Y., Somlo, G., Wu, J., Swiderski, P., & Wu, X. (2016). Cross-kingdom inhibition of breast cancer growth by plant miR159. Cell Research, 26, 1–12.

Choudhari, M. K., Haghniaz, R., Rajwade, J. M., & Paknikar, K. M. (2013). Anticancer activity of Indian stingless bee propolis: An in vitro study. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 1-10.

Coelho, G. R., Mendonça, R., Vilar, K. D. S., Figueiredo, C. A., Badari, J. C., Taniwaki, N., & Negri, G. (2015). Antiviral action of hydromethanolic extract of geopropolis from Scaptotrigona postica against antiherpes simplex virus (HSV-1). Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 1-10.

De-Melo, A. A. M., & de Almeida-Muradian, L. B. (2017). Chemical composition of bee pollen. In Bee products-chemical and biological properties (pp. 221-259). Springer, Cham.

Denisow, B., & Denisow-Pietrzyk, M. (2016). Biological and therapeutic properties of bee pollen: A review. Journal of Science of Food and Agriculture, 96(13), 4303-4309.

Dimov, V., Ivanovska, N., Manolova, N., Bankova, V., Nikolov, N., & Popov, S. (1991). Immunomodulatory action of propolis. Influence on anti-infectious protection and macrophage function. Apidologie, 22(2), 155-162.

Ferrero-Miliani, L., Nielsen, O. H., Andersen, P. S., & Girardin, S. E. (2007). Chronic inflammation: Importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1β generation. Clinical and Experimental Immunology, 147(2), 227-235.

Fokt, H., Pereira, A., Ferreira, A. M., Cunha, A., & Aguiar, C. (2010). How do bees prevent hive infections? The antimicrobial properties of propolis. Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology, 1, 481-493.

Fratini, F., Cilia, G., Mancini, S., & Felicioli, A. (2016). Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. Microbiological Research, 192, 130-141.

Fujii, A., Kobayashi, S., Kuboyama, N., Furukawa, Y., Kaneko, Y., Ishihama, S., & Tamura, T. (1990). Augmentation of wound healing by royal

jelly (RJ) in streptozotocin-diabetic rats. Japanese Journal of Pharmacology, 53(3), 331-337.

Gekker, G., Hu, S., Spivak, M., Lokensgard, J. R., & Peterson, P. K. (2005). Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4+ lymphocyte and microglial cell cultures. Journal of Ethnopharmacology, 102(2), 158-163.

Ghanbari, E., Nejati, V., & Khazaei, M. (2016a). Improvement in serum biochemical alterations and oxidative stress of liver and pancreas following use of royal jelly in streptozotocin-induced diabetic rats. Cell Journal (Yakhteh), 18(3), 362.

Ghanbari, E., Nejati, V., & Khazaei, M. (2016b). Antioxidant and protective effects of Royal jelly on histopathological changes in testis of diabetic rats. International Journal of Reproductive Biomedicine, 14(8), 519.

Ghisalberti, E. L. (1979). Propolis: A review. Bee World, 60(2), 59-84.

Hadagali, M. D., & Chua, L. S. (2014). The anti-inflammatory and wound healing properties of honey. European Food Research and Technology, 239(6), 1003-1014.

Jamnik, P., Goranovič, D., & Raspor, P. (2007). Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell. Experimental Gerontology, 42(7), 594-600.

Jenkins, R., Wootton, M., Howe, R., & Cooper, R. (2012). Susceptibility to manuka honey of Staphylococcus aureus with varying sensitivities to vancomycin. International Journal of Antimicrobial Agents, 40(1), 88-89.

Junie, L. M., Vică, M. L., Glevitzky, M., & Matei, H. V. (2016). Phisico-chemical characterisation and antibacterial activity of different types of honey tested on strains isolated from hospitalised patients. Journal of Apicultural Science, 60, 5-14.

Kassim, M., Yusoff, K. M., Ong, G., Sekaran, S., Yusof, M. Y. B. M., & Mansor, M. (2012). Gelam honey inhibits lipopolysaccharide-induced endotoxemia in rats through the induction of heme oxygenase-1 and the inhibition of cytokines, nitric oxide, and high-mobility group protein B1. Fitoterapia, 83, 1054-1059.

Khalil, M. I., Sulaiman, S. A., & Boukraa, L. (2010). Antioxidant properties of honey and its role in preventing health disorders. Open Nutraceuticals Journal, 3(1).

Kim, C. M. (2013). Apitherapy–bee venom therapy. In Biotherapy-History, Principles and Practice (pp. 77-112). Springer, Dordrecht.

Kolayli, S., & Keskin, M. (2020). Natural bee products and their apitherapeutic applications. In Studies in Natural Products Chemistry (Vol. 66, pp. 175-196). Elsevier.

Lotfy, M. (2006). Biological activity of bee propolis in health and disease. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 7(1), 22-31.

Malone, M., & Tsai, G. (2016). Wound healing with Apitherapy: A Review of the Effects of Honey. Journal of Apitherapy, 1(1), 29-32.

Marcucci, M. C. (1995). Propolis: Chemical composition, biological properties and therapeutic activity. Apidologie, 26(2), 83-99.

Martinotti, S., & Ranzato, E. (2015). Propolis: A new frontier for wound healing?. Burns & Trauma, 3(1), 9.

Martos, I., Ferreres, F., Yao, L., D'Arcy, B., Caffin, N., & Tomas-Barberan, F. A. (2000). Flavonoids in monospecific Eucalyptus honeys from Australia. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 48, 4744–4748.

Menke, N. B., Ward, K. R., Witten, T. M., Bonchev, D. G., & Diegelmann, R. F. (2007). Impaired wound healing. Clinical Dermatology, 25, 19-25.

Olczyk, P., Komosinska-Vassev, K., Winsz-Szczotka, K., Stojko, J., Klimek, K., & Kozma, E. M. (2013b). Propolis induces chondroitin/dermatan sulphate and hyaluronic acid accumulation in the skin of burned wound. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013.

Olczyk, P., Wisowski, G., Komosinska-Vassev, K., Stojko, J., Klimek, K., Olczyk, M., & Kozma, E. M. (2013a). Propolis modifies collagen types I and III accumulation in the matrix of burnt tissue. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013.

Rao, P. V., Krishnan, K. T., Salleh, N., & Gan, S. H. (2016). Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless bees: A comparative review. Revista Brasileira de Farmacognosia, 26(5), 657-664.

Sawicka, D., Car, H., Borawska, M. H., & Nikliński, J. (2012). The anticancer activity of propolis. Folia Histochemica et Cytobiologica, 50(1), 25-37.

Scepankova, H., Saraiva, J. A., & Estevinho, L. M. (2017). Honey health benefits and uses in medicine. In Bee Products-Chemical and Biological Properties (pp. 83-96). Springer, Cham.

Schramm, D. D., Karim, M., Schrader, H. R., Holt, R. R., Cardetti, M., & Keen, C. L. (2003). Honey with high levels of antioxidants can

provide protection to healthy human subjects. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 51(6), 1732-1735.

Sforcin, J. M. (2016). Biological properties and therapeutic applications of propolis. Phytotherapy Research, 30(6), 894-905.

Shidfar, F., Jazayeri, S., Mousavi, S. N., Malek, M., Hosseini, A., & Khoshpey, B. (2015). Does supplementation with royal jelly improve oxidative stress and insulin resistance in type 2 diabetic patients? Iranian Journal of Public Health, 44(6), 797.

Shirzad, M., Kordyazdi, R., Shahinfard, N., & Nikokar, M. (2013). Does Royal jelly affect tumor cells? Journal of HerbMed Pharmacology, 2(2), 45-48.

Siheri, W., Alenezi, S., Tusiimire, J., & Watson, D. G. (2017). The chemical and biological properties of propolis. In Bee Products-Chemical and Biological Properties (pp. 137-178). Springer, Cham.

Silici, S., & Kutluca, S. (2005). Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. Journal of Ethnopharmacology, 99(1), 69-73.

Silva-Beltrán, N. P., Balderrama-Carmona, A. P., Umsza-Guez, M. A., & Machado, B. A. S. (2019). Antiviral effects of Brazilian green and red propolis extracts on Enterovirus surrogates. Environmental Science and Pollution Research, 1-8.

Sutta, J., Hanko, J., Janda, J., & Tkac, J. (1974). Experimental and clinical experiences in the treatment of wounds in domestic animals by local application of an alcoholic solution of propolis. Folia Veterinaria, 18, 143-147.

Szabat, P., Poleszak, J., Szabat, M., Boreński, G., Wójcik, M., & Milanowska, J. (2019). Apitherapy–the medical use of bee products. Journal of Education, Health and Sport, 9(8), 384-396.

Taniguchi, Y., Kohno, K., Inoue, S. I., Koya-Miyata, S., Okamoto, I., Arai, N., ... & Kurimoto, M. (2003). Oral administration of royal jelly inhibits the development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. International Immunopharmacology, 3(9), 1313-1324.

Tohamy, A. A., Abdella, E. M., Ahmed, R. R., & Ahmed, Y. K. (2014). Assessment of anti-mutagenic, anti-histopathologic, and antioxidant capacities of Egyptian bee pollen and propolis extracts. Cytotechnology, 66(2), 283-297.

Toreti, V. C., Sato, H. H., Pastore, G. M., & Park, Y. K. (2013). Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and

its botanical origin. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013.

Uzel, A., Önçağ, Ö., Çoğulu, D., Gençay, Ö. (2005). Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. Microbiological Research, 160(2), 189-195.

Vallianou, N. G., Gounari, P., Skourtis, A., Panagos, J., & Kazazis, C. (2014). Honey and its anti-inflammatory, anti-bacterial, and anti-oxidant properties. General Medicine (Los Angel), 2(132), 1-5.

Viuda-Martos, M., Pérez-Alvarez, J. A., & Fernández-López, J. (2017). Royal jelly: Health benefits and uses in medicine. In Bee Products-Chemical and Biological Properties (pp. 199-218). Springer, Cham.

Voidarou, C., Alexopoulos, A., Plessas, S., Karapanou, A., Mantzourani, I., Stavropoulou, E., & Bezirtzoglou, E. (2011). Antibacterial activity of different honeys against pathogenic bacteria. Anaerobe, 17(6), 375-379.

Wagh, V. D. (2013). Propolis: A wonder bees product and its pharmacological potentials. Advances in Pharmacological Sciences, 2013.

Wang, B., Diao, Q., Zhang, Z., Liu, Y., Gao, Q., Zhou, Y., & Li, S. (2013). Antitumor activity of bee pollen polysaccharides from Rosa rugosa. Molecular Medicine Reports, 7(5), 1555-1558.

Wasihun, A. G., & Kasa, B. G. (2016). Evaluation of antibacterial activity of honey against multidrug-resistant bacteria in Ayder Referral and Teaching Hospital. SpringerPlus, 5(1), 842.

Wehbe, R., Frangieh, J., Rima, M., El Obeid, D., Sabatier, J. M., & Fajloun, Z. (2019). Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. Molecules, 24(16), 2997.

Wu, Y. D., & Lou, Y. J. (2007). A steroid fraction of chloroform extract from bee pollen of Brassica campestris induces apoptosis in human prostate cancer PC-3 cells. Phytotherapy Research, 21, 1087-1091.

Xuan, H., Li, Z., Yan, H., Sang, Q., Wang, K., He, Q., & Hu, F. (2014). Antitumor activity of Chinese propolis in human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cells. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014.

Yildirim, A., Duran, G. G., Duran, N., Jenedi, K., Bolgul, B. S., Miraloglu, M., & Muz, M. (2016). Antiviral activity of hatay propolis against replication of herpes simplex virus type 1 and type 2. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 22, 422.

Zhang, S., Shao, Q., Geng, H., & Su, S. (2017). The effect of royal jelly on the growth of breast cancer in mice. Oncology Letters, 14(6), 7615-7621.

BÖLÜM 5

MENOPOZ VE AROMATERAPİ

Doç. Dr. Fatma BAŞAR[1]

Hemşire Duygu İVELİK[2]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10035313

[1] Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Kütahya,Türkiye, Orcid: 0000-0003-4288-9111

[2] Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi, Kütahya, Türkiye, Orcid: 0000-0002-9222-2254

GİRİŞ

Menopoz overlerin fonksiyon kaybı sonucunda mensturasyonun kalıcı olarak sonlanması olarak tanımlanır (Dündar, Toptaş ve Karaçam, 2020). Östrojen eksikliğinden kaynaklanan ve patolojik bir durum söz konusu olmaksızın son menstrual periyoddan sonra en az 1 yıl menstruasyon görülmemesi olarak değerlendirilir. Çoğunlukla menopozun aniden gerçekleştiği düşünülse de yumurtalıktaki oosit üretiminin kesilmesiyle bağlantılı olarak menopoza geçiş birkaç yıl içinde devam eden dinamik bir süreçtir (Takahashi ve Johnson, 2015). Dünya çapında ortalama menopoz yaşı 51 iken gelişmiş ülkelerdeki yaş aralığı gelişmekte olan ülkelerdeki yaş aralığından daha ileri düzeydedir (Gharaibeh, Al-Obeisat ve Hattab, 2010). Menopoza girme yaşını etkileyen faktörler arasında ırk, sosyo-ekonomik durum, yaşanan coğrafya, genetik faktörler, sigara kullanımı, kadınların beden kitle indeksi gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (Journal ve diğerleri, 2010).

1.Menopoz Semptomları

Menopoz doğal bir süreç olmasına rağmen menopoza geçiş ve sonrasında görülen biyokimyasal ve hormonal değişiklikler çeşitli fiziksel ve psikolojik semptomlara neden olmaktadır. Menopozun yaygın semptomları, sıcak basmaları, vajinal kuruluk ve uyku bozuklukları veya uykusuzluktur. Menopozun psikolojik semptomları arasında; anksiyete, depresyon, bilişsel zorluklar orta yaş dönemi kadınları ve ailelerini olumsuz etkileyen komplikasyonlardır (Salehi-Pourmehr,Ostadrahimi, Ebrahimpour-Mirzarezaei ve Farshbaf-Khalili, 2020). Heidari ve arkadaşları 2017'de yapmış olduğu çalışma sonucunda anksiyetenin; menopozal dönemdeki kadınların karşılaştığı en önemli psikolojik komplikasyonlardan biri olduğunu öne sürmüşlerdir (Heidari, Ghodusi ve Rafiei, 2017). Ayrıca bu dönemdeki kadınlarda anksiyetenin fiziksel hastalıklarla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Örneğin Erez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma da anksiyetenin kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki incelenmiş ve negatif yönde bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (Erez, Weller, Vaisman ve Kreitler, 2012). Bu bağlamda menopoz sırasında anksiyetenin klinik tanı ve tedavisi, sağlık görevlileri için önem arz etmektedir.

2.Menopoz ve Yaşam Kalitesi

DSÖ'ne göre yaşam kalitesi bireylerin yaşadıkları kültür ve değerler sistemi içerisinde hedefleri, beklentileri, ilgi alanları ve yaşam standartları doğrultusunda hayattaki konumlarını nasıl algıladıkları olarak tanımlamaktadır. Subjektif bir kavram olan yaşam kalitesi bireylerin kendi yaşamlarından tatmin olmaları ve mutluluk ile bağlantılıdır (Abay ve Kaplan, 2015). Menopoz döneminde ise; yaşam kalitesinin korunması sağlık alanındaki önemli amaçlardandır (World Health Organization, 1997). Yaşam kalitesini etkileyen menopoz semptomları arasında başta gelenler vazomotor değişiklikler, uykusuzluk ve yorgunluktur (Gürler, Kızılırmak ve Baser, 2020). Ayrıca menopoz sonrası dönemdeki kadınlar yüksek duygu durum bozukluklarına maruz kalabilecek risklerle karşı karşıya kalmakta ve bu durum yaşam kalitelerini de etkileyebilmektedir (Roozbeh ve diğerleri, 2019).

3.Menopoz Semptomlarını Yönetmede Aromaterapi

Menopoz semptomlarının yönetiminde hormon replasman tedavisinin etkili bir tedavi yöntemi olduğu düşünülse de; kardiyovasküler hastalıklar, tromboflebit, hipertansiyon, rahim ve meme kanseri, vajinal kanama ve safra kesesi hastalığı riskinin artması gibi potansiyel riskler göz önünde bulundurulduğunda; tamamlayıcı ve alternatif tedavi uygulamaları (TAT) yaygın olarak kullanılmaya başlanılmıştır (Kilci ve Ertem, 2019). Bu TAT uygulamalarından biri olan aromaterapi; vücuda deri veya koku alma sistemi yoluyla nüfuz eden bitkilerden, çiçeklerden elde edilen uçucu yağları kullanarak fiziksel, duygusal ve ruhsal sağlığı iyileştirmeyi amaçlamaktadır (Johnson, Roberts ve Elkins, 2019). İnhalasyon, topikal, oral, internal olmak üzere dört şekilde uygulanabilmektedir. Aromatik yağların buharlaşabilme özelliğinin bulunması ayrıca en hızlı etkiyi de solunum yöntemiyle göstermesinden dolayı da sıklıkla inhalasyon yol tercih edilmektedir (Bilgiç, 2017). Bitki özlerinden elde edilen esansiyel yağların 100 tanesi düzenli olarak aromaterapi de kullanılmaktadır. Kadın sağlığı alanında ise sıklıkla kullanılan 46 adet esansiyel yağ mevcuttur. Menopoz semptomları yönetiminde kullanılan aromaterapiler daha çok lavanta, adaçayı, neroli, gül, sardunya, yasemin, ve badem yağıdır (Rathfisch, 2018).Çalışmalarda görülen lavanta esansiyel yağının menopoz semptomlarında en kullanışlı olma sebebleri arasında tamamlayıcı ilaçlar arasında en az yan etkiye sahip olması ve kadınlar tarafından kabul edilir ve kadınlar için yararlı olmasıdır (Nikjou, Kazemzadeh, Asadzadeh, Fathi ve Mostafazadeh, 2018). Lavantanın birçok tedavi edici özelliği bulunmaktadır. Jokar ve arkadaşlarının 2020 yılında

yapmış olduğu randomize kontrollu çalışma da inhalasyon lavanta aromaterapisinin postmenopozal kadınlarda depresyon ve anksiyete üzerindeki etkileri incelenmiş sonuçta ise, müdahale öncesi ve sonrası tedavi grubunda anksiyete ve depresyon puan ortalamalarında müdahale sonrası anksiyete ve depresyon puanı anlamlı olarak azalmıştır (Jokar ve diğerleri, 2020). Nikjo ve arkadaşlarının (2020) yapmış oldukları bir başka çalışmada ise; anksiyete ve depresyon gibi psikolojik semptomları önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Salehi-Pourmehr ve diğerleri, 2020). İran'da yapılan Bakhtiari ve arkadaşlarının (2019) randomize kontrollü çalışmasında; lavanta yağı inhalasyon olarak uygulanmış, vazomotor, psikososyal, fiziksel ve cinsel boyutlar da anlamlı bir fark görülmüş ve menopoz semptomlarını giderme de lavanta aromaterapisinin yaşam kalitesini iyileştirebileceği kanısına varılmıştır (Bakhtiari ve diğerleri, 2019). Kazemzadeh ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da lavanta aromaterapisinin menopozda sıcak basması üzerine etkisini incelemek üzere 45-55 yaşları arasındaki 100 menopozlu kadın ele alınmıştır. Mevcut araştırma sonuçları, lavanta aromaterapisinin menopoz sırasında kızarma sayısını azalttığını ileri sürmüştür. Sonuç olarak, bu araştırmada lavanta aromaterapisinin menopoz kızarıklığı üzerindeki etkisi açıkça görülmüştür. Stresin menopozdaki kızarıklığın artması üzerine etkisi ile ilgili olarak, kızarıklıktan muzdarip kadınların basit, invaziv olmayan, güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olan lavanta özünü koklaması önerilebilir. Bu, menopoz sırasında sıcak basmanın neden olduğu aile, sosyal, psikolojik ve duygusal sorunların çözümünde bir iyileşmeyi temsil edebilir (Kazemzadeh, Nikjou, Rostamnegad ve Norouzi, 2016).

Babakhian ve arkadaşlarının yapmış oldukları sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında ise; aromaterapinin postmenopozal ve yaşlı kadınlarda psikolojik semptomların tedavisine etkisi incelenmiş, çalışmayı yapma amacı olarak kadınların, özellikle menopoz dönemi ve sonrası kadınların, depresif bozuklukları erkeklerden daha fazla yaşaması; aile, sosyal davranışlar, meslek, cinsellik, sağlık bakımı ve ekonomi ile ilgili çeşitli stresli durumlardan muzdarip olması, bu durumun; yüksek duygudurum bozuklukları riski ile sonuçlanması ve menopoz semptomlarının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi öne sürülmüştür. Yapılan analizlerde aromaterapi masajının menopozdaki ve yaşlı kadınlarda psikolojik semptomları önemli ölçüde iyileştirdiği tespit edilmiş ayrıca aromaterapi masajı, beynin frontal korteksindeki kan akışını iyileştirerek, metabolik dengeye neden olan vücut

yumuşak dokularını uyararak, hastaya şefkat ve sevgi ifade etme duygusunu güçlendirerek depresyonu hafifletmiştir. Sonuç olarak aromaterapi, bu kadınların yaşayabileceği anksiyete ve depresyon gibi psikolojik semptomları hafifletmede faydalı olmuştur (Babakhian ve diğerleri, 2020). Khadivzadeh ve arkadaşlarının yayınlanan derlemesinde; menopoz dönemindeki kadınlarda cinsel sorunlar için aromaterapi incelenmiştir. Bu sistematik incelemeye dahil edilen bitkisel ilaçlardan biri lavanta biri neroli ve diğer çalışma da ise lavanta, rezene, sardunya ve gül ile kombine bir uygulama yapılmış ve cinsel işlev ve östrojen serum seviyelerindeki sonuçlar ölçülmüştür. Sonuç olarak; hem neroli yağı veya lavanta ile aromaterapi (monopreparasyon) hem de lavanta, rezene, sardunya ve gül ile kombine yağ aromaterapi, cinsel işlevi önemli ölçüde iyileştirmiş; ancak serum-östrojen seviyesinde önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir (Khadivzadeh ve diğerleri, 2018). Bir başka çalışma da menopoz sonrası kadınlarda uçucu yağlara maruz kalmanın tükürük oksitosin konsantrasyonları üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Postmenopozal kadınlarda oksitosin konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahip temel yağları taramak için bir fizibilite çalışması yapılmıştır. Oksitosinin mekanizmasına baktığımızda arka hipofiz bezinden salınan bir nöropeptiddir. İskelet kasında iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korumada rol oynayabilen bir antioksidan olarak da bilinir. İskelet kaslarında yaşa bağlı yağ ve bağ doku birikimi menopoz sonrası artar, bu çalışmanın amacında ise oksitosin konsantrasyonunu artırabilen uçucu yağlar bulunabilirse bu çalışmanın sonuçları, uçucu yağların kullanımı ile menopoz sonrası kadınlarda oksitosin konsantrasyonlarındaki azalmayı engellemeyi ve kas kütlesini ve işlevini korumayı amaçlayan klinik çalışmaların uygulanabilirliğini artırmaktır. Çalışmanın sonucunda; uçucu yağlara maruz kalan denek grubun tükürük oksitosin konsantrasyonlarının, kontrol kokusuna maruz kalınmaya kıyasla önemli ölçüde daha fazla arttığı görülmüştür (Tarumi ve Shinohara,2020). Tarumi ve arkadaşlarının 2018 de yapmış olduğu araştırma da ise amaç menopoz semptomlarını hafifletebilecek 10 esansiyel yağdan hangisinin menopoz dönemindeki kadınlarda testosteron konsantrasyonunu artırdığını belirlemektir. Menopoz semptomlarının ortaya çıkması çoğunlukla östrojen seviyelerindeki azalmaya atfedilse de, bazıları testosterondaki azalmaya bağlı olabilir. Menopoz geçişi sırasında testosterondaki bu azalma hafıza işlevini, cinsel isteği ve mutluluk duygularını azaltabilir. Pek çok kanıt, menopoz sonrası kadınlarda cinsel isteği iyileştirmede testosteron replasman tedavisinin etkinliğini göstermektedir. Bununla birlikte, tedaviye akne ve hirşutizm gibi yan etkilerin yanı sıra

hiperandrojenizmin bir sonucu olarak kalp hastalığı ve diabetes mellitus eşlik edebilir. Ayrıca, uzun süreli testosteron replasman tedavisinin güvenliği bildirilmemiştir. Bu nedenle, testosteron replasman tedavisi, en azından Japonya'da klimakterik bozuklukları tedavi etmek için klinik olarak önerilmemektedir. Bu nedenle hastaların testosteron seviyelerini doğal olarak artırmasını kolaylaştırabilecek alternatif bir ilaca ihtiyaç duyulmuştur. Bu çalışmada, perimenopozal kadınlarda uçucu yağın koku alma maruziyetinden önce ve sonra tükürük testosteron konsantrasyonlarını karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda, uçucu yağ maruziyetinde tükürük testosteron konsantrasyonunun artışı gözlemlenmiştir. Cinsel işlevde azalma, mutluluk duyguları ve hafıza gibi bazı menopoz semptomlarının, yumurtalık yaşlanması sonucu testosteron salgılanma miktarındaki azalmaya bağlı olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle mevcut çalışma, bu uçucu yağların testosteron azalmasıyla ilişkili menopoz semptomlarını hafifletebileceğini öne sürüyor. Testosteron konsantrasyonlarında bir azalma, kadınlarda cinsel ilişki ve libido azalması ile ilişkilidir ve cinsel işlevinde azalma olan kadınlarda testosteron düzeylerinin düştüğünü göstermektedir. Ayrıca, birçok çalışma testosteron alan kadınlarda cinsel işlevin iyileştiğini bildirmiştir (Tarumi, Kumagai ve Shinohara, 2018).

SONUÇ

Aromaterapi menopoz semptomlarında etkili bir yöntemdir. Anksiyete, depresyon gibi psikolojik semptomlar, uyku ve yaşam kalitesi, cinsel işlev, sıcak basmaları, osteoartrit gibi semptomlar üzerinde çalışmalar mevcuttur. Ancak kanıt temelli daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Hemşirelere düşen görevler ise; klinik çalışmalarda uygulanabilirliğini artırmayı sağlamaktır. Aromaterapinin uygulama yöntemleri konusunda bilinçlenerek farkındalık yaratmak bu sayede bakım kalitesinin artırılması hedeflenmelidir. Aromaterapi kullanımına ilişkin yüksek kanıt düzeylerine sahip yeni çalışmalar yaparak menopoz semptomları yönetiminde güvenli, invazif olmayan, basit ve tamamlayıcı bir tedavi olan aromaterapi klinik sahaya entegre edilmelidir. Bu anlamda bilimsel platformlar arttırılmalı ve hemşirelerin her türlü kurs, kongre, sempozyum ve sertifika programlarından yararlanmaları gerekmektedir. Gerekli yasal düzenlemeler yapılarak bu konuda eğitim almış, deneyim kazanmış ve sertifikası olan hemşireler tarafından uygulanan bağımsız bir tamamlayıcı tedavi uygulama yöntemi haline gelebilmeli ve hemşirelik alanında aromaterapi çalışmaları daha nitelikli hale getirilmelidir.

KAYNAKÇA

Abay, H. ve Kaplan, S. (2015). Menopozal dönem yaşam kalitesini nasıl etkiliyor? *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, *4*(123), 1–23. doi:10.1501/asbd_0000000048

Babakhanian, M., Ghazanfarpour, M., Kargarfard, L., Roozbeh, N., Darvish, L., Khadivzadeh, T., & Dizavandi, F. R. (2018). Effect of Aromatherapy on the Treatment of Psychological Symptoms in Postmenopausal and Elderly Women: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of menopausal medicine, 24(2), 127–132. https://doi.org/10.6118/jmm.2018.24.2.127

Bakhtiari, S., Paki, S., khalili, A., Baradaranfard, F., Mosleh, S. ve Jokar, M. (2019). Effect of lavender aromatherapy through inhalation on quality of life among postmenopausal women covered by a governmental health center in Isfahan, Iran: A single-blind clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, *34*(October 2018), 46–50. doi:10.1016/j.ctcp.2018.11.001

Bilgiç, Ş. (2017). Hemşirelikte Holistik Bir Uygulama; Aromaterapi. *Namık Kemal Tıp Dergisi*, *5*(3), 134–141.

Donelli, D., Antonelli, M., Bellinazzi, C., Gensini, G. F. ve Firenzuoli, F. (2019). Effects of lavender on anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*, *65*, 153099. doi:10.1016/j.phymed.2019.153099

Dündar, T., Toptaş, B. ve Karaçam, Z. (2020). Menopozal Semptom Yönetiminde Sarı Kantaron Kullanımı: Sistematik Derleme. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, *10*(2), 258–268. doi:10.31020/mutftd.688744

Erez, H. B., Weller, A., Vaisman, N. ve Kreitler, S. (2012). The relationship of depression, anxiety and stress with low bone mineral density in post-menopausal women. *Archives of Osteoporosis*, *7*(1–2), 247–255. doi:10.1007/s11657-012-0105-0

Gharaibeh, M., Al-Obeisat, S. ve Hattab, J. (2010). Severity of menopausal symptoms of Jordanian women. *Climacteric*, *13*(4), 385–394. doi:10.3109/13697130903050009

Gürler, M., Kızılırmak, A. ve Baser, M. (2020). The Effect of Aromatherapy on Sleep and Quality of Life in Menopausal Women with Sleeping Problems: A Non-Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Complementary Medicine Research*, *27*(6), 421–430.

doi:10.1159/000507751

Johnson, A., Roberts, L. ve Elkins, G. (2019). Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, *24*, 1–14. doi:10.1177/2515690X19829380

Jokar, M., Delam, H., Bakhtiari, S., Paki, S., Askari, A., Bazrafshan, M. R. ve Shokrpour, N. (2020). The Effects of Inhalation Lavender Aromatherapy on Postmenopausal Women's Depression and Anxiety: A Randomized Clinical Trial. *Journal for Nurse Practitioners*, *16*(8), 617–622. doi:10.1016/j.nurpra.2020.04.027

Journal, T., North, T., Menopause, A., Vol, S., North, T. ve Menopause, A. (2010). Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American menopause society. *Menopause*, *17*(2), 242–255. doi:10.1097/gme.0b013e3181d0f6b9

Kazemzadeh, R., Nikjou, R., Rostamnegad, M., & Norouzi, H. (2016). Effect of lavender aromatherapy on menopause hot flushing: A crossover randomized clinical trial. Journal of the Chinese Medical Association : JCMA, 79(9), 489–492. https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.01.020

Khadivzadeh, T., Najafi, M. N., Ghazanfarpour, M., Irani, M., Dizavandi, F. R., & Shariati, K. (2018). Aromatherapy for Sexual Problems in Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of menopausal medicine, 24(1), 56–61. https://doi.org/10.6118/jmm.2018.24.1.56

Kilci, Ş. ve Ertem, G. (2019). Menopozda Semptom Yönetiminde Kullanılan Kanıta Dayalı Uygulamalar Evıdence-Based Practıces Used For The Symptom Management Of Menopause, *2*(3), 36–54.

Nikjou, R., Kazemzadeh, R., Asadzadeh, F., Fathi, R. ve Mostafazadeh, F. (2018). The Effect of Lavender Aromatherapy on the Symptoms of Menopause. *Journal of the National Medical Association*, *110*(3), 265–269. doi:10.1016/j.jnma.2017.06.010

Roozbeh, N., Ghazanfarpour, M., Khadivzadeh, T., Kargarfard, L., Dizavandi, F. R. ve Shariati, K. (2019). Effect of Lavender on Sleep, Sexual Desire, Vasomotor, Psychological and Physical Symptom among Menopausal and Elderly Women: A Systematic Review. *Journal of Menopausal Medicine*, *25*(2), 88. doi:10.6118/jmm.18158

Salehi-Pourmehr, H., Ostadrahimi, A., Ebrahimpour-Mirzarezaei, M. ve Farshbaf-Khalili, A. (2020). Does aromatherapy with lavender affect physical and psychological symptoms of menopausal women? A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in*

Clinical Practice, *39*(January), 101150. doi:10.1016/j.ctcp.2020.101150

Tarumi, W., Kumagai, C., & Shinohara, K. (2018). Exposure to Essential Oil Odors Increases Salivary Testosterone Concentration in Perimenopausal Women. Acta Medica Nagasakiensia, 62(2).https://doi.org/10.11343/amn.62.49

Tarumi, W., & Shinohara, K. (2020). The Effects of Essential Oil on Salivary Oxytocin Concentration in Postmenopausal Women. Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.), 26(3), 226–230. https://doi.org/10.1089/acm.2019.0361

Takahashi, T. A. ve Johnson, K. M. (2015). Menopause. *Medical Clinics of North America*, *99*(3), 521–534. doi:10.1016/j.mcna.2015.01.006

World Health Organization. (1997). WHOOQL measuring quality of life. http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf. Accessed: 07.06.2021.

BÖLÜM 6

GHRELİN VE OKSİDATİF STRES

Doç. Dr. Suat ÇAKINA[1]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10035318

[1] Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Canakkale, Turkey. suatcakina@comu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3990-7641

GİRİŞ

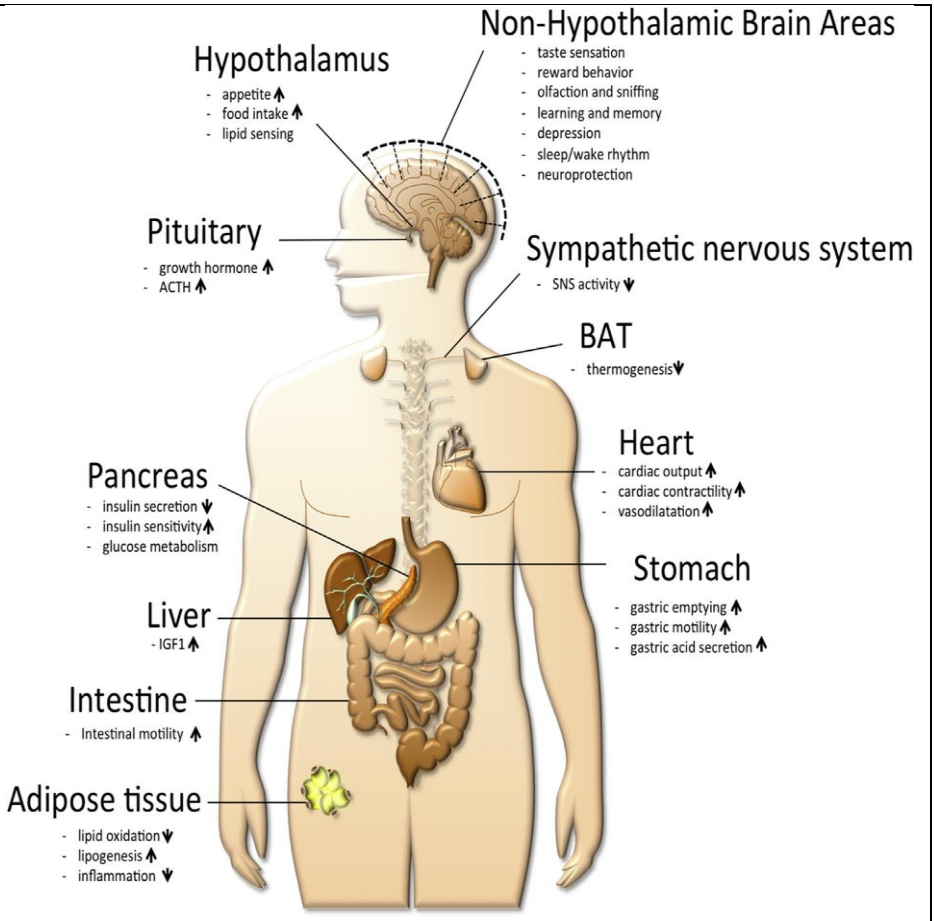
Ghrelin, G proteinine bağlı reseptör ailesine ait büyüme hormonu salgılatıcı 1a'nın (GHS-R1a) endojen ligandı olan düzenleyici bir peptittir. Ghrelin ve GHS-R1a, merkezi ve periferik dokularda yaygın olarak eksprese edilir ve birçok iç organın sitoproteksiyonunda terapötik rol oynar (Müller et al., 2015).

Çeşitli hastalıklarda Endoplazmik retikulum stresi (ERS), oksidatif stres ve otofaji disfonksiyonu rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Ghrelin'in çeşitli hastalıklarda ERS'yi, oksidatif stresi ve otofajiyi düzenleyerek koruyucu etki gösterdiği ileri sürülmektedir. Ayrıca Ghrelin'in hastalıkların tedavisini olumlu yönde etkilediği ve birçok hastalıkta tedavi edici bir ilaç olarak değerlendirilebileceği ileri sürülmektedir (Müller et al., 2015; Pradhan, Samson, & Sun, 2013). Bu derleme makalesi, Ghrelin sisteminin çeşitli hastalıklarda ERS, oksidatif stres ve otofaji üzerindeki rolleri hakkındaki bilgileri özetlemektedir.

1. GHRELİN

Kojima ve ark. ilk olarak 1999 yılında, büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü (GHSR) için endojen bir ligand olan Ghrelin'i keşfettiler. 2000 yılında Mark Heiman ve Matthias Tschöp, Ghrelin'in beyinde gıda alımını, vücut ağırlığını, yağlanmayı ve glikoz metabolizmasını düzenlediğini keşfetti. Ghrelin'in, oreksijenik nöral devrelerin aktivasyonu yoluyla sistemik metabolizmayı modüle ettiği bulunmuştur (Davies, 2022; Müller et al., 2015). Daha sonra ki çalışmalarla Ghrelin'in bağırsak hareketliliğinin ve mide asidi salgılanmasının uyarılması, uykunun modülasyonu, tat hissi ve ödül arama davranışı, glikoz metabolizmasının düzenlenmesi, kahverengi yağ termogenezisinin baskılanması, stres ve anksiyetenin modülasyonu, kas atrofisine karşı koruma, vazodilatasyon ve kardiyak kontraktilite gibi kardiyovasküler fonksiyonların iyileştirilmesi dahil olmak üzere çok sayıda merkezi ve periferik etkisi tanımlanmıştır **(Şekil 1.)** (Mani, Shankar, & Zigman, 2019; Müller et al., 2015; van Loenen, Geenen, Arnoldussen, & Kiliaan, 2022)**.**

Ghrelin ile ilgili araştırmanın ilk aşamalarında, Ghrelin'in bir "yemek başlatma" veya "açlık" hormonu olarak hareket ettiğini, gıda alımını ve enerji harcamasını ayarlamak için gastrointestinal (GI) enerji kaynağı durumunu merkezi sinir sistemine (MSS) bildirdiğini öne süren bir model ortaya çıkmıştır (Davies, 2022; Müller et al., 2015; Pradhan et al., 2013).



Şekil 1: Ghrelin'in fizyolojik etkileri (Müller et al., 2015)

Bu role uygun olarak, Ghrelin mide fundusunun oksinik bezlerinde üretilir, açlık hissinin artmasıyla düzeyi kan seviyelerinde yükselir ve Gherelin reseptörü gıda alımını ve tokluğu düzenleyen hipotalamik nöronlarda bulunur. Ancak son yıllarda, Ghrelin'in bir "açlık hormonu" olarak bu geleneksel ve dar tanımlı görüşüne meydan okunmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda artan kanıtlar, Ghrelin'in açlık ve metabolizmanın düzenlenmesinde daha karmaşık bir rolü olduğunu desteklemektedir. Bu derleme, Ghrelin'in çok yönlü doğasını vurgulamak için çeşitli biyolojik işlevlerini incelemeyi amaçlamaktadır (Müller et al., 2015; van Loenen et al., 2022).

Çok sayıda insan çalışması Ghrelin ve analoglarının büyüme hormonu salgılanması, gıda alımı, vücut ağırlığı enerji harcanması, glikoz homeostazı ve gastrointestinal hareketlilik üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Periferik Ghrelin veya büyüme hormonu salan peptit-2 (GHRP-2) uygulaması bir şekilde açlık hissini tetikler, dahası zayıf ve yetersiz beslenen bireylerde gıda alımını artırır. İlginç bir şekilde, sağlıklı gönüllülerde intravenöz Ghrelin uygulaması, yiyecek resimlerine yanıt olarak belirli beyin bölgelerindeki nöral aktiviteyi artırır. Endojen açlık Ghrelin'i, lezzetli gıda uyaranlarına yanıt olarak hipotalamus, amigdala ve prefrontal kortekste açlık modülasyonunun aktivitesi ile pozitif ilişkilidir. Bu ödül merkezlerinin Ghrelin tarafından etkinleştirilmesi ile gıda tüketiminin artırılmasının, açlık veya tokluğa ait fiziksel hislerden daha karmaşık bir mekanizma olduğunu göstermektedir. İlginç bir şekilde, Ghrelin-beyin aktivitesi ilişkileri anoreksiya nervozalı kadınlarda yoktur, bu durum bu kişilerde MSS tarafından düzenlenen Ghrelin direnci olasılığını düşündürmektedir (Jiao & Luo, 2022; Müller et al., 2015; Qin et al., 2022).

Ghrelin, kemirgenlerde öğrenme ve hafıza performansı biçimlerinin bulunduğu hipokampüste yoğun reseptör bölgesi bulunmaktadır. Örneğin, Ghrelin uygulamasının hipokampüste uzun süreli güçlenmeyi teşvik ettiği, hipokampal CA1 bölgesindeki nöronların omurga yoğunluğunu artırdığı ve çeşitli hipokampal bağımlı öğrenme ve hafıza görevlerinde performansı artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, Ghrelin'in iskemi/reperfüzyon hasarını takiben hayatta kalmayı artırdığı ve hipokampal nöronların hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir. Son olarak, yakın zamanda Ghrelin hücrelerinin suprakiazmatik çekirdek ve lateral genikülat çekirdekten doğrudan sinaptik girdi aldığı gösterilmiştir, bu da Ghrelin'in hipotalamik uyarılma sistemi için sirkadiyen ve görsel ipuçlarına aracılık etmede rol oynadığını düşündürmektedir (Davies, 2022; Müller et al., 2015; Qin et al., 2022).

2. OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, redoks dengesinin bozulması veya hücrenin antioksidan sisteminin işlevsiz hale gelmesiyle ortaya çıkar ve hücre zarı ile DNA, proteinler ve lipitler gibi hayati biyomoleküllerin zarar görmesine neden olur. Oksidatif stresin ortaya çıkma nedenleri şu şekilde açıklanabilir:

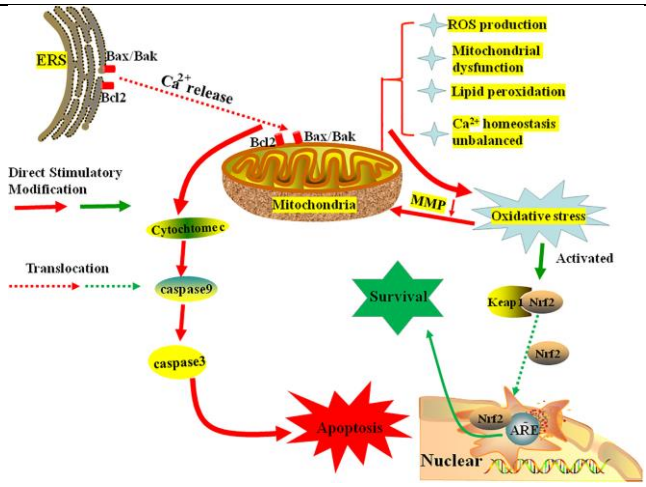
1. Reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi: Oksidatif stres, dokudaki oksidanlar ve pro-oksidan türler arasındaki dengesizlikle karakterize edilen ve aşırı serbest radikal oluşumuyla ilişkili temel durumdur. ROS, süperoksit anyonları

($O2^-$), hidroksil radikali (HO^-), peroksit ($RO2^-$), hidrojen peroksit (H2O2) ve hipokloröz asit (HOCl), reaktif nitrojen türleri (RNS) ise peroksinitrit ($ONOO^-$), nitrojen dioksit (NO2) veya çeşitli nitrojen oksit (NO) türevleri ile temsil edilir. Çeşitli endojen ve eksojen maddeler toplu olarak ROS üretme eğilimindedir.

2. Mitokondriyal disfonksiyon: Mitokondri, ATP sentezine ve hücrenin hayatta kalmasına katkıda bulunan hücre içi bir organeldir. Bazı biyokimyasal ajanlar mitokondri membranını kırabilir, mitokondriyal disfonksiyon mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneğinin (mPTP) açılmasıyla sonuçlanır ve aşırı ROS ve ATP seviyelerini azaltır. Mitokondrinin işlev bozukluğu ve oksidatif strese bağlı olarak oksidatif fosforilasyonun bozulması, birçok hastalığın patofizyolojisinde önemli ölçüde yer almaktadır.

3. Lipid peroksidasyonu: Lipid peroksidasyonu, enerjik serbest radikallerin oksidasyon ürünleri oluşturmak için hücre zarlarındaki ve diğer lipid yapılarındaki çoklu doymamış yağ asitlerine doğrudan saldırdığı oksidatif stresin ayırt edici bir özelliğidir.

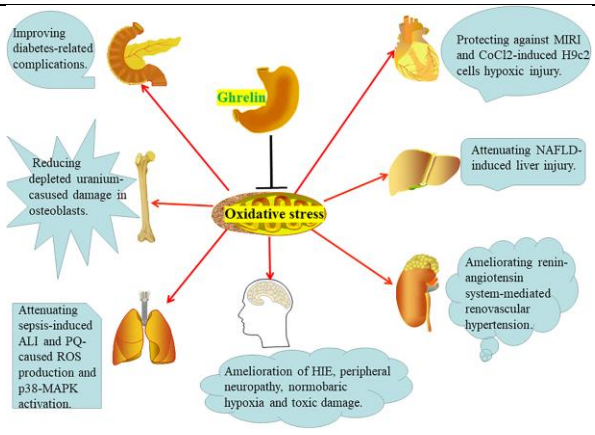
4. Ca^{2+} homeostazının dengesizliği: Ca^{2+} akışı kaspaz ve kalpainlerin aktivasyonuna aracılık edebilir. Oksidatif strese karşı hem endojen hem de eksojen antioksidan ajanlar aktive olur. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz/redüktaz (GPx/GR), katalaz, peroksiredoksin ve benzerlerini içeren antioksidan enzimler. Dahası, antioksidan yanıt yolu aşırı oksidatif stresi azaltmak için harekete geçer. Nükleer Faktör Eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2)/antioksidan response (yanıt) elementi (ARE) klasik bir antioksidan savunma yoludur. Fizyolojik koşullar altında, Nrf2 sitozolde bulunur ve esas olarak Kelch benzeri ECH-ilişkili protein 1 (Keap1) tarafından düzenlenir. Keap1, Nrf2'nin ubikitine edilmesini ve parçalanmasını teşvik eder. Bununla birlikte, stres koşulları altında, Nrf2 Keap1'den salınır ve korunmuş ARE sekansına bağlandığı çekirdeğe yer değiştirir, bu da hem oksijenaz-1 (HO-1), NADH kinon redüktaz (NQO1) ve diğerleri dahil olmak üzere antioksidan ürünler artar ve faz II detoksifiye edici enzimlerin ekspresyonuyla sonuçlanır. **(Şekil 2)** (Mani, Osborne-Lawrence, Metzger, & Zigman, 2020; Müller et al., 2015; Wang et al., 2021).



Şekil 2: Oksidatif stresin potansiyel nedenleri (Müller et al., 2015)

3. GHRELİN VE OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon çeşitli hastalıkların önemli patogenezidir. Çok sayıda çalışma ghrelinin oksidatif stresi ve mitokondriyal disfonksiyonu düzenleyerek çeşitli hastalıklarda koruyucu etkiler gösterdiğini bildirmiştir **(Şekil 3)** (Müller et al., 2015; Wang et al., 2021).



Şekil 3: Ghrelinin oksidatif stresin kontrolü üzerindeki merkezi ve periferik etkileri (Müller et al., 2015).

Oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıklarda, kardiyovasküler fonksiyonel ve yapısal hasarda rol oynar. Bununla birlikte, aşırı oksidatif stres kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu şiddetlendirir. Çalışmalar, Ghrelin'in miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarı (MIRI) fare modelinde oksidatif stresi inhibe ederek, iNOS ekspresyonunu azaltarak ve HMGB1 ve TLR4/NF-kB yolağını uyararak koruyucu etkiler gerçekleştirdiğini göstermiştir. Benzer şekilde, aynı MIRI modelini hedef alan Wang ve ark. Ghrelin uygulamasının ROS üretimini azalttığını ve GSH veya SOD dahil antioksidan enzim içeriklerini artırdığını, H2O2 ve MDA seviyelerini düşürdüğünü bildirmiştir. Ayrıca, ghrelin TLR4/NLRP3 inflamazom yolunu inhibe etmiştir. Ayrıca, in vitro çalışmada, Ghrelin tedavisi, ROS üretimini azaltarak ve H9c2 hücrelerinde otofajiyi artırarak, kanıtlanan oksidatif stresi inhibe ederek CoCl2 kaynaklı hipoksik hasarı önemli ölçüde iyileştirmiştir. Tüm bulgular oksidatif stresin azaltılmasının kardiyovasküler hastalıkların tedavisine katkıda bulunduğunu göstermektedir (Lilleness & Frishman, 2016; Tokudome & Kangawa, 2019; Ukkola, 2015).

Ghrelin nöronal apoptozu inhibe etmiş ve nöronları hem in vivo hem de in vitro olarak inflamasyon, oksidatif stres, eksitotoksisite, açlık ve hipoksiden korumuştur. Hipoksi, yani düşük oksijen konsantrasyonu durumu, uzun süreli gereçeklerşirse, MSS onarılamaz hasara neden olabilir. Daha önce hipoksinin mitokondriyal ROS üretiminde artışa ve antioksidan savunmada azalmaya yol açtığı bildirilmişti. Dolayısıyla, ROS oluşumunu engellemek veya antioksidanların yeteneğini geliştirmek hipoksinin neden olduğu hasarı hafifletecektir. Sıçan normobarik kronik hipoksi modelinde yapılan çalışmalarda kronik Ghrelin tedavisinin hipoksi kaynaklı beyin oksidatif stresini hafifletebileceğini ve antioksidan enzim aktivitesini (katalaz, SOD ve GPx) artırabileceğini, ancak beyin ve serumdaki MDA seviyelerini azalttığını göstermiştir (Davies, 2022; Müller et al., 2015; Reich & Hölscher, 2022).

Hipoksik-iskemik ensefalopatili (HIE) bebeklerde beyin hasarının önemli bir nedenidir. Huang ve arkadaşları, intranazal ghrelin uygulamasının, GHSR- α/AMPK/Sirt1/PGC-1α/UCP2 yolağının aracılık edebileceği bir sıçan yenidoğan HIE modelinde oksidatif stresi ve nöronal apoptozu hafiflettiğini bildirmiştir. Ayrıca, başka bir çalışma ghrelinin periferik nöropatide koruyucu etkileri olduğunu, ghrelin ile tedavinin paklitaksel kaynaklı nöropatiyi iyileştirdiğini, bunun da mitokondriyal antioksidan fonksiyonları artırırken oksidatif stresi baskılayarak olabileceğini bildirmiştir. İn vitro deneylerde, Ghrelin, MES23.5 hücrelerinde 1-Metil 4-Fenilpridinyum (MPP+) ile

indüklenen matriks metalloproteinazın (MMP) azalmasını ve hücre içi ROS üretimini antagonize etmiştir. Önceki çalışmalarla tutarlı olarak, Ghrelin'in oksidatif strese karşı Nrf2/HO-1 yolağını aktive ederek MPP+ kaynaklı sitotoksisiteye karşı koruma sağladığını bildirmiştir. Yukarıda bahsedilen tüm çalışma sonuçlarına göre, Ghrelin'in sinir sistemi hastalıklarındaki yeni koruyucu etkilerinin oksidatif stresi baskılamak yoluyla olduğunu güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır (Davies, 2022; Müller et al., 2015; Wang et al., 2021).

Diabetes mellitus (DM), hiperglisemi ve vasküler komplikasyonlarla karakterize, hastaların yaşam kalitesini etkileyen kronik bir endokrin ve metabolik hastalıktır. Artan oksidatif stresin diyabet ve ilişkili komplikasyonların gelişimi ve ilerlemesinde kilit bir unsur olduğu bilinmektedir. Streptozosin (STZ)-diyabetik sıçan modelinde, Ghrelin uygulamasının oksidatif strese karşı GSH, CAT ve SOD gibi antioksidan enzimlerin seviyesini artırarak koruyucu etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Benzer şekilde, Coşkun ve arkadaşları Ghrelin'in oksidatif strese karşı gastrik somatostatin (SS), Apelin (AP) ve Kolesistokinin (CCK) genini düzenlediğini bildirmiştir. Diyabetik hastalarda vasküler hastalık, sakatlık ve ölümün başlıca nedenidir ve süperoksit anyonu, hidrojen peroksit (H2O2) ve hidroksil radikali gibi artmış ROS, vasküler endotel hücrelerinde apoptoza neden olur. Shimada ve arkadaşları, Ghrelin'in mikrovasküler endotel hücrelerini sirtuin 1 sinyal yolu aracılığıyla oksidatif stres kaynaklı apoptozdan koruduğunu bildirmiştir. Ghrelin ile oksidatif stresin önlenmesi metabolik hastalıklarda terapötik bir strateji olarak kabul edilmektedir (Mani et al., 2019; Müller et al., 2015; Pradhan et al., 2013; Wang et al., 2021).

Akut akciğer hasarı (AAH) veya akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), ciddi akciğer iltihabı ve akciğer ödemi olarak karakterize edilen, akut ve tehlikeli bir solunum yolu hastalığıdır. ALL'nin nedenleri karmaşık ve çeşitlidir. Çalışmalar, pulmoner peroksit nitrit yoğunluğunun, oksidatif stresi indükleyebilen AAH'ın ciddiyetinde hayati bir rol oynadığını göstermiştir. Zeng ve arkadaşları Ghrelin'in sepsis kaynaklı AHI'yi hafiflettiğini, iNOS'un pulmoner ekspresyonunu azalttığını ve her ikisi de nitrit peroksit oluşumuyla ilgili olan SOD aktivitesini iyileştirdiğini bildirmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda pulmoner oksidatif stresin azaltılmasında Ghrelin'in koruyucu etkisinin katkı sağlayabileceği söylenebilir. Paraquat (PQ), yüksek mortalite ile AHI'ya neden olabilen bir insektisit olarak bilinmektedir. Cui ve arkadaşları, Ghrelin tedavisinin A549 hücrelerinde PQ kaynaklı akciğer

hasarını hafifletebileceğini, hücre canlılığını, GSH içeriğini iyileştirdiğini, ancak ROS üretimini ve MDA içeriğini azalttığını göstermiştir. Ayrıca, Ghrelin mitokondriyal apoptotik yolakla ilişkili olan ROS/p38/MAPK yolağını inhibe etmiştir. Sonuç olarak, oksidatif stresin hafifletilmesi Ghrelin'in solunum yolu hastalıkları üzerinde koruyucu etkiler göstermesiyle ilişkili olabilir (Müller et al., 2015; Wang et al., 2021).

SONUÇ

Ghrelin, vücutta yaygın olarak bulunur ve kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları, sinir hastalıkları gibi bazı hastalıkların birçok patofizyolojik düzenlemesine katılır. Bu derlemede, Ghrelin ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi ve Ghrelin'in çoklu moleküler mekanizmalar yoluyla koruyucu etkilerini özetledik. Ayrıca, Ghrelinin metabolik bozukluklar ve hastalıklar arasındaki etkileşimi inceledik. Ghrelin ve hastalıklar arasındaki etkileşimi karmaşıktır, Ghrelin hem in vitro hem de in vivo olarak çeşitli hastalık modellerinde yalnızca belirtilen mekanizmalar yoluyla olmayabilir. Gelecekte Ghrelin'in oksidatif stres üzerindeki etki mekanizmalarının açıklanması üzerine klinik öncesi araştırmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Davies, J. S. (2022). Ghrelin mediated hippocampal neurogenesis. Vitam Horm, 118, 337-367. doi:10.1016/bs.vh.2021.12.003

Jiao, Z. T., & Luo, Q. (2022). Molecular Mechanisms and Health Benefits of Ghrelin: A Narrative Review. Nutrients, 14(19). doi:10.3390/nu14194191

Lilleness, B. M., & Frishman, W. H. (2016). Ghrelin and the Cardiovascular System. Cardiol Rev, 24(6), 288-297. doi:10.1097/crd.0000000000000113

Mani, B. K., Osborne-Lawrence, S., Metzger, N., & Zigman, J. M. (2020). Lowering oxidative stress in ghrelin cells stimulates ghrelin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab, 319(2), E330-e337. doi:10.1152/ajpendo.00119.2020

Mani, B. K., Shankar, K., & Zigman, J. M. (2019). Ghrelin's Relationship to Blood Glucose. Endocrinology, 160(5), 1247-1261. doi:10.1210/ en.2019-00074

Müller, T. D., Nogueiras, R., Andermann, M. L., Andrews, Z. B., Anker, S. D., Argente, J., Tschöp, M. H. (2015). Ghrelin. Mol Metab, 4(6), 437-460. doi:10.1016/j.molmet.2015.03.005

Pradhan, G., Samson, S. L., & Sun, Y. (2013). Ghrelin: much more than a hunger hormone. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 16(6), 619-624. doi:10.1097/MCO.0b013e328365b9be

Qin, J., Cai, Y., Xu, Z., Ming, Q., Ji, S. Y., Wu, C., Shao, Z. (2022). Molecular mechanism of agonism and inverse agonism in ghrelin receptor. Nat Commun, 13(1), 300. doi:10.1038/s41467-022-27975-9

Reich, N., & Hölscher, C. (2022). Beyond appetite: Acylated ghrelin as a learning, memory and fear behavior-modulating hormone. Neurosci Biobehav Rev, 143, 104952. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104952

Tokudome, T., & Kangawa, K. (2019). Physiological significance of ghrelin in the cardiovascular system. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 95(8), 459-467. doi:10.2183/pjab.95.032

Ukkola, O. (2015). Ghrelin and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol, 26(4), 288-291. doi:10.1097/mol.0000000000000183

van Loenen, M. R., Geenen, B., Arnoldussen, I. A. C., & Kiliaan, A. J. (2022). Ghrelin as a prominent endocrine factor in stress-induced obesity. Nutr Neurosci, 25(7), 1413-1424. doi:10.1080/1028415x.2020.1863740

Wang, H., Dou, S., Zhu, J., Shao, Z., Wang, C., & Cheng, B. (2021). Regulatory effects of ghrelin on endoplasmic reticulum stress, oxidative stress, and autophagy: Therapeutic potential. Neuropepti des, 85, 102112. doi:10.1016/j.npep.2020.102112

BÖLÜM 7

ÇOCUK GELİŞİMİNDE OYUNUN ROLÜ

Dr- PhD Fatma ÖZDEMİR[1]
Dr. Hasan SEZEROĞLU[2]

DOI: https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10035322

[1] Özel aile hastanesi psikiyatri ve pdr bölümü Bahçelievler-İstanbul/Türkiye Email: drfatma.ozdemir@ailehastanesi.com.tr ORCID: 0009-0009-1928-7586
[2] İstanbul Esenyurt Üniversitesi, psikiyatri ve klinik psikoloji bölümü, İstanbul/Türkiye. ORCID: 0000-0001-8207-8626.Email: hasansezeroğlu@esenyurt.edu.tr

GİRİŞ

Çocuklar, dünyayı keşfetme, becerilerini geliştirme ve sosyal ilişkiler kurma süreçlerinde oyunun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Oyun, çocukların doğal bir şekilde içine girdiği bir etkinliktir ve onlar için eğlenceli, öğretici ve keşfetme dolu bir deneyim sunar. Aynı zamanda, oyun, çocukların gelişim alanlarının tamamında büyük etkiler gösterir (Ayaydın, A., 2011).

Çocukların sağlıklı gelişimi için oyunun önemi büyüktür. Oyun, çocukların bedensel hareket kabiliyetlerini geliştirirken aynı zamanda sağlıklı yaşam alışkanlıklarını da teşvik eder. Oyun sırasında çocuklar, hareket ederek motor becerilerini kullanır ve fiziksel dayanıklılıklarını artırır. Oyun, aynı zamanda çocukların bilişsel becerilerini geliştirmelerine de yardımcı olur. Oyuncaklarla etkileşimde bulunarak, çocuklar nesnelerin özelliklerini keşfeder ve problem çözme becerilerini geliştirir. Oyunun bir diğer önemli yönü ise duygusal ve sosyal gelişime katkıda bulunmasıdır. Rol yapma oyunları ve oyun grupları, çocukların duygusal düzenleme becerilerini, empati yeteneklerini ve sosyal ilişkilerini geliştirir. (Esen, M. A., 2008)

Bu tezde ayrıca, oyunun çeşitleri ve farklı yaş gruplarındaki rolüne odaklanacağız. Dramatik oyunlar, rol yapma ve hikâye anlatma oyunları gibi etkinlikler çocukların yaratıcılığını teşvik ederken, yapılandırıcı oyunlar ise problem çözme ve mantıksal düşünme becerilerini geliştirir. Fiziksel oyunlar ise çocukların motor becerilerini ve fiziksel dayanıklılıklarını artırmalarına yardımcı olur (Ayaydın, A., 2011).

Ayrıca, oyunun gelişimsel aşamalara göre nasıl değiştiği ve farklı yaş gruplarında nasıl farklı roller üstlendiği de ele alınacaktır. İlk çocukluk dönemi (0-2 yaş), erken çocukluk dönemi (3-6 yaş) ve ilkokul çağı (7-12 yaş) gibi aşamalarda oyunun çocukların gelişimine olan etkileri farklılık gösterir. (Esen, M. A., 2008)

Son olarak, oyunun eğitim sistemi içinde nasıl entegre edilebileceği ve dikkat edilmesi gereken hususlar da ele alınacaktır. Oyun tabanlı öğrenme, okul öncesi eğitimden ilköğretim ve ortaöğretime kadar geniş bir yelpazede kullanılan bir yaklaşımdır. Oyunun eğitimdeki rolü, öğrenme sürecini daha etkili ve keyifli hale getirmeye yardımcı olur.

Oyun, belirli kurallar çerçevesinde yapılan bir etkinlik veya aktivitedir. Genellikle eğlence, keyif ve öğrenme amacı taşır. Oyun, çocuklar için doğal bir içgüdüdür ve kendiliğinden ortaya çıkar. Oyun, çocukların hayal

gücünü, yaratıcılığını ve keşfetme isteğini kullanarak düşünme, hareket etme, problem çözme, sosyal etkileşim kurma ve duygusal ifade becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur.

Oyunun tanımı, çeşitli disiplinlerde farklılık gösterebilir. Psikoloji ve çocuk gelişimi alanında oyun, çocukların kendilerini ifade etmeleri, çevreleriyle etkileşimde bulunmaları ve dünyayı anlamlandırmaları için kullandıkları bir araçtır. Oyun, çocukların iç dünyalarını dışa yansıtmalarını sağlar ve duygusal, bilişsel, fiziksel ve sosyal becerilerini geliştirmelerine olanak tanır.

Oyunun bazı temel özellikleri şunlardır:

1. Gönüllüdür: Oyun, zorunlu olmayan bir etkinlik olarak tercih edilir. Çocuklar kendi istekleriyle oyun oynarlar ve keyif aldıkları bir etkinlik olarak görürler.
2. Kurallara dayanır: Oyun, belirli kurallar ve sınırlar çerçevesinde gerçekleşir. Bu kurallar, oyuncuların davranışlarını düzenler ve oyunun yapısını sağlar.
3. Amaçlıdır: Oyunun bir amacı vardır. Bu amaç, eğlence, öğrenme, sosyal etkileşim veya belirli bir hedefe ulaşma gibi farklı olabilir.
4. İçsel motivasyonu teşvik eder: Oyun, çocukların içsel motivasyonunu uyandırır. Oyunda yer almak, çocuklara keyif ve tatmin duygusu verir.
5. Hayal gücünü kullanır: Oyun, çocukların hayal gücünü serbest bırakmalarını ve kendi dünyalarını yaratmalarını sağlar. Hayali roller, hikayeler ve olaylar içeren oyunlar, çocukların yaratıcılığını geliştirir.

Oyun, çocukların gelişimi için büyük öneme sahip olduğu kadar, yetişkinler için de anlayış ve destek gerektiren bir konudur. Yetişkinler, çocukların oyunlarını desteklemeli, onlara güvenli bir oyun ortamı sağlamalı ve gerektiğinde yönlendirmeler yapmalıdır.

1. OYUNUN ÇOCUK GELİŞİMİNE ETKİSİ

Oyun, çocuk gelişiminde oldukça önemli bir rol oynar ve birçok alanda etkileri bulunur. Fiziksel gelişim açısından oyun, çocukların motor becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur. Oyun sırasında çocuklar koşar,

zıplar, tırmanır ve çeşitli hareketler yaparlar. Bu hareketler, kas gücünü artırır, denge becerilerini geliştirir ve koordinasyonlarını sağlar. Aynı zamanda oyun, çocuklara sağlıklı yaşam alışkanlıklarını öğretir. Düzenli olarak aktif olmak, çocukların fiziksel sağlığını destekler ve obezite gibi sorunların önlenmesine yardımcı olur. (Esen, M. A., 2008)

Bilişsel gelişim açısından oyun, çocukların düşünme becerilerini ve zihinsel süreçlerini geliştirmelerine katkı sağlar. Oyuncaklarla etkileşimde bulunmak, çocukların nesnelerin özelliklerini keşfetmelerine ve farklı ilişkiler kurmalarına olanak tanır. Örneğin, yapboz oynamak, çocukların görsel algılarını ve problem çözme yeteneklerini geliştirir. Bloklarla oynamak, çocukların uzay kavramını anlamalarını ve mantıksal düşünme becerilerini geliştirmelerini sağlar. Oyun aynı zamanda çocukların yaratıcılığını teşvik eder. Role girme, hayal gücünü kullanma ve hikayeler oluşturma gibi etkinlikler, çocukların düşünme becerilerini ve yaratıcı düşünme yeteneklerini geliştirir. (Ayaydın, A., 2011)

Duygusal ve sosyal gelişim açısından oyun, çocukların duygusal ifade becerilerini ve sosyal ilişkilerini geliştirmelerine yardımcı olur. Oyun sırasında çocuklar farklı roller üstlenir, empati yapar ve duygusal deneyimlerini ifade eder. Örneğin, rol yapma oyunları aracılığıyla çocuklar farklı karakterlerin duygularını deneyimleyerek empati yeteneklerini geliştirirler. Oyun aynı zamanda sosyal etkileşimlerin kurulduğu bir ortam sunar. Çocuklar oyun oynarken birlikte çalışmayı, takım olmayı ve kurallara uymayı öğrenirler. Oyun grupları veya takımlarında yer almak, çocukların arkadaşlık becerilerini geliştirmelerini ve sosyal ilişkiler kurmalarını sağlar. Ayrıca, oyun sırasında çocuklar duygusal düzenleme becerilerini de geliştirirler. Öfke, hayal kırıklığı veya korku gibi duyguları yönetmeyi öğrenirler. (Merve, Ü. N. A. L., 2009)

Tüm bu etkileriyle oyun, çocukların bütünsel gelişimine katkı sağlar. Fiziksel, bilişsel, duygusal ve sosyal alanlarda becerilerin gelişmesine yardımcı olur. Bu nedenle, çocukların oyun oynamalarına ve bu süreci desteklemeye önem verilmelidir. Ebeveynler, öğretmenler ve çocuk gelişimi uzmanları, çocuklara uygun oyun ortamları sağlamalı, çeşitli oyun materyalleri ve etkinlikleri sunmalı ve çocukların oyunlarını desteklemelidir. Oyun tabanlı öğrenme yaklaşımının eğitim sistemine entegre edilmesi, çocukların öğrenme sürecini daha etkili ve keyifli hale getirebilir. Oyunun çocuk gelişimindeki önemi ve etkileri göz önünde bulundurulduğunda, oyunun desteklenmesi ve teşvik edilmesi büyük önem taşır.

2. FİZİKSEL GELİŞİM

Fiziksel gelişim, çocuğun bedensel olarak büyüme, hareket etme ve motor becerilerini kazanma sürecini ifade eder. Oyun, çocuğun fiziksel gelişimine büyük ölçüde katkıda bulunur.

Oyun sırasında çocuklar aktif bir şekilde hareket ederler, koşarlar, zıplarlar, tırmanırlar ve çeşitli motor becerilerini kullanırlar. Bu fiziksel aktiviteler, çocuğun kas gücünü artırır, dayanıklılığını geliştirir ve motor koordinasyonunu sağlar. Örneğin, parkta koşmak, topa vurmak veya bisiklete binmek gibi oyunlar, çocuğun kaslarının güçlenmesine ve vücut kontrolünün artmasına yardımcı olur. (Esen, M. A., 2008)

Oyun aynı zamanda çocuğun hareket yeteneklerini keşfetmesine ve geliştirmesine imkân tanır. Yürümek, koşmak, zıplamak, merdiven çıkmak gibi basit hareketlerin yanı sıra, daha karmaşık becerileri öğrenmek için fırsat sunar. Oyun sırasında çocuklar denge becerilerini geliştirir, top sürer, el-göz koordinasyonunu sağlar ve nesneleri yakalamayı öğrenir. Bu motor beceriler, çocuğun günlük yaşam aktivitelerini bağımsız bir şekilde gerçekleştirmesini sağlar.

Oyun aynı zamanda çocuğun sağlıklı yaşam alışkanlıklarını benimsemesine yardımcı olur. Oyun sırasında çocuklar hareket eder, enerji harcar ve fiziksel olarak aktif olur. Bu da obezite riskini azaltır ve sağlıklı bir yaşam tarzının temellerini atar. Ayrıca, oyun çocuğa düzenli egzersiz yapma alışkanlığı kazandırır, spor yapmayı ve aktif kalmayı teşvik eder.

Oyunun çocuğun fiziksel gelişimine etkisi, yaşamın erken dönemlerinden itibaren başlar ve çocuğun büyüme süreci boyunca devam eder. Bebeklik döneminde, bebekler oyuncaklarla etkileşimde bulunarak ellerini ve ayaklarını kullanmayı öğrenirler. Emekleme, yürüme ve koşma gibi motor becerileri kazanırlar. (Ünal, M., 2009)

Erken çocukluk döneminde, çocuklar daha karmaşık motor becerileri geliştirirler. Bisiklete binme, ip atlama, topa vurma gibi etkinliklerle deneyim kazanırlar. Oyun sırasında çocuklar bedenlerini keşfeder ve bedenlerini nasıl kullanacaklarını öğrenirler.

3. MOTOR BECERİLERİN GELİŞİMİ

Motor beceriler, çocuğun kasları, hareketleri ve beden koordinasyonuyla ilgili yeteneklerini ifade eder. Bu beceriler, çocuğun bedensel gelişimi ve hareket etme kabiliyetini etkiler. Oyun, motor becerilerin gelişiminde önemli bir rol oynar. (Ünal, M., 2009)

İlk olarak, büyük kas gruplarını kullanma becerisi olan kaba motor becerileri ele alalım. Bu beceriler, çocuğun vücudunu kontrol etme, denge sağlama, koordinasyonu geliştirme ve büyük hareketleri gerçekleştirme yeteneğini içerir. Oyun sırasında çocuklar tırmanır, koşar, zıplar, topa vurur, bisiklete biner ve benzeri aktiviteler yaparlar. Bu aktiviteler sayesinde çocuklar büyük kaslarını güçlendirir, denge becerilerini geliştirir ve bedenlerini kontrol etmeyi öğrenirler.

İnce motor becerileri ise parmaklar, el bileği ve el kaslarının kullanılmasını gerektiren becerilerdir. Bu beceriler, çocuğun küçük nesneleri tutma, kalemi kullanma, düğme ilikleme, yapboz yapma gibi görevleri gerçekleştirmesini içerir. Oyun sırasında çocuklar oyuncaklarla etkileşime girer, yapboz yapar, çizim yapar, boyama yapar ve el becerilerini geliştiren aktiviteler yapar. Bu aktiviteler, çocuğun el kaslarını güçlendirir, el-göz koordinasyonunu geliştirir ve ince motor becerilerini iyileştirir. (Ayaydın, A., 2011)

Oyun aynı zamanda çocuğun beden farkındalığını artırır. Çocuklar oyun sırasında bedenlerini keşfeder, hareketlerini deneme yanılma yoluyla öğrenir ve bedenlerini kontrol etmeyi öğrenirler. Bu süreçte çocuklar bedenlerini, uzuvlarını ve fiziksel yeteneklerini tanıma fırsatı bulurlar.

Oyunun çocuğun motor becerilerini geliştirmesinin yanı sıra, düzenli olarak fiziksel aktiviteye katılmak da önemlidir. Çocuklar için uygun spor etkinlikleri, dans, jimnastik, yüzme gibi aktiviteler motor becerileri destekler ve sağlıklı bir yaşam tarzını teşvik eder. Ebeveynlerin ve öğretmenlerin çocuklara aktif olmaları, spor yapmaları ve bedenlerini hareket ettirmeleri için fırsatlar sunması önemlidir. (Esen, M. A., 2008)

4. SAĞLIKLI YAŞAM ALIŞKANLIKLARININ OLUŞUMU

Sağlıklı yaşam alışkanlıkları, çocukların fiziksel, zihinsel ve duygusal sağlığını korumalarına ve yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde sağlıklı bir şekilde devam etmelerine yardımcı olur. Bu alışkanlıklar, erken çocukluk döneminde başlayarak yaşam boyunca sürdürülmesi gereken önemli

davranışlardır. Oyun, çocuklara sağlıklı yaşam alışkanlıklarını benimsemelerinde etkili bir araç olarak kullanılabilir.

Oyun sırasında çocuklar hareket eder, aktif olur ve enerji harcarlar. Bu fiziksel aktiviteler, çocukların kaslarını güçlendirir, dayanıklılıklarını artırır ve genel olarak fiziksel sağlıklarını destekler. Oyun, çocuklara düzenli olarak egzersiz yapma alışkanlığı kazandırır ve onları hareketli bir yaşam tarzını benimsemeye teşvik eder. Çocuklar parkta koşar, oyun alanında tırmanır, bisiklete biner, dans eder ve spor yapar. Bu aktiviteler, çocukların enerji seviyelerini dengelemelerine, vücut ağırlığını kontrol etmelerine ve obezite gibi sorunları önlemelerine yardımcı olur. (Ünal, M., 2009)

Oyun aynı zamanda çocuklara sağlıklı beslenme alışkanlıklarını öğretir. Oyun sırasında çocuklar hayali mutfaklarda yemek yapabilir, oyuncak sebzeler ve meyvelerle oynayabilir ve yemek yapma rolü oynayabilirler. Bu etkinlikler, çocuklara sağlıklı gıdaların önemini vurgular ve onları beslenme düzenlerine dahil etmeye teşvik eder. Ebeveynler ve bakıcılar, çocuklara doğru beslenme hakkında bilgi vererek ve sağlıklı yiyeceklerin lezzetli olabileceğini göstererek çocukların sağlıklı beslenme alışkanlıkları geliştirmesine yardımcı olabilirler.

Oyun aynı zamanda çocuklara düzenli uyku alışkanlığı kazandırmada da önemli bir rol oynar. Oyun, çocuğun enerjisini tüketmesine ve bedeninin dinlenmesine yardımcı olur. Düzenli bir uyku düzeni, çocuğun fiziksel ve zihinsel olarak yenilenmesini sağlar. Oyun öncesinde ve sonrasında rahatlatıcı aktiviteler yapmak, çocuğun uyku kalitesini artırır. Ebeveynler, uyku rutinlerini oluşturarak çocukların düzenli uyku alışkanlıklarını desteklemelidir.

Oyun aynı zamanda çocukların sosyal ve duygusal sağlığını da destekler. Çocuklar oyun sırasında arkadaşlarıyla etkileşimde bulunur, duygusal bağlar kurar ve empati yeteneklerini geliştirir. Bu sosyal etkileşimler, çocuğun duygusal zekâ ve sosyal becerilerinin gelişimine katkıda bulunur. Oyun aynı zamanda stresi azaltır, mutluluk hissi uyandırır ve çocuğun duygusal dengeyi sağlamasına yardımcı olur. (Esen, M. A., 2008)

Oyun çocuklara sağlıklı yaşam alışkanlıklarını benimsetmede etkili bir araçtır. Fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme, düzenli uyku ve sosyal etkileşim gibi sağlıklı yaşam alışkanlıkları oyunla birlikte öğrenilebilir ve günlük rutinlere dahil edilebilir. Ebeveynlerin ve bakıcıların çocukları oyun

yoluyla sağlıklı yaşam alışkanlıklarına teşvik etmeleri, çocukların uzun vadede sağlıklı bir yaşam sürmelerini destekleyecektir.

5. BİLİŞSEL GELİŞİM

Bilişsel gelişim, çocuğun düşünme, problem çözme, dikkat, hafıza, dil ve akademik becerilerini geliştirdiği süreci ifade eder. Oyun, çocuğun bilişsel gelişimine olumlu etkileri olan bir ortam sağlar. (Koçyiğit, S., Tuğluk, M. N., & Mehmet, K. Ö. K., 2007)

Oyun, çocuğun düşünme becerilerini ve zihinsel esnekliğini geliştirir. Oyun sırasında çocuklar hayal güçlerini kullanır, senaryolar oluşturur, roller üstlenir ve farklı durumları simüle eder. Bu süreç, çocuğun soyut düşünme yeteneğini geliştirir ve alternatif çözüm yollarını keşfetmesini sağlar. Örneğin, çocuklar bir oyuncağı farklı şekillerde kullanabilir, bir problemi farklı perspektiflerden ele alabilir veya hayal güçlerini kullanarak kurgusal senaryoları canlandırabilirler. (Ünal, M., 2009)

Oyun aynı zamanda çocuğun problem çözme becerilerini geliştirir. Oyun sırasında çocuklar karşılaştıkları sorunları çözmek için stratejiler geliştirir, planlama yapar ve deneme-yanılma yöntemini kullanır. Örneğin, yapboz yaparken parçaları birleştirmek için farklı yaklaşımlar deneyebilirler veya bir oyunun kurallarını anlamak ve takip etmek için zihinsel esneklik gerektiren becerileri kullanabilirler. Bu süreç, çocuğun analitik düşünme yeteneğini, problem çözme becerilerini ve yaratıcı düşünme yeteneklerini geliştirir.

Oyun ayrıca çocuğun dil becerilerinin gelişimine katkı sağlar. Oyun sırasında çocuklar kelime dağarcıklarını genişletir, ifade becerilerini geliştirir ve iletişim kurmayı öğrenir. Arkadaşlarıyla oyun oynarken konuşurlar, hikayeler anlatırlar ve fikirlerini paylaşırlar. Bu süreç, çocuğun dilbilgisi kurallarını öğrenmesini, kelime dağarcığını genişletmesini ve iletişim becerilerini geliştirmesini sağlar.

Oyun aynı zamanda çocuğun dikkat ve konsantrasyon becerilerini güçlendirir. Oyun sırasında çocuklar dikkatlerini bir konuya odaklar, oyun kurallarını takip eder ve oyunun gerektirdiği görevleri yerine getirir. Bu süreç, çocuğun dikkat süresini artırır, odaklanma becerilerini geliştirir ve zihinsel olarak meşgul olmayı öğrenir. Örneğin, bir oyun sırasında çocuklar stratejik düşünme gerektiren görevleri yerine getirmek için dikkatlerini yoğunlaştırır ve planlı bir şekilde hareket ederler. (Ayaydın, A., 2011)

Oyun çocuğun bilişsel gelişimini destekler. Düşünme becerilerini, problem çözme yeteneklerini, dil becerilerini, dikkat ve konsantrasyon becerilerini geliştirir. Oyun, çocukların bilişsel yeteneklerini keşfetmelerine, öğrenmelerine ve geliştirmelerine yardımcı olur. Ebeveynler ve eğitimciler, çocuklara oyun yoluyla bilişsel becerileri destekleyen fırsatlar sunarak onların gelişimini teşvik etmelidirler.

6. PROBLEM ÇÖZME BECERİLERİNİN GELİŞİMİ

Problem çözme becerileri, çocuğun karşılaştığı zorlukları anlama, analiz etme, alternatif çözüm yolları bulma ve bir sonuca ulaşma yeteneğini ifade eder. Oyun, çocuğun problem çözme becerilerini geliştirmesinde etkili bir ortam sağlar. (Esen, M. A., 2008)

Oyun sırasında çocuklar farklı senaryolarla karşılaşır ve bu senaryoları çözmek için çeşitli zorluklarla karşılaşırlar. Bu zorluklar, çocuğun problem çözme becerilerini kullanmasını ve geliştirmesini teşvik eder. Örneğin, bir yapbozu tamamlamak için parçaları doğru şekilde birleştirme, bir oyunun kurallarını anlama ve takip etme, bir blok kulesini dengede tutma gibi görevler, çocuğun analitik düşünme yeteneğini ve problem çözme becerilerini geliştirir.

Oyun ayrıca çocuğun alternatif çözüm yollarını keşfetmesine olanak tanır. Bir oyun sırasında çocuklar farklı yaklaşımlar deneyebilir, farklı stratejiler geliştirebilir ve sonuca ulaşmak için farklı yolları deneyebilir. Bu süreç, çocuğun esnek düşünme yeteneğini geliştirir ve onu tek bir doğru cevaptan ziyade farklı çözümler aramaya teşvik eder. Bu da çocuğun yaratıcılığını ve yenilikçi düşünme becerilerini geliştirir. (İnan, G., 2018)

Oyun aynı zamanda çocuğun problemi bölerek parçalarını daha küçük ve yönetilebilir parçalara ayırma becerisini geliştirir. Bir oyun veya etkinlik sırasında çocuklar büyük bir sorunu ele almak yerine adımlara böler ve her bir adımda küçük hedeflere odaklanır. Bu, çocuğun büyük ve karmaşık problemleri daha yönetilebilir hale getirmesine yardımcı olur. Örneğin, bir yapbozun parçalarını ayrı ayrı tamamlamak veya bir problemi çözmek için adımları sırayla takip etmek gibi. (Ayaydın, A., 2011)

Oyun aynı zamanda çocuğun sabır, dayanıklılık ve deneme-yanılma becerilerini geliştirir. Bir oyun sırasında çocuklar belirli bir hedefe ulaşmak için tekrar tekrar deneyebilirler. Başarısızlık veya hata durumlarında pes etmek yerine yeni stratejiler denemeyi öğrenirler. Bu süreç, çocuğun problem

çözme sürecinde sabırlı olmasını, başarısızlık durumlarını bir öğrenme fırsatı olarak görmesini ve alternatif çözüm yollarını keşfetmeyi öğrenmesini sağlar.

Oyun çocuğun problem çözme becerilerini geliştirmede etkili bir araçtır. Analitik düşünme, esnek düşünme, problemi parçalara ayırma, alternatif çözüm yollarını keşfetme, sabır ve dayanıklılık gibi becerileri destekler. Ebeveynler ve eğitimciler, çocuklara çeşitli oyunlar ve etkinlikler sunarak problem çözme becerilerini desteklemeli ve onları kendi çözüm yollarını keşfetmeye teşvik etmelidirler.

7. YARATICILIĞIN TEŞVİKİ

Yaratıcılık, çocuğun farklı fikirler üretme, orijinal çözümler bulma ve hayal gücünü kullanma yeteneğidir. Oyun, çocuğun yaratıcılığını teşvik etmek için ideal bir ortam sağlar.

Oyun sırasında çocuklar hayal güçlerini kullanarak farklı senaryolar oluştururlar. Örneğin, rol yapma oyunları veya yapbozlar, çocuğun kendi hikayelerini yaratmasına ve karakterleri canlandırmasına olanak tanır. Bu süreç, çocuğun yaratıcılığını ortaya çıkarır ve hayal gücünü kullanarak yeni fikirler üretmesini sağlar. (Esen, M. A., 2008)

Oyun aynı zamanda çocuğun alternatif çözüm yollarını keşfetmesini teşvik eder. Oyunda karşılaşılan sorunları çözmek için çocuklar farklı stratejiler geliştirir ve farklı yaklaşımlar deneyebilirler. Bu süreç, çocuğun yaratıcı düşünme becerilerini geliştirir ve onu sıradışı çözüm yollarını keşfetmeye teşvik eder. Örneğin, bir oyuncağın farklı şekillerde kullanılması veya bir yapbozu tamamlamak için farklı bir sıra izlemek gibi. (İnan, G., 2018)

Oyun aynı zamanda çocuğun özgüvenini ve kendini ifade etme becerisini geliştirir. Oyun sırasında çocuklar kendi fikirlerini paylaşır, roller üstlenir ve kendi hikayelerini yaratırlar. Bu süreç, çocuğun kendi düşüncelerini ifade etmeyi öğrenmesini ve özgüvenini geliştirmesini sağlar. Çocuklar oyun yoluyla kendi yaratıcı fikirlerini deneyimleyerek özgün olmanın değerini keşfederler. (Yayan, E. H., & Zengin, M., 2018)

Oyun aynı zamanda hataları kabul etmeyi ve risk almaktan korkmamayı öğretir. Oyunda yapılan hatalar, çocuğun yeni denemeler yapma cesaretini ve yaratıcı çözümler bulma motivasyonunu artırır. Çocuklar, hata yapmaktan çekinmeden yeni fikirler deneyebilir, sınırları zorlayabilir ve kendilerini ifade edebilirler.

Oyun çocuğun yaratıcılığını teşvik eder. Hayal gücünü kullanma, alternatif çözüm yollarını keşfetme, özgüven geliştirme ve risk alma gibi becerileri destekler. Ebeveynler ve eğitimciler, çocuklara çeşitli oyunlar, sanatsal etkinlikler ve keşif fırsatları sunarak yaratıcılıklarını geliştirmelerine olanak tanımalı ve onları kendi fikirlerini ifade etmeye teşvik etmelidirler.

8. DUYGUSAL VE SOSYAL GELİŞİM

Duygusal ve sosyal gelişim, çocuğun duygusal farkındalık, duygusal kontrol, empati, sosyal ilişkiler kurma ve sosyal beceriler geliştirme sürecini ifade eder. Oyun, çocuğun duygusal ve sosyal gelişimini desteklemek için önemli bir rol oynar.

Oyun, çocuğun duygusal farkındalığını ve duygusal ifade becerilerini geliştirir. Oyun sırasında çocuklar farklı duygusal durumlar yaşarlar ve bu duyguları ifade etme fırsatı bulurlar. Örneğin, bir oyun sırasında sevinç, korku, öfke veya üzüntü gibi duygusal tepkiler gösterebilirler. Bu süreç, çocuğun duygularını tanımayı, etkili bir şekilde ifade etmeyi ve başkalarının duygusal durumlarını anlamayı öğrenmesini sağlar.

Oyun aynı zamanda çocuğun empati yeteneğini geliştirir. Oyun sırasında çocuklar farklı karakterlerin rolünü üstlenirler ve bu karakterlerin duygusal deneyimlerini yaşarlar. Bu süreç, çocuğun başkalarının duygusal durumlarına empati duymayı, onları anlamayı ve başkalarının bakış açılarını görmeyi öğrenmesini sağlar. Örneğin, bir oyun sırasında bir karakterin üzüntüsünü anlamak ve ona destek olmak gibi. (Esen, M. A., 2008)

Oyun ayrıca çocuğun sosyal ilişkiler kurma becerilerini geliştirir. Oyun sırasında çocuklar arkadaşlarıyla etkileşimde bulunur, iş birliği yapar, paylaşır ve kurallara uyar. Bu süreç, çocuğun sosyal becerilerini, takım çalışması yapabilme yeteneğini ve başkalarıyla iletişim kurabilme becerisini geliştirir. Oyun aynı zamanda çocukların sosyal rolleri deneyimlemesini ve farklı perspektifleri anlamasını sağlar.

Oyun, çocuğun duygusal ve sosyal becerilerini geliştirmesinde önemli bir araçtır. Duygusal farkındalık, duygusal ifade becerileri, empati, sosyal ilişki kurma ve sosyal beceriler gibi alanlarda çocuğun gelişimine katkıda bulunur. Ebeveynler ve eğitimciler, çocuklara oyun sırasında duygusal deneyimleri keşfetmeleri, empati kurmaları, sosyal etkileşimlerde bulunmaları ve sosyal becerilerini geliştirmeleri için destek sağlamalıdır. Oyun oynamak,

çocuğun duygusal ve sosyal gelişiminin sağlıklı bir şekilde ilerlemesini destekler.

9. EMPATİ BECERİLERİNİN GELİŞİMİ

Empati, başkalarının duygularını anlama, onları anlamlandırma ve bu duygulara karşılık verme yeteneğidir. Oyun, çocuğun empati becerilerini geliştirmek için etkili bir ortam sağlar.

Oyun sırasında çocuklar farklı roller üstlenir ve karakterlerin duygusal deneyimlerini yaşarlar. Bu süreç, çocuğun başkalarının duygusal durumlarını anlamasını ve empati duymasını sağlar. Örneğin, bir oyun sırasında bir karakterin üzüntüsünü, sevincini veya korkusunu anlamak ve ona tepki vermek gibi. (Çelik, A., & Şahin, M., 2013)

Oyun ayrıca çocuğun perspektif alabilme becerisini geliştirir. Oyun sırasında çocuklar farklı karakterlerin bakış açılarını deneyimler ve bu karakterlerin duygusal deneyimlerini yaşarlar. Bu süreç, çocuğun farklı perspektifleri anlamasını, başkalarının düşüncelerini ve duygusal durumlarını değerlendirmesini sağlar. Örneğin, bir oyun sırasında bir karakterin neden korktuğunu veya mutlu olduğunu anlamak ve ona uygun bir tepki vermek gibi.

Oyun aynı zamanda çocuğun sosyal ilişkilerde empati becerilerini kullanmasını sağlar. Oyun sırasında çocuklar arkadaşlarıyla etkileşimde bulunur, iş birliği yapar, paylaşır ve sorunları birlikte çözer. Bu süreç, çocuğun başkalarının ihtiyaçlarını ve duygusal durumlarını anlamasını, onlara destek olmasını ve empati duygusunu kullanmasını sağlar.

Empati becerileri, çocuğun sosyal ilişkilerinde daha anlayışlı, destekleyici ve empatik olmasını sağlar. Bu da çocuğun iletişim becerilerini geliştirir, arkadaşlık ilişkilerini sağlamlaştırır ve sosyal uyumunu artırır. Empati becerileri aynı zamanda çocuğun duygusal zekasını geliştirir ve duygusal olarak daha dengeli bir birey olmasına yardımcı olur. (İnan, G., 2018)

Ebeveynler ve eğitimciler, çocukların empati becerilerini geliştirmek için oyunları aktif bir şekilde kullanmalıdır. Oyunlar aracılığıyla çocuklara başkalarının duygusal deneyimlerini anlamaları, empati kurmaları ve uygun tepkiler verme becerileri öğretilebilir. Özellikle rol yapma oyunları, hikâye anlatma ve grup etkinlikleri, çocuğun empati becerilerini geliştirmek için etkili araçlardır. (Ayaydın, A., 2011).

10. ARKADAŞLIK İLİŞKİLERİNİN OLUŞUMU

Arkadaşlık ilişkileri, çocuğun sosyal gelişimi için önemli bir role sahiptir. Oyun, çocukların arkadaşlık ilişkilerini kurma, sürdürme ve geliştirme sürecinde etkili bir araçtır.

Oyun sırasında çocuklar birlikte etkileşimde bulunarak sosyal bağlar kurarlar. Birlikte oynadıkları oyunlar, ortak ilgi ve etkinlikler üzerinden bağlantılarını güçlendirir. Örneğin, aynı oyuncağı paylaşmak, birlikte takım çalışması yapmak veya bir oyun senaryosunu birlikte oluşturmak gibi. (Ünal, M., 2009)

Oyun, çocuğun sosyal becerilerini geliştirmesine yardımcı olarak arkadaşlık ilişkilerinin oluşumunu destekler. Oyun sırasında çocuklar birlikte kararlar alır, roller paylaşır, kurallara uyar ve çatışmaları çözerler. Bu süreç, çocuğun empati, iletişim, işbirliği, paylaşma ve problem çözme becerilerini geliştirmesini sağlar. Bu beceriler, sağlıklı arkadaşlık ilişkileri kurmak için temel niteliklerdir.

Oyun aynı zamanda çocuğun sosyal kabiliyetlerini keşfetmesine ve farklı kişiliklerle etkileşimde bulunmasına olanak tanır. Oyun sırasında çocuklar farklı arkadaşlarla bir araya gelir, farklı perspektiflerle karşılaşır ve farklı sosyal rolleri deneyimler. Bu süreç, çocuğun kendini ifade etme, başkalarını anlama, farklılıkları kabul etme ve çeşitlilik içinde uyum sağlama becerilerini geliştirmesini sağlar. (İnan, G., 2018)

Arkadaşlık ilişkileri, çocuğun duygusal ihtiyaçlarını karşılamasında önemli bir role sahiptir. Arkadaşlık ilişkileri sayesinde çocuklar destek, sevgi, paylaşım ve kabul hissi yaşarlar. Bu ilişkiler, çocuğun duygusal güvenliğini ve özsaygısını olumlu yönde etkiler. Ayrıca, arkadaşlık ilişkileri çocuğun sosyal destek ağı oluşturmasını sağlar ve zorluklarla baş etmesine yardımcı olur. (Özer, A., Gürkan, A. C., & Ramazanoğlu, O., 2006)

Ebeveynler ve eğitimciler, çocukların arkadaşlık ilişkilerinin oluşumunu desteklemek için çeşitli adımlar atabilirler. Çocuklara sosyal etkileşimleri teşvik eden ortamlar sunmak, paylaşımcı ve işbirlikçi oyunlar düzenlemek, çocuğun sosyal becerilerini geliştirecek etkinliklere katılımını sağlamak bu adımlardan bazılarıdır. Ayrıca, çocuğun duygusal ihtiyaçlarını karşılaması ve empati becerilerini kullanması için destek sağlamak da önemlidir.

11. DUYGUSAL DÜZENLEME BECERİLERİNİN GELİŞİMİ

Duygusal düzenleme becerileri, çocuğun duygularını tanıma, ifade etme, yönetme ve düzenleme yeteneğidir. Oyun, çocuğun duygusal düzenleme becerilerinin gelişimine yardımcı olur. (İnan, G., 2018)

Oyun sırasında çocuklar farklı duygusal deneyimler yaşarlar. Sevinç, korku, öfke, üzüntü gibi farklı duyguları deneyimlemek, çocuğun duygusal farkındalığını artırır. Oyun, çocuğun duygusal ifade becerilerini geliştirmesine olanak tanır. Çocuklar, oyun sırasında duygularını ifade etme, paylaşma ve başkalarıyla iletişim kurma fırsatı bulurlar. Örneğin, bir oyun karakterinin üzüntüsünü ya da sevincini ifade edebilirler. (Esen, M. A., 2008)

Oyun aynı zamanda çocuğun duygusal yönetim becerilerini geliştirmesini sağlar. Oyun sırasında karşılaşılan zorluklar, çatışmalar veya hayal kırıklıkları gibi durumlar, çocuğun duygusal tepkilerini yönetme ve düzenleme becerilerini geliştirmesine yardımcı olur. Örneğin, bir oyun sırasında yaşanan bir kayıp veya haksızlık durumunda çocuk, hayal kırıklığını yönetmeyi ve olumlu bir şekilde tepki vermeyi öğrenir.

Oyun, çocuğun duygusal düzenleme becerilerini güçlendirirken aynı zamanda duygusal güvenlik sağlar. Oyun ortamları, çocuğun duygusal ifade özgürlüğüne sahip olmasını ve duygusal deneyimlerini keşfetmesini sağlar. Bu da çocuğun duygusal düzenleme becerilerini daha etkili bir şekilde kullanmasına yardımcı olur.

Ebeveynler ve eğitimciler, çocuğun duygusal düzenleme becerilerini geliştirmek için oyunları destekleyici bir şekilde kullanabilirler. Çocuğa duygularını ifade etme ve paylaşma konusunda destek olmak, duygusal deneyimleri hakkında konuşmak ve empati göstermek önemlidir. Ayrıca, çocuğa duygusal yönetim stratejileri öğretmek ve stresli durumlarla başa çıkma becerilerini desteklemek de duygusal düzenleme becerilerini güçlendirmede etkili olacaktır.

12. OYUNUN ÇEŞİTLERİ

12.1. Dramatik Oyunlar

Rol yapma oyunları

Hikâye anlatma oyunları

12.2. Yapılandırıcı Oyunlar

Yapı blokları

Bulmacalar

12.3. Fiziksel Oyunlar

Koşma ve atlama oyunları

Topla oyunlar

13. OYUNUN GELİŞİMSEL AŞAMALARA GÖRE ROLÜ

Oyun, çocukların gelişimine önemli katkılar sağlayan bir etkinliktir. Farklı gelişimsel aşamalarda, oyunun rolü ve işlevi de değişiklik gösterir. İşte oyunun farklı gelişimsel aşamalara göre rolünü açıklayan bir paragraf:

Erken çocukluk döneminde, oyun çocuğun bilişsel, motor ve sosyal becerilerinin gelişimine önemli bir katkı sağlar. Bebeklik döneminde, oyun, çocuğun keşfetme ve deneme-yanılma yoluyla dünyayı anlamasını sağlar. Dokunma, tatma, kavrama gibi duyusal deneyimlerle beraber oyun, motor becerilerin gelişimine yardımcı olur. (Öğretir, A. D., 2008)

Okul öncesi dönemde, oyun çocuğun sosyal becerilerini, dil gelişimini ve hayal gücünü destekler. Oyun sırasında çocuklar, kurallar ve rol paylaşımıyla sosyal etkileşim becerilerini öğrenirler. Aynı zamanda, hayal güçlerini kullanarak farklı karakterleri canlandırıp hikayeler oluşturarak dil becerilerini geliştirirler. Oyun, çocuğun problem çözme, yaratıcılık ve özgüven geliştirme becerilerini de destekler. (Özyürek, A., Şahin, F. T., & Gündüz, Z. B., 2018)

İlkokul döneminde, oyun çocuğun sosyal, bilişsel ve duygusal gelişimini sürdürmeye devam eder. Arkadaşlarıyla oynadıkları grup oyunları, iş birliği yapma, liderlik becerileri ve empati yeteneğini geliştirir. Oyun, çocuğun yaratıcılığını, eleştirel düşünme becerilerini ve problem çözme stratejilerini kullanmasını sağlar.

Ergenlik döneminde, oyunun rolü değişir ve daha karmaşık hale gelir. Ergenler, oyun yoluyla kimlik arayışı, bağımsızlık kazanma ve sosyal ilişkileri keşfetme sürecine girerler. Oyun, ergenlere stresle başa çıkma becerilerini geliştirme, sosyal etkileşimleri dengeleme ve kendini ifade etme imkânı sağlar.

Oyun, çocukların bilişsel, motor, sosyal ve duygusal becerilerini geliştiren bir etkinliktir. Farklı gelişimsel aşamalarda oyunun rolü, çocuğun ihtiyaçlarına ve yeteneklerine uygun olarak değişir ve gelişimlerine katkı sağlar. (Özyürek, A., Şahin, F. T., & Gündüz, Z. B., 2018)

13.1. İlk Çocukluk Dönemi (0-2 yaş)

İlk çocukluk dönemi, çocuğun doğumdan 2 yaşına kadar olan süreci kapsar. Bu dönemde oyun, çocuğun gelişiminde hayati bir rol oynar. İşte ilk çocukluk dönemi (0-2 yaş) için oyunun rolünü açıklayan bir paragraf:

İlk çocukluk dönemi, çocuğun temel motor becerileri, duygusal bağlanma ve dil gelişimi gibi alanlarda hızla ilerlediği bir dönemdir. Oyun, bu süreçte çocuğun bilişsel, motor, sosyal ve duygusal gelişimine katkıda bulunur. Bebekler, oyun yoluyla çevrelerini keşfeder ve duyusal deneyimlerini artırır. Parmak oyunları, nesne keşfi ve basit hareketlerle oynanan oyunlar, bebeklerin el-göz koordinasyonunu geliştirir. (Öğretir, A. D., 2008)

Bu dönemde, oyun aynı zamanda çocuk ve ebeveyn arasındaki bağın güçlenmesini sağlar. İlk yaşta bebekler, özellikle yüz ifadeleri ve ses tonları aracılığıyla ebeveynleriyle etkileşim kurar. Oyun, anne-baba ile bağ kurma ve duygusal bağlanma sürecini destekler. Örneğin, bebeklerle yapılan beşik oyunları, dokunma oyunları ve tekerlemelerle oynanan oyunlar, ebeveynlerle güvenli bir bağ oluşturur ve duygusal ilişkiyi güçlendirir. (Pehlivan, H., 2016)

Dil gelişimi için oyun da son derece önemlidir. Bebekler ve küçük çocuklar, oyuncakları veya nesneleri kullanarak dil becerilerini geliştirirler. Oyun sırasında ebeveynlerle iletişim kurarak yeni kelimeler öğrenirler, nesneleri tanımlar ve temel dil yapısını keşfederler. Ayrıca, taklit oyunları veya hayal gücüyle oynanan oyunlar, çocukların dil yeteneklerini ve iletişim becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur. (Özyürek, A., Şahin, F. T., & Gündüz, Z. B., 2018)

İlk çocukluk dönemindeki oyunlar genellikle basit, tekrar eden ve keşfetmeye yönelik aktivitelerden oluşur. Örneğin, bloklarla yapı kurma, topları yuvarlama veya basit enstrümanlarla müzik yapma gibi etkinlikler

çocuğun motor becerilerini ve koordinasyonunu geliştirir. Aynı zamanda, çocukların duygusal dünyasını anlamalarını ve duygusal ifadelerini keşfetmelerini sağlayacak basit rol oyunları da oynanabilir.

13.2. Erken Çocukluk Dönemi (3-6 yaş)

Erken çocukluk dönemi, çocuğun 3 ila 6 yaşları arasındaki süreci kapsar. Bu dönemde oyun, çocuğun gelişiminde büyük bir öneme sahiptir. İşte erken çocukluk dönemi (3-6 yaş) için oyunun rolünü açıklayan bir paragraf:

Erken çocukluk dönemi, çocuğun bilişsel, motor, sosyal ve duygusal becerilerini hızla geliştirdiği bir dönemdir. Oyun, bu süreçte çocuğun keşfetme, öğrenme ve kendini ifade etme yeteneklerini destekler. Bu dönemde çocuklar, dünyayı anlama ve çevreleriyle etkileşim kurma ihtiyacı duyarlar. Oyun, çocuğun hayal gücünü, yaratıcılığını ve problem çözme becerilerini geliştirmesini sağlar. (Ayaydın, A., 2011)

Erken çocukluk dönemindeki oyunlar genellikle rol oyunları, taklit oyunları ve yapılandırıcı oyunlar gibi çeşitlilik gösterir. Çocuklar, rol yapma oyunları aracılığıyla farklı karakterleri canlandırarak sosyal becerilerini geliştirirler. Arkadaşlarıyla birlikte oynadıkları taklit oyunları, işbirliği yapma, iletişim kurma ve empati yeteneklerini güçlendirir. Ayrıca, yapılandırıcı oyunlar sayesinde çocuklar, hayal güçlerini kullanarak bloklarla yapılar inşa edebilir, puzzle çözebilir ve çeşitli materyallerle yaratıcı projeler yapabilir. (Pehlivan, H., 2016)

Oyun aynı zamanda çocuğun dil gelişimini destekler. Çocuklar, oyun sırasında kelimeleri kullanarak hikayeler oluşturur, rolleri paylaşır ve farklı durumları taklit eder. Bu, dil becerilerini genişletir, kelime dağarcığını zenginleştirir ve iletişim yeteneklerini geliştirir.

Motor becerilerin gelişimi de erken çocukluk döneminde oyun yoluyla desteklenir. Çocuklar, oyun oynarken koşma, zıplama, tırmanma gibi fiziksel aktivitelerle bedenlerini keşfeder ve motor becerilerini geliştirir. Aynı zamanda, el becerilerini geliştirmek için boya yapma, yapıştırma, kesme gibi aktiviteler de oyunların bir parçası olabilir.

13.3. İlkokul Çağı (7-12 yaş)

İlkokul çağı, çocuğun 7 ila 12 yaşları arasındaki süreci kapsar. Bu dönemde oyun, çocuğun gelişiminde önemli bir rol oynamaya devam eder. İşte ilkokul çağı (7-12 yaş) için oyunun rolünü açıklayan bir paragraf:

İlkokul çağı, çocuğun bilişsel, sosyal ve duygusal becerilerini daha da derinleştirdiği bir dönemdir. Oyun, bu süreçte çocuğun öğrenme, keşfetme ve sosyal etkileşim becerilerini destekler. İlkokul çağındaki çocuklar, karmaşık kurallara ve daha yapılandırılmış oyunlara ilgi duyarlar. (Öğretir, A. D., 2008)

Oyun, çocuğun problem çözme becerilerini geliştirmesine yardımcı olur. Zekâ oyunları, strateji oyunları veya bulmacalar gibi zihinsel meydan okumalar, çocuğun analitik düşünme, mantık yürütme ve problem çözme stratejilerini kullanmasını sağlar. Bu tür oyunlar, çocuğun eleştirel düşünme becerilerini güçlendirir ve yaratıcı çözümler üretme yeteneğini destekler.

İlkokul çağındaki çocuklar, sosyal becerilerini geliştirmek ve arkadaşlık ilişkilerini inşa etmek için oyunu kullanırlar. Arkadaşlarıyla oynadıkları grup oyunları, iş birliği yapma, liderlik becerileri ve empati yeteneğini geliştirir. Oyun, çocuğun başkalarıyla etkileşim kurmayı, kurallara uymayı ve sosyal rolleri anlamayı öğrenmesini sağlar. Ayrıca, takım sporları gibi etkinlikler, çocuğun iş birliği, rekabet ve takım ruhu gibi sosyal becerilerini güçlendirir.

Duygusal gelişim açısından oyun, çocuğun duygusal ifade becerilerini ve duygusal düzenlemeyi öğrenmesini destekler. Oyun sırasında çocuklar, farklı rolleri canlandırarak duygusal durumları deneyimler ve başkalarının duygularını anlama becerisini geliştirir. Ayrıca, oyun sırasında yaşanan rekabet veya iş birliği gibi durumlar, çocuğun duygusal durumlarla başa çıkma yeteneğini geliştirmesine yardımcı olur. (Egemen, A., Yılmaz, Ö., & Akil, İ., 2004)

13.4. Oyunun Eğitim Sistemine Entegrasyonu

Oyunun eğitim sistemine entegrasyonu, çocukların öğrenme sürecinde oyunu kullanarak aktif ve etkili bir şekilde katılımını sağlar. Oyun, öğrencilerin motivasyonunu artırır, ilgilerini canlı tutar ve öğrenme deneyimini daha keyifli hale getirir. İşte oyunun eğitim sistemine entegrasyonunun önemini vurgulayan bir paragraf:

Oyunun eğitim sistemine entegrasyonu, öğrencilerin öğrenme deneyimini daha etkili hale getirir ve onlara çeşitli becerileri kazanma fırsatı sunar. Oyun tabanlı öğrenme, aktif katılımı teşvik eder ve öğrencilerin keşfetme, deneyimleme ve problem çözme yeteneklerini geliştirir. Oyunlar, öğrencilerin derinlemesine düşünmelerini, eleştirel analiz yapmalarını ve yaratıcı çözümler üretmelerini sağlar. (Çelik, A., & Şahin, M., 2013)

Oyunlar, öğrencilerin iş birliği, iletişim ve liderlik becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur. Grup oyunları veya takım projeleri, öğrencilerin birlikte çalışma, sorumluluk alma ve başkalarıyla etkileşim kurma yeteneklerini geliştirir. Ayrıca, oyunlar aracılığıyla öğrenciler, farklı bakış açılarını anlama, empati yapma ve çeşitlilikle uyum sağlama gibi sosyal becerileri öğrenir. (Öğretir, A. D., 2008)

Oyunlar, öğrencilerin özgüvenlerini ve özyönetim becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur. Oyunlar aracılığıyla öğrenciler, risk alma, karar verme ve sonuçlarıyla başa çıkma becerilerini deneyimler. Başarısızlık veya hata yapma durumlarında, oyunlar öğrencilere tekrar deneme, problemi farklı açılardan ele alma ve öğrenme sürecindeki iyileşme fırsatı verir.

Oyunun eğitim sistemine entegrasyonu aynı zamanda öğretmenlerin öğretim yöntemlerini çeşitlendirmesini sağlar. Oyunlar, öğretim materyallerini ve ders içeriğini etkileşimli, ilgi çekici ve anlamlı hale getirir. Öğrenciler, oyunlarla edindikleri bilgileri daha iyi anlar, kalıcı hale getirir ve uygulama becerilerini geliştirir. Oyunlar ayrıca öğretmenlerin öğrencilerin ilgi alanlarına ve öğrenme stillerine uygun öğrenme deneyimleri oluşturmasına olanak tanır.

13.5. Okul öncesi eğitimde oyun tabanlı öğrenme

Okul öncesi eğitimde oyun tabanlı öğrenme, çocukların doğal keşfetme ve öğrenme isteklerine cevap veren bir yaklaşımdır. Oyun, çocukların gelişimini destekleyen bir araç olarak kullanılır ve öğrenme deneyimini daha etkili hale getirir. İşte okul öncesi eğitimde oyun tabanlı öğrenmenin önemini vurgulayan bir paragraf:

Okul öncesi eğitimde oyun tabanlı öğrenme, çocukların aktif katılımını teşvik eder ve onları öğrenme sürecine dahil eder. Oyun, çocukların doğal keşfetme içgüdülerini harekete geçirir ve merak duygusunu besler. Çocuklar, oyun yoluyla çevrelerini keşfederek, deneyimleyerek ve deneme yanılma yoluyla öğrenirler. Bu, onların bilişsel, motor, duygusal ve sosyal becerilerini geliştirmelerini sağlar. (Özyürek, A., Şahin, F. T., & Gündüz, Z. B., 2018)

Oyun tabanlı öğrenme, çocukların yaratıcılıklarını ve hayal güçlerini kullanmalarına olanak tanır. Oyunlar, çocukların kendi fikirlerini üretmelerini, sorunlara farklı çözümler bulmalarını ve alternatif perspektifler geliştirmelerini teşvik eder. Bu da onların eleştirel düşünme, problem çözme ve yaratıcı düşünme becerilerini geliştirmelerini sağlar.

Oyun, çocukların sosyal becerilerini ve iş birliği yeteneklerini geliştirmelerine yardımcı olur. Grup oyunları, takım projeleri ve rol oyunları gibi etkinlikler, çocukların iletişim kurma, empati yapma, paylaşma ve iş birliği yapma becerilerini güçlendirir. Oyunlar aracılığıyla çocuklar, başkalarıyla etkileşime geçme, sorumluluk alma ve toplumsal kurallara uyma gibi sosyal becerileri öğrenirler. (Öğretir, A. D., 2008)

Oyun tabanlı öğrenme, çocukların özgüvenlerini ve özyönetim becerilerini geliştirmelerini destekler. Oyunlar, çocuklara risk alma, karar verme ve sonuçlarıyla başa çıkma fırsatı verir. Hata yapma durumlarında dahi oyunlar, çocuklara tekrar deneme, öğrenme sürecindeki iyileşme ve kişisel başarı hissi yaşama imkânı sağlar.

13.6. İlköğretim ve ortaöğretimde oyunun rolü

İlköğretim ve ortaöğretim düzeyinde oyun, öğrencilerin aktif katılımını teşvik eden ve öğrenme deneyimini destekleyen bir rol oynar. Oyun, öğrencilerin motivasyonunu artırır, ilgilerini canlı tutar ve öğrenmeyi daha etkili hale getirir. İşte ilköğretim ve ortaöğretimde oyunun rolünü açıklayan bir paragraf:

Oyun, ilköğretim ve ortaöğretim düzeyinde öğrencilerin öğrenme sürecine aktif olarak katılımını sağlar. Oyun tabanlı öğrenme yaklaşımı, öğrencilerin deneyimleyerek ve keşfederek öğrenmelerini destekler. Bu, öğrencilerin derinlemesine düşünmelerini, eleştirel analiz yapmalarını ve problem çözme becerilerini geliştirmelerini sağlar. (Pehlivan, H., 2016)

Oyunlar, öğrencilerin sosyal ve duygusal becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur. Grup oyunları, takım projeleri ve rol oyunları gibi etkinlikler, öğrencilerin iletişim kurma, işbirliği yapma, liderlik becerileri ve empati yeteneğini geliştirmelerini sağlar. Ayrıca, oyunlar aracılığıyla öğrenciler, farklı bakış açılarını anlama, çeşitlilikle uyum sağlama ve sosyal rolleri anlama becerilerini geliştirirler.

Oyun, öğrencilerin yaratıcı düşünme ve problem çözme becerilerini geliştirmelerini destekler. Oyunlar, öğrencilerin hayal güçlerini kullanarak farklı çözüm yolları bulmalarına olanak tanır. Öğrenciler, oyunlarla edindikleri bilgileri pratikte uygulama, farklı senaryolarda düşünme ve eleştirel düşünme becerilerini geliştirme fırsatı bulurlar. (Çelik, A., & Şahin, M., 2013)

Oyunlar, öğrencilerin özgüvenlerini ve özyönetim becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur. Oyunlar aracılığıyla öğrenciler, risk alma, karar verme ve sonuçlarıyla başa çıkma yeteneklerini deneyimler. Başarısızlık veya hata yapma durumlarında, oyunlar öğrencilere tekrar deneme, öğrenme sürecindeki iyileşme ve kişisel başarı hissi yaşama imkânı verir.

14. Oyunun Sınırlamaları ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Oyunlar, eğitim sürecinde birçok fayda sağlasa da bazı sınırlamaları ve dikkat edilmesi gereken hususları da vardır. İşte oyunların sınırlamaları ve dikkat edilmesi gereken hususlar:

- Oyunların hedefe odaklanması: Oyunlar genellikle belirli bir amaca veya hedefe yönelik tasarlanmıştır. Ancak bu hedefe ulaşma sürecinde bazen diğer önemli beceri ve bilgilerin göz ardı edilmesi riski vardır. Öğretmenlerin oyunları dikkatlice seçmeleri ve öğrenme hedeflerine uygunluğunu değerlendirmeleri önemlidir.

- Zaman yönetimi: Oyunlar zaman alıcı olabilir ve sınıfta zamanın verimli bir şekilde kullanılmasını zorlaştırabilir. Öğretmenler, oyunların süresini ve sınıftaki diğer öğrenme faaliyetleriyle dengelemeyi göz önünde bulundurmalıdır. Oyunların süresini önceden planlamak ve zamanı etkin bir şekilde kullanmak önemlidir.

- Gözetim ve güvenlik: Oyunlar sırasında öğrencilerin güvenliği ve gözetimi önemlidir. Öğretmenler, oyun alanlarını düzenlerken güvenlik önlemlerini almalı ve öğrencilerin birbirleriyle uyumlu bir şekilde etkileşimde bulunmalarını sağlamalıdır. Ayrıca, öğrencilerin oyun sırasında oluşabilecek yaralanma veya çatışma durumlarına karşı nasıl tepki vereceklerini öğrenmeleri için rehberlik etmelidir.

- Eşitlik ve kapsayıcılık: Oyunlar her öğrencinin ihtiyaçlarını ve yeteneklerini karşılamayabilir. Öğretmenler, oyunları seçerken ve düzenlerken öğrencilerin çeşitliliğini ve farklı yeteneklerini göz önünde bulundurmalıdır. Kapsayıcı bir yaklaşım benimseyerek, her öğrencinin katılımını teşvik etmeli ve eşit bir şekilde fırsatlar sunmalıdır.

- Değerlendirme ve geribildirim: Oyunlar genellikle öğrencilerin performansını değerlendirmek için geleneksel yöntemlerden farklıdır. Öğretmenler, oyunlarla ilgili değerlendirme stratejileri geliştirmeli ve öğrencilere geribildirim sağlamak için fırsatlar yaratmalıdır. Oyunların öğrenme hedeflerine ne kadar katkı sağladığını değerlendirmek ve ilerlemeyi takip etmek önemlidir.

14.1. Oyun bağımlılığı ve ekran süresi

Oyun bağımlılığı ve aşırı ekran süresi, özellikle çocuklar ve gençler arasında yaygın bir sorun haline gelmiştir. Oyun bağımlılığı, aşırı oyun oynama isteği, oyunlarla aşırı zaman harcama, sosyal ve akademik işlevlerin olumsuz etkilenmesi gibi belirtilerle kendini gösterir. Aşırı ekran süresi ise, oyunlar dışında da sürekli olarak televizyon, bilgisayar, akıllı telefon gibi elektronik cihazlarda zaman geçirmeyi içerir. (Çelik, A., & Şahin, M., 2013)

Oyun bağımlılığı ve aşırı ekran süresi, bazı olumsuz etkilere yol açabilir. Bunlar arasında şunlar bulunur:

- Sağlık sorunları: Uzun süreli oturma ve hareketsizlik, göz yorgunluğu, uyku düzensizlikleri ve fiziksel sağlık sorunlarına neden olabilir. Ayrıca, aşırı ekran süresi, obezite riskini artırabilir.

- Sosyal izolasyon: Oyun bağımlılığı ve aşırı ekran süresi, sosyal etkileşimleri azaltabilir ve sosyal ilişkilerin zayıflamasına neden olabilir. Gerçek dünya etkileşimlerinden uzaklaşma ve izole olma eğiliminde olabilirler.

- Akademik performansın etkilenmesi: Aşırı ekran süresi, öğrencilerin dikkatlerini dağıtabilir, ödevlerine ve çalışmalarına odaklanmalarını zorlaştırabilir. Bu da akademik başarıyı olumsuz etkileyebilir.

- Zihinsel sağlık sorunları: Aşırı oyun oynama ve sürekli ekran maruziyeti, depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi zihinsel sağlık sorunlarına katkıda bulunabilir.

Bu nedenle, oyun bağımlılığı ve aşırı ekran süresini kontrol etmek önemlidir. Aşağıda bazı önlemler ve dikkat edilmesi gereken hususlar bulunmaktadır:

- Sınırlı ekran süresi: Çocuklar ve gençler için önerilen günlük ekran süresi sınırları vardır. Örneğin, Amerikan Pediatri Akademisi, 2-5 yaş arası çocuklar için günlük ekran süresini 1 saate, 6 yaş ve üstü çocuklar için ise 2 saate kadar önermektedir.

- Kurallar ve sınırlamalar belirleme: Ailelerin, çocukların oyun sürelerini ve ekran kullanımını belirlemek için kurallar ve sınırlamalar koymaları önemlidir.

15. Cinsiyet ve kültürel faktörlerin etkisi

Cinsiyet ve kültürel faktörler, oyun tercihlerini, oyun tarzını ve oyun deneyimlerini etkileyen önemli etkenlerdir.

Cinsiyet: Cinsiyet, bireylerin oyun tercihlerini etkileyen bir faktördür. Genel olarak, erkek çocuklar fiziksel oyunları ve rekabetçi oyunları tercih ederken, kız çocuklar daha çok sosyal etkileşimi içeren ve hayal gücüne dayalı oyunları tercih ederler. Bununla birlikte, bu genellemeler bireysel farklılıklara ve kültürel etkilere bağlı olarak değişebilir. Cinsiyet stereotipleri ve toplumsal beklentiler, çocukların oyun tercihlerini şekillendirebilir.

Kültürel faktörler: Kültürel faktörler, bir toplumun değerleri, inançları, normları ve sosyal yapısıyla ilgili olanakları içerir. Farklı kültürlerde oyunların rolü ve karakteri farklılık gösterebilir. Örneğin, bazı kültürlerde oyunlar daha çok toplumsal değerleri, grup etkileşimlerini ve dayanışmayı vurgulayabilirken, diğer kültürlerde bireysel başarı, rekabet ve liderlik becerileri üzerinde daha fazla odaklanılabilir. Kültürler arasında oyunların içeriği, oynama şekli ve oyunun sosyal rolü farklılık gösterebilir.

Cinsiyet ve kültürel faktörler, çocukların oyun deneyimlerini etkileyen ve şekillendiren önemli etkenlerdir. Ancak her çocuk, bireysel farklılıklara sahiptir ve oyun tercihleri ve tarzları kişisel tercihlere ve deneyimlere bağlı olarak değişebilir. Önemli olan, çocukların farklı oyun deneyimlerine maruz kalmalarını sağlamak ve oyunların bireysel gelişimlerine, ilgi alanlarına ve ihtiyaçlarına uygun olmasını desteklemektir. (Çelik, A., & Şahin, M., 2013)

SONUÇ

Oyunun çocuk gelişimine olan rolü oldukça önemlidir. Oyun, çocukların fiziksel, bilişsel, duygusal ve sosyal becerilerini geliştirmelerine

yardımcı olur. Fiziksel gelişim açısından, oyun çocukların motor becerilerini ve koordinasyonlarını geliştirir. Bilişsel gelişimde, oyun çocukların problem çözme, mantıksal düşünme ve yaratıcı düşünme becerilerini destekler. Duygusal ve sosyal gelişimde, oyun çocukların empati, iş birliği, liderlik ve iletişim becerilerini geliştirir. Ayrıca, oyun çocukların özgüvenlerini artırır, stresle başa çıkmayı öğretir ve hayal güçlerini geliştirir. Öneriler kısmında ise, ebeveynler, öğretmenler ve bakıcılar çocukların oyunla etkileşimlerini teşvik etmelidir. Oyunun çocukların doğal bir öğrenme ve keşif süreci olduğunu unutmamak önemlidir. Oyun alanları ve malzemeleri çocukların yaşına, ilgi alanlarına ve ihtiyaçlarına uygun olmalıdır. Çeşitli oyun seçenekleri sunularak çocukların farklı becerilerini geliştirmelerine olanak tanınmalıdır. Oyun sırasında yetişkinlerin rehberlik yapması ve çocuklara geribildirim sağlaması önemlidir. Bu, çocukların oyun deneyimlerini zenginleştirmeye yardımcı olur ve öğrenmelerini destekler. Oyunun eğitim sürecine entegre edilmesi önemlidir. Okul öncesi eğitimden başlayarak, oyun tabanlı öğrenme yaklaşımları benimsenmeli ve oyunun öğrenme sürecinin bir parçası haline getirilmesi sağlanmalıdır. Oyun bağımlılığına dikkat edilmeli ve aşırı ekran süresi kontrol altına alınmalıdır. Çocukların sağlıklı bir denge sağlamaları için ekran süreleri sınırlanmalı ve çeşitli oyun seçenekleri sunularak alternatif etkinliklere teşvik edilmelidir. Gelecek çalışmalara yönelik öneriler: oyunun çocukların dil becerileri üzerindeki etkisini araştırmak önemlidir. Oyunun dil gelişimine nasıl katkıda bulunduğu ve dil öğrenme sürecini nasıl desteklediği üzerine daha fazla çalışma yapılmalıdır. Oyunun çocukların problem çözme becerilerini nasıl etkilediği üzerine daha fazla araştırma yapılmalıdır. Oyunun problem çözme stratejilerini geliştirme ve eleştirel düşünmeyi teşvik etme açısından önemi daha detaylı şekilde incelenmelidir. Oyunun kültürel ve sosyal etkilerini araştırmak önemlidir. Farklı kültürlerde oyunun rolü ve çocukların oyun tercihleri üzerine yapılan çalışmaların artırılması gerekmektedir. Oyunun çocuk gelişimindeki rolü büyük öneme sahiptir. Oyun, çocukların çok yönlü bir şekilde gelişmelerini desteklerken, eğlenceli ve etkileşimli bir öğrenme ortamı sunar. Ebeveynler, öğretmenler ve toplumun diğer üyeleri, çocukların oyun deneyimlerini zenginleştirmek ve oyunun sağladığı fırsatları en iyi şekilde değerlendirmek için çaba göstermelidir. Bu sayede çocuklar sağlıklı bir şekilde gelişirken, keyifli bir oyun deneyimi yaşayabilirler.

KAYNAKÇA

Akaroğlu, G., Nadire, D. A. Ğ., Beserek, S., Selvi, M., & Altıparmak, Ş. (2019). Ebeveyn-çocuk iletişiminde oyunun rolü. *Karatay Sosyal Araştırmalar Dergisi*, (3), 208-228.

Ayaydın, A. (2011). Çocuk gelişiminde bir oyun olarak sanat ve resim. *Elektronik sosyal bilimler dergisi*, *10*(37), 303-316.

Çelik, A., & Şahin, M. (2013). Spor ve çocuk gelişimi. *International Journal of Social Science*, *6*(1), 467-478.

Egemen, A., Yılmaz, Ö., & Akil, İ. (2004). Oyun, oyuncak ve çocuk. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 5(2) : 39 - 42

Esen, M. A. (2008). Geleneksel çocuk oyunlarının eğitimsel değeri ve unutulmaya yüz tutmuş Ahıska oyunları. *Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, *21*(2), 357-367.

Gamze, İ. N. A. N. (2018). Oyun ve tarihsel olarak oyunun eğitimdeki yeri. *Ulusal Eğitim Akademisi Dergisi*, *2*(1), 66-78.

Koçyiğit, S., Tuğluk, M. N., & Mehmet, K. Ö. K. (2007). Çocuğun gelişim sürecinde eğitsel bir etkinlik olarak oyun. *Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Dergisi*, (16), 324-342.

Özyürek, A., Şahin, F. T., & Gündüz, Z. B. (2018). Nesilden nesile kültürel aktarımda oyun ve oyuncakların rolü. *Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, *27*(1), 1-12.

Pehlivan, H. (2016). The role of play on development and learning Oyunun gelişim ve öğrenmedeki rolü. *Journal of Human Sciences*, *13*(2), 3280-3292.

Tuğrul, B., Menekşe, B. O. Z., Uludağ, G., Aslan, Ö. M., Çelik, S. S., & Çapan, A. S. (2019). Okul öncesi dönemdeki çocukların okuldaki oyun olanaklarının incelenmesi. *Trakya Eğitim Dergisi*, *9*(2), 185-198.

Özer, M., Gürkan, A. C., & Ramazanoğlu, O. (2006). Oyunun çocuk gelişimi üzerine etkileri. *Fırat Üniversitesi Doğu Araştırmaları Dergisi*, *4*(3), 54-57.

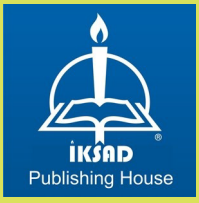
Turgut, H., & Yılmaz, S. (2010). Ekolojik temelli çocuk oyun alanlarının oluşturulması.

Ünal, M., (2009). Çocuk gelişiminde oyun alanlarının yeri ve önemi. *İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, *10*(2), 95-110.

Vygotsky, L. S. (1998). Gelişimde oyunun rolü.

Yasemin, K. A. T. I. Malatya Geleneksel Çocuk Oyunları ve Çocuk Gelişiminde Oyunun Rolü. *AKRA Kültür Sanat ve Edebiyat Dergisi*, *8*(22), 309-338.

Yayan, E. H., & Zengin, M. (2018). Çocuk kliniklerinde terapötik oyun. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, *7*(1), 226-233.





ISBN: 978-625-367-362-8