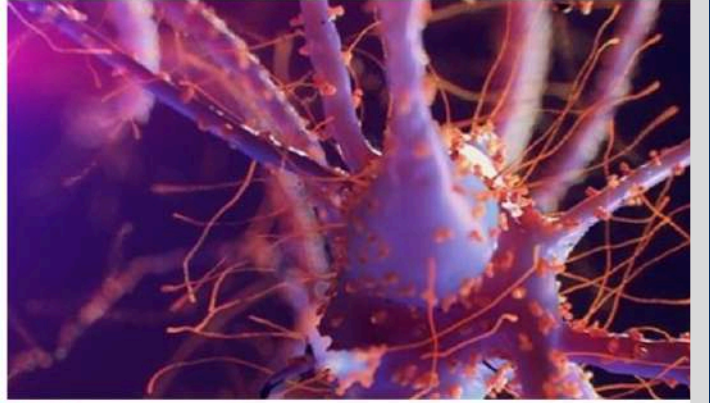
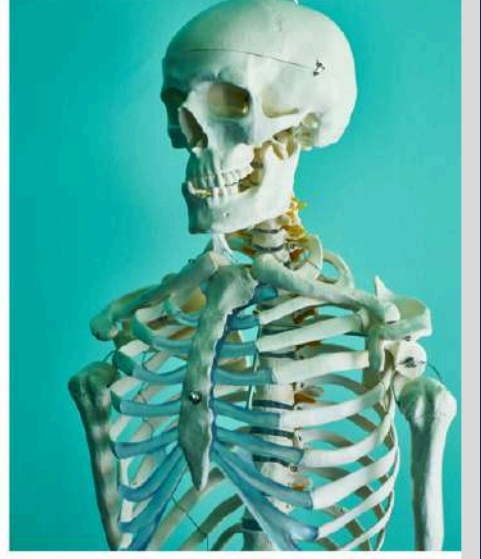


# YÜTBAT

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL BÜLTENİ







*“ Hayatta en hakiki mürşit ilimdir,  
fendir; ilim ve fenden başka yol gösterici  
aramak gaflettir, dalalettir, cehalettir. ”*



*K. Atatürk*

# İÇİNDEKİLER :

## GİRİŞ 03

Dekanımızın Ön Sözü  
Danışmanımızın Ön Sözü  
YÜTBAT Başkanının Ön Sözü  
Editör Ekibi

## BEYNİN SIRLARI: NÖROLOJİDE SON GELİŞMELER 08

Bilişsel Nörobilim  
Inside the OR  
Sinir Sistemi ve Bağımlılık

## ENDOKRİN SİSTEMİ: HORMONEL DENGELİK VE SAĞLIK 20

Endokrin Sağlığımız  
Kafein Bağımlılığı ve Genetik  
Sporun Geleceği

## ACİL VAKALARI 30

**YEDİTEPE'DEN UZAYA 33****ÖĞRENCİ MAKALELERİ 27**

Kawasaki Disease in Children  
Seasonal Affective Disorder  
Smith-Lemli-Opitz Syndrome

**KULÜP TANITIMLARI 64**

Fakültesi Bilimsel Araştırmalar  
Topluluğu (YÜTBAT)  
European Medical Students  
Association (EMSA)  
Türk Tıp Öğrencileri Birliği (TÖB)  
Yeditepe Üniversitesi Tıp

**DEĞİŞİM ÖĞRENCİLERİMİZDEN 71  
GELENLER**

## DEKANIMIZIN ÖN SÖZÜ



*Prof. Dr. Sina Ercan*

**Yeditepe Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı**

Değerli Okuyucular,

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Topluluğu (YÜTBAT) üyeleri tarafından ilki 2012 yılında çıkartılan dergimizin 2024 sayısı elinizde bulunmaktadır. Tıp Fakültesi öğrencilerimiz her yıl büyük özveri ile düzenledikleri Ulusal Tıp Öğrencisi kongrelerinin bu yıl 17'incisini düzenliyorlar. YÜTBAT öğrenci kongresi, tıp fakültesi öğrencileri için akran ve meslektaşları ile bir yere gelip, bilgi birikimlerini aktarma, bilimsel tartışma ortamlarına katkıda bulunma fırsat ve tecrübesini sunmaktadır.

Kongre başkanı ve düzenleme kurulu üyelerimiz her yıl daha da yükselttikleri çita ile, gerek bilimsel içerik ve gerekse sosyal programlar açısından YÜTBAT kongrelerini bir marka haline getirmişlerdir. Farklı şehirlerdeki Tıp Fakültelerinden gelen çok sayıda Tıp Öğrencisi, bu yıl da akademik çalışma ve başarıları ile alanlarında birer dünya markası olmuş birçok öğretim üyesinden tecrübelerini dinleme ve vizyon kazanma şansı bulacaklar.

YÜTBAT ekibi kongreye katılan öğrencilere takip edecekleri bilimsel sunum ve oturumların yanında okumaları için ayrıca bu YÜTBAT dergisini de hazırladılar. Dergide kongre hazırlıklarından notlar dışında beyin ve sinirbilim dünyasına bir bakış, farklı vitamin ve hormonların sağlıklı yaşam ile ilişkisi, günümüzde çok yönlü ve önemli bir sorun haline gelen bağımlılıklar ve yine yaşantımızın diurnal ritmi ile bir uyum yakalayabilmenin püf noktaları gibi önemli ve bilgilendirici yazılar bulacaksınız. Tıp Fakültesi öğrencilerimizin bir yıl boyunca katıldıkları sosyal sorumluluk projeleri, bilimsel aktiviteleri, ilginç fikir yazıları ve röportajlar gibi daha çok zengin içerik sizleri bekliyor.

Kısa süre önce 28. dönem Tıp Fakültesi öğrencilerine beyaz önlüklerinin giydirildiği Tıp Fakültemiz Türkiye'nin en köklü Tıp Eğitimi Kurumları arasındadır. Bugüne kadar almış olduğu sağlık alt yapısı ve tıp eğitimi alanlarındaki uluslararası akreditasyonlarıyla ve Amerika Birleşik Devletleri'nden Çin'e kadar çok geniş bir yelpazedeki eğitim işbirlikleri ile kendisine uluslararası çok saygın bir yer edinmiştir.

Kendilerine sunulan böylesine güçlü bir alt yapıda eğitim alan öğrencilerimiz de bu imkanların hakkını vererek hocaları ile birlikte birçok bilimsel aktivite ve çalışmaya imza atmaktalar. Gerek sosyal ve gerekse bilimsel yönden yıl boyu gerçekleştirdiklerini kağıda döktükleri ve son derece zengin ve doyurucu bulduğum bu yılki YÜTBAT dergisini sizlerin de çok beğeneceğini düşünüyorum ve hepinize iyi okumalar diliyorum.

## DANIŞMANIMIZIN ÖN SÖZÜ

Değerli Okuyucular,

Öncelikle bu yıl Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Topluluğu'nun (YÜTBAT) danışmanı olarak görevlendirilmiş olmaktan büyük bir onur ve mutluluk duyduğumu sizlerle paylaşmak istiyorum. Tıp fakültemizin yetenekli ve özverili öğrencileriyle birlikte çalışmak, onların bilimsel araştırma süreçlerine katkıda bulunmak ve onlara rehberlik etmek benim için son derece değerli ve anlamlı bir süreç oldu.

Bu değerli süreçte, YÜTBAT yönetim kurulu üyeleri ve alt komiteleri, çok yoğun ve özverili bir şekilde çalıştı. Hem 17. Ulusal YÜTBAT Öğrenci Kongresi'nin hazırlıklarını tamamladılar, hem de zengin bir içerikle bu bülteni hazırladılar. YÜTBAT, bu bültenle siz değerli okuyuculara, gerçekleşecek kongrenin bilimsel, sosyal programları ve atölye çalışmaları ile de katılımcılara tıbbi, sosyal ve kültürel alanlarda yeni ufuklar açmayı ve farkındalık yaratmayı amaçladılar.

Gelenekselleşen Öğrenci Kongremiz bu yıl uzun bir aradan sonra yüz yüze gerçekleşecek. Kongremiz için Türkiye'nin her bir köşesinden gelecek olan tıp öğrencilerini üniversitemizde ağırlayacak olmaktan dolayı mutluluk duymaktayız. Kongremizde bu yıl farklı temalarda oturumlar yapılacak. Alanında saygın öğretim üyeleri bu oturumlarda mesleki bilgilerini ve deneyimlerini paylaşırken, bir yandan da katılımcı öğrenciler kendi yaptıkları bilimsel çalışmalarını sunma şansı bulacaklar.

Bu etkinlikler için çok heyecanlı ve özverili olarak çalışan bu gençlerin, yeteneklerini ortaya çıkarmaları ve bilime katkıda bulunmaları, geleceğe yönelik ümidimizi artırmakta. Bu vesileyle, kongrenin düzenlenmesi ve bültenin hazırlanmasında katkıda bulunan başta Yönetim Kurulu başkanı Can Bora Tümerli olmak üzere, yönetim kurulu üyelerine, ekip arkadaşlarına, ve öğrencilerimize, katkıda bulunan tüm öğretim üyelerimize çok teşekkür ederim. Ayrıca, desteklerini bizden esirgemeyen Sayın Dekanımız Prof. Dr. Sina Ercan'a, Rektörümüz Prof. Dr. Canan Aykut Bingöl'e ve kurucu başkanımız Sayın Bedrettin Dalan'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyor, size keyifli okumalar diliyorum.



*Dr. Öğr. Üyesi  
Elif Çiğdem Keleş*

**YÜTBAT Danışmanı**

## YÜTBAT BAŞKANININ ÖN SÖZÜ



*Can Bora Tümerli*

**YÜTBAT Başkanı**

Değerli Araştırmacılar, Öğrenciler ve Bilim Tutkunları,

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Topluluğu (YÜTBAT) adına sizleri bu senenin YÜTBAT bilimsel dergisiyle selamlamaktan büyük bir onur duyuyorum. Topluluğumuzun bu seneki başkanı olarak, her geçen yıl artan heyecan ve azimle bilim dünyasına katkıda bulunma misyonumuzu sürdürdüğümüzü belirtmek isterim.

Bu yıl, tıbbi bilimler alanında birçok yenilikçi çalışmaya ev sahipliği yapmanın gururunu yaşıyoruz. Dergimiz, yalnızca üniversitemizden değil, ulusal düzeyde de önemli araştırmalara yer vererek, bilimsel bilgi paylaşımını ve işbirliğini teşvik etmeyi amaçlamaktadır. Tıbbi araştırmalar, insan sağlığını ve yaşam kalitesini iyileştirme yolunda kritik bir rol oynamaktadır ve biz de bu yolda adım atan her bireyi desteklemeye kararlıyız.

Dergimizin bu sayısında, özellikle son dönemde hızla gelişen tıbbi buluşlar, genetik araştırmalar, farmakoloji ve klinik uygulamalar üzerine makalelere yer verdik. Bu çalışmalar, tıp dünyasında karşılaşılan zorluklara yenilikçi çözümler sunmakta ve gelecekteki araştırmalar için sağlam bir temel oluşturmaktadır. Ayrıca, genç araştırmacılarımızın projeleri ve başarı hikayeleri ile geleceğin bilim insanlarına ilham vermeyi hedefliyoruz.

YÜTBAT olarak, bilimin sınırlarını zorlayan, merak eden ve sorgulayan zihinleri desteklemeyi sürdüreceğiz. Bilimsel merak ve yenilikçiliğin önemine inanan bir topluluk olarak, siz değerli okuyucularımızı bu serüvenin bir parçası olmaya davet ediyoruz. Hep birlikte daha aydınlık bir gelecek inşa edebiliriz.

Dergimizin hazırlanmasında emeği geçen tüm yazarlara, editörlere ve destekçilere teşekkürlerimi sunarım. Bilim dünyasına katkıda bulunmaya devam edeceğimiz yeni bir yılın başlangıcında, hepimize başarılı ve verimli bir araştırma dönemi diliyorum.



# Editör Ekibimiz

BAŞ EDITÖR:

**TUĞÇE BAŞOL**

BÜLTEN EDITÖR EKİBİ

**İDİL İŞERİ**

**BAHAR GÜLEÇ**

**GÜNKUT EGE KARATABAN**

İÇERİK YÖNETİCİSİ

**CAN BORA TÜMERLİ**

**ZEYNEP DİLA ÖZTURAN**

YAZARLAR

**BAHAR GÜLEÇ**

**EGE ÖZMENEKŞE**

**İDİL İŞERİ**

**CAN BORA TÜMERLİ**

TEŞEKKÜR

**PROF.DR. MURAT AYDIN SAV**

**ASST.PROF. AİKATERİNİ PANTELİ, MD**

**DOÇ.DR. BEGÜM AYDOĞAN MATHYK**

**PROF. DR. FAHRETTİN KELEŞTEMUR**

**PROF.DR. MEHTAP KAÇAR**

**PROF. DR. DENİZ KIRAÇ**

**PROF.DR. ECE GENÇ**

**DR. ÖĞR. Ü. EMİN GÖKHAN GENCER**



# BEYİNİN SIRLARI

## SİNİR BİLİMDE SON GELİŞMELER

18:54:12  
ScDur 1:59m  
TR 5440  
TE 100  
FOV 210  
THK 5.0/1.0

↔  
GC NONE

18:54:12  
ScDur 1:59m  
TR 5440  
TE 100  
FOV 210  
THK 5.0/1.0

↔  
GC NONE

head  
05-11-2022

Sc 3.3-SI 9  
T1FFE /M  
head  
T1 5mm  
19:00:41  
ScDur 3:45m  
TR 21  
TE 4.6  
Flip 20  
FOV 256

↑  
THK 5.0/0.5  
GC NONE

head  
05-11-2022

Sc 3.3-SI 10  
T1FFE /M  
head  
T1 5mm  
19:00:41  
ScDur 3:45m  
TR 21  
TE 4.6  
Flip 20  
FOV 256

↑  
THK 5.0/0.5  
GC NONE



# BİLİŞSEL NÖROBİLİM

**Prof.Dr. Murat Aydın Sav**

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi | Tıbbi Patoloji

## Kognitif Fonksiyonlar Nelerdir ?

Beyin tarafından gerçekleştirilen düşünme, öğrenme, hafıza, dikkat, dil, problem çözme, karar verme ve duygusal düzenleme gibi bir dizi zihinsel aktiviteyi içeren bilişsel süreçlerdir. Kognitif fonksiyonlar, beynin farklı bölgeleri arasındaki etkileşimlerle gerçekleştirilir. Kognitif fonksiyonlar, kişinin günlük yaşamındaki işlevleri gerçekleştirmesine yardımcı olan temel zihinsel süreçlerdir. Problemlerle karşılaşan kişi çözümde kognitif fonksiyonlarını kullanır. Yeni bir dil öğrenirken veya bir şarkıyı anımsamaya çalışırken kognitif fonksiyonlar kullanılır. Kognitif fonksiyonlar süreklidir, tüm yaşam boyu gelişir ve değişir. Çocukluk döneminden başlayarak yetişkinlik ve yaşlılık dönemine kadar, kognitif süreçlerin gelişimi ve yaşlanmayla ilişkili değişiklikler gözlemlenebilir. Bu nedenle, kognitif fonksiyonlar üzerine yapılan araştırmalar, insanların yaşam kalitesini artırmak ve bilişsel bozukluklar gibi sorunlarla başa çıkmak için önemlidir.



## Nörobilim Nedir?

Sinir sisteminin, beyin omurilik, çevresel sinirler) yapı ve işlevlerini araştırır. Sinir sistemi yapılarının embriyolojisi, fizyolojisi, evrimini araştıran disiplin biyolojik, kimyasal, fiziksel ve matematiksel yöntemlerden yararlanır. Nörobilim alt dalları arasında bilişsel nörobilim (zihinsel süreçlerin beyindeki temellerini inceleyen), nöroloji (sinir sistemi bozukluklarını ve hastalıklarını inceleyen), nöropsikoloji (zihinsel işlevlerin beyin hasarıyla nasıl etkilendiğini inceleyen), sinirbilim (sinir hücrelerinin ve sinir ağlarının işleyişini inceleyen) ve birçok alt alan da bulunur.

## Bilişsel Nörobilim Nedir?

Zihinsel süreçlerin, özellikle de düşünme, öğrenme, hatırlama, dikkat ve dil gibi alanlardaki faaliyetlerin, beyindeki sinirsel süreçlerle ilişkisini inceleyen bir disiplindir. Bu alan, nörobilim, psikoloji, bilgisayar bilimi, felsefe, davranışsal nörobilim, bilişsel psikoloji, duyuşsal nörobilim, fizyolojik psikoloji ile kesişen bir bilimdir. Bilişsel nörobilim hesaplama modellemesine dayanan kanıtlara dayanır. Kullanılan yöntemler, psikofizik ve bilişsel psikoloji, fonksiyonel nörogörüntüleme, elektrofizyoloji, bilişsel genomik ve davranışsal genetik deneysel süreçleri içerir. Kullandığı teknikler arasında modern görüntüleme teknikleri (manyetik rezonans görüntüleme - MRG) ve elektrofizyoloji yöntemleri bulunur.

Beyindeki aktivite ile zihinsel süreçler arasındaki ilişkiyi araştırır. İnsanların nasıl öğrendiğini, karar verdiğini, dikkat odaklaması, bellek kullanımı araştırılır. Bilişsel nörobilim, eğitim, nöropsikoloji, yapay zekâ ve pazarlama gibi birçok alanda kullanılabilir. Bu disiplinin amacı, insan zihnini daha iyi anlamak ve bu anlayışı kullanarak daha iyi bir yaşam kalitesi sağlamak için kullanışlı bilgiler elde etmektir.

Beynin bazı kısımlarındaki nöronlar en yaşamsal rolleri oynarlar. Serebral korteksin farklı lobları ile birlikte nöral bir perspektif ile karmaşık bir biliş anlayışı oluşturulmaya çalışılır. Bilişsel bozuklukları olan klinik olguların beyin lezyonları incelenerek bilişsel nörobilim önemli veri tabanları elde edilir. Sağlıklı beyinlerden oluşan kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak, fonksiyon bozukluklarının bağlantıları ortaya konur. Hasarın beyin sinirsel ağlarını değiştirerek bellek, öğrenme gibi temel bilişsel süreçleri koparak veya kesintiye uğratarak olağan çalışmasını bozar. Farklı yöntemlerle sinir ağlarını karşılaştırmalı olarak ele alınarak ortaya çıkan bilişsel süreçlerin aydınlatılmasında ve anlaşılmasında kullanılır.



## Bilişsel Nörobilimin Tarihçesi ve Gelişimi

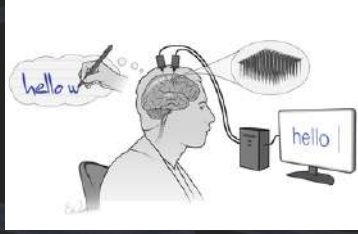
Yirminci yüzyılın ikinci yarısının başlarında (1950-60) deneysel psikoloji, nöropsikoloji ve nörobilimdeki yaklaşımlarla bilişsel nörobilimin kuramsal temelleri atıldı. Önceleri kullanılmaya başlayan EEG (insan EEG 1920) ve MEG (1968)'den sonra 1980'lerde TMS (1985) ve fMRI (1991), PET, SPECT giderek daha fazla kullanılan yöntemler oldu. Bütünleştirici nörobilim, veritabanlarındaki verileri birleştirmeye ve biyoloji, psikoloji, anatomi ve klinik uygulama gibi çeşitli alan ve ölçeklerden birleştirilmiş tanımlayıcı modeller oluşturmaya başladı. 2014 yılında Stanislas Dehaene, Giacomo Rizzolatti ve Trevor Robbins, okuryazarlık, aritmetik, motive edilmiş davranış ve sosyal biliş gibi karmaşık insan işlevlerini destekleyen yüksek beyin mekanizmaları üzerindeki öncü araştırmaları ve bilişsel ve bilişsel anlama çabaları için Beyin Ödülü'ne layık görüldü. Brenda Milner, Marcus Raichle ve John O'Keefe "bellek ve biliş için özel beyin ağlarının keşfi için" Nörobilimde Kavli Ödülü'nü aldılar " ve O'Keefe, Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü; aynı yıl -Britt Moser ve Edvard Moser "beyinde bir konumlandırma sistemi oluşturan hücre keşiflerinden dolayı" ödül kazandılar. Wolfram Schultz, Peter Dayan ve Ray Dolan, 2017 yılında, karar verme bozukluklarını içermek üzere insan davranışlarının anlaşılması için geniş kapsamlı etkileri olan öğrenmeyi ödül ile ilişkilendiren beyin mekanizmalarının multidisipliner analizleri için Beyin Ödülü'ne layık görüldü.



## Bilişsel Nörobilimdeki Son Gelişmeler

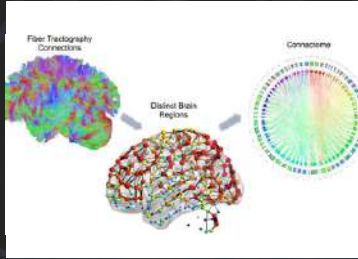
Bilişsel nörobilim sürekli gelişmekte olup geldiği son noktanın kesin olarak tanımlanması zor olabilir. Bu disiplinin içindeki yan dallar arasında bulunanlar:

**1- Yapay Zekâ ve Sinir Bilim Entegrasyonu:** Yapay zekâ ve derin öğrenme gibi alanlardaki ilerlemeler, bilişsel sinirbilim araştırmalarına büyük katkılar sağlamaktadır. Beynin karmaşık süreçlerinin anlaşılmasında, yapay zekâ modelleri ve sinir ağları kullanılarak beyin aktivitesinin öngörülebilmesi gibi yeni yaklaşımlar geliştirilmiştir.



**2- Beyin Bilgisayar Arayüzleri:** BCI teknolojileri, beyin aktivitesini kaydederek bilgisayar arayüzlerine dönüştürmeyi amaçlar. Bu alandaki ilerlemeler, nörolojik hastalıkların tedavisi, nöroprotezlerin geliştirilmesi ve iletişim araçlarının yeniden tanımlanması gibi alanlarda potansiyel yenilikler yoldadır.

**3- Bireyselleştirilmiş Tedavi Yaklaşımları:** Bireyler arasındaki beyin işlevi farklılıklarını ve bu farklılıkların bilişsel ve duygusal sağlık üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için giderek daha fazla kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirilmektedir. Bu sayede nörolojik ve psikolojik bozuklukların daha etkili tedavilerinin geliştirilmesine yardımcı olunması beklenmektedir.



**4- Beyin Ağlarının Topografik Analizi:** Beyin ağları, karmaşık bir yapıya sahiptir ve farklı bölgeler arasındaki bağlantıların topolojik özellikleri hakkındaki bilgiler artmaktadır. Son gelişmeler, bilişsel ağların topolojik özelliklerini anlamak için ağ teorisi ve grafik teorisi gibi matematiksel araçları kullanmayı içermektedir.

**5- Nöroplastisite ve Öğrenme:** Nöroplastisite araştırmaları beyin nasıl değişebileceği ve öğrenme süreçlerinin nasıl beyindeki yapıları etkileyebileceği konusundaki anlayışımızı genişletmektedir. Dolayısıyla öğrenme bozuklukları ve iyileştirme programlarının geliştirilmesi yakın gelecekte kullanıma girebilecektir.



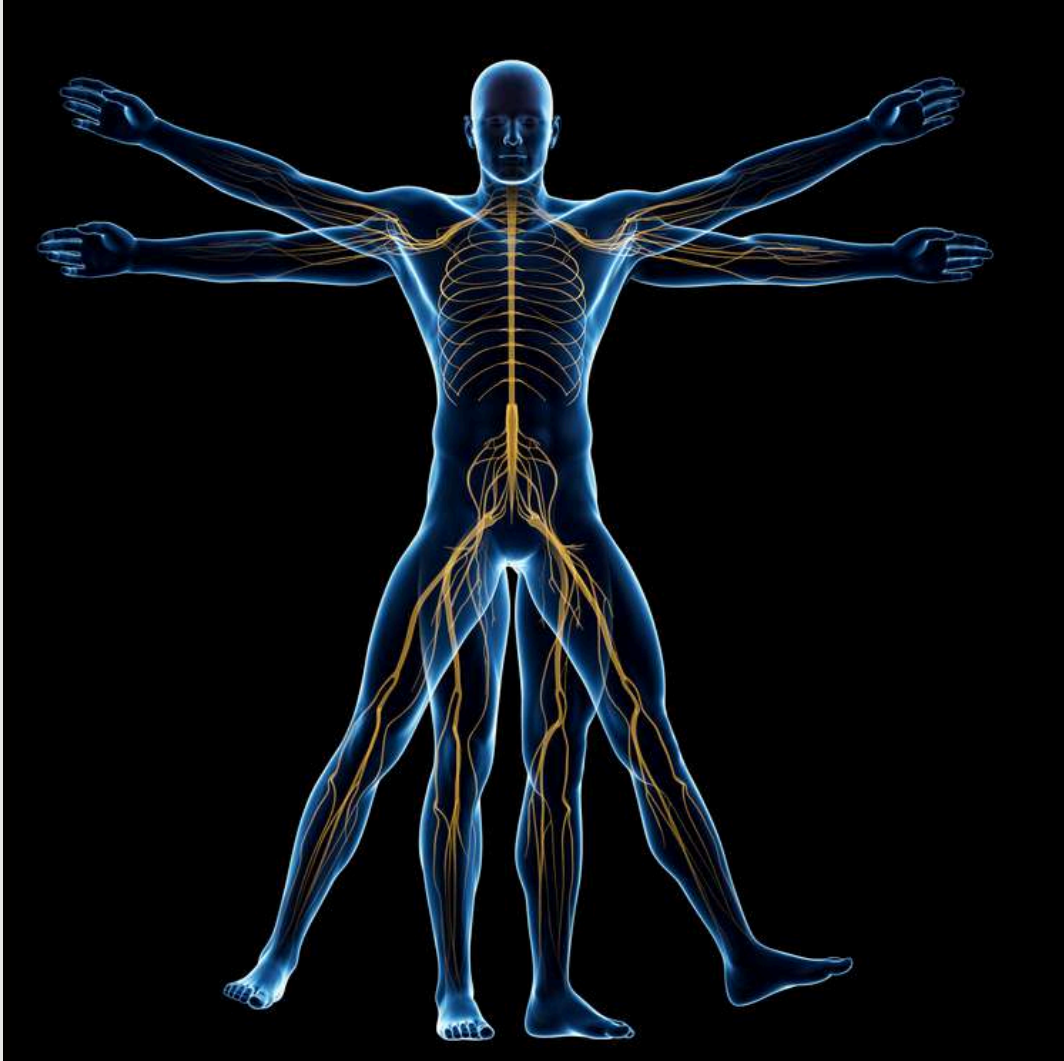
## Sonuç

Bilişsel sinirbilim, yeni teknolojilerin ve araştırma yöntemlerinin sürekli geliştirilmesiyle hızla ilerlemektedir. Bu sayede insan zihni ve davranışlarının daha derin bir anlayışını sağlamak ve bilişsel, duygusal sağlığını iyileştirmede kullanılacak uçsuz bucaksız süreçleri doğuracaktır.

### Yazarın notu:

- Köşe yazısı niteliğindeki bu yazının hazırlanmasında yararlanılan eserler:
- Kandel E (editör). Principles of Neural Science. 2021, 6th. Edition, McGraw Hill
- Eagleman D. Beyin, Senin Hikâyen. Domingo Yayınları, Nisan 2023, 7. Baskı
- Bilişsel nörobilim - Vikipedi (wikipedia.org)
- Kılıç T. Yeni Bilim: Bağlantısallık ve Yeni Kültür: Yaşamdaşlık. Ayrıntı Yayınları, 2021

*YÜTBAT Dergisi'nde yayımlanmak üzere bu çalışma konusu dönem 3 tıp öğrencilerinin yaptığı anket sonucunda belirlenmiştir. Yazar tarafından önerilen diğer iki konu "Beyin Bankaları" ile "Sanal Otopsi (Virtual Otopsi)" idi. En fazla oyu alan "Kognitif Fonksiyonların Sinirbilimsel İncelenmesi" kaleme alınmıştır*





# " INSIDE THE OR: AN EXCLUSIVE INTERVIEW WITH A TRAILBLAZING NEUROSURGEON "

**Asst. Prof. Aikaterini Panteli, MD**

Neurosurgery Department of Yeditepe University | Medical School



## **1. What is the foundational role of neuroplasticity in learning and cognitive function?**

A: Neuroplasticity is the ability of the brain to reorganize and adapt to serve learning and cognitive functions. It is more prominent in childhood but it continues throughout life if enough diverse stimuli exist. It is also responsible for coping with stress and new challenges. On the other hand, it can be responsible for the maladaptive mechanisms of stress. New stimuli make our neural circuits evolve. Continuous and repeated exposure strengthens the dendritic spines emerging from your dendrites resulting in memory consolidation. The dendritic spines look like small branches sprouting from a tree. The more systematically you study, the more you feed your little tree.

## **2. What is your opinion on the latest developments in neurosurgery? How can students take advantage of those developments?**

A: I believe that the use of virtual reality, 3D anatomy atlases, image-guided operations, and preoperative screening visualization techniques are the breakthroughs in neurosurgery. We are now able to visualize structures to better plan surgeries and neuroanatomy is better understood. Also, new materials have emerged, allowing hands-on education reducing (but not eliminating) the use of cadaveric specimens.

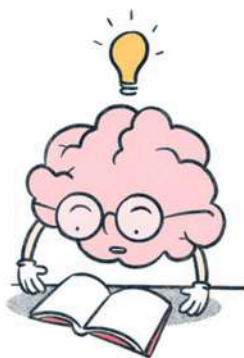
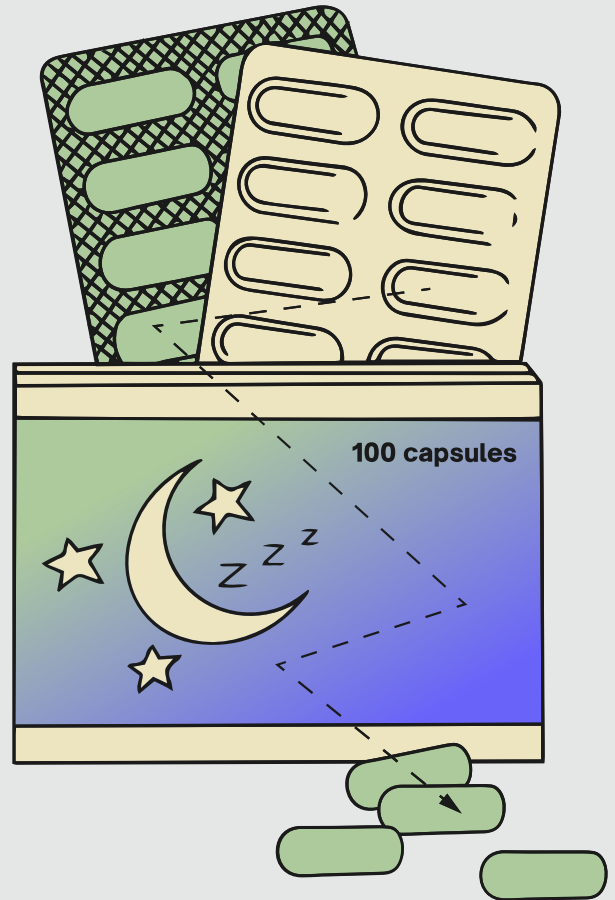
### 3. What is the most common addiction? What are the implications?

A: When we are thinking of addiction we only think about illicit drugs, smoking, alcohol, or gambling. I believe that mobile devices and social media are by far more addictive. Always in our hands, within arms reach, no one is forbidding them, a false need of existence. Addiction according to the American Psychiatric Organization is a state of psychological and/or physical dependence on the use of drugs or other substances, OR activities or behaviors. The mobile devices belong to the latter. Think of the long hours you spend doom scrolling. The time that you would be bored (waiting for the bus for example), your brain is intaking useless information. This is killing the new ideas before they are even born. Excessive social networking, cyber-bullying, and cancel culture are detrimental to young people's mental health. And people are lonelier than ever because face-to-face communication is suffering. Put the phone down. Change is difficult but it is possible. Ask for professional help, if you feel you need it.



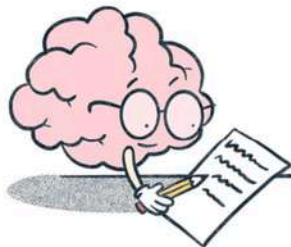
#### 4. Recently a lot of students have sleeping problems and they tend to use melatonin pills. What do you think about it?

A: This is linked to mobile device addiction. It has a physiological basis. Blue light emitted from the devices interferes with the melatonin metabolism, interfering with the normal sleep induction and sleep stages, so I would suggest students try to limit screen exposure before bedtime. Keeping a regular sleep schedule and exercise can also help. Studies also suggest cognitive behavior therapy. Not everything goes away with a pill. And good sleep is important for consolidating memory bringing us back to the little tree you need to feed that I mentioned earlier.



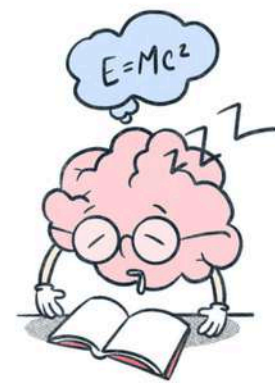
*introduce*

new information  
to the brain



*jot down*

important info &  
review until tired



*go to sleep!*

let your brain convert  
that info to memory



# SİNİR SİSTEMİ VE BAĞIMLILIK

Prof. Dr. Ece Genç

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi | Tıbbi Farmakoloji

## 1- Kokain, Metamfetamin gibi santral sinir sistemi stimülanları insan beyinde neden bağımlılığa yol açmaktadır? Bu bağımlılığı nasıl tersine çevirebiliriz?

Kokain de metamfetamin de beyinde dopaminin sinir kavşağındaki konsantrasyonunu artırır. Kokain bu etkisini presinaptik yüzdeki dopamini sinir ucuna geri alan taşıyıcısını inhibe ederek gösterirken, metamfetamin presinaptik sinir ucunda veziküllerdeki taşıyıcıyı inhibe edip dopaminin depolanmasını önleyip, sinapsa saliverilmesine neden olur. Kokain pahalı bir bileşiktir, Batı Afrika ve Latin Amerika'dan gelen kokain Türkiye'den Avrupa, Kuzey Amerika ve Karayiplere gönderilir. Ülkemizde 2009 yılında kullanılmaya başlayan metamfetaminin son yıllarda kullanımı çok artmıştır, ucuz olarak elde edilebilmesinin bunda rolü büyüktür. Bu bileşikler kullanıldıklarında dopamin artışına bağlı olarak öfori dediğimiz zevk veya heyecanın şiddetli olarak yaşandığı deneyimlere neden olurlar. Bireyleri bu ilaçlara bağımlı kılan işte bu heyecan arayışıdır. Ne yazık ki bir süre sonra organizmada oluşturdukları toksik etkiler yüzünden bağımlıların genel durumları kötüleşir. Bağımlı olan bireylerin bu bileşikten kurtulmaları çok zordur ve kesin bir antidotu da bilinmemektedir. Ama özellikle gençler yapıcı aktivitelere yönlendirilerek, sosyalleşmeleri arttırılarak bu ilaçların pençesine düşmeleri engellenebilir. Gençlerin arkadaşları ile ilgilenmeleri, çevrelerinden kopan, davranışları değişen dostlarının sorunlarına eğilmeleri, bu çıkmaz sokakta kaybolmalarını önleyebilir.





## 2- Öğrenciler zaman zaman Metilfenidat etken maddeli dikkat arttırıcı ilaçlara başvurabiliyor. Bu ilaçların beyindeki reseptörlere etkisi nasıldır? Bağımlılık yapıcı unsurlar bulunmakta mıdır?

Metilfenidat da amfetamin türevi ilaçlar gibi dopamin taşıyıcısını inhibe ederek etki gösterir. Dikkat bozukluğu olan çocuklar zayıf dopamin sinyalleri ürettikleri için bu ilaçtan yararlanırlar. Gençler arasında herhangi bir rahatsızlığı olmadan bu ilaçların dikkati arttırmak için kullanılması zararlıdır. Bağımlılık yapıcı potansiyeli beyne girişi yavaş olduğu için kokaine göre zayıftır. Yine de bağımlılık oluşturma potansiyeli vardır.

## 3- Sentetik opioidlerin insanlarda bağımlılık yapıcı yönleri literatürde defalarca kanıtlanmıştır. Peki bu opioidleri insanlık olarak neden kullanmayı bırakmıyoruz? Opioid'lerin farmakolojik etkileri insanları nasıl etkilemektedir?

Opioid ilaçlar bilinen en güçlü analjeziklerdir. Morfin, Haşhaş (*Papaver somniferum*) adlı bitkiden elde edilir. Daha çok santral sinir sisteminde yoğunlaşmış mu (  $\mu$  ), delta (  $\delta$  ) ve kapa (  $\kappa$  ) gibi opioid reseptörleri ile etkileşir. Analjezik, solunum depresyonunu, öfori ve bağımlılık oluşturu eylemlerinden başlıca mu reseptörleri sorumludur. 1680' de İngiliz hekim Thomas Sydenham 'insanların acılarını, ağrılarını geçirmekte hiçbir şey morfin kadar etkili değildir' diyerek morfinin analjezik gücünün önemini belirtmiştir. Günümüzde de şiddetli ağrıların giderilmesinde morfin ve benzeri sentetik bileşiklere gereksinim duymaktayız. Son yıllarda bağımlılık potansiyeli ve solunum depresyonu etkileri daha zayıf olan ilaçlar elde etmek için butorphanol and nalbuphine gibi kapa agonistleri geliştirilmiş, ama bu bileşiklerin disforik (öforinin tersi) etkileri güçlerini kısıtlamıştır.





# ENDOKRİN SİSTEMİ:

*Hormonal Denge ve Sağlık*



# ENDOKRİN SAĞLIĞIMIZ BİZİ NASIL ETKİLİYOR?

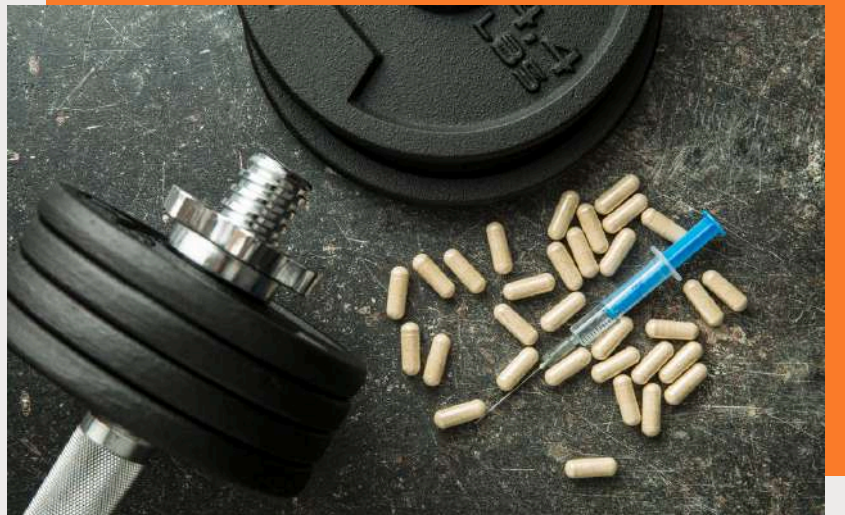
**Prof. Dr. Fahrettin Keleştemur**

Yeditepe Üniversitesi Hastaneleri Tıbbi Direktörü  
İç Hastalıkları | Endokrinoloji

## 1. Spor yapan insanların dışarıdan anabolik steroid kullanması insan sağlığı için birçok sorun teşkil etmekte. Sizin anabolik steroid kullanımının vücut üzerinde ileriye dönük etkileri hakkındaki düşünceleriniz nelerdir?

Anabolik steroidler testosteron benzeri ilaçlardır, testosteron eksikliği olan durumlarda (erkek hipogonadizmi) kullanılır. Özellikle sporcularda fiziksel yapıyı düzeltmek, güç ve performans artırıcı etkilerinden dolayı endikasyon dışı yanlış kullanım çok yaygındır. Lösemili hastalarda kemik iliğinin uyarılması, aplastik anemi gibi bazı özel durumlarda dikkatli bir şekilde kullanılmaktadır. Anabolik steroidlerin bu durumlar dışında kullanılmaları uygun değildir ve çok sayıda yan etkiye yol açarlar.

Erkeklerde sperm sayısında azalma ve testis boyutlarında küçülme en yaygın yan etkilerdir. Kadınlarda ise meme dokusunda azalma, ses kalınlaşması ve kılınmada artma en çok rastlanan androjenik yan etkilerdir. Anabolik steroidler endikasyon dışında kesin olarak kullanılmamalıdır.

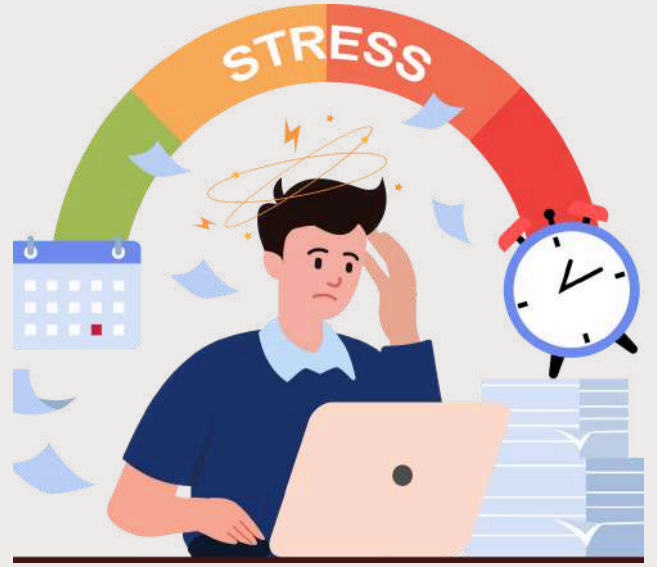




## 2. Günümüz dünyasında şehir hayatı insanlarda stres faktörünü öne çıkarmaktadır. Stres faktörünün endokrin hastalıklarına olan etkisi nedir?

Aşırı stres hormonal sistemi derinden etkiler. İnsanların stres ile başa çıkabilme yetenekleri kişiden kişiye değişiklik gösterir. En önemli stres hormonu kortizoldür. Aşırı strese maruz kalma depresyon gibi psikolojik sorunlara,

cinsel fonksiyon bozukluklarına (kadınlarda adet düzensizliği, genellikle amenore) ve stres ile ilişkili bedensel bozukluklara (kronik yorgunluk ve fibromiyalji) yol açabilir. Günümüzde özellikle metropollerde yaşam ciddi boyutlarda stres nedenidir. Aşırı çalışma, uyku problemleri, sağlıksız beslenme, sürekli olarak bir şeye yetişme endişesi, yeterli fiziksel aktivite yapamama gibi şehir hayatının olumsuz etkileri stres ile ilişkili bedensel bozuklukların yaygın bir şekilde görülmesine yol açar.



## 3. Tiroid ve adrenal bezden salgılanan hormonların (Kortizol, Aldosteron) salgılanmaması durumunda hayati öneme sahip olması nasıl açıklanabilir? Sizin görüşleriniz nelerdir?

Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonları ve adrenal bezlerden salgılanan kortizol hormonu hayatın devamı için gerekli olan hormonlardır. Hipotiroidi ve adrenal yetmezlik mutlaka tedavisi edilmesi gereken durumlardır, tedavide eksik olan hormonların uygun zaman ve dozda yerine konulması yaşam için şarttır. Özellikle akut adrenal yetmezlik acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur.



## KAFEİN BAĞIMLILIĞI GENETİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİLİ OLABİLİR Mİ?

**Prof. Dr. Deniz Kırac**

Tıbbi Biyoloji | Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Gün içerisinde çok fazla mı kahve içiyorsunuz? Kahve içmediğinizde kendinizi rahatsız hissedersiniz mi? Kahve içmeye sabah kahvaltı yapmadan önce başlayıp gece yatmadan hemen önce mi bırakıyorsunuz? Evde kahvenizin kalmamış olması sizin için bir sorun oluşturur mu? Tüm bunlar kahvenin içerisinde yer alan kafeine bağımlı olma durumunuza işaret edebilir. Tabii ki kafein bağımlılığını kahve ile sınırlandırmamak gerekir. Kafein; kahve dışında çay, kola, enerji içecekleri ve kakaolu tatlılarda da bulunur ve birçok kişide bu maddeleri içeren yiyecek ve içeceklerin tüketimini artırır.

Çevremizde kahveye düşkünlüğü dışında kafein içeren yiyecek ve içeceklerle de düşkünlüğü olan çok fazla kişi bulunmaktadır. Bu durum kafein bağımlılığı riskini arttırmaktadır. Yapılan araştırmalarda kafein tüketiminin uykusuzluk, idrar kaçırma, taşikardi, midede rahatsızlık, anksiyete, kolesterol yüksekliği ve koroner arter hastalığı oluşumuna yatkınlık oluşturabileceği belirlenmiştir. Kafein tüketiminin Alzheimer ve Parkinson gibi bazı hastalıklar üzerinde ise koruyucu etkisi olabileceği düşünülmektedir (1, 2, 3, 4).





Toplumumuzda kafein tüketimi sık gözükmekle birlikte özellikle kafein içeren kahve tüketimi oldukça yaygındır. Bununla birlikte kafein tüketimi bireyler arasında farklılık göstermektedir. Örneğin bir kişi kahve içmeden güne başlayamazken ve gün içerisinde birçok kez kahve içmeden günlük yaşantısına verimli bir şekilde devam edemezken başka bir kişi günlerce kahve içmese de gündelik yaşamında bir eksiklik hissetmemektedir.

Bireyler arasında bu kadar büyük farklılıklar olmasının, kahvenin vücuda alındıktan sonra metabolize olması sırasında görev alan CYP1A1 ve CYP1A2 enzimleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5, 6). Bu enzimleri kodlayan genlerde tespit edilen varyasyonlar bireylerin kafein bağımlısı olma düzeyleri ile ilişkili olabilir. Bu süreçte başka birçok genin de etkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte tabii ki ailenizin, okulda ya da iş ortamınızdaki arkadaşlarınızın da sürekli kafein içeren yiyecek ve içecekler tüketiyor olması, sizin de ister istemez benzer bir durum içerisinde yer almanıza sebep olabilir.

Sırf kafein bağımlılığı için değil tüm genetik kökenli hastalıklar içinde sadece durumu genetik faktörlere bağlamak kendinizi çaresiz hissettirebilir. Bu sebeple genetik faktörler kadar önemli olan çevresel faktörlerin de bu süreçteki etkisini azaltmak, tüm bireylerin bağımlılıklara ya da hastalıklara yakalanma riskini azaltacaktır.



#### REFERANSLAR



**YETER Kİ KADERCİ OLMAYIN, GÜÇ SİZDE...**



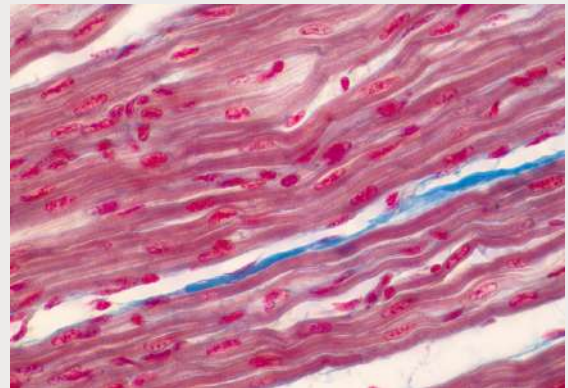
# SPORUN GELECEĞİ: MİYOKİN & D VİTAMİNİ İMMUNOMODÜLASYONU

**Prof. Dr. Mehtap Kaçar**

Fizyoloji | Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

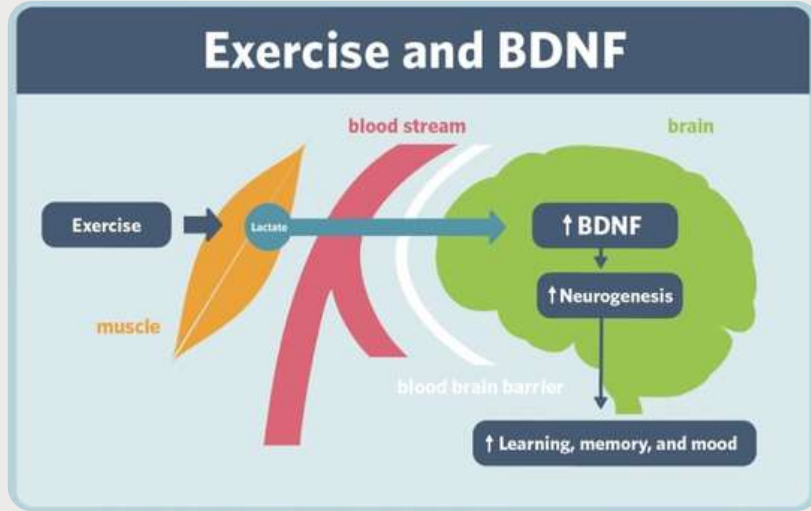
## 1. Miyokin nedir?

-Miyokinler iskelet kası hücrelerinden salgılanan hormonlara verilen genel bir isim. Son yıllarda, iskelet kası hücrelerinin uzun yıllardır kabul ettiğimiz aksine sadece hareketten sorumlu hücreler olmadığı ve bunun yanı sıra ciddi bir sentez ve salgılama kapasitesi olduğu belirlendi. Eğer kasları tek bir organ olarak düşünürsek iskelet kasları vücudumuzun kütleli olarak en büyük organı ve miyokinlerden dolayı önemli rolleri var. Burada altı çizilmesi gereken yer miyokinlerin salgılanmasında kasların yapmış olduğu hareket tipleri. Ağırlık, direnç egzersizleri ve izometrik kontraksiyon gibi egzersiz tipleri kasların kasılmasını farklı boyutlarda etkilediği için salgılanan miyokin de farklı oluyor, bu da oto-regülasyonu sağlıyor. Bu hormonlar kan dolaşımına geçip tıpkı diğer hormonlar gibi tüm doku ve organlara yayılarak hücrelerimizdeki metabolik aktiviteyi düzenleyici etkiye sahip. Son yıllarda pek çok miyokin tanımlandı ve bunların diğer organlar üzerindeki etkileri yoğun olarak araştırılıyor. Bu mekanizmalar çok yeni ve aydınlatılmak için bekleyen pek çok yol var.



## 2. Miyokinler bilişsel fonksiyonları ve hafızayı nasıl etkiliyor ?

-Bu da diğer bir önemli konu. Bu hormonlar aslında vücudumuzda pek çok sistemi etkiliyor: kan şekerimizin regülasyonundan yağ dokumuzda ne kadar yağı depolayacağımız yada lipoliz yapacağımız, bağırsaklardaki absorbtif yüzeye kadar geniş bir yelpazede her doku ve organı etkiliyor. Santral sinir sistemi de bunlardan biri. Biliyorsunuz ki santral sinir sistemi çoğunlukla dış etkenlere kapalı bir sistemdir, hormonlar ve kandaki maddeler oraya geçemeyebilir fakat miyokinler kolaylıkla geçebilir. Özellikle miyokinin tipine bağlı olarak bu durum gerçekleşir ama şunu biliyoruz ki egzersiz ve kontraksiyona bağlı salgılanan bir grup miyokin santral sinir sisteminde hafızayı güçlendirici, öğrenme kapasitesini arttırıcı, duygusal tonusu olumluya çevirici etkiler gösteriyor. Yeni yapılan araştırmalar, spesifik bir grup miyokinin beyinde Beyinden Derive Nörotrofik Faktör (BDNF) salınımını arttırdığını, sinaps oluşumunu güçlendirdiğini ortaya koydu. Kısacası miyokinler azaldığı zaman kognitif fonksiyonlar üzerindeki bu olumlu etkilerden de mahrum kalabiliyoruz.



## 3. Miyokinlerin günümüz literatüründeki yeri klasik hormonların algılanmasını nasıl değiştirebilir ?

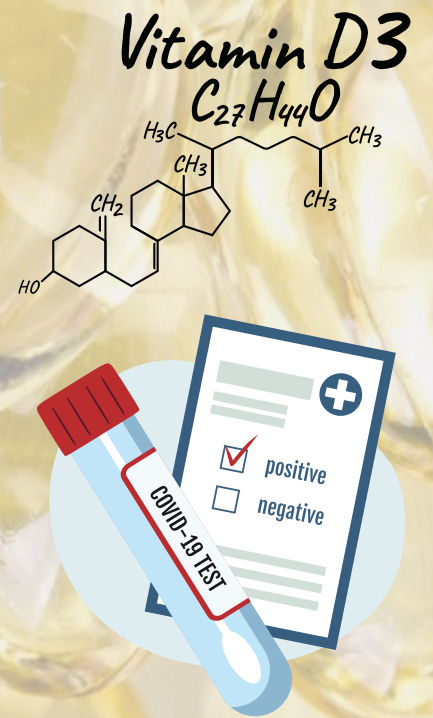
-Miyokinlerin ve adipokinlerin keşfi klasik endokrin bezlerin (Pankreas, tiroid vb.) yaptığı hormon salınımının aslında onlara münhasır olmadığını ve vücudumuzdaki pek çok hücre tarafından yapıldığını ortaya koydu. Dolayısıyla hormonal sistem derken yakın bir gelecekte, sadece bu klasik endokrin bezlerden değil, kastan ve yağ dokusundan kaynaklanan bu hormonlardan da söz edeceğiz. Zaman içerisinde klasik endokrin bezlerden salgılanan hormonlar ile bahsi geçen hormonların ilişkilerinin çok daha iyi anlaşılacaklarına inanıyorum.

#### 4. Sizce gelecekte biz insanlar olarak miyokinlerin daha çok anlaşılması ile daha çok ilerleme kaydedecek miyiz?

- Tabii ki daha çok ilerlememiz gerekiyor. Aslında insanoğlu evrimsel sürece baktığımızda önceki yıllara kıyasla şu an en hareketsiz zamanını yaşıyor. Dolayısıyla beden kurgusu, insanın hareket etmesi üzerine dizayn edilmiş diyebiliriz ve biz bu hareketi azalttığımız zaman metabolizmamızda farklılıklar ortaya çıkmaya başladı. Miyokinlerin keşfi hareketsiz yaşamın hastalıkların kaynağı olduğunu bize gösterdi, bu vesileyle biz de alttaki mekanizmayı açıklamış olduk. Bunun bilincinde insanların düzenli egzersiz yapmaya ve hareketli yaşam düzenine geçmeye daha çok önem vereceğinin inancındayım. Eğer gelecekte hareketsiz yaşam tarzına devam edersek miyokinlerin etkilerinden faydalanamayız ve sedanter zamanda salgılanan kas hormonları ile idare etmek durumunda kalırız. Bu fizyopatoloji ise bizi metabolik hastalıklara daha yoğun bir şekilde iter. İnsanlar miyokinlerin faydalı etkilerini anlamaya başladıkça metabolik hastalıkların altında yatan etkenleri daha net kavradı. Önlenbilir ölüm nedenleri olarak diyabet, hipertansiyon, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi hastalıklar için almamız gereken önlemlerin en başında ayağa kalkıp hareket etmek var.

#### 5. D vitamininin vücut için çok önemli rollere sahip olduğunu biliyoruz. D vitamini neden literatürde bir hormon olarak geçmektedir?

-Çok güzel bir soru. Öğrencilik yıllarımda D vitaminini yağda eriyen, kas iskelet sistemi üzerinden etkilerini gösteren, kalsiyum emilimini arttıran ve kemikte çökmesini sağlayan bir vitamin olarak öğrenmiştik. Son yıllarda D vitaminin öğrendiğimiz ötesinde etkileri olduğu ortaya kondu. D vitamini vücutta aktifleşiyor, biz vitaminin öncüllerini hücrelerimize alıyoruz ve vücutta üretiyoruz. Oysaki diğer vitaminleri vücutta üretemiyoruz ve dışarıdan almak zorundayız. Bu nedenle D vitaminine farklı bir bakış açımız var. Çeşitli hücrelerin sitoplazmasında reseptörü bulunan bu vitaminin bir hormon olması söz konusu, çünkü haberci molekül gibi davranıyor. Normalde vitaminlerde olduğu gibi biyokimyasal bir reaksiyonu etkilemiyor, bizzat hücrenin fonksiyonunu ve gen transkripsiyonunu değiştiriyor.



## 6. D Vitamininin immüitedeki etkisini son yıllardaki çalışmalarınız nasıl desteklemektedir?

-D vitamininin doğal katil hücrelerden (NK) dendritik hücrelere, T ve B lenfositlerinden makrofajlara kadar pek hücrede reseptörlerinin olduğu keşfedildi. Vitamin D eksikliğinin birçok hastalığın fizyopatolojisinde ve etiopatogenezinde rol oynadığı COVID-19 pandemisinde gündeme geldi. Eksikliğe sebep olabilecek çeşitli nedenlerden biri reseptör problemleri: Vitamin D vücutta yeterli olmasına rağmen hücreye etki edememesinden kaynaklı kas iskelet sistemi dışındaki sistemlerde problem yaratıyor. Mesela Multipl Skleroz (MS) ve Parkinson Hastalığı (PD) vitamin eksikliğinin sebep olduğu bilinen en ciddi hastalıklardan birkaçı. Ek olarak enfeksiyonlara ve hastalıklara karşı yeterli cevap verebilme gücünde D vitamininin büyük bir etkisi olduğu bulundu.

D vitamini eksikliği olan kişilerde immünmodülasyon sağlanamıyor, bu da çok önemli bir konu. Bununla bağlantılı olarak COVID-19 pandemisinde dikkatimizi çeken önemli bir fenomen sitokin fırtınasıydı. Bu sitokin fırtınasının altında yatan bilimsel mekanizma, durdurulamayan bir immün cevap olması. Pek çok hücrenin virüsle baş etmeye çalışırken aktifleşerek ekstrem dozlarda sitokin salgılaması sonucu ortaya çıkan yaygın enflamasyon vücudun kendi hücrelerine de zarar vermesine sebep oluyor.



İçinde bulunduğum araştırma grubu ile bunun gerçekten Vitamin D'nin bizzat varlığına mı bağlı yoksa başka bir biyokimyasal detaya mı bağlı olduğunu araştırdığımızda Vitamin D'nin bir hormon olarak aynı molekül ancak kanda taşınırken çok küçük biyokimyasal farklılıkların olduğu taşıyıcı proteinlerin var olduğunu fark ettik. Vitamin D'yi taşıyan hücrelerdeki küçük farklar vitamin D nin hangi hücreye gireceğini belirliyor. Böylece bu kritik farklılığın taşıyıcı globulinlerde olduğunu ortaya koymuş olduk. Dolayısı ile immün hücreye taşıyan formuna bağlı olarak Vitamin D farklı immün hücrelere giriş yapabiliyor. Böylece modülasyon etkisini gösteriyor ancak bizde o taşıyıcı protein eksik veya defektif ise ne kadar vitamin D alırsak alalım onları gerekli hücrelere iletemiyoruz. Sonuç olarak vitamin D nin tek başına değil o taşıyıcı formu ile birlikte kullanılmasının daha efektif olabileceğini ortaya koyduk. Gerçekten enteresan bir molekül.

## 7. Ağır metal zehirlenmesinin sağlıkla bağlantısı nedir ve ileride nasıl komplikasyonlar ile karşımıza çıkabilir ?

- Açıkçası teknolojinin ilerlemesi, sanayi devrimi ve bunun peşinden gelen sıkı bir ağır metal toksisitesi ile karşı karşıyayız. Normalde gıda kaynaklarımızda ağır metal olmaması gerektiği için bunu vücuttan atacak bir mekanizmaya sahip değiliz ve bunlar yıllar içinde birikerek kronik toksisiteye sebep oluyor. Bu nedenle tüm ağır metallerin vücutumuza girişleri olduktan sonra detoksifiye edilmeleri gerekmektedir. Ağır metaller çeşitli organlarda birikiyor ama tabii ki bundan en çok etkilenen organ, detoksifikasyonun gerçekleştiği karaciğer ve böbrek. Bu organlarda yaratılan inflamasyon, kronik bazal inflamatuvar düzeyimizi arttırıyor. Aynı zamanda ağır metallerin vücutumuzdaki çeşitli bileşiklerin yapısını bozabildiğini biliyoruz. Buna bağlı olarak maruz kaldığımız artan yoğun oksidatif stres de pek çok hastalığın patofizyolojisinde yer alıyor. Oksidatif stres özellikle otizm ve nörodejeneratif hastalıklarda çok önemli bir etiyolojik faktör. Santral sinir sistemi anne karnında ve sonraki dönemde gelişmeye devam ediyor ve ilk iki yılda kan beyin bariyeri tam olarak gelişimini tamamlamamış oluyor. Özellikle bu dönemde maruz kalınan ağır metallerin nöronların normal yapısını bozduğunu biliyoruz.

Ağır metal maruziyetinin kaynakları hava, su, egzoz kaynakları ve uçak yakıtları. Yaptığımız her türlü seyahat aslında bize bir ağır metal kaynağı. Hatta yediğimiz balıklarda bile deniz suyundan gelen ağır metaller bulunuyor. Özetlemek gerekirse yediğimiz, içtiğimiz, soluduğumuz hava ile ağır metalleri almış oluyoruz. Vücutumuzdaki birikimleri ve uzun



yarılanma ömürleri kronik olarak bize zarar veriyor. Önemli bir konu olan su, çevre ve toprak temizliğinin bir an önce üzerine düşülmesi gerekiyor. Aksi takdirde kronik ağır metal toksisitesinin etkilerini görmeye devam edeceğiz.

Akut toksisite ise daha çok iş kolları ile ilgilidir, mesleki olarak gerekli önlemler alınmazsa örneğin kurşun maruziyeti gibi akut toksisiteler meydana gelebilir. Biz bunu çeşitli şelasyonlar ile tedavi etmeye çalışırız. Ancak toplumun büyük çoğunluğu kronik toksisite riski altında.



# ACIL VAKALARI

**Dr. Öğr. Ü. Emin Gökhan Gencer**

Acil Tıp | Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hocamız, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2002 yılında mezun olduktan sonra Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Acil Tıp İhtisasını tamamlamıştır. Daha sonrasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Acil Tıp Uzmanı ve Eğitim Görevlisi olarak çalışmıştır. 2017 yılından günümüze kadar Yeditepe Üniversitesinde Dr. Öğretim Üyesi olarak görev yapmaktadır.

## Acil Tıp hocamız Dr. Emin Gökhan Gencer'den acilde yaşadığı ilginç üç vakadan ve onları nasıl yönettiğinden bahsetmesini istedik...

Hepsi benim için çok ilginç olgular olduğundan kronolojik sıra ile anlatacağım:

İlk vaka asistanlık yıllarımdan; Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran genç bir kadın hasta. Marmara Üniversitesi Göztepe Kampüsünde okuyan üniversite öğrencisi başörtüsü takan bir genç hanım mide ağrısı ve üç gündür siyah dışkılama şikayeti ile başvurdu. Tüm hekimlerin anında tanı koyabileceği bir üst gastrointestinal sistem kanaması olgusu. Risk faktörlerini sorguladığımızda, takıntılı derecede sağlıklı yaşayan, herhangi bir ilaç kullanmayan asla asitli içecek içmemiş ve daha önce hiç gastrointestinal şikayetleri olmamış bir genç hastanın neden kanayabileceğini anlamaya çalışırken diğer yandan hastayı endoskopiye hazırladık. Hasta endoskopiye alınmayı beklerken aniden soluklaştı ve kalp ritmi hızlandı. Kan basıncını ölçtüğümüzde 60/mmHg olduğunu saptadık. Hasta için daha önceden hazırladığımız eritrosit, trombosit ve plazma transfüzyonu yapılırken diğer yandan genel cerrahi acil nöbetçisini çağırdık.

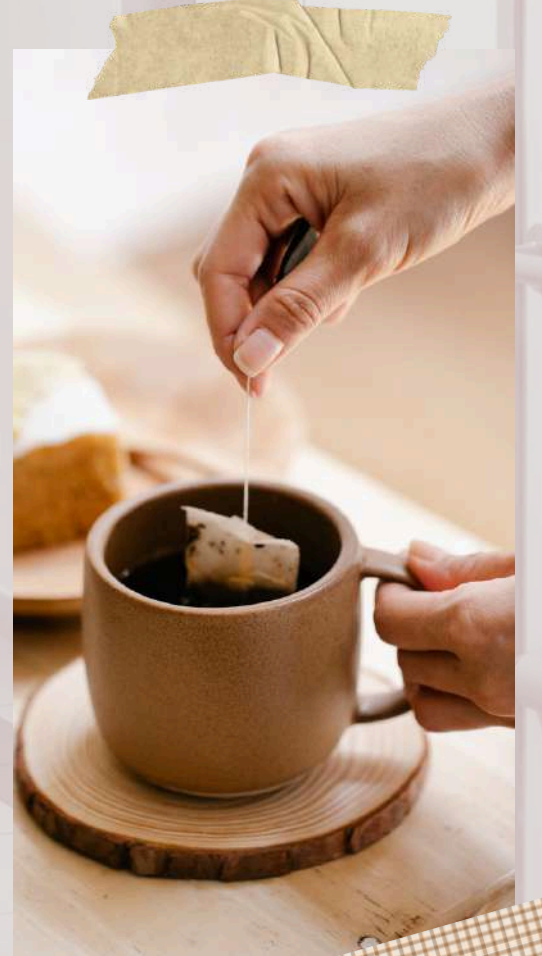


# AÇIL VAKALARI



Hasta yoğun bir şekilde kan kusmaya başladı ve yaklaşık iki litre kan kustu. Acil ameliyathaneye aldık ve asiste edecek genel cerrahi asistanı olmadığı için uzmanı ile birlikte ben de operasyonda kaldım. Keşif laparotomisi (Exploratif Laparotomi) denilen operasyon gerçekleştirildi öncelikle kanama kontrolü sağlandı ve ardından kanama odağı araştırıldı. Hastanın midesinde kardiya posterior duvarına saplanmış açık bir çengelli iğne gördük iğneyi aldığımızda aort ile fistül oluşturduğunu gördü. Aort duvarındaki ve mide duvarındaki lezyonların onarımının ardından hasta normal hayatına geri döndü. Hasta son birkaç gündür çengelli iğnesini arıyormuş. Tuvalette baş örtüsünü düzeltirken iğneyi kirlenmemesi için dudaklarını arasında tutmuş ve fark etmeden yutmuş. İğne kapalı durumda mideye kadar ulaşmış ve muhtemelen peristaltik hareketle açılarak mide duvarına saplanmış.

Diğer bir hasta 30 -35 yaşlarında genç kadın hasta. Fazla kilolarından kurtulmak için aktardan aldığı Çin'den ithal edilen zayıflama çaylarından içiyor. Sonrasında uyku hali oluşuyor ve en sonunda bilincini kaybediyor. Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi' ne ambulansla getirildiğinde bilinci kapalı pupilleri midriyatik ve ışığa yanıtız ve Glaskow Koma Skoru 4-5 seviyesindeydi. Hastayı hızlıca entübe ettik ve komaya nedeni olabilecek tedavi edilebilir durumları araştırdık. Metabolik değerleri ve beyin tomografisi normaldi. Yoğun bakımda yatak hazırlanan kadar acil serviste mekanik ventilatörde takip ettik. Hastanın oğlundan çayları getirmesini istedik. Adli rapor tutarken hastane polis noktasında tesadüfen bulunan narkotik polisi bir memur bey çayları gördü ve bunlar Bonzai dedi. Bonzainin ne olduğunu bilmediğimiz için şaşkın bir şekilde yüzüne baktık. Sentetik kannabinoidleri Çinden yeşil çay yaprakların püskürterek çay gibi ithal ediyorlarmış ve sonra da sigara şeklinde yakarak içiyorlarmış. Hastanın kanında yüksek oranda tetrahidrokannabinoid çıkınca tanıyı doğruladık. Hastayı hem EUSEM(European Society of Emergency Medicine) kongresinde hem de Ulusal Narkotik Polisleri Sempozyumunda sözel olarak sundum. Takip eden 3 yıl hem acil servisler hem de güvenlik güçleri Bonzai denilen illele uğraştı. Hasta 24 saat sonra kendiliğinden düzeldi. Aktara ne olduğunu bilmiyorum.

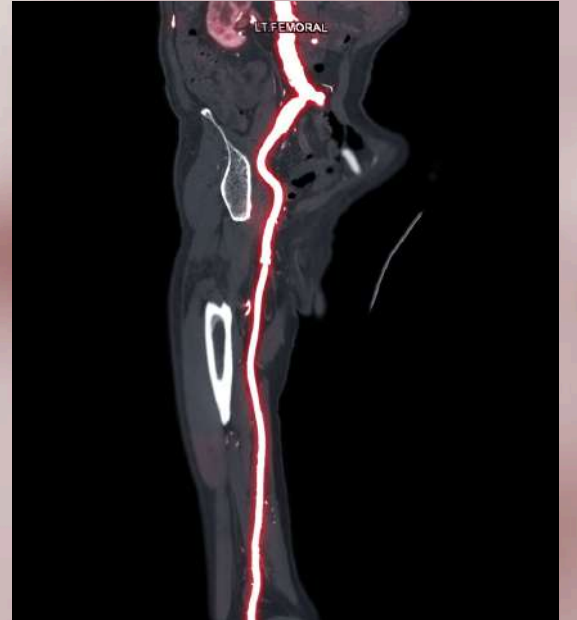


# AÇIL VAKALARI



Üçüncü hasta yine Kartal Lütüfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesinden, Orta yaş üzeri genç erke hasta bel ağrısı ve bacakta güçsüzlük şikayeti ile 112 ambulansı ile acil servise getirildi. Hastanın geliş tansiyonu 220/110 mmHg idi ve sol bacağına hiç güç yoktu (0/5). Hasta hızdan hızlıca anamnez aldık ve daha önceden bel fıtığı operasyonu geçirdiğini ve ameliyattan önce de düşük ayak sorunları yaşadığını öğrendik. Bel ağrısını sorguladığımızda ağrı karakterinin daha önceki ataklara benzemediğini ve sanki içinde bir şey koptuğunu ya da yırtıldığını sonra aniden bacağına şiddetli bir ağrı hissettiğini ve o andan beri bacağına oynatamadığını söyledi.

Tansiyonunu yüksek olması ve yırtılmadan bahsetmesi içime bir şüphe düşürdü. Nabızlarını kontrol ettiğimde sol femoral nabzının sağdan zayıf olduğunu ve popliteal ve tibialis posterior nabzının ise hiç olmadığını tespit ettim. Hastaya hızlıca Aort BT anjiyografisi çektik ve hastanın aortunda renal arterin altından başlayıp sol ilyak arteri geçerek femoral artere uzana arter diseksiyonu saptadık. Hastayı hemen Kartal Koşuyolu Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi'ne sevk ettik. Operasyon sonrası sağlığına kavuştuğu haberini aldık.



# YEDİTEPE'DEN UZAYA...



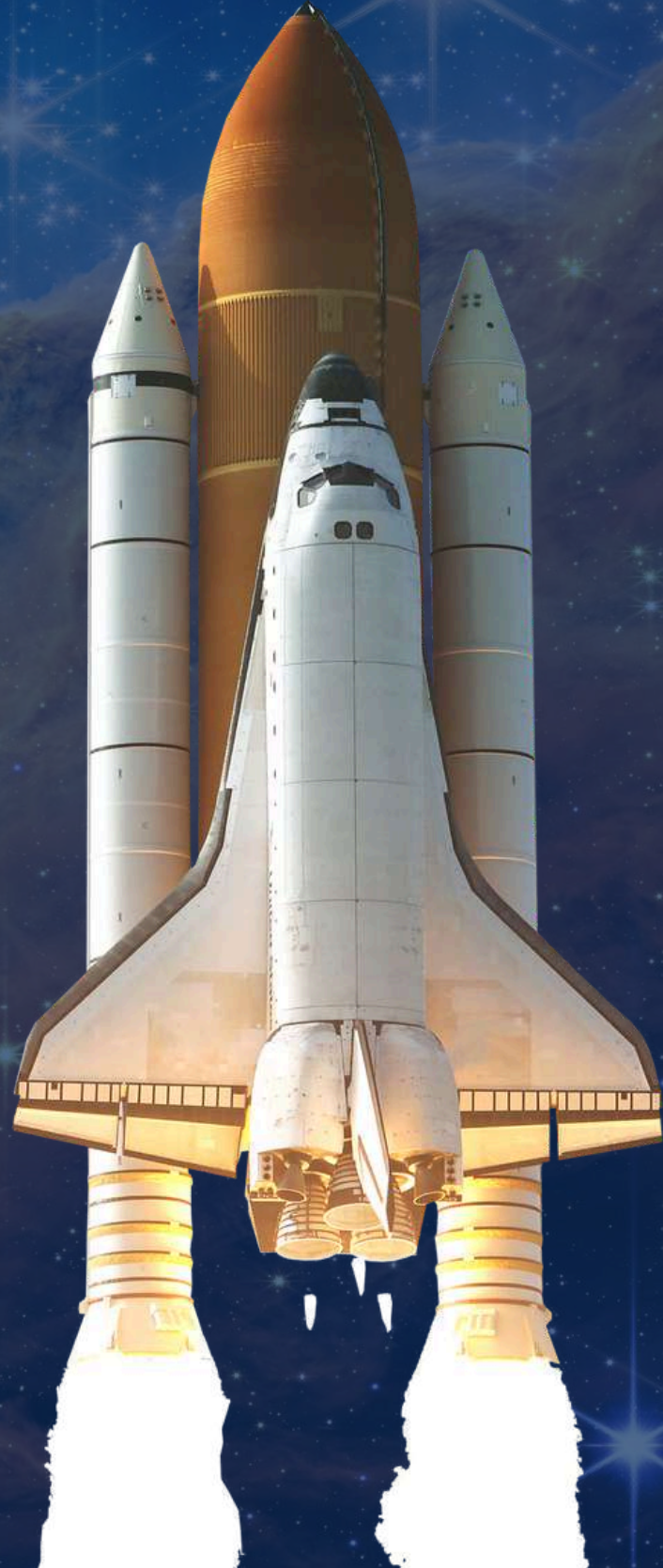
2007 yılında Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden bölüm birincisi olarak mezun olan Doç. Dr. Begüm Aydoğan Mathyk, TUS sınavında derece yaparak Cerrahpaşa Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde ihtisas yapmıştır. 2012 yılında Cerrahpaşa Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünden uzman olup mecburi hizmetini bitirdikten sonra Amerika Birleşik Devleti'nde araştırma yapmak üzere kariyerime devam etmiştir. Şu anda University of South Florida'da kadın doğum uzmanı olarak çalışmaktadır. Amerika'da bulunduğu dönemde uzay biyolojisi ile ilgilenmeye başladıktan sonra 2022 yılında 'NASA Aerospace Medicine Clerkship' programına seçilmiştir. Aynı zamanda 2024 yılında 'NASA Spaceflight Technology, Applications, and Research (STAR)' programına da seçilmiştir.

**Merhaba Doktor Begüm Hanım, bize TUS derecenizden bahseder misiniz? Yeditepe Tıp Fakültesi'ni birincilik ile bitirip böyle bir başarıyı elde ederken dikkat edilmesi gereken noktalar nelerdir?**

— Merhaba, röportaj için teşekkür ederim. Öncelikle ben tıp fakültesini çok severek okudum ve bence başarılı olmanın bir yönü de insanın sevdiği işi yapması bu hangi branş olursa olsun. Bazen sıkıntılı koşullarda da çalışıyoruz, işte o zamanlarda bunu sevebileceğimiz ve eğlenceli hale getirmemiz gerekiyor. TUS dönemi en az 1-2 sene her haftasonu dershaneye gidilen, çok yorucu bir dönem. TUS derecesindeki başarımın en büyük sebebi Yeditepe'de aldığım eğitim ve bu hazırlık süresince Yeditepe Tıp Fakültesinin desteği. Hem kurs açısından hem de diğer ihtiyaçlarımız konusunda ne istersek sağlandı. Ben sınava girerken kadın doğum istiyordum ve istediğim yerler için ilk yüze girmem gerekiyordu. Bunun için gereken şey azimli olmak ve yaptığınız işe sıkıca bağlanmak. Bir hayaliniz varsa ilk seferde olmasa bile devam edebilmek gerekli. Herkesin motivasyonu her gün aynı şekilde değil ve bu çok normal. Yakın arkadaşlarım ve ben TUS'ta derece yaptık, hepimiz benzer dönemlerden geçtik. Uzun süre çalışmak, sistematik ve programlı olmak önemli etkenler fakat en önemlisi azimli olmak. Bazı arkadaşlarımız soruyor "Tıp Fakültesinde derecede olmasam da TUS da derece yapabilir miyim?" Bu tabii mümkün. Tus için altyapı hazırlamak tabii faydalı ama ben birçok öğrenci gördüm ki azimli çalışmaları sürece başarılı olunabiliyor.

**SORU: Türkiye’den bir Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı olarak Amerika’ya gitme konusundaki dönüm noktası sizce nedir? Sizin aklınızda kalan ve unutamadığınız hisler oldu mu?**

— Oldu tabii ki. Benim Tıp Fakültesinde okurken ve kadın doğum ihtisasının başında hiç Amerika’ya gitme fikri yoktu aklımda. Bunlar daha çok okudukça oluşuyor. Bir de tabii ben 12 sene öncesinden bahsediyorum artık teknoloji ve ulaşım değişti, insanlar farklı ülkelerde de olsa birçok insana ulaşip ortak çalışma yapabiliyor. Yıllar öncesinden Aziz [Sancar]Hoca ile konuştuğumda yurt dışı özellikle Kuzey Amerika, “physician scientist” dediğimiz hem doktor hem de bilim insanı olarak imkanların daha fazla olduğu bir yer olarak gözümde canlanmaya başladı. Benim de bilime olan heyecanımdan dolayı bu fikri daha çok benimsemeye başladım. O zamanlarda yurt dışından kadın doğumcu hocalarımız bize ders vermeye geliyorlardı, onların yaptıkları çalışmaları dinlemek beni ayrı heyecanlandırdı. Özellikle asistanlıkta bilime olan heyecanımın artması benim için dönüm noktasıydı. Unutamadığım anılar oluyor, sonuçta burada aileni arkadaşlarını geride bırakıp sıfırdan bir hayata başlıyorsun.



**SORU: University of North Carolina'da Sn. Prof. Dr. Aziz Sancar ile tanışmanızdan bahseder misiniz? Nobel alan bir Türk bilim insanı olarak sizce Sn. Aziz Sancar sizce hangi kişisel özelliklere sahip?**

— Çok güzel bir soru. Ben ilk Amerikaya geldiğimde Kuzey Karolina eyaletinde Aziz Hoca ile aynı üniversitede fakat farklı departmanlarda araştırma yapma imkanım oldu. Bu çok güzel bir zamanlamaydı çünkü o sene de Hocanın Nobel aldığı yıllardı. Tabi ki çok büyük bir ilgi vardı. Aziz Hoca ve eşi Gwen Sancar'ın aynı zamanda üniversite dışında "Türk Evi" adlı bir projesi vardı. Daha sonra bu proje daha da büyüdü. İlk dönemler "Türk Evi projesindeki Türklere yardım edebilir miyim veya oradaki Türkler kimlerdir?" diye burası benim ilgimi çekti. Farklı branşlardan birçok kişi doktora sonrası geliyordu, Aziz Hoca sağolsun oradaki Türklere hem yer sağlamak hem de sosyalleşmek amacı ile "Türk Evi" projesini geliştirdi. Bu vesile ile Aziz Sancar ile tanıştım.

Aziz Hocanın en etkilendiğim yönü mütevaziliğiydi diyebilirim çünkü herkes ona ulaşmak istiyor herkes ona email atıyordu. Ben de ilk başta rahatsız etmek istemedim fakat bir gün üniversitede Aziz hocanın araştırma yaptığı binadaki kafeteryaya gitmeden önce hocaya mail attım. Bu sayede kendisiyle bir kahve içme fırsatım oldu, orada anılarını dinledim ve bu beni daha da fazla etkiledi. Türkiye'de doğup büyüyorsunuz, ait olduğunuz sistemden tamamen çıkıp Amerika gibi yepyeni bir sisteme gelmek çok büyük bir imtihan. Aziz Hoca ile benzer yollarımızın olmasından beni çok iyi anladığını hissettim.

O günkü sohbeti ve hocanın hikayelerini unutamıyorum. Benim için çok değerliydi. Mütevazi bir kişiliğe sahip olmak hangi işi yaparsanız yapın bence çok önemli.



Aziz Sancar Türk Evi



**SORU: NASA’da tamamladığınız Uzay Tıbbi Stajı hakkında bize deneyimlerinizi aktarır mısınız? Staj sonunda sizin elde ettiğiniz beceriler ne oldu? Bu beceriler sizin kariyerinize nasıl fayda sağladı?**

— 2022 senesinde NASA Houston Johnson Space Center’da Aerospace Medicine Clerkship’e (Uzay Tıbbi Stajı) seçildim. Daha sonra 1 ay orada eğitim aldım. Oradaki projede yer aldım ve bu stajı tamamladım. Buradaki deneyimim inanılmazdı; orada astronotların eğitim aldıkları ortamı, seçildikten sonraki protokollerini, uzay sağlığı için neleri bilmemiz gerektiğini ve uzayın hangi organ sistemlerini nasıl etkilediğini öğrendim. Bunlara birebir şahit olmak benim için çok değerli bir deneyimdi. Kariyerime nasıl fayda sağladığına gelince, ben bir kadın doğumcu olarak uzay biyolojisinin ve uzay sağlığının kadın sağlığı kısmı ile ilgileniyorum. Daha çok üreme fizyolojisi kısmı ilgimi çekti ve bu stajdan sonra bahsi geçen alandaki ilgim daha da arttı. Bu konu ile ilgilenen farklı kuruluşlara katıldım ve aktif rol almaya başladım. İnsan bildikçe daha çok öğrenmek istiyor. Aklımda pek çok proje fikri oluştu ve bakış açımı genişletti.



# KAWASAKI DISEASE IN CHILDREN



## Abstract

Kawasaki disease is an acute febrile systemic vasculitis that predominantly occurs in children below five years of age. Serious complications which include coronary artery dilatations and aneurysms are responsible for most of the morbidity and mortality of the disease. Despite the fact that the illness rarely manifests itself earlier or later in life, over 80% of instances happen between the ages of six months and five years. Its etiopathogenesis is still not clear but the onset and progression of KD are impacted by many aspects; including genetic susceptibility, infection, and immunity. It is well recognized that immune system activation, in particular, happens during the acute phase of the illness and is crucial to its pathogenesis. The usual diagnostic criteria for KD include a protracted fever lasting at least five days, along with a number of clinical characteristics such as rash, non-purulent conjunctivitis, oropharyngeal abnormalities, lymphadenopathy, and alterations to the limbs. Additionally, leukocytosis, anemia, and high erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level are prominent diagnostic characteristics of KD. Intravenous immunoglobulin (IVIG) with or without aspirin has remained the sole treatment option for these cases, but 10-15% cases develop resistance to this treatment. Therefore, studies on novel treatment options continue. This review article discusses in detail Kawasaki disease, with particular emphasis on different aspects of pathogenesis and long-term cardiovascular sequelae with upcoming alternate treatment options.



**Bahar Güleç**

### Keywords:

*Kawasaki Disease,  
Coronary artery  
aneurysm,  
Intravenous  
immunoglobulin,  
Diagnosis,  
Etiopathogenesis*



**Referanslar**



## **1.Introduction:**

“Kawasaki disease (KD), also called mucocutaneous lymph node syndrome, was first described by a Japanese pediatrician, Dr. Tomisaku Kawasaki in 1967” [1]. It is an acute self-limiting systemic vasculitis disorder which is usually diagnosed by a cluster of signs and symptoms along with supporting laboratory findings. “It is a multisystem disorder, with predilection for small and medium sized arteries, especially coronary arteries” [2]. If left untreated, the intense inflammatory process has a predilection for the coronary arteries, resulting in the development of aneurysmal lesions ,thrombosis, stenosis and even sudden death [3].Therefore, research into the precise etiology and pathophysiology of KD has continued to be intriguing, and the need for alternative treatments to IVIG therapy has been established.

## **2.Epidemiology:**

Kawasaki disease predominantly affects young children, and 80% of cases occur between the ages of 6 months and 4 years with 1.5-times higher risk in boys than girls.[4] “The epidemiological patterns are quite distinct in different geographical locations, with variations in incidence based on ethnicities and season. Worldwide, the highest incidence has been found in Japan (239/100,000 below 5 years of age), followed by Korea (113.1/100,000) and Taiwan (69/100,000)” [5]Compared to Caucasians, North East Asians have up to 20 times higher incidence rates.

## **3.Etiopathogenesis:**

The etiopathogenesis of KD has been studied extensively but is still not fully understood. It appears to be an interplay of genetic susceptibility and infectious trigger followed by an abnormal immune response.

### *3.1. Genetic Susceptibility*

Given the distinct patterns of occurrence of KD in various racial and ethnic groups, genetic vulnerability is one of the areas of continuing inquiry in this disorder.



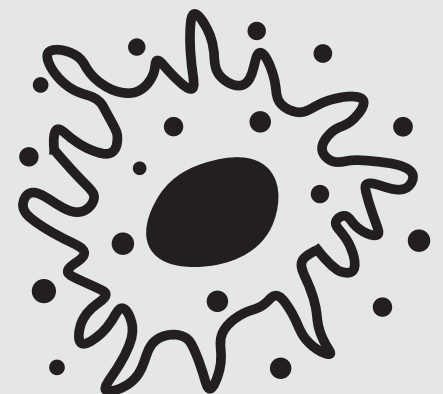
“Initial studies on the genetic basis of KD were focused on Human Leukocyte Antigen (HLA) and found HLA-DRB1, HLA B5, Bw51 and Bw44 to be associated with KD susceptibility” [6]. Numerous studies are being conducted to identify potential KD gene candidates. These investigations are being carried out to determine the genetic association of KD as well as to shed light on its etiopathogenesis. Significant advancements in the identification of putative loci of susceptibility have been made since the start of Genome-Wide Association studies. Numerous genes that have been extensively researched and reliably linked to KD include HLA, B lymphocyte kinase (BLK), caspase-3 (CASP3), inositol 1,4,5-triphosphate 3-kinase (ITPKC), and CD40.

“The ITPKC gene codes for one of the three isoenzymes of inositol 1,4,5-triphosphate 3-kinase that is involved in the Ca<sup>2+</sup>/nuclear factors of activated T-cells (NFAT) signaling pathway in T cells. It functions as a negative regulator of T cell activation.”[7]. Therefore activation of ITPKC might result in increased activation of T cells and consequently increased release of interleukin-2 (IL-2). This could lead to prolonged expression of T cells during acute phase of KD and cause vascular endothelial cell injury and subsequently, increase the severity of KD as well risk of coronary artery lesions[8,9].



“Caspase3 (CASP3) is a part of Activation Induced Cell Death (AICD) pathway of apoptosis. It carries out apoptosis of immature cells [10]. It cleaves Inositol 1,4,5 triphosphate receptor, type 1 in apoptotic T cells and thereby serves as the positive regulator of Ca<sup>2+</sup>/NFAT pathway.” [11].

B-lymphocyte kinase (BLK) SNPs have also been implicated in KD and BLK is a “tyrosine kinase expressed mainly on the B cells where it is involved in signal transduction” [6]. Especially; in acute phase of KD, high levels of IL-17 are reportedly which is thought to be related with BLK polymorphism.



### 3.2. Infections

It is thought to have an infectious cause and then an immune system activation in a genetically vulnerable person. According to recent research, there may be a connection between bacterial superantigens and KD causation. This is predicated on the clinical manifestations of the two groups being identical, such as desquamation of the hands and feet and strawberry tongue [12].

The pathophysiology of KD has also been linked to viral origins. Similar to findings in any acute viral infection, it has been discovered that there is an infiltration of CD8+ T lymphocytes, IgA plasma cells, and macrophages in the coronary arteries during the acute phase.[13].

### 3.3. Immunity

From pathological point of view KD has 3 phases that are closely related with dysregulated immunity:

The acute phase is associated with the activation of innate immunity; has a mean duration of 2 weeks and is characterized by a necrotizing vasculitis with a predominance of neutrophils and macrophages. "Alterations start with the endothelium and proceed to the adventitia; necrosis can progressively damage the adventitia, leading to the formation of aneurysms or ectasia; in the second week, platelets exhibit a pro-coagulant phenotype." [14,15]. According to more research, neutrophils must interact with active platelets in order to decide whether to move into the vascular wall or die of cell death by forming "extracellular traps."

Chronic phase and acquired immunity: The main actors of this phase are macrophages and lymphocytes. The infiltration of these cells starts from the internal elastic membrane or from the media. The resolution of inflammation may be followed by a later stage dominated by macrophages with a different phenotype (myeloid-derived suppressor cells or monocyte-derived dendritic cells), "which trigger a particular aspect of acquired immunity, producing different cytokines, and progress to a final phase characterized by proliferation of myofibroblasts and production of strongly pro-fibrotic cytokines (interleukin-4 and interleukin-13)"[16].

Convalescence phase is characterized by the proliferation of myofibroblasts that form a concentric mass, which progressively obliterates the lumen.

#### 4. Clinical Manifestations

Acute phase of KD usually lasts for up to 14 days and is characterized by high grade fever ( $> 38.5^{\circ}\text{C}$ ), with no response to antipyretics or antibiotics. "Conjunctival injection is another common finding, which is usually bilateral, painless, non-exudative with limited involvement of limbic area." [17]. Erythema, dryness, fissuring, peeling, cracking, bleeding of the lips, "strawberry tongue," and generalized erythema of the oropharyngeal mucosa are among the changes that occur in the lips and oral cavity. The most frequent kind of rash, which appears in over 90% of cases and usually appears 3–5 days after fever onset, is a diffuse maculopapular eruption. Rash is usually polymorphic and nonspecific. Vesicles or bullae are absent. Erythema in the perineal area, where desquamation may start early, is a common indication of KD and has been included in the clinical criteria recently.



#### 5. Laboratory Findings

Although laboratory tests are nonspecific, they can help diagnose KD in patients with nonclassic but suggestive clinical characteristics. According to clinical experience, if after day 7 of illness, the platelet count, C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) are normal, then KD is improbable. Furthermore, a different diagnosis is suggested by low white blood cell counts and lymphocyte predominance. During the acute phase of the illness, leukocytosis is common, with a predominance of immature and mature granulocytes. Furthermore, thrombocytosis—a hallmark of KD—usually appears in the second week, peaks in the third (mean  $\approx 700,000$  per  $\text{mm}^3$ ), and returns to normal 4–6 weeks after beginning in most patients." [18].

## 6. Treatment

### 6.1. Acute Phase Treatment

For the treatment of acute KD, the American Academy of Pediatrics (AAP) and the AHA advise using IVIG in addition to aspirin [19].

#### 6.1.1. IVIG

Furusho et al, originally described the use of IVIG in the treatment of KD in the 1980s. Since then, it has been effectively utilized to treat the majority of KD patients and has established itself as the accepted course of care. IVIG resistance occurs in 10% to 20% of KD patients who experience a persistent or recrudescent fever at least 36 hours following the completion of their IVIG infusion. However, it is still utilized as a primary treatment. When IVIG treatment is initiated within 10 days of the onset of symptoms, the best response is observed, with a single dose of 2g/kg infusion spread over 12 hours [17]. The neutralization of infectious antigens and superantigens, suppression of TNF- $\alpha$ , neutralization of pathogenic autoantibodies, control of the release of inflammatory cytokines, and modification of the activity of B and T cells are some of the hypothesized potential mechanisms of action of IVIG and investigations appear to be continued on further activity of IVIG treatment.

#### 6.1.2. Aspirin

Due to anti-inflammatory properties of aspirin, it is administered in conjunction with IVIG; during the acute phase of KD and its anti-platelet action during the sub-acute phase, it is administered in conjunction with IVIG [20]. Even though accepted dose varies country to country “in the USA, it is given at a high dose of 80-100 mg/kg/day as per the AHA guidelines, in Japan it is recommended at a moderate dose of 30-50 mg/kg/day given the risk of hepatic toxicity at higher doses”[21].

### 6.2. Refractory KD Treatment

“AHA and AAP define refractory KD as the one where fever persists beyond 36 hours of treatment with IVIG”[22].



### 6.2.1. TNF- $\alpha$ inhibitors

Considering the part TNF- $\alpha$  plays in the development of KD and coronary artery dilatation, it makes sense to utilize its inhibitors as a first line of treatment for KD or in patients that are not responding well. "TNF- $\alpha$  antagonists can be subdivided into 2 categories: monoclonal antibodies (infliximab and adalimumab) and soluble receptors (Etanercept)"[22]. Numerous trials have indicated that the chimeric monoclonal antibody, infliximab is effective in treating refractory KD. Whereas, a monoclonal antibody called abciximab targets GpIIb-IIIa receptors has been utilized to treat both acute and subacute KD instances involving coronary artery aneurysms.[23].

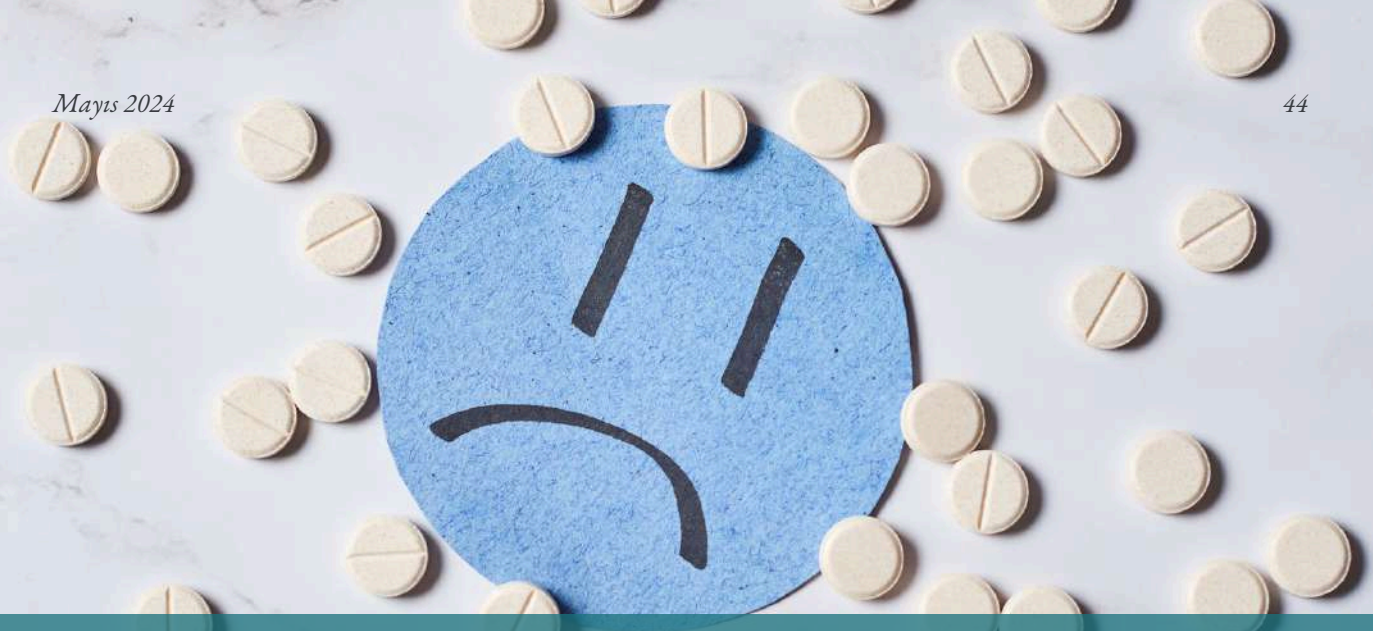
### 6.2.2. Corticosteroids

Despite being a staple treatment for many vasculitis-related illnesses, steroids were originally avoided for the treatment of KD due to a report's findings that indicated a higher risk of cardiovascular problems with steroid monotherapy. However, further research found a lower incidence of CAA when steroids, IVIG, and aspirin were taken together.



## 7. Conclusion and Future Directions

It is known that Kawasaki Disease is the most frequent cause of pediatric acquired heart disease around world. However, the pathophysiology remains unclear. Its causation has been linked to genetic vulnerability in recent publications. Numerous case reports have linked its incidence to several infectious agents; however, no consistent association has been identified, therefore more research is necessary. Also immune system dysregulation is recognized to occur in Kawasaki illness and more study is now being done by various investigators to determine the underlying processes. In terms of treatment, the majority of acute cases have showed excellent outcomes when aspirin and IVIG are combined. Nevertheless, IVIG is not very helpful in refractory instances. To conclude it is anticipated that with the advancements in the field in the coming years, particularly with regard to the function of genes, infections, and immunology in the causation of KD, given the current research and clinical trials addressing the pathogenesis and effective medications to be utilized in KD.



# SEASONAL AFFECTIVE DISORDER: DIAGNOSIS & MANAGEMENT

## Introduction

In this review we have discussed the etiopathology, clinical findings, symptoms, management and diagnostic criteria of SAD (Seasonal Affective Disorder) which is a rare behavioral mood disorder. In northern countries SAD is one of the major psychological problems affects the quality of life and economic burden. SAD is a common and recurring disorder, however studies on this field are inadequate. The aim of this article is to sum up the recent studies on SAD which is a topic that is not studied detailedly in previous years.

According to DSM-5 (Diagnostic Manual of Mental Disorders V) criteria SAD is a mood disorder characterized by at least two depressive episodes that appear consecutively and occurrence in fall and winter (Table 1)(1). In previous epidemiological studies of SAD the prevalence range was found % 22-90 (2).

Magnusson A. and his colleagues has reported that the 20 of the retrospective SAD studies, the prevalence rate was in a range of %0-9.7 (3). However, according to a recent study the single attack prevalence was found as 9.96% whereas the several attack episodes' prevalence was 3.44% (4).



**İdil İşeri**

### Keywords:

*Seasonal Affective Disorder, DSM-5, circadian rhythm, light exposure, light therapy*



**Referanslar**

Although the pathophysiology and etiology of SAD have not been well studied, a few theories were proposed including circadian rhythm, serotonin reuptake and decreased light exposure during the day. In normal conditions circadian rhythm is approximately 24 hours. And plays a role in autonomic nervous system which also regulates insulin, cortisol, glucose metabolism. Circadian rhythm is not only associated with physiological and behavioral changes but also diseases like cardiovascular, psychological and metabolic disturbances like diabetes, obesity and cancer which can also lead to mood disorders (5).

Circadian rhythm is also a coordinator and a regulatory system of an organism's physiological functions such as sleep-wake cycle and metabolism (6).

Within one year depending on earth's route around sun, daylight and seasonal variations affects humans' circadian rhythm. Depression, along with multifactorial causes, is also affected by external factors like circadian rhythm defects.

The primary cause of this is decreased light exposure (6). SAD is the main affective disorder due to the circadian rhythm abnormalities and the hypothalamo-hypophysial axes pathology. In the northern countries in which the day light exposure is short the SAD prevalence is higher.

The time difference changes, to get more advantage from the daylight, may be beneficial to decrease the incidence of SAD. Especially in countries like Turkey where the clock changes are not being done, the recurrence rate of this disorder may be higher. More detailed epidemiologic studies can be done on this issue of the countries where the light exposure diminishes extremely at winter due to the unchanged time difference.

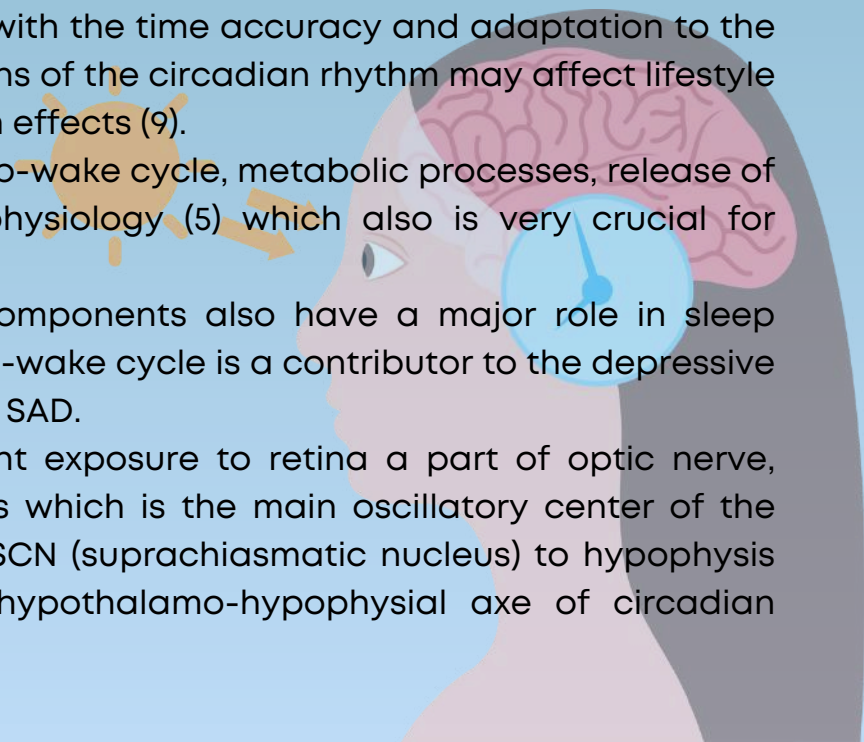
### **Circadian Rhythm Physiology**

The circadian clock integrates the extrinsic environmental factors and intrinsic physiology. The clock provides host with the time accuracy and adaptation to the surroundings. Disruptions or deviations of the circadian rhythm may affect lifestyle factors and can have adverse health effects (9).

The SCN regulates the timing of sleep-wake cycle, metabolic processes, release of hormones, and general systemic physiology (5) which also is very crucial for binding systems harmoniously.

Therefore, the circadian rhythm components also have a major role in sleep timing. The dysregulation of the sleep-wake cycle is a contributor to the depressive disorders which is also a symptom of SAD.

After the 7.000 to 13.000 lux (7) light exposure to retina a part of optic nerve, reaches to suprachiasmatic nucleus which is the main oscillatory center of the circadian clock. The projections of SCN (suprachiasmatic nucleus) to hypophysis hypothalamus pathway is called hypothalamo-hypophysial axe of circadian clock.





The medial forebrain pathway of hypothalamus to the spinal cord, makes synapses with the superior cervical ganglia. Sympathetic projections of cervical ganglia fibers end in the pineal gland which makes hypothalamo-hypophysial axes of circadian rhythm. Melatonin plays the main role of this axes and circadian clock (8). After the light exposure of 7.000-13.000 lux to the retina via hypothalamo-hypophysial axes, the melatonin rates decrease in the brain visa versa (9). Melatonin is the major neurotransmitter which plays role in hypothalamo-hypophysial axes and regulates sleep wake cycle. Melatonin is derived from serotonin which is the main neurotransmitter of behavioral pathologies. Even though the mechanism is not well understood in SAD patients serotonin levels have been found below threshold (8).

In physiological conditions during diminished light exposure at night serotonin levels decrease and production of melatonin from the pineal gland increases (5,10).

A recent study showed that serotonin levels are reduced in healthy people in winter compared to summer time by using SPECT (11). The researchers attributed this situation to the fact that a high-carbohydrate diet increases tryptophan and therefore serotonin levels, however this increase caused sedation in normal people and increases activation in SAD



patients. Indirect evidence of serotonin depletion in SAD was reported (12).

Therefore more than half of the SAD patients have symptoms like weight gain due to increased carbohydrate cravings and diet change (13).

### **Clinical findings and criteria of SAD**

In seasonal affective disorder, the most common criteria for diagnosis are sadness, decreased physical activity and interpersonal difficulties. In a study with 29 subjects Rosenthal suggested that occurrence of these symptoms were 100%. Other symptoms that arise are increased sleep time with 97%, irritability with 90%, carbohydrate cravings (%79), weight gain (%76), later waking (%76), anxiety (%72), daytime drowsiness (%72), difficulties around menses (%71), decreased libido (%69) and increased appetite (%66) (14). The diagnosis criteria also take part in the DSM-V for Seasonal Affective Disorder. The symptoms are classified as: regularly recurring depressive episodes in fall and winter, remission in the spring and summer, at least two prior autumn/winter depressive episodes met the criteria for major depressive disorder and seasonal episodes outnumber non-seasonal ones (1).

## Management

SAD is not a distinct disorder as it is reported in DSM-V. It is included as a variant of MDD (major depressive disorder). There are several reported risk factors such as living in the north where the light exposure is lower, family background, female sex. Of the major depression diagnosed patients 10% to 20% have the clinical criteria of SAD (3). According to DSM-V criteria, it is stated that at least two attacks are required for the diagnosis of SAD (1). Therefore, these patients need not only seasonal but also long-term treatment. It is also claimed that the ages between 18 to 30 are more prone to the disorder. Clinical recommendations for treatment of SAD are light therapy, CBT (cognitive behavioral therapy) and medications (such as SSRIs).



Light therapy uses exhibition of bright fluorescent light. Light intensity is typically between 2,500 to 10,000 lux (19). In this therapy the general tool is a “light box” which diffuses light and block UV rays. The patients’ positioning and the length of the treatment will vary according to the response of the patient. Light therapy is usually given each day after immediately waking and the duration is between 30 to 60 minutes (19). This is a therapy which is considered to be a low risk. However, the patients with sensitivity or have a problem with their eyes should have an ophthalmology examination beforehand. During the therapy patients are free to engage in other activities such as reading, listening to music etc. but still should face to the light source. Dawn stimulation is another way of approaching to this kind of therapy. The dawn stimulation therapy is a conceptual light therapy which uses a much dimmer light (19).

According to recent Cochrane database review the benefit of light therapy in SAD was found to be limited due to methodological differences and small sample size in studies on light therapy (15). In another meta-analysis, authors concluded that the bright light therapy can be a therapy option for SAD patients.



However, in this meta-analysis as in Cochrane review, it was underlined that standardized studies with a larger number of sample size are needed (16). As the meta-analysis of Cochrane database suggests it is not clear whether SSRI's (selective serotonin reuptake inhibitors) are more effective than the placebo. There are limited findings of the difference of the results for light therapy and antidepressant treatments as well (17).

The rhythmic release of melatonin in SAD patients varies seasonally. Agomelatine which is a melatonin agonist, has antidepressant properties through its effects on melatonergic receptors, circadian rhythm stabilization, and serotonin function. Due to these causes, agomelatine has been proposed as a potent treatment, however there are not adequate studies of its efficacy (18).

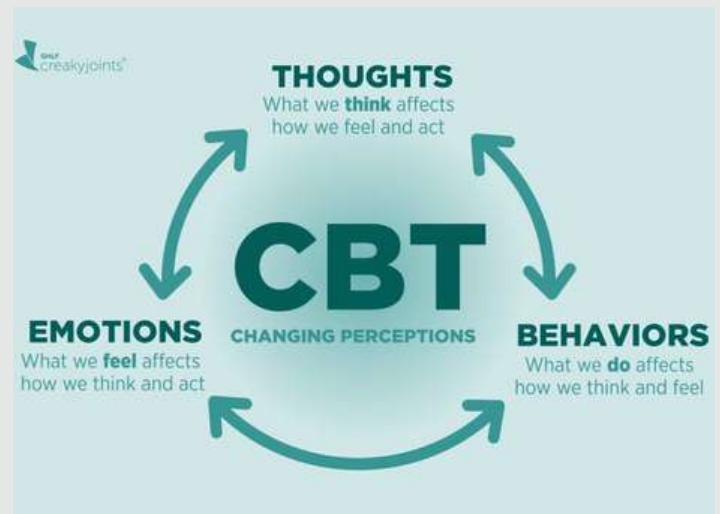
The only drug that is approved for the treatment of SAD is Bupropion. However, it should be remembered that the profitable effects of the drug are for prevention of new episodes (18).

Lifestyle alterations such as being more physically active, increasing the duration of natural light exposure and spending more time outside are also recommended (19).



These treatments are also suggested to prevent the recurrence but the reports are not conclusive (19). Psychotherapy treatment is another theory for SAD since it is used for non-seasonal depressive disorders. Previous studies suggest that cognitive and behavioral factors including automatic thoughts, dysfunctional attitudes, behavioral withdrawal, low rates of positive reinforcement, and rumination (20) play role in SAD, thus cognitive behavioral therapy is considered to be a potential treatment (21).

However, the relative efficacy of light therapy and cognitive behavioral therapy, and the other potential benefits of CBT and light therapy combinations remain unclear (21) and the studies are unsettled (22). Because Seasonal Affective Disorder is a recurring disease by definition, there are attempts to find a prevention to eliminate the next episode of depression (22). The preventive applications are also light therapy, CBT, and antidepressant consumption (22).



Even though, there are many studies that are mentioning SAD and the positive outcomes of treatments used in the disorder, some are criticizing the concept of SAD as a disorder and the management procedures (22). Most of the treatment approaches are based on theories (22) however, these theories may benefit further research.

#### DSM-V CRITERIA FOR SEASONAL AFFECTIVE DISORDER

- Regularly recurring depressive episodes in the fall and winter.
- Remissions in the spring and summer
- At least two prior autumn/winter depressive episodes met the criteris for the major depressive disorder
- Seasonal episodes ournumber non-seasonal ones

## Discussion

The Seasonal Affective Disorder is a subtype of depression. It is a seasonally patterned disorder which is also defined as recurring depressive episodes when an individual is showing depression symptoms during fall or winter.

The studies show that it is a common disorder among northern countries due to the lack of daylight. Therefore, there are findings which supports that this disorder is influenced by extrinsic factors such as light exposure and its effects on circadian rhythm.

To decrease the time of exposure to dark hours, countries set the clocks back according to winter time. In recent years daylight saving time changes has not been implemented in Turkey. This application change is a possible reason that may increase depressive behavioral disorders prevalence such as SAD. This practice may simply cause people to have sleep problems like insomnia, difficulties in the day-to-day life, irritability, and sadness which would influence many individuals' lives adversely. The medical and psychological effects of time difference changes applied in winter on circadian rhythm are also discussed in the article. If these findings are taken into account, the winter time implementation is a crucial practice to make people's lives easier and easeful. For the treatment of the SAD, new perceptions are being reviewed.

The possible treatments which discussed are light therapy with a precise dosage of light exposure at specific times of the day, treatments with SSRI's (selective serotonin reuptake inhibitors), Bupropion (a specific type of antidepressant) which is an approved medication for the treatment of Seasonal Affective Disorder and cognitive behavioral therapy (CBT). However, there are no certain treatment that is accepted to treat the condition perfectly or prevent it's recurrence.

There are also discussions on whether it is caused by genetic inheritance, and linkages to family history however, there are no well-concluded researches. The etiology of the disorder should be researched deeper. Since, there are only theories on the treatment of the disorder and not a specific approach to management further research should be done. The SAD pathophysiology and the definition are not studied detailly. In this field, more studies are needed to explain the pathophysiology and clarify the criteria of the disorder.

# SMITH-LEMLI-OPITZ SYNDROME: DIAGNOSIS AND TREATMENT



**Ege Özmenekşe**

**Keywords:**

*Metabolic Disease,  
Smith-Lemli-Opitz  
Syndrome,  
Cholesterol, 7-  
Dehydrocholesterol*



**Referanslar**

## 1.Introduction

Cholesterol is an essential compound for cellular and physiological function. Smith-Lemli-Opitz Syndrome (SLOS), first described in 1964, is a malformation syndrome due to mutations in the DHCR gene encoding the 7-Dehydrocholesterol Reductase enzyme, which is the last enzyme in cholesterol biosynthesis. This leads to accumulation of 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) in tissues and deficiency of cholesterol.[1] The current methods of diagnosis are highly sensitive and specific. However, methods that are less invasive, easier to implement and cheaper still need to be developed. Therapy is an area of ongoing research, as the molecular pathophysiology gets better understood. This paper will discuss the Smith Lemli Opitz syndrome with an emphasis on its diagnosis and possible therapies.

## 2.Smith-Lemli-Opitz Syndrome and 7-Dehydrocholesterol Reductase Enzyme

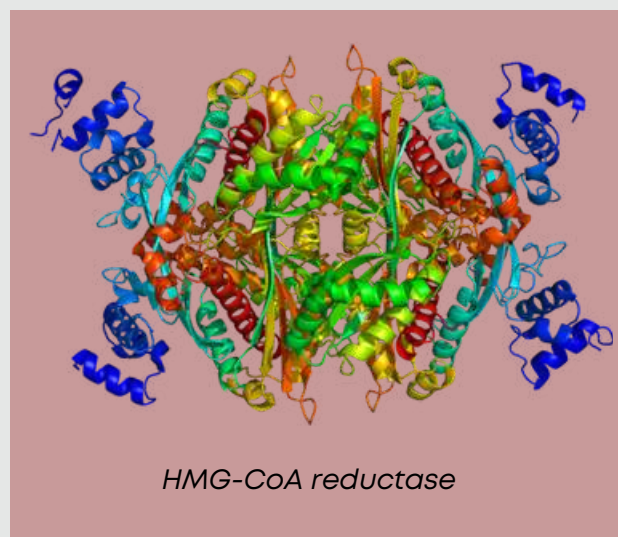
### *a.SLOS and its clinical presentation*

Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) is an autosomal recessive malformation syndrome caused by mutations on the DHCR gene encoding the 7-dehydrocholesterol reductase enzyme, resulting in impairment of cholesterol biosynthesis [1]. SLOS was first described by medical doctors David W. Smith, Luc Lemli and John M. Opitz in 1964 in an article which discusses the cases of three young boys with common facial and genital anomalies and deficient growth, claiming this could be linked to a genetic disorder [2].

SLOS has a very variable phenotype, involving a wide variety of symptoms; growth retardation, failure to thrive, poor feeding dermatological symptoms such as eczema and photosensitivity and neurological symptoms such as holoprosencephaly [1]. There is a near universal presence of autism in all SLOS patients [3]. The clinical severity depends on the mutation, and biomarkers such as dehydrocholesterol and  $\alpha$ -lipoprotein are of prognostic value, whereas life expectancy correlates with initial t-cholesterol [4].

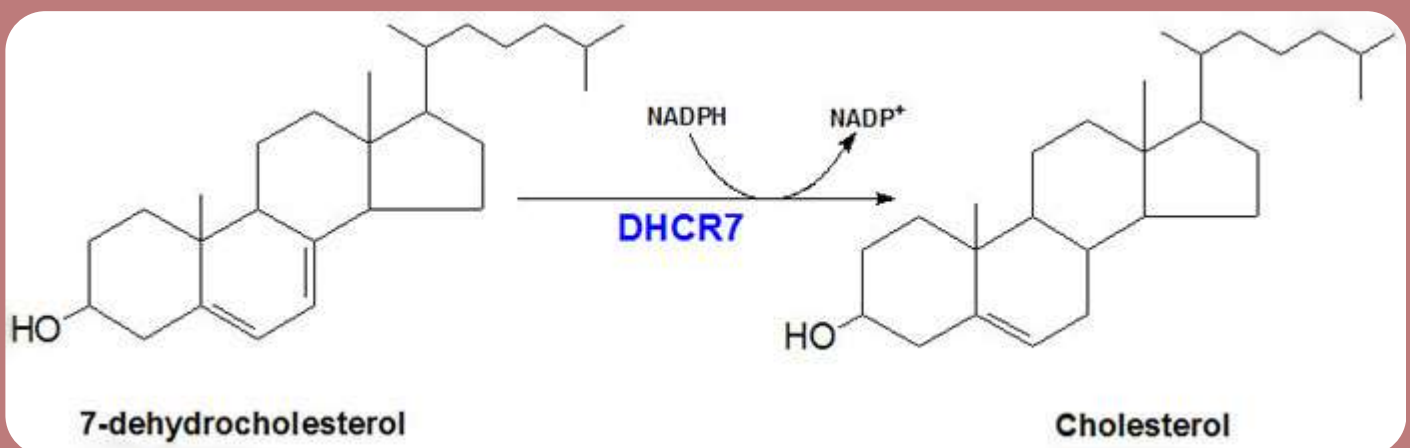
### *b. Cholesterol Metabolism*

Cholesterol is an essential element for the cellular metabolism. In humans, it is supplied through both dietary uptake and endogenous synthesis, which occurs mostly in the ileum and liver. The uptake of cholesterol from the digestive tract occurs through lipoproteins. The biosynthesis starts with the formation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA). This step is important for the regulation of cholesterol biosynthesis, as it is subject to feedback inhibition. The next step involves the production of Mevalonate by the catalysis of HMG-CoA reductase, which is the most regulated step. In the downstream reactions, isoprenoid units are formed and condensed, and the intermediate products can be used in the synthesis of metabolites that serve important purposes in many metabolic functions such as DNA replication or electron transport [5].

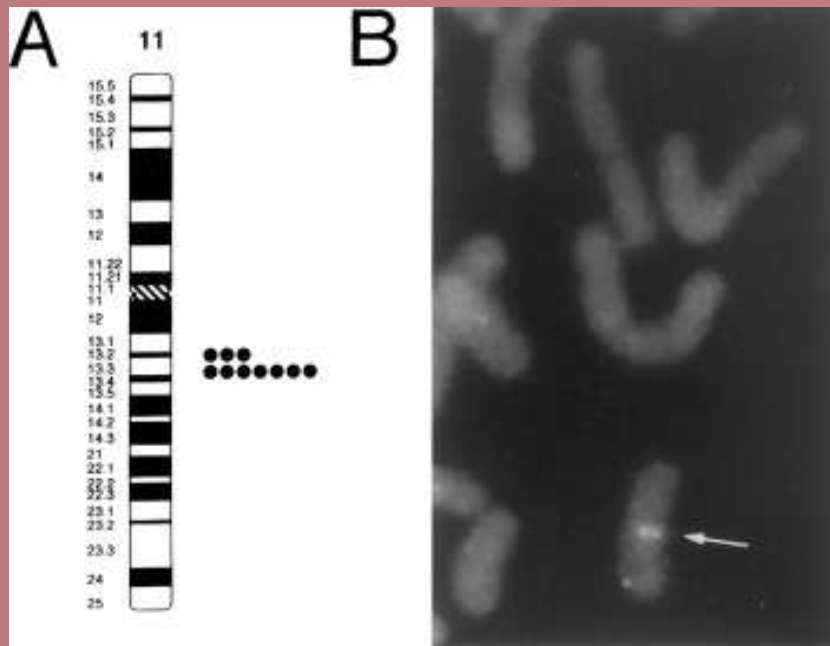


### *c.7-dehydrocholesterol, 7-dehydrocholesterol reductase and the DHCR gene*

The biosynthesis of cholesterol can occur in accordance with two alternative pathways, Kandutsch-Russel or Bloch, depending on whether the reduction of the  $\Delta^24$  bond occurs in the last step or earlier. In the Bloch pathway, it is the last step, deeming Desmosterol the last precursor of cholesterol. In the Kandutsch-Russel pathway, this reduction occurs earlier, and the last precursor of cholesterol is 7-Dehydrocholesterol [6]. In most tissues 7-dehydrocholesterol is also the precursor of vitamin D<sub>3</sub> [7]. Cholesterol is synthesized from 7-dehydrocholesterol through the enzyme 7-dehydrocholesterol reductase [8]. 7-dehydrocholesterol reductase, besides being the last enzyme in the Kandutsch-Russel Pathway of cholesterol synthesis, also regulates the Sonic Hedgehog Signalling pathway, a pathway that is essential in vertebrate embryonic development [9]. In fact, it has been shown that some antipsychotic drugs regulate hedgehog signalling by affecting 7-Dehydrocholesterol Reductase levels. (Matthias Lauth, 2010) Moreover, 7-dehydrocholesterol reductase is also key in regulating the balance between cholesterol and vitamin D production from 7-dehydrocholesterol [10]. 7-DHCR enzyme was proposed to be on the surface of the endoplasmic reticulum (ER), with nine transmembrane domains and eight loops, half of which extend into the cytosol and the other half into the ER lumen. The N terminus is situated in the cytosol, and the C terminus is in the ER lumen [11]. It's been demonstrated that mutations in the transmembrane domains affect protein stability, whereas mutations of the fourth cytoplasmic loop and C-Terminus affect enzymatic activity. It has been proposed that this is the result of a mechanism where the C-Terminus is involved in substrate binding whereas the fourth cytoplasmic loop is involved in recruitment of NADPH+H<sup>+</sup> [12].

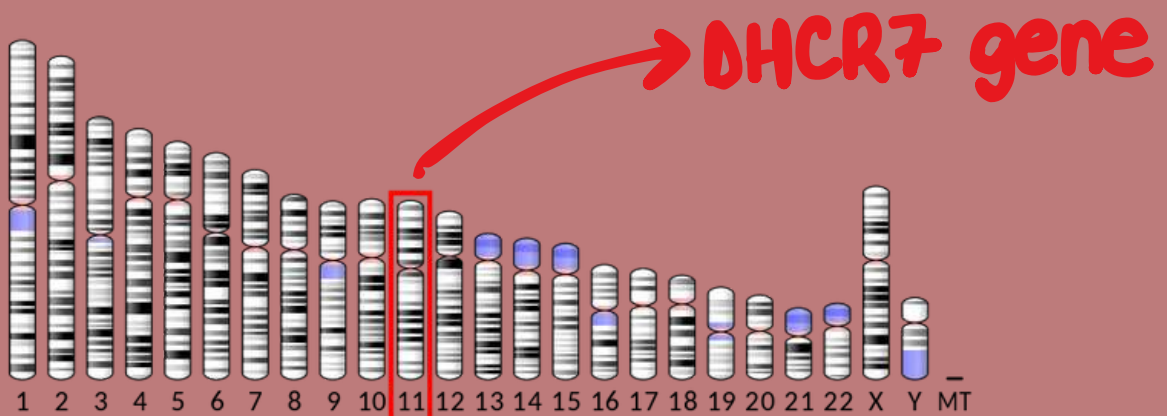






*d. The DHCR Gene and its mutations*

The 7-DHC reductase enzyme is encoded by the DHCR7 gene. It is located on chromosomal region 11q13 and encompasses 1425 base pairs, coding 475 amino acids. It contains 9 exons and 9 introns [13]. There are multiple known mutations of the DHCR gene, and these mutations show varying frequencies according to ethnic background. IVS8.1G>C is the most common amongst West European and North American populations and is associated with a severe phenotype. W151X is most common amongst central and eastern Europeans. T93M is mostly observed in Mediterraneans and R404C is most common amongst Louisiana Cajuns [14]. Novel mutations continue to be identified in different populations. There is a discrepancy between the carrier frequency and the biochemical incidence. This is theorized to be due to high in-utero mortality. The values reported for carrier frequency and incidence vary highly in the literature and are highest for Ashkenazi Jews and Northern Europeans. It is estimated that the in-utero mortality rate is between 42% and 88% [15].



### 3. Methods used for diagnosis

#### a. Biochemical methods

The diagnosis of SLOS is confirmed by high 7-DHC levels. However, carriers cannot be detected with this method, as they have normal biochemical phenotypes. Detection of 7-DHC levels is an area of active research, especially detection from dried samples on paper. In 1996, Guzetta et al. used UV spectrometry on serum that was fresh, frozen and dried on filter paper [16]. UV spectrometry is a technique which utilizes the different absorbance spectra of different compounds for analysis. They were able to identify all SLOS patients in the fresh and frozen plasma group but found that 7-DHC undergoes rapid degradation in dry specimens. Honda et al. [1998] tried the same technique for 7-DHC level determination in plasma and found the method to be sensitive enough for diagnosis. In summary, UV spectrometry is a rapid and cheap method for 7-DHC calculation [17].

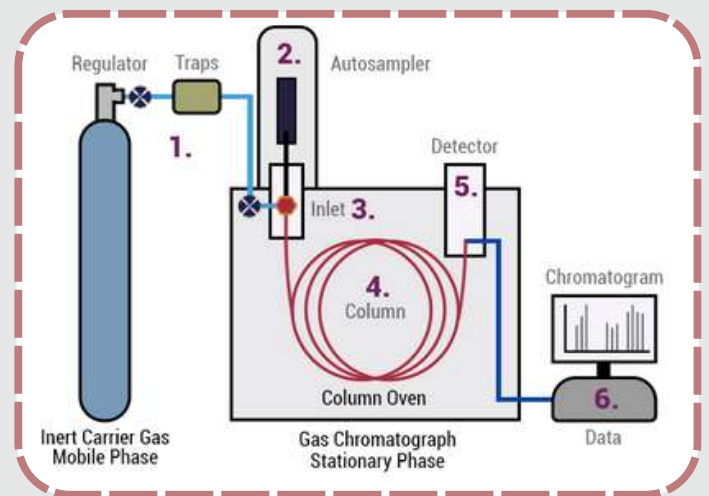
Mass spectrometry is used to determine the ratio of a particle's mass to its electrical charge, which is characteristic of a compound. Many different types of mass spectrometry have been tested for detection of 7-DHC. In an attempt to develop a test for 7-DHC from plasma specimens on filter paper, Zimmerman et al. [1997] used time-of-flight secondary ion mass spectrometry [18]. This is a technique where the compound to be analyzed is first subjected to an ion beam, through which it produces secondary organic ions, which are then analyzed with mass spectrometry. They found the technique to be a candidate for SLOS diagnosis. Paglia et al. [2010] employed another method of mass spectrometry, atmospheric pressure thermal desorption chemical ionization mass spectrometry to identify 7-DHC levels in both dried plasma and blood on filter paper [19].



Tandem Mass Spectrometry

They found that the technique would be more precise combined with tandem mass spectrometry and that its sensitivity needed to be improved. Nonetheless, they were able to identify all SLOS patients, and the method shows promise as a future diagnostic tool. James Pitt [2007] applied mass spectrometry for use on urine samples in a study where the levels of a steroid sulfate with a proposed keto-pregnadien-diol structure were measured [20]. This study used the negative electrospray tandem mass spectrometry method. The results of the SLOS group were well separated from the controls, and this method shows promise for minimally invasive diagnosis of SLOS.

Gas chromatography is another method that is being researched for SLOS diagnosis. Gelzo et al. [2012] used gas chromatography followed by flame ionization detection (GC-FID) to detect cholesterol and 7-DHC levels in dried blood spots [21]. GC-FID shows potential as a rapid and easily implemented method for SLOS detection. Another study utilized gas chromatography in combination with mass spectrometry (GC-MS) in plasma, amniotic fluid and fibroblasts and found that this method was more sensitive, especially in cases of milder SLOS, where 7-DHC levels would be less elevated [22]. Voltammetry was successful in both the detection of 7-DHC levels and the monitoring of its conversion to cholecalciferol from artificial serum [23]. In another study, HPLC was found to be a reliable testing alternative for determining both 7-DHC and vitamin E levels [24].



Gas Chromatography

### b. Genetic Diagnosis

Genetic diagnosis is a highly specific and sensitive method for diagnosis at both the prenatal stage and after birth. However, testing requires the exact SLOS genotype to be known. In 2000, Yu et al. developed a PCR-RFLP assay, and tested DNA obtained from fibroblast cell lines of known SLOS patients and their families as well as healthy subjects for the IVS8-1G>C mutation [25]. They calculated a carrier frequency of 1% for this mutation amongst American Caucasians, and that over sixty per cent of propositi carry this mutation, but no homozygote patients.



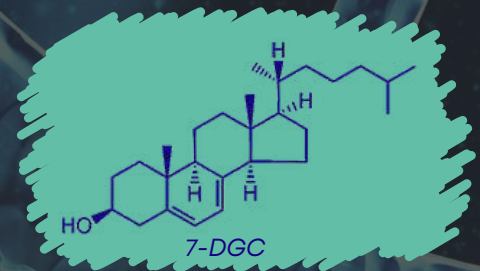
PCR-RFLP

### *c. Diagnosis from Fibroblasts*

In cases where there is no known genotype despite a high suspicion of SLOS, testing can be performed based on the 7-DHC reductase activity of cultured skin fibroblasts. Lund et al. [1996] developed an assay where they measured the conversion of Lathosterol, the immediate precursor of 7-DHC, to 7-DHC [26]. This was achieved by running lipid extracts from the cells on HPLC. It was however concluded that this method was appropriate for diagnosis, but not a measurement of residual activity. In another study, fibroblast cultures were used to identify patients and carriers of SLOS. This was achieved by treating the fibroblast cultures with Lovastatin, which upregulates the enzymes of cholesterol biosynthesis, but to a lesser extent in SLOS patients and carriers than in healthy subjects. Then, the rate of reduction of the C-7 double bond in ergosterol was calculated, which was near absent in SLOS patients and lower in carriers to an extent which is of diagnostic value [27].

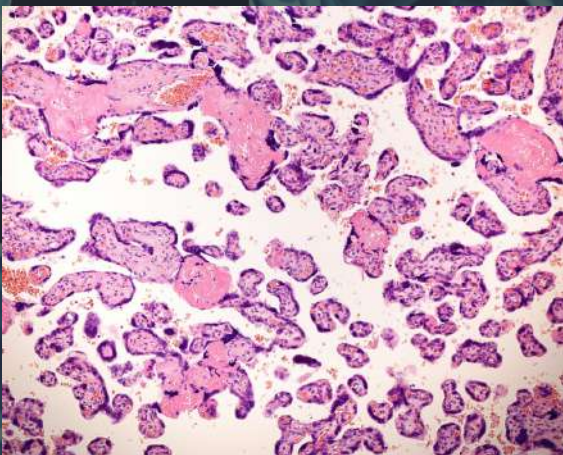
### *d. Prenatal diagnosis*

The gold standard of prenatal SLOS diagnosis is an elevated ratio of 7-DHC to cholesterol or total sterols in chorionic villi or amniotic fluid (AF). However, to confirm this ratio, both costly and invasive methods are involved. There is no widely accepted indication of testing for SLOS in the field, however this is an area of research. Through the analysis of 76 (AF) samples, Haas, et al [2012] recommended that prenatal SLOS testing be performed when a sibling is affected or multiple congenital anomalies are present, especially in case of low maternal serum unconjugated estriol and intrauterine growth restrictions, due to the risk of miscarriage with amniocentesis and costs [28].

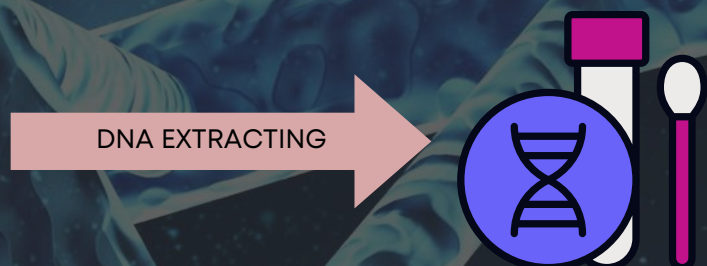


On the other hand, Shinawi et. Al [2005] recommend that low maternal serum unconjugated estriol should be an indication for SLOS testing regardless of congenital anomalies being present [29]. Nowaczyk et. al [2000] report a case where the 7-DHC/total sterol ratio obtained from chorionic villi, despite being higher than average was within the normal limits in a fetus with a milder case of SLOS, emphasizing the difficulties in diagnosis.[30] As previously mentioned, Kelley [1995] found that GC-MS would have more sensitivity compared to other methods for detecting 7-DHC levels in AF [31].

There are ongoing efforts to develop prenatal SLOS testing that is less invasive and expensive. In 2006, Craig et al. developed an algorithm for SLOS risk based on the three biomarkers of Down's syndrome, where they identified five out of six of all SLOS pregnancies in their sample [32]. Those who were screened positive for SLOS were associated with a high risk for fetal pathology, regardless of whether they screened positive for SLOS alone or in combination with other disorders [33]. Another approach taken in this direction is urine testing. Jezela-Stanek et al. found the ratios 7-dehydropregnanetriol/pregnanetriol (7DHPT/PT) and 8-dehydroestriol/estriol (8-DHE3/E3) in maternal urine to be of diagnostic value in the second trimester [34]. 7DHPT/PT was found to be an earlier biomarker than 8-DHE3/E3. Another study in 2007 by Shackleton et al. investigated the ratios of many different dehydrosteroids in maternal urine and found 7-DHPT/PT to be appropriate for prenatal screening between 14 and 22 weeks of gestation [35]. 8-Dehydropregnanetriol/pregnanetriol, 7-Dehydropregnanetriol+8-Dehydropregnanetriol/pregnanetriol and dehydroestriol/estriol were also possible candidates that performed well. Genetic testing is another possibility for prenatal diagnosis. However, it is unlikely to be offered on a routine basis, as testing can only be performed when the specific mutation is known. However, it is a highly definitive method for detection, especially considering the wide range of phenotypes associated with SLOS. Genetic testing is performed on DNA extracted from chorionic villus cells [12]. Waye, et al. [2007] report highly specific and sensitive genetic testing on patients from different ethnic backgrounds and mutations for SLOS using the PCR-ARMS method [36].



*Chorionic villus cells*



## 4. Therapy

### a. Prenatal therapy

Prenatal therapy can be beneficial for SLOS patients, as even though immediate postnatal therapy is also important, it cannot ameliorate in utero defects. In 1999, Irons et al. performed intraperitoneal and intravascular cholesterol enriched FFP injections in three pregnancies with confirmed SLOS diagnoses from the third trimester onwards, which resulted in increase of serum cholesterol levels of fetuses confirmed by cordocentesis [37]. In a mouse study, the ABCA1 gene which has a role in placental transport that is not completely understood, was stimulated by TO901317, an agonist of the liver-X-receptor transcription factors. This led to an increased cholesterol uptake by the fetus, which deems ABCA1 a possible target for gene therapy [38].



### b. Gene therapy

Pasta et al. [2015] applied adenovirus associated vector gene therapy to mice, which was introduced into the cerebrospinal fluid to target the central nervous system specifically. The mice showed an improvement of 7-DHC/Sterol ratio in nervous tissue [39].

### c. Cholesterol and Bile acid supplementation

The literature on cholesterol supplementation is insufficient and inconsistent on its benefits. It is also not yet known whether it is the low cholesterol or the elevated levels of 7-DHC, or both that are harmful. From 1994 onward, Elias et al. [1997] provided six patients, ages of whom range from birth to eleven, with oral cholesterol and bile acid supplementation, and published their results three years later [40]. Improvement in growth developmental progress, infection tolerance, behavior and gastrointestinal symptoms; pubertal progression of pubescent patients and decreased photosensitivity was reported. In another study, supplementation of cholesterol and bile acids was implemented in six patients, including adults alongside pediatric ones. An improvement of the cholesterol level was seen in pediatric patients but not adults. Moreover, both pediatric and adult patients showed behavioral improvements and improved photosensitivity [41].

Starck et al. [1992] ran the first Scandinavian trial on dietary cholesterol supplementation with six pediatric patients, where they reported improvement of photosensitivity and progressive polyneuropathy [42]. A multicenter trial with fourteen patients aging from two months to 15 years old, receiving cholesterol supplementation alone or in combination with bile acid therapy reported improvement of growth and neurodevelopment [43]. A double-masked placebo-controlled cross-over trial on ten pediatric patients reported that there was no difference in behavior between the placebo and treatment groups [44]. Another study investigated fourteen patients receiving cholesterol supplementation over six years, did not show improved developmental progress [45].



*simvastatin*

#### *d.Simvastatin therapy*

Simvastatin is an inhibitor of HMG-CoA, which causes inhibition of downstream reactions, ameliorating elevation of 7-DHC. In mouse models, simvastatin was found to be a good candidate for therapies, as it improved 7-DHC in peripheral and brain tissue. Moreover, it increased the expression of the DHCR gene, which favors the hypothesis that it also improves the biochemical phenotype by promoting residual activity of 7-DHC reductase [46]. Another study applied simvastatin therapy to fibroblast cultures of 47 SLOS, similarly decreased 7-DHC levels and improved sterol levels were reported [47]. There have been multiple clinical trials with SLOS patients, investigating simvastatin therapy in combination with dietary cholesterol supplementation. Szabo et al. [2009] reported that simvastatin and cholesterol therapy has led to improved 7-DHC and cholesterol levels alongside improved gross motor function and behavior [48]. Chan et al. [2009] investigated 12 SLOS patients, nine of whom were on a high-cholesterol diet, and three of whom were on a low-cholesterol diet [49]. Three of the high-cholesterol patients also received simvastatin therapy. They found that a high cholesterol diet reduced cholesterol synthesis and simvastatin with a high cholesterol diet lowered 7-DHC levels more than cholesterol supplementation alone. A high cholesterol diet in combination with simvastatin was recommended for SLOS patients.

A study by Haas et al. [2007] compared the benefits of cholesterol therapy alone and in combination with simvastatin: They reported that both groups had an improvement of the 7-DHC/Cholesterol ratio, however with the former it was due to increased cholesterol, and with the latter due to decreasing 7-DHC [50]. They did not report an improvement in growth and behavior with the simvastatin group. A placebo-controlled study on 23 patients found simvastatin therapy to improve 7-DHC to total sterol ratio and general irritability of patients [51].

#### e. Exchange Transfusion Therapy

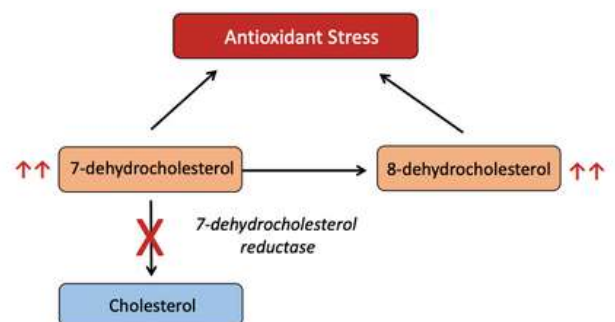
In 1997, Jira et al. aimed to supply cholesterol and remove precursors from the circulation of a 3-month-old patient with SLOS, through repeated exchange transfusions [52]. The patient received eight transfusions in a five month period alongside oral simvastatin. The 7-DHC/cholesterol ratio was significantly improved in this patient. In a later study, Jira et al. [2000] compared exchange transfusion therapy with simvastatin therapy, and found that while the effects of transfusion therapy were immediate and strong, they lasted for three days only [53].



#### f. Antioxidant Therapy

It has been demonstrated that dehydrosterols that accumulate in SLOS patients can also become oxidized and form oxysterols, which is damaging to tissues.[54] It has been hypothesized that this is the cause of low vitamin E levels in SLOS patients, as vitamin E is an antioxidant [24]. In a study on six patients' cholesterol and vitamin E supplementation was administered, half of which showed improved behavior and dermatological symptoms [55]. In a rat model, cholesterol and antioxidant therapy combined, showed promising results in ameliorating retinal degeneration, promoting the hypothesis that the ophthalmological symptoms are due to oxysterols formed [56].

#### Antioxidant Supplementation

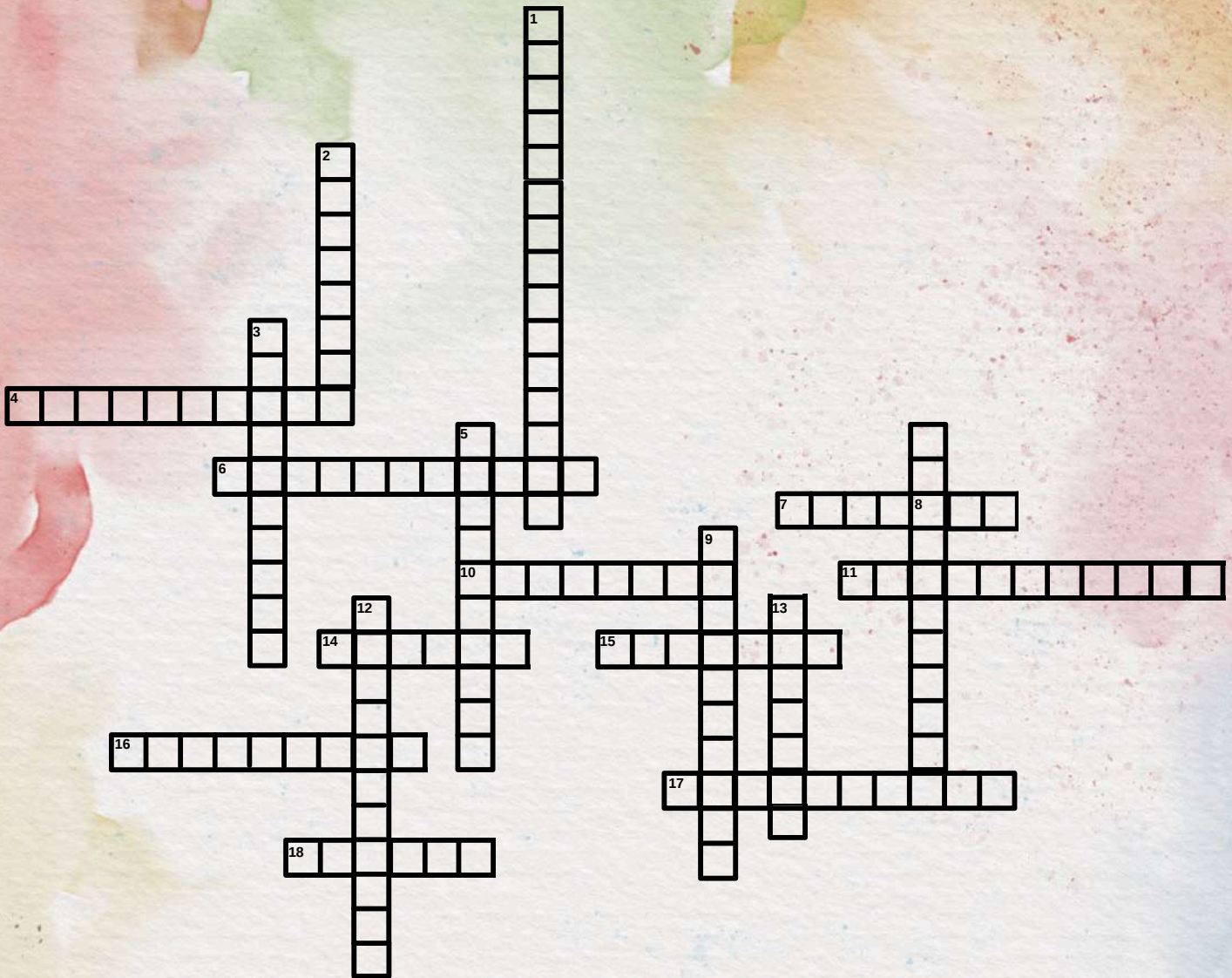




## 5. Discussion

Diagnostic methods for SLOS aim either genetic detection, measurement of cholesterol metabolites (usually 7-DHC) or monitoring of metabolic activity in cultured cells. While there is promising research, there is still a need of SLOS diagnostics that are cheap, minimally invasive, and easy to implement in healthcare facilities. Another challenge in research and development of diagnostic methods is that carriers have normal biochemical profiles, meaning they can be identified only through genetic testing, which requires the exact mutation to be known. While the technique used by Honda et al. [1998] shows great potential for carrier detection, it still requires improvement [27]. Overall, faster and cheaper testing for carrier detection is still in need of development. Despite the variation in different literature, the carrier frequency can be as high as 1/47 in certain populations [15], which makes it a good candidate for neonate and carrier screening programs. Therapy for SLOS is another ongoing area of research, as the fundamental causes of the pathophysiology like cholesterol deficiency, dehydrosterol accumulation or oxysterol formation get better understood. One of the greatest challenges of clinical trials is the difficulty in finding subjects, due to the high in utero mortality. While postnatal therapies can improve the biochemical profile there is conflicting data on their effects on other parameters such as behavior and growth. This could be due to the limitation of cholesterol being involved in pathways regulating embryonic development which can't be compensated in the postnatal stage. Prenatal therapy shows promise in ameliorating the malformations but is an area that needs more research. Similarly, gene therapy, despite a lack of literature, also appears promising. In conclusion, while significant progress has been made in understanding how to treat and diagnose SLOS since the first time it was described in 1964, there is still an important need for research and development in diagnostics and therapeutics.





## ACROSS:

4. Common cause of common cold.
6. An acid-coloring matter from the heartwood; used as a histological stain - stains nuclei
7. Acetylsalicylic acid
10. An arterial blockage, often caused by a blood clot.
11. Life-threatening allergic reaction that needs immediate treatment
14. Friedreich's .../an inherited disorder that causes progressive damage to the nervous system. This can cause movement and sensory symptoms and trouble with walking and gait.
15. Butterfly shaped gland
16. Medical term for nosebleed.
17. Yellowness of the skin due to increased bilirubin in the blood.
18. Tetralogy of ... / a combination of 4 congenital heart defects that affect infants and children

## DOWN:

1. Hardening of arteries caused by a plaque.
2. Syndrome caused by excess glucocorticoids
3. Personality disorder , causes mood swings and unstable relationships.
5. Producing pus
8. Name of the receptors that responsible for the release of  $Ca^{+2}$  from intercellular stores during excitatin-contraction coupling in both cardiac and skeletal muscle tissue
9. Type of single layered ,highly differentiated cells located in renal pelvis , ureters and urethra.
12. Perfect song for CPR (name of the song is written adjacent.)
13. Common name of mono disease (Epstein-Barr virus).



## YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA TOPLULUĞU (YÜTBAT)

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Topluluğu (YÜTBAT) olarak, tıp fakültesi öğrencilerini bilimsel araştırma ve çalışmalarla buluşturan, gönüllülük esasına dayalı bir öğrenci topluluğuyuz. Her yıl yönetim kurulu, gönüllü öğrencilerimizle birlikte, geleceğin doktorlarına bilimsel çalışma yürütme becerilerini geliştiren, bilgilerini ve araştırmalarını paylaşabilecekleri etkinlikler düzenliyor ve öğrencilerimizin kendilerini akademik ve profesyonel anlamda geliştirmeleri için eşsiz fırsatlar sunduğu bir dergi çıkarıyoruz!

Bu yıl YÜTBAT olarak Yeditepe Üniversitesi Tıp Tarihi ve Etik bölümünden Prof. Dr. Elif Vatanoğlu Lutz hocamızla 14 Mart Tıp Bayramını kutlamak amacıyla bir röportaj gerçekleştirdik. 14 Mart Özel yayınımda Elif hocamızla Türk tarihindeki tıp öğrencilerinin direnişini, tıpta paternalistik yaklaşımı ve hasta özerkliğini konuştuk.





Bu yılki dergimizde, tıp fakültesindeki arkadaşlarımızın makalelerine ve araştırma yazılarına yer vereceğiz. Bilimin ve araştırmanın gücünü bir araya getirdiğimiz bu dergimiz, bilimsel araştırmalara ilgi duyan ve bu alanda kendini geliştirmek isteyen tüm tıp fakültesi öğrencilerine hitap ediyor. Öğrencilerimizin yaptıkları araştırmalar, dergimiz aracılığıyla daha geniş bir kitleye ulaşıyor!

Bu dergimizle, bilimsel araştırmaların önemini vurgulamak ve en önemlisi siz arkadaşlarımızın akademik çalışmalarına dikkat çekmek en büyük amacımız! Siz de dergimize katkıda bulunup, değerli araştırmalarınızı ve yazılarınızı bizlerle paylaşın. Hepinizi YÜTBAT ailesinin bir parçası olmaya ve bu heyecan verici yolculukta bizimle birlikte olmaya davet ediyoruz! 📖





## EUROPEAN MEDICAL STUDENTS' ASSOCIATION (EMSA)

EMSA (European Medical Students' Association) yani Avrupa Tıp Öğrencileri Birliği; Avrupa Parlamentosu, WHO (Dünya Sağlık Örgütü), Avrupa Tabipler Birliği, Avrupa Konseyi ve Birleşmiş Milletler tarafından resmi olarak tanınan bir organizasyondur. 30'dan fazla ülke ve 110'dan fazla fakülteden tıp öğrencilerine projeler, çalıştaylar, eğitimler, ulusal ve uluslararası etkinlikler için bir platform sunar. EMSA Yeditepe de bu organizasyonun üyelerinden biridir. EMSA Yeditepe takımı yönetim, yürütme ve denetim kurulları ile asistanlardan oluşmaktadır.



Tıp Eğitimi, Halk Sağlığı, Tıp Bilimi, Tıp Etiği ve İnsan Hakları, Avrupa Entegrasyonu ve Kültür ve Sağlık Politikaları alanlarında çalışmalarını sürdüren 6 farklı "pillar"ımız bulunmaktadır. Tüm pillarlarımız yıl boyunca kendi alanlarıyla ilgili eğlenceli ve öğretici birçok etkinlik gerçekleştirir. Bu yıl EMSA Yeditepe ailesi olarak Kosova, Bulgaristan ve Gazi Üniversitesi ile Twinning Projeleri, seramik heykel yapma atölyesi, karaoke, Dünya Engelliler Günü Standı, Otizm Farkındalık Günü mavi giyinme etkinliği ve Amerika ve Almanya'da uzmanlık söyleşileri gibi pek çok keyifli ve bilgilendirici etkinlik düzenledik.



Bu etkinliklerin düzenlenmesinde rol oynamak ve fakültemizi ulusal ve uluslararası etkinliklerde temsil etmek isteyen tüm arkadaşlarımızı EMSA Yeditepe takımında görev alarak bu ailenin bir parçası olmaya davet ediyoruz!



Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde okuyan her öğrenci EMSA Yeditepe üyesi sayılır. Siz de tüm etkinliklerimize katılarak yeni insanlarla tanışabilir ve birbirinden keyifli anılar biriktirebilirsiniz.





**Tüm duyurularımızı,etkinliklerimizi ve bilgilendirici infografiklerimizi @emsayeditepe Instagram sayfasından takip edebilirsiniz.**

**EMSA mavisıyla kalın ❤️**



# TÜRK TIP ÖĞRENCİLERİ BİRLİĞİ (TÖB)

Değerli okurlar,

Herkese merhaba, ben Nazlı Ece Hüner. Fakültemizde dönem 3 öğrencisiyim. 2023-2024 dönemi Yeditepe Tıp Öğrencileri Birliği Başkanıyım.

Yeditepe Tıp Öğrencileri Birliği yaklaşık 100 aktif üyeden ve totalde de 300den fazla gönüllüden oluşmaktadır. Yeditepe TÖB 90 tıp fakültesini ve 90.000'den fazla tıp öğrencisini temsil eden Türk Tıp Öğrencileri Birliği (TurkMSIC) ulusal yapılanmasına ve 150 ülkeden tıp fakültelerinin bir araya getiren International Federation of Medical Student's Associations (IFMSA)'e bağlı olan bir öğrenci topluluğudur.

Yeditepe TÖB olarak maskotumuz Glo, direktörlerimiz ve gönüllülerimiz ile birlikte 6 çalışma kolu ve 4 destek birimine ayrılmış olarak farkındalık, savunuculuk ve bilgilendirme çalışmalarını gerçekleştirmekteyiz.





### Çalışma Kollarımız:

- Tıp Eğitimi
- Halk Sağlığı
- Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı
- İnsan Hakları ve Barış
- Staj Değişimi
- Araştırma Değişimi

### Destek Birimlerimiz:

- Proje ve Girişimler
- Yayın Destek Birimi
- Bilişim ve Haberleşme
- Kapasite



“Bir Tıp Öğrencisinden Daha Fazlası” mottosu ile çalışmalarımızı yürütürken her yıl yerel çapta onlarca etkinlik düzenliyor ve ulusal çapta çeşitli etkinlik, kongre ve sempozyumlara katılıyor ve düzenlenmesinde rol alıyoruz. Diğer bir yandan, IFMSA İşbirliği ile Staj Değişimi ve Araştırma Değişimi çalışma kollarımız sayesinde her yıl birçok yurt dışı değişim öğrencimizi okulumuzda ağırlıyoruz. Ülke genelinde gerçekleşen Değişim Sınavı’nda başarı gösteren gönüllülerimize çeşitli ülkelerde 1 ay boyunca staj veya araştırma yazma imkanı sunuyoruz. Ayrıca, son iki yılda en çok yurt dışı değişim öğrencisini ağırlayan okul olmanın haklı gururunu yaşıyoruz.



### Bu sene gerçekleştirdiğimiz etkinlikler:

- Tanışma Standı
- Tanışma Toplantısı ve Tanıtım Sunumu
- Dünya HIV/AIDS Günü Standı
- Değişim Sınavı Kayıt Standı
- Pediatri Uzmanlık Söyleşisi
- Dünya Engelliler Günü Standı
- Değişim Sınavı Sunumu



# Öğrencilerden Gelenler

- Yurtdışındaki Tıp Öğrencilerinin Yaşadığı Zorluklar -

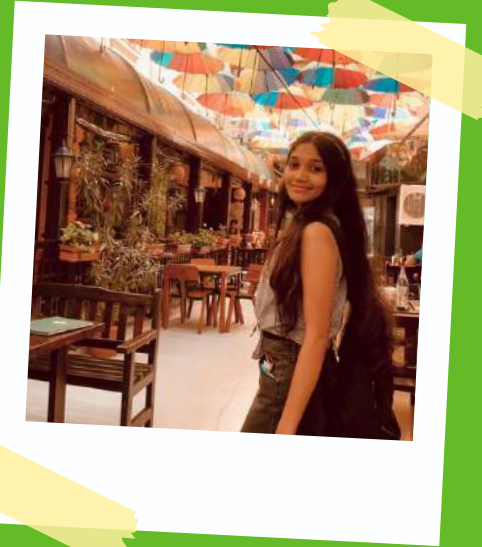
## Sooryagayathri (Bulgaristan)

Medical education and practice in Bulgaria come with a set of unique challenges that impact both students and practicing professionals. From rigorous academic requirements to systemic issues within the healthcare system, navigating these hurdles requires resilience, adaptability, and a commitment to excellence.

For international students, language proficiency in Bulgarian can pose a barrier to effective learning, communication, and integration into the healthcare system. Access to diverse clinical experiences may be limited, particularly in rural areas, impacting students' exposure to various medical specialties and patient populations. Medical education in Bulgaria demands extensive study hours, complex coursework, and high academic standards, placing significant pressure on students to excel.

Bulgaria's healthcare system grapples with challenges such as understaffed hospitals, insufficient medical equipment, and unequal access to care, placing strain on medical professionals. Medical professionals often face financial struggles due to comparatively low salaries, particularly in public healthcare settings, leading to job dissatisfaction and emigration. Long working hours, high patient loads, and emotional demands contribute to burnout and mental health issues among medical professionals, affecting job satisfaction and patient care quality.

Despite the formidable challenges faced by medical students and professionals in Bulgaria, dedication to the medical profession, a collaborative spirit, and a commitment to driving positive change can help overcome these obstacles. By addressing systemic issues, advocating for reform, and prioritizing the well-being of healthcare workers, Bulgaria can cultivate a thriving medical workforce capable of delivering high-quality care to its population.



## **Emina Hodzic (Bosna Hersek)**



Being a medical student in Bosnia and Herzegovina possesses its challenges. In the clinical years, our practical lessons are lacking, despite our teachers' efforts. The reason for that is that patients at the university clinic sometimes refuse to be seen by students. Also, too many students in one group makes it impossible for one student to get enough practice. For example, not every student will get the chance to auscultate an interesting aortic stenosis. Moreover, finding a job after finishing medical university proves to be hard. The reason being not enough workplaces being opened despite the enormous need for doctors in the country. That also leads to doctors that are working to be overwhelmed, which endangers proper patient care. Despite all that, our country harbors one of the smartest and hard-working future doctors who will change the current situation for the better.

## **Nenad Bođanovski- Makedonya**



From my personal experience, medical students and young doctors in Macedonia are facing a lot of problems during their career. There is a lack of practical teaching in clinical subjects and students are usually put in larger groups (which makes studying more difficult), and also there is a lack of motivation from the tutors to work with students. After graduating from university, which takes 6 years if you pass your exams on time, there is an internship for you to be able to take your exam for medical license and after the exam there is another internship (paid) in ambulance or children vaccination for which students can wait for several months.

The biggest problem is getting employed/specialization since there are few spots and a lot of competition. So most people have to choose the other option which is getting private specialization. This means that you pay for your studies during the specialization and you are unemployed at the same time, resulting in a huge financial burden.

## Strahinja Tisma (Sirbistan)

Medical education and practice in Bulgaria come with a set of unique challenges that impact both students and practicing professionals. From rigorous academic requirements to systemic issues within the healthcare system, navigating these hurdles requires resilience, adaptability, and a commitment to excellence.

For international students, language proficiency in Bulgarian can pose a barrier to effective learning, communication, and integration into the healthcare system. Access to diverse clinical experiences may be limited, particularly in rural areas, impacting students' exposure to various medical specialties and patient populations. Medical education in Bulgaria demands extensive study hours, complex coursework, and high academic standards, placing significant pressure on students to excel.

Bulgaria's healthcare system grapples with challenges such as understaffed hospitals, insufficient medical equipment, and unequal access to care, placing strain on medical professionals. Medical professionals often face financial struggles due to comparatively low salaries, particularly in public healthcare settings, leading to job dissatisfaction and emigration. Long working hours, high patient loads, and emotional demands contribute to burnout and mental health issues among medical professionals, affecting job satisfaction and patient care quality.

Despite the formidable challenges faced by medical students and professionals in Bulgaria, dedication to the medical profession, a collaborative spirit, and a commitment to driving positive change can help overcome these obstacles. By addressing systemic issues, advocating for reform, and prioritizing the well-being of healthcare workers, Bulgaria can cultivate a thriving medical workforce capable of delivering high-quality care to its population.









